

Herzinsuffizienz: Carvedilol besser?

r -- Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003 (5. Ju [\[LINK\]](#))

Kommentar: Etzel Gysling

Studienziele

Die Behandlung der Herzinsuffizienz hat sich in den letzten Jahren stark geändert. So galten früher die Betablocker bei diesem Krankheitsbild als kontraindiziert, heute gehören sie zur Standardtherapie. Für einige Betablocker wurde der Nutzen dieser Behandlung gut belegt, jedoch fehlten bis heute Vergleichsstudien. In der vorliegenden Doppelblindstudie verglich man deshalb Carvedilol (DilatrendR) mit Metoprolol (in nichtretardierter Form, z.B. LopresorR), das Erste ein Blocker der adrenergen β_1 - , β_1 - und β_2 -Rezeptoren, das Zweite ein hochselektiver Blocker der β_1 -Rezeptoren.

Methoden

Von 1996 bis 1999 wurden an 15 europäischen Zentren 3'029 Personen (20% Frauen) in die auf mehrere Jahre angelegte Studie aufgenommen. Die Teilnehmenden waren durchschnittlich 62 Jahre alt, bei der Mehrheit bestand eine Herzinsuffizienz NYHA II-III, die mittlere Auswurfraction betrug 26%. Sofern keine Kontraindikation bestand, wurden alle auch mit einem ACE-Hemmer und einem Diuretikum behandelt. Die Dosis beider Betablocker wurde initial sehr niedrig gewählt und allmählich gesteigert; für Carvedilol wurde eine Dosis von 2mal 25 mg/Tag, für Metoprolol eine Dosis von 2mal 50 mg/Tag angestrebt. Als primäre Endpunkte wurden die Gesamtmortalität und die Kombination von Gesamtmortalität und der Hospitalisationsrate (all cause admission) definiert.

Ergebnisse

1'511 Personen erhielten Carvedilol, 1'518 Metoprolol. Die durchschnittliche Studiendauer betrug 58 Monate. In der chronischen Phase betrug die Carvedilol-Dosis durchschnittlich 42 mg pro Tag, die Metoprolol-Dosis 85 mg/Tag. In der Carvedilol- Gruppe starben insgesamt 512 Personen (34%), in der Metoprolol- Gruppe signifikant mehr, nämlich 600 Personen (40%). Die geringere Mortalität unter Carvedilol war bereits nach 6 Monaten Behandlungsdauer festzustellen und bestätigte sich in allen Subgruppenanalysen. Dabei wurde ausschliesslich die kardiovaskuläre Mortalität gesenkt, im nicht-kardiovaskulären Bereich wurde kein relevanter Unterschied gefunden. In Bezug auf den kombinierten Endpunkt (Mortalität + Hospitalisationsrate) fand sich kein nennenswerter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Bei 9 bis 14% der Behandelten trat eine Bradykardie oder eine Hypotonie auf (ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen).

Schlussfolgerungen

Die Studienverantwortlichen folgern, dass Personen mit einer Herzinsuffizienz unter Carvedilol länger leben als unter Metoprolol.

In dieser Studie und in den daraus abgeleiteten Schlussfolgerungen sind elementare Prinzipien einer rationalen Pharmakotherapie bewusst oder unbewusst missachtet worden. Verglichen wurden zwei Substanzen mit sehr unterschiedlicher Kinetik. Obwohl bei beiden untersuchten Betablockern das gleiche Zytochrom- Isoenzym (CYP2D6) von Bedeutung ist, variieren für eine gegebene Dosis die Metoprolol-Plasmaspiegel um das 10- bis 20fache, die Carvedilol-Plasmaspiegel jedoch nur um das 5- bis 8fache. Die verwendete nichtretardierte Form von Metoprolol hat eine mittlere Halbwertszeit von 3 bis 4 Stunden, für Carvedilol beträgt dieser Wert 6 bis 8 Stunden.

Daraus ergibt sich klar, dass sich mit den verwendeten (üblichen) Carvediloldosen eine besser anhaltende Betablockade als mit den (relativ niedrigen) Metoprololdosen erreichen lässt. Dass die Herzfrequenz in der Studie von Carvedilol nicht immer signifikant stärker gesenkt wurde als von Metoprolol, ist wenig aussagekräftig – wahrscheinlich wurde sie ja kaum zum Zeitpunkt der niedrigsten Plasmawerte gemessen. In der Merit-HF-Studie fand sich unter Metoprolol bekanntlich eine signifikante Mortalitätsenkung. In dieser Studie wurde Metoprolol aber als Succinat in retardierter Form gegeben (Beloc® ZOK), die gleichmässige Plasmaspiegel über 24 Stunden sicherstellt. Meine Schlussfolgerung lautet: Die Resultate der COMET-Studie sind irreführend und lassen keinen Vergleich von Carvedilol mit einem adäquat dosierten Metoprolol- Retardpräparat zu.

Etzel Gysling