

Journal für
Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen

**ESC-Kongreß 2003:
Satellitensymposium
"Differenzierte Betablockade
und chronische
Herzinsuffizienz"**

**ESC-Kongreß 2003: Carvedilol - bei
Herzinsuffizienz der Betablocker der ersten
Wahl**

Woisetschläger C

*Journal für Kardiologie - Austrian Journal
of Cardiology 2003; 10 (Supplementum G), 2-7*

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz

www.kup.at/kardiologie

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica

Carvedilol – bei Herzinsuffizienz der Betablocker der ersten Wahl

C. Woisetschläger

Anfang September fand im Rahmen der diesjährigen Jahrestagung der European Society of Cardiology (ESC) ein prominent besetztes Satellitensymposium zum Thema „**Differenzierte Betablockade und chronische Herzinsuffizienz**“ statt. Insbesondere wurden die Vorteile der breiten antiadrenergen Wirkung von Carvedilol gegenüber anderen betablockierenden Substanzen diskutiert. Die deutlichen Überlebensvorteile einer Therapie mit Carvedilol bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz waren ja bereits im Juli im „Lancet“ publiziert worden. Die Präsentation von Daten der sekundären Endpunkte der COMET-Studie zeigte nun neuerlich deutliche Vorteile einer Therapie mit Carvedilol auf.

Durch die Entwicklung von Carvedilol und dessen Einsatz zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz (CHF) wurde ein massiver Paradigmenwechsel eingeläutet. Waren früher die Betablocker bei Herzinsuffizienz kontraindiziert, bilden sie heute einen fundamentalen Eckpfeiler in der modernen Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. Erst die Erkenntnis über die zentrale Rolle des sympathischen Nervensystems bei der CHF führte zu einem Überdenken der Therapieprinzipien. Carvedilol hält in der Gruppe der Adrenozeptoren-

blocker eine Sonderstellung. Im Gegensatz zu anderen Betablockern blockiert Carvedilol die β_1 -, β_2 - und α_1 -Rezeptoren, außerdem wurde über antioxidative, antiproliferative und antiapoptotische Eigenschaften berichtet (Tab. 1, 2; Abb.1).

■ Wesentliche pharmakologische Unterschiede

Prof. Marco Metra, Universität Brescia, Italien, sprach über die Unterschiede einer breiten antiadrenergen und einer selektiven Betablockade. Bisher konnten drei Betablocker in großen, prospektiven, placebokontrollierten Studien zeigen, daß sie das Überleben bei chronischer Herzinsuffizienz verbessern können: Carvedilol, Metoprolol und Bisoprolol. „Allerdings gibt es nur für Carvedilol Daten, die diese Verbesserung des Überlebens für die gesamte Palette an Schweregraden der Herzinsuffizienz belegen. Es lassen sich aber auch klare pharmakologische Unterschiede zwischen diesen drei Substanzen beschreiben“, so Prof. Metra. Carvedilol ist ein umfassender β_1 -, β_2 - und α_1 -Rezeptorblocker mit zusätzlichen antioxidativen, antiproliferativen und antiendothelialen Eigenschaften. Metoprolol und Bisoprolol hingegen sind konventionelle β_1 -selektive Betablocker. Bei der chronischen Herzinsuffizienz hat die chronische Aktivierung des sympathischen Nervensystems negative Effekte auf Herz und Kreislauf und führt zu einer weiteren Verschlechterung der Herzfunktion (Abb. 2). Die durch die prolongierte sympathische Aktivierung ausgelösten pathophysiologischen Effekte werden primär durch die Wirkung von Noradrenalin am β_1 -Rezeptor vermittelt. Die Stimulation der myokardialen und vaskulären β_2 - und α_1 -Rezeptoren kann sich jedoch zusätzlich negativ auf die Progression der Herzinsuffizienz auswirken (Abb. 3). Prof. Metra: „Somit sollte eine umfassendere Blockade des adrenergen Systems Vorteile gegenüber der selektiven β_1 -Blockade bringen.“

Tabelle 1: Effekte von β_2 -Rezeptoren

- Direkt chronotrop, inotrop, cAMP-vermittelt – Bindung an den GS/cAMP Pathway größer als über β_1 -Adrenozeptor, verstärkt durch selektive β -Blockade
 - Newton et al., Circulation 1999
 - Kaumann et al., Circulation 1999
 - Hall et al., Circulation Res 1990
- Hypertrophie, Fibrose, Remodelling
 - Du et al., Circulation 2000
- Antiapoptotisch
 - Communal et al., Circulation 1999
- Arrhythmogen
 - Billman et al., Circulation 1997
- Erleichterung der Noradrenalinfreisetzung (präsynaptisch)
 - Boudreau et al., Am J Physiol 1993

Tabelle 2: Effekte von α_1 -Rezeptoren

- Myokardiale Hypertrophie, Fibrose, Remodelling
 - Simpson & McGrath, J Clin Invest 1983
 - Morgan & Baker, Circulation 1991
- Kardiotoxizität (mit β -Rezeptoren)
 - Mann et al., Circulation 1992
- Arrhythmogen
 - Molina-Viamonte et al., Circulation 1991
- Periphere Vasokonstriktion
 - Leier et al., Circulation 1990
- Renale Hypoperfusion und Natriumretention
 - Smyth et al., Circ Res 1985
 - Hesse et al., Br J Pharmacol 1985

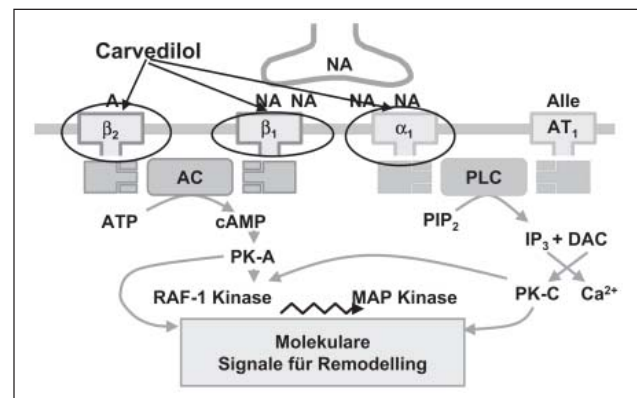


Abbildung 1: Adrenerge Aktivierung führt zu Remodelling über α - und β -Rezeptoren (A = Adrenalin, NA = Noradrenalin)

■ Stärkere Verbesserung der Herzleistung im direkten Vergleich

Im Jahr 2000 publizierten Metra et al. in „Circulation“ eine klinische Studie zur Beurteilung der klinischen Auswirkungen pharmakologischer Unterschiede zwischen zwei Beta-blockern. Carvedilol verbesserte die linksventrikuläre Auswurfraction signifikant besser als Metoprolol. Auch andere wichtige Parameter besserten sich unter Carvedilolgabe mehr als unter Metoprolol. Ein Jahr später wurden diese Daten in einer Metaanalyse von Packer et al. im „American Heart Journal“ bestätigt. Die Autoren analysierten die vier zu jenem Zeitpunkt vorliegenden direkten Vergleichsstudien zwischen Carvedilol und Metoprolol und fanden ebenfalls eine statistisch signifikant deutlichere Verbesserung der linksventrikulären Auswurfraction unter Therapie mit Carvedilol (Abb. 4). Prof. Metra: „Die linksventrikuläre Auswurfraction kann als einer der wichtigsten prognostischen Parameter hinsichtlich Morbidität und Mortalität bei Herzinsuffizienz angesehen werden. Dabei zählen nicht nur Einzelmessungen, sondern auch dynamische Veränderungen, wie wir in einer Analyse von 171 Patienten vor und nach Betablockertherapie zeigen konnten. Patienten mit einer Verbesserung der linksventrikulären Auswurfraction von $\geq 15\%$ hatten eine deutlich bessere Prognose als Patienten mit einer geringeren Verbesserung.“

Das klinische Spektrum der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ist breit. So sind z. B. Patienten nach akutem

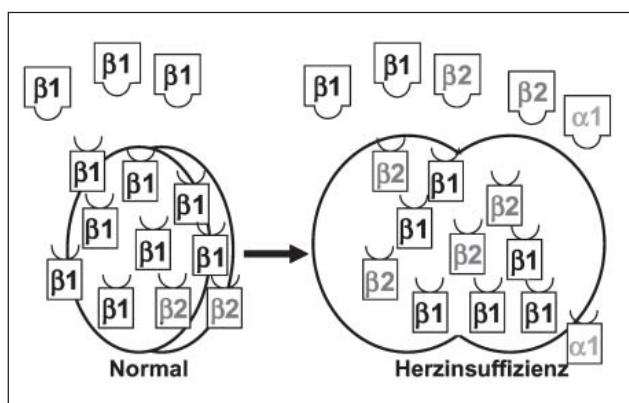


Abbildung 2: Durch die Herzinsuffizienz wird aus dem β_1 -dominierten Herz ein β_1 -/ β_2 -/ α_1 -Herz

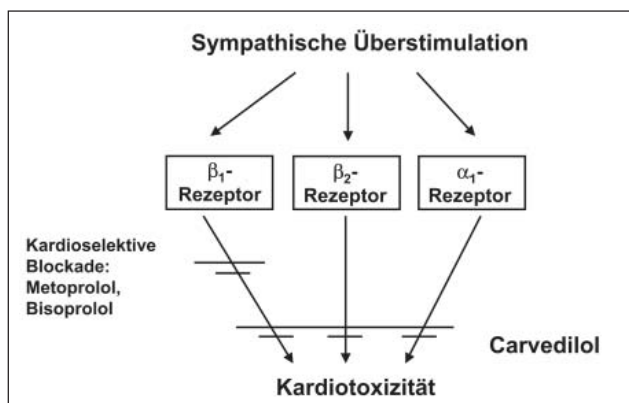


Abbildung 3: Schädigung des Herzens durch chronisch erhöhtes Noradrenalin

Myokardinfarkt einem hohen Risiko für die Entwicklung einer chronischen Herzinsuffizienz ausgesetzt. Auch in diesem Fall scheint die kombinierte Alpha/Betablockade die Phase nach einem Myokardinfarkt deutlich positiv zu beeinflussen. Bereits 1997 zeigte die CHAPS-Studie die hervorragende Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Therapie mit Carvedilol bei Patienten nach Myokardinfarkt. Prof. Henry J. Dargie, Universität Glasgow, Großbritannien, berichtete über die CAPRICORN (CARvedilol Post infaRct SurvIval COntRol in LV Dysfunction)-Studie. „Die CAPRICORN-Studie erweitert die Erkenntnisse aus der CHAPS-Studie. Sie beschreibt den positiven Effekt auf Morbidität und Mortalität einer Langzeittherapie mit Carvedilol bei Patienten nach Myokardinfarkt mit eingeschränkter Linksventrikelfunktion“, so Prof. Dargie.

■ Carvedilol verbessert Prognose auch nach Herzinfarkt

Die CAPRICORN-Studie befaßte sich mit einem Patienten-gut, das bislang von Studien mit Betablockern ausgeschlossen war. Untersucht wurden Patienten nach Myokardinfarkt mit einer linksventrikulären Auswurfraction $\leq 40\%$. Insgesamt wurden 1959 Patienten in die CAPRICORN-Studie eingeschlossen. Alle Patienten hatten innerhalb der letzten 21 Tage vor Einschluß einen akuten Myokardinfarkt erlitten und litten an einer linksventrikulären Dysfunktion. Die Patienten wurden in zwei Therapiegruppen randomisiert: Eine Gruppe erhielt Carvedilol (Startdosis 6,25 mg 2mal täglich, hinauf-titriert bis zur Zieldosis 25 mg 2mal täglich), die andere Placebo, jeweils zusätzlich zur Standardtherapie. Etwa ein Drittel der Patienten wurde mit einem Diuretikum therapiert, 98 % erhielten einen ACE-Hemmer. Primäre Endpunkte waren die Gesamtmortalität und die Kombination aus Gesamtmortalität und kardiovaskulären Spitalweisungen. Zu den sekundären Endpunkten zählten der plötzliche Herztod und Spitalsweisungen wegen Herzinsuffizienz. Das mittlere Follow-up betrug 1,3 Jahre.

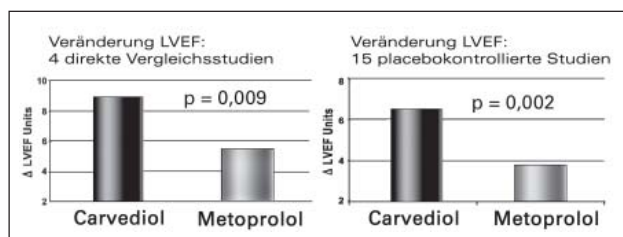


Abbildung 4: Betablocker-Metaanalyse bei Herzinsuffizienz. Stärkere Verbesserung bei Herzinsuffizienz durch Carvedilol; nach [Packer M, Am Heart J 2001; 141: 899–907]

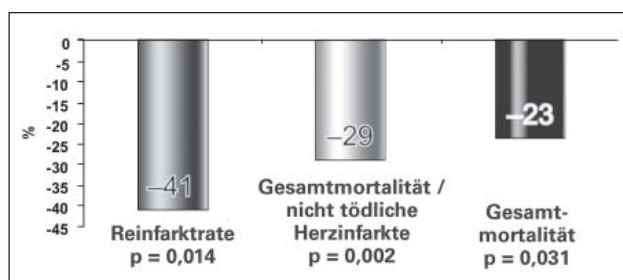


Abbildung 5: CAPRICORN: Hauptergebnisse

Die Ergebnisse der CAPRICORN-Studie erbrachten eine signifikante Senkung der Gesamtmortalität in der mit Carvedilol behandelten Patientengruppe um 23 % ($p = 0,031$). Weiters zeigte sich eine deutliche Abnahme der Reinfarkte um 41 % ($p = 0,014$) (Abb. 5), der Fälle von plötzlichem Herztod um 26 % und der kardiovaskulären Mortalität um 25 % ($p = 0,024$). In einer Substudie mit 24-Stunden-EKG-Untersuchungen ereigneten sich bei den mit Carvedilol behandelten Patienten deutlich weniger Arrhythmien. Die Risikoreduktion für supraventrikuläre Arrhythmien betrug 52 %, jene für ventrikuläre Arrhythmien 63 % (Abb. 6). Die Therapie mit Carvedilol wurde generell gut vertragen, bei 74 % aller Patienten konnte die Zieldosis erreicht werden. Prof. Dargie: „Aufgrund der hervorragenden Ergebnisse in diesem Hochrisikokollektiv erhielt Carvedilol von der FDA im März dieses Jahres die Zulassung zur Reduktion der Mortalität bei Patienten nach Myokardinfarkt mit herabgesetzter Linksventrikelfunktion. Es sollten daher nach Myokardinfarkt und bestehen der linksventrikulärer Dysfunktion sowohl ACE-Hemmer als auch Carvedilol verordnet werden. Das wird auch in den gültigen ESC-Empfehlungen gefordert.“

Prof. Henry Krum, Monash-Universität, Melbourne, Australien, beschäftigt sich seit Jahren mit Betablockade zur Therapie der Herzinsuffizienz. Er spannte einen weiten Bogen über einige weitere klinische Studien mit Carvedilol. „Trotz Empfehlungen der amerikanischen und europäischen kardiologischen Gesellschaften und der gut dokumentierten Vorteile der Betablockade bei der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz werden diese Substanzen immer noch viel zu selten eingesetzt“, so Prof. Krum. Immer wieder zweifeln Ärzte an der Verträglichkeit von Betablockern bei Patienten mit Herz-

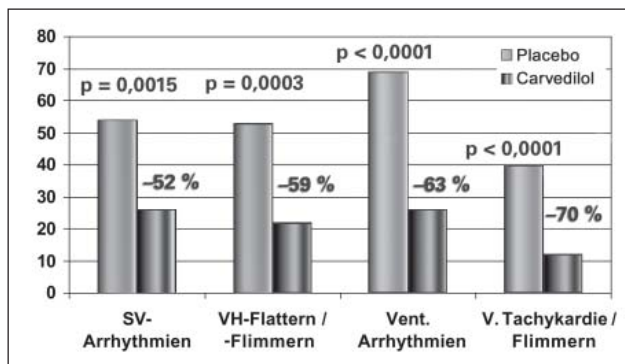


Abbildung 6: Carvedilol nach Herzinfarkt; nach [McMurray et al. AHA 2001]

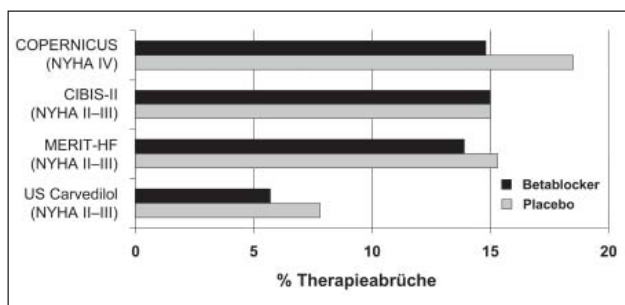


Abbildung 7: Therapieabbruchrate von Betablockern im Vergleich zur Placebogruppe in klinischen Prüfungen nach NYHA-Stadium [COPERNICUS, N Engl J Med 2001; 344: 1651–8; US-Carvedilol, N Engl J Med 1996; 334: 1349–55; MERIT-HF, J Am Med Assoc 2000; 283: 1295–302; CIBIS-II, Lancet 1999; 353: 9–13]

insuffizienz. Diese wurde jedoch im US-Carvedilol Program für Carvedilol, in der MERIT-HF-Studie für Metoprolol und in der CIBIS-II-Studie für Bisoprolol bewiesen. In diesen Studien wurden die Betablocker genauso häufig oder seltener abgesetzt als Placebo (Abb. 7). Prof. Krum: „Auch in der COPERNICUS-Studie setzten weniger Patienten Carvedilol ab als Placebo, obwohl die untersuchten Patienten an schwerer Herzinsuffizienz litten. Hinsichtlich der Verträglichkeit scheinen jedoch Unterschiede zwischen den einzelnen Betablockern zu bestehen. Am Beginn der MERIT-HF-Studie setzten mehr Patienten Metoprolol ab als Placebo.“

Die in der COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomised Cumulative Survival)-Studie untersuchten Patienten litten an schwerer Herzinsuffizienz. Das primäre Ziel dieser Studie war, die Effekte einer Therapie mit Carvedilol auf das Überleben zu untersuchen. Nie zuvor war bisher eine Patientengruppe mit so schwerer Herzinsuffizienz in eine Studie mit einem Betablocker eingeschlossen worden. In der multizentrischen, multinationalen, doppelblinden und randomisierten COPERNICUS-Studie wurde Carvedilol vs. Placebo bei Patienten mit einer Standardtherapie für chronische Herzinsuffizienz untersucht.

In mehr als 20 Ländern wurden insgesamt 2289 Patienten mit Klinik einer schweren chronischen Herzinsuffizienz (Dyspnoe und/oder Müdigkeit in Ruhe oder nach minimaler Anstrengung während zumindest der letzten beiden Monate), die linksventrikuläre Auswurfraction lag bei $< 25\%$, eingeschlossen. Der primäre Endpunkt war die Gesamtmortalität ohne Rücksicht auf die Ursache. Die mittlere Beobachtungsdauer betrug 10,4 Monate. In der Placebogruppe ereigneten sich während des Beobachtungszeitraumes 190 Todesfälle, in der mit Carvedilol behandelten Patientengruppe starben 130 Patienten. Das bedeutet eine Risikoreduktion für die Gesamtmortalität um 35 % bei den mit Carvedilol behandelten Patienten im Vergleich zur Placebogruppe ($p = 0,0014$).

Diese Effekte zeigten sich quer durch das gesamte Studienkollektiv und waren unabhängig von Alter, Geschlecht, Ursache der Herzinsuffizienz und linksventrikulärer Auswurfraction. Die positiven Effekte konnten sogar bei Patienten beobachtet werden, die einen rezenten Spitalsaufenthalt oder eine kardiale Dekompensation hinter sich hatten, und bei Patienten mit extrem schlechter Herzfunktion. Die jährliche Mortalitätsrate von 19,7 % in der Placebogruppe unterstreicht die Schwere der Erkrankung im untersuchten Patientengut.

Eine Therapie mit Carvedilol bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz hat einen deutlichen Einfluß auf die Volksgesundheit. Behandelt man 1000 Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz mit Carvedilol über ein Jahr, so hat man damit etwa 70 Leben gerettet. Daraus ergibt sich eine „number needed to treat“ (NNT) von 15; so viele Patienten muß man ein Jahr lang mit Carvedilol behandeln, um ein Leben zu retten (Abb. 8).

Die COPERNICUS-Studie zeigt aber auch einen anderen Vorteil einer Therapie mit Carvedilol. Der klinische Benefit setzt sehr früh, mitunter bereits nach zwei Wochen Therapie ein. In der COPERNICUS-Studie wurden die Patienten während der ersten acht Wochen zweiwöchentlich kontrolliert und hinsichtlich Mortalität, Spitalsaufnahmen und Therapieabbrüchen analysiert. Man hatte Angst, daß eine Betablockade bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz Probleme bringen könnte. Im Gegenteil dazu zeigte sich eine schnelle

Verringerung sowohl der Symptome als auch der Spitalweisungen und der Todesfälle (Abb. 9).

Die Verträglichkeit von Carvedilol in diesem schwer herzinsuffizienten Krankengut war ausgezeichnet. In den ersten acht Wochen der Therapie wurde über gleich viele Nebenwirkungen berichtet wie unter Placebo. In der gesamten Studiendauer kam es in der Carvedilolgruppe zu weniger Therapieabbrüchen als in der Placebogruppe ($p = 0,02$). Interessant sind auch die Einflüsse einer Therapie mit Carvedilol auf den Blutdruck der in die COPERNICUS-Studie eingeschlossenen Patienten. Während es lediglich bei den Patienten mit den höchsten Ausgangswerten für den systolischen Blutdruck > 125 mmHg zu einer signifikanten Blutdrucksenkung kam, zeigte sich in der Gruppe mit den niedrigsten systolischen Ausgangswerten von 85–95 mmHg ein Anstieg des systolischen Blutdruckwertes um durchschnittlich 6 mmHg (Abb. 10). Somit scheint die öfter geäußerte Angst vor übermäßiger Blutdrucksenkung bzw. symptomatischer Hypotension bei Herzinsuffizienzpatienten mit normalen oder niedrigem Ausgangsblutdruck unbegründet und sollte nicht dazu führen, die Einleitung der Therapie mit Carvedilol zu verzögern oder dem Patienten vorzuenthalten.

Prof. Willem J. Remme, „STICARES“ Cardiovascular Research Foundation, Rhooon-Rotterdam, Niederlande, präsentierte die Ergebnisse der CARMEN-Studie. Prof. Remme: „Während der Gebrauch von Betablockern nach akutem Myokardinfarkt und bei Patienten mit schwerer CHF zunimmt, ist die Verordnungspraxis bei Patienten mit milder CHF noch eher dürftig. Vermutlich wird bei solchen Patienten der klinische Zustand von den behandelnden Ärzten oft als zu wenig schlecht erachtet, um zusätzlich mit der Betablockade zu beginnen.“ Das kardiale Remodelling ist generell ein Alarm-signal und wird mit der Progression der CHF in Zusammenhang gebracht. Frühere Studien mit ACE-Hemmern zeigten eine Verringerung der Dilatation des linken Ventrikels. Bei Zugabe von Carvedilol zur ACE-Hemmer-Therapie zeigten sich eine signifikante Erhöhung der Auswurf-fraktion und eine Abnahme der linksventrikulären Volumina.

■ Ist der Remodellingprozeß am Herzen reversibel?

Die CARMEN-Studie war eine kontrollierte, prospektive, doppelblinde, randomisierte Untersuchung zur Evaluierung des Effektes der Kombination Carvedilol/Enalapril vs. den einzelnen Substanzen Carvedilol oder Enalapril bei Patienten mit milder CHF. Die Studie wurde an 65 Zentren in 13 europäischen Ländern durchgeführt. Primäres Ziel war die Untersuchung des Effektes der einzelnen Therapiestrategien auf das linksventrikuläre Remodelling. Der Therapieerfolg wurde anhand serieller Bestimmungen des linksventrikulären end-systolischen Volumensindex (LVESVI), ein echokardiographisch zu erhebender Marker für den Grad des Remodellings, gemessen. Alle Untersuchungen wurden auf Videoband aufgezeichnet und in einem zentralen Echolabor ausgewertet. Die Untersuchungen erfolgten vor Therapiebeginn sowie nach 6, 12 und 18 Monaten. In den drei Therapiegruppen wurde entweder die Kombination von Carvedilol und Enalapril oder die jeweilige Monotherapie mit Placebozugabe

hinauftitriert. Carvedilol wurde in den Dosierungen 3,125 mg, 6,25 mg, 12,5 mg, 25 mg oder 50 mg 2mal täglich, Enalapril in den Dosierungen 2,5 mg, 5 mg oder 10 mg verabreicht. Insgesamt wurden 479 Patienten in die Intention-to-treat-Analyse aufgenommen. Das mittlere Alter der Patienten betrug 62,3 Jahre, knapp über 80 % waren Männer. Etwa zwei Drittel der Patienten hatten bereits einen ACE-Hemmer erhalten, dieser wurde jedoch vor Studienbeginn ausgeschlossen. Der Prozentsatz der Patienten, die bereits Betablocker erhalten hatten, lag wesentlich niedriger, bei unter 6 %.

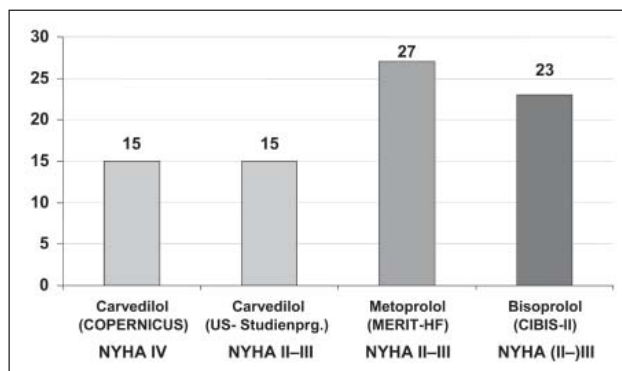


Abbildung 8: Herzinsuffizienz: Number Needed to Treat; nach [Böhm M, Therapiehandbuch Carvedilol, Thieme Verlag, Stuttgart, 2001; p. 114]

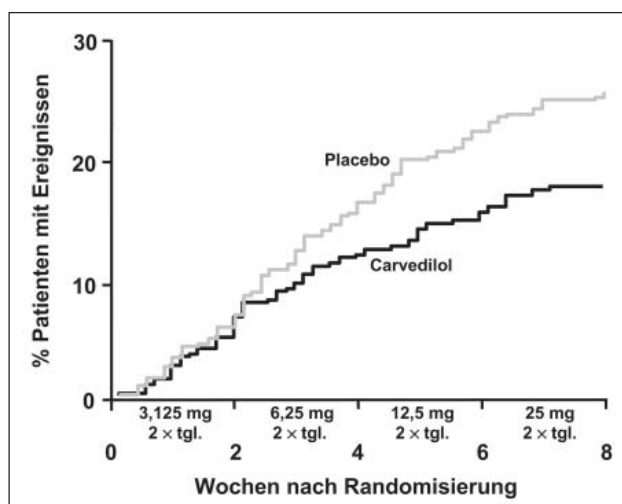


Abbildung 9: COPERNICUS: frühe Wirksamkeit (Tod, Hospitalisierung oder Therapieabbruch während der ersten 8 Wochen); nach [Krum H et al., J Am Med Assoc 2003; 289: 712–8]

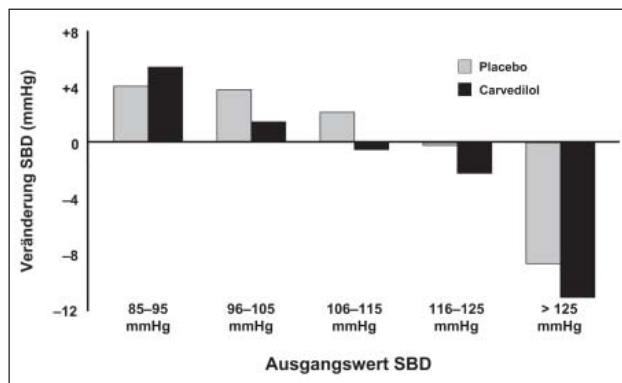


Abbildung 10: COPERNICUS: Therapieeinfluß auf den Blutdruck (Veränderung des systolischen BD nach Auftitration in Subgruppen nach Ausgangswert); nach [Rouleau JL et al., J Am Coll Cardiol 2002]

In der Gruppe unter Kombinationstherapie mit Carvedilol und Enalapril fand sich eine statistisch signifikant deutlichere Reduktion des LVESVI als in der Gruppe mit Enalapril-Monotherapie. Die mit Carvedilol-Monotherapie behandelten Patienten zeigten ebenfalls eine deutlichere Reduktion des LVESVI als die mit Enalapril behandelten Patienten, diese Reduktion gegenüber der anderen Therapiegruppe war jedoch nicht statistisch signifikant. Allerdings zeigte sich ein deutlicher Trend hinsichtlich einer besseren Wirksamkeit von Carvedilol. Beim Vergleich der einzelnen Therapiegruppen hinsichtlich der Veränderung des LVESVI gegenüber der Baseline zeigten sowohl die Kombination von Carvedilol mit Enalapril ($p < 0,0001$) als auch Carvedilol alleine ($p < 0,05$) statistisch signifikante Verringerungen. In der Enalapril-Gruppe konnte kein signifikanter Unterschied zur Baseline nachgewiesen werden (Abb. 11). Prof. Remme: „Die Ergebnisse der CARMEN-Studie zeigen, daß die Kombination von Carvedilol mit Enalapril zu einer signifikanten Regression des linksventrikulären Remodellings führt. Bei allen mit Carvedilol behandelten Patienten, sei es als Monotherapie oder in Kombination mit Enalapril, konnte eine Rückbildung des Remodellingprozesses nachgewiesen werden. Dies gilt nicht für die Monotherapie mit Enalapril.“

Hinsichtlich Verträglichkeit gab es keine wesentlichen Unterschiede in den drei Therapiegruppen. Die Initiierung einer Therapie mit Carvedilol war auch vor Beginn einer ACE-Hemmer-Therapie problemlos. Prof. Remme: „Die Ergebnisse der CARMEN-Studie bestätigen die bestehenden

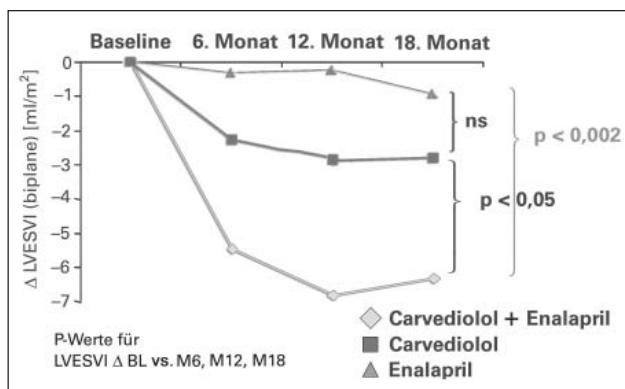


Abbildung 11: CARMEN: primärer Endpunkt: Vergleich der Therapiemaßnahmen

Tabelle 3: Ein- und Ausschlusskriterien der COMET-Studie

Einschlusskriterien

- Patienten mit milder, mittelschwerer oder schwerer CHF (NYHA II-IV)
- Patienten unter stabiler Therapie mit Diuretika für mindestens 2 Wochen
- Patienten mit ACE-Hemmer-Therapie zumindest während der letzten 4 Wochen
- Linksventrikuläre Auswurf-fraktion $\leq 35\%$
- Zumindest ein Spitalsaufenthalt wegen kardiovaskulärer Probleme in den letzten 2 Jahren

Ausschlusskriterien

- CHF-Therapiebeginn mit einer neuen Substanzklasse in den letzten 2 Wochen vor Randomisierung
- Therapie mit β - oder α -Blockern in den letzten 2 Wochen vor Randomisierung
- Therapie mit einer inotropen Substanz i.v., einem Kalziumantagonisten oder Amiodaron > 200 mg/Tag
- Myokardinfarkt, herzchirurgischer Eingriff oder Angioplastie in den letzten zwei Monaten vor Studienbeginn
- Kontraindikation gegen Carvedilol oder Metoprolol

Therapierichtlinien für die CHF. Es gibt nun weiteren Rückhalt für den Nutzen einer frühen Initiierung einer Kombinationstherapie mit Carvedilol und einem ACE-Hemmer bei Patienten mit milder CHF. Entgegen der derzeit noch oft geübten Praxis sollte daher kein Herzinsuffizienzpatient längere Zeit auf einer ACE-Hemmer-Monotherapie belassen werden, auch bzw. gerade wenn der Zustand des Patienten stabil und zufriedenstellend ist. Die Standardtherapie der Herzinsuffizienz sollte, wann immer möglich, aus einer Kombinationstherapie von ACE-Hemmung und Betablockade bestehen.“

COMET: direkter Mortalitätsvergleich zeigt hochsignifikante Unterschiede

Die jüngsten Daten zu Carvedilol in der Behandlung der CHF stammen aus der COMET-Studie (Carvedilol Or Metoprolol European Trial). Diese Untersuchung ist die größte und am längsten andauernde Studie zum Thema Herzinsuffizienz. Insgesamt wurden 3029 Patienten in die COMET-Studie eingeschlossen und im Mittel über 58 Monate nachverfolgt. Prof. Philip A. Poole-Wilson berichtete über Hintergründe, Ergebnisse und Folgen der COMET-Studie. Poole-Wilson: „Die COMET-Studie wurde entworfen, um abzuklären, ob unter der kombinierten Alpha/Betablockade mit Carvedilol im direkten Vergleich mit dem konventionellen, kardio-selektiven Betablocker Metoprolol die Mortalität stärker gesenkt wird. Eingeschlossen wurden Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II-IV“.

Die COMET-Studie wurde in 317 Zentren in 15 Ländern durchgeführt. Die eingeschlossenen Patienten (Ein- und Ausschlusskriterien siehe Tabelle 3) wurden in einen von zwei Therapiearmen randomisiert. Eine Gruppe erhielt Carvedilol (Startdosis 3,125 mg 2mal täglich, hinauf titriert zur Zieldosis 25 mg 2mal täglich), die andere Gruppe Metoprolol (Startdosis 5 mg 2mal täglich, hinauf titriert zur Zieldosis 50 mg 2mal täglich), jeweils zusätzlich zur laufenden Standardtherapie. Die primären Endpunkte waren Gesamtmortalität und eine Kombination aus Gesamtmortalität und Spitalweisung jeglicher Ursache. Das Follow-up wurde definitionsgemäß so lange durchgeführt, bis 1020 tödliche Ereignisse aufgetreten waren. Die Analyse wurde nach „intention to treat“ durchgeführt. Die mittlere linksventrikuläre Auswurf-fraktion lag bei 26 %, das mittlere Alter bei 62 Jahren. Die

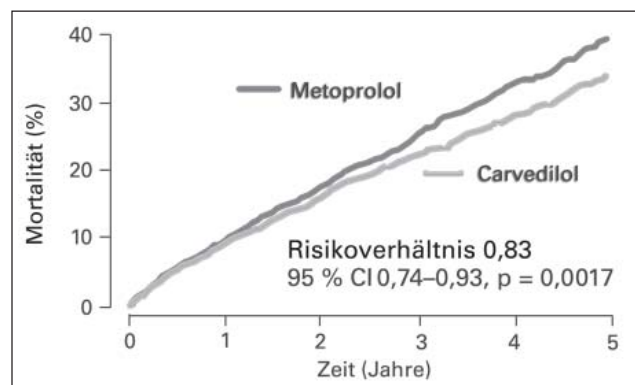


Abbildung 12: COMET-Studie: Primärer Endpunkt Mortalität; nach [Poole-Wilson P et al. Lancet 2003; 302: 7-13]

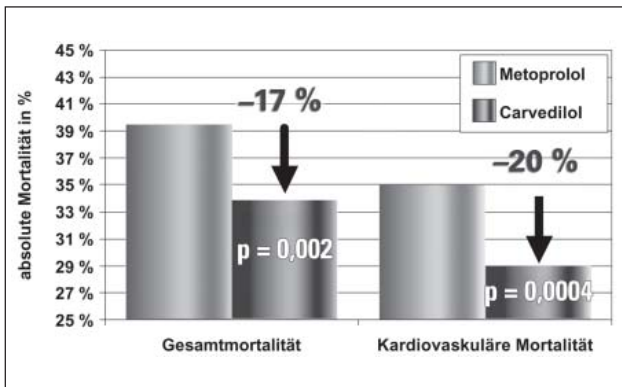


Abbildung 13: COMET-Studie: Unterschiede in der Mortalität, Carvedilol vs. Metoprolol; nach [Poole-Wilson, ESC, Wien, 2. 9. 2003]

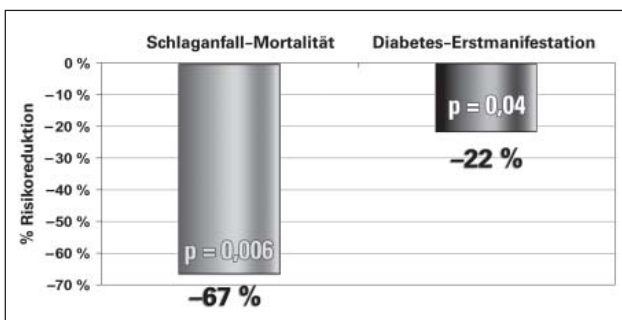


Abbildung 14: Risikoreduktion durch Carvedilol im Vergleich zu Metoprolol; nach [Poole-Wilson, ESC, Wien, 2. 9. 2003]

Gesamtmortalität betrug in der Carvedilol-Gruppe 34 %, in der Metoprolol-Gruppe 40 %. Das entspricht einer Risikoreduktion von 17 % ($p = 0,0017$) für Carvedilol im Vergleich zu Metoprolol (Abb. 12). Diese Reduktion der Gesamtmortalität war in allen prädefinierten Subgruppen konsistent. Das Auftreten des kombinierten Endpunktes (Gesamtmortalität

und Spitalseinweisung jeglicher Ursache) unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Therapiegruppen. Poole-Wilson: „Das zeigt, daß die positiven Effekte von Carvedilol in der COMET-Studie hauptsächlich durch die Vorteile in der Mortalität bestimmt werden.“ Verträglichkeit und Therapieabbrüche waren in den beiden Gruppen vergleichbar. Der Überlebensvorteil von Carvedilol gegenüber Metoprolol läßt sich mit 1,4 Jahren beziffern.

In Wien wurden nun neue Ergebnisse von sekundären Endpunkten präsentiert. Für die kardiovaskuläre Mortalität ergab sich unter Therapie mit Carvedilol eine Risikoreduktion um 20 % ($p = 0,0004$) gegenüber Metoprolol (Abb. 13).

Noch eindeutiger fiel der Vorteil bei der Verhinderung von tödlichen Schlaganfällen aus. Für die Todesfälle wegen Schlaganfall ergab sich unter Therapie mit Carvedilol eine Risikoreduktion von 67 % ($p = 0,006$) gegenüber Metoprolol. Auch das Risiko, frisch an einem Diabetes mellitus zu erkranken, lag in der Carvedilol-Gruppe um 22 % ($p = 0,04$) niedriger als in der Metoprolol-Gruppe (Abb. 14). Prof. Poole-Wilson: „Diese Daten für die sekundären Endpunkte der COMET-Studie zeigen einmal mehr die deutlichen Vorteile einer Therapie mit Carvedilol gegenüber einer mit Metoprolol bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz auf. Zusammen mit den überlegenen Überlebensvorteilen, die durch den primären Endpunkt bereits gezeigt wurden, wird nun noch deutlicher, daß eine Therapie mit Carvedilol mehr Menschenleben retten kann. Wir erwarten uns einen deutlichen Einfluß der COMET-Ergebnisse auf die klinische Praxis.“

Literatur beim Autor

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Christian Woisetschläger

a. ö. Krankenhaus St. Pölten, I. Medizinische Abteilung
Probst-Führer-Straße 4, 3100 St. Pölten

E-Mail: woisini@aon.at

ANTWORTFAX

JOURNAL FÜR KARDIOLOGIE

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement
(mindestens 6 Ausgaben) zum
Preis von € 60,- (Stand 1.1.2011)
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at/buch_cd.htm
