

## COMET-Studie

# Welchen Betablocker bei Herzinsuffizienz?

Metoprolol-Succinat, Carvedilol und Bisoprolol sind bei Herzinsuffizienz zugelassen.

In der COMET-Studie senkt Carvedilol die Mortalität deutlicher als Metoprolol.

Leider wurde Metoprolol als Tartrat eingesetzt und unterdosiert. Ein Vorteil für Carvedilol gegenüber etablierten Betablocker-Regimen bleibt daher unbewiesen.

Der Paradigmenwechsel, Betablocker bei Herzinsuffizienz anzuwenden, vollzog sich in den 90er Jahren. Eine Lebensverlängerung wurde ab 1999 durch Veröffentlichung von drei großen doppelblinden randomisierten Placebo-kontrollierten Studien untermauert, die eine relative Risikoreduktion von 34–35 Prozent nachwies. CIBIS-II belegte für Bisoprolol, MERIT-HF für Metoprolol-Succinat und COPERNICUS für Carvedilol den Nutzen. Dass der positive Effekt nicht auf alle Betablocker im Sinne eines Gruppeneffektes übertragbar ist, zeigten die negativen Ergebnisse der BEST-Studie mit Bucindolol.

Die im Juli 2003 veröffentlichte COMET-Studie zeigt eine Mortalitätsreduktion von relativ 15 Prozent und absolut 1,7 Prozent in 4,8 Jahren unter Carvedilol gegenüber Metoprolol. 17 Patienten („number needed to treat“) müssten in dieser Zeit mit Carvedilol behandelt werden, um einen Todesfall zu verhindern. Die Überlebenszeit-Kurven driften deutlich auseinander, Subgruppenanalysen favorisieren eindeutig Carvedilol. Die COMET-Studie vergleicht doppelblind, randomisiert 2x25 mg Carvedilol mit 2x50 mg Metoprolol (unretardierte Tartrat-Galenik) bei symptomatischer Herzinsuffizienz NYHA II und III in Bezug auf Gesamtmortalität (primärer Endpunkt) und Gesamtmortalität plus Krankenhauseinweisungen (primärer kombinierter Endpunkt). Über 300 Zentren in 15 europäischen Ländern nehmen teil. Die Rekrutierung erfolgt von Dezember 1996 bis

Januar 1999, die Nachbeobachtung bis November 2002. Insgesamt werden 3029 Patienten randomisiert, nur wenige scheiden vorzeitig aus. Bei 50 Prozent liegt eine KHK vor, 99 Prozent nehmen einen ACE-Hemmer und 92 Prozent ein Diuretikum ein. Die Auswertung erfolgt nach dem „intention-to-treat“-Prinzip. Nach einer Titrationsphase wird als durchschnittliche Tagesdosis 42 mg Carvedilol und 85 mg Metoprolol erreicht. Über die Begleitmedikation und ihre Änderung im Studien-Verlauf erfährt man leider nichts. Zudem ist nicht ersichtlich, wie viele Patienten gescreent wurden. Wie repräsentativ und übertragbar die Ergebnisse sind, ist deshalb schwer abzuschätzen. Bei der großen Anzahl beteiligter Prüfzentren hätte die Rekrutierung schneller vonstatten gehen müssen. Viele potentielle Studienpatienten dürften nicht aufgenommen, das Kollektiv somit selektioniert sein.

Großer Mangel der COMET-Studie ist die unzureichende Zieldosis des Metoprolols. Zum Zeitpunkt der Studien-Konzeption hätte aufgrund der MDC-Studie, einer kleinen randomisierten Placebo-kontrollierten Studie, die für unretardiertes Metoprolol-Tartrat (Tagesdosis im Mittel 108 mg/d) bei Herzinsuffizienz eine Morbiditäts-, allerdings keine Mortalitäts-senkung gefunden hatte, eine Tagesdosis von mindestens 150 mg als Ziel vorgegeben werden müssen. Die Ergebnisse der MERIT-HF-Studie (Tagesdosis im

Mittel 159 mg/d) wurden veröffentlicht, als die Patientenrekrutierung für COMET schon abgeschlossen war. Spätestens, nachdem die Überlebenskurven von Carvedilol und Metoprolol deutlich auseinander wichen und Metoprolol-Succinat, Carvedilol und Bisoprolol in den u.g. Dosierungen in Leitlinien als Standardtherapie aufgenommen waren, hätte ein Studienabbruch ernsthaft erwogen werden müssen. Unter ethischen Aspekten und nach gängigen GCP-Leitlinien wäre zumindest eine Information aller teilnehmenden Patienten über die neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse notwendig gewesen. Aufgrund der geringen „drop-out“-Rate ist kaum davon auszugehen, dass dies erfolgt ist.

Mit COMET wird weder eine Überlegenheit von Carvedilol gegenüber Metoprolol gezeigt, noch lassen sich Aussagen über den Stellenwert von unretardiertem Metoprolol-Tartrat bei Herzinsuffizienz ableiten. Sie trägt damit zu keinem klinisch relevanten Erkenntnisgewinn bei. Unter kostensparenden Aspekten sollte bei Herzinsuffizienz Bisoprolol als Betablocker der Wahl gelten, da es als Generikum vorliegt und eine Einmalgabe pro Tag ausreicht.

Isabel Püntmann, Dr. Hans Wille  
Institut für Klinische Pharmakologie  
ZKH St.-Jürgen-Straße, Bremen

## Randomisiert-kontrollierte Outcome-Studien für Betablocker bei Herzinsuffizienz:

Kürzel	Publikation	Vergleich	Ziel-Dosis
MDC	Dezember 1993	unret. Metoprolol-Tartrat / Placebo	3x50mg/d
CIBIS-II	Januar 1999	Bisoprolol / Placebo	1x10mg/d
MERIT-HF	Juni 1999	unret. Metoprolol-Succinat / Placebo	2x100mg/d
COPERNICUS	Mai 2001	Carvedilol / Placebo	2x25mg/d
BEST	Mai 2001	Bucindolol / Placebo	2x50–100mg
COMET	Juli 2003	Carvedilol / unret. Metoprolol-Tartrat	2x25mg/d / 2x50mg/d

## Dosierung und Tagestherapiekosten

		Initial (mg)	Ziel (mg)	Kosten (€)
Bisoprolol	BISOPROLOL-Generikum	1 x 1,25	1 x 10	ab 0,28
Metoprolol-Succinat	BELOC ZOK®	1 x 12,5–25	1 x 200	ca. 0,67
Carvedilol	DILATREND®, QUERTO®	2 x 3,125	2 x 25	ab 1,58