



DGK.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
– Herz- und Kreislaufforschung e.V.

Grafenberger Allee 100
40237 Düsseldorf
Telefon: +49 (0) 211 / 600 692-43
Fax: +49 (0) 211 / 600 692-10
E-Mail: presse@dgk.org
Web: www.dgk.org

Pressemitteilung: Abdruck frei nur mit Quellenhinweis „Presstext DGK 04/2015“

Carvedilol compared to metoprolol succinate in the treatment and prognosis of patients with stable chronic heart failure. The Carvedilol or Metoprolol Evaluation Study (COMES).

Einfluss einer Beta-Blocker-Therapie mit Carvedilol im Vergleich zu Metoprolol succinat auf die Prognose von Patienten mit einer stabilen chronischen Herzinsuffizienz. Die Carvedilol oder Metoprolol Evaluation Studie (COMES).

Dr. Hanna Fröhlich, Heidelberg

Hintergrund:

Beta-Blocker verbessern die Prognose von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und reduzierter systolischer Ejektionsfraktion. Dies spiegelt sich in einer Klasse 1 A-Empfehlung in den internationalen Herzinsuffizienz-Leitlinien wider¹⁻³. Da sich die in den Leitlinien empfohlenen Substanzen jedoch hinsichtlich ihrer pharmakologischen Eigenschaften unterscheiden⁴⁻⁶, ist es umstritten, ob Beta-Blocker einem Klassen-Effekt unterliegen, oder ob sich die einzelnen Substanzen in ihrer Wirksamkeit unterscheiden. Die COMET-Studie ist bislang die einzige große klinische Studie, welche die beiden häufig verwendeten Beta-Blocker Carvedilol mit Metoprolol verglich^{7, 8}. Da sie jedoch methodische Schwächen aufweist, konnte sie die Frage der möglichen Überlegenheit eines Wirkstoffes gegenüber einem anderen nicht abschließend klären. Wir untersuchten daher die Effekte gleicher Carvedilol- und Metoprolol succinat-Dosen auf das Überleben ambulanter Herzinsuffizienz-Patienten in einem multizentrischen, multinationalen Setting.



Dr. Hanna Fröhlich

Methodik:

Wir identifizierten 4.016 Patienten mit stabiler systolischer Herzinsuffizienz im Herzinsuffizienz-Register der Universitätsklinik Heidelberg und im Norwegischen Nationalregister Herzinsuffizienz, welches Patientendaten aus 27 Krankenhäusern in ganz Norwegen erfasst. Alle Patienten hatten



DGK.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
– Herz- und Kreislaufforschung e.V.

Grafenberger Allee 100
40237 Düsseldorf
Telefon: +49 (0) 211 / 600 692-43
Fax: +49 (0) 211 / 600 692-10
E-Mail: presse@dgk.org
Web: www.dgk.org

Pressemitteilung: Abdruck frei nur mit Quellenhinweis „Presstext DGK 04/2015“

eine Leitlinien-gerechte, stabile Herzinsuffizienz-Medikation und wurden für mindestens 6 Monaten nachverfolgt. Die Gesamtmortalität stellte den primären Studienendpunkt dar und wurde mittels uni- und multivariabler Cox-Regression im Gesamtkollektiv untersucht. Zusätzlich wurde die bedingte Wahrscheinlichkeit einer Therapie mit Carvedilol bzw. Metoprolol succinat individuell errechnet („Propensity Score“) und die Patienten anschließend hinsichtlich ihres Propensity Scores und ihrer Beta-Blocker Äquivalent-Dosis gematcht. Die Analyse der Gesamtmortalität wurde im gematchten Kollektiv sowie in vorab definierten Subgruppen mit Hinblick auf Alter, Geschlecht, Ätiologie der Herzinsuffizienz, linksventrikuläre Ejektionsfraktion, NYHA-Klasse, Nierenfunktion, begleitende obstruktive Lungenerkrankung, Diabetes mellitus, Herzfrequenz und –rhythmus wiederholt.

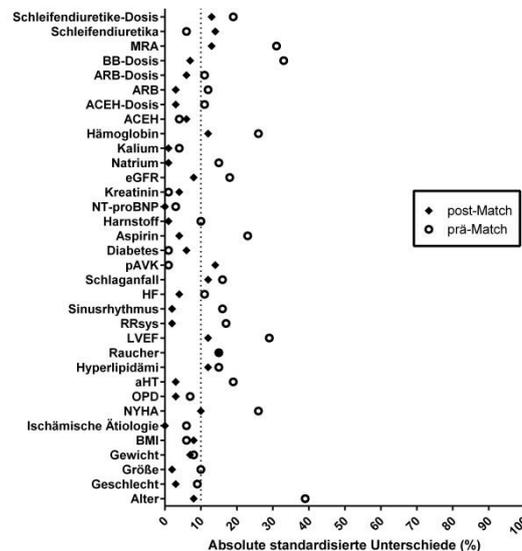


Abbildung 1: Absolute standardisierte Unterschiede von verschiedenen klinischen Variablen vor und nach Propensity Score-Matching von ambulanten Herzinsuffizienz-Patienten mit Carvedilol- und Metoprolol succinat-Therapie

Legende: MRA, Mineralokortikoid-Rezeptor Antagonist; BB, Beta-Blocker; ARB, Angiotensin-Rezeptor Blocker; ACEH, ACE-Hemmer; eGFR, mittels Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)-Formel geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; pAVK, periphere arterielle Verschlusskrankheit; HF, Herzfrequenz; RRsys, systolischer Blutdruck; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; aHT, arterielle Hypertonie; OPD, obstruktive Lungenerkrankung; NYHA, NYHA-Klasse; BMI, Body Mass Index.

Ergebnisse:

Insgesamt erhielten 2.897 Patienten (72,1%) Metoprolol succinat in einer medianen Dosierung von 103 (51-195) mg/Tag (entsprechend 53 (26-100)% der Zieldosis). Carvedilol wurde bei 1.119 Patienten (27,9%) mit einer medianen Dosis von 38 (25-50) mg/Tag (entsprechend 75 (50-100)% der Zieldosis) verabreicht. Während des Beobachtungszeitraums von 17.672 Patientenjahren starben 304 Patienten (27,2%) in der Carvedilol-Gruppe und 1.066 Patienten (36,8%) in der Metoprolol-Gruppe. In der univariaten Analyse der gesamten Kohorte war die Therapie mit Metoprolol succinat mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (HR 1,49; 95% CI 1,31–1,69; $p < 0,001$). In der multivariaten (HR 0,93; 95% CI 0,57–1,50; $p = 0,75$) Propensity Score- und Dosis-adjustierten (HR 1,17; 95% CI 1,00–1,37; $p = 0,06$) und der Propensity Score-/ Dosis-gematchten Analyse (HR 1,00; 95% CI 0,82–



DGK.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
– Herz- und Kreislaufforschung e.V.

Grafenberger Allee 100
40237 Düsseldorf
Telefon: +49 (0) 211 / 600 692-43
Fax: +49 (0) 211 / 600 692-10
E-Mail: presse@dgk.org
Web: www.dgk.org

Pressemitteilung: Abdruck frei nur mit Quellenhinweis „Presstext DGK 04/2015“

1,23; $p = 0,99$) zeigte sich jedoch kein Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen. Auch in den untersuchten Subgruppen ergab sich kein Unterschied im Überleben zwischen Carvedilol- und Metoprololsuccinat-behandelten Patienten.

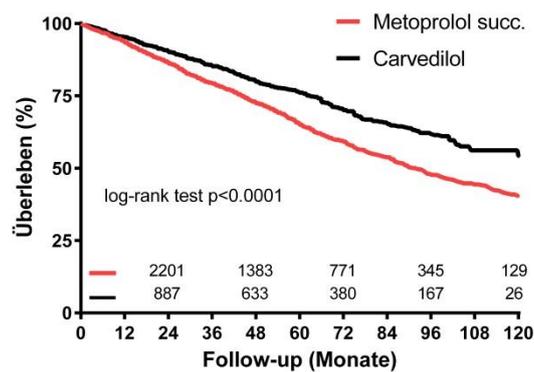


Abbildung 2: Kaplan–Meier Kurven für das 10-jahres Überleben von ambulanten Herzinsuffizienz-Patienten mit Carvedilol- und Metoprololsuccinat-Therapie

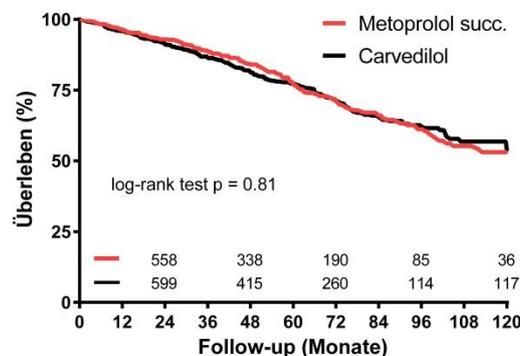


Abbildung 3: Kaplan–Meier Kurven für das 10-jahres Überleben in der Propensity Score und Äquivalent-Dosis gematchten Kohorte von ambulanten Herzinsuffizienz-Patienten mit Carvedilol- und Metoprololsuccinat-Therapie.

Schlussfolgerung:

In dieser retrospektiven Studie, welche ambulante Patienten mit einer chronischen stabilen Herzinsuffizienz aus zwei europäischen Datenbanken einschließt, unterscheidet sich die Gesamtmortalität nicht zwischen Patienten mit Carvedilol- und Metoprololsuccinat-Therapie.



DGK.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
– Herz- und Kreislaufforschung e.V.

Grafenberger Allee 100
40237 Düsseldorf
Telefon: +49 (0) 211 / 600 692-43
Fax: +49 (0) 211 / 600 692-10
E-Mail: presse@dgk.org
Web: www.dgk.org

Pressemitteilung: Abdruck frei nur mit Quellenhinweis „Presstext DGK 04/2015“

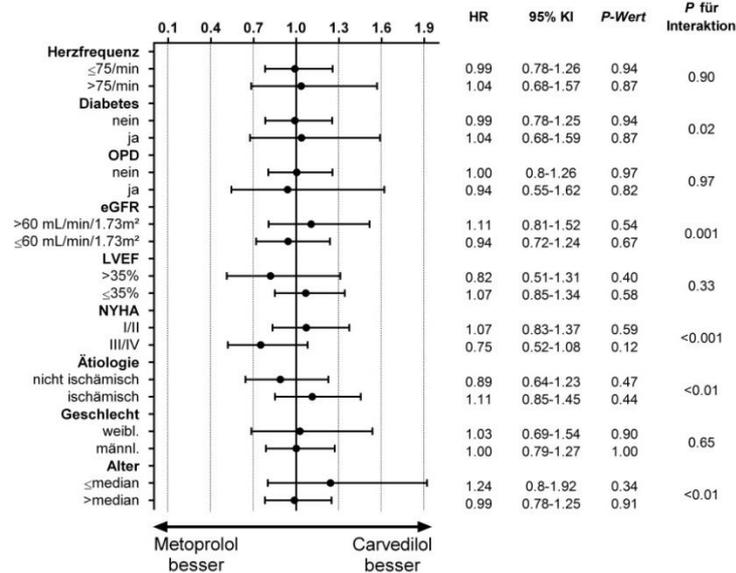


Abbildung 4: Cox-Regressions-Analysen für die Gesamtmortalität bei Therapie mit Metoprololsuccinat (im Vergleich zu Carvedilol) in prä-definierten Subgruppen der Propensity Score und Äquivalent-Dosis gematchten Kohorte

Legende: OPD, obstruktive Lungenerkrankung; eGFR, mittels Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)-Formel geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NYHA, NYHA-Klasse.

Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung e.V. (DGK) mit Sitz in Düsseldorf ist eine gemeinnützige wissenschaftlich medizinische Fachgesellschaft mit mehr als 9000 Mitgliedern. Sie ist die älteste und größte kardiologische Gesellschaft in Europa. Ihr Ziel ist die Förderung der Wissenschaft auf dem Gebiet der kardiovaskulären Erkrankungen, die Ausrichtung von Tagungen, die Aus-, Weiter- und Fortbildung ihrer Mitglieder und die Erstellung von Leitlinien. Weitere Informationen unter www.dgk.org.

- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal* 2012;33:1787-1847.
- Heart Failure Society of A, Lindenfeld J, Albert NM, et al. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *Journal of cardiac failure* 2010;16:e1-194.
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009;119:e391-479.
- Lechat P, Packer M, Chalon S, Cucherat M, Arab T, Boissel JP. Clinical effects of beta-adrenergic blockade in chronic heart failure: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized trials. *Circulation* 1998;98:1184-1191.
- Ruffolo RR, Jr., Gellai M, Hieble JP, Willette RN, Nichols AJ. The pharmacology of carvedilol. *European journal of clinical pharmacology* 1990;38 Suppl 2:S82-88.
- Tangeman HJ PJ. Extended-release metoprolol succinate in chronic heart failure. *Ann Pharmacother* 2003;37:701-710.
- 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;362:7-13.
- Torp-Pedersen C, Poole-Wilson PA, Swedberg K, et al. Effects of metoprolol and carvedilol on cause-specific mortality and morbidity in patients with chronic heart failure—COMET. *American heart journal* 2005;149:370-376.