

Karl Swedberg, professor, överläkare, medicinkliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra, Göteborg
(karl.swedberg@hjl.gu.se)

COMET-studien har jämfört två betablockerars effekt vid kronisk hjärtsvikt

Karvedilol var bättre än metoprolol

■ De första erfarenheterna av betablockad vid hjärtsvikt publicerades 1975 av Finn Waagstein och medarbetare [1]. Fyra år senare uppmärksammades möjligheten att denna behandling kunde förlänga livet vid dilaterad kardiomyopati [2]. Den första placebokontrollerade, randomiserade multicenterstudien publicerades 1993 [3], och först tjugo år efter det att rapporten om en möjlig effekt på överlevnad publicerats kom det stora genombrottet för behandling med betablockad vid kronisk hjärtsvikt, när både CIBIS-II-studien [4] och MERIT-HF-studien [5] publicerades. Därigenom undanröjdes alla eventuella tvivel om att denna behandling fungerar.

Senare publicerades liknande resultat med karvedilol från COPERNICUS [6]. Jag har tidigare redogjort i Läkartidningen för denna utveckling [7]. Behandling med betablockad vid hjärtsvikt är nu den mest effektiva och den bäst dokumenterade terapin vid detta tillstånd. Tillsammans med ACE-hämmare har denna behandling medfört att ettårss dödligheten i studier av kronisk hjärtsvikt nu är cirka 50 procent lägre än för ungefär 10 år sedan! Vi har nyligen rapporterat erfarenheter från det svenska sjukhusregistret där man kan se att behovet av sjukhusvård för hjärtsvikt minskar samt att ettårss dödligheten efter första vårdtillfället för hjärtsvikt minskat med 30–40 procent under 1990-talet [8]. Denna snabba förändring är remarkabel. Få, om några, medicinska behandlingar har gett sådana förbättringar på en hel population på så kort tid.

En naturlig fråga blir därför om denna behandling är generellt tillämpbar eller gäller endast för vissa medel. Eftersom mekanismerna bakom behandlingseffekten är ofullständigt kända och goda surrogatmarkörer saknas, har man varit noggrann med att understryka vikten av att dokumenterade medel används vid kronisk hjärtsvikt [9]. De väldokumenterade betablockerarna är bisoprolol (Emconcor), karvedilol (Kredex) samt metoprolol (Seloken och Seloken ZOC). Bucindolol (inte tillgängligt i Sverige) har dokumenterats ha mindre eller ingen effekt. Atenolol har inte dokumenterats vid hjärtsvikt. Det är då anmärkningsvärt att i Euroheart Failure Survey, omfattande cirka 11 000 sjukhusvårdade patienter från 24 europeiska länder, användes atenolol av 23 procent av de patienter som hade betablockerare medan metoprolol, bisoprolol och karvedilol användes av 38, 13 respektive 12 procent [10]. Doserna var låga med exempelvis medeldos 75 mg för metoprolol och 17 mg för karvedilol. Tre svenska centrum ingick, och där var användandet av ACE-hämmare lägre (ca 40 procent) än i de flesta andra länder medan beta-

SAMMANFATTAT

Behandling med betablockerare vid kronisk hjärtsvikt är idag den bäst dokumenterade och den mest effektiva behandlingen.

Många patienter med hjärtsvikt behandlas inte alls eller behandlas med en icke dokumenterad betablockerare.

Nya resultat tyder på att det finns skillnader mellan betablockerare.

blockerare användes mer (60 procent). Det svenska användandet av betablockerare var bland de största.

Det finns farmakologiska skillnader mellan preparaten. Bisoprolol och metoprolol är beta-1-selektiva medel medan karvedilol är oselektiv, har alfa-2-antagonistiska effekter och antioxiderande egenskaper. Betydelsen av dessa skillnader i kliniska sammanhang är okänd.

Nya studier

COMET (carvedilol or metoprolol European trial) har nyligen publicerats. Den är en jämförande kontrollerad, dubbelblind, randomiserad studie av effekterna på överlevnad av de två betablockerarna karvedilol och metoprolol [11]. Studien, som påbörjades 1996 och avslutades i november 2002, omfattade 3 029 patienter vid 317 centrum i 15 europeiska länder. 37 svenska sjukhus deltog. Författaren medverkade i styrkommittén i COMET. Studien sponsrades av Roche.

När studien planerades förelåg publicerade erfarenheter vid hjärtsvikt från MDC-studien, omfattande 383 patienter med dilaterad kardiomyopati behandlade med metoprolol [3], samt en amerikansk karvedilolstudie, som omfattade 1 094 patienter [12]. Dosval är en viktig del vid planering av en klinisk studie. I MDC-studien var måldosen metoprololtartrat 50 mg $\times$ 2–3, beroende på ålder, vikt, blodtryck och hjärtfrekvens. Medeldosen blev 108 mg. Denna dos hade tolererats väl. I den amerikanska studien hade man använt måldosen karvedilol 25 mg $\times$ 2 samt 50 mg $\times$ 2 hos dem som vägde >85 kg. Medeldosen var 45 mg. Hjärtfrekvenssänkningen var jämförbar i de två studierna. All information talade för att re-

lationen mellan karvedilol och metoprolol, vad gäller effekter på hjärtfrekvens, var 2:1. Därför valde vi måldoserna 25 mg × 2 respektive 50 mg × 2 med förhoppningen att medeldoserna skulle ligga nära måldoserna i förhållandet 2:1.

Studien påbörjades i december 1996 och rekryteringen avslutades i januari 1999. Patienter som ingick var i klass II–IV enligt NYHA (New York Heart Association) och hade ejektionsfraktion <35 procent samt optimal sviktbehandling sedan >4 veckor enligt respektive provare. De hade också varit inlagda på sjukhus med kardiovaskulär diagnos under de senaste två åren. Exklusionskriterierna omfattade bland annat kontraindikationer till betablockerare som bradykardi och svår KOL (kroniskt obstruktiv lungsjukdom. Primära effektvariabler var såväl alla dödsfall oavsett orsak som kombinationen av alla dödsfall eller sjukhusvård (första händelse). Studien skulle pågå tills 1 020 dödsfall inträffat.

Behandlingen initierades med karvedilol i doserna 3,125 mg × 2 eller metoprolol 5 mg × 2, med dosökning varannan vecka tills måldos nåtts eller högre dos inte tolererades.

Studien pågick i medeltal 58 månader. Endast fem patienter gick inte att följa (lost to follow-up). Patienternas medelålder var 62 år, 21 procent var kvinnor och ejektionsfraktionen var i medeltal 26 procent.

Totalt avled 1 112 patienter, 600 (39,5 procent) i metoprololgruppen jämfört med 512 (33,9 procent) i karvedilolgruppen: oddskvot 0,83 (95 procents konfidensintervall 0,74–0,93; $P=0,0017$). Absolut riskreduktion var 5,6 procentenheter vilket innebär att »number-needed-to-treat» blev 18. Motsvarande beräknat antal behandlade patientår för att förhindra ett dödsfall blir 59. Effekten av karvedilol var lika i en rad i förväg definierade subgrupper som kön, ålder, NYHA-klass, ejektionsfraktion och diabetes (ja/nej). Den kardiovaskulära dödligheten minskade med 20 procent (oddskvot 0,80 (95 procents konfidensintervall 0,70–0,90; $P=0,0004$). Den absoluta minskningen av kardiovaskulär dödlighet var 6 procentenheter, från 534/1 518 (35 procent) i metoprololgruppen till 438/1 511 (29 procent) i karvedilolgruppen. Däremot förelåg ingen skillnad i den andra primära effektvariabeln, alla dödsfall eller sjukhusvård, som uppträdde hos 74 respektive 76 procent av patienterna.

Medeldoserna var för karvedilol 41,8 mg (75 procent nådde måldos) samt för metoprolol 85 mg (78 procent nådde måldos). Dessa doser minskade hjärtfrekvensen efter fyra månaders behandling med 13,3 respektive 11,7 slag/minut (skillnaden 1,6 slag/minut, $P=0,002$). Systoliskt blodtryck minskade 1,8 mm Hg mer av karvedilol.

Behandlingen avbröts hos 32 procent av patienterna i bägge grupperna. Orsakerna till behandlingsavbrott var liknande i de två grupperna.

Kommentarer

Resultaten visar att behandling med karvedilol jämfört med metoprololtartrat förlänger överlevnaden ytterligare vid kronisk hjärtsvikt. Effekten, 17 procent lägre dödlighet, är av en storleksordning som i andra liknande studier accepterats som övertygande bevis om behandlingens positiva effekter, till exempel ACE-hämmare vid hjärtsvikt och trombolys med TPA jämfört med streptokinas vid hjärtinfarkt.

Studien var upplagd och genomförd som en sedvanlig utfallsstudie. Den var beroende av antalet dödsfall i studien och blev då utsträckt i tid (medianvärde för uppföljningstid var 58 månader). Därigenom har möjligheter att följa temporal förlopp givits, exempelvis utveckling av förmaksflimmer och diabetes. Dessa resultat är ännu inte presenterade. Medelåldern var 62 år, vilket är lägre än den vid hjärtsvikt i allmänhet men lik den i de flesta andra utfallsstudier. Detta är en svaghet i dessa studier, men varken i COMET eller i andra

liknande studier finns någon interaktion med ålder vad gäller behandlingseffekt.

Men kan verkligen preparaten jämföras på detta sätt? Eftersom de valda doserna gav jämförbar sänkning av hjärtfrekvensen i vila menar författarna att detta är möjligt. Visserligen var skillnaden, 1,6 slag/minut vid fyra månader, signifikant men det är osannolikt att denna skillnad kan förklara skillnaden i överlevnad. Det är oklart vilka doser av de studerade betablockerarna som ger optimal effekt. Det har därför hävdats att det inte går att jämföra karvedilol med metoprololtartrat eftersom denna beredning inte har en dokumenterad effekt på överlevnad vid kronisk hjärtsvikt. Den är däremot dokumenterad efter hjärtinfarkt med en högre måldos [13]. Metoprololtartrat är den beredning som ingår i Seloken-tabletter samt i generiskt metoprolol, medan Seloken ZOC innehåller metoprololsuccinat med lägre biologisk tillgänglighet. Denna beredning var inte tillgänglig för COMET-studien. Med en 70-procentig biologisk tillgänglighet skulle medeldosen i MERIT-HF-studien (där ZOC-beredningen användes) bli 106 mg omräknat till tartrat. Denna dos gav en hjärtfrekvenssänkning på 14 slag/minut. Dessutom har det visats från MERIT-studien att, uppdelat på de patienter som nådde doser under respektive över 100 mg ZOC (70 mg tartrat), en jämförbar effekt på överlevnad och frekvenssänkning uppnåddes med doserna (i tartrat räknat) 51 respektive 128 mg [14]. Denna effekt kan kanske tillskrivas ett avtagande dos-effekt-förhållande som möjligen föreligger för metoprolol när doserna överstiger 100 mg av tartratberedningen. Författarna till COMET-studien menar att medeldosen i COMET, 85 mg, är jämförbar med dessa dosnivåer.

Resultatet i COMET-studien har också stöd av studier som jämfört effekterna av de båda preparaten på hjärtfunktion [15, 16] samt av metaanalyser [17], vilka visar på skillnader mellan karvedilol och metoprolol. Orsaken till den möjliga skillnaden i livsförlängande effekt är oklar, men möjligen är det av betydelse att behandling med karvedilol inte bara påverkar beta-1-receptorer utan att andra egenskaper också är av betydelse. Absolut säkerhet om effekterna på överlevnad av karvedilol jämfört med metoprololsuccinat kan naturligtvis inte nås genom COMET. Rimliga bedömningar av behandlande läkare får avgöra vilket av preparaten som skall användas vid behandling av patienter med kronisk hjärtsvikt. Såväl karvedilol i form av Kredex som metoprolol i form av Seloken ZOC är väldokumenterade betablockerare vid detta tillstånd. Då det nu finns en jämförande studie med väsentliga skillnader mellan två betablockerare, framstår det som naturligt att – vid insättning av betablockerare vid hjärtsvikt – välja det preparat som förefaller ha de bästa effekterna. Däremot är det mindre klart om man skall byta preparat hos en patient som är stabil på behandling med metoprolol.

Mot bakgrund av att många patienter överhuvudtaget inte behandlas med betablockerare eller erhåller för låga doser, bör den främsta uppgiften för den medicinska professionen vara att sprida kunskap om hur viktig och gynnsam denna behandling är.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Karl Swedberg har erhållit forskningsanslag samt arvoden från såväl Astra-Zeneca och Roche som andra kardiovaskulära läkemedelsbolag.

Referenser

1. Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, Wallentin I. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1975;37:1022–36.
2. Swedberg K, Hjalmarson A, Waagstein F, Wallentin I. Prolongation

- of survival in congestive cardiomyopathy by beta-receptor blockade. *Lancet* 1979;2:1374-6.
3. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, Camerini F, Fowler M, Silver M, et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993;342:1441-6.
 4. CIBIS-II investigators and committees. The cardiac insufficiency bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
 5. MERIT-HF study group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-7.
 6. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi, P et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344(22):1651-8.
 7. Swedberg K. Betablockerare vid hjärtsvikt – från kontraindicerad behandling till den bäst dokumenterade. *Läkartidningen* 1999;96:2940-2.
 8. Swedberg K, Köster M, Rosén M, Schaufelberger M, Rosengren A. Decreasing one-year mortality from heart failure in Sweden: Data from the Swedish hospital discharge registry – 1988 to 2000 [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(suppl A):190.
 9. Behandling av hjärtsvikt och asymtomatisk vänsterkammardysfunktion. Uppsala: Läkemedelsverket; 2000. Information från Läkemedelsverket 2000;11(3).
 10. Komajda M, Follath F, Swedberg K, Cleland J, Aguilar JC, Cohen-Solal A, et al. The EuroHeart failure survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. *Eur Heart J* 2003;24(5):464-74.
 11. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, 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(9377):7-13.
 12. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. US carvedilol heart failure study group. *N Engl J Med* 1996;334:1349-55.
 13. Hjalmarson A, Elmfeldt D, Herlitz J, Holmberg S, Malek I, Nyberg G, et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. A double-blind randomised trial. *Lancet* 1981;2:823-7.
 14. Wikstrand J. Dose of metoprolol CR/XL and clinical outcomes in patients with heart failure: analysis of the experience in metoprolol CR/XL randomized intervention trial in chronic heart failure (MERIT-HF). *J Am Coll Cardiol* 2002;40(3):491-8.
 15. Gilbert EM, Abraham WT, Olsen S, Hattler B, White M, Mealy P, et al. Comparative hemodynamic, left ventricular functional, and antiadrenergic effects of chronic treatment with metoprolol versus carvedilol in the failing heart. *Circulation* 1996;94:2817-25.
 16. Metra M, Nodari S, D'Aloia A, Muneretto C, Robertson AD, Bristow MR, et al. Beta-blocker therapy influences the hemodynamic response to inotropic agents in patients with heart failure: a randomized comparison of dobutamine and enoximone before and after chronic treatment with metoprolol or carvedilol. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1248-58.
 17. Brophy JM, Joseph L, Rouleau JL. Beta-blockers in congestive heart failure. A Bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med* 2001;134:550-60.



= artikeln är referentgranskad