

Carvedilol und Metoprolol bei Typ-2-Diabetes

Eine randomisierte, kontrollierte Studie zu den metabolischen Effekten

JAMA

Betablocker reduzieren bei hypertensiven Typ-2-Diabetikern das kardiovaskuläre Risiko, stehen aber auch im Ruf, einige Komponenten des metabolischen Syndroms ungünstig zu beeinflussen. Eine randomisierte, kontrollierte Studie verglich zwei beliebte Betablocker.

Daten grosser Behandlungsstudien wie UKPDS und NHANES IV zeigen, dass Diabetikerinnen und Diabetiker mit besserer Glykämiekontrolle weniger kardiovaskuläre Ereignisse erleiden.

Daneben haben randomisierte Studien ergeben, dass Blocker des Renin-Angiotensin-Systems im Vergleich zu Betablockern die kardiovaskuläre Prognose verbessern, da sie auch die Glykämiekontrolle aufrechterhalten oder verbessern.

Bei diabetischen Patienten wurde hingegen nachgewiesen, dass Betablocker die Nüchtern glukose um bis zu 28 mg/dl (1,55 mmol/l) und das glykosylierte Hämoglobin (HbA_{1c}) um bis zu 1 Prozent steigern können.

Um aber die von den Richtlinien heute geforderten sehr tiefen Blutdruckwerte bei Diabetikern (< 130/80 mmHg) zu errei-

chen, bedarf es meistens mehrerer Antihypertensiva, und zu den empfohlenen Wirkstoffklassen gehören unter anderen auch Betablocker.

Die vorliegende Studie wollte die Hypothese testen, dass bei gleichzeitiger Renin-Angiotensin-Blockade der Einsatz eines Betablockers, für den eine Reduktion der Insulinresistenz dokumentiert ist (nämlich Carvedilol [Dilatrend®]), die Glykämiekontrolle (gemessen am HbA_{1c}) besser erhält als ein Betablocker, für den dieser Effekt nicht belegt ist (Metoprolol-Tratrat, z.B. Beloc COR®).

Methodik

Dieser Vergleich erfolgte im Rahmen der «Glycemic Effects in Diabetes Mellitus: Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensives (GEMINI)»-Studie an 205 US-amerikanischen Zentren. Die randomisierte, doppelblinde Parallelgruppen-Untersuchung umfasste 1235 Individuen zwischen 36 und 85 Jahren mit Hypertonie (BD > 130/80 mmHg) und Typ-2-Diabetes (HbA_{1c} 6,5–8,5%), die alle unter Therapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptorhemmer (A-II-Antagonisten) standen. Das Follow-up betrug 35 Wochen.

Die Teilnehmenden erhielten zunächst entweder 2 x 6,5 mg Carvedilol oder 2 x 50 mg Metoprolol täglich, dann wurde die Dosis bis auf 2 x 25 mg Carvedilol beziehungsweise 2 x 200 mg Metoprolol pro Tag gesteigert. Um das Blutdruckziel zu erreichen, waren zusätzlich Hydrochlorothiazid (Esidrex®) oder ein Dihydropyridin-Kalziumantagonist erlaubt.

Verlaufparameter war die Differenz der HbA_{1c}-Werte zu Beginn und nach fünf Monaten Erhaltungstherapie. Zusätzliche vorher spezifizierte Endpunkte waren

Merk-satz

- In der GEMINI-Studie hatte Carvedilol bei mit Renin-Angiotensin-Blockade behandelten Typ-2-Diabetikern im Vergleich mit Metoprolol-Tartrat keinen ungünstigen Einfluss auf die Glykämiekontrolle, verbesserte die Insulinsensitivität und bewirkte ein selteneres Fortschreiten zur Mikroalbuminurie.

HbA_{1c}-Veränderungen in spezifischen Behandlungsgruppen sowie die Auswirkungen der jeweiligen Behandlung auf Insulinsensitivität und Mikroalbuminurie.

Resultate

Die beiden Gruppen unterschieden sich in der mittleren Veränderung der HbA_{1c}-Werte vom Ausgangswert (0,13%, 95%-Konfidenzintervall [KI] -0,22 bis -0,04, p = 0,004). Die mittlere HbA_{1c}-Konzentration nahm unter Metoprolol um 0,15% zu (p = 0,001), nicht jedoch unter Carvedilol (0,02%, p = 0,65). Die Insulinsensitivität verbesserte sich unter Carvedilol (-9,1%, p = 0,004), nicht aber unter Metoprolol (-2,0%, p = 0,48). Die Differenz zwischen den beiden Gruppen lag bei -7,2 Prozent – ein signifikanter Unterschied (p = 0,004). Der Blutdruck wird für beide Gruppen als ähnlich angegeben. Eine Progression der Mikroalbuminurie war in der Carvedilol-Gruppe seltener (6,4% vs. 10,3%, Odds Ratio 0,60, 95%-KI 0,36–0,97, p = 0,04). Beide Betablocker wurden gut vertragen.

Carvedilol und Metoprolol bei Typ-2-Diabetes

Diskussion

Bei gleichzeitiger Blockade des Renin-Angiotensin-Systems entweder mit einem ACE-Hemmer oder mit einem A-II-Antagonisten hatte der Betablocker Carvedilol keinen Einfluss auf die Glykämiekontrolle und verbesserte gewisse Komponenten des metabolischen Syndroms im Vergleich zu Metoprolol.

In den grossen UKDPS- und Norfolk-Studien korrelierte das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse direkt mit dem Ausmass der Blutzuckerkontrolle, wie es sich in den HbA_{1c}-Werten niederschlägt. Hypothetisch, so die Autoren der GEMINI-Studie, könnte der maximale kardiovaskuläre Behandlungsnutzen von Betablockern dann nicht erreicht werden, wenn sie zu einer Verschlechterung der Glykämiekontrolle

führen sollten. In ihrer Studie seien beide Betablocker gut vertragen worden, und der mittlere HbA_{1c}-Anstieg unter Metoprolol sei gering geblieben. In einer Post-hoc-Analyse seien allerdings HbA_{1c}-Anstiege um mehr als 1 Prozent bei doppelt so vielen Teilnehmenden in der Metoprolol Gruppe zu verzeichnen gewesen, und wegen einer Verschlechterung der Glykämiekontrolle seien auch mehr Patienten von Metoprolol abgesetzt worden als von Carvedilol.

Zum Schluss weisen die Autoren selbst auf die wichtigste Einschränkung ihrer Kurzzeitstudie hin: Sie erfasste bloss Surrogatmarker und keine harten klinischen Endpunkte wie kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität. Nur eine zukünftige Studie mit solchen Endpunkten kann zeigen, ob das hier beobachtete etwas bessere metaboli-

sche Profil von Carvedilol gegenüber Metoprolol sich auch in besseren klinischen Verläufen niederschlägt. ●

George L. Bakris et al. for the GEMINI Investigators: Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with typ 2 diabetes mellitus and hypertension. JAMA 2004; 292: 2227–2236.

Halid Bas

Interessenlage: Die Studie wurde durch die Firma GlaxoSmithKline finanziert. Die Firma konnte auf die Auswertung der Daten und die Abfassung der Publikation Einfluss nehmen, die letzte Entscheidung über deren Inhalt lag jedoch bei den Autoren.

Für die Zukunft Ihrer Praxis

DOX Mart

Info:

E-Mail: doxmart@rosenfluh.ch

Fax: 052-672 23 89