

■ TITLE ASCOT-BPLA

Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial-blood pressure lowering arm (ASCOT-BPLA); a multicentre randomized controlled trial. Dahlof B et al: [Lancet 2005; 366; 895-906](#)

■ PECO

P: 19,257 例。40~79 歳;

血圧は未治療例 \geq 160/100mmHg, 治療例 \geq 140/90mmHg;

次の心血管イベントの危険因子*を3つ以上有するもの。

- * 左室肥大, 心電図上の異常所見, 2 型糖尿病, 末梢血管疾患, 脳卒中あるいは一過性脳虚血発作(TIA)の既往, 男性, 55 歳以上, 微量アルブミン尿あるいは蛋白尿, 喫煙, 総コレステロール(TC)/HDL-C \geq 6, 若年発症 CHD の家族歴。

(除外基準): MI 既往;

現在治療中の狭心症; 3 か月以内の脳血管イベント;

空腹時トリグリセリド $>$ 398.3mg/dL;

心不全; 治療抵抗性不整脈など。

E: Ca拮抗薬 amlodipine+ACE 阻害薬 perindopril との併用治療群 (Am(+P)群 9639 例)

: amlodipine 5~10mg \rightarrow perindopril 4~8mg 追加 \rightarrow doxazosin GITS 4~8mg 追加。

※目標降圧値: 非糖尿病例は $<$ 140/90mmHg, 糖尿病例は $<$ 130/80mmHg。

C: β 遮断薬 atenolol+利尿薬 bendroflumethiazide (BFZ)との併用治療群 (At(+T)群 9618 例)

: atenolol 50~100mg \rightarrow BFZ(K 併用)1.25~2.5mg 追加 \rightarrow doxazosin GITS 4~8mg 追加。

※目標降圧値: 非糖尿病例は $<$ 140/90mmHg, 糖尿病例は $<$ 130/80mmHg。

	Calcium-channel blocker-based regimen	β blocker-based regimen
Step 1	Amlodipine 5 mg	Atenolol 50 mg
Step 2	Amlodipine 10 mg	Atenolol 100 mg
Step 3	Amlodipine 10 mg+perindopril 4 mg	Atenolol 100 mg+bendroflumethiazide 1.25 mg + potassium
Step 4	Amlodipine 10 mg+perindopril 8 mg (2 \times 4 mg)	Atenolol 100 mg+bendroflumethiazide 2.5 mg + potassium
Step 5	Amlodipine 10 mg+perindopril 8 mg (2 \times 4 mg) + doxazosin gastrointestinal transport system 4 mg	Atenolol 100 mg+bendroflumethiazide 2.5 mg + potassium + doxazosin gastrointestinal transport system 4 mg
Step 6	Amlodipine 10 mg+perindopril 8 mg (2 \times 4 mg) + doxazosin gastrointestinal transport system 8 mg	Atenolol 100 mg+bendroflumethiazide 2.5 mg + potassium + doxazosin gastrointestinal transport system 8 mg

Further treatment to achieve blood-pressure goal outlined at <http://www.ascotstudy.org>. All drugs given orally.

Table 1: Treatment algorithm

(* NICE GL では、この研究の前まで、第一選択薬だったらしい。)

O: 一次エンドポイント: 非致死的心筋梗塞(MI)および致死的心筋梗塞(CHD)。

二次エンドポイント: 非致死的心筋梗塞(症候性のみ)および致死的心筋梗塞(CHD), 全 CHD イベント, 全心血管イベントおよび血行再建術, 全死亡, 心血管死, 致死的心筋梗塞/非致死的心筋梗塞, 致死的心不全

■ この試験の結果は信頼できるか～内的妥当性(デザイン)の吟味

- デザイン** : PROBE (Prospective, Randomised, Open, Blinded Endpoints)
 …pragmatic な RCT なので、hard endpoint を設定すれば問題ない。
 … primary endpoint は、問題なさそう。
 intention-to-treat analysis
- セッティング** : 多施設 (718 施設: 北欧の一般診療 686 施設, イギリス, アイルランドの regional center 32 施設)
- 登録期間** : 1998 年 2 月～2000 年 5 月 ～。
- 追跡期間** : 5.5 年 (中央値)
- 試験計画** : 次を過程して n 数想定
 (HR 0.84 power 80% $\alpha=0.05$)
- 追跡率** : Only 60 (0.3%) patients withdrew consent and 49 (0.3%) were lost to follow-up.

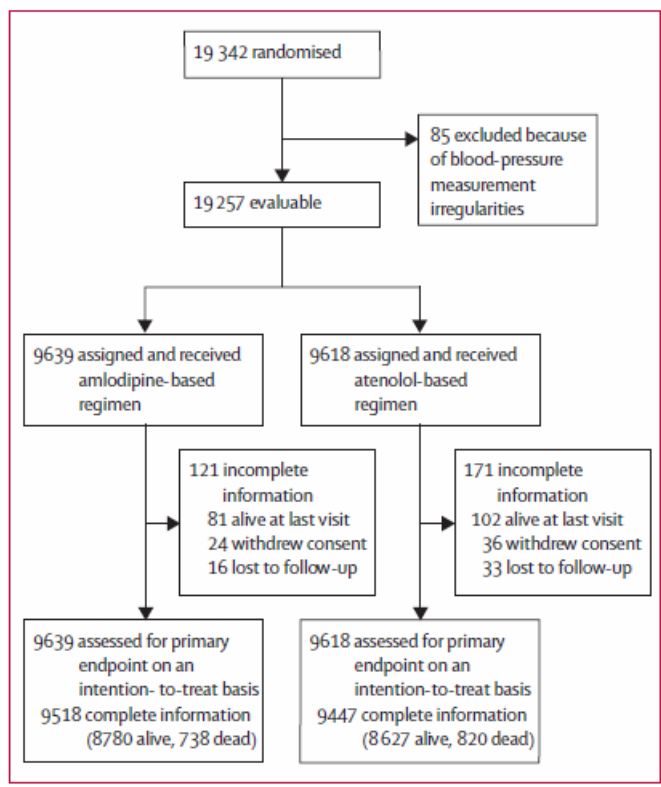


Figure 1: Trial profile

追跡中の両群の治療について(追加された治療)・・・PECO ※ 参照

統計解析 : within-trial 解析 (コストおよび試験期間に回避されたイベントを算出) およびモデル化アプローチ (コストならびに長期生存率および患者の全生涯にわたる quality-adjusted 生存率に対する回避されたイベントのベネフィットを推定) を実施し, amlodipine 群の費用対効果を分析。

within-trial 解析では, 試験期間に使われた資源 (試験薬, 外来, 併用薬, エンドポイントに関連する入院, その他の入院) を各単価で乗じ, 患者あたりの平均コストを算出。金額はユーロで記載 (2006 年の交換率を使用して換算 [1 ユーロ=0.68 ポンド, 9.25 クロネ])。

長期コストおよび効果の推定には, Markov モデルを用いた (イベントフリー, 糖尿病, 心筋梗塞, 冠動脈血行再建術, 脳卒中, 死亡)。

イベントコストは, イベント発生前の 1 年間に用いられた資源と発生の 1 年および 2 年後までに用いられた資源を比較して算出。

不確実性は, second-order Monte Carlo シミュレーションを用いた確率論的解析によりモデルに組み込んだ。

長期モデルにおいては, コストおよび効果は, 英国では 3.5%/年, スウェーデンでは 3.0%/年の割合で減価。

■ 結果は何か？

・ BASELINE (Am(+P)群 vs At(+T)群)

平均年齢 (63.0 歳, 63.0 歳), 男性 (77%, 77%), 白人 (95%, 95%), BMI (28.7, 28.7),
平均血圧 (164.1/94.8mmHg, 163.9/94.5mmHg), 心拍数 (71.9 拍/分, 71.8 拍/分),
TC (227.7mg/dL, 227.7mg/dL), LDL-C (146.7mg/dL, 146.7mg/dL), HDL-C (50.2mg/dL, 50.2mg/dL),
Tg (159.3mg/dL, 168.2mg/dL), FPG (111.6mg/dl, 111.6mg/dl), Cre (1.12mg/dl, 1.12mg/dl)

既往: 脳卒中あるいは TIA (両群とも 11%), 糖尿病 (両群とも 27%), 左室肥大 (両群とも 22%),
左室肥大以外の ECG 上の異常 (両群とも 23%), 末梢血管疾患 (両群とも 6%)。

治療状況: 未治療 (19%, 19%), 1 剤での降圧治療例 (44%, 45%), 2 剤以上 (36%, 36%),
脂質低下薬 (11%, 10%), aspirin (19%, 19%)。

	Amlodipine-based regimen (n=9639)	Atenolol-based regimen (n=9618)
Demographic and clinical characteristics		
Sex		
Male	7381 (77%)	7361 (77%)
Female	2258 (23%)	2257 (23%)
Age (years)		
≤60	63.0 (8.5)	63.0 (8.5)
>60	3558 (37%)	3534 (37%)
	6081 (63%)	6084 (63%)
White		
	9187 (95%)	9170 (95%)
Current smoker		
	3168 (33%)	3109 (32%)
Alcohol consumption (units per week)		
	8.0 (11.6)	7.9 (11.7)
Systolic blood pressure (mm Hg)		
	164.1 (18.1)	163.9 (18.0)
Diastolic blood pressure (mm Hg)		
	94.8 (10.4)	94.5 (10.4)
Heart rate (bpm)		
	71.9 (12.7)	71.8 (12.6)
Body-mass index (BMI) (kg/m ²)		
	28.7 (4.6)	28.7 (4.5)
Bodyweight (kg)		
	84.6 (15.7)	84.6 (15.3)
Total cholesterol (mmol/L)		
	5.9 (1.1)	5.9 (1.1)
LDL cholesterol (mmol/L)		
	3.8 (1.0)	3.8 (1.0)
HDL cholesterol (mmol/L)		
	1.3 (0.4)	1.3 (0.4)
Triglycerides (mmol/L)		
	1.8 (1.0)	1.9 (1.0)
Glucose (mmol/L)		
	6.2 (2.1)	6.2 (2.1)
Creatinine (μmol/L)		
	98.7 (16.6)	98.7 (17.0)
Medical history		
Previous stroke or transient ischaemic attack		
	1050 (11%)	1063 (11%)
Diabetes*		
	2567 (27%)	2578 (27%)
Left-ventricular hypertrophy*		
	2091 (22%)	2076 (22%)
Atrial fibrillation		
	117 (1%)	113 (1%)
ECG abnormalities other than left-ventricular hypertrophy*		
	2206 (23%)	2249 (23%)
Peripheral vascular disease		
	586 (6%)	613 (6%)
Other relevant cardiovascular disease		
	533 (6%)	486 (5%)
Drug therapy		
Previous antihypertensive treatments		
None	1841 (19%)	1825 (19%)
1	4280 (44%)	4283 (45%)
≥2	3518 (36%)	3510 (36%)
Lipid-lowering therapy		
	1046 (11%)	1004 (10%)
Aspirin use		
	1851 (19%)	1837 (19%)
Data are mean (SD) or number (%). *Based on information from investigator, electrocardiogram (ECG), and glucose concentrations.		
Table 2: Baseline characteristics		

●有効性のまとめ

- ・ 試験終了時に amlodipine 単独投与例は 15%, atenolol 単独投与例は 9%, 2 剤以上の投与例は 78%, Am(+P)群の平均投与薬剤は 2.2 剤, At(+T)群は 2.3 剤, クロスオーバーはそれぞれ 16%, 26%。
- ・ トリグリセリド, HDL-C, BMI, クレアチニン, 血糖は Am(+P)群 で有意に改善した。
- ・ 血圧は試験開始時から終了時まで Am(+P)群で 164.1/94.8mmHg → 136.1/77.4mmHg, At(+T)群で 163.9/94.5mmHg → 137.7/79.2mmHg へ降下した。試験期間を通じた両群間の平均降圧差 (Am [+P]群マイナス At [+T]群)は -2.7 / -1.9mmHg (p<0.0001)。

	Year							All study
	1	2	3	4	5	≥6		
Randomised to amlodipine								
Amlodipine	88.2 (28.0)	83.1 (36.2)	81.5 (37.9)	80.8 (38.6)	80.0 (39.3)	79.2 (39.9)	82.5 (33.4)	
Perindopril	46.2 (40.3)	58.7 (47.3)	61.6 (47.4)	63.4 (47.2)	64.1 (47.2)	64.0 (47.4)	58.5 (41.4)	
Amlodipine+perindopril	39.1 (40.1)	49.6 (48.1)	52.2 (48.7)	53.8 (48.9)	54.2 (49.0)	54.2 (49.2)	49.5 (42.4)	
Randomised to atenolol								
Atenolol	87.4 (28.9)	81.3 (37.6)	78.4 (40.1)	76.4 (41.6)	74.9 (42.5)	73.9 (43.3)	79.4 (35.0)	
Bendroflumethiazide	56.6 (39.6)	68.2 (44.3)	69.0 (44.6)	69.3 (44.8)	69.0 (45.0)	68.6 (45.6)	65.7 (38.2)	
Atenolol+ bendroflumethiazide	49.1 (40.6)	58.0 (47.1)	57.6 (47.7)	57.3 (48.1)	56.4 (48.4)	55.7 (48.8)	54.9 (40.8)	

Data are mean (SD).

Table 3: Percentage of time on antihypertensive medication by treatment group and study period

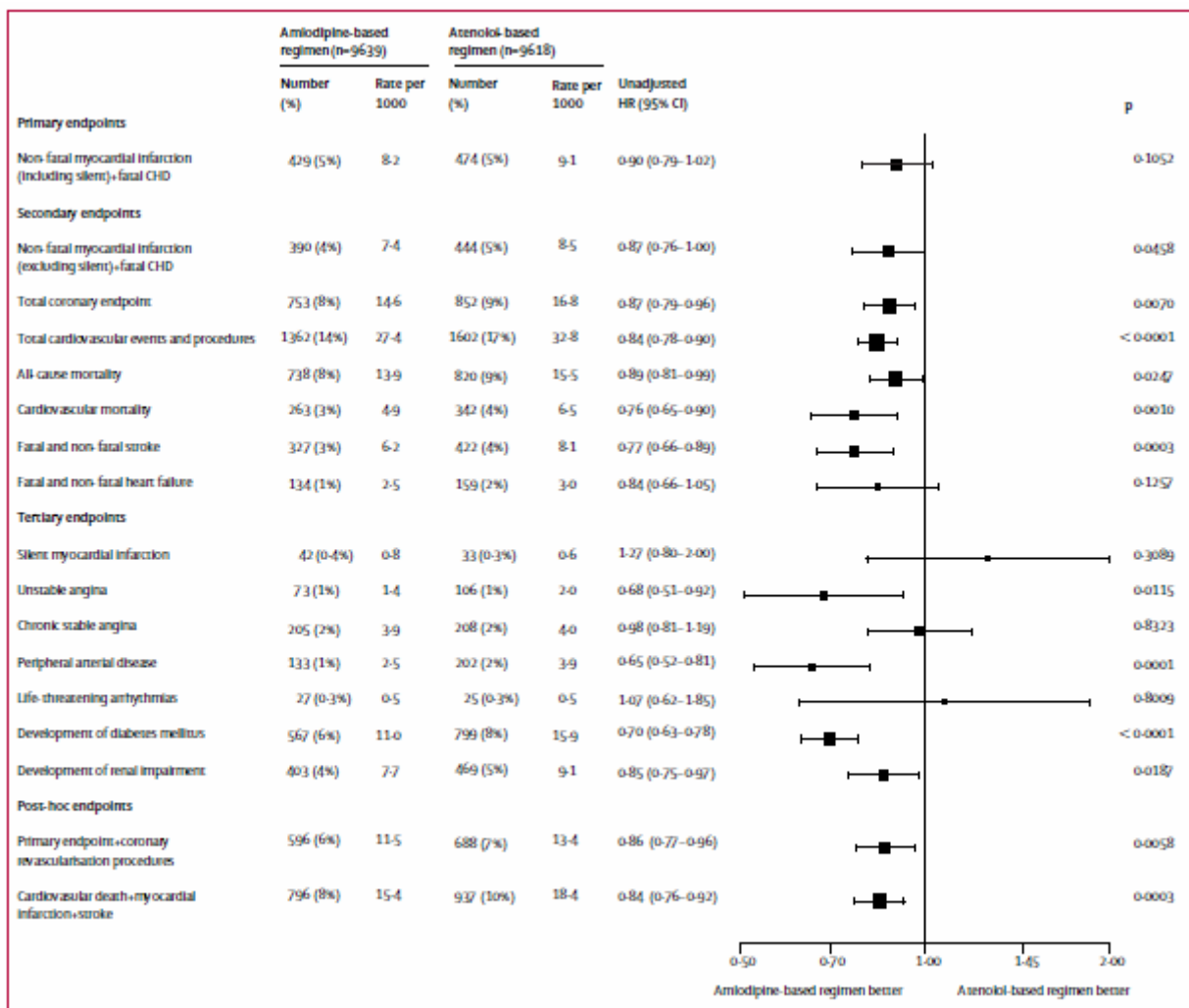


Figure 4: Effect of treatment on all endpoints
Rates per 1000 patient years.

一次エンドポイント

発症数は 903 例 (Am(+P) 群 429 例, At(+T) 群 474 例)。

Am(+P) 群で 10% 低下したが両群間に有意差は認められなかった (HR 0.90; 95%CI 0.79~1.02, p=0.1052)。

二次エンドポイント

- 一次エンドポイントから無症候性 MI を除いたものは Am(+P) 群 390 例 vs At(+T) 群 444 例 (HR 0.87, p=0.0458)。
- 全冠動脈イベントは 753 例 vs 852 例 (HR 0.87, p=0.0070)。
- 全心血管イベント+血行再建術は 1362 例 vs 1602 例 (HR 0.84, p<0.0001)。

- 全死亡は 738 例 vs 820 例 (HR 0.89, $p=0.0247$)。
- 心血管死は 263 例 vs 342 例 (HR 0.76, $p=0.0010$)。
- 全脳卒中は 327 例 vs 422 例 (HR 0.77, $p=0.0003$)。
- 全心不全は 134 例 vs 159 例 (HR 0.84, $p=0.1257$)。

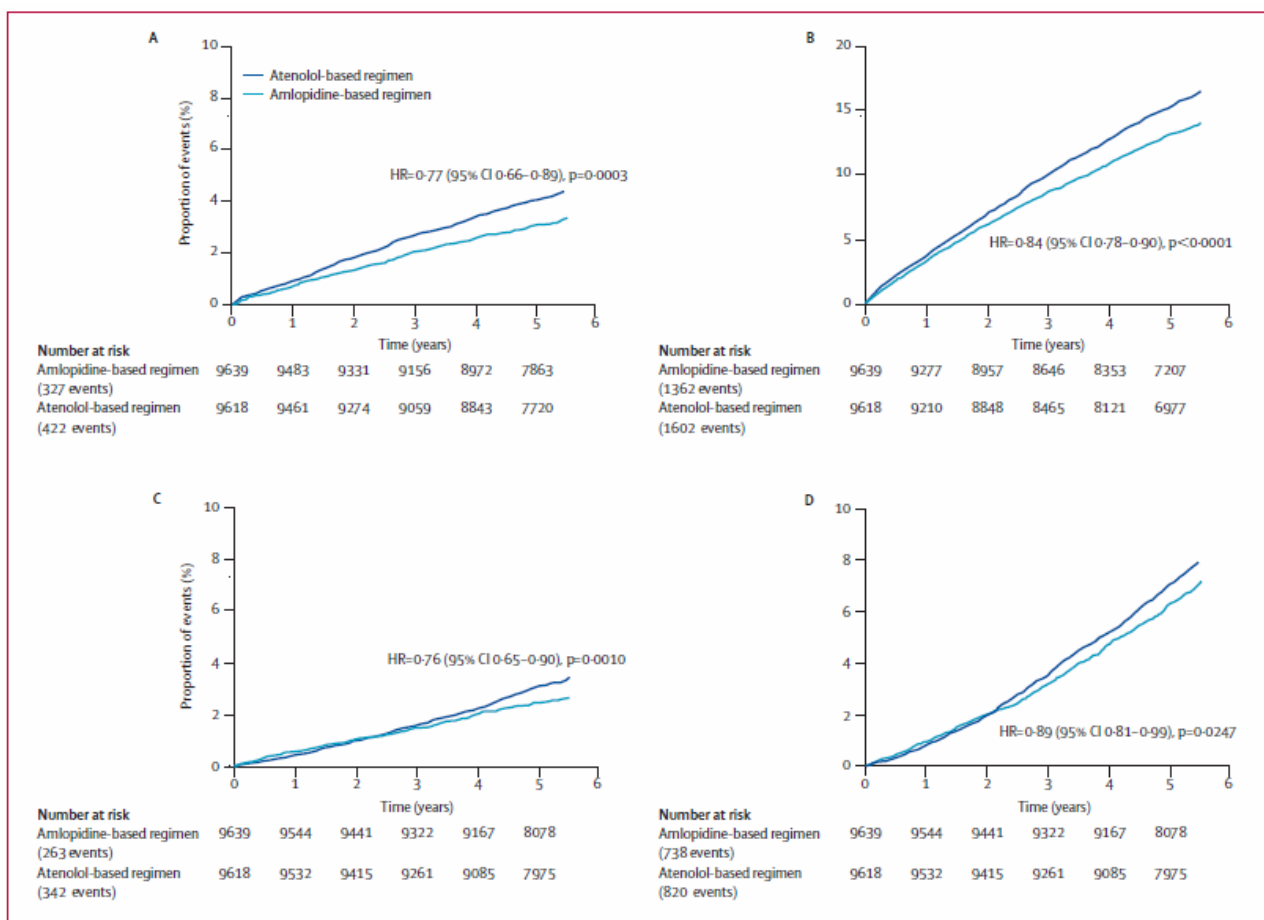


Figure 5: Kaplan-Meier curves of cumulative incidence of fatal and non-fatal stroke (A), total cardiovascular events and procedures (B), cardiovascular mortality (C), and all-cause mortality (D)

三次エンドポイント

- 不安定狭心症は 73 例 vs 106 例 (HR 0.68, $p=0.0115$)。
- 慢性安定狭心症は 205 例 vs 208 例 (HR 0.98, $p=0.8323$)。
- 末梢血管疾患は 133 例 vs 202 例 (HR 0.65, $p=0.0001$)。
- 生命にかかわる不整脈 27 例 vs 25 例 (HR 1.07, $p=0.8009$)。
- 新規発症腎不全は 403 例 vs 469 例 (HR 0.85, $p=0.0187$)。
- 新規発症糖尿病は 567 例 vs 799 例 (HR 0.70, $p<0.0001$)。

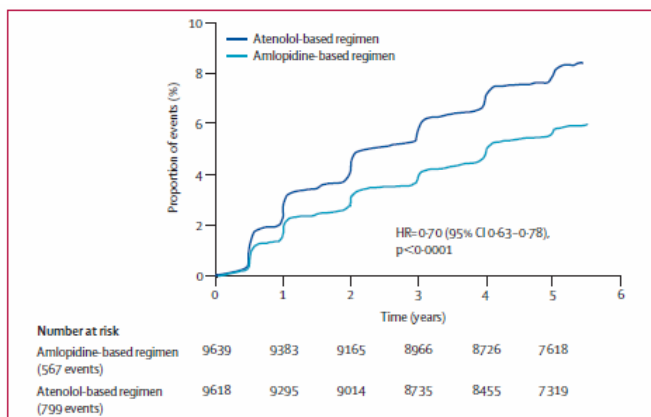


Figure 6: Kaplan-Meier curves of cumulative incidence of new-onset diabetes mellitus

Am(+P)群の有効性は 18 のサブグループすべてでみられた。

後付(post-hoc)解析

- ・ 一次エンドポイント+血行再建術は 596 例 vs 688 例(HR 0.86, p=0.0058)。
- ・ 心血管死+MI+脳卒中は 796 例 vs 937 例(HR 0.84, p=0.0003)。

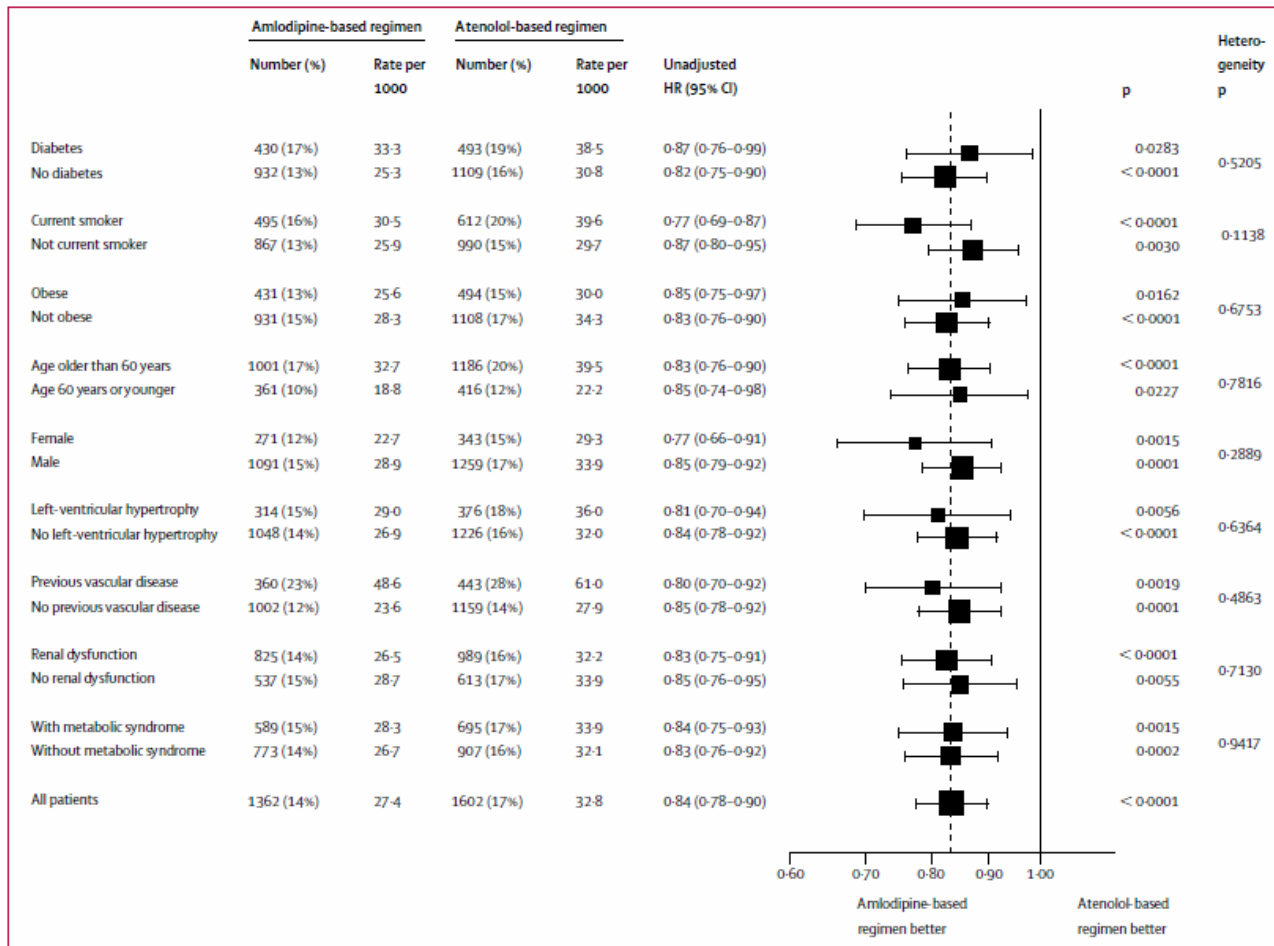


Figure 7: Effect of treatments on total cardiovascular events and procedures in relation to prespecified subgroups

* 早期中止の影響についての考察

NICE GL で推奨されていた薬剤を対照薬にしていたため、全死亡が増えているのは、社会的に問題があるとの判断で中止に至ったとされている。

イベント総数が 200 を超えているので、早期中止の影響は少なそうだが、primary endpoint に有意差がないまま、secondary endpoint に有意差がつくのは、元々の仮説に問題がある可能性がある。

また、早期中止せずに、silent MI を抜いた設定であったとしたら、結果が変わる可能性が十分に残っている。

●有害事象

- ・ 治療中止につながる有害事象の発症は 4760 例で両群間に有意差はなかったが、重症例は 162 例 vs 254 例で Am(+P)群で有意に少なかった(p<0.0001)。

	Amlodipine-based regimen (n=9639)	Atenolol-based regimen (n=9618)	p
Bradycardia	34 (0.4%)	536 (6%)	<0.0001
Chest pain	740 (8%)	849 (9%)	0.0040
Cough	1859 (19%)	782 (8%)	<0.0001
Diarrhoea	377 (4%)	548 (6%)	<0.0001
Dizziness	1183 (12%)	1555 (16%)	<0.0001
Dyspnoea	599 (6%)	987 (10%)	<0.0001
Eczema	493 (5%)	383 (4%)	0.0002
Erectile dysfunction	556 (6%)	707 (7%)	<0.0001
Fatigue	782 (8%)	1556 (16%)	<0.0001
Joint swelling	1371 (14%)	308 (3%)	<0.0001
Lethargy	202 (2%)	525 (5%)	<0.0001
Oedema peripheral	2188 (23%)	588 (6%)	<0.0001
Peripheral coldness	81 (1%)	579 (6%)	<0.0001
Vertigo	642 (7%)	745 (8%)	0.0039

Data are number (%) unless otherwise indicated.

Table 4: Adverse events with an incidence of more than 5% in one treatment group and a difference between treatment groups of more than 1%

☆ amlodipine をベースとする降圧治療は atenolol をベースとする治療よりも主要な心血管イベント、糖尿病発症の抑制効果に優れていた

■ 適用について考える。(外的妥当性)の検討

その結果は患者さんに当てはめることができるか？

- ・ すでに、amlodipine ベースの処方が圧倒的に多いが、ACE の追加でなく、ARB の追加が日本では多いため、該当しないかも。

他に知りたいことはないか？

- ・ ARB との組み合わせの効果がしりたい。

日本の一般的な医療、歴史的背景と違う点はあるか？

- ・ NICE GL で推奨されていた薬剤を対照薬にしているため、国内ではこの組み合わせは、元々、少ないと思われる。

この論文の結果から、何か薬剤師が自施設で取り組めることがないか？