

J-Hospitalist Network

「収縮障害を伴う心不全に ビソプロロールは有効か？」

CIBIS- II

THE LANCET

Volume 376 · Number 9734 · Pages 1-68 · July 3-9, 2010

www.thelancet.com

2014年8月19日
練馬光が丘病院 総合診療科
山田 宏貴
監修 濱田 治

CASE

高血圧、糖尿病、脂質異常症のある69歳女性

3年前に心筋梗塞の既往あり、EF<30%でICD植え込み後

心不全の症状はここ1年落ち着いているが、NYHAⅢの症状がある。メインテート[®]、ラシックス[®]、リピトール[®]、レニベース[®]を内服中である。本日も著変なく、2ヶ月に一度の定期外来を受診した。

CASE

患「昨日TVで現在の医療は無駄な薬が沢山処方され過ぎてると言っていました。薬を調べてみたら、このメインテートってやつがいらないと思うので、やめたいのです。」

研「〇〇さんには大事な薬ですよ。これは外せません。」

患「これ飲むとどれくらい効くのか教えてください」

研「・・・心不全に効くんですよ」

患「もっと具体的にどう効くか教えてくださいませんか？」

研「・・・」

疑問

研修医Y

- EFの低い慢性心不全に、 β ブロッカーが有効なのは知っているが、具体的な効果はわからないな・・・。

EBMの実践 5steps

- Step1 疑問の定式化(PICO)
- Step2 論文の検索
- Step3 論文の批判的吟味
- Step4 症例への適応
- Step5 step1-4の見直し

Step1 問題の定式化

- Patient

EF30%の慢性心不全患者に

- Intervention

メインテート[®]を内服するのと

- Comparison

内服しないのでは

- Outcome

死亡率や症状に変化はあるか？

→クリニカルクエスションは「治療」に該当する

Step2 論文の検索

Up To Dateにて、

「収縮能低下」「慢性心不全」「ビソプロロール」で検索

「Rationale for and clinical trials of beta blockers in heart failure due to systolic dysfunction」より

「Bisoprolol」の項に

1999年CIBIS II trial というRCTがあるとの記載

Step2 論文の検索

新規検索:

Search in [another language](#)

収縮能低下 慢性心不全 ビンプロロール

▼ 全てのトピック



新登場！日本語検索機能 日本語または英語で検索して下さい

Step2 論文の検索

UpToDate®

収縮能低下 慢性心不全 ビソプロロール



すべてのトピック



コンテンツ

"収縮能低下 慢性心不全 ビソプロロール (constriction disability chronic heart failure bisoprolol)"の検索結果
誤語の正しさを評価してください。

constriction 関連する語をクリックして下さい : [constrictive pericarditis](#), [bandl's ring](#), [effusive constrictive pericarditis](#) ;
bisoprolol 関連する語をクリックして下さい : [beta blockers](#)

全てのトピック

成人

小児

患者向け

画像

収縮能障害による心不全におけるβブロッカー使用の理論的根拠および臨床試験

収縮能障害による心不全の治療の概要

収縮能障害による心不全におけるβブロッカーの使用

心不全の予後

拡張期心不全の治療および予後

収縮能障害による心不全における強心剤

心不全を有する成人における貧血に対するアプローチ

Step2 論文の検索

SUMMARY & RECOMMENDATIONS



Bisoprolol (CIBIS and CIBIS II trials) — After demonstration that [bisoprolol](#) had both hemodynamic benefits and a trend toward improved survival in 641 patients in CIBIS [[34,55](#)], the efficacy of bisoprolol was more fully evaluated in the much larger CIBIS II trial [[56,57](#)]. CIBIS II randomly assigned 2647 patients with class III or IV HF and an LVEF <35 percent to bisoprolol or placebo; the patients also received standard therapy with diuretics and ACE inhibitors. After an average follow-up of 1.4 years, the trial was prematurely terminated when the following benefits were observed in the bisoprolol group:

- A significant reduction in total all-cause mortality (11.8 versus 17.3 percent) that was independent of the severity or cause of HF ([figure 7](#)). This benefit was primarily due to a reduction in SCD (3.6 versus 6.3 percent, $p < 0.001$), with a nonsignificant trend toward fewer deaths from HF.
- A significant 15 percent reduction in hospital admissions for any cause and a 30 percent reduction in admissions for HF ($p < 0.0001$). These benefits resulted in a 5 to 10 percent reduction in the cost of care for these patients [[58](#)].
- Although mortality and hospitalization for HF were significantly related to a higher baseline heart rate, the improvement in outcome with [bisoprolol](#) was similar at any level of resting heart rate or amount of change in heart rate at two months [[59](#)]. However, bisoprolol had no effect on outcome in patients in atrial fibrillation. (See "[Atrial fibrillation in patients with heart failure](#)".)

- MDC trial
- MERIT-HF trial
- [Carvedilol trials](#)
- [Bisoprolol \(CIBIS and CIBIS II trials\)](#)
- [Bucindolol \(BEST trial\)](#)
- Comparison of beta blockers
 - Comparison between metoprolol and carvedilol
 - Comparison with other beta blockers

以上の過程でLANCETの論文を選択

THE LANCET

Volume 376 · Number 9734 · Pages 1-68 · July 3-9, 2010

www.thelancet.com

ARTICLES

Articles

The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial

*CIBIS-II Investigators and Committees**

Lancet 1999;353:9-13
PMID:10023943

論文のPICO

- Patient

CHF patients in NYHA class III or IV with LVEF < 35%

- Intervention

bisoprolol(n=1327)

- Comparison

placebo(n=1320)

- Outcome

all-cause mortality

論文の背景

β ブロッカーが有効なのは臨床経験的にわかってきてはいたが、統計学的に有用性を示した臨床試験が今まで出ていなかった。

この論文の前身であるCIBISでは20%以上の死亡率の低下を示す結果となったが、有意差はでなかった。

確固としたエビデンスを出すためにCIBISの結果を踏まえ再度デザインを組み直したのが今回のCIBIS-IIとなっている。

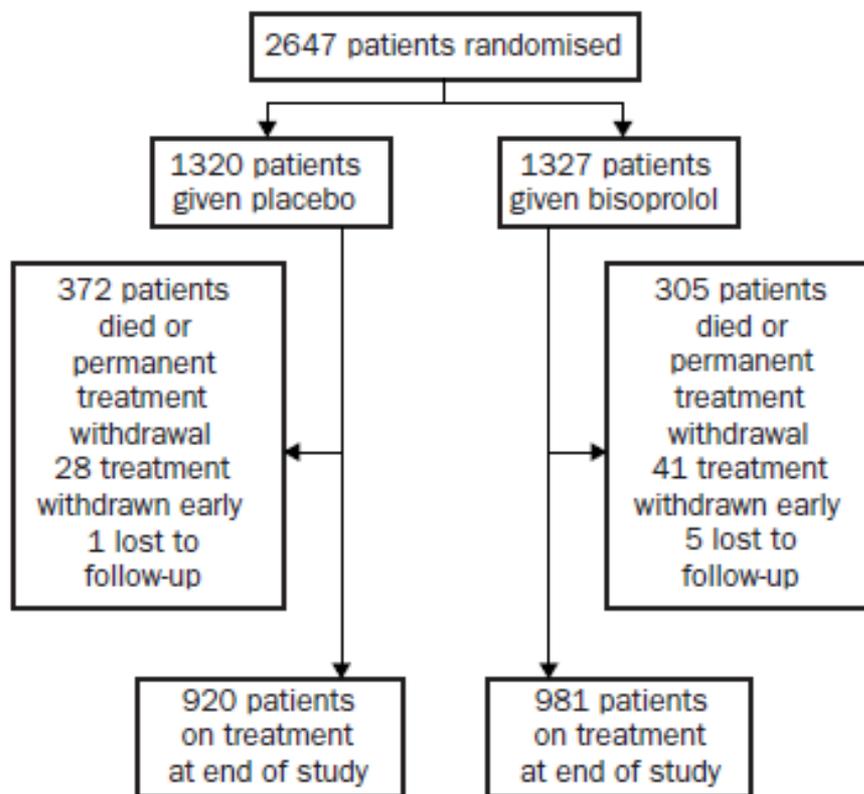
Br Heart F 1975; 37:1002-36

Lancet 1998; 351 :1180-81

Circulation 1994; 90: 1765-73

研究デザイン

ヨーロッパ18カ国274施設から条件に合う2647名の患者に対して行なった前向き無作為化試験



患者

《Inclusion criteria》

- NYHA class III, IV
- $EF < 35\%$
- Stable treatment with diuretics and ACEI or vasodilators for 2weeks
- The diagnosis of HF was made at least 3months prior to enrollment and patients were clinically stable for at least 6weeks for HF symptoms and 3 months for UA/MI

患者

《Exclusion criteria》

- SBP<100mmHg
- HR<60bpm
- Uncontrolled hypertension
- CABG or PCI within 6 months
- Scheduled heart transplant
- AV block greater than 1st degree
- Renal failure(Cr>3.4mg/dL)
- Reversible obstructive lung disease
- Pre-existing or planned therapy with beta-blockers

介入の方法

☆ビソプロロール群

- ・1.25mgから開始し、1週間毎に3.75mgまで増量する。
- ・5mgからは4週間毎に最大量10mgまで増量する。

(注:日本のメインテート[®]の保険最大容量は5mgである)

- ・可能な限り増量し、維持量とする。
- ・その後は研究終了まで3ヶ月毎のフォローアップする

結果

ビソプロロール群で有意に死亡率が減少した

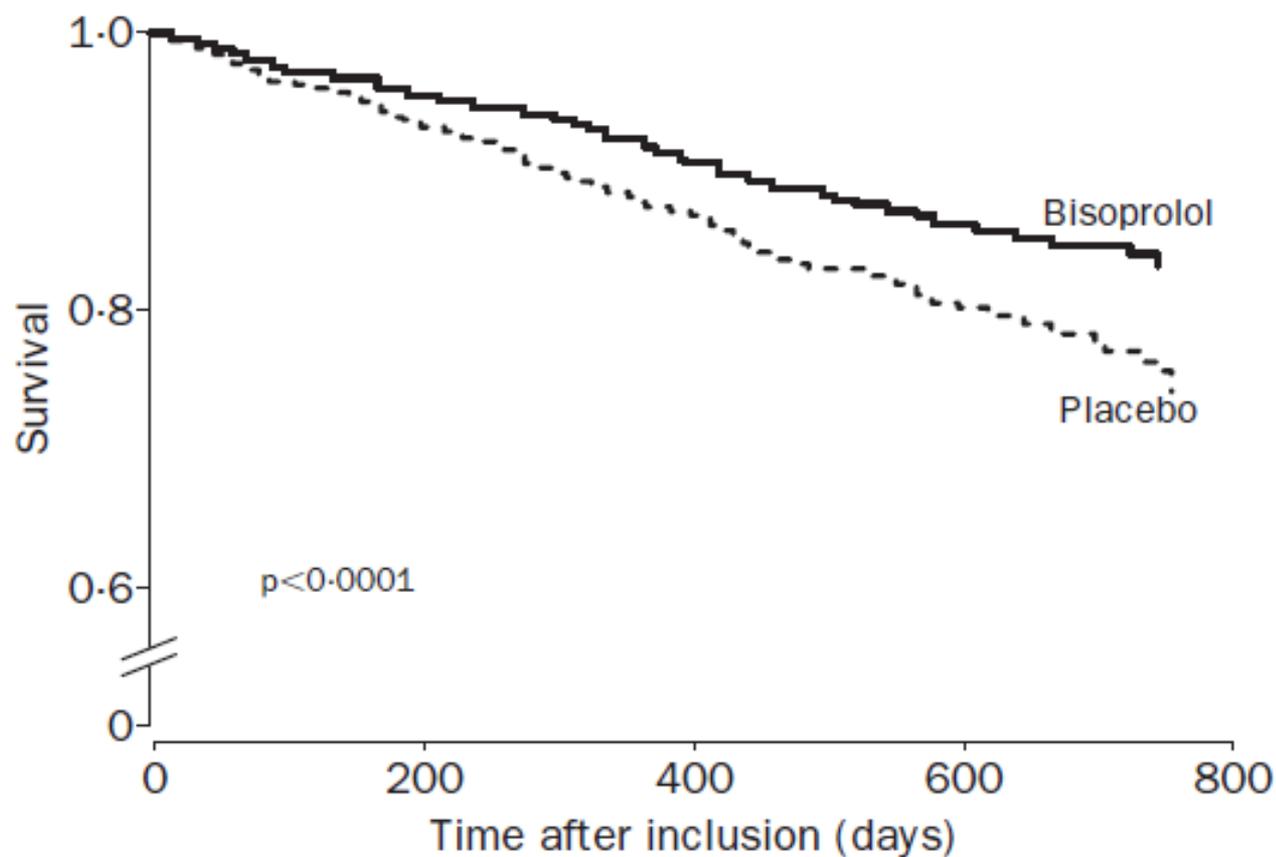


Figure 2: Survival curves

結果

	Placebo (n=1320)	Bisoprolol (n=1327)	Hazard ratio (95% CI)	p
Primary endpoint				
All-cause mortality	228 (17%)	156 (12%)	0.66 (0.54–0.81)	<0.0001
Secondary endpoints				
All-cause hospital admission	513 (39%)	440 (33%)	0.80 (0.71–0.91)	0.0006
All cardiovascular deaths	161 (12%)	119 (9%)	0.71 (0.56–0.90)	0.0049
Combined endpoint	463 (35)	388 (29%)	0.79 (0.69–0.90)	0.0004
Permanent treatment withdrawals	192 (15%)	194 (15%)	1.00 (0.82–1.22)	0.98
Exploratory analyses				
Sudden death	83 (6%)	48 (4%)	0.56 (0.39–0.80)	0.0011
Pump failure	47 (4%)	36 (3%)	0.74 (0.48–1.14)	0.17
Myocardial infarction	8 (1%)	7 (1%)	0.85 (0.31–2.34)	0.75
Other cardiovascular	23 (2%)	28 (2%)	1.17 (0.67–2.03)	0.58
Non-cardiovascular deaths	18 (1%)	14 (1%)	0.75 (0.37–1.50)	0.41
Unknown cause of death	49 (4%)	23 (2%)	0.45 (0.27–0.74)	0.0012
Hospital admission for worsening heart failure	232 (18%)	159 (12%)	0.64 (0.53–0.79)	0.0001

Numbers refer to patients who presented at least once with given event. For hospital admissions, numbers refer to patients admitted at least once with any cause.

Table 2: Primary and secondary endpoints and exploratory analyses

死亡率:

ビソプロロール群12%

プラセボ群17%

$P < 0.0001$

死亡の原因としては

突然死の割合が多い

Step3 論文の批判的吟味

1. 結果は妥当か

・介入群と対照群は同じ予後で開始したか？

①ランダム割り付けされていたか？→**RCT**

②割り付けは隠蔽化されていたか？→**中央割付方式**

③Baselineは同等か？→**同等**

・研究の進行とともに予後のバランスは維持されたか？

④マスキング(盲検化)されているか？→**三重盲検**

Step3 論文の批判的吟味

1.結果は妥当か

・研究完了時点で両軍は予後のバランスがとれていたか？

⑤追跡は完了しているか？→**追跡率99.8%**

⑥すべての患者の転帰がoutcomeに反映されているか？→**ITT**

⑦試験は早期中止されたか→**1.3ヶ月で中止された**

- ①患者はランダム割付けされているか？
- ②割り付けは隠蔽化されているか？

Randomisation was done by random numbers generated on computer at the independent statistical centre, sent to study centres by telefax. The code was kept at the statistical centre and was not broken until the trial was stopped.

→ランダムに割り付けられており、
また、隠蔽化もされている

③Baselineは同等か？

2647 patients were enrolled into the study and followed up for a mean of 1.3 years. Baseline characteristics were similar in the two groups (table 1).

→Baselineは同等である

Characteristics	Placebo (n=1320)	Bisoprolol (n=1327)
Demographic		
Mean (range) age (years)	61 (22-80)	61 (26-80)
Sex (M/F)	1062 (80%)/ 258 (20%)	1070 (81%)/ 257 (19%)
NYHA class		
III	1096 (83%)	1106 (83%)
IV	224 (17%)	221 (17%)
Heart failure		
Documented ischaemic heart disease	654 (50%)	662 (50%)
Primary dilated cardiomyopathy	157 (12%)	160 (12%)
Others*	509 (40%)	505 (38%)
Duration of heart failure (median/mean)	2-31/3-60	2-25/3-49
Mean (SD) systolic blood pressure (mm Hg)	130-2 (19-5)	129-2 (19-2)
Mean (SD) diastolic blood pressure (mm Hg)	80-0 (10-9)	79-4 (11-2)
Mean (SD) heart rate (beats/min)	81-0 (15-5)	79-9 (14-5)
Mean (SD) left-ventricular ejection fraction (%)	27-6 (5-5)	27-5 (6-0)
Mean (SD) left-ventricular end-diastolic diameter (cm)	6-7 (0-9)	6-7(0-9)
Mean (SD) left-ventricular end-systolic diameter (cm)	5-7 (0-9)	5-7 (1-0)
Mean (SD) left-ventricular fractional shortening	15-5 (5-7)	15-5 (5-7)
Atrial fibrillation	264 (20%)	257 (20%)
Concomitant medications		
Diuretic	1310 (99%)	1305 (98%)
ACE inhibitor	1274 (96%)	1273 (96%)
Dihydropyridine-type calcium antagonists	23 (2%)	23 (2%)
Nitrates	762 (58%)	773 (58%)
Digoxin	670 (51%)	697 (53%)
Amiodarone	206 (16%)	185 (14%)
Anticoagulants	413 (31%)	399 (30%)
Antiplatelet agents	558 (42%)	537 (40%)

*Coronary angiography unavailable or no history of myocardial infarction.

Table 1: Baseline characteristics of patients

③ Baseline

- ・記載上では同等である。
- ・ジギタリス内服が半数
- ・脂質異常症やスタチン内服に関する記載はない

④盲検化されているか？

We did a double-blind placebo-controlled randomised trial, analysed by intention to treat.

All important clinical circumstances were analysed by the members of the critical events committee, who were masked to treatment status. They classified all endpoints according to strict

④盲検化されているか？

- 患者、治療実施者は盲検化されている
- Outcome評価者は盲検化されている
- データ解析者の盲検化は記載なし

→3重盲検は行われている

⑥すべての患者の転帰がoutcomeに反映されているか？

We did analyses by intention to treat. We calculated Kaplan-Meier survival curves on total mortality, and assessed differences between the treatment groups with the log-rank test (time to event). Hazard ratios and 95% CIs were calculated with Cox's

→ITT解析されている

症例数は十分か？

Based on the CIBIS survival curves, we estimated the annual mortality rate to be about 11.2% in the placebo group. To obtain a minimum of 25% lower mortality in the bisoprolol group in a 1-year recruitment period and 2-year follow-up, we calculated that for an α risk of 5% and a power of 95%, we needed to recruit 2500 patients.

症例数は十分か？

- 結果に有意差があり、症例数は十分と考えられる。
- サンプルサイズがあらかじめ計算されている。
- α -error=0.05
- β -error=0.05

Step3 論文の批判的吟味

2. 結果は何か

⑧治療効果の大きさはどれくらいか→次のスライドにて吟味

⑧治療効果の大きさはどれくらいか

- 死亡率: 11.8% vs 17.3%
HR 0.66 (95%CI 0.54-0.81, $p < 0.0001$)
 - ARR=5.5%
 - NNT=18(1.3年で)
 - RR=0.68
 - RRR=32%
- 18人治療すると1人死亡が減少する。
死亡率は32%減少する。

Step4 自分の患者への適応

- ①論文の患者と自分の患者は大きく違うか→**違う**
- ②治療利益が治療による害をうわまわるか→**上回る**
- ③医療経済学的にはどうか？→**大きな効果がある**

①論文の患者と自分の患者で相違はないか

Inclusion criteria, Exclusion criteriaと照らし合わせても大きな違いはないが、自分の患者では既にICDが挿入されている点で、sudden deathの割合などは変わってくるかもしれない。

②治療利益が治療による害をうわまわるか

大きな副作用はなく、

純粹にPrimary outcomeである

死亡率減少の恩恵を受ける事ができそうである。

③医療経済的にはどうか

メインテート5mg 1錠123円×365日×1.3年=5万8千円

NNT18なので

5万8千円×18=105万円

約100万円(自己負担30万円)で死亡が1人減る
医療経済的にも十分であると考え

Step5 Step1~4の振り返り

- 論文にたどりつくまでに多大な時間を使っていないか？
→短時間で目標の論文にたどり着いた。
- 患者の価値観を十分に理解できたか？
→理解した上で、患者の求めている回答を得るための研究を学ぶことができた。
- 自分の価値観を押しつけ過ぎてはいないか？
→客観的なデータを提示した上で、患者に治療選択してもらった。

論文のまとめ

NYHA III or IVで、EF<35%の患者を対象に、
ビソプロロール内服の効果を検証した研究である。
ビソプロロールはプラセボに比べ、観察中の死亡率を
32%減少させた。また18人治療することで1人の死亡を
減らすことができる。

慢性心不全とβ遮断薬に関する主な研究

- 1975 Waagstein F et al(プラクトロール:7例)
- 1994 CIBIS(ビソプロロール:641例)
- 1996 U.S.Carvedilol(カルベジロール:1094例)
- 1999 CIBIS II(ビソプロロール:2647例)
- 1999 MERIT-HF(メトプロロール:3991例)
- 2001 COPERNICUS(カルベジロール:2289例)
- 2003 COMET(カルベジロール:1511例)
- 2005 CIBIS III(ビソプロロール:1010例)
- 2011 CIBIS-ELD(ビソプロロール、カルベジロール:883例)

β遮断薬エビデンス

- NYHA II ~ IV、EF < 35 ~ 40%の心不全患者において、心機能、病期の進行、生存率の改善に寄与する。
- 耐えうる限り容量を漸増することが推奨されており、容量依存性にEFの改善などが見られるが、死亡率の明らかな改善は証明されていない。治療初期の心拍数の低下が死亡率の改善に寄与するかもしれない。

β遮断薬エビデンス

- β遮断薬同士の比較ではカルベジロールがメプロロールより様々な点で優れている可能性があるが、日本ではそもそもメプロロールに保険適応がない。

Lancet. 2003;362(9377):7-13

- ビソプロロールとカルベジロールの比較では、安静時HRが低い患者に対しては、カルベジロールの方がよく、肺疾患を合併している患者に対しては、ビソプロロールの方が良いかも、というデータはあるが、死亡率の有意差などは示されていない。

Eur J Heart Fail 2011 Jun;13(6):670-80

Case

再診の際、CIBIS- II の情報を提示したところ
メンテナンスを継続する選択をされた