

Az ásványi anyag sűrűség csontreszorpció-gátló kezeléssel elért változása és a csonttörés kockázatának csökkenése között meta-analízisekkel kimutatott összefüggés megalapozottságáról

P Delmas és mtsai. *J Bone Miner Res* 2004. 19:330-337.

Az új gyógyszerek csonttörés-megelőző hatékonysága csak több év időtartamú klinikai vizsgálatokkal mérhető fel. Ezt szem előtt tartva fontosak a hamarabb és egyszerűbben értékelhető ún. helyettesítő paraméterek – többek között a csont ásványi anyag sűrűsége (BMD) vagy a biokémiai markerek. Helyettesítő paraméterek alkalmazása előtt azonban tisztázni kell, hogy azok milyen összefüggésben állnak az elsődleges hatékonysági mutatóval. Több randomizált klinikai vizsgálat során észlelték, hogy a BMD növekedésével nem egyenes arányban mérséklődik a töréskockázat. A kezelt betegek adatain (IPD – individual patient data) elvégzett elemzések szerint a kezelés csonttörés-megelőző hatékonysága csupán 4–28%-ban származik a BMD növekedéséből. Ezzel szemben, a publikált összegező statisztikák meta-regressziója azt tükrözte, hogy a csontreszorpció-gátlók csonttörések ellen védelmet biztosító hatása javarészt a BMD növekedésének köszönhető. A szerzők megvizsgálták ezt az ellentmondást, azt tanulmányozták, hogy a klinikai vizsgálat kiválasztása, a meta-analízis típusa (összegező statisztikák meta-regressziója vagy IPD elemzés), valamint a töréskockázat előrejelzésekor figyelembe vett BMD-változás mértéke miképpen befolyásolja az értékelés végeredményét.

Az értékelendő vizsgálatok kiválasztásának hatását a publikált vizsgálati eredményeken végrehajtott Poisson-féle regressziós elemzéssel tanulmányozták. Az egyes betegek adatainak, illetve az összegező statisztikák felhasználásának befolyását oly módon értékelték, hogy szimulációval meghatározták a csigolyatörésnek megfelelő IPD-értékeket, majd összevetették azokat az összegező statisztikákon végrehajtott meta-regresszió eredményeivel. Azt is megvizsgálták, hogy a kezeléssel elért BMD-növekedés mértéke (3–8%) miképpen befolyásolja a csonttörés-kockázat csökkenésének előrejelzéssel felbecsült mértékét.

Először az alendronát hatásait értékelő FIT vizsgálat összes résztvevőjének adatait elemezték. Ezt követően csak 7, szigorúbb elvek alapján megtervezett (placebo-kontrollos, legalább 3 év időtartamú és legalább 1000 beteg-életévnyi megfigyelést felhalmozó) klinikai vizsgálat adatait vették figyelembe.

A szimulált IPD adatokat elemezték, majd az eredményt az összegező statisztikák meta-regressziójának eredményeivel összehasonlítva értékelték, hogy melyik tükrözte hívebben a BMD és a töréskockázat közötti összefüggést.

Az összegező statisztikák, illetve az IPD elemzés eredményei közötti különbség hitelesítése érdekében a risedronátot értékelő VERT vizsgálatok valós adatait is feldolgozták. Az összevont központok összegező statisztikájának meta-regressziós analízise, illetve az IPD elemzések elvégzése után ezek eredményeit összehasonlították.

Az összegező statisztikák, illetve az IPD elemzés eredményei közötti különbség hitelesítése érdekében a risedronátot értékelő VERT vizsgálatok valós adatait is feldolgozták. Az összevont központok összegező statisztikájának meta-regressziós analízise, illetve az IPD elemzések elvégzése után ezek eredményeit összehasonlították.

Az összegező statisztikák, illetve az IPD elemzés eredményei közötti különbség hitelesítése érdekében a risedronátot értékelő VERT vizsgálatok valós adatait is feldolgozták. Az összevont központok összegező statisztikájának meta-regressziós analízise, illetve az IPD elemzések elvégzése után ezek eredményeit összehasonlították.

Eredmények

18 különböző felépítésű és időtartamú, illetve eltérő létszámú betegcsoportokon elvégzett vizsgálat eredményeit Poisson-féle regresszióval statisztikailag szignifikáns ($p=0,02$) összefüggést találtak a non-vertebrális törés kockázata és a csigolya-BMD értéke között. Ha ezek közül csupán a 7 nagyszabású, placebo-kontrollos és legalább 3 év (legalább 100 beteg-életévnek megfelelő) időtartamú vizsgálat eredményeit vették figyelembe, a kimutatott összefüggés már nem bizonyult szignifikánsnak. 6 különböző csontreszorpció-gátló gyógyszer hatásait értékelő 12 vizsgálat eredményei alapján, szimulációval meghatározott IPD-értékek meta-analízise mindig – a csigolyatörés BMD-növekedésnek tulajdonított csökkenésének mértékétől függetlenül – pontos eredményre vezetett. Ezzel szemben, az összegező statisztikák meta-regressziója következetesen, nagyjából 50%-os csökkenést mutatott ki. Két, a risedronát hatásait tanulmányozó vizsgálat valós adatait elemezve kiderült, hogy az összegező statisztikák meta-regressziója az IPD-elemzéshez képest szorosabb korrelációt jelez a BMD-változása és a csonttörés kockázatának csökkenése között. Az utóbbi várható mértékének előrejelzésekor az értékelt vizsgálatok során észlelt, átlagosan 3%-os BMD-növekedést alapul véve a töréskockázat összegezett csökkenése jól egyezett a klinikai gyakorlatban megfigyelttel. Tetemes (8%-os) BMD-növekedést alapul véve több mint 70%-os mértékűnek mutatkozott a csonttörés kockázatának csökkenése.

Az összegező statisztikák meta-regressziós elemzése azt tükrözte, hogy a terápiás hatás 47%-a tulajdonítható a csontsűrűség növekedésének. A BMD szerepét 50%-osnak feltételezve az IPD-alapú szimuláció 52%-os, a meta-regresszió 51%-os befolyást mutatott ki. Ily módon, az IPD-n alapuló szimuláció a vártnak megfelelő, míg az összegező statisztikák meta-regressziós elemzése a feltételezettől eltérő eredményre vezetett.

A risedronát hatékonyságát értékelő VERT vizsgálat során ténylegesen regisztrált csigolyatörés-adatokat elemmezve azt találták, hogy a BMD 1%-os emelkedése esetén 19%-kal csökken a relatív kockázat

Megbeszélés

Az elemzés alá vont vizsgálatok kiválasztása, az elemzett adatok (összegező statisztikák vs. IPD) és a modellszámítások értelmezéséhez töréspontként meghatározott BMD-értékek kiválasztása esetén módosulhatnak a csontreszorpció-gátlókkal elért BMD-változás és a töréskockázat összefüggését értékelő meta-analízisek végeredményei. A meta-analízis voltaképpen statisztikai elemzés, mely több, egymástól független – és az analitikusok szerint „összevonható” – klinikai vizsgálat eredményeit tanulmányozza. Rendkívül fontos, hogy a vizsgálatokat megalapozott kritériumok alapján kell összeválogatni. Az eredmény a rövid időtartamú vizsgálatok bevonása miatt is félrevezető lehet. Ha csak a hosszabb (≥ 3 év) időtartamú és nagyobb létszámú betegcsoportokon elvégzett vizsgálatokat vették figyelembe, akkor nem mutatkozott statisztikailag szignifikáns összefüggés a BMD változása és a non-vertebrális csonttörés kockázata között.

Helyettesítő paraméterek (például BMD) és klinikai végeredmény (például csigolyatörés) közötti összefüggés tanulmányozása esetén az összegező statisztikákon elvégzett meta-analízis értéke több tekintetben korlátozott. A meta-regresszió a teljes vizsgálati populáció szintjén – és nem az egyes betegeken – érvényesülő összefüggéseket modellel. Ily módon, a BMD és a töréskockázat közötti összefüggést összegező statisztikák elemzésével tanulmányozva figyelmen kívül hagyjuk a csontsűrűség egyes vizsgálatok során észlelt százalékos változásának megbízhatósági intervallumait (CI) és átlagának hibáját (SE). Ez az elemzés azt tételezi fel, hogy a terápiás csoportok tagjainak csontsűrűsége (átlagértéke) pontosan azonos és egyáltalán nem szór ($SD=0$). Más szóval, ez a stratégia önkényesen csökkentheti a mért értékek között mutatkozó különbségeket és túlbecsülheti a vizsgálat mu-

tatók változása közötti összefüggést. Az összegező statisztikák meta-regressziós elemzése a betegek kezelés előtti jellemzőiben mutatkozó eltérések miatt szükséges korrekcióra sem alkalmas. Ezen kívül, a vizsgálati populáció egyes alcsoportjaiban érvényesülő terápiás hatás tekintetében is várhatók különbségek, de az összegező statisztikák azonos módon kezelik az egyes terápiás csoportok összes tagjának adatait.

Statisztikai elemzések szerint a BMD 8%-os növekedése több mint 70%-ban felelős a csonttörés kockázatának csökkenéséért. A 70% feletti befolyás félrevezetően magas, egyidejűleg tükrözi a meta-regresszió alkalmazásának és a kiugróan nagy BMD-növekedés figyelembe vételének torzító hatását.

Az elemzések lehetséges magyarázattal szolgáltak a korábban publikált vizsgálati eredmények között mutatkozó ellentmondásokra. A kutatók és a klinikusok előszeretettel következtetnek a kezelés csonttörés-megelőző hatékonyságára a BMD változásai alapján. Mindennek előfeltétele a következtetés alapjául szolgáló elemzés helyénvalóságának ellenőrzése. Különböző gyógyszerekkel végzett kezelés IPD adatainak elemzése alapján feltételezhető, hogy a törésmegelőző hatékonyság csupán kis részben vezethető vissza a BMD változására. Helyettesítő paraméterek, illetve a csonttörés mutatóinak összehasonlításakor ezen kívül még számos más mechanizmust is figyelembe kell venni. Több vizsgálat eredményei szólnak amellett, hogy csontreszorpció-gátlókkal kezelt betegek esetében, a reszorpció markereinek rövid távú csökkenését követően számottevően mérséklődik a csigolya- és a non-vertebrális csonttörés kockázata. Ezen gyógyszerek csonttörékenységet mérséklő hatása feltehetően összetettebb, mint azt korábban feltételezték. E hatások csupán egyike a csonttömeg kismértékű növekedése, amit a BMD mérése alapján túlbecsülnek. Ezen kívül további tényezők is érvényesülnek, melyek csontanyagcserére és a csontszerkezetre közvetlenül kifejtett hatásait további vizsgálatokkal szükséges feltárni.

Következtetések

A meta-analízisek eredményeit számos tényező befolyásolhatja, ezért azokat körültekintően kell értelmezni – többek között a BMD változása és a töréskockázat csontreszorpció-gátló kezeléssel elért csökkenése közötti összefüggés tanulmányozásakor is.

Forgács Sándor dr.