

Osteoporosis elleni gyógyszerek hatása a non-vertebrális csonttörések kockázatára: az intention-to-treat vizsgálatok áttekintése és meta-analízis

S. Boonen, R. Laan, I. Barton, N.Watts. *Osteoporosis Int.* 2005.16.1291-1298.

Az osteoporosis kezelésére törzskönyvezett gyógyszerek mind bizonyítottan mérséklék a csigolyatörés kockázatát, Klinikai szempontból módfelett kívánatos, hogy ez a hatásuk a non-vertebrális csonttörések ellen is érvényesüljön. Az utóbbit csupán néhány esetben támasztják alá kétségbevonhatatlan klinikai bizonyítékok.

A csonttörés-megelőző hatékonyság bizonyításának legmegbízhatóbb módszere az osteoporosis elleni szerek hatásait értékelő klinikai vizsgálatok intention-to-treat (ITT) populációjában gyűjtött adatok előre kijelölt szempontok alapján végzett elemzése. Követelmény, hogy az új gyógyszerek csonttörés-megelőző hatékonyságát értékelő vizsgálatok időtartama nem lehet rövidebb 3 évnél. E vizsgálatok többsége a csigolyatörés-megelőző hatásra összpontosított; a non-vertebrális csonttörések felmérésekor javarészt alcsoport-elemzésekre hagytak. Az alcsoport-elemzések azonban nem felelnek meg az elismert tudományos követelményeknek. A humán gyógyászati célra szánt gyógyszerek törzskönyvezésének egyetemes módszertani követelményei előírják, hogy a gyógyszer hatékonyságára vonatkozó következtetéseket nem szabad kizárólag alcsoport-elemzésre alapozni.

A meta-analízis legalább két klinikai vizsgálat során felmért terápiás hatás kvantitatív értékelését teszi lehetővé. A meta-analízis fontos elemeit, nevezetesen az elvégezni kívánt elemzéseket, a kereső stratégiát, a bevonási és kizáró feltételeket, valamint a statisztikai eljárásokat előre meg kell határozni. Ezek az elemzések egyesíteni képesek az értékelt vizsgálatok adatain elvégzett összegező statisztikákat, és átfogó értékelést tesznek lehetővé.

A szerzők célja az volt, hogy megvizsgálják az osteoporosis elleni szerekre érvényes törzskönyvezési követelményeknek megfelelő a 3 év időtartamú klinikai vizsgálatok ITT populációin tesztelt gyógyszerek non-vertebrális csonttörés-megelőző hatékonyságát. Ezen kívül, meta-analízissel elemezték két bisphosphonát, az alendronát és a risedronát hatékonyságát tükröző adatokat.

Anyag és módszer

Kizárólag III. fázisú, randomizált, placebo-kontrollos, osteoporosis elleni gyógyszerek hatékonyságát legalább 3 éven keresztül értékelő klinikai vizsgálatokat dolgoztak fel. A regisztrált non-vertebrális törések bekövetkezését röntgenfelvételeken ellenőrizték. Minden egyes vizsgálatra vonatkozóan az aktív szerrel, illetve placebo-készítménnyel kezelt csoportok ITT populációinak létszáma alapján gyűjtöttek adatokat. Az új csonttörést elszenvedett

betegek részarányát a betegek (és nem a csonttörések) száma alapján határozták meg. Minden egyes vizsgálatra vonatkozóan összegezték a terápiás hatás mértékét (relatív kockázat [RR], 95%-os megbízhatósági intervallumot [CI] és p-értéket. A betegség – placebo-csoportban regisztrált csonttörés-gyakoriság alapján meghatározott – súlyosságának függvényében is értékelték a kezelés hatékonyságát.

Meta-analízis. Alendronátot és a risedronátot értékelő vizsgálatok eredményeit vonták meta-analízis alá. Minden egyes vizsgálatra vonatkozóan kiszámítottuk az aktív vs. placebo-kezelésre jellemző relatív kockázatot, 95%-os megbízhatósági intervallumot (CI) és statisztikai szignifikanciát. Az értékelt gyógyszerekkel végzett kezelés hatékonyságát statisztikai eljárásokkal határozták meg.

Eredmények

Tizenegy vizsgálat felelt meg a bevonási feltételeknek: 3 az alendronát, 1 a calcitonin, 1 az ibandronát, 1 a raloxifen, 3 a risedronát és 2 a stroncium ranelát hatékonyságát értékelte. A vizsgálatok résztvevőinek jellemzőit (többek között a kezelés elkezdése előtti kalcium- és D-vitamin bevitel mértékét, illetve a csonttörés-státuszt) is figyelembe vették. A betegek átlagéletkora 69 év, testtömeg-indexe 25 kg/m² volt; a napi kalcium-bevitel 1000 mg, a D-vitamin bevitel 500 NE volt.

A non-vertebrális csonttörés kockázata három klinikai vizsgálat ITT populációjában csökkent statisztikailag szignifikánsan ($p \leq 0,05$) mértékben; ezek közül kettő a risedronát, a harmadik a stroncium ranelát hatékonyságát értékelte. Mind a 11 vizsgálat eredményei alapján úgy tűnt, hogy az osteoporosis súlyossága nem befolyásolja a kezelés hatékonyságát. Nevezetesen, a placebo-csoportban regisztrált non-vertebrális csonttörések alacsony, illetve jelentős gyakorisága esetén egyaránt hatásosnak bizonyult a kezelés.

Meta-analízis. Az összevont adatok elemzése alapján mind az alendronát, mind a risedronát szignifikánsan csökkentette a non-vertebrális csonttörés relatív kockázatát ($p=0,012$, illetve $p=0,001$). A becsült kockázatsökkenés alendronát alkalmazása esetén 0,86 (95% CI 0,76, 0,97), risedronát-kezelés esetén 0,91 (95% CI 0,71, 0,92) volt.

Megbeszélés

A non-vertebrális csonttörések megelőzésének hatékonyságát értékelő 3 év időtartamú, III. fázisú klinikai vizsgálatok eredményei alapján a risedronát két, különböző sú-

lyosságú osteoporosisban szenvedő betegeken elvégzett vizsgálatban bizonyult hatásosnak ($p \leq 0,03$); míg a stroncium ranelátot egy vizsgálat ítélte hatásosnak ($p = 0,04$). Az alendronáttal, illetve risedronáttal végzett vizsgálatok összevont adatain elvégzett meta-analízis azt tükrözte, hogy mind a két gyógyszer szignifikánsan mérsékli a non-vertebrális csonttörés kockázatát ($p = 0,012$, illetve $p = 0,001$).

A risedronátot értékelő vizsgálatok placebo-csoportjaiban széles tartományban (8,4-16,0%) változott a non-vertebrális csonttörés gyakorisága. A risedronát hatása – a betegség súlyosságától függetlenül – szignifikánsnak bizonyult a placebo-kezeléséhez képest. Az alendronát hatásait tanulmányozó vizsgálatok placebo-csoportjaiban 10,7-14,7% volt a non-vertebrális csonttörés gyakorisága. Az egyes vizsgálatok adatait elemezve az alendronát a placebo-kezeléshez képest nem csökkentette szignifikánsan a non-vertebrális csonttörés kockázatát. A stroncium ranelát hatékonyságát tanulmányozó vizsgálat a non-vertebrális csonttörések gyakoriságának szignifikáns ($p = 0,04$) csökkenéséről számolt be a placebo-csoportban regisztrált 12,9%-os gyakorisághoz képest.

Cranney és mtsai. korábbi meta-analízisének eredményeit utóbbi szakkerületlenül használták fel azt sugallván, hogy az alendronát hatékonysága a non-vertebrális csonttörések megelőzése terén felülmúlja a risedronátét. Ez a feltételezés a két gyógyszerrel elért töréskockázat csökkenés becsült értéke közötti látszólagos különbségen alapult. Egyebek mellett nem vették figyelembe a FIT (Fracture Intervention Trial) vizsgálat adatait.

A jelen tanulmányban foglalt meta-analízis azt szemlélteti, hogy megítélhető a non-vertebrális csonttörés kockázatának a meghatározó jelentőségű, III. fázisú vizsgálatok ITT populációiban regisztrált RR hányadokon alapuló csökkenése. Egyre több bizonyíték támasztja alá, hogy a BMD és a csonttörés kockázata között fennálló összefüggés korántsem lineáris, illetve azt a különféle gyógyszerek eltérően befolyásolják. Ennélfogva, csonttörés kockázatát értékelő, illetve a kezelés hatékonyságát a csontsűrűség változása alapján értékelő vizsgálatok nem egyenértékűek, mert az utóbbiak nem teszik lehetővé az osteoporosis elleni gyógyszerek hatáserősségének formális összehasonlítását. Az alendronát és a risedronát csonttörés kockázatára kifejtett hatásait ezidáig még nem értékelték közvetlen összehasonlító vizsgálatokkal. Ezek hiányában gyakori, hogy meta-analízisekkel vetik össze a különféle gyógyszerek hatékonyságát, ám a közvetlen összehasonlító vizsgálatok elvégzését ezek sem pótolhatják. A különböző vizsgálatok során felmért terápiás hatás összehasonlítása még diszkrét megbízhatósági intervallum esetén is megbízhatatlan, mert az egyes vizsgálatok résztvevői eltérő érzékenységgel reagálnak a kezelésre. Az osteoporosis alendronáttal, illetve risedronáttal végzett kezelését tekintve, a terápiás hatás maximumát övező megbízhatósági intervallumok mind a csigolyatörések, mind a non-vertebrális törések esetében fedik egy-

mást. Ezt szem előtt tartva, dőreség azt feltételezni, hogy a tizedes pontossággal becsült értékek között mutatkozó különbség a terápiás hatás mértékben fennálló, valódi különbséget tükröz.

Az egyes gyógyszerek hatékonysága feltehetően eltérő, ezért egyéni elbírálást igényel, hogy valamely készítmény megfelelő-e az adott beteg számára. Kétségtelen, hogy randomizált, kontroll vizsgálatok során bizonyított hosszú távú csonttörés-megelőző hatást tükröző adatok felhasználásával mérhető fel a legmegbízhatóbban az értékelt gyógyszer terápiás hatékonysága.

Következtetések

A legalább 3 év időtartamú, randomizált klinikai vizsgálatok ITT populációiban bekövetkező non-vertebrális csonttörések kockázatát csak a risedronát és a stroncium ranelát csökkentette. A két szer közül csak a risedronát non-vertebrális csonttöréseket megelőző hatását bizonyította több vizsgálat. A risedronát, illetve alendronát hatásait tanulmányozó vizsgálatok meta-analízise alapján mind a két bisphosphonát hatásosnak bizonyul non-vertebrális csonttörés megelőzésére. Kizárólag a klinikai vizsgálatok ITT populációjának eredményeit feldolgozva valószínű, hogy mérték-tartóan megbecsüljük a relatív töréskockázat összegezett csökkenését, végső soron ez a módszer teszi lehetővé a terápia hatékonyságának legmegbízhatóbb felmérését.

Összefoglalás

Ez a szemletanulmány és meta-analízis az ITT populációk szokványosnál szigorúbb szemléletű értékelésével kívánta értékelni több, osteoporosis elleni gyógyszer non-vertebrális csonttöréseket elhárító hatását. Röntgenvizsgálatokkal ellenőrzött adatok randomizált, placebo-kontroll, legalább 3 év időtartamú, III. fázisú klinikai vizsgálatokból származtak. Meta-analízist az alendronát és a risedronát alkalmazása során gyűjtött adatokon végeztek. A placebo-kezeléshez képest kiszámítottuk az aktív szerrel végzett kezeléssel járó relatív kockázatot (RR) és annak 95%-os megbízhatósági intervallumát (CI), valamint a statisztikai szignifikanciát. A bevonási feltételeket teljesítő 11 klinikai vizsgálat közül 3 (2 risedronáttal és 1 stronciummal végzett vizsgálat) mutatott ki statisztikailag szignifikáns ($p \leq 0,05$) mértékű non-vertebrális csonttörés ellen védő hatást. A meta-analízis eredménye alapján, mind az alendronát ($RR = 0,86$; 95%CI: 0,76-0,97, $p = 0,012$), mind a risedronát ($RR = 0,81$; 95% CI: 0,71-0,92, $p = 0,001$) szignifikánsan mérsékelt a non-vertebrális csonttörés relatív kockázatát. A legalább 3 éves vizsgálatok során kezelt ITT populációk adatain értékelő elemzés megállapítása szerint a non-vertebrális csonttörés kockázatát csupán a risedronát és a stroncium ranelát csökkenti. Több vizsgálatban egyedül a risedronát bizonyult hatásosnak. A meta-analízis tanúsága szerint a risedronáton kívül az alendronát is védelmet nyújt a non-vertebrális csonttörés ellen.