

VIBE: İbandronat'ın Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Haftalık Bifosfonatlar ve Aylık İbandronat Tedavisinde Kadınlarda Kırık Oranlarını Karşılaştıran Retrospektif Bir Kohort Çalışması

Osteopenik, Alendronat 35 mg ve Kortikosteroid Kullanımı Olan Hastaları Dışlayan bir Alt Grup Analizinin Sunulması

VIBE: Evaluation of Ibandronate Efficacy

A retrospective Cohort Study Comparing Fracture Rates For Women Receiving Monthly Ibandronate vs Weekly Bisphosphonates

Presentation of a Sub-Group Analysis Excluding Patients with Osteopenia, Alendronate 35mg and Corticosteroid Use

J-Y. Reginster*, S.Poston**

*Liège Üniversitesi, Liège, Belçika; **GlaxoSmithKline, Collegeville, PA, ABD;

Özet

Haftalık ve aylık uygulanan bifosfonatların kırıklar üzerindeki etkinliğini bire-bir [head-to-head] karşılaştıran prospektif çalışmalar yapılmamıştır. Kırık riskindeki farklılıkları güvenilir biçimde saptamak için gerek duyulacak büyük örneklem boyutu ve bununla ilişkili yüksek maliyetlerden ötürü, bu gibi çalışmaların pratik olmadıkları kabul edilmektedir. En yüksek düzeydeki kanıtları sağlamakla birlikte, klinik çalışmaların da çalışmanın özelliğinden kaynaklanan kısıtları vardır. Hastalar bir dizi kritere göre seçildiğinden, çoğunlukla normal hasta popülasyonunu temsil etmemektedirler. Ayrıca, uygulanan protokol, normal klinik uygulamayı genellikle yansıtmamaktadır. Buna karşılık, veri tabanı çalışmaları normal klinik uygulamadaki tedavilerin değerlendirilmesine imkan vermektedir. Gözlemsel çalışmaların, daha fazla çeldirici değişken içermelerinden ötürü kısıtları olmasına karşın, bunlar kanıta-dayalı tıpta önemli bir yere sahiptir (özellikle prospektif klinik çalışmalar bulunmadığında) ve eğer iyi tasarlanmışlarsa, gerçek dünyada klinik uygulamadaki osteoporoz tedavisinde karşılaştırmalı etkinliğe dair bazı göstergeler sağlayabilirler. (*Osteoporoz Dünyasından 2008;14: 66-9*)

Anahtar kelimeler: İbandronat, alendronat, kırık oranları

Summary

No prospective head-to-head trials comparing the fracture efficacy of the currently marketed weekly and monthly bisphosphonates have been conducted. Due to the large sample size such studies would require to reliably detect differences in fracture risk and the associated high costs, they are considered to be impractical. Whilst providing the highest level of evidence, clinical trials also have inherent limitations. Patients are selected by a number of criteria and therefore usually do not represent the normal patient population. Also due to a protocol, normal clinical practice is usually not reflected. In contrast, database studies allow the assessment of treatments in normal clinical practice. Whilst observational studies have limitations owing to more confounding variables, they do have an important place in evidence-based medicine (especially in the absence of prospective clinical trials), and if well-designed can give some indications regarding the comparative efficacy of osteoporosis therapies in real-world clinical practice. (*From the World of Osteoporosis 2008; 14: 66-9*)

Key words: Ibandronate, alendronate, fracture rates

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. J-Y. Reginster, Liège Üniversitesi, Liège, Belçika

Osteoporoz Dünyasından Dergisi, Galenos Yayıncılık tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır. / World of Osteoporosis, published by Galenos Publishing. All rights reserved.

VIBE Çalışması

VIBE (EValuation of İBAndronate Efficacy) [İbandronatın Etkinliğinin Değerlendirilmesi] çalışması ayda bir defa BONVIVA 150mg (n=7,345) ya da haftada bir defa alendronat 35mg/70mg (n= 35,865) veya risedronat 35mg (n=20,972) alan ≥ 45 yaşındaki kadınlarda yapılan retrospektif bir çalışmadır.

Çalışmada ABD'deki araştırma veri tabanlarındaki seçilebilirlik kriterleri, eczane ve medikal ödeme talepleri kullanılmıştır. ABD ve Avrupa'da osteoporoz tedavisinde önemli farklar olduğundan, Avrupa'daki bifosfonat prospektüslerini daha iyi yansıtan bir popülasyon oluşturmak için aşağıdakiler dışlanmıştır:

- osteopenik hastalar
- glukokortikoid kullanan hastalar
- alendronat 35mg kullanan hastalar

Biz burada 41,858 hasta içeren (Bonviva n=4,876, alendronat n=22,805, risedronat n=14,177) osteoporotik alt grubun sonuçlarını sunuyoruz.

Gereç ve Yöntemler

Amaç

Retrospektif gözlem çalışmasında, osteoporotik hastalarda 12 ayda gözlenen klinik kırık vakalarının oranlarını karşılaştırarak, haftalık bifosfonatlar karşısında ayda bir oral Bonviva'nın anti-fraktür etkinliğini araştırmak.

Çalışma Tasarımı

VIBE çalışması; i3 araştırma veri tabanındaki (i3 Innovus'a bağlı büyük bir ABD sağlık planının verilerini içermektedir) ve i3 IMPACT veri tabanındaki (45 sağlık sisteminin verilerini içermektedir) seçilebilirlik kriterleri, eczane ödeme talepleri ve medikal ödeme taleplerini kullanan retrospektif bir ödeme talebi veri tabanı çalışmasıdır.

İstatistiksel analizler

Potansiyel çeldirici faktörleri kontrol ederek, haftalık bifosfonatlar (BP'ler) karşısında aylık ibandronat için kırık-

ların relatif riskini (tehlike oranı) hesaplamak amacıyla Cox orantısal risk modelleriyle olaya-kadar-geçen-zaman analizi kullanılarak kırık oranları karşılaştırılmıştır.

Hastalar

- Yaşı ≥ 45 olan kadınlar
- 1 Nisan 2005 ve 31 Aralık 2005 tarihleri arasında yeni reçetelenen aylık oral ibandronat veya haftalık oral bifosfonatlar (alendronat 70mg veya risedronat 35mg)
- Seçilebilir hastalar indeks tarihinden 6 ay öncesi için (indeks öncesi dönem) ve indeks tarihinden en az 3 ay sonrasında kadar (indeks sonrası dönem) sürekli sağlık planına dahil edilme kriterlerine sahiptirler.
- İndeks öncesi dönemde bir bifosfonat reçetelenmiş olan, indeks öncesi dönemde malignitesi olan (ICD-9-CM kodları 140.xx-208.xx) veya çalışma sırasında herhangi bir zamanda Paget hastalığı olan kadınlar (ICD-9-CM kodu 731.0) çalışma dışı tutulmuşlardır.

Başlangıç Özellikleri Tablo 1

Gözlem Dönemi

İlaç kullanımının ve ilaç öyküsünün incelenmesi için her hastanın en az 6 aylık bazal dönemi olması gereklidir. Bifosfonat tedavisine başlandıktan sonra her hasta 12 aya kadar veya aşağıdakiler gerçekleşene kadar kırık yönünden gözlemlenmiştir:

- Takipte kayıp (sağlık planına katılımın sonlanması)
- Tedaviyi kesme (yalnızca primer analiz için)
- Bifosfonat tedavisinde değişiklik
- Farklı bir bifosfonata geçiş
- Doz rejiminin değiştirilmesi (örn. haftalıktan günlüğe)

Bulgular

Alt analiz, primer osteoporozu olan 41,858 hasta içermektedir. (Bonviva n=4,876, haftalık n=36,982) Tablo 2. Bulgular, Bonviva ile tedavi edilen hastalarla ilgili olarak aşağıdakileri düşündürmektedir:

- Haftalık bifosfonatlarla karşılaştırıldığında, vertebradışı bölgelerde ve kalçada kıyaslanabilir kırık oranları.

Tablo 1. Başlangıç özellikleri

| | Aylık İbandronat (n=4,876) | Haftalık BP tedavisi (n=36,982) | p-değeri |
|---|-------------------------------|------------------------------------|----------|
| Gün olarak gözlem süresi, ortalama (SS) | 222.49 (94.09) | 215.34 (98.22) | <.0001 |
| Yaş, ortalama (SS) | 60.80 (8.80) | 61.43 (9.04) | <.0001 |
| Osteoporoz tanısı | %52.77 | %47.30 | <.0001 |
| Kemik dansitometrisi prosedürü | %48.97 | %47.21 | 0.0207 |
| Kırık öyküsü | %3.71 | %3.88 | 0.5727 |
| Gastrointestinal tanı | %22.07 | %15.85 | <.0001 |
| Gastrointestinal ilaç kullanımı | %22.91 | %15.55 | <.0001 |
| Östrojen kullanımı | %23.48 | %17.56 | <.0001 |
| Diğer anti-osteoporotik kullanımı | %11.67 | %6.32 | <.0001 |
| Tedavi sınıflarının sayısı, ortalama (SS) | 5.45 (4.39) | 4.60 (3.91) | <.0001 |
| Poliklinik ziyaretleri, ortalama (SS) | 14.82 (15.44) | 13.79 (16.17) | <.0001 |
| Hospitalizasyon | %4.66 | %5.17 | 0.1232 |

- Haftalık bifosfonatlarla karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük vertebra kırığı oranları.

Kırığa kadar geçen zaman

Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak kaba kırık oranları Osteopenili, alendronat 35mg veya kortikosteroid kullanımı olan hastalar hariç.

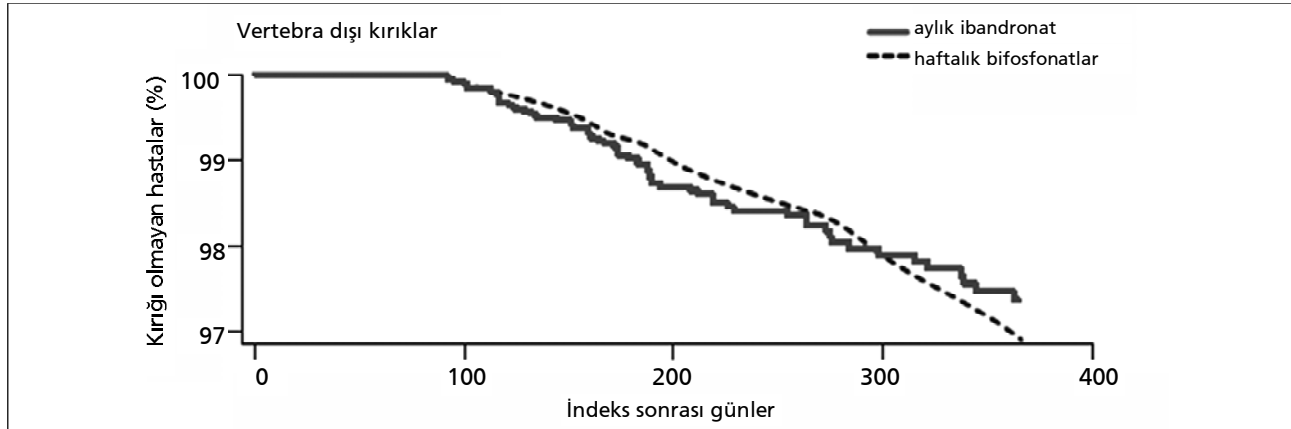
Tartışma-gözlemsel çalışmaların faydaları

Haftalık ve aylık uygulanan bifosfonatların kırıklar üzerindeki etkinliğini bire-bir [head-to-head] karşılaştıran prospektif çalışmalar yapılmamıştır çünkü bu çalışmalarda kırık riskindeki farkları güvenilir biçimde saptamak için büyük bir örneklem boyutu gerekmektedir ve bununla ilişkili maliyet-

ler yüksektir (1). Ayrıca, klinik çalışmaların kısıtlı 'genelleştirilebilirlik' dahil kısıtlamaları vardır. Normal klinik uygulamadaki hasta popülasyonları, tedavi kalıpları ve hasta sonuçları randomize klinik çalışmalardan farklı olabildiğinden, gerçek dünyadaki sonuçları değerlendirmek faydalıdır. Gözlem çalışmaları, randomize klinik çalışmalarla elde edilen bilgileri tamamlayan değerli veriler sağlamaktadır (2). Bu tür çalışmalar, osteoporoz tedavilerinin kırıkları önleyici etkilerini karşılaştırmak için gerekli olan büyük örneklem boyutlarının analizine imkan vermektedir. Son olarak, gözlemsel çalışmalarla çalışmaya katılımın sonuçları üzerindeki etkisinden kaçınılmış olmakta

Tablo 2.

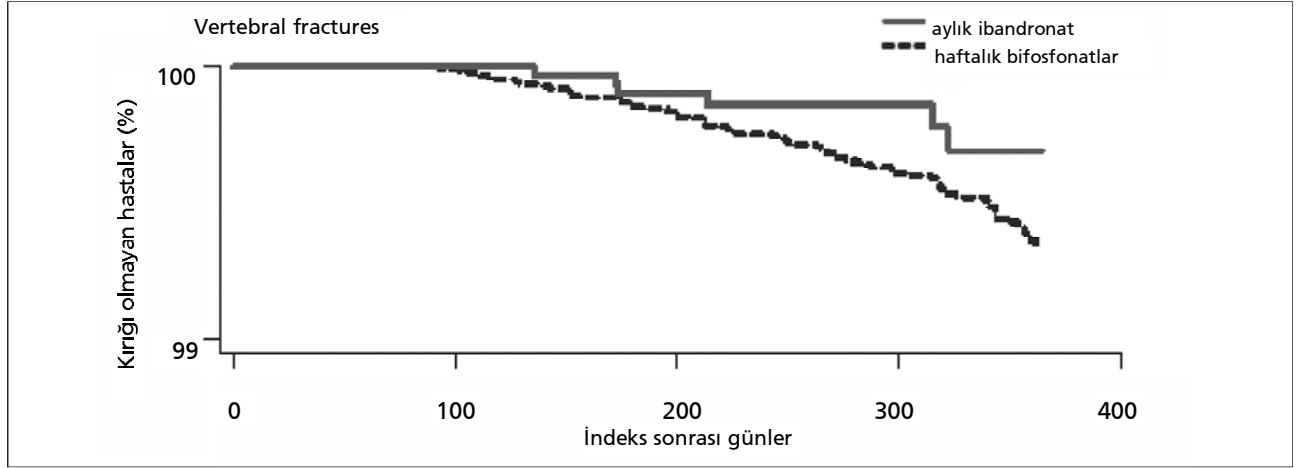
| Kırık tipi | Kırıklı hastalar, n (%) | | Uyarlanmamış relatif risk ^a | Uyarlanmış relatif risk (95% CI) ^b | p |
|----------------------------|-------------------------|------------------|--|---|-------|
| | Haftalık BP'ler | Aylık ibandronat | | | |
| Vertebra | 93 (0.25) | 6 (0.12) | 0.47 | 0.40 (0.17-0.92) | 0.031 |
| Kalça | 71 (0.19) | 11 (0.23) | 1.12 | 1.35 (0.71-2.57) | 0.359 |
| Vertebra dışı | 484 (1.31) | 66 (1.35) | 0.99 | 0.93 (0.72-1.21) | 0.586 |
| Her hangi bir klinik kırık | 565 (1.53) | 72 (1.48) | 0.93 | 0.86 (0.67-1.11) | 0.247 |



Resim 1.



Resim 2.



Resim 3.

ve (randomize bir klinik çalışmada tipik olarak izin verilen aksine) geniş özellik yelpazesine sahip bir popülasyonda ilaçlar değerlendirilebilmektedir.

Bu avantajlar VIBE çalışmasını yorumlarken önemli olmasına karşın, her gözlemsel veri tabanı çalışmasının, kendisinden kaynaklanan dezavantajları vardır. Birincisi, veriler araştırma değil, geri ödeme amacıyla toplanmış olduğundan, bu durum belirli kısıtlarla bağlantılıdır. Örneğin, bir ödeme talebinin varlığı ilacın alındığını ya da doğru alındığını göstermez ve doktorlar tarafından verilen ilaç numuneleriyle ilgili veriler mevcut değildir.

Buna ek olarak, bir tanı kodunun varlığı zorunlu olarak hastalığın varlığını işaret etmez (tanı yanlış kodlanmıştır olabilir). Gerçek yaşamdaki klinik uygulamalarda tedavi seçiminin veri tabanına kaydedilmeyen faktörlerden etkilenebileceğini dikkate almak da önemlidir. Dual-enerjili X-ışını absorpsiyometrisi (DXA) kullanımına ilişkin veriler vardır ama sonuçlara ulaşılamamıştır. Vertebral kırık tanıları, spinal röntgen kanıtıyla valide edilmemiştir; ancak, aylık Bonviva ve haftalık bifosfonat gruplarında aynı ölçüde yanlış sınıflandırma yapılmış olması olasıdır. İndeks öncesi dönemden önceki kırıklarla ilgili veya sigara ya da alkol kullanımı gibi kırıkla ilgili diğer risk faktörlerine ilişkin veriler mevcut değildir. Analiz, bilinen bazal özellikler için kontrol edilmiştir; ancak, gruplar arasında hesaba katılmamış olan, saptanmamış bazal farklılıkların olması mümkündür. Ayrıca p-değerleri çoklu karşılaştırmalar için ayarlanmamıştır.

Özetle, gözlemsel veri çalışmalarının bulguları, potansiyel olarak çeldirici faktörlere daha açık olsa da bunların kanıta-dayalı tıpta önemli bir yeri vardır çünkü tedavilerin gerçek dünyadaki kullanımına değerli bir bakış sunmakta-

dırlar. İyi tasarlanmışlarsa, bu tür çalışmalar gerçek dünyadaki klinik uygulamada osteoporoz tedavilerinin karşılaştırmalı etkinliğine ilişkin bazı göstergeler verebilirler.

Sonuçlar

VIBE çalışmasının bu alt grup analizi, gerçek yaşamda aylık ibandronat veya haftalık bifosfonat almış olan hastalarda bir yıllık tedaviyi takiben kalça kırıklarının veya vertebra-dışı kırıkların riskinin benzer olduğunu bulmuştur. Bu da aylık Bonviva'nın, haftalık bifosfonatlar olan alendronat ve risedronat ile vertebra dışı bölgelerde ve kalçada benzer kırık önleyici etkinliğe sahip olduğunu düşündürmektedir (Not: ibandronatın femur boynu kırıkları veya vertebra-dışı kırıklardaki etkinliği prospektif olarak araştırılmamıştır).

Haftalık bifosfonatlar ile karşılaştırıldığında vertebra kırıklarının oranı, aylık Bonviva ile tedavi edilen, tedaviye uyumlu hastalarda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha düşüktür. Söz konusu bulguların klinik sonuçlarının daha fazla incelenmesi ve validasyonu gerekmektedir. Yapılan ek duyarlılık analizlerinde (≥ 65 yaşındaki hastaların analizi ve gastrointestinal ilaçlar gibi kırık riskini etkilediği bilinen bazal özelliklerin dışlanması, bazal dönemdeki kırıklar) bu bulgularla tutarlıdır.

Kaynaklar

1. Black N. Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. *BMJ* 1996;312:1215-8.
2. Lindsay R. Beyond clinical trials: The importance of large databases in evaluating differences in the effectiveness of bisphosphonate therapy in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2007;40:32-5.