

### Combination therapy of anabolic agents and bisphosphonates on bone mineral density in patients with osteoporosis: a meta-analysis of randomised controlled trials: BMJ Open 2018;8:e015187. doi:10.1136/bmjopen-2016-015187

در قالب یک مطالعه مرور نظام مند و فرا تحلیل (systematic review and meta-analysis) بر روی کارآزمایی های بالینی، اثر ترکیبی داروهای آنابولیک با بیسفسفونات بر BMD بیماران مبتلا به پوکی استخوان در مقایسه با بیسفسفونات به تنهایی مورد مقایسه قرار گرفته و به نتیجه گیری کلی بر اساس ترکیب نتایج همه کارآزمایی های انجام شده در این مورد پرداخته شده است.

### توضیحات زیر بخش روش های آماری بخش مواد و روش ها و یافته ها مبتنی بر آنها

1- در مطالعات مرور نظام مند و فرا تحلیل با ترکیب کردن نتایج مطالعات قبلی به یک نتیجه جامع در مورد یک موضوع مورد بررسی می رسند. علت اجرای مطالعات مرور نظام مند و فرا تحلیل که از طریق آنها نتایج قاطع تری بدست می آید این است که تک مطالعات انجام شده هر یک ممکن است در مورد موضوع مورد بررسی نتایجی را بدست داده باشند که با هم تناقض دارند و بنابراین از طریق مرور نظام مند و فرا تحلیل با ترکیب اطلاعات همه آن مطالعات با هر نتیجه ای که داشته اند نتیجه کلی و قابل اعتماد تری بدست می آید. در این مقاله پژوهشگران با ترکیب اطلاعات مربوط به کارآزمایی های بالینی که در آنها فقط بیسفسفونات در بیماران پوکی استخوان استفاده شده بوده با مطالعاتی که از ترکیب آنابولیک ها با بیسفسفونات استفاده کرده بودند به مقایسه نتایج این دو دسته از مطالعات بر شاخص های مختلف BMD پرداخته اند.

2- در فرایند اجرایی مرور نظام مند و فرا تحلیل که روند نسبتاً یکسان و مشخصی دارد با مشخص کردن بازه زمانی که مطالعات در آن انتخاب شده اند (در اینجا از سال 1980 تا آگوست 2016 مطالعات را وارد کرده اند) یک سری کلید واژه خاص و مرتبط که بتواند باعث بازیابی مرتبط ترین مقالات و مطالعات شود را در پایگاه های اطلاعاتی مثل COHRAN، EMBASE، MEDLINE و... جستجو می کنند و یک سری شرایط ورود و خروج برای مطالعاتی که باید وارد شوند در نظر می گیرند مثلاً در اینجا فقط کارآزمایی های بالینی را وارد کرده اند و...، مشخص می کنند که در مطالعات واجد شرایط چه اطلاعاتی باید استخراج شود که در تحلیل ها و گزارش به مخاطب ذکر شوند؛ در این متا آنالیز آنچه بعنوان پاسخ یا متغیر پیامد در کارآزمایی های انجام شده ثبت گردیده میانگین تغییرات شاخص BMD در قسمت های مختلف بدن بوده است علاوه بر این اطلاعات دیگری مثل نام پژوهشگر، سال پژوهش، دوز، طول مدت مداخله، ... نیز از مطالعات وارد شده به متا آنالیز ثبت گردیده است، مطالعات استخراج شده معمولاً توسط دو پژوهشگر از نظر واجد شرایط بودن برای ورود مستقلاً مورد ارزیابی قرار می گیرند و در صورت عدم اتفاق نظر فرد سومی از تیم پژوهشی نسبت به تصمیم نهایی اقدام می کند. مطالعات نهایی شده برای ورود در این مرحله از نظر یک سری ملاک های سوگیری کیفیت سنجی می شوند برای متا آنالیزهایی که روی کارآزمایی های بالینی انجام می شوند با توجه به اینکه در کارآزمایی بالینی مواردی مثل تصادفی سازی (Randomization)، کورسازی (blinding)، و... (نمودار 2) اهمیت دارند بر این اساس کیفیت نیز در همین موارد ارزیابی می شود از

ابزارهای مختلفی برای چک کردن کیفیت وجود دارد که از مهمترین آنها می توان به GRADEPro و چک لیست ککران اشاره کرد. پس از نهایی شدن مطالعاتی که واجد شرایط ورود به متاآنالیز بودند با ترکیب داده هایی که در این مطالعات بازیابی شده اند از طریق تحلیل های آماری اقدام به نتیجه کلی می نمایند یعنی فرایند تحلیل های کمی یا همان متا آنالیز انجام می شود. در مطالعات کارآزمایی بالینی در دو گروهی که مورد مقایسه قرار گرفته اند چون متغیر پاسخ یک متغیر عددی است شاخص میانگین اختلافات استاندارد شده (SMD) استفاده شده است این شاخص تفاوت عمکرد مطالعاتی که در آنها ترکیب آنابولیک با بیسفسفونات و مطالعاتی که فقط بیسفسفونات استفاده شده است را بر میانگین شاخص BMD در بخش های مختلف بدن منعکس می کند. اگر مقدار این شاخص منفی باشد یعنی میانگین یکی از گروه ها از دیگری از نظر شاخص BMD پایین تر است و اگر فاصله اطمینان مربوطه عدد صفر را در بر نداشته باشد عملکرد دو مداخله با هم تفاوت معنی دار خواهد داشت. در متا آنالیز با توجه به اینکه مطالعات مختلف با شرایط مختلف وارد می شوند ناهمگونی (Heterogeneity) آنها هم ارزیابی می شود از شاخص  $I^2$  استفاده می شود که اگر مقدار آن بیشتر از 50 و گاهی بالای 75 درصد باشد را نشانه ناهمگنی در نظر می گیرند و از آزمون Q ککران هم استفاده می شود که اگر P-value آن از 0/1 کمتر باشد برای پوشش ناهمگنی از رویکرد random effect استفاده می شود که اگر ناهمگنی نیز وجود نداشته باشد از رویکرد fixed effect استفاده می شود. سوگیری نشر (publication bias) با نمودار کیفی و نیز تست های اگر و بگ ارزیابی می شود. برای آنکه اثر تکی مطالعات بر نتایج کلی حاصل از متاآنالیز مشخص شود از تحلیل حساسیت استفاده می شود یعنی با خروجی هر دفعه یکی از مطالعات نتایج متا در عدم حضور آن ارزیابی می شود تا اثر بودن و نبودن این مطالعه بر نتایج مشخص شود.

3- در این متا آنالیز اثرات دو روش مذکور بر شاخص BMD در قسمت های مختلف بدن در یک فاصله زمانی 6 تا 12 ماهه و 18 تا 24 ماهه جداگانه مورد مقایسه قرار گرفته است. برای بازه زمانی 6 تا 12 ماهه 5 مقاله شامل 615 تا 627 بیمار واجد شرایط شدند که ترکیب اطلاعات این 5 مقاله نتیجه داد که رویکرد ترکیبی می تواند باعث بهبود معنی داری BMD در Total hip شود بنحویکه رویکرد ترکیبی نسبت به روش تک درمانی باعث افزایش 0/42 (حداقل 0/26 تا 0/58 افزایش نسبت به روش تک درمانی و فاصله اطمینان هم عدد صفر را شامل نشده است و  $p < 0.01$ ) شده است. رویکرد درمان ترکیبی نسبت به تک درمانی در مورد BMD در Femoral neck نیز بطور معنی داری موفق تر عمل کرده و باعث افزایشی به اندازه 0/3 (حداقل 0/14 تا 0/46 بیشتر بودن BMD نسبت به رویکرد تک درمانی بوده است). اما عمکرد این دو روش در BMD در lumbar spine تفاوت معنی داری نداشته اند؛ فاصله اطمینان مربوطه عدد صفر را شامل است و حاکی از عدم تفاوت عملکرد دو مداخله بر BMD در lumbar spine می باشد. تحلیل زیرگروهی بر اساس نوع داورهای ترکیبی که در برابر تک دارو مقایسه شده بودند نتیجه شد که بر اساس دو مطالعه ای که بیسفسفونات با PTH 1-34 and ALN ترکیب شده بود تفاوت معنی داری با بیسفسفونات به تنهایی تفاوت معنی دار وجود داشت و ترکیب درمانی با افزایش بیشتر به اندازه 0/46 (حداقل به مقدار 0/12 و حداکثر به اندازه 0/79 عملکرد ترکیب درمانی نسبت به تک درمانی موفق تر بوده است).

4- مقایسه اثر ترکیب درمانی با تک درمانی در بازه زمانی 18 تا 24 ماهه با این متا آنالیز نشان داد که برای هیچ یک از سه شاخص BMD تفاوتی در عملکرد دو رویکرد وجود ندارد (فواصل اطمینان مربوطه به هر سه شاخص عدد صفر را در بردارد). اما تحلیل زیرگروهی بر اساس دوز های مختلف که در ترکیب درمانی استفاده شده بودند نتیجه شد دوز 20 میلی گرم در ترکیب درمانی نسبت به تک درمانی با بیسفسونوات باعث افزایش معنی دار در BMD لومبار به اندازه 0/53 (حداقل به اندازه 0/14 تا 0/91 افزایش) و در Total hip افزایش معنی داری به اندازه 0/6 (حداقل 0/15 تا 1/06 افزایش) اما در مورد femoral neck دو رویکرد با دوز یاد شده با هم نداشتند. اما رویکرد ترکیب درمانی در مقایسه با تک درمانی با بیسفسونوات با دو دوز 40 میکرو گرم ارزشمندتر نبود و حتی ضعیف تر عمل کرده بنحویکه در مورد BMD در لومبار کاهشی به اندازه 0/58 (حداقل 0/1 تا 0/97 کاهش) در ترکیب درمانی نسبت به تک درمانی با دو دوز 40 شده است) در رویکرد ترکیب درمانی نسبت به تک درمانی دیده شد؛ اما عملکرد دو روش در دو بخش دیگر تفاوت معنی داری نداشت.

**دکتر آوات فیضی- دانشگاه علوم پزشکی اصفهان- 97-3-19**