

Romsozumab or Alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis;
The new England journal of medicine, October 12, vol.377 NO.15, 2017, 1417– 1426

در این کار آزمایی بالینی 2047 زن به مدت یکسال تحت Alendronate و 2046 زن Romsozumab دریافت کردند و و هر دو گروه در ادامه به مدت یکسال دریافت alendronate را ادامه دادند و اثر پیشگرا نه آنها بر شکستگی در ستون فقرات در 12 و 24 ماه پس از مصرف بعنوان پیامد (متغیر اصلی پاسخ) ، شکستگی غیر ستون فقره و شکستگی لگن بعنوان پیامدهای ثانویه و نیز عوارض جانی مثل عوارض قلبی عروقی و ... در دو گروه یاد شده ارزیابی شد.

1- توضیحات زیر بخش روش های آماری بخش مواد و روش ها و یافته ها بر اساس آنها (توضیح روش

های آماری و نتایج آنها بر اساس نتایج ارائه شده در جداول ارائه می شود)

a. در این پژوهش متغیرهای عددی نرمال بصورت میانگین و انحراف معیار و غیر نرمال ها بصورت میانه و دامنه میان چارکی و متغیرهای غیر عددی بصورت تعداد و درصد گزارش شدند. تفاوت میانگین یا میانه متغیرهای عددی بین دو مداخله با آزمون T دو نمونه مستقل (برای مقایسه میانگین متغیرهای نرمال) و یا آزمون ویلکاکسون (آزمون غیر پارامتری معادل T مستقل برای متغیرهای عددی غیر نرمال) و متغیرهای غیر عددی با آزمون کای دو مقایسه شده اند (آزمون کای دو برای مقایسه متغیرهای غیر عددی در دو یا چند گروه استفاده می شود یا رابطه بین دو متغیر کیفی (غیر عددی) را می توان با آن سنجید) در جدول یک متغیرهایی مثل سن (رده بندی)، نژاد، و ... بصورت تعداد و درصد گزارش شدند و با آزمون کای دو بین دو گروه مقایسه شده اند، از نظر توزیع سنی ، نژاد، و ... دو گروه تفاوت معنی دار نداشته اند، متغیرهای عددی نرمال مثل شاخص توده بدنی و T-score چگالی استخوان در قسمت های مختلف و ... با میانگین و انحراف معیار گزارش شده اند و با آزمون T مقایسه شده اند و متغیرهای عددی غیر نرمال با میانه و (چارک اول-چارک سوم: دامنه میان چارکی) گزارش و با آزمون ویلکاکسون بین دو گروه مقایسه شده اند مثل سطح سرمی β -CTX و ... کها بین دو گروه تفاوت معنی دار ندارند.

b. بروز موارد جدید شکستگی در ستون فقرات با آزمون منتل-هنزل بین دو گروه مقایسه شده و خطر بروز شکستگی در هر گروه از مداخلات در 12 و 24 ماه پس از مصرف محاسبه و نسبت آنها محاسبه شده است که در 12 ماه پس از اجرای مداخلات خطر نسبی شکستگی در گروه Romsozumab 63/0 است یعنی خطر بروز شکستگی در ستون فقرات در این گروه نسبت به alendronate 37 درصد بطور معنی داری کمتر است و در 24 ماه پس از مصرف آن خطر نسبی برابر 52/0 است یعنی خطر بروز شکستگی ستون فقرات در این گروه 48 درصد از گروه alendronate کمتر است (با اطمینان 95 درصد خطر شکستگی در ستون فقرات در گروه Romsozumab نسبت به گروه alendronate حداقل 4/0 و حداکثر 66/0 است) (نمودار 2 A).

c. خطر تجمعی بروز شکستگی در طول 48 ماه پایش بیماران با استفاده از رگرسیون خطرات متناسب کاکس بررسی و بین دو گروه مقایسه شده است (مدل رگرسیون کاکس هنگامی استفاده می شود که متغیر پاسخ یک متغیر کیفی دو حالتی: شکستگی/عدم شکستگی استخوان، مدگ/زنده؛ عود و عدم عود تومور) بیمارانی که در طول زمان پیگیری شده اند مورد بررسی قرار می گیرد تا مشخص

شود چه متغیرهایی (متغیرهای مستقل یا پیش بینی کننده) با آن ارتباط دارند. در این پژوهش شکستگی استخوان بعنوان متغیر پاسخ بوسیله نوع داروی مصرفی بعنوان متغیرهای مستقل مورد پیش بینی قرار گرفته است. در این رگرسیون رابطه متغیرهای مستقل با پاسخ در قالب شاخصی بنام نسبت مخاطره HR گزارش و منعکس می گردد مقادیر بزرگتر از یک این شاخص به معنی ارتباط مستقیم با پاسخ یا عامل خطر (Risk factor) بودن است و اگر کمتر از یک باشد به معنی محافظتی (Protective) بودن عامل است و اگر فاصله اطمینان مربوطه، عدد یک را شامل نباشد رابطه متغیر مستقل با متغیر پاسخ معنی داد است). در نمودار 2B نتیجه اجرای این روش آماری ملاحظه می شود. مقدار نسبت مخاطره در گروه Romosozumb در برابر ALENDRONATE برابر $HR=0.73$ با فاصله اطمینان 95 درصد $61/0$ تا $88/0$ است؛ که به این معنی است که خطر بروز شکستگی بالینی در گروه Romosozumb نسبت به ALENDRONATE 23 درصد کمتر است (با اطمینان 95 درصد حداقل 12 و حداکثر 39 درصد خطر کمتر است). بروز تجمعی در گروه Romosozumb در طول 48 ماه پایش $7/9$ درصد است در حالیکه در گروه Alendronate 13 درصد است هم خطر و هم بروز تجمعی شکستگی بالینی در گروه Romosozumb از گروه alendronate کمتر است. در نمودار 2b در طول زمان همواره بروز شکستگی بالینی در گروه Romosozumb نسبت به گروه alendronate کمتر است. در نمودار 2c بروز تجمعی شکستگی غیر ستون فقراتی در دو گروه در 8 ماه پایش مقایسه شده است. نسبت مخاطره برای nonvertebral fracture در گروه Romosozumb نسبت به گروه alendronate برابر $HR=0.81$ است که نشان می دهد خطر این نوع شکستگی در گروه Romosozumb 19 درصد از گروه دیگر کمتر است (با اطمینان 95 درصد حداقل 1 درصد و حداکثر 34 درصد کمتر است). و بروز تجمعی در این گروه در این 48 ماه $3/8$ درصد در حالیکه در گروه دیگر $6/10$ درصد بوده است از این بابت نیز رویکرد Romosozumb مقید تر بوده است. نسبت مخاطره شکستگی لگن برابر $HR=62/0$ بوده (با اطمینان 95 درصد $42/0$ تا $92/0$) یعنی خطر شکستگی در گروه Romosozumb 38 درصد نسبت به گروه ALENDRONATE بطور معنی داری پایین تر است ($P=02/0$). نسبت مخاطره در 12 ماه برای بروز شکستگی در ستون فقرات $HR=63/0$ در گروه Romosozumb در مقایسه با گروه Alendronate بوده که نشان می دهد خطر در گروه Romosozumb 37 درصد کمتر است (حداقل 15 و حداکثر 53 درصد کمتر با اطمینان درصد)؛ برای شکستگی بالینی نیز خطر بروز در گروه Romosozumb 28 درصد کمتر ($HR=72/0$) و برای شکستگی غیر ستون فقراتی خطر 26 درصد کمتر است ($HR=74/0$). (پاراگراف انتهای ستون اول صفحه 1422).

d. تغییرات در طول زمان از نظر میانگین متغیرهای عددی چگالی استخوان در ستون فقرات کمتر و نیز لگن و نیز در نشانگرهای استخوانی (Bone-turnover marker) با استفاده از روش تحلیل واریانس اندازه های مکرر (repeated measures) ارزیابی شده است (این روش برای ارزیابی تغییرات یک متغیر عددی در طول زمان در یک گروه و مقایسه آن بین دو یا چند گروه استفاده می شود و با آن $intervention\ effect \cdot time\ effect$ و اثر تعاملی زمان و مداخله $interaction\ time \times Intervention$ قابل ارزیابی است). ملاحظه می شود چگالی استخوانی در هر دو بخش در هر دو گروه افزایش پیدا کرده است (تغییرات در طول زمان برای

هر دو گروه معنی دار بوده است (=time effect) و اما میانگین آن در گروه Romosozumb بطور معنی داری بیشتر بوده است. برای نشانگرهای P1N1 و β -CTX کاهش در هر دو گروه اتفاق افتاده اما برای گروه Romosozumb بیشتر بوده هر چند بعد از مدتی یعنی بعد از ادامه فقط با Alendronate روند ثابت شده است.

e. مقایسه بروز عوارض جانی مختلف در دو گروه مداخله با استفاده از رگرسیون لجستیک انجام شده است (از این مدل آماری زمانی استفاده می شود که رابطه یک یا مجموعه ای از متغیرهای مستقل تاثیرگذار (در این مطالعه نوع داروی دریافت شده) با یک متغیر پاسخ دو حالتی (در این تحقیق داشتن/نداشتن یک عارضه) استفاده می شود و ارتباط متغیرهای مستقل با پاسخ در قالب شاخص نسبت شانس (OR) و فاصله اطمینان مربوط منعکس می شود و بزرگتر از یک بودن OR به معنی ارتباط مستقیم متغیر مستقل و پاسخ می باشد و اگر فاصله اطمینان عدد یک را شامل نباشد رابطه معنی دار است و اگر $OR < 1$ باشد رابطه معکوس خواهد بود و برای معنی داری لازم است فاصله اطمینان در این حالت نیز عدد یک را شامل نباشد) و شانس بروز عوارض در گروه Romosozumb در مقایسه با گروه alendronate با استفاده از شاخص نسبت شانس (odds ratio=OR) ارزیابی شده است. در مورد حوادث قلبی عروقی شانس بروز آنها در گروه Romosozumb 31 درصد بیشتر از گروه Alendronate است ($OR=31/1$) اما این اختلاف به لحاظ آماری معنی دار نبوده است. در مورد وقایع اسکیمیک قلبی شانس بروز آنها در گروه Romosozumb 165 درصد بیشتر است ($OR=65/2$) (حداقل 3 درصد و حداکثر 577 درصد بیشتر است) و ..

دکتر آوات فیضی – دانشیار آمار زیستی – دانشگاه علوم پزشکی اصفهان – 27-8-1396