

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

KATJUŠA VENIŠNIK

MAGISTRSKA NALOGA

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2017

Univerza v Ljubljani

Fakulteta *za farmacijo*



KATJUŠA VENIŠNIK

MREŽNA METAANALIZA UČINKOVITOSTI IN VARNOSTI ZDRAVIL
ZA ZDRAVLJENJE MOTNJE POZORNOSTI S HIPERAKTIVNOSTJO
PRI OTROCIH IN MLADOSTNIKIH

A NETWORK META-ANALYSIS OF DRUG TREATMENTS USED FOR
ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER IN CHILDREN
AND ADOLESCENTS

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2017

Magistrsko naložko sem opravljala na Fakulteti za farmacijo Univerze v Ljubljani pod mentorstvom izr. prof. dr. Igorja Locatellija, mag. farm.

ZAHVALA

Iskreno se zahvaljujem izr. prof. dr. Igorju Locatelliju, mag. farm. za vsestransko pomoč pri izdelavi magistrske naloge, podarjeno strokovno znanje in koristne nasvete. Hvala tudi za prijaznost, potrpežljivost in odzivnost.

Hvala Roku za vso podporo in pomoč pri oblikovanju magistrske naloge.

Posebna zahvala pa gre vsem mojim dragim za podporo in razumevanje skozi ves čas študija. Hvala, ker ste verjeli vame in mi pokazali, da zmorem. Brez vas mi ne bi uspelo.

IZJAVA

Izjavljam, da sem magistrsko naložko izdelala samostojno pod vodstvom mentorja izr. prof. dr. Igorja Locatellija, mag. farm.

Ljubljana, 2017

Katjuša Venišnik

Predsednik komisije: prof. dr. Stanislav Gobec, mag. farm.

Član komisije: asist. dr. Matevž Luštrik, dr. dent. med., mag.farm.

VSEBINA

KAZALO ENAČB	III
KAZALO PREGLEDNIC	IV
KAZALO SLIK	V
POVZETEK	VI
ABSTRACT	VII
SEZNAM OKRAJŠAV	VIII
1 UVOD	1
1.1 HIPERAKTIVNA MOTNJA S POMANJKANJEM POZORNOSTI – ADHD	1
1.2 Posredne in neposredne primerjave	2
1.2.1 Neposredna primerjava	3
1.2.2 Posredna primerjava	3
1.3 Metaanaliza	4
1.3.1 Statistični modeli v metaanalizi	5
1.3.2 Frekventistični in Bayesov pristop	5
1.4 Mrežna metaanaliza	6
1.4.1 Specifikacija modela za izvedbo mrežne metaanalize	9
1.4.1.1 Primer modela mrežne metaanalize naključnih učinkov	10
1.4.1.2 Primer modela mrežne metaanalize stalnih učinkov	11
1.4.2 Izvedba mrežne metaanalize s programom OpenBUGS	11
1.4.3 Grafični prikaz modela	12
1.4.4 Preverjanje skladnosti dokazov v mreži raziskav	13
2 NAMEN	15
3 METODE	16
3.1 Sistematični pregled literature	16
3.2 Predstavitev kliničnih raziskav	17
3.3 Končni izidi kliničnih raziskav	17
3.4 Metaanaliza s programom Review Manager (frekventistični pristop)	19
3.5 Metaanaliza s programom OpenBUGS	21
3.5.1 Model z logaritemsko normalno porazdelitvijo	22
3.5.1.1 Model stalnih učinkov z logaritemsko normalno porazdelitvijo	22
3.5.1.2 Model naključnih učinkov z logaritemsko normalno porazdelitvijo	23
3.5.2 Model z binomsko porazdelitvijo	23
3.5.2.1 Model stalnih učinkov z binomsko porazdelitvijo	24
3.5.2.2 Model naključnih učinkov z binomsko porazdelitvijo	24

3.6	Mrežna metaanaliza	25
3.6.1	Izvedba mrežne metaanalize.....	25
3.6.2	Primerjava modelov naključnih in stalnih učinkov	27
3.6.3	Preverjanje skladnosti dokazov v mreži raziskav.....	28
4	REZULTATI	30
4.1	Sistematični pregled.....	30
4.2	Osnovni podatki o vključenih raziskavah.....	31
4.3	Izidi kliničnih raziskav.....	32
4.3.1	Izidi za vrednotenje učinkovitosti.....	32
4.3.2	Izidi za vrednotenje varnosti.....	33
4.4	Rezultati metaanalize, izvedene s programom Review Manager (frekventistični pristop).....	34
4.4.1	Metaanaliza za vrednotenje učinkovitosti	35
4.4.2	Metaanaliza za vrednotenje varnosti	37
4.5	Rezultati metaanalize, izvedene s programom OpenBUGS	39
4.6	MREŽNA METAANALIZA	43
4.6.1	Rezultati mrežne metaanalize za vrednotenje učinkovitosti.....	43
4.6.2	Rezultati mrežne metaanalize za vrednotenje varnosti.....	45
4.6.3	Primerjava modelov naključnih in stalnih učinkov	47
4.6.4	Preverjanje skladnosti dokazov v mreži raziskav.....	48
5	RAZPRAVA.....	55
5.1	Sistematični pregled literature	55
5.2	Izidi kliničnih raziskav.....	56
5.3	Mrežna metaanaliza za vrednotenje učinkovitosti	56
5.4	Mrežna metaanaliza za vrednotenje varnosti	58
6	SKLEPI.....	60
7	LITERATURA	61
8	PRILOGE	i
	Priloga A.: Specifikacije statističnih modelov	i
	Priloga B.: Postopek simulacije algoritma MCMC	xiii
	Priloga C.: Uporaba orodja DIC v programu OpenBUGS	xvi
	Priloga D.: Izbrani podatki o vključenih raziskavah	xvii
	Priloga E.: Izidi vključenih raziskav.....	xxiii
	Priloga F.: Drevesni diagrami metaanaliz (Review Manager)	xxx

KAZALO ENAČB

Enačba 1: Posreden izračun relativnega učinka intervencije B proti A.	3
Enačba 2: Bayesov teorem.	5
Enačba 3: Logaritem obetov za uspešen izid.....	10
Enačba 4: Model mrežne metaanalize naključnih učinkov.	10
Enačba 5: Model mrežne metaanalize stalnih učinkov.	11
Enačba 6: Razmerje obetov posamezne raziskave.	20
Enačba 7: Skupno razmerje obetov.	20
Enačba 8: Utež posamezne raziskave.....	20
Enačba 9: Varianca posamezne raziskave.	20
Enačba 10: Logaritmirana vrednost OR posamezne raziskave.	22
Enačba 11: Varianca posamezne raziskave.	22
Enačba 12: Natančnost posamezne raziskave.	23
Enačba 13: Model stalnih učinkov z binomsko porazdelitvijo.....	24
Enačba 14: Model naključnih učinkov z binomsko porazdelitvijo.	25
Enačba 15: Vrednost DIC.....	28
Enačba 16: Vrednost ICDF.	28

KAZALO PREGLEDNIC

Preglednica I: Povzetek značilnosti raziskav in pacientov glede na intervencijo.	31
Preglednica II: Rezultati metaanalize za vrednotenje učinkovitosti (izid ADHD-RS).	36
Preglednica III: Rezultati metaanalize za vrednotenje učinkovitosti (izid CGI-I).	37
Preglednica IV: Rezultati metaanalize za vrednotenje varnosti (predčasen izstop iz raziskave zaradi kakršnegakoli razloga).	38
Preglednica V: Rezultati metaanalize za vrednotenje varnosti (predčasen izstop iz raziskave zaradi neželenih učinkov).	39
Preglednica VI: Neposredne primerjave učinkovine s placebom v programu OpenBUGS za vrednotenje učinkovitosti (model stalnih učinkov).	40
Preglednica VII: Neposredne primerjave učinkovine s placebom v programu OpenBUGS za vrednotenje učinkovitosti (model naključnih učinkov).	41
Preglednica VIII: Primerjava dveh različnih porazdelitev za varianco (primerjava učinkovine s placebom za vrednotenje učinkovitosti, izid ADHD-RS).	42
Preglednica IX: Rezultati analize po spremembi števila ponovitev za vzorčenje pri izvedbi algoritma MCMC (primerjava učinkovine s placebom za vrednotenje učinkovitosti, izid ADHD-RS).	43
Preglednica X: Rezultati mrežne metaanalize za vrednotenje učinkovitosti (izid ADHD-RS).	44
Preglednica XI: Rezultati mrežne metaanalize za vrednotenje učinkovitosti (izid CGI-I).	45
Preglednica XII: Rezultati mrežne metaanalize za vrednotenje varnosti (predčasen izstop iz raziskave zaradi kakršnegakoli razloga).	46
Preglednica XIII: Rezultati mrežne metaanalize za vrednotenje varnosti (prečasen izstop iz raziskave zaradi neželenih učinkov).	47
Preglednica XIV: Rezultati mrežne metaanalize in statistike ustrezanja za model naključnih in stalnih učinkov (vrednotenje učinkovitosti, izid ADHD-RS).	48
Preglednica XV: Rezultati razdelitve vozlišč za mrežni diagram vrednotenja učinkovitosti (izid ADHD-RS).	49
Preglednica XVI: Rezultati razdelitve vozlišč za mrežni diagram vrednotenja učinkovitosti (CGI-I).	52

KAZALO SLIK

Slika 1: Mreža raziskav, ki prikazuje posredno primerjavo intervencij A in B, ki jo pridobimo preko neposrednih primerjav (raziskave PA in PB) (prirejeno po 9, 11).	3
Slika 2: Slikovna ponazoritev mrežne metaanalize (povzeto po 19).....	7
Slika 3: Mreža raziskav, ki prikazuje primerjavo placebo (P) ter intervencij A, B in C, kjer so na voljo neposredni dokazi iz raziskav PA, PB, AB in AC (povzeto po 9, 11).....	8
Slika 4: DAG za mrežno metaanalizo z naključnimi učinki (povzeto po 21).	13
Slika 5: Primer podatkov v obliki seznama za neposredno primerjavo med dvema intervencijama (model z normalno porazdelitvijo).	22
Slika 6: Primer podatkov v obliki seznama za neposredno primerjavo med dvema intervencijama (model z binomsko porazdelitvijo).	24
Slika 7: Primer razporeditve podatkov v obliki razpredelnice za vnos v model mrežne metaanalize.	26
Slika 8: Shema vključenih in izključenih prispevkov z ustreznimi kriteriji.....	30
Slika 9: Mrežni diagram raziskav z izidi ADHD-RS (levo) in CGI-I (desno) za vrednotenje učinkovitosti.	33
Slika 10: Mrežni diagram raziskav za vrednotenje varnosti: predčasen izstop iz raziskave zaradi kakršnegakoli razloga (levo) in predčasen izstop iz raziskave zaradi neželenih učinkov (desno).	34
Slika 11: Razdelitev vozlišč za zanko ATX-MPH MR-placebo (izid ADHD-RS).....	50
Slika 12: Razdelitev vozlišč za zanko LDX-MPH MR-placebo (izid ADHD-RS).....	50
Slika 13: Razdelitev vozlišč za zanko ATX-MPH IR-MPH MR (izid ADHD-RS).	51
Slika 14: Razdelitev vozlišč za zanko ATX-LDX-placebo (izid CGI-I).....	53
Slika 15: Razdelitev vozlišč za zanko ATX-MPH MR-placebo (izid CGI-I).....	53
Slika 16: Razdelitev vozlišč za zanko LDX-MPH MR-placebo (izid CGI-I).....	54
Slika 17: Razdelitev vozlišč za zanko MPH IR-MPH MR-placebo (izid CGI-I).	54

POVZETEK

Uvod: Hiperaktivna motnja s pomanjkanjem pozornosti (ang. attention deficit hyperactivity disorder) s kratico ADHD je vedenjska in čustvena nevrološka motnja, ki se običajno pojavi že v otroštvu in se pogosto nadaljuje v odraslem obdobju. Edina mrežna metaanaliza, ki primerja učinkovine za zdravljenje ADHD pri otrocih in mladostnikih, je bila objavljena leta 2011.

Namen: Namen je sistematično pregledati najnovejše raziskave in ovrednotiti učinkovitost ter varnost učinkovin bupoprion (BUP), atomoksetin (ATX), lisdeksamfetamin (LDX) in metilfenidat (MPH) za zdravljenje ADHD pri otrocih in mladostnikih.

Materiali in metode: Celovit pregled literature smo izvedli s pomočjo podatkovnih baz MEDLINE in Clinical Trials Register do februarja 2016. Omejili smo se na dvojno slepe in randomizirane kontrolirane klinične raziskave, ki so vrednotile učinkovitost ali varnost učinkovin. Za oceno učinkovitosti smo upoštevali izide po vprašalniku ADHD-RS (najmanj 20-odstotno znižanje znakov) ali posebej po lestvici CGI-I, za oceno varnosti pa delež oseb, ki so predčasno izstopile iz raziskav zaradi kakršnegakoli razloga in posebej zaradi neželenih učinkov. Skupno razmerje obetov (OR) smo pridobili z uporabo modela naključnih učinkov v programu Review Manager 5.3. za neposredne primerjave med intervencijami in v programu OpenBUGS 3.2.3. za mrežne metaanalize.

Rezultati: V analizo smo vključili 42 raziskav za vrednotenje varnosti in učinkovitosti (ADHD-RS: 24 raziskav, CGI-I: 22 raziskav, izstop iz raziskave – vsi razlogi: 38 raziskav, izstop iz raziskave – neželeni učinki: 35 raziskav). Glede na rezultate mrežne metaanalize po izidu CGI-I je LDX 2-krat bolj učinkovit kot MPH MR, MPH MR je približno 2-krat bolj učinkovit kot ATX, učinkovini ATX in MPH IR pa sta 3-krat bolj učinkoviti kot placebo. Podobne rezultate prikazuje tudi analiza po izidu ADHD-RS. Za učinkovino BUP nismo dokazali učinkovitosti, saj kaže placebo podobno učinkovitost. Mrežna metaanaliza vrednotenja varnosti nam v primeru upoštevanja vseh možnih razlogov za predčasen izstop iz raziskave ne daje zanesljivih rezultatov, saj mnogi razlogi za predčasen izstop niso povezani z varnostjo zdravil. Največjo verjetnost za izstop iz raziskav zaradi neželenih učinkov kaže učinkovina LDX, MPH MR in MPH IR pa sta se izkazala za najbolj varna, vendar tega zaradi nenatančnosti ocene rezultatov ne moremo z gotovostjo trditi.

Zaključek: LDX je najučinkovitejši, po vrsti pa mu sledijo MPH MR, ATX in MPH IR. Za učinkovino BUP nimamo dovolj dokazov za potrditev učinkovitosti.

Ključne besede: ADHD, metaanaliza, otroci, učinkovina, učinkovitost

ABSTRACT

Background: Attention deficit hyperactivity disorder or ADHD is a neurological behavioural and emotional disorder that usually occurs in childhood and often continues into adulthood. The only network meta-analysis comparing ADHD treatments in children and adolescents was published in 2011.

Objectives: The objective was to systematically review most recent trials and mutually evaluate efficacy and safety of bupropion (BUP), atomoxetine (ATX), lisdexamfetamine (LDX) and methylphenidate (MPH) for treating ADHD in children and adolescents.

Methods: A comprehensive literature search using MEDLINE and Clinical Trials Registers up to February 2016 was performed. Selection criteria were restricted to double-blind randomized controlled clinical trials evaluating the effect of ADHD drugs. Main outcomes for efficacy evaluation were response, as defined by either a reduction from baseline of at least 20% in the ADHD-RS total score or separately, as assessed on CGI-I scale. For safety evaluation all-cause withdrawals and withdrawal due to adverse events were included. Pooled odds ratio (OR) were calculated using random effect models with Review Manager 5.3. for direct comparisons of interventions and OpenBUGS 3.2.3. for mixed treatment comparisons.

Results: The analysis included 42 trials for efficacy and safety evaluation (ADHD-RS: 24 trials, CGI-I: 22 trials, all-causes withdrawals: 38 trials, withdrawals due adverse events: 35 trials). Results from meta-analysis favoured LDX in treatment response for CGI-I. LDX shows 2 times greater effect than MPH MR and MPH MR shows 2 times greater effect than ATX. ATX and MPH IR are 3 times more effective than placebo. Similar results were observed for ADHD-RS treatment response. For BUP no efficiency can be concluded due to similar effect size in comparison to placebo. Meta-analysis for safety evaluation including all-cause withdrawals reveals no reliable results. However LDX shows the highest probability for study withdrawals due adverse events while MPH IR and MPH MR appear to be safe. These results should also be interpreted with caution given the lack of precision in the point estimates.

Conclusions: LDX is more effective than MPH MR, ATX and MPH IR. No firm evidence about the effect of BUP can be concluded.

Keywords: ADHD, children, efficacy, medicine, meta-analysis

SEZNAM OKRAJŠAV

ADHD	motnja pozornosti s hiperaktivnostjo (ang. attention deficit hyperactivity disorder or attention deficit disorder with hyperactivity)
ADHD-RS IV	4. izdaja ocenjevalne lestvice ADHD (ang. ADHD Rating Scale, 4 th edition)
ATX	atomoksetin (ang. atomoxetine)
BUP	bupropion (ang. bupropion)
CGI-I	lestvica za oceno splošnega kliničnega vtisa – izboljšanje znakov (ang. Clinical Global Impression – Improvement)
CGI-S	lestvica za oceno splošnega kliničnega vtisa – resnost bolezni (ang. Clinical Global Impression – Severity)
Cl	interval zaupanja (ang. confidence interval)
CrI	Bayesov interval zaupanja (ang. credible interval)
DIC	kriterij za primerjavo različnih modelov (ang. deviance information criterion)
DSM IV	4. izdaja diagnostičnega in statističnega priročnika duševnih motenj (ang. The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4 th edition)
FE	model s stalnimi učinki (ang. fixed-effects model)
ICDF	vrednost, ki prikazuje število možnih neskladnosti v mrežnem diagramu (ang. inconsistency degrees of freedom)
LDX	lisdeksamfamin (ang. lisdexamfetamine)

MCMC	metoda Monte Carlo z Markovskimi verigami (ang. Markov chain Monte Carlo)
MEDLINE	spletna biomedicinska bibliografska baza (ang. Medical Literature Analysis and Retrieval System Online)
MPH	metilfenidat (ang. methylphenidate)
MPH ER	metilfenidat v obliki s podaljšanim sproščanjem s časom učinka 9–12 ur (ang. extended release methylphenidate), povzeto po Roskell, et al.
MPH intR	metilfenidat v obliki s podaljšanim sproščanjem s časom učinka 6–9 ur (ang. intermediate release methylphenidate), povzeto po Roskell, et al.
MPH IR	metilfenidat v obliki s takojšnjim sproščanjem (ang. immediate release methylphenidate)
MPH MR	metilfenidat v obliki s priejenim sproščanjem (ang. methylphenidate modified release)
MTC	mrežna metaanaliza (ang. mixed treatment comparison)
NMA	mrežna metaanaliza (ang. network meta analysis)
ODD	opozicionalno-kljubovalna motnja (ang. oppositional defiant disorder)
OR	razmerje obetov (ang. odds ratio)
RE	model z naključnimi učinki (ang. random-effects model)
SNAP IV	4. izdaja Swansonovega, Nolanovega in Pelhamovega vprašalnika (ang. Swanson, Nolan and Pelham Rating Scale, 4 th edition)
Turgay DSM IV	Turgayeva lestvica za oceno vedenjskih motenj otrok in mladostnikov, osnovana na podlagi DSM IV (ang. Turgay DSM-IV-Based Child and Adolescent Behavior Disorders and Rating Scale)

1 UVOD

1.1 HIPERAKTIVNA MOTNJA S POMANJKANJEM POZORNOSTI – ADHD

Hiperaktivna motnja s pomanjkanjem pozornosti (ang. attention deficit hyperactivity disorder) s kratico ADHD sodi v skupino vedenjskih in čustvenih nevroloških motenj, ki se običajno pojavi že v otroštvu ter se pogosto nadaljuje tudi v odraslem obdobju. ADHD je motnja, ki jo definirajo impulzivnost, hiperaktivnost in nepozornost, kar se kaže v prizadeti funkcionalnosti tako v družinskem kot tudi v akademskem ter socialnem okolju. Otroci z ADHD se v večini primerov srečujejo s težavami pri učenju, spanju, koordinaciji in nadzorovanju svojih čustev (1, 2).

Razlog za nastanek ADHD ni točno znan. Glede na raziskave, ki so jih naredili na dvojčkih in posvojenih otrocih, imajo geni pomembno vlogo pri prenosu motnje ADHD v družini. Raziskave kažejo visoko tveganje za pojav ADHD v primeru bioloških dejavnikov, kot so zapleti med nosečnostjo in porodom. Lahko so posledica materinega zdravja, starosti, izpostavljenosti alkoholu in kajenju med nosečnostjo ali dolgega trajanja poroda. Psihosocialni dejavniki, ki povečujejo pojav ADHD v otroštvu, so nizek socialno-ekonomski razred, številčna družina, kriminal v družini, duševne motnje matere, bivanje otroka v rejništvu ali v enostarševski družini in nizka izobrazba matere (3). Raziskave na podlagah kažejo, da je ADHD s patofiziološkega vidika povezan z neravnovesjem med adrenergičnim in dopaminskim sistemom v prefrontalni možganski skorji (4).

ADHD je sindrom z visoko stopnjo pridruženih psihiatričnih motenj. Glede na raziskave se ob ADHD pri otrocih največkrat pojavi opozicionalno-kljubovalna motnja (ang. oppositional defiant disorder) s kratico ODD, kateri po večji pogostosti pojavljanja ob ADHD po vrsti sledijo vedenjska motnja, anksioznost, depresija in bipolarna motnja (5).

V sistematičnem pregledu 102 raziskav je bila prevalenca ocenjena s 5,29 % pri otrocih po celem svetu in 5 % pri otrocih v Evropi (6). Dečki imajo ADHD diagnosticirano približno dvakrat pogosteje kot dekleta, prav tako otroci v nižjih razredih osnovne šole v primerjavi z mladostniki (7).

Zdravljenje ADHD pri otrocih in mladostnikih zajema večinoma psihološko terapijo, usposabljanje staršev ter uporabo zdravil (6). NICE (ang. National Institute for Health and Care Excellence) je sklenil, da ima farmakoterapija učinkovit nadzor nad znaki ADHD, če

jo primerjamo s stanjem, ko zdravljenja ni. Po priporočilih NICE je metilfenidat (MPH), ki ga uvrščamo med stimulanse centralnega živčnega sistema, učinkovina prve izbire za zdravljenje ADHD brez drugih pomembnih pridruženih bolezni ali za ADHD s pridruženo vedenjsko motnjo. MPH je na voljo v oblikah s takojšnjim sproščanjem, kjer je potrebno zdravilo aplicirati trikrat na dan, ali s podaljšanim sproščanjem, kjer je potrebna aplikacija le enkrat na dan. Oblika s podaljšanim sproščanjem ima dve fazi sproščanja zdravilne učinkovine, kjer prva faza nastopi kot pri obliki s takojšnjim sproščanjem in zagotovi hiter nastop delovanja učinkovine, v drugi fazi pa sproščanje učinkovine poteka kontinuirano daljše časovno obdobje. V isto skupino učinkovin sodi še lisdeksamfetamin (LDX), ki je novejše registrirano zdravilo za zdravljenje ADHD. Kljub temu, da obstajajo dokazi za učinkovitost psihostimulativnih zdravil pri predšolskih otrocih, je potrebna previdnost zaradi pomanjkanja znanja o dolgoročnem vplivu na razvoj možganov in zaradi možne povečane pojavnosti neželenih učinkov zdravil v tej starostni skupini. Atomoksetin (ATX) je prav tako učinkovina, ki kaže visoko učinkovitost pri zdravljenju ADHD. Ni psihostimulant in v primerjavi s stimulanti kaže nekoliko nižjo stopnjo učinkovitosti. Obstaja še nekaj zdravil, ki niso registrirana za zdravljenje ADHD, vendar so občasno predpisana pacientom v primeru, ko se ti ne odzivajo na registrirana zdravila. Ta zdravila vključujejo alfa antagoniste (klonidin in guanfacin), nikotin, triciklične antidepresive (reboksetin, selegilin in bupoprion s kratico BUP) in antipsihotik modafinil (1, 7, 8).

1.2 Posredne in neposredne primerjave

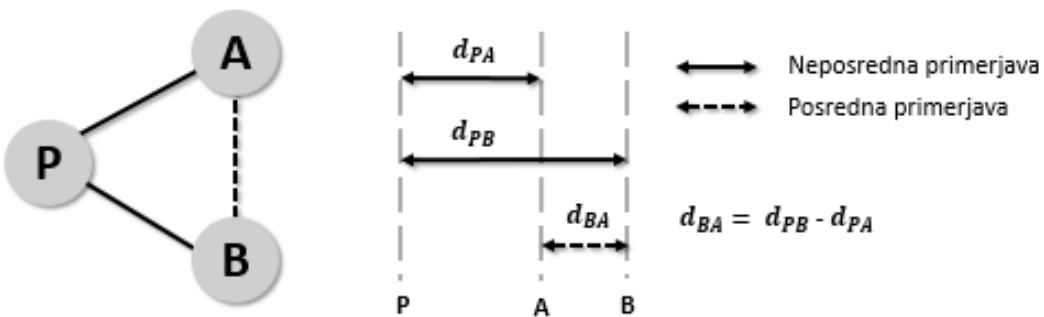
Velik interes v medicini predstavlja identifikacija najbolj učinkovitega zdravljenja oz. razvrščanje učinkovin ali drugih zdravstvenih posegov po učinkovitosti. Informacije za to nam podajajo randomizirane in kontrolirane klinične raziskave (ang. randomized clinical trials) s kratico RCT, ki primerjajo različne zdravstvene intervencije (zdravila, medicinske posege ali ostale zdravstvene storitve). Te raziskave so večinoma zasnovane za potrebe registracije in zaradi tega ne vključujejo vseh možnih učinkovin oz. drugih zdravstvenih posegov. Zdravstvene intervencije, ki jih primerjamo med seboj, so v teh raziskavah večinoma omejene na primerjavo s placebom ali z eno izmed najbolj pogostih oz. najboljših intervencij v praksi (9).

1.2.1 Neposredna primerjava

Neposredna primerjava (ang. head to head comparison) je primerjava dveh ali več intervencij znotraj ene randomizirane in kontrolirane raziskave. Neposredne primerjave nam podajajo zanesljivejše informacije o primerljivosti dveh učinkovin. Analiza raziskave, ki primerja učinkovino s placebo (ang. placebo controlled trial) za učinkovino A, nam omogoča neposredno oceno relativnega učinka A proti placebo (d_{PA}). Neposredne primerjave dveh učinkovin A in B nam podajajo neposredno oceno relativnega učinka intervencije A proti intervenciji B (d_{BA}) (10).

1.2.2 Posredna primerjava

Posredne primerjave med intervencijami so ključne, kadar nimamo na voljo raziskav z neposrednimi dokazi med intervencijami ali pa so te maloštevilne. Večina raziskav vsebuje rezultate za učinkovitost intervencije A v primerjavi s placebo (raziskave PA) in rezultate za učinkovitost intervencije B v primerjavi s placebo (raziskave PB), ni pa na voljo raziskav, kjer neposredno primerjajo intervenciji A in B. V tem primeru lahko z združitvijo neposrednih dokazov iz raziskav PA in PB pridobimo posreden dokaz za primerjavo učinkovin A in B, kar prikazuje slika 1 (9, 10).



Slika 1: Mreža raziskav, ki prikazuje posredno primerjavo intervencij A in B, ki jo pridobimo preko neposrednih primerjav (raziskave PA in PB) (prijezeno po 9, 11).

d_{AB} = učinek intervencije B v primerjavi z intervencijo A; d_{PA} = učinek intervencije A v primerjavi s placeboom; d_{PB} = učinek intervencije B v primerjavi s placeboom.

Relativen učinek intervencije B v primerjavi z intervencijo A pridobimo po Bucherjevi metodi z enačbo 1:

$$d_{AB}^{posredna} = d_{PB}^{neposredna} - d_{PA}^{neposredna}$$

Enačba 1: Posreden izračun relativnega učinka intervencije B proti A.

Pri tem je d_{AB} učinek intervencije B v primerjavi z intervencijo A, d_{PA} učinek intervencije A v primerjavi s placeboom in d_{PB} učinek intervencije B v primerjavi s placeboom (12).

Posredne primerjave so ugotovitve, ki so pridobljene z opažanjem raziskav in so lahko pristranske. Kadar imamo v analizi prisotne tako neposredne kot posredne primerjave, uporabimo posebej vsaj dva pristopa za določen tip primerjave. Poleg tega pa neposredne primerjave vedno obravnavamo kot vodilne pri kreiranju končnih zaključkov (10).

Pogoj za uporabo posrednih primerjav niso samo učinkovine iste farmakološke skupine ali podskupine (npr. preiskovanje najustreznejšega odmerka) iste učinkovine. Uporabi se jih lahko tudi za analizo različnih intervencij, kot je primerjava med farmakološko intervencijo in operacijo ali pa celo za analizo učinkovin, ki spadajo v različne farmakološke skupine (13).

1.3 Metaanaliza

Metaanaliza (ang. meta-analysis) je statistična metoda, ki kombinira ugotovitve več različnih neodvisnih kliničnih raziskav. Najpogosteje je v uporabi za vrednotenje oz. potrjevanje učinkovitosti različnih zdravstvenih intervencij. Metaanaliza kliničnih raziskav omogoča natančno oceno učinka zdravljenja, ki je odvisna od teže posameznih vključenih raziskav. Veljavnost metaanalyze temelji na kakovosti sistematičnega pregleda raziskav (ang. systematic review), ki vključuje sistematično iskanje vseh relevantnih strokovnih člankov oz. raziskav o natančno določenih vprašanjih in uporabo ponovljivih meril za vključitev raziskav v sistematični pregled. Metaanaliza omogoča ločitev slabih in nestrokovnih raziskav od dobrih, kritično pregleda vse bistvene informacije, ki so na voljo v povezavi z določenim kliničnim vprašanjem, opozarja na pomembna področja, ki so bila v prejšnjih raziskovanjih neprimerno rešena in tako omogoča enovitost znanstvenih dokazov. Zanesljiva in kakovostna metaanaliza si prizadeva za celotno poročanje o vseh za analizo pomembnih raziskavah, poleg tega pa preučuje tudi razlike med raziskavami in raziskuje širok obseg glavnih rezultatov z uporabo občutljive analize (14, 15, 16).

V grobem se metaanalyze med seboj razlikujejo glede na uporabo modela naključnih ali stalnih učinkov in glede na uporabo statističnega pristopa, ki je lahko frekventističen ali Bayesov (9).

1.3.1 Statistični modeli v metaanalizi

V metaanalizi sta za združevanje podatkov na izbiro dva statistična modela, ki v primeru nezveznih spremenljivk nudita drugačne rezultate, zato je pomembno izbrati pravega. Model naključnih učinkov (ang. random effect model) s kratico RE predpostavlja, da ima vsaka vključena raziskava svoj učinek in poleg variabilnosti znotraj vsake raziskave upošteva tudi variabilnost med raziskavami oz. heterogenost raziskav. Tako imajo pri modelu naključnih učinkov tudi manjše raziskave relativno veliko težo in se zato ta model v praksi pogosteje uporablja. Drugi statistični model je model stalnih učinkov (ang. fixed effect model) s kratico FE, ki temelji na predpostavki, da je učinek podoben v vseh raziskavah, v katerih primerjajo iste intervencije, in upošteva samo variabilnost znotraj posameznih raziskav (9, 16).

1.3.2 Frekventistični in Bayesov pristop

Tradicionalni oz. frekventistični pristop je v uporabi predvsem pri klasičnih statističnih metodah za neposredne primerjave in je trenutna praksa za večino metaanaliz. Za bolj kompleksne modele, predvsem za mrežno metaanalizo in metaregresijo, pa je primernejši Bayesov pristop. Največja prednost Bayesovega pristopa je upoštevanje predhodnega znanja, kar vodi do manj ekstremnih zaključkov (17).

Končni rezultat frekventističnega pristopa je točka s 95-odstotnim intervalom zaupanja, ki je ocena preiskovanega parametra. Bayesov pristop z apriorno porazdelitvijo (ang. prior distribution) odraža predhodno napoved vrednosti parametrov za dosego ustrezne posteriorne porazdelitve (ang. posterior distribution) teh parametrov. Apriorna porazdelitev ne upošteva podatkov o izidih za izbrane parametre, medtem ko je posteriorna porazdelitev podprta z ustreznimi podatki. Posteriorna porazdelitev je sorazmerna verjetju in apriorni porazdelitvi, kar prikazuje enačba 2:

$$p(\theta|y, n) \propto p(y|n, \theta) \times p(\theta)$$

Enačba 2: Bayesov teorem.

θ = delež populacije z uspešnim izidom; y = število uspešnih izidov; n = število vseh izidov.

Pri tem je $p(\theta|y, n)$ posteriorna porazdelitev, $p(y|n, \theta)$ je verjetje, ki zajema predpostavko za preiskovani parameter in ustrezne podatke o izidih, $p(\theta)$ pa apriorna porazdelitev, ki predpostavlja vso predhodno znanje o iskanem parametru (11, 18).

Apriorna porazdelitev lahko vpliva na opazovane rezultate, kar je velikokrat kritika Bayesovega pristopa, zato je neinformativna predhodna porazdelitev najboljša izbira za

oceno učinka zdravljenja. V tem primeru so ne glede na podatke vse vrednosti parametrov enako verjetne, posledično pa se zmanjša vpliv apriorne porazdelitve na rezultate. Tako so rezultati odvisni le od vnesenih podatkov, kar velja tudi za frekventistični pristop (11).

Specifične prednosti Bayesove statistike so:

- posredne primerjave učinkovin, za katere ni neposrednih dokazov,
- možnost vključitve velikega števila posameznih parov primerjav znotraj velikega števila intervencij in
- možnost razvrstitve intervencij oz. določitev, katera izmed intervencij je najboljša.

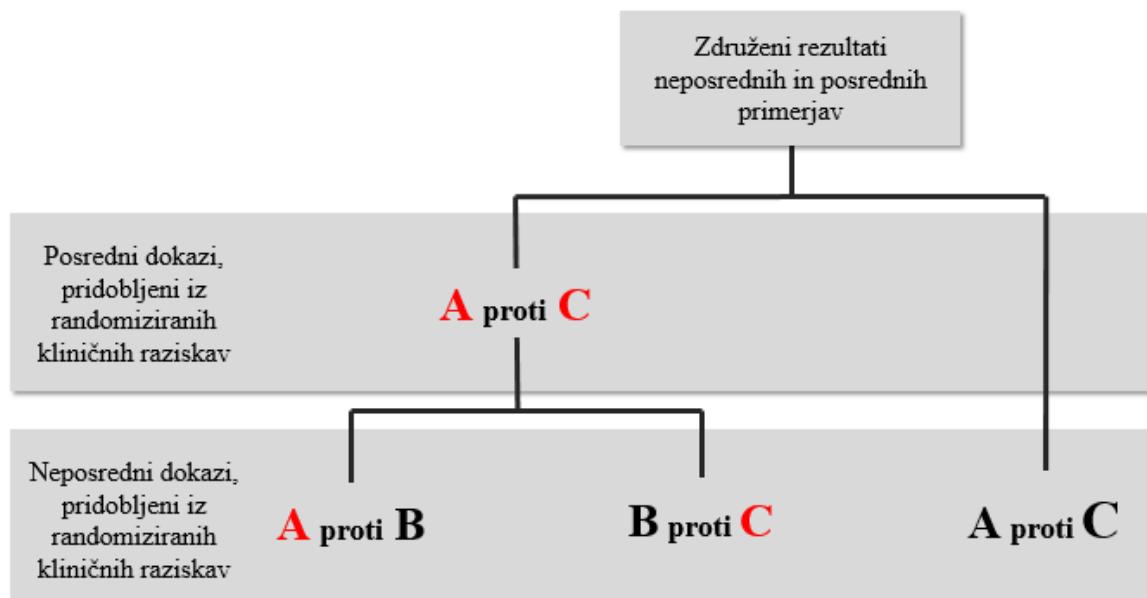
Frekventistični pristop podaja rezultate s končno vrednostjo iskanega parametra in 95-odstotnim intervalom zaupanja (ang. confidence interval) s kratico Cl. 95-odstotni Cl naj bi pri ponavljajočem vzorčenju v 95 % vseboval končno oz. »pravo« vrednost. 95-odstotni Cl torej ne podaja 95-odstotne verjetnosti, da je »prava« vrednost parametra znotraj meje intervala zaupanja. Končna trditev na osnovi rezultata, ki je pridobljen po frekventističnem pristopu, je postavljena na naslednji način: »Med intervencijo A in med intervencijo B ni značilne razlike« oz. »Med intervencijo A in med intervencijo B je značilna razlika«. Bayesova analiza podaja empirično verzijo združenih vrednosti posteriorne porazdelitve parametrov, preko katere povzema ocene za individualne parametre, kot sta posteriorna srednja vrednost (ang. posterior mean) in Bayesov interval zaupanja (ang. credible interval) s kratico CrI. Končni točki 95-odstotnega Bayesovega intervala zaupanja sta 2,5 % in 97,5 % vrednosti posteriorne porazdelitve. Interpretacija posteriorne porazdelitve, ki je dosežena z Bayesovim pristopom, je lahko podana kot trditev: »Obstaja določena verjetnost, da ima intervencijska skupina A višji odziv kot intervencijska skupina B«. Pri frekventističnemu pristopu je normalna porazdelitev učinka definirana s srednjo vrednostjo učinka in varianco med raziskavami, medtem, ko Bayesov pristop normalno porazdelitev učinka definira s srednjo vrednostjo učinka in natančnostjo, pri čemer je natančnost enaka recipročni vrednosti variance med raziskavami (9, 11, 17).

1.4 Mrežna metaanaliza

Raziskovalci v sistematičnih pregledih uporabljajo natančne in predhodno določene metode za identifikacijo ter vrednotenje vseh možnih dokazov, ki se navezujejo na določeno klinično vprašanje. V praksi je pogosto uporabljena tradicionalna metaanaliza, ki statistično primerja rezultate dveh ali več posameznih raziskav. Nekateri sistematični pregledi primerjajo samo

dve intervenciji, kjer je lahko uporabljena tradicionalna metaanaliza, medtem ko drugi preiskujejo primerjalno učinkovitost več ali vseh razpoložljivih intervencij za določen zdravstveni poseg. V tem primeru je potrebno uporabiti primerno statistično metodo (19).

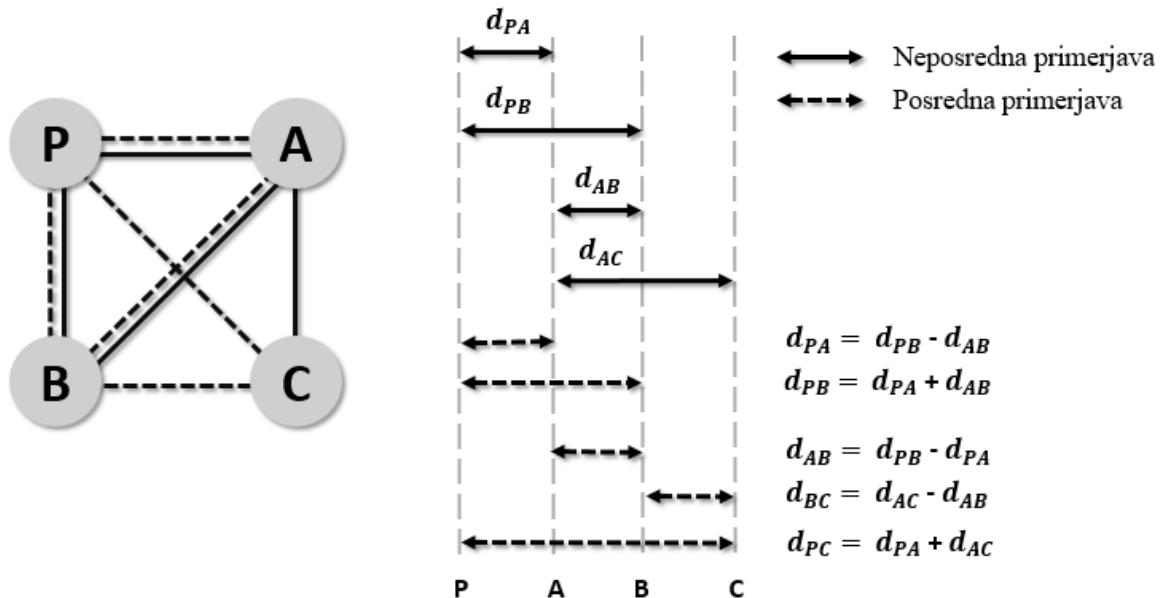
Mrežna metaanaliza (ang. network meta-analysis) s kratico NMA (oz. ang. mixed treatment comparison s kratico MTC) je metaanaliza, ki primerja tri ali več intervencij z uporabo neposrednih in posrednih dokazov iz randomiziranih ter kontroliranih kliničnih raziskav (19). Slika 2 ponazarja mrežno metaanalizo, ki združuje neposredne dokaze iz randomiziranih kliničnih raziskav (A proti B, B proti C in A proti C) ter posredne, ki jih pridobimo preko raziskav, ki vsebujejo primerjavo z isto intervencijo (A proti B in B proti C).



Slika 2: Slikovna ponazoritev mrežne metaanalyze (povzeto po 19).

Glavna prednost mrežne metaanalyze je pridobitev dokazov preko posrednih primerjav, ki podpirajo dokaze neposrednih primerjav. Pri združevanju posrednih in neposrednih dokazov za primerjavo določenih intervencij je pomembno, da je posredna ocena primerjave nepristranska ter skladna z neposredno oceno. Slika 3 prikazuje mrežo raziskav, ki vsebuje tako neposredne kot posredne dokaze za večino parov primerjav med intervencijami A, B, C in placebom (P). Na primer, učinek intervencije B v primerjavi z intervencijo A (d_{AB}) je mogoče pridobiti neposredno preko dokazov iz raziskav AB in posredno preko dokazov iz raziskav PA in PB. Skladnost med neposrednimi in posrednimi dokazi je dosežena, ko je izpolnjena enačba za izračun posredne primerjave ($d_{AB} = d_{PB} - d_{PA}$) (11). Z mrežno metaanalizo je na podlagi učinkov, ki so pridobljeni preko neposrednih dokazov (d_{PA} , d_{PB} ,

d_{AB} , d_{AC}), mogoče posredno ovrednotiti tudi ostale učinke (d_{PA} , d_{PB} , d_{AB} , d_{BC} , d_{PC}) med intervencijami v mreži. Tako je mogoče pridobiti vrednosti primerjalnega učinka za vse pare intervencij (9).



Slika 3: Mreža raziskav, ki prikazuje primerjavo placebo (P) ter intervencij A, B in C, kjer so na voljo neposredni dokazi iz raziskav PA, PB, AB in AC (povzeto po 9, 11).

d_{AB} = učinek intervencije B v primerjavi z intervencijo A; d_{AC} = učinek intervencije C v primerjavi z intervencijo A; d_{BC} = učinek intervencije C v primerjavi z intervencijo B; d_{PA} = učinek intervencije A v primerjavi s placeboom; d_{PB} = učinek intervencije B v primerjavi s placeboom; d_{PC} = učinek intervencije C v primerjavi s placeboom.

Kadar mreža raziskav ni sestavljena samo iz neposrednih dokazov, so v mreži prisotne zanke (ang. loops). Zaprta zanka (ang. closed loop) se pojavi med intervencijami, kjer so na voljo tako neposredni in posredni dokazi med vsakim parom intervencij. V primeru, da je v zanki za primerjavo določenega para intervencij prisoten dokaz samo za posredno primerjavo, zanka ni zaprta. V mreži raziskav, ki jo prikazuje slika 3, sta prisotni obe vrsti zank. Zaprto zanko predstavljajo placebo ter intervencije A in B, ker so na voljo tako posredni kot neposredni dokazi za primerjavo vseh treh parov intervencij. Ostale tri zanke v mreži so odprte. Prva izmed odprtih zank je med intervencijami A, B in C. V tem primeru ni na voljo dokaza za neposredno primerjavo med intervencijama B in C ter posledično ni dokaza za posredno primerjavo med intervencijama A in C. Drugo odprto zanko predstavljajo placebo ter intervenciji B in C, kjer je neposredni dokaz na voljo zgolj za primerjavo med placeboom in intervencijo B. Tretja odprta zanka je med placeboom ter intervencijama A in C, kjer je za

primerjavo med intervencijama A in C prisoten samo neposreden dokaz, za primerjavo med placebom in intervencijo C pa samo posreden dokaz (20).

1.4.1 Specifikacija modela za izvedbo mrežne metaanalize

Za izvedbo mrežne metaanalize je potrebno definirati statistični model, ki temelji na matematičnem odnosu med relativnim učinkom neposredne in relativnim učinkom posredne primerjave v celotni mreži raziskav. V primeru, ko je mreža sestavljena iz intervencij A, B in C, je relativna velikost učinka izražena kot $d_{BC} = d_{AC} - d_{AB}$. Ta zveza velja za vsako mrežo, ki vsebuje tri različne intervencije in jo v splošnem zapišemo kot: $d_{bk} = d_{Ak} - d_{Ab}$, kjer je k izbrana intervencija in b primarna intervencija (intervencija, proti kateri primerjamo intervencijo k). V mrežni metaanalizi, kjer je več parov primerjav (raziskave AB, AC, BC idr.), niz intervencij k običajno variira med raziskavami, kar močno zaplete pot do končnega rezultata. Eden izmed pristopov temelji na postavitvi intervencije A kot referenčne intervencije, ko so v analizi prisotne intervencije A, B, C idr. V vsaki raziskavi je tako ena izmed intervencij določena za referenčno intervencijo. Intervencije k so lahko, odvisno od vsake posamezne mreže, intervencije B, C, D, E itn., intervencije b pa A, B, C, D itn., dokler je k po abecednem vrstnem redu za b . To ponazarja, da je vsak rezultat posamezne primerjave lahko določen z relativnim učinkom intervencije k in intervencije b glede na skupno referenčno intervencijo, dokler so vse tri intervencije del iste mreže (11).

V nadaljevanju je predstavljen model za izvedbo mrežne metaanalize, ki napoveduje dihotomični izid. Končni izidi raziskav so dihotomični, ko je za vsako intervencijsko skupino beleženo število uspešnih in neuspešnih dogodkov. V primeru, ko je r_{ik} število uspešnih dogodkov (npr. število pacientov z izboljšanjem znakov) glede na število vseh pacientov (n_{ik}) za intervencijo k v raziskavi i , model predpostavlja, da generiranje rezultatov poteka po binomski porazdelitvi:

$$r_{ik} \sim \text{binomial}(n_{ik}, p_{ik}),$$

kjer p_{ik} predstavlja verjetnost dogodka za intervencijo k v raziskavi i . Glede na to, da so vrednosti p_{ik} verjetnosti za dogodek, se njihove vrednosti nahajajo med 0 in 1, zato je potrebna preobrazba modela s povezovalno funkcijo, ki verjetnosti opredeli v kontinuirane vrednosti med negativno in pozitivno neskončnostjo. Najbolj pogosta povezovalna funkcija

za binomsko porazdelitev je funkcija logit. Funkcija logit parametra p_{ik} nam podaja logaritem obetov za uspešen izid, kar prikazuje enačba 3:

$$\log \frac{p_{ik}}{1-p_{ik}} = \log_{(obetov)}$$

Enačba 3: Logaritem obetov za uspešen izid.

Pri tem je $p_{ik} = \frac{a}{a+b}$, kar pomeni, da so obeti $\frac{a}{b}$ in je tako logit (p) = $\ln\left(\frac{a}{b}\right)$. a predstavlja uspešen izid za intervencijo k in b predstavlja neuspešen izid za intervencijo k v raziskavi i (17, 21, 22).

1.4.1.1 Primer modela mrežne metaanalyse naključnih učinkov

V modelu mrežne metaanalyze naključnih učinkov je povezovalna funkcija specificirana, kot kaže enačba 4:

$$\text{logit}(p_{ik}) = \begin{cases} \mu_{ib} & b = A, B, C, \quad \text{if } k = b \\ \mu_{ib} + \delta_{ibk} & k = B, C, D, \quad \text{if } k \text{ 'after' } b \end{cases}$$

Enačba 4: Model mrežne metaanalyze naključnih učinkov.

μ_{ib} v modelu predstavlja izid primarne intervencije b v raziskavi i . Vsaka raziskava i pripomore k vrednotenju specifičnega učinka intervencije k v primerjavi z intervencijo b (δ_{ibk}). Specifični učinki δ_{ibk} so definirani z normalno porazdelitvijo: $\delta_{ibk} \sim \text{normal}(d_{bk}, 1/\tau^2) = \text{normal}(d_{Ak} - d_{Ab}, 1/\tau^2)$, kjer je d_{bk} srednja vrednost velikosti učinka, τ^2 pa varianca med raziskavami. Model privzema isto varianco za vse primerjave intervencij. Za model velja, da sta neposredni učinek (d_{bk}) in posredni učinek ($d_{Ak} - d_{Ab}$) enaka. Primarne intervencijske skupine so v mrežni analizi označene, tako da sledijo referenčni intervenciji, označeni z A (npr. B, C itn.). Neprimarne intervencije sledijo vsem primarnim intervencijam po abecednem vrstnem redu. V opisanem modelu se 'after' nanaša na abecedni vrstni red. Učinek referenčne intervencije v primerjavi z referenčno intervencijo d_{AA} je enak 0 (17, 21, 22).

Spodaj navedene vrednosti apriorne porazdelitve so običajna izbira v modelih naključnih učinkov. Velikost učinka ima normalno apriorno porazdelitev: $d_{Ak} \sim \text{normal}(0, 10^{-6})$, varianca med raziskavami (heterogenost) pa enakomerno apriorno porazdelitev:

$\tau^2 \sim uniform (0,2)$. Obe apriorni porazdelitvi sta zelo neinformativni. d_{Ak} je učinek intervencije k v primerjavi z referenčno intervencijo A (17, 21, 22).

1.4.1.2 Primer modela mrežne metaanalize stalnih učinkov

$$\text{logit } (p_{ik}) = \begin{cases} \mu_{ib} & b = A, B, C, \quad \text{if } k = b \\ \mu_{ib} + d_{ibk} & k = B, C, D, \quad \text{if } k \text{ 'after' } b \end{cases}$$

Enačba 5: Model mrežne metaanalize stalnih učinkov.

V modelu stalnih učinkov za izvedbo mrežne metanalize (enačba 5) je specifični učinek d_{ibk} , ki je značilen za model naključnih učinkov, zamenjan z učinkom d_{ibk} . To pomeni, da vse raziskave relacije bk vrednostijo isti učinek d_{bk} in ni prisotne heterogenosti med raziskavami. V modelu stalnih učinkov velja za učinek naslednja vrednost apriorne porazdelitve: $d_{Ak} \sim normal (0, 10^{-6})$, kjer je d_{Ak} učinek intervencije k v primerjavi z referenčno intervencijo A (17, 21, 22).

1.4.2 Izvedba mrežne metaanalize s programom OpenBUGS

OpenBUGS je programska oprema za izvedbo Bayesove analize kompleksnih statističnih modelov z uporabo metode Monte Carlo z Markovskimi verigami (ang. Markov Chain Monte Carlo), v nadaljevanju MCMC (23). MCMC je metoda za vzorčenje oz. zlivanje podatkov iz posteriornih porazdelitev. Markovski proces je poseben primer simulacije Monte Carlo, ki generira slučajni prehod, kjer je vsak korak odvisen le od enega koraka pred njim, ne pa tudi od vseh ostalih. Zaporedja stanj takega procesa se imenujejo Markovske verige (19, 24). OpenBUGS uporablja Gibbsov algoritem (ang. Gibbs Sampling) za izvedbo vzorčenja MCMC in tako ustvari simulirane ugotovitve iz posteriorne porazdelitve za neznane parametre statističnega modela. Z zadostnim številom simuliranih ugotovitev je tako mogoče pridobiti točno sliko porazdelitve. OpenBUGS je različica programskega okolja BUGS (ang. Bayesian inference Using Gibbs Sampling), ki je namenjeno specifikaciji Bayesovih modelov in generiranje vzorcev MCMC aposteriorne porazdelitve z uporabo algoritma Gibbs. Programska oprema OpenBUGS je prosto dostopna na internetu (23, 25).

V programu OpenBUGS je za uspešno izvedbo metaanalize potrebno definirati naslednje štiri dele modela:

- opis modela (verjetje),
- vrednosti apriorne porazdelitve spremenljivk,
- podatke iz raziskav in
- začetne vrednosti za vzorčenje.

Podatke je v model potrebno vnesti v obliki seznama ali razpredelnice. Prav tako je potrebno v modelu specificirati vse vrednosti apriorne porazdelitve za parametre, ki zahtevajo apriorno porazdelitev in niso podatki iz raziskav. OpenBUGS lahko začetne vrednosti izbere tudi sam, vendar ta način ni optimalen (23, 25).

1.4.3 Grafični prikaz modela

DoodleBUGS je grafično orodje, vgrajeno v programsko opremo OpenBUGS za specifikacijo modela. Kodo za model OpenBUGS je namreč mogoče avtomatično generirati na podlagi neposrednega acikličnega grafa (ang. Directed Acyclic Graph) s kratico DAG. S tem pristopom se lahko bolj enostavno in učinkovito zgradi Bayesov hierarhični model (26). V matematični in računalniški znanosti DAG ni direktno povezan v cikel. Sestavljen je iz več točk in tako imenovanih neposrednih robov, ki povezujejo eno točko z drugo na način, da se je izbrane točke preko robov nemogoče vrniti v začetno točko. V programih BUGS so točke poimenovane vozlišča (ang. nodes) in predstavljajo parametre v statističnem modelu. Neposredni robovi so poimenovani puščice (ang. arrows) in povezujejo vozlišča z njihovimi neposrednimi predhodniki (t. i. njihovi starši). Vsako vozlišče je odvisno samo od njihovih predhodnikov in neodvisno od drugih vozlišč v grafu.

Vozlišča so treh vrst:

- **Konstantna vozlišča** (ang. constants) so stalna glede na obliko modela in so začetniki vozlišč. Nimajo predhodnikov in so v grafu označeni kot pravokotnik. To so izhodni podatki oz. podatki iz raziskav.
- **Verjetnostna vozlišča** (ang. stochastic nodes) so spremenljivke z definirano porazdelitvijo. V grafu so označena kot elipse. Lahko so predhodniki oz. starši ali nasledniki. Verjetnostna vozlišča so lahko izhodni podatki ali parametri, ki predstavljajo neznane vrednosti modela.

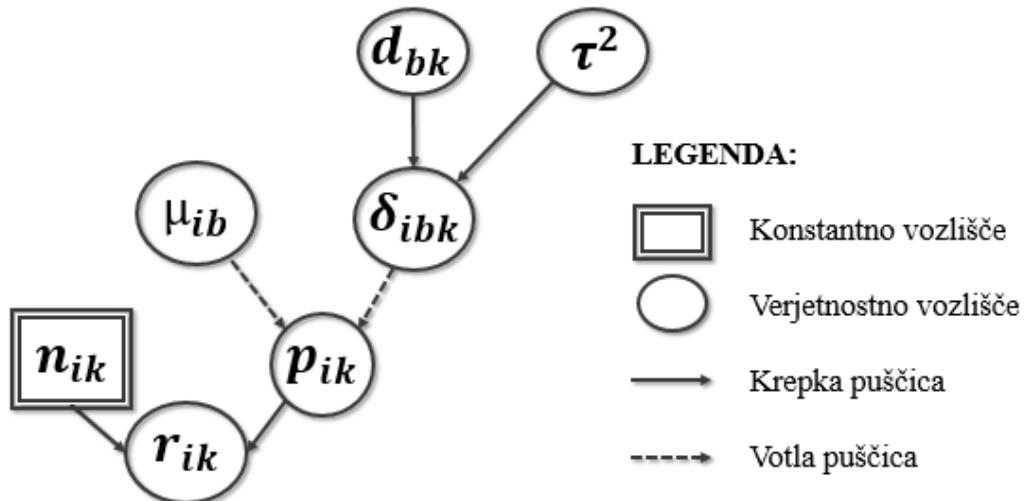
- **Deterministična vozlišča** (ang. deterministic nodes) so povezovalne funkcije ostalih vozlišč.

V DAG sta možni dve vrsti puščic:

- **Polne puščice** (ang. solid nodes) ponazarjajo verjetnostno odvisnost.
- **Prekinjene puščice** (ang. hollow nodes) ponazarjajo povezovalne funkcije.

Dele DAG, ki jih je v modelu potrebno ponoviti v primeru prisotnosti zank, ponazarja ploščica (ang. plate). To je pravokotnik, ki obkroža vsa vozlišča in puščice določenega dela grafa, ki ga je potrebno ponoviti (običajno specifikacija verjetja) (27).

Slika 4 predstavlja primer grafičnega zapisa za model naključnih učinkov mrežne metaanalize, ki je opisan v poglavju 1.4.1.1.



Slika 4: DAG za mrežno metaanalizo z naključnimi učinki (povzeto po 21).

n_{ik} = število vseh pacientov za intervencijo k v raziskavi i ; r_{ik} = število uspešnih dogodkov za intervencijo k v raziskavi i ; p_{ik} = verjetnost dogodka za intervencijo k v raziskavi i ; δ_{ibk} = specifični učinek intervencije k v primerjavi z intervencijo b v raziskavi i ; μ_{ib} = izid primarne intervencije b v raziskavi i ; d_{bk} = velikost učinka intervencije k v primerjavi z intervencijo b ; τ^2 = varianca med raziskavami.

1.4.4 Preverjanje skladnosti dokazov v mreži raziskav

Predvsem pri kompleksnih modelih naključnih učinkov se poraja vprašanje, ali obstaja skladnost (ang. consistency) med posrednimi in neposrednimi dokazi. Metoda razdelitve vozlišč (ang. node splitting) je eden izmed pristopov za oceno skladnosti kompleksnih modelov. Je učinkovita metoda, ki jo je priporočeno vnesti v vsak okvir izvedbe Bayesovega algoritma MCMC. Uporabniku dovoljuje delitev dokazov za dosego boljše ocene parametra.

V primeru ločitve učinka med intervencijo A in B (d_{AB}) na dve komponenti je prva

komponenta neposredna in osnovana na podatkih neposredne primerjave med A in B. Te podatke je mogoče pridobiti iz raziskav z dokazi za primerjavo med intervencijama A in B, lahko pa so podatki iz raziskav, ki primerjajo tri intervencije (A, B, C ali A, B in placebo). Druga komponenta je posredna komponenta, ki je osnovana na preostalih dokazih, ki so na voljo. Model je skladen, kadar velja, da je vrednost velikosti učinka, pridobljena preko neposrednih dokazov med dvema intervencijama A in B, enaka vrednosti velikosti učinka, ki je bila pridobljena preko posrednih dokazov med istima intervencijama (velja: $d_{AB}^{dir} = d_{AB}^{ind}$). Aplikacija postopka je možna za vsako spremenljivko v modelu, ki je lahko različno kompleksen (24, 28, 29).

2 NAMEN

Mrežna metaanaliza je vedno bolj uveljavljena statistična metoda za združitev podatkov iz večjega števila raziskav. Njena prednost pred tradicionalno metaanalizo je zmožnost, da lahko preko neposrednih dokazov med intervencijami pridobi podatke o vseh možnih primerjavah znotraj mreže intervencij. Edina mrežna metaanaliza, ki primerja učinkovine za zdravljenje ADHD pri otrocih in mladostnikih, je bila objavljena leta 2011 (6). V njej je Roskell s sodelavci vrednotil učinkovitost in varnost učinkovine lisdeksamfetamin (LDX) v primerjavi z učinkovinama atomoksetin (ATX) in metilfenidat (MPH) pri otrocih in mladostnikih.

V magistrski nalogi bomo s pomočjo mrežne metaanalyse primerjali učinkovitost in varnost učinkovin MPH, ATX, LDX in bupoprion (BUP) za zdravljenje ADHD pri otrocih in mladostnikih. Po raznih podatkovnih bazah bomo iskali randomizirane, dvojno slepe in kontrolirane klinične raziskave učinkovitosti ali varnosti ciljnih učinkovin v primerjavi s placebom ali z drugo ciljno učinkovino.

3 METODE

3.1 Sistematični pregled literature

Nabor učinkovin ter vključitvene in izključitvene kriterije smo povzeli po dveh že izvedenih sistematičnih pregledih učinkovin za zdravljenje ADHD pri otrocih in mladostnikih:

- Sistematični pregled, ki ga je v okviru mrežne metaanalize izvedel N. S. Roskell s sodelavci (6). Zajel je raziskave od leta 1960 do 15. aprila 2011, ki so vključevale učinkovine ATX, LDX in MPH. Eksperimentalne intervencije so bile kontrolirane s placeboom ali z eno izmed vključenih učinkovin (neposredne primerjave dveh učinkovin).
- Sistematični pregled, ki ga je v okviru metaanalize izvedla B. Munda (30). Vključila je štiri učinkovine (ATX, BUP, LDX in MPH), ki so bile kontrolirane zgolj s placeboom. Pregled je izvedla do junija 2014.

V ožji izbor smo zbrali klinične raziskave za štiri učinkovine: atomoksetin (ATX), bupoprion (BUP), lisdeksamfetamin (LDX) in metilfenidat (MPH) v različnih oblikah. Slednjega smo v nadaljevanju razdelili v dve skupni – kot metilfenidat v obliki s takojšnjim sproščanjem (MPH IR) in metilfenidat v obliki s prirejenim sproščanjem (MPH MR), kamor so bile vključene vse ostale peroralne oblike metilfenidata.

Iskanje raziskav smo izvedli v podatkovnih bazah:

- MEDLINE (do februarja 2016),
- clinicaltrials.gov (do februarja 2016) in
- EU Clinical Trials Register (do marca 2016),

pri tem pa smo uporabili naslednji iskalni profil:

(atomoxetine OR bupoprion OR lisdexexamfetamine OR methylphenidate) AND (ADHD OR attention-deficit/hyperactivity disorder OR attention deficit disorder with hyperactivity).

Pri pregledu vseh prispevkov, ki so ustrezali iskalnemu profilu, smo izključili vse predklinične raziskave, raziskave, ki so bile v 1. fazi ali neprimerljive raziskave 2. faze, retrospektivne in prognostične raziskave, poročila pregleda, komentarje, pisma, soglasja, nesistematične preglede, genetske in navzkrižne raziskave ter vedenjske terapije. Prav tako smo izključili raziskave, ki so zajemale uporabo ostalih, redko uporabljenih potrjenih zdravil

za zdravljenje ADHD (npr. zdravilo Aderall, ki vsebuje amfetamine), raziskave, ki so ocenjevale vpliv učinkovine na različne druge simptome, sindrome ali bolezni, ki so lahko pridruženi ADHD in hkrati niso psihiatrična stanja (nočno mokrenje, kajenje), ter raziskave, kjer so ocenjevali vpliv učinkovine na neželene učinke, delovanje v družbi, na odnos med staršem in otrokom ali na bralne sposobnosti ipd.

Za vključitev raziskav v končno analizo smo upoštevali naslednje kriterije:

- Raziskava je randomizirana, vzporedna in dvojno slepa.
- Raziskava je kontrolirana s placebom in vsebuje neposredno primerjavo dveh ali več učinkovin.
- Raziskava traja vsaj 2 tedna. Zgornja meja trajanja ni bila omejena.
- Metodološki del raziskav je jasno zapisan.
- Klinični izidi in podatki o otrocih so jasno podani.
- Populacija v raziskavah so otroci z ADHD, ki ji je lahko pridružena ODD, do 18. leta starosti.

3.2 Predstavitev kliničnih raziskav

Iz vsake klinične raziskave smo pridobili naslednje demografske podatke: randomizirano število otrok, ki so prejeli vsaj en odmerek zdravila ali placebo, njihovo povprečno starost in delež fantov. Pridobili smo tudi podatke o načrtu kliničnih raziskav: trajanje raziskave, metodo in režim odmerjanja ter povprečen odmerek učinkovine. Podatke smo podali za vsako učinkovino in placebo posebej. Za boljši pregled smo izbrane lastnosti raziskav povzeli tudi glede na določeno intervencijo.

3.3 Končni izidi kliničnih raziskav

Končne izide iz raziskav smo pridobili posebej za vrednotenje učinkovitosti in za vrednotenje varnosti. Naši končni izidi so bili dihotomi, kar pomeni, da smo za vsako intervencijsko skupino beležili število otrok z izboljšanjem (za oceno učinkovitosti) ali število otrok, ki so predčasno izstopili iz raziskave zaradi kateregakoli razloga ali samo zaradi neželenih učinkov (za oceno varnosti). Pri obeh ocenah smo beležili vse randomizirane preiskovance, ki so prejeli vsaj en odmerek učinkovine ali placebo. Izide, ki so bili v raziskavah podani v odstotkih, smo pretvorili v celoštevilčne vrednosti, ob tem pa

smo upoštevali celotno število preiskovancev, vključenih v raziskavo, ki so bili deležni vsaj enega odmerka določene intervencije.

V raziskavah, kjer so primerjali več podskupin ene učinkovine, smo rezultat združili kot en izid. Te raziskave so primerjale:

- aplikacijo učinkovine zjutraj in zvečer (31),
- počasno in hitro titracijo učinkovine (32),
- tri različne odmerke učinkovine (33).

En prispevek (Spencer 2002, 34) je zajemal rezultate dveh ločenih raziskav, ki sta se razlikovali samo v populaciji glede predhodne izpostavljenosti stimulansom. Kot končne izide smo posebej obravnavali rezultate za populacijo, ki v preteklosti ni prejemala stimulansov (Spencer 2002 (1)), in populacijo, ki je v preteklosti že prejemala stimulanse (Spencer 2002 (2)).

Končne izide za varnost smo pridobili iz podatkov o deležu otrok, ki so raziskavo zapustili predčasno zaradi kakršnegakoli razloga (kršenje protokola, osebni razlogi, neučinkovitost zdravila, pojav neželenega učinka) ali samo zaradi pojava neželenih učinkov.

Končni izidi pri ocenjevanju učinkovitosti so bili odzivi zdravljenj oz. število otrok z uspešnim izidom zdravljenja. Upoštevali smo izide pridobljene po dveh vrstah najpogosteje uporabljenih vprašalnikov za oceno ADHD:

1. 4. izdaja ocenjevalne lestvice ADHD (ang. ADHD Rating Scale IV) s kratico ADHD-RS: vprašalnik, ki ga izpolnijo starši ali učitelji. Sestavljen je iz 18 trditev, ki se vrednotijo s 4-točkovno lestvico glede na pogostost pojavljanja določenih znakov. Končni rezultati so uporabni za diagnozo ADHD po DSM IV in za oceno odziva na zdravilo (35). Poleg izidov vprašalnika ADHD-RS smo zaradi možnosti vključitve več raziskav upoštevali še dva druga vprašalnika, ki imata prvih 18 trditev identičnih vprašalniku ADHD-RS. Trditve prav tako lahko vrednotimo s 4-točkovno lestvico, ki temelji na pogostosti pojavljanja znakov ADHD. Omenjena vprašalnika sta:

- 4. izdaja Swansonovega, Nolanovega in Pelhamovega vprašalnika (ang. Swanson, Nolan and Pelham Rating Scale IV) s kratico SNAP IV, ki v celoti vsebuje 90 trditev (36), in
- Turgayeva lestvica za oceno vedenjskih motenj otrok in mladostnikov, osnovana na podlagi DSM IV (ang. Turgay DSM-IV-Based Child and

Adolescent Behavior Disorders and Rating Scale) s kratico Turgay DSM IV, ki je vprašalnik z 41 trditvami (37).

2. Lestvica za oceno splošnega kliničnega vtisa glede na izboljšanje znakov ADHD (ang. Clinical Global Impression – Improvement) s kratico CGI-I: 7-točkovna lestvica, s katero lahko zdravstveni delavec oceni učinkovitost zdravila, funkcionalnost pacienta ali spremembe, ki se pri pacientu pojavijo skozi neko časovno obdobje. Ocena temelji na podlagi spremljanja znakov, kjer 1 točka na lestvici pomeni zelo veliko izboljšanje znakov, 7 točk pa zelo veliko poslabšanje znakov od pričetka zdravljenja z določeno učinkovino. V to skupino smo vključili še izide lestvice za oceno splošnega kliničnega vtisa glede na resnost bolezni (ang. Clinical Global Impression – Severity) s kratico CGI-S, ki podaja vprašanje, kakšna je stopnja bolezni preiskovanca v določenem trenutku. 1 točka na lestvici pomeni, da je oseba brez znakov ADHD, 7 točk pa predstavlja najhujšo obliko bolezni (38).

Prvo skupino vprašalnikov smo zaradi boljše preglednosti označevali kot izid ADHD-RS, drugo skupino pa kot izid CGI-I.

Odziv na zdravljenje smo pri izidih skupine vprašalnikov ADHD-RS definirali kot najmanj 20-odstotno zmanjšanje znakov ADHD glede na začetno stanje, pri CGI-I pa smo odziv opredelili kot delež otrok, ki so imeli zelo veliko izboljšanje znakov (1 točka glede na vprašalnik) in veliko izboljšanje znakov (2 točki glede na vprašalnik). Odziv CGI-S je bil definiran kot delež otrok, ki niso imeli prisotnih znakov bolezni (1 točka glede na vprašalnik), komaj zaznavne značke (2 točki glede na vprašalnik) ali blage značke ADHD (3 točke glede na vprašalnik).

3.4 Metaanaliza s programom Review Manager (frekventistični pristop)

V prvem delu smo statistično obdelali vse neposredne primerjave učinkovin proti placebo ali proti drugi učinkovini. Tako smo lahko med drugim okarakterizirali heterogenost med raziskavami, kar je tudi eden izmed ciljev metaanalize (14).

Neposredno metaanalizo smo izvedli s programsko opremo Review Manager 5.3., ki je prosto dostopna in enostavna za uporabo. V program smo vnesli število otrok s pozitivnim izidom (n) in celotno število sodelujočih (N) posebej za intervencijsko (učinkovina) in kontrolno skupino (druga učinkovina ali placebo). Kot rezultat vsake primerjave je program

izračunal velikost učinka, ki je bilo skupno razmerje obetov vključenih raziskav. Enačba 6 predstavlja izračun razmerja obetov posamezne raziskave:

$$OR_i = \frac{a_i \times d_i}{b_i \times c_i}$$

Enačba 6: Razmerje obetov posamezne raziskave.

Pri tem je OR_i razmerje obetov v raziskavi i , a_i število uspešnih izidov za učinkovino, b_i število uspešnih izidov za kontrolo, c_i število neuspešnih izidov za učinkovino, d_i pa število neuspešnih izidov za kontrolo v raziskavi i (39, 40). V našem primeru je bila kontrola placebo ali druga učinkovina za zdravljenje ADHD.

Za dosego skupnega razmerja tveganj oz. obetov smo uporabili Mantel-Haenszelovo metodo, ki je opisana z enačbo 7:

$$OR_{MH} = \frac{\sum (W_i \times OR_i)}{\sum W_i}$$

Enačba 7: Skupno razmerje obetov.

Pri tem je OR_{MH} skupno razmerje obetov, W_i utež posamezne raziskave, OR_i pa razmerje obetov raziskave i (39, 40).

Velik vpliv na rezultate metaanalize imajo uteži posameznih raziskav, ki prikazujejo, kakšen vpliv oz. težo ima posamezna raziskava na skupen rezultat metaanalize oz. na skupno razmerje tveganj. Utež posamezne študije je definirana z velikostjo vzorca, ki je v našem primeru število otrok v raziskavi, in z natančnostjo končnih izidov raziskav, ki so definirani z intervalom zaupanja. Utež posamezne raziskave je večja, tem večja je velikost vzorca in čim ožji je interval zaupanja. V splošnem je utež posamezne raziskave recipročna vrednost variance posamezne raziskave, kot prikazuje enačba 8:

$$Wi = \frac{I}{Vi}$$

Enačba 8: Utež posamezne raziskave.

Pri tem sta W_i utež in V_i varianca učinka raziskave i . Varianca V_i je v primeru Mantel-Haenszelove metode definirana z enačbo 9:

$$V_i = \frac{n_i}{b_i \times c_i}$$

Enačba 9: Varianca posamezne raziskave.

Pri tem je n_i število vseh otrok v raziskavi i, b_i število uspešnih izidov za kontrolo in c_i število neuspešnih izidov za učinkovino. V primeru primerne obtežitve raziskav je možna večja zanesljivost ocene učinkovitosti ali varnosti zdravila (16, 39).

V naši metaanalizi smo zaradi možnih razlik med raziskavami za združevanje podatkov uporabili model naključnih učinkov. Natančnost ocene velikosti učinka smo podali s 95-odstotnim CI. Ožji kot je interval zaupanja, bolj natančna je ocena. Eden izmed pomembnejših parametrov, ki jih izračuna Review Manager, pa je vrednost I^2 , ki je zanesljiv in zato tudi zaželen test heterogenosti rezultatov raziskav. Ta test meri variabilnost med raziskavami oz. nam pove, kako so raziskave v metaanalizi med sabo primerljive. Vrednost I^2 okrog 25 % pomeni nizko, okrog 50 % srednjo, okrog 75 % pa visoko heterogenost med raziskavami (16, 41).

3.5 Metaanaliza s programom OpenBUGS

Pri Bayesovi analizi je končna ocena pridobljena iz pričakovanih vrednosti in posteriornih vrednosti, ki so podprtji s podatki. Celoten učinek ni utežno povprečje posameznih raziskav, kar je značilno za Mantel-Haenszelovo metodo, ki jo uporabimo za izvedbo metaanalize po frekventističnem pristopu.

V programu OpenBUGS smo najprej izvedli metaanalizo učinkovin, ki so bile kontrolirane s placebom. Vključili smo podatke primerjav učinkovin s placebom za vrednotenje učinkovitosti. Upoštevali smo tako izide ADHD-RS kot CGI-I. Uporabili smo modele z logaritemsko normalno ali binomsko porazdelitvijo, kjer so bili učinki stalni ali pa naključni. Celotni modeli s primerom vstavljenih podatkov so vidni v prilogi A.

Rezultate za vsako primerjavo posebej smo pridobili z uporabo simulacije MCMC s programsko opremo OpenBUGS 3.2.3. Potek izvedbe je opisan v prilogi B. Nastavili smo 1000 ponovitev za ogrevalno fazo (ang. burn-in) in 10000 ponovitev za vzorčenje (ang. sampling). Končne rezultate smo podali kot posteriorno srednjo vrednost razmerja obetov in 95-odstotni Bayesov interval zaupanja za vsako primerjavo posebej. V primeru modela naključnih učinkov z normalno porazdelitvijo smo pridobili rezultate tudi za 5000, 2000 in 1000 ponovitev za vzorčenje ter za primerjavo poleg srednjih vrednosti OR izpisali tudi vrednosti median za OR.

3.5.1 Model z logaritemsko normalno porazdelitvijo

Za vnos podatkov v modele z logaritemsko normalno porazdelitvijo smo najprej izračunali logaritmirene vrednosti razmerja obetov po enačbi 10 in variance po enačbi 11 za vse vključene raziskave:

$$Y_i = \log_e \left[\frac{ad}{bc} \right]$$

Enačba 10: Logaritmirana vrednost OR posamezne raziskave.

$$V_i = \frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}$$

Enačba 11: Varianca posamezne raziskave.

Pri tem je Y_i logaritmirana vrednost razmerja obetov za raziskavo i , V_i varianca za raziskavo i , a število uspešnih izidov za učinkovino, b število uspešnih izidov za kontrolo, c število neuspešnih izidov za učinkovino, d pa število neuspešnih izidov za kontrolo (39). Kontrola je bila v našem primeru placebo ali druga učinkovina za zdravljenje ADHD.

Za vsako posamezno primerjavo smo podatke zbrali v obliki seznama, kot prikazuje slika 5.

```
list(Nstud=14,Y=c(0.95935,1.822935,0.678034,1.196948,1.211941,1.015231,1.169381,1.8  
22935,0.963174,1.699279,0.756122,1.860975,0.314811,1.075002),  
V=c(0.068165,0.407831,0.107049,0.183182,0.108935,0.190554,0.105417,0.158809,0.100  
732,0.156274,0.134933,0.199206,0.090372,0.126688))
```

Slika 5: Primer podatkov v obliki seznama za neposredno primerjavo med dvema intervencijama (model z normalno porazdelitvijo).

Nstud = število vključenih raziskav; V = varianca raziskav; Y = logaritmirene vrednosti OR

Tako pripravljene podatke za vsako izmed primerjav smo nato vstavili v model s stalnimi ali naključnimi učinki.

3.5.1.1 Model stalnih učinkov z logaritemsko normalno porazdelitvijo

$$Y_i \sim \text{normal}(d, P_i)$$

Y_i je učinek v raziskavi i in je z normalno porazdelitvijo specificiran s srednjo vrednostjo velikosti učinka d in natančnostjo P_i (ang. precision), ki je definirana z enačbo 12:

$$P_i = \frac{I}{V_i}$$

Enačba 12: Natančnost posamezne raziskave.

Pri tem je P_i natančnost in V_i varianca raziskave i . Za model stalnih učinkov velja, da raziskave domnevno vrednotijo enako dejansko velikost učinka d . Za Bayesovo analizo je v modelu potrebna specifikacija apriorne porazdelitve za velikost učinka d : $d \sim \text{normal}(0, 10^{-5})$. Tako definirana apriorna porazdelitev predvideva zelo ohlapno porazdelitev velikosti učinka d , saj je 95-odstotni Bayesov interval zaupanja med -10^{316} in $+10^{316}$ (17, 20).

3.5.1.2 Model naključnih učinkov z logaritemsko normalno porazdelitvijo

$$Y_i \sim \text{normal}(\delta_i, P_i)$$

Tako kot pri modelu stalnih učinkov je Y_i učinek posamezne raziskave i z natančnostjo P_i . Razlika je, da model podaja specifičen učinek (δ_i) raziskave i , ki je vzorčen po normalni porazdelitvi s srednjo vrednostjo velikosti učinka d in natančnostjo P_i , ki je recipročna vrednost variance τ^2 : $\delta_i \sim \text{normal}(d, 1/\tau^2)$. Bayesova analiza zahteva določitev apriorih vrednosti za velikost učinka (d) in varianco med raziskavami (τ^2). Apriorna porazdelitev velikosti učinka je definirana z normalno porazdelitvijo: $d \sim \text{normal}(0, 10^{-6})$. Varianca τ^2 nima negativnih vrednosti, zato normalna porazdelitev za τ^2 ni smiselna izbira. Priporočena je enakomerna porazdelitev za varianco: $\tau^2 \sim \text{uniform}(0, 10)$, alternativen pristop pa je gama porazdelitev s parametri blizu 0: $\tau^2 \sim \text{gamma}(10^{-4}, 10^{-4})$ (17, 20).

3.5.2 Model z binomsko porazdelitvijo

Druga dva modela, ki smo ju uporabili pri primerjavi učinkovin s placeboom v programu OpenBUGS, sta bila modela, kjer smo izide podali kot število uspešnih in neuspešnih dogodkov. Za dihotomne izide modela predpostavlja, da generiranje rezultatov poteka po binomski porazdelitvi. Podatke smo v modela vstavljeni v obliki seznama, kot prikazuje slika 6.

```

list(rA=c(115,41,63,34,79,52,50,63,95,41,37,35,114,69),
rB=c(33,3,21,16,20,16,26,11,16,15,24,14,34,22),
nA=c(195,105,121,52,126,72,84,100,213,64,63,49,180,100),
nB=c(93,32,59,44,60,33,83,51,68,61,60,50,61,51), Nstud=14)

```

Slika 6: Primer podatkov v obliki seznama za neposredno primerjavo med dvema intervencijama (model z binomsko porazdelitvijo).

A = eksperimentalna intervencija; B = kontrolna intervencija; nA = število vseh udeležencev, ki so prejeli eksperimentalno intervencijo; nB = število vseh udeležencev, ki so prejeli kontrolno intervencijo; rA = število udeležencev s pozitivnim izidom v primeru eksperimentalne intervencije; rB : število udeležencev s pozitivnim izidom v primeru kontrolne intervencije.

Binomska porazdelitev v modelih je definirana na naslednji način:

$$r_{Ai} \sim \text{binomial}(p_{Ai}, n_{Ai}) \quad r_{Bi} \sim \text{binomial}(p_{Bi}, n_{Bi}),$$

kjer črki A in B označujeta intervenciji, ki ju primerjamo. Število udeležencev s pozitivnim izidom za posamezno intervencijo (A ali B) je določeno s številom udeležencev za posamezno intervencijo v raziskavi (n_{Ai} in n_{Bi}) in od verjetnosti, da se bo dogodek zgodil (p_{Ai} in p_{Bi}) (17, 20, 25).

3.5.2.1 Model stalnih učinkov z binomsko porazdelitvijo

Enakosti v enačbi 13 prikazujeta povezovalno funkcijo modela stalnih učinkov za metaanalizo, ki primerja intervenciji A in B:

$$\text{logit}(p_{Ai}) = \mu_i \quad \text{logit}(p_{Bi}) = \mu_i + d$$

Enačba 13: Model stalnih učinkov z binomsko porazdelitvijo.

μ_i je logaritem obetov za uspešen izid (enačba 3) intervencijske skupine A v raziskavi i in zahteva določitev vrednosti apriorne porazdelitve, ki so definirane z normalno porazdelitvijo: $\mu_i \sim \text{normal}(0, 10^{-5})$. d je velikost učinka intervencije B proti intervenciji A in je enak za vsako vključeno raziskavo. Apriorna porazdelitev velikosti učinka je definirana z normalno porazdelitvijo: $d \sim \text{normal}(0, 10^{-6})$ (17, 20).

3.5.2.2 Model naključnih učinkov z binomsko porazdelitvijo

V modelu naključnih učinkov je velikost učinka d zamenjan s specifičnim učinkov δ_i (enačba 14).

$$\text{logit}(p_{Ai}) = \mu_i \quad \text{logit}(p_{Bi}) = \mu_i + \delta_i$$

Enačba 14: Model naključnih učinkov z binomsko porazdelitvijo.

Logaritem obetov za uspešen izid (μ_i) intervencijske skupine A v raziskavi i zahteva določitev vrednosti apriorne porazdelitve, ki so definirane z normalno porazdelitvijo: $\mu_i \sim \text{normal}(0, 10^{-5})$. δ_i je logaritmizirana vrednost razmerja obetov med intervencijskima skupinama v raziskavi i in je definiran kot: $\delta_i \sim \text{normal}(d, 1/\tau^2)$. Apriorna porazdelitev velikosti učinka je definirana z normalno porazdelitvijo: $d \sim \text{normal}(0, 10^{-6})$. Priporočena je enakomerna porazdelitev za varianco: $\tau^2 \sim \text{uniform}(0, 10)$, alternativni pristop pa je gama porazdelitev s parametri blizu 0: $\tau^2 \sim \text{gamma}(10^{-4}, 10^{-4})$ (17, 20).

3.6 Mrežna metaanaliza

3.6.1 Izvedba mrežne metaanalyse

V drugem delu smo izvedli štiri mrežne metaanalyze. Prvi dve sta vključevali dokaze za učinkovitost posebej za izid ADHD-RS in CGI-I, drugi dve pa dokaze za varnost učinkovin, kjer smo vključili izide kot predčasen izstop iz raziskav zaradi kateregakoli razloga in kot predčasen izstop iz raziskav zaradi neželenih učinkov. Mrežne metaanalyze smo izvedli s programsko opremo OpenBUGS 3.2.3. Uporabili smo model naključnih učinkov, ki je opisan v poglavju 1.4.1.1. Podatke smo v model vstavili v obliki razpredelnice. Namen tako strukturiranih podatkov je jasnejši prikaz podatkov v primeru raziskav, ki vsebujejo več rok. Pomembno je bilo, da smo določili identifikacijsko številko vsake intervencije (1, 2, 3 idr.) in da smo intervencije v razpredelnici zapisovali po naraščajočem vrstnem redu identifikacijskih številk. Pod primarno intervencijo smo pri vsaki raziskavi zapisali intervencijo, ki smo jo izbrali za referenčno, to je bila intervencija, proti kateri je program primerjal drugo intervencijo v določeni primerjavi.

Slika 7 prikazuje primer razporeditve podatkov v obliki razpredelnice za vnos v model mrežne metaanalize. Glavni komponenti razpredelnice sta:

- **ns:** število raziskav v metaanalizi,
- **nt:** število intervencij v metaanalizi.

r[,1]	n[,1]	r[,2]	n[,2]	r[,3]	n[,3]	t[,1]	t[,2]	t[,3]	na[]	
33	93	115	195	NA	1	1	2	NA	2	#1
3	32	41	105	NA	1	1	2	NA	2	#2
21	59	63	121	NA	1	1	2	NA	2	#3
16	44	34	52	NA	1	1	2	NA	2	#4
20	60	79	126	NA	1	1	2	NA	2	#5
16	33	52	72	NA	1	1	2	NA	2	#6
26	83	50	84	NA	1	1	2	NA	2	#7
11	51	63	100	NA	1	1	2	NA	2	#8
15	61	41	64	NA	1	1	2	NA	2	#9
24	60	37	63	NA	1	1	2	NA	2	#10
14	50	35	49	NA	1	1	2	NA	2	#11
34	61	114	180	NA	1	1	2	NA	2	#12
22	51	69	100	NA	1	1	2	NA	2	#13
16	68	95	213	118	211	1	2	3	3	#14
50	89	63	86	NA	1	1	3	NA	2	#15
30	104	76	103	89	98	1	3	4	3	#16
20	72	175	213	NA	1	1	4	NA	2	#17
43	76	182	223	NA	1	1	4	NA	2	#18
4	11	7	11	NA	1	2	3	NA	2	#19
294	428	622	776	NA	1	2	3	NA	2	#20
123	162	133	164	NA	1	2	5	NA	2	#21
31	70	12	73	NA	1	3	5	NA	2	#22
16	16	12	16	NA	1	5	6	NA	2	#23
12	20	8	20	NA	1	5	6	NA	2	#24
END										

Slika 7: Primer razporeditve podatkov v obliki razpredelnice za vnos v model mrežne metaanalize.

Identifikacijske številke: 1 = placebo; 2 = atomoksetin (ATX); 3 = metilfenidat v obliki s prirejenim sproščanjem (MPH MR); 4 = lisdeksamfetamin (LDX); 5 = metilfenidat v obliki s takojšnjim sproščanjem (MPH IR); 6 = bupropion (BUP); r = delež otrok z uspešnim izidom za posamezno intervencijo v raziskavi; n = vsi randomizirani otroci oz. otroci, ki so bili deležni vsaj enega odmerka intervencije; NA = ni podano ali vrednoteno; nt = število intervencij v metaanalizi; ns = število raziskav v metaanalizi; na = število intervencij v posamezni raziskavi; t = primarna, sekundarna, terciarna intervencija.

Nekatere raziskave, ki so bile vključene v mrežno metaanalizo, so vsebovale tri roke, večina pa je imela samo dve roki, torej je primerjala samo dve intervenciji. Razpredelnica raziskav na sliki 7 kaže, da imata raziskavi #14 in #16 tri roke, ostale pa imajo dve roki. Za vsako izmed vključenih intervencij smo določili naslednje identifikacijske številke: placebo = 1, ATX = 2, MPH MR = 3, LDX = 4, MPH IR = 5, BUP = 6. Znotraj posamezne raziskave smo eno izmed intervencij določili za primarno, drugo za sekundarno in v primeru, da je raziskava vsebovala 3 roke, smo eno izmed intervencij določili za tercarno. V razpredelnico

smo pod **t[1]**, zapisali identifikacijsko številko intervencije, ki smo jo določili za primarno, pod **t[2]** identifikacijsko številko intervencije, ki smo jo določilo za sekundarno in v primeru tretje roke v raziskavi smo pod **t[3]** zapisali identifikacijsko številko za intervencijo, ki smo jo določili za terciarno. V primeru, da je imela raziskava samo 2 roki, smo na mesto za **t[3]** vpisali NA (ni podatka). Za vsako raziskavo in vsako intervencijo posebej smo v razpredelnico zapisali število uspešnih izidov (**r**) in število vseh oseb z določeno intervencijo v raziskavi (**n**). Ta del podatkov je v razpredelnici označen kot **r[1]** in **n[1]** za primarno intervencijo, **r[2]** in **n[2]** za sekundarno intervencijo in **r[3]** in **n[3]** za terciarno intervencijo, v kolikor je ta bila prisotna. V primeru, ko je imela raziskava samo dve roki, smo pod **r[3]** vpisali NA (ni podatka) in pod **n[3]** vpisali število 1. Pod **na[]** smo zapisali število rok za vsako posamezno raziskavo.

V prilogi A so vidni vsi uporabljeni modeli z ustreznimi podatki za vse štiri metaanalize. Začetne vrednosti za vzorčenje je OpenBUGS generiral sam. Posteriorne vrednosti izbranih parametrov smo pridobili z izvedbo algoritma MCMC v programu OpenBUGS 3.2.3. (priloga B). Nastavili smo 1000 ponovitev za ogrevalno fazo in 10000 ponovitev za vzorčenje.

Končne rezultate smo podali kot posteriorno srednjo vrednost skupnega razmerja obetov za posamezno primerjavo in 95-odstotni Bayesov interval zaupanja. Za posamezno mrežno metaanalizo smo izpisali tudi varianco med raziskavami τ^2 oz. heterogenost med raziskavami. Ta vrednost je enaka vrednosti tau², ki jo pridobimo s programom Review Manager, in predstavlja oceno heterogenosti med raziskavami na osnovi frekventističnega pristopa. S programom OpenBUGS smo določili tudi, katera intervencija je najboljša glede ocenjevanega kriterija (ang. best), poleg tega pa smo s programom intervencije razvrstili od najboljše do najslabše glede na učinkovitost ali varnost (ang. rank).

3.6.2 Primerjava modelov naključnih in stalnih učinkov

Pred upoštevanjem rezultatov mrežnih metaanaliz smo preverili ustreznost modela naključnih učinkov, ki smo ga uporabili za izvedbo. Primerjali smo ga z modelom stalnih učinkov. V oba modela smo vstavili podatke za vrednotenje učinkovitosti, in sicer za izide ADHD-RS. Uporabna vrednost za primerjavo različnih modelov je kriterij DIC (ang. Deviance Information Criterion), ki meri, kako dobro model ustreza podatkom. Še posebej uporaben je za primerjavo modelov, ki vsebujejo enako definicijo verjetnosti in imajo enak

vnos podatkov. Model z nižjo vrednostjo DIC je primernejši. Za izračun vrednosti DIC velja enačba 15:

$$DIC = D_{bar} + pD$$

Enačba 15: Vrednost DIC.

Vrednost pD (ang. effective number of parameters) podaja oceno števila parametrov v posameznem modelu oz. oceni kompleksnost modela, medtem ko nam vrednost D_{bar} (ang. the posterior mean of deviance) pove, kako model ustreza vnesenim podatkom (21, 42).

Vrednosti DIC izračuna program OpenBUGS s posebnim orodjem posebej za vsak izbran model. Postopek pridobitve rezultatov z DIC orodjem je viden v prilogi C.

3.6.3 Preverjanje skladnosti dokazov v mreži raziskav

Skladnost smo preverili v mrežah raziskav, ki smo jih vključili metaanalizo, kjer smo vrednotili učinkovitost posebej za izid ADHD-RS in CGI-I. Prvi korak pri preverjanju skladnosti je bil podrobni pregled mrežnih diagramov in izračun števila neskladnosti, ki se lahko pojavijo v mreži raziskav. Opazovali smo vsako zanko oz. trikotno mrežo primerjav, kjer vsak kot zanke predstavlja določena intervencija. Za obe mreži raziskav smo izračunali vrednost ICDF, ki predstavlja število možnih neskladnosti v modelu (enačba 16).

$$ICDF = N-(nt-1)$$

Enačba 16: Vrednost ICDF.

Pri tem je N število primerjav v zankah posameznega mrežnega diagrama, nt pa je število vseh vključenih intervencij. Vsaka naslednja zanka v mrežnem diagramu predstavlja dodatno možnost za neskladje in ICDF se tako poveča za vrednost 1 (29).

Raziskave, ki vsebujejo primerjavo treh intervencij, lahko že same tvorijo trikotno mrežo. Kljub temu, da take raziskave ocenjujejo tri intervencije, sta lahko samo dve raziskavi neodvisni in med njima velja neposredni dokaz, medtem ko velikost učinka za tretjo intervencijo pridobimo posredno. Za take zanke bi pričakovali skladnost med posrednimi in neposrednimi dokazi.

Za preizkus skladnosti modela smo uporabili metodo razdelitve vozlišč. V vsaki zanki smo eno izmed intervencij določili za referenčno intervencijo. V kolikor je bila ena izmed intervencij placebo, smo le-to v vseh primerih izbrali za referenčno. V primeru, ko placebo ni bil del zanke raziskav, smo za referenčno intervencijo izbrali eno izmed učinkovin v

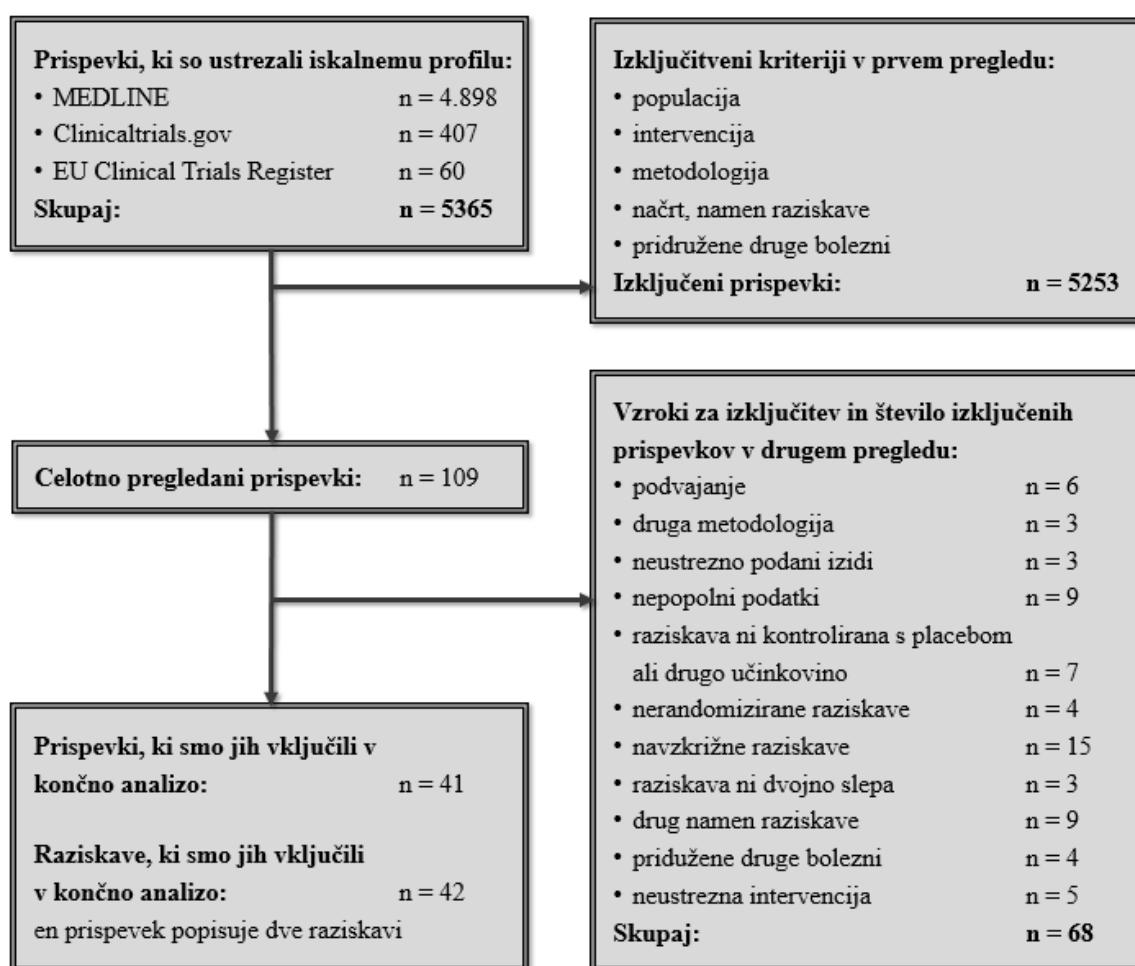
preiskovani zanki. Drugi dve intervenciji smo najprej primerjali neposredno, pri tem pa uporabili zgolj neposredne dokaze med izbranima učinkovinama. Za primerjavo smo uporabili model stalnih učinkov z binomsko porazdelitvijo. Nato smo izbrani intervenciji primerjali še posredno z modelom mrežne metaanalize, iz katere smo izključili vse neposredne dokaze za intervenciji, ki smo ju primerjali. Primerjavo intervencije z referenčno intervencijo smo v tem primeru vključili. V kolikor je mrežna metaanaliza za posredno primerjavo vključevala raziskavo, ki je primerjala vse tri intervencije zanke, smo vsako izmed ciljnih intervencij posebej primerjali z referenčno intervencijo. V tem primeru smo izide za referenčno intervencijo razpolovili. Mrežni metanalizi smo izvedli z modeloma naključnih učinkov. Posteriorne vrednosti izbranih parametrov tako za posredno kot neposredno primerjavo smo pridobili z izvedbo algoritma MCMC v programu OpenBUGS 3.2.3 (priloga B). Nastavili smo 1000 ponovitev za ogrevalno fazo in 10000 ponovitev za vzorčenje. Končne rezultate za posamezno primerjavo smo podali kot posteriorno srednjo vrednost skupnega razmerja obetov s 95-odstotnim Bayesovim intervalom zaupanja.

Rezultata neposredne in posredne primerjave za primerjavo dveh intervencij v določeni zanki smo primerjali z rezultati celotne metaanalize, ki je vsebovala neposredne in posredne dokaze, in z rezultatom iz programa Review Manager, ki je predstavljal neposreden dokaz. Vse rezultate iz programa OpenBUGS smo za lažjo določitev skladnosti posrednih in neposrednih dokazov za določeno primerjavo izrisali tudi v obliki diagramov s programom Excel.

4 REZULTATI

4.1 Sistematični pregled

Iz podatkovnih baz smo pridobili 5365 prispevkov. Po prvem pregledu smo glede na povzetke raziskav izključili 5252 člankov, ki niso ustrezali vključitvenim kriterijem. 110 prispevkov smo pregledali v celoti in z upoštevanjem vseh zastavljenih kriterijev dobili 42 raziskav iz 41 prispevkov, ki smo jih v nadaljevanju uporabili za statistično analizo. En članek (34) je vseboval dve raziskavi, ki smo ju obravnavali ločeno. Slika 8 predstavlja shemo sistematičnega pregleda literature.



Slika 8: Shema vključenih in izključenih prispevkov z ustreznimi kriteriji.

4.2 Osnovni podatki o vključenih raziskavah

Vključene raziskave so vrednotile 5 različnih intervencij: ATX, BUP, LDX, MPH IR, MPH MR in placebo. 37 raziskav je primerjalo dve različni intervenciji, od tega 27 raziskav, ki je učinkovino primerjalo s placeboom, in 10 raziskav, kjer so neposredno primerjali dve zdravili. 5 raziskav je primerjalo tri različne intervencije, ki sta bili dve zdravilni učinkovini in placebo.

Preglednica I prikazuje povzetek značilnosti raziskav in demografskih podatkov za paciente glede na posamezno intervencijo. Število rok v vseh raziskavah skupaj je bilo 89, od tega je bilo 32 rok, kjer so osebe prejemale placebo. Izmed rok, ki so imele določeno zdravilno učinkovino, je bilo največ rok z učinkovino ATX.

Preglednica I: Povzetek značilnosti raziskav in pacientov glede na intervencijo.

Intervencija	Število rok	Trajanje raziskave [teden] Povprečje (Min–Max)	Število otrok	Povprečna starost [leta] Povprečje (Min–Max)	Delež dečkov [%] Povprečje (Min–Max)	Število rok z definiranim odmerku
ATX	25	6,9 (3–24)	3145	9,8 (6,1–11,6)	79,7 (58,8–93,3)	5 od 25
BUP	2	6,0 (6)	38	8,8 (8,2–9,4)	66,3 (65,0–67,6)	0 od 2
LDX	5	6,0 (4–9)	908	12,0 (8,9–14,6)	70,8 (61,9–78,4)	3 od 5
MPH IR	11	5,4 (2–10)	753	9,1 (4,4–10,4)	82,2 (67,6–100,0)	1 od 11
MPH MR	14	7,1 (3–24)	2240	10,5 (8,8–14,8)	77,6 (64,8–90,6)	3 od 14
Placebo	32	6,6 (2–12)	2164	10,0 (4,5–14,7)	76,7 (58,6–97,1)	10 od 32
Skupaj	89	7,1 (2–24)	9248	10,0 (4,4–14,8)	77,8 (58,6–100,0)	22 od 89

ATX = atomoksetin; BUP = bupropion; LDX = lisdeksamfetamin; MPH IR = metilfenidat v obliki s takojšnjim sproščanjem; MPH MR = metilfenidat v obliki s priejenim sproščanjem.

Najkrajša raziskava je trajala 2 tedna, najdaljša pa 24 tednov. Od tega je 16 raziskav potekalo v obsegu 2–6 tednov, 20 raziskav v obsegu 7–12 tednov, ena raziskava pa je potekala 24 tednov. Povprečje trajanja vseh raziskav je bilo 7,1. Število otrok, ki so prejeli vsaj eno intervencijo v vseh raziskavah, je bilo 9248, starih od 3 do 18 let. Povprečje starosti je bilo 10,0. Populacija, ki je prejemala LDX, je bila v povprečju starejša (povprečje starosti je bilo

12,0 let) kot populacija, ki je prejemala eno izmed ostalih intervencij (povprečje starosti je bilo 8,8–10,5 let). Večina otrok je bila moškega spola, in sicer 77,8 % celotne vključene populacije. Najmanj dečkov (66,3 %) je bilo v rokah, ki so prejemale BUP, največji delež (82,2 %) moške populacije pa je imela roka z dodeljenim MPH IR. V 32 rokah so za metodo odmerjanja uporabili titracijo, kjer so odmerek optimizirali do najbolj optimalnega, v 10 rokah pa so odmerek stopnjevali do definiranega (fiksnega) odmerka.

Načrt in izbrani demografski podatki za posamezne raziskave so podani v prilogi D.

4.3 Izidi kliničnih raziskav

Izidi kliničnih raziskav za vrednotenje učinkovitosti so bili deleži otrok z izboljšanjem znakov po prejetju ene izmed intervencij. Preglednica v prilogi E podaja izide ADHD-RS in CGI-I ter pripadajoče definicije vprašalnikov za vsako intervencijo posebej. V preglednici v prilogi E so zapisani tudi izidi posameznih raziskav za vrednotenje varnosti, ki so podani kot število predčasnih izstopov iz raziskav zaradi kakršnegakoli razloga in kot število izstopov zaradi neželenih učinkov.

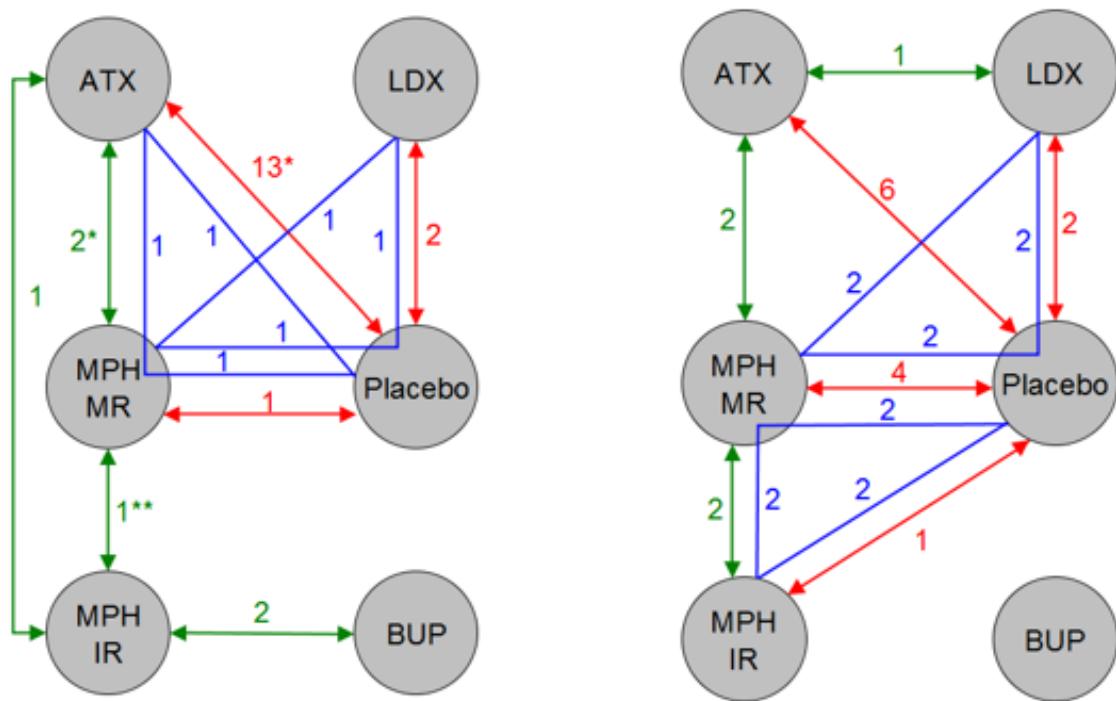
4.3.1 Izidi za vrednotenje učinkovitosti

Izide za učinkovitost smo pridobili iz 34 raziskav, kjer je 24 raziskav vključevalo izid ADHD-RS. Od tega so bile 3 raziskave, ki so izide pridobile z vprašalnikom SNAP IV, in 1 raziskava, kjer so uporabili Turgayev vprašalnik DSM IV. 22 raziskav je imelo odziv definiran kot delež otrok z najmanj 20-odstotnim znižanjem znakov ADHD glede na začetno stanje, od tega je imela 1 raziskava definirano 20-odstotno znižanje, 14 raziskav 25-odstotno znižanje, 3 raziskave 30-odstotno znižanje, 3 raziskave 40-odstotno znižanje in 1 raziskava 50-odstotno znižanje. 2 raziskavi (31, 71) nista imeli podane definicije.

Od 22 raziskav, ki so izide ocenjevale na podlagi vprašalnikov CGI-I, je bil pri 17 raziskavah odziv zdravljenja definiran kot delež otrok, ki so imeli zelo veliko ali veliko izboljšanje znakov bolezni (definicija CGI-I), 3 raziskave so izboljšanje definirale kot delež otrok, ki nimajo znakov bolezni ali so le-ti komaj zaznavni (definicija CGI-S), medtem ko sta 2 raziskavi k tej definiciji dodajali še skupino otrok z blagimi znaki bolezni.

Slika 9 prikazuje mrežni diagram raziskav, ki so vrednotile učinkovitost posebej za izid ADHD-RS in CGI-I. Med raziskavami, ki so podajale izid ADHD-RS, je bilo 16 raziskav,

kjer je bila učinkovina kontrolirana s placebo, 6 raziskav, ki so neposredno primerjale dve učinkovini, in 2 raziskavi, ki sta primerjali dve učinkovini in placebo (raziskave s 3 rokami). V sklopu raziskav, ki so podajale izid CGI-I, je 13 raziskav primerjalo učinkovino s placeboom, 5 raziskav je neposredno primerjalo dve učinkovini, 4 raziskave pa so primerjale 2 učinkovini in placebo (raziskave s 3 rokami).



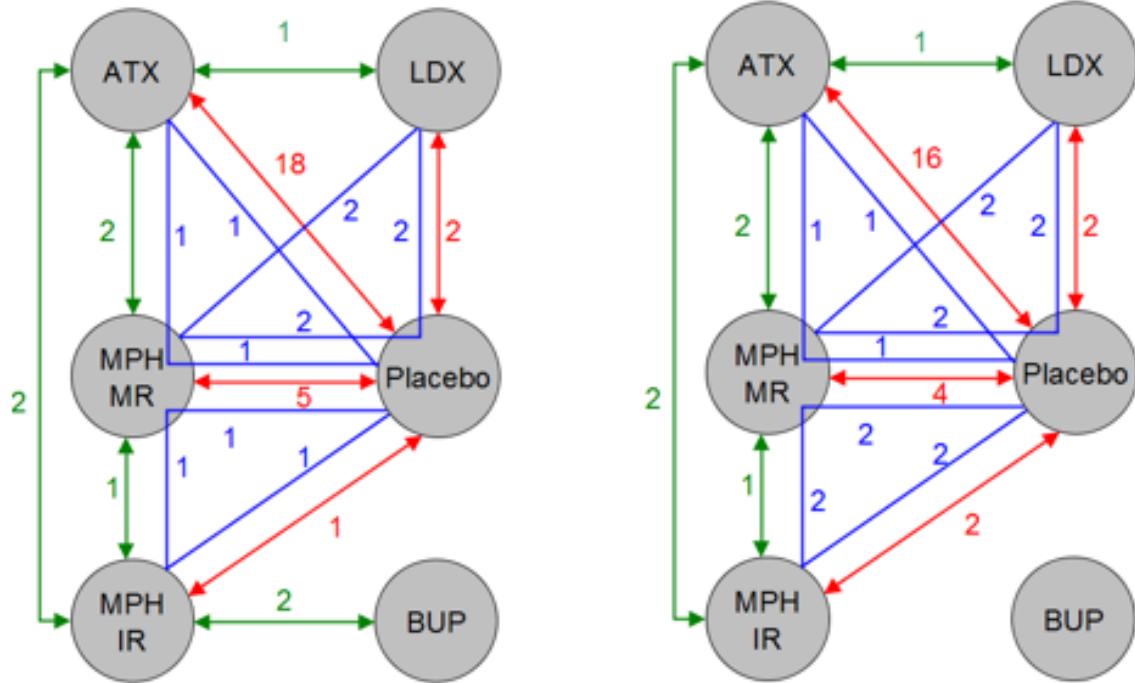
Slika 9: Mrežni diagram raziskav z izidi ADHD-RS (levo) in CGI-I (desno) za vrednotenje učinkovitosti.

ATX = atomoksetin; BUP = bupoprion; LDX = lisdeksamfetamin; MPH IR = metilfenidat v obliki s takojšnjim sproščanjem; MPH MR = metilfenidat v obliki s prirejenim sproščanjem; * = vključen izid, pridobljen po vprašalniku SNAP IV, ** = vključen izid, pridobljen po vprašalniku Turgay DSM IV; raziskave, ki neposredno primerjajo učinkovino s placeboom (rdeča); raziskave, ki neposredno primerjajo dve učinkovini (zelena); raziskave, ki zajemajo primerjavo treh intervencij oz. imajo tri roke (modra).

4.3.2 Izidi za vrednotenje varnosti

Varnost smo vrednotili z izidi iz 41 raziskav, od tega smo podatke za predčasen izstop iz raziskave zaradi kakršnegakoli razloga pridobili iz 38 raziskav, podatke za predčasen izstop iz raziskave zaradi neželenih učinkov pa iz 35 raziskav. Slika 10 predstavlja mrežni diagram raziskav, ki so vrednotile varnost posebej za oba tipa izidov. Med raziskavami, ki so vsebovale podatke za število otrok, ki so izstopili iz raziskave zaradi kakršnegakoli razloga, je bilo 26 raziskav, kjer je bila učinkovina kontrolirana s placeboom, 8 raziskav je neposredno primerjalo 2 učinkovini, 4 raziskave pa so primerjale 2 učinkovini in placebo (raziskave s 3

rokami). Med raziskavami, ki so zajemale podatek, koliko otrok je predčasno izstopilo iz raziskave zaradi neželenih učinkov, je bilo 24 raziskav, ki so primerjale učinkovino in placebo, 6 raziskav je neposredno primerjalo dve učinkovini, 5 pa jih je primerjalo 2 učinkovini in placebo (raziskave s 3 rokami).



Slika 10: Mrežni diagram raziskav za vrednotenje varnosti: predčasen izstop iz raziskave zaradi kakršnegakoli razloga (levo) in predčasen izstop iz raziskave zaradi neželenih učinkov (desno).

ATX = atomoksetin; BUP = bupropion; LDX = lisdeksamfetamin; MPH IR = metilfenidat v obliki s takojšnjim sproščanjem; MPH MR = metilfenidat v obliki s prirejenim sproščanjem; * = vključen izid, pridobljen po vprašalniku SNAP IV, ** = vključen izid, pridobljen po vprašalniku Turgay DSM IV; raziskave, ki neposredno primerjajo učinkovino s placeboom (rdeča); raziskave, ki neposredno primerjajo dve učinkovini (zelena); raziskave, ki zajemajo primerjavo treh intervencij oz. imajo tri roke (modra).

4.4 Rezultati metaanalize, izvedene s programom Review Manager (frekventistični pristop)

Neposredne primerjave smo najprej statistično obdelali s programsko opremo Review Manager. Rezultate za učinkovitost smo pridobili posebej za izide ADHD-RS in CGI-I, za varnost zdravil pa smo analizirali tako delež otrok, ki so predčasno izstopili iz raziskave zaradi kakršnegakoli razloga, kot delež otrok, ki so predčasno izstopili zaradi neželenih učinkov. Raziskav, kjer do predčasnih izstopov ni prišlo, program ni vključil v končno oceno varnosti določene intervencije. Končni rezultat posamezne primerjave je velikost učinka eksperimentalne intervencije, ki je podan kot skupno razmerje obetov (OR) s 95-odstotnim

intervalom zaupanja. V primeru, da je OR večje od 1, ima eksperimentalna skupina večjo velikost učinka in je tako bolj učinkovita, v primeru ocenjevanja varnosti pa ima večjo verjetnost predčasen izstop iz raziskave. Če je OR manjši od 1, kaže kontrolna intervencija večjo učinkovitost oz. manjšo verjetnost za predčasno prekinitev sodelovanja v raziskavi. Program je za vsako skupino primerjav znotraj vseh 4 skupin izidov generiral drevesne diagrame, ki so vidni v prilogi F. Zaradi boljše preglednosti smo rezultate metaanalize povzeli v 4 razpredelnicah za vsak izid posebej. Za vsako primerjavo smo izpisali število vključenih primerjav, število zajetih otrok, velikost učinka (OR in 95-odstotni CI) ter vrednost I^2 kot oceno heterogenosti med raziskavami.

4.4.1 Metaanaliza za vrednotenje učinkovitosti

Statistično smo obravnavali 8 neposrednih primerjav za vrednotenje učinkovitosti, kjer smo izide pridobili po vprašalniku ADHD-RS (preglednica II). LDX kaže večji učinek glede na placebo (OR = 9,73) v primerjavi z ATX (OR = 3,02) in MPH MR (OR = 3,96). Vrednost I^2 kaže na pomemben vpliv heterogenosti na variabilnost raziskav v metaanalizi učinkovine LDX ($I^2 = 89\%$) in MPH MR ($I^2 = 71\%$) proti placebo, medtem ko ima v primeru primerjave ATX proti placebo heterogenost manjši vpliv na rezultat ($I^2 = 34\%$). Izmed 6 primerjav med dvema učinkovinama imajo 3 primerjave (ATX proti MPH MR, MPH MR proti MPH IR in LDX proti MPH MR) vnesen izid ene raziskave. LDX prikazuje večji učinek (OR = 3,51), ATX pa manjši učinek (OR = 0,57) v primerjavi z MPH MR. I^2 za primerjavo LDX proti MPH MR je 0 %, kar pomeni, da so izidi homogeni. Zanemarljivo heterogenost na variabilnost učinka ima tudi primerjava BUP proti MPH IR ($I^2 = 3\%$). Glede na analizo je ATX manj učinkovit kot MPH IR (OR = 0,74), primerjava BUP proti MPH IR (OR = 0,34) pa kaže tudi na manjšo učinkovitost BUP v primerjavi z MPH IR. Primerjava MPH MR proti MPH IR prikazuje večji učinek MPH MR (OR = 4,04).

Preglednica II: Rezultati metaanalize za vrednotenje učinkovitosti (izid ADHD-RS).

Primerjava	Število primerjav	Število otrok	Velikost učinka OR (95 % CI)	Heterogenost
ATX proti PL	14	2330	3,02 (2,39–3,82)	I ² = 34 %
LDX proti PL	3	786	9,73 (3,14–30,17)	I ² = 89 %
MPH MR proti PL	3	661	3,96 (2,03–7,71)	I ² = 71 %
ATX proti MPH IR	1	326	0,74 (0,43–1,25)	NP
BUP proti MPH IR	2	72	0,34 (0,10–1,15)	I ² = 3 %
MPH MR proti MPH IR	1	143	4,04 (1,86–8,80)	NP
ATX proti MPH MR	3	1650	0,57 (0,46–0,71)	I ² = 0 %
LDX proti MPH MR	1	201	3,51 (1,56–7,93)	NP

ATX = atomoksetin; BUP = bupropion; CI = interval zaupanja; LDX = lisdeksamfetamin; MPH IR = metilfenidat v obliku s takojšnjim sproščanjem; MPH MR = metilfenidat v obliku s prirejenim sproščanjem; NP = ni podano oz. vrednoteno; PL = placebo; OR = razmerje obetov.

Preglednica III prikazuje analizo 8 neposrednih primerjav za izide CGI-I. LDX izkazuje največjo učinkovitost v primerjavi s placeboom (OR = 7,59). Po vrsti mu sledijo MPH MR (OR = 3,94), MPH MR (OR = 3,73) in ATX (OR = 3,55). Primerjavi ATX proti placebo in MPH IR proti placebo imata I² = 0 % in v teh dveh primerih heterogenost ne vpliva na velikost učinka. Primerjava MPH MR proti placebo ima zmeren do visok (I² = 53 %), primerjava LDX proti placebo pa visok (I² = 86 %) vpliv na variabilnost učinka. LDX ima večji učinek na izboljšanje znakov v primerjavi z ATX (OR = 2,56) in z MPH MR (OR = 1,96). Rezultat primerjave LDX proti ATX prikazuje izid samo ene raziskave. Primerjava MPH MR proti ATX nima vpliva heterogenosti na variabilnost učinka (I² = 0 %). LDX ima glede na rezultate metaanalize večji učinek v primerjavi z MPH MR (OR = 1,94), vrednost I² = 0 % pa izključuje tudi heterogenost med raziskavami. MPH IR ima manjši učinek v primerjavi z MPH MR (OR = 0,62), za to primerjavo pa je zaznana večja heterogenost (I² = 74 %) med vključenimi raziskavami.

Preglednica III: Rezultati metaanalize za vrednotenje učinkovitosti (izid CGI-I).

Primerjava	Število primerjav	Število otrok	Velikost učinka OR (95 % CI)	Heterogenost
ATX proti PL	6	1012	3,55 (2,47–5,11)	$I^2 = 0 \%$
LDX proti PL	4	1104	7,59 (3,42–16,84)	$I^2 = 86 \%$
MPH IR proti PL	3	368	3,73 (2,18–6,38)	$I^2 = 0 \%$
MPH MR proti PL	8	1598	3,94 (2,80–5,55)	$I^2 = 53 \%$
LDX proti ATX	1	258	2,56 (1,44–4,55)	NP
MPH MR proti ATX	2	1227	1,96 (1,54–2,49)	$I^2 = 0 \%$
LDX proti MPH MR	2	630	1,94 (1,35–2,80)	$I^2 = 0 \%$
MPH IR proti MPH MR	4	578	0,62 (0,30–1,30)	$I^2 = 74 \%$

ATX = atomoksetin; CI = interval zaupanja; LDX = lisdeksamfamin; MPH IR = metilfenidat v obliki s takojšnjim sproščanjem; MPH MR = metilfenidat v obliki s prirejenim sproščanjem; NP = ni podano oz. vrednoteno; PL = placebo; OR = razmerje obetov.

4.4.2 Metaanaliza za vrednotenje varnosti

Pridobili smo rezultate za vrednotenje varnosti za 9 parov intervencij, kjer smo kot izid vnesli delež otrok, ki so predčasno izstopili iz raziskav zaradi vseh razlogov (preglednica IV). Primerjave učinkovin s placebov kažejo na manjšo verjetnost učinkovin za predčasen izstop iz raziskav zaradi vseh možnih razlogov. Obeti za predčasno prekinitev sodelovanja v skupini, ki je prejemala ATX so 1,1-krat manjši, v skupini, ki je prejemala LDX, so 1,28-krat manjši, v skupini, ki je prejemala MPH MR, so 1,82-krat manjši, in v skupini, ki je bila zdravljena z MPH IR, so obeti 2,50-krat manjši kot obeti v kontrolni skupini oz. skupini, ki je prejemala placebo. Samo primerjava ATX proti placebo ima zanemarljivo heterogenost ($I^2 = 12 \%$), medtem ko imajo ostale tri primerjave zdravil s placeboom I^2 med 70 % in 90 %, kar kaže na velik vpliv heterogenosti. ATX ima 1,22-krat večje tveganje, BUP 1,46-krat večje tveganje, MPH MR pa 1,11-krat večje tveganje za prekinitev sodelovanja v raziskavah v primerjavi z MPH IR. Tako ATX kot LDX imata 1,02-krat manjšo verjetnost za vztrajanje v raziskavi do zaključka trajanja raziskave kot kontrolna intervencija MPH MR. Samo pri primerjavi ATX proti MPH IR ima heterogenost visok vpliv, saj je $I^2 = 77 \%$, pri vseh ostalih neposrednih primerjavah med dvema učinkovinama pa heterogenost nima vpliva ($I^2 = 0 \%$).

Preglednica IV: Rezultati metaanalize za vrednotenje varnosti (predčasen izstop iz raziskave zaradi kakršnegakoli razloga).

Primerjava	Število primerjav	Število otrok	Velikost učinka OR (CI 95 %)	Heterogenost
ATX proti PL	19	3220	0,90 (0,71–1,13)	$I^2 = 12\%$
LDX proti PL	4	1156	0,78 (0,33–1,80)	$I^2 = 85\%$
MPH IR proti PL	2	271	0,40 (0,07–2,50)	$I^2 = 84\%$
MPH MR proti PL	9	1924	0,55 (0,34–0,89)	$I^2 = 74\%$
ATX proti MPH IR	2	558	1,22 (0,45–3,33)	$I^2 = 77\%$
BUP proti MPH IR	2	78	1,46 (0,32–6,58)	$I^2 = 0\%$
MPH MR proti MPH IR	2	335	1,10 (0,61–2,00)	$I^2 = 0\%$
ATX proti MPH MR	3	628	0,98 (0,65–1,48)	$I^2 = 0\%$
LDX proti MPH MR	2	662	0,98 (0,67–1,43)	$I^2 = 0\%$

ATX = atomoksetin; BUP = bupropion; CI = interval zaupanja; LDX = lisdeksamfetamin; MPH IR = metilfenidat v obliki s takojšnjim sproščanjem; MPH MR = metilfenidat v obliki s prirejenim sproščanjem; PL = placebo; OR = razmerje obetov.

Drug del vrednotenja učinkovitosti je zajemal rezultate 9 primerjav, kjer so bili vneseni izidi število otrok, ki so raziskavo predčasno zapustili zaradi neželenih učinkov (preglednica V). LDX ima v primeravi s placebom 3,15-krat večje tveganje za opustitev raziskave, medtem ko ima ATX proti placebu 1,50-krat večje tveganje. V obeh primerih je heterogenost manj kot 25-odstotna in ima tako zanemarljiv vpliv na velikost učinka. Tako MPH IR kot MPH MR pa proti placebu prikazujeta manjšo verjetnost za izstop iz raziskave zaradi neželenih učinkov. Primerjava MPH IR proti placebu ima OR enak 0,46, kar pomeni, da je 2,17-krat večja verjetnost za predčasno zapustitev raziskave zaradi neželenih učinkov v primeru prejemanja placeba. Primerjava MPH MR proti placebu pa ima OR enak 0,84 in je tako 1,19-krat večje tveganje za predčasen izstop iz raziskave v primeru jemanja kontrolne intervencije oz. placeba. Upoštevati je treba visok vpliv heterogenosti v obeh primerih (MPH IR proti placebu: $I^2 = 66\%$, MPH MR proti placebu: $I^2 = 70\%$). Obeti za izstop iz raziskave zaradi neželenih učinkov so pri LDX 1,27-krat manjši, pri MPH IR 1,25-krat manjši, pri MPH MR pa 1,18-krat manjši kot obeti v skupini, ki je prejemala ATX. Primerjava LDX proti ATX vsebuje podatke za samo eno raziskavo. Primerjava MPH MR ima visok vpliv heterogenosti ($I^2 = 80\%$), medtem ko pri primerjavi MPH MR heterogenost nima vpliva na končni rezultat ($I^2 = 0\%$). Proti MPH MR smo glede varnosti primerjali dve učinkovini, LDX in MPH IR. V obeh primerih je heterogenost med raziskavami zanemarljiva ($I^2 = 0\%$). Večjo verjetnost

za vztrajanje v raziskavi zaradi neželenih učinkov proti MPH MR ima LDX, in sicer za faktor 1,25, medtem ko ima MPH IR proti MPH MR 1,37-krat manjšo verjetnost za vztrajanje v raziskavi.

Preglednica V: Rezultati metaanalize za vrednotenje varnosti (predčasen izstop iz raziskave zaradi neželenih učinkov).

Primerjava	Število primerjav	Število otrok	Velikost učinka OR (95 % CI)	Heterogenost
ATX proti PL	17	2967	1,50 (0,82–2,74)	I ² = 0 %
LDX proti PL	4	1154	3,15 (1,18–8,38)	I ² = 15 %
MPH IR proti PL	4	564	0,46 (0,07–2,93)	I ² = 66 %
MPH MR proti PL	9	1972	0,84 (0,24–2,96)	I ² = 70 %
LDX proti ATX	1	267	0,79 (0,30–2,08)	NP
MPH IR proti ATX	2	558	0,80 (0,11–5,74)	I ² = 86 %
MPH MR proti ATX	3	1925	0,85 (0,53–1,35)	I ² = 0 %
LDX proti MPH MR	2	662	1,25 (0,63–2,49)	I ² = 0 %
MPH IR proti MPH MR	3	605	0,73 (0,26–2,06)	I ² = 0 %

ATX = atomoksetin; CI = interval zaupanja; LDX = lisdeksamfetamin; MPH IR = metilfenidat v obliki s takojšnjim sproščanjem; MPH MR = metilfenidat v obliki s prirejenim sproščanjem; NP = ni podano oz. ni vrednoteno; PL = placebo; OR = razmerje obetov.

4.5 Rezultati metaanalize, izvedene s programom OpenBUGS

V programu OpenBUGS smo izvedli analizo neposrednih primerjav med učinkovino in placebom za vrednotenje učinkovitosti tako za izide ADHD-RS kot CGI-I. Uporabili smo 4 modele: model stalnih učinkov z normalno in binomsko porazdelitvijo ter model naključnih učinkov z normalno in binomsko porazdelitvijo. Program je kot končni rezultat podal srednjo vrednost razmerja obetov s 95-odstotnim Bayesovim intervalom zaupanja. Glavni namen tega dela analize je bilo preveriti, kako se rezultati iz programa OpenBUGS skladajo z rezultati analize, ki smo jo izvedli s programom Review Manager. V obeh primerih je bil vnos podatkov enak.

Rezultati obeh modelov stalnih učinkov se večinoma skladajo z rezultati, ki smo jih pridobili s programom Review Manager (preglednica VI). Vzroki za manjša odstopanja so lahko posledica uporabe modela naključnih učinkov v programu Review Manager. Največje odstopanje srednje vrednosti razmerja obetov je vidno pri primerjavi učinkovine LDX proti

placebu. Odstopanje se je pojavilo tako pri izidu ADHD-RS kot pri CGI-I. Razlog za takšno odstopanje je lahko heterogenost med raziskavami, ki lahko močno vpliva na velikost učinka. Kot vidno v preglednici II, je bila pri primerjavi LDX proti placebu prisotna visoka heterogenost ($I^2 = 89\%$), prav tako je bila visoka heterogenost ($I^2 = 86\%$) prisotna tudi pri primerjavi LDX proti placebu, kjer so bili podatki povzeti po vprašalniku CGI-I (preglednica III).

Preglednica VI: Neposredne primerjave učinkovine s placeboom v programu OpenBUGS za vrednotenje učinkovitosti (model stalnih učinkov).

PRIMERJAVA			Review Manager	OpenBUGS - logaritemská normalná porazdelitev	OpenBUGS - binomská porazdelitev
Učinkovina proti placebo	Vprašalnik	Število primerjav	OR (95 % Cl)	OR (95 % CrI)	OR (95 % CrI)
ATX	ADHD RS	14	3,02 (2,39–3,82)	2,93 (2,42–3,52)	3,02 (2,50–3,64)
LDX	ADHD RS	3	9,73 (3,14–30,2)	8,24 (5,59–11,8)	8,98 (6,25–12,6)
MPH MR	ADHD RS	3	3,96 (2,03–7,71)	4,07 (2,79–5,74)	4,21 (2,93–5,98)
ATX	CGI - I	6	3,55 (2,47–5,11)	3,61 (2,47–5,11)	3,79 (2,61–5,42)
LDX	CGI - I	4	7,59 (3,42–16,8)	6,51 (4,79–8,67)	7,03 (5,20–9,30)
MPH IR	CGI - I	3	3,73 (2,18–6,38)	3,87 (2,18–6,38)	3,99 (2,26–6,66)
MPH MR	CGI - I	8	3,94 (2,80–5,55)	3,86 (3,06–4,82)	3,98 (3,16–4,93)

ADHD-RS = ocenjevalna lestvica ADHD; ATX = atomoksetin; CGI-I = lestvica globalnega kliničnega vtisa – izboljšanje znakov; Cl = interval zaupanja; CrI = Bayesov interval zaupanja; LDX = lisdeksamfetamin; MPH IR = metilfenidat v obliki s takojšnjim sproščanjem; MPH MR = metilfenidat v obliki s prirejenim sproščanjem; OR = razmerje obetov.

Preglednica VII prikazuje rezultate analiz primerjav učinkovin s placeboom z modeli naključnih učinkov, izvedenih v programu Review Manager in OpenBUGS. V primeru, ko je bilo število vključenih raziskav 6 ali več, je bila razlika med rezultati, pridobljenimi s programom Review Manager in programske opremo OpenBUGS, ne glede na porazdelitev zanemarljivo majhna, zato lahko rečemo, da so bile velikosti učinka skladne. V kolikor je bilo število vključenih raziskav 4 ali manj, pa so se rezultati v OpenBUGS-u razlikovali z rezultati Review Managerja. Odstopanja v oceni učinka, določenega v programu Review

Manager in OpenBUGS, so bila večja pri primerjavah z maloštevilnimi raziskavami. Problem se je pojavil samo pri modelu naključnih učinkov, saj je program OpenBUGS naletel na težave pri ocenjevanju variabilnosti med raziskavami (parameter τ^2), ko je bilo njihovo število 4 ali manj. Največ težav se je pojavilo pri primerjavi učinkovine LDX proti placebou za izid CGI-I, kjer program ni generiral rezultatov, če smo uporabili 10000 ponovitev za vzorčenje. To smo rešili tako, da smo v postopku izvedbe algoritma MCMC zmanjševali število ponovitev za vzorčenje in šele pri 4000 ponovitvah je program lahko pridobil rezultat za omenjeno primerjavo, vendar pa je srednja vrednost OR še vedno odstopala v primerjavi z rezultati iz Review Managerja. Rezultati modelov z logaritemsko normalno in binomsko porazdelitvijo se niso bistveno razlikovali. V preglednici VII smo za modele, ki smo jih izvedli v programu OpenBUGS, izpisali tudi vrednosti median velikosti učinka oz. skupnih razmerij obetov posameznih primerjav, saj le-te niso imele nenormalnih vrednosti.

Preglednica VII: Neposredne primerjave učinkovine s placeboom v programu OpenBUGS za vrednotenje učinkovitosti (model naključnih učinkov).

PRIMERJAVA			Review Manager	OpenBUGS – logaritemsko normalna porazdelitev		OpenBUGS – binomska porazdelitev	
Učinkovina proti placebou	Vprašalnik	Število primerjav	OR (srednja vrednost) 95 % CI	OR (srednja vrednost) 95 % CrI	OR (media-na)	OR (srednja vrednost) 95 % CrI	OR (media-na)
ATX	ADHD-RS	14	3,02 (2,39–3,82)	2,99 (2,37–3,80)	2,97	3,10 (2,45–3,95)	3,07
LDX	ADHD-RS	3	9,73 (3,14–30,2)	6,41E+06 (1,22–85,4)	9,38	1,93E+11 (1,02–97,43)	9,96
MPH MR	ADHD-RS	3	3,96 (2,03–7,71)	3,59E+19 (1,50–11,4)	3,98	1,54E+3 (1,22–11,88)	4,10
ATX	CGI-I	6	3,55 (2,47–5,11)	3,76 (2,40–5,81)	3,65	4,00 (2,59–6,32)	3,83
LDX	CGI-I	4	7,59 (3,42–16,8)	15,55* (2,05–2,79)	7,47	1,83E+5 (2,20–28,54)	7,68
MPH IR	CGI-I	3	3,73 (2,18–6,38)	4,46E+4 (1,81–7,42)	3,73	1,20E+3 (1,89–8,53)	3,84
MPH MR	CG-I	8	3,94 (2,80–5,55)	3,96 (2,72–5,65)	3,90	4,07 (2,80–5,75)	4,00

ADHD-RS = ocenjevalna lestvica ADHD; ATX = atomoksetin; CGI-I = lestvica globalnega kliničnega vtisa – izboljšanje simptomov; CI = interval zaupanja; CrI = Bayesov interval zaupanja; LDX = lisdeksamfetamin; MPH IR = metilfenidat v obliki s takojšnjim sproščanjem; MPH MR = metilfenidat v obliki s prirejenim sproščanjem; OR = razmerje obetov; * = rezultat pridobljen s 4000 ponovitvami vzorčenja.

Težavo z visokimi vrednostmi srednjih vrednosti OR smo poskusili rešiti z zamenjavo porazdelitve in vhodnih parametrov za varianco, vendar s tem nismo rešili problema, kar kaže preglednica VIII. Namesto gama porazdelitve za varianco: $\tau^2 \sim \text{gamma} (10^{-4}, 10^{-4})$ smo uporabili enakomerno porazdelitev: $\tau^2 \sim \text{uniform} (0,10)$. Program je sicer generiral vrednosti OR, ki so bile nižje kot pri gama porazdelitvi, vendar so bile še vedno previsoke oz. nesmiselne v primerjavi z rezultati iz programa Review Manager.

Preglednica VIII: Primerjava dveh različnih porazdelitev za varianco (primerjava učinkovine s placeboom za vrednotenje učinkovitosti, izid ADHD-RS).

Primerjava		Logaritemska normalna porazdelitev		Binomska porazdelitev	
Učinkovina proti placebo	Število primerjav	Gama porazdelitev variance OR (95 % CrI)	Enakomerna porazdelitev variance OR (95 % CrI)	Gama porazdelitev variance OR (95 % CrI)	Enakomerna porazdelitev variance OR (95 % CrI)
ATX	14	2,99 (2,37–3,80)	3,04 (2,34–3,96)	3,10 (2,45–3,95)	3,12 (2,40–4,09)
LDX	3	6,41E+06 (1,22–85,4)	7,94E+03 (0,16–5,25E2)	1,93E+11 (1,02–97,4)	3,91E+04 (0,16–8,94E+02)
MPH MR	3	3,59E+19 (1,50–11,4)	2,73E+03 (6,78E-3–48,4)	1,54E+3 (1,22–11,9)	2,945E+02 (1,28E-02–50,7)

ATX = atomoksetin; CrI = Bayesov interval zaupanja; LDX = lisdeksamfetamin; MPH MR = metilfenidat v obliku s prirejenim sproščanjem; OR = razmerje obetov.

Osredotočili smo se tudi na rezultate v primeru spremembe števila ponovitev za vzorčenje (preglednica IX). Poleg 10000 ponovitev, ki smo jih uporabili v vseh prejšnjih modelih, smo algoritmom MCMC simulirali še s 5000, 2000 in 1000 ponovitvami. Pri primerjavi ATX proti placebou, kjer že prej preizkušeni modeli niso podajali zelo visokih vrednosti za OR, se pri spremembami ponovitev za vzorčenje rezultati niso bistveno spremenili. Pri ostalih primerjavah so se vrednosti OR zmanjševale sorazmerno z manjšanjem števila ponovitev, vendar še vedno niso dosegle vrednosti, ki smo jih pridobili s programom Review Manager ali s programom OpenBUGS (model stalnih učinkov).

Preglednica IX: Rezultati analize po spremembi števila ponovitev za vzorčenje pri izvedbi algoritma MCMC (primerjava učinkovine s placeboom za vrednotenje učinkovitosti, izid ADHD-RS).

Učinkovina proti placebo	Število primerjav	10000 ponovitev OR (95 % CrI)	5000 ponovitev OR (95 % CrI)	2000 ponovitev OR (95 % CrI)	1000 ponovitev OR (95 % CrI)
Logaritemska normalna porazdelitev					
ATX	14	2,99 (2,37–3,80)	3,00 (2,36–3,79)	3,02 (2,35–3,78)	3,04 (2,33–3,78)
LDX	3	Ni izračuna	Ni izračuna	1,78E+02 (1,43–74,0)	99,0 (1,72–63,8)
MPH MR	3	3,59E+19 (1,50–11,4)	7,19E+19 (1,51–11,3)	6,19 (1,64–10,7)	4,54 (1,72–3,95)
Binomska porazdelitev					
ATX	14	3,10 (2,45–3,95)	3,11 (2,43–3,93)	3,10 (2,43–3,86)	3,13 (2,54–3,83)
LDX	3	1,93E+11 (1,02–97,43)	1,82E+05 (0,946–89,1)	5,61E+03 (0,87–1,20E+2)	5,06E+03 (0,69–1,20E+2)
MPH MR	3	1,54E+3 (1,22–11,9)	7,48 (1,22–11,0)	8,36 (1,28–11,3)	12,1 (0,976–12,9)

ATX = atomoksetin; CrI = Bayesov interval zaupanja; LDX = lisdeksamfetamin; MPH MR = metilfenidat v obliku s prirejenim sproščanjem; OR = razmerje obetov.

4.6 MREŽNA METAANALIZA

Rezultate mrežne metaanalize smo povzeli v štirih tabelah posebej za vrednotenje učinkovitosti (izid ADHD-RS in CGI-I) in vrednotenje varnosti (predčasen izstop iz raziskav zaradi kakršnegakoli razloga ali izstop zaradi neželenih učinkov). Intervencije smo v razpredelnicah razvrstili od najbolj do najmanj učinkovitega oz. varnega glede na mediano mesta razvrstitve, za katerega smo izpisali tudi srednjo vrednost. Za vsak par intervencij smo v razpredelnico izpisali OR za eksperimentalno intervencijo s 95-odstotnim Bayesovim intervalom zaupanja. Vrednost OR nad 1 predstavlja večjo učinkovitost oz. manjšo varnost eksperimentalne skupine.

4.6.1 Rezultati mrežne metaanalize za vrednotenje učinkovitosti

Glede na izid ADHD-RS izkazuje LDX največjo učinkovitost, po vrsti pa mu sledijo MPH MR, ATX, MPH IR, placebo in BUP (preglednica X). LDX je 2,04-krat bolj učinkovit kot MPH MR (OR = 2,04; 95 % CrI: 0,78–4,40), MPH MR je 1,79-krat bolj učinkovit kot ATX

(OR = 1,79; 95 % CrI: 1,01–2,96), ATX je 1,11-krat bolj učinkovit kot MPH MR (OR = 1,11; 95 % CrI: 0,52–2,95). Za učinkovino BUP z mrežno metaanalizo nismo dokazali učinkovitosti, saj kaže placebo 1,23-krat večjo učinkovitost kot BUP (OR = 1,23; 95 % CrI: 0,34–10,55). Pri primerjavi ostalih učinkovin s placeboom je LDX 10,15-krat bolj učinkovit (OR = 10,15; 95 % CrI: 4,82–19,20), MPH MR je 5,35-krat bolj učinkovit (OR = 5,35; 95 % CrI: 3,04–8,96), ATX je 3,03-krat bolj učinkovit (OR = 3,03; 95 % CrI: 2,17–4,12), MPH IR pa je 2,70-krat bolj učinkovit (OR = 2,70; 95 % CrI: 0,98–5,92) kot placebo.

Preglednica X: Rezultati mrežne metaanalize za vrednotenje učinkovitosti (izid ADHD-RS).

RAZVRSTITEV mediana srednja vrednost	1 1,09	2 2,00	3 3,32	4 3,67	5 5,22	6 5,70
PRIMERJAVA OR (95 % CrI)	LDX proti	MPH MR proti	ATX proti	MPH IR proti	PLACEBO proti	BUP proti
BUP	11,08 (2,83–15,35)	6,35 (1,75–53,39)	3,69 (1,00–30,46)	3,32 (1,07–10,09)	1,23 (0,34–10,55)	1
PLACEBO	10,15 (4,82–9,20)	5,35 (3,04–8,96)	3,03 (2,17–4,12)	2,70 (0,98–5,92)		
MPH IR	3,33 (1,30–11,94)	1,91 (0,88–5,32)	1,11 (0,52–2,95)			
ATX	3,44 (1,50–6,92)	1,79 (1,01–2,96)				
MPH MR	2,04 (0,78–4,40)					

Heterogenost (τ^2) = 0,17 (0,057–0,61)

ATX = atomoksetin; BUP = bupoprion; CrI = Bayesov interval zaupanja; LDX = lisdeksamfetamin; MPH IR = metilfenidat v obliku s takojšnjim sproščanjem; MPH MR = metilfenidat v obliku s prirejenim sproščanjem; OR = razmerje obetov.

Glede na izid CGI-I izkazuje LDX največjo učinkovitost, po vrsti pa mu sledijo MPH MR, ATX, MPH IR in placebo (preglednica XI), kar se sklada z rezultati mrežne metaanalize za vrednotenje učinkovitosti, kjer so bili podatki pridobljeni po izidu ADHD-RS. LDX je 1,67-krat bolj učinkovit kot MPH MR (OR = 1,67, 95 % CrI: 0,89–2,87), MPH MR je 1,54-krat bolj učinkovit kot ATX (OR = 1,54; 95 % CrI: 0,91–2,43), ATX pa je 1,08-krat bolj učinkovit kot MPH IR (OR = 1,08; 95 % CrI: 0,58–2,36). Če učinkovine primerjamo s placeboom, je LDX 7,49-krat bolj učinkovit (OR = 7,49; 95 % CrI: 4,73–12,71), MPH MR je 4,9-krat bolj učinkovit (OR = 4,90; 95 % CrI: 3,31–7,12), ATX je 3,29-krat bolj učinkovit

(OR = 3,29; 95 % CrI: 2,15–4,98), MPH IR pa je 2,93-krat bolj učinkovit kot placebo (OR = 2,93; 95 % CrI: 1,53–4,96).

Preglednica XI: Rezultati mrežne metaanalize za vrednotenje učinkovitosti (izid CGI-I).

RAZVRSTITEV mediana srednja vrednost	1 1,06	2 2,03	3 3,30	4 3,61	5 5,00
PRIMERJAVA OR (95 % CrI)	LDX proti	MPH MR proti	ATX proti	MPH IR proti	PLACEBO proti
PLACEBO	7,49 (4,73–12,71)	4,9 (3,31–7,12)	3,29 (2,15–4,98)	2,93 (1,53–4,96)	1
MPH IR	2,55 (1,33–6,05)	1,64 (0,91–3,14)	1,08 (0,58–2,36)		
ATX	2,49 (1,33–4,25)	1,54 (0,91–2,43)			
MPH MR	1,67 (0,89–2,87)				

Heterogenost (Tau^2) = 0,13 (0,047–0,54)

ATX = atomoksetin; CrI = Bayesov interval zaupanja; LDX = lisdeksamfetamin; MPH IR = metilfenidat v obliku s takojšnjim sproščanjem; MPH MR = metilfenidat v obliku s prirejenim sproščanjem; OR = razmerje obetov.

4.6.2 Rezultati mrežne metaanalize za vrednotenje varnosti

V primeru, da smo upoštevali vse možne razloge za zapustitev raziskave, nam rezultati mrežne metaanalize (preglednica XII) prikazujejo, da imata največ možnosti za prekinitev sodelovanja v raziskavi intervenciji BUP in placebo, nato pa po vrsti sledita ATX in LDX. Učinkovina MPH ima tako v obliku s takojšnjim kot prirejenim sproščanjem najmanjše tveganje za predčasen izstop iz raziskave in na podlagi rezultatov raziskav, ki vključujejo deleže otrok, ki so predčasno izstopili iz raziskave zaradi kakršnegakoli razloga, izkazuje največjo varnost. BUP ima v primerjavi z ATX 1,88-krat večje tveganje za izstop iz raziskave (OR = 1,88; 95 % CrI: 0,16–9,06), ATX ima 1,11-krat večje tveganje kot LDX (OR = 1,11; 95 % CrI: 0,65–2,08), LDX pa ima 1,47-krat večje tveganje za prekinitev sodelovanja v raziskavi kot MPH MR (OR: 1,47; 95 % CrI = 0,72–2,67) in 1,33-krat večje tveganje kot MPH IR (OR = 1,33; 95 % CrI: 0,63–3,33). Med MPH IR in MPH MR ni signifikantne razlike v varnosti (OR = 0,99; 95 % CrI: 0,52–2,09). Placebo samo v primerjavi z BUP kaže na manjšo verjetnost za vztrajanje v raziskavi. Razmerje obetov učinkovine BUP v primerjavi s placebo je 1,88 (95 % CrI: 0,16–9,06). Proti ostalim učinkovinam ima placebo večje obete za predčasen izstop raziskav, kar pomeni, da je placebo manj varen od

učinkovin. Placebo ima 1,09-krat večje tveganje za predčasen izstop iz raziskave v primerjavi z ATX (OR = 1,09; 95 % CrI: 0,80–1,49), 1,23-krat večje tveganje kot LDX (OR = 1,23; 95 % CrI: 0,74–2,20), 1,74-krat večje tveganje kot MPH MR (OR = 1,74; 95 % CrI: 1,17–2,64) in 1,77-krat večje tveganje za predčasen izstop iz raziskav kot MPH IR (OR = 1,77; 95 % CrI: 0,97–3,54).

Preglednica XII: Rezultati mrežne metaanalize za vrednotenje varnosti (predčasen izstop iz raziskave zaradi kakršnegakoli razloga).

RAZVRSTITEV mediana srednja vrednost	2 2,82	2 1,98	3 2,68	4 3,46	5 4,99	5 5,06
PRIMERJAVA OR (95 % CrI)	BUP proti	PLACEBO proti	ATX proti	LDX proti	MPH MR proti	MPH IR proti
MPH IR (0,33–14,64)	3,34 (0,33–14,64)	1,77 (0,97–3,54)	1,61 (0,9–3,22)	1,33 (0,63–3,33)	0,99 (0,52–2,09)	1
MPH MR (0,28–16,00)	3,35 (0,28–16,00)	1,74 (1,17–2,64)	3,03 (1,00–2,60)	1,47 (0,72–2,67)		
LDX (0,19–12,07)	2,48 (0,19–12,07)	1,23 (0,74–2,20)	1,11 (0,65–2,08)			
ATX (0,18–9,66)	2,07 (0,18–9,66)	1,09 (0,80–1,49)				
PLACEBO (0,16–9,06)	2,04 (0,16–9,06)					

Heterogenost (τ^2) = 0,23 (0,096–0,59)

ATX = atomoksetin; BUP = bupropion; CrI = Bayesov interval zaupanja; LDX = lisdeksamfamin; MPH IR = metilfenidat v obliki s takojšnjim sproščanjem; MPH MR = metilfenidat v obliki s prirejenim sproščanjem; OR = razmerje obetov.

V drugi mrežni metaanalizi za vrednotenje varnosti smo vstavili podatke kot število otrok, ki so raziskavo zapustili zgolj zaradi neželenih učinkov (preglednica XIII). Največjo verjetnost za predčasen izstop iz raziskave zaradi neželenih učinkov ima LDX, po vrsti pa mu sledita ATX in MPH MR. Učinkovina MPH IR se je izkazala za najbolj varno, saj kaže na manjšo verjetnost prekinitev sodelovanja v raziskavi v primerjavi s placeboom. LDX ima 1,96-krat večje tveganje za izstop iz raziskave zaradi neželenih učinkov kot ATX (OR = 1,96; 95 % CrI: 0,26–6,11), ATX ima 1,51-krat večje tveganje kot MPH MR (OR = 1,51; 95 % CrI: 0,60–5,14). MPH MR ima 1,19-krat manjšo verjetnost za vztrajanje v raziskavi zaradi neželenih učinkov kot placebo (OR = 1,19; 95 % CrI: 0,42–4,79), medtem ko ima MPH MR 1,34-krat večjo verjetnost kot placebo (OR = 1,34; 95 % CrI: 0,47–3,20). ATX ima v primerjavi s placeboom 2,27-krat večje tveganje za predčasen izstop iz raziskav zaradi

neželenih učinkov ($OR = 2,27$; 95 % CrI: 0,96–4,87), medtem ko ima LDX tveganje za 3,96-krat večje kot placebo ($OR = 3,96$; 95 % CrI: 0,89–12,64).

Preglednica XIII: Rezultati mrežne metaanalize za vrednotenje varnosti (prečasen izstop iz raziskave zaradi neželenih učinkov).

RAZVRSTITEV mediana srednja vrednost	1 1,453	2 1,95	3 3,33	4 3,84	5 4,44
PRIMERJAVA OR (95 % CrI)	LDX proti	ATX proti	MPH MR proti	PLACEBO proti	MPH IR proti
MPH IR	3,02 (0,77–25,6)	2,46 (0,87–10,63)	1,35 (0,43–6,98)	1,19 (0,42–4,79)	1
PLACEBO	2,55 (0,89–12,64)	2,27 (0,96–4,87)	1,34 (0,47–3,20)		
MPH MR	2,49 (0,59–12,43)	1,54 (0,6–5,14)			
ATX	1,67 (0,26–6,11)				

Heterogenost ($Tau^2 = 1,19$ (0,50–3,26))

ATX = atomoksetin; CrI = Bayesov interval zaupanja; LDX = lisdeksamfetamin; MPH IR = metilfenidat v obliki s takojšnjim sproščanjem; MPH MR = metilfenidat v obliki s prirejenim sproščanjem; OR = razmerje obetov.

4.6.3 Primerjava modelov naključnih in stalnih učinkov

Izvedli smo dve mrežni metaanalizi za vrednotenje učinkovitosti, kjer so bili podatki pridobljeni po skupini vprašalnikov ADHD-RS. V prvem primeru smo uporabili model stalnih učinkov, v drugem pa model naključnih učinkov. Končni rezultati obeh analiz, ki smo jih podali kot skupno razmerje obetov in 95-odstotni Bayesov interval zaupanja (preglednica XIV). Oba modela dajeta približno enake vrednosti velikosti učinkov. Za oba modela smo v programu OpenBUGS uporabili orodje DIC, ki nam je izračunalo glavne kriterije za primerjavo modelov. Vrednost pD je večja pri modelu naključnih učinkov, kar kaže na več opazovanih parametrov v modelu oz. večjo kompleksnost v primerjavi z modelom stalnih učinkov. Parameter Dbar je nižji pri modelu naključnih učinkov, kar pomeni, da se ta model in vneseni podatki bolj skladajo, kar je značilno za bolj kompleksne modele. Vrednost DIC, ki združuje vrednosti pD in Dbar, je najpomembnejši parameter za primerjavo modelov. Pri modelu naključnih učinkov je DIC manjši (DIC = 320,3) kot pri modelu stalnih učinkov (DIC = 339,7), kar nam pove, da je model naključnih učinkov boljši.

Preglednica XIV: Rezultati mrežne metaanalize in statistike ustreza za model naključnih in stalnih učinkov (vrednotenje učinkovitosti, izid ADHD-RS).

Primerjava	Model FE OR (95 % CrI)	Model RE OR (95 % CrI)
ATX proti PLACEBU	2,81 (2,38–3,32)	3,03 (2,17–4,12)
MPH MR proti PLACEBU	4,85 (3,85–6,04)	5,35 (3,04–8,96)
LDX proti PLACEBU	8,88 (6,24–12,49)	10,15 (4,82–19,2)
MPH IR proti PLACEBU	2,63 (1,61–4,08)	2,70 (0,98–5,92)
BUP proti PLACEBU	0,84 (0,19–2,4)	0,81 (0,09–2,96)
MPH MR proti ATX	1,73 (1,42–2,08)	1,79 (1,01–2,96)
LDX proti ATX	3,18 (2,15–4,58)	3,44 (1,50–6,92)
MPH IR proti ATX	0,94 (0,59–1,41)	0,90 (0,34–1,92)
BUP proti ATX	0,30 (0,07–0,84)	0,27 (0,03–1,00)
LDX proti MPH MR	1,85 (1,23–2,71)	2,04 (0,78–4,40)
MPH IR proti MPH MR	0,55 (0,34–0,83)	0,52 (0,19–1,13)
BUP proti MPH MR	0,17 (0,04–0,49)	0,16 (0,02–0,57)
MPH IR proti LDX	0,31 (0,17–0,52)	0,30 (0,08–0,77)
BUP proti LDX	0,10 (0,02–0,28)	0,09 (0,01–0,35)
BUP proti MPH IR	0,32 (0,08–0,85)	0,30 (0,05–0,94)
Kriteriji	Model FE	Model RE
Dbar	310,6	278,0
pD	29,1	42,36
DIC	339,7	320,3

ATX = atomoksetin; BUP = bupropion; CrI = Bayesov interval zaupanja; model FE = model stalnih učinkov; DIC = kriterij za ustreznost modela; Dbar = parameter za oceno ujemanja modela z vnesenimi podatki; LDX = lisdeksamfetamin; MPH IR = metilfenidat v obliku s takojšnjim sproščanjem; MPH MR = metilfenidat v obliku s prirejenim sproščanjem; OR = razmerje obetov; pD = parameter za oceno kompleksnosti modela; model RE = model stalnih učinkov.

4.6.4 Preverjanje skladnosti dokazov v mreži raziskav

Podrobno smo pregledali vsak mrežni diagram za vrednotenje učinkovitosti in pridobili informacijo o številu zank, kjer se lahko pojavi neskladje, posebej za izid ADHD-RS in CGI-I. Za vsako zanko smo določili referenčno intervencijo, ki je bila v večini primerov placebo, med ostalima intervencijama (dve učinkovini) pa smo s programom OpenBUGS pridobili rezultate posredne in neposredne primerjave ter primerjave, ki združuje neposredne in posredne dokaze (celotna MTC). Rezultati vseh treh primerjav (neposredna primerjava,

posredna primerjava in celotna MTC) za vsako izmed zank so podani v razpredelnicah in grafih kot posteriorna srednja vrednost OR in 95-odstotni Bayesov interval zaupanja. Rezultate za neposredno primerjavo iz programa OpenBUGS smo primerjali tudi z rezultati neposredne primerjave, ki smo jih pridobili s programom Review Manager, kjer je rezultat podan kot srednja vrednost razmerja obetov in 95-odstotni interval zaupanja.

V mreži raziskav (slika 9) za vrednotenje učinkovitosti po izidu ADHD-RS so prisotne 3 zanke, kjer se lahko pojavi neskladje ($ICDF = 8 - (6 - 1) = 3$):

- Zanka ATX-MPH MR-PLACEBO vsebuje 3 dokaze za neposredne primerjave med učinkovinama, kjer je 1 dokaz iz raziskave s tremi rokami.
- Zanka LDX-MPH MR-PLACEBO vsebuje 2 dokaza za neposredno primerjavo med učinkovinama.
- Zanka ATX-MPH MR-MPH IR vsebuje 1 dokaz za neposredno primerjavo med ATX in MPH IR. MPH MR smo določili za referenčno intervencijo.

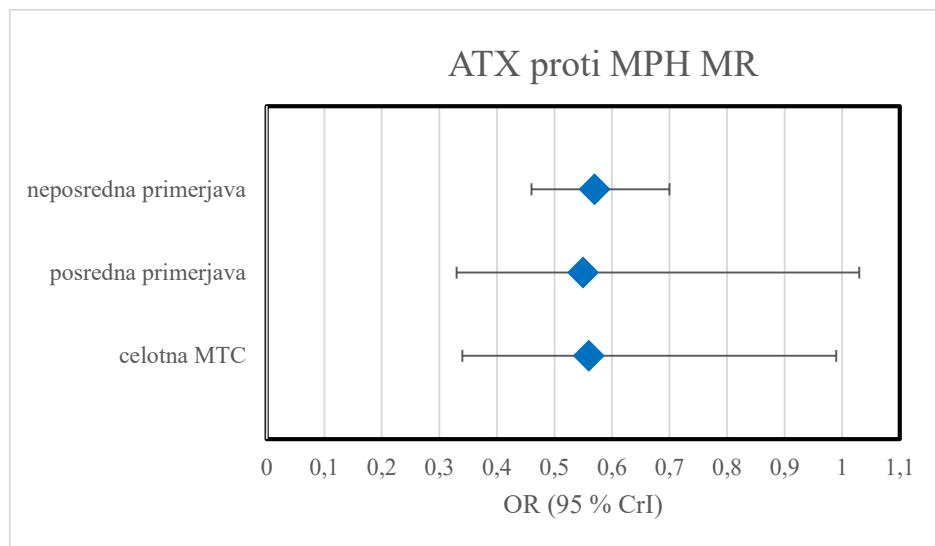
Preglednica XV prikazuje rezultate razdelitve vozlišč za oceno skladnosti dokazov znotraj mreže raziskav za vrednotenje učinkovitosti po izidu ADHD-RS. Rezultati neposredne primerjave, ki so bili pridobljeni z dvema različima programoma (Review Manager in OpenBUGS), se skladajo. Pri primerjavi ATX proti MPH MR se rezultat neposredne primerjave zelo dobro sklada z rezultati neposredne primerjave in primerjave MTC. Pri primerjavah LDX proti MPH MR in ATX proti MPH IR pa se rezultati neposrednih primerjav ne skladajo popolnoma z rezultati posredne primerjave ali celotne MTC.

Preglednica XV: Rezultati razdelitve vozlišč za mrežni diagram vrednotenja učinkovitosti (izid ADHD-RS).

Primerjava	Review Manager	OpenBUGS neposredna primerjava	OpenBUGS posredna primerjava	OpenBUGS celotna MTC
	OR (95 % CI)	OR (95 % CrI)	OR (95 % CrI)	OR (95 % CrI)
ATX proti MPH MR	0,57 (0,46–0,71)	0,57 (0,46–0,70)	0,55 (0,33–1,03)	0,56 (0,34–0,99)
LDX proti MPH MR	3,51 (1,56–7,93)	4,00 (1,62–8,62)	1,98 (0,74–4,36)	2,04 (0,78–4,40)
ATX proti MPH IR	0,74 (0,43–1,25)	0,76 (0,43–1,25)	2,22 (0,74–11,5)	1,11 (0,52–2,95)

ATX = atomoksetin; CI = interval zaupanja; CrI = Bayesov interval zaupanja; LDX = lisdeksamfetamin; MPH IR = metilfenidat v obliki s takojšnjim sproščanjem; MPH MR = metilfenidat v obliki s podaljšanim sproščanjem; MTC = mrežna metaanaliza; OR = razmerje obetov.

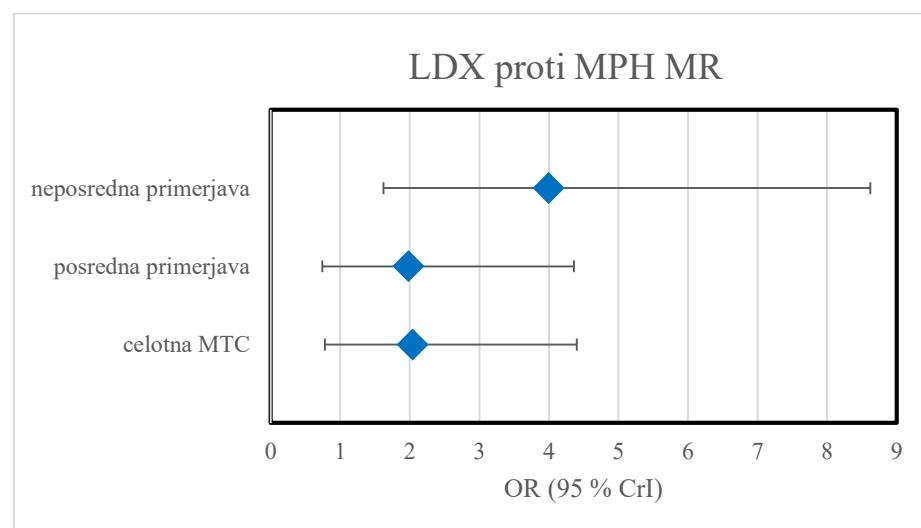
Tudi slika 11 prikazuje skladnost med rezultati neposredne in posredne primerjave za učinkovini ATX in MPH MR. Bayesov interval zaupanja neposredne primerjave je v celoti znotraj intervala posredne primerjave in intervala MTC.



Slika 11: Razdelitev vozlišč za zanko ATX-MPH MR-placebo (izid ADHD-RS).

ATX = atomoksetin; CrI = Bayesov interval zaupanja; MPH MR = metilfenidat v obliki s podaljšanim sproščanjem; MTC = mrežna metaanaliza; OR = razmerje obetov.

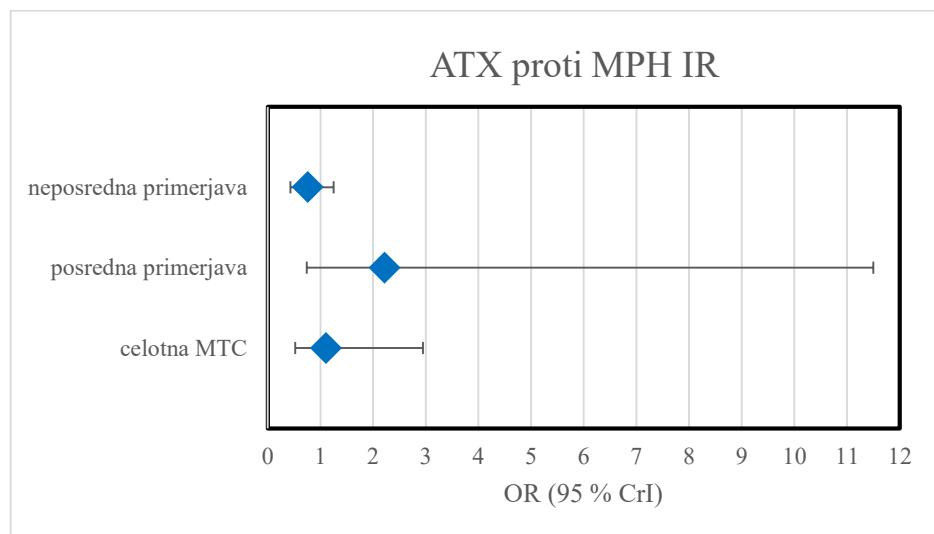
Pri primerjavi učinkovine LDX z MPH MR interval zaupanja rezultata posredne primerjave precej odstopa iz okvirja intervalov posredne in tudi primerjave MTC, kar lahko nakazuje na neskladnost med dokazi (slika 12).



Slika 12: Razdelitev vozlišč za zanko LDX-MPH MR-placebo (izid ADHD-RS).

ATX = atomoksetin; CrI = Bayesov interval zaupanja; LDX = lisdeksamfetamin; MPH MR = metilfenidat v obliki s podaljšanim sproščanjem; MTC = mrežna metaanaliza; OR = razmerje obetov.

Pri pregledu intervalov primerjave ATX proti MPH IR je neskladnost manj očitna kot pri primerjavi ATX proti LDX, zaradi zelo širokega intervala zaupanja pri posredni primerjavi (slika 13). Interval neposredne primerjave je znotraj intervala celotne MTC, skoraj v celoti pa je tudi znotraj intervala za posredno primerjavo. Na podlagi intervalov lahko sklepamo na sladnost med dokazi.



Slika 13: Razdelitev vozlišč za zanko ATX-MPH IR-MPH MR (izid ADHD-RS).

ATX = atomoksetin; CrI = Bayesov interval zaupanja; MPH IR = metilfenidat v obliki s takojšnjim sproščanjem; MPH MR = metilfenidat v obliki s podaljšanim sproščanjem; MTC = mrežna metaanaliza; OR = razmerje obetov.

V mreži raziskav (slika 9) za vrednotenje učinkovitosti po izidu CGI-I so prisotne 4 zanke ($ICDF = 8 - (5 - 1) = 4$):

- Zanka ATX -LDX-PLACEBO vsebuje 1 dokaz za neposredno primerjavo med učinkovinama.
- Zanka ATX-MPH-PLACEBO vsebuje 2 dokaza za neposredne primerjavo med učinkovinama.
- Zanka LDX-MPH MR-PLACEBO vsebuje 2 dokaza za neposredno primerjavo med učinkovinama, oba dokaza sta iz raziskav s tremi rokami.
- Zanka MPH MR-MPH IR-PLACEBO vsebuje 4 dokaze za neposredno primerjavo med učinkovinama, kjer sta 2 dokaza iz raziskav s tremi rokami.

Preglednica XVI prikazuje rezultate razdelitve vozlišč za oceno skladnosti dokazov znotraj mreže raziskav za vrednotenje učinkovitosti po izidu CGI-I. Rezultati neposrednih primerjav, ki smo jih pridobili z dvema različnima programoma, se skladajo za vse štiri

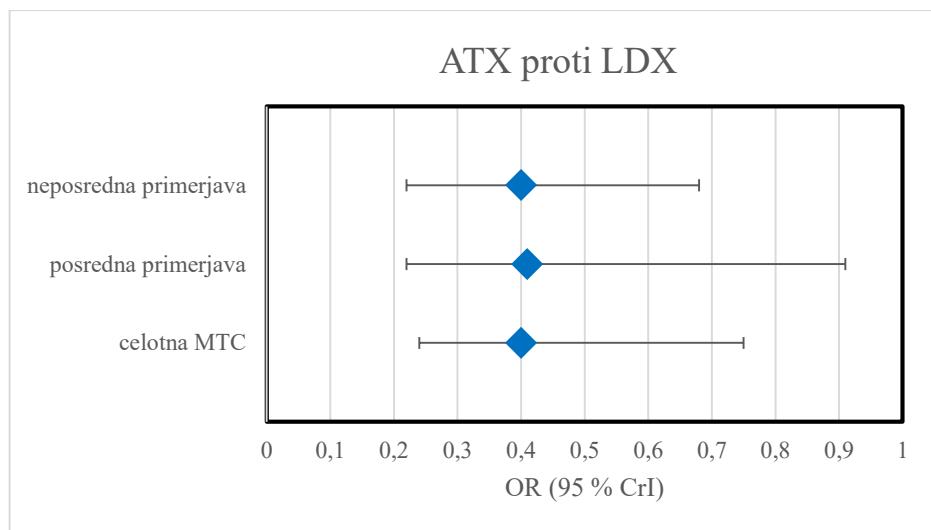
primerjave. Pri primerjavi ATX proti LDX se rezultat neposredne primerjavo zelo dobro sklada z rezultati neposredne in MTC primerjave. Pri primerjavah ATX proti MPH MR, LDX proti MPH MR in MPH IR proti MPH MR pa se rezultati neposrednih primerjav ne skladajo popolnoma z rezultati posredne primerjave ali celotne MTC.

Preglednica XVI: Rezultati razdelitve vozlišč za mrežni diagram vrednotenja učinkovitosti (CGI-I).

Primerjava	Review Manager	OpenBUGS neposredna primerjava	OpenBUGS posredna primerjava	OpenBUGS celotna MTC
	OR (95 % CI)	OR (95 % CrI)	OR (95 % CrI)	OR (95 % CrI)
ATX proti LDX	0,39 (0,22–0,69)	0,40 (0,22–0,68)	0,41 (0,22–0,91)	0,40 (0,24–0,75)
ATX proti MPH MR	0,51 (0,40–0,65)	0,51 (0,40–0,65)	0,76 (0,44–1,48)	0,65 (0,41–1,10)
LDX proti MPH MR	1,94 (1,35–2,80)	1,99 (1,36–2,84)	1,82 (0,89–3,38)	1,67 (0,89–2,87)
MPH IR proti MPH MR	0,62 (0,30–1,30)	0,73 (0,52–1,05)	0,51 (0,26–0,89)	0,61 (0,32–1,04)

ATX = atomoksetin; CI = interval zaupanja; CrI = Bayesov interval zaupanja; LDX = lisdeksamfetamin; MPH IR = metilfenidat v obliki s takojšnjim sproščanjem; MPH MR = metilfenidat v obliki s podaljšanim sproščanjem; MTC = mrežna metaanaliza; OR = razmerje obetov.

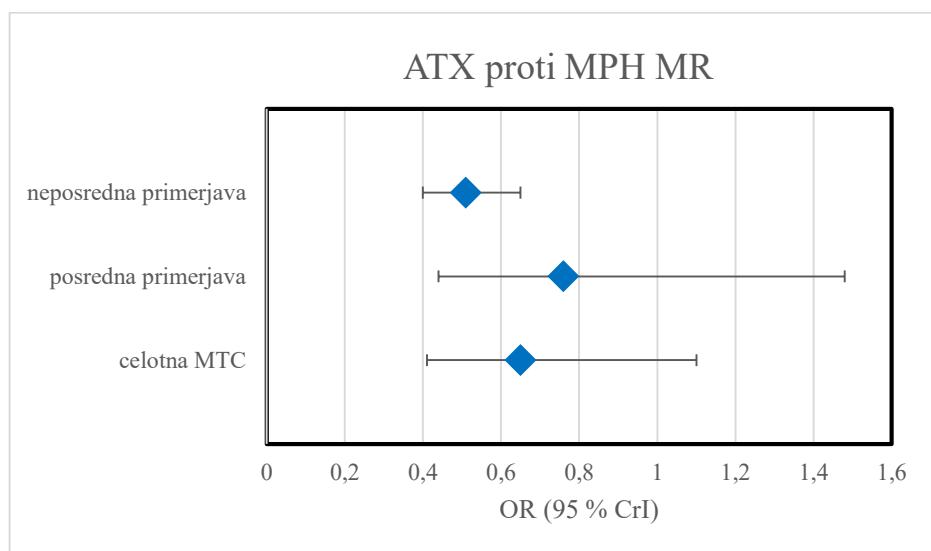
Intervali primerjave ATX in LDX potrjujejo skladnost med rezultati posredne in neposredne primerjave (slika 14). Interval neposredne primerjave je namreč znotraj intervala posredne primerjave in znotraj intervala za celotno MTC.



Slika 14: Razdelitev vozlišč za zanko ATX-LDX-placebo (izid CGI-I).

ATX = atomoksetin; CrI = Bayesov interval zaupanja; LDX = lisdeksamfetamin; MTC = mrežna metaanaliza; OR = razmerje obetov.

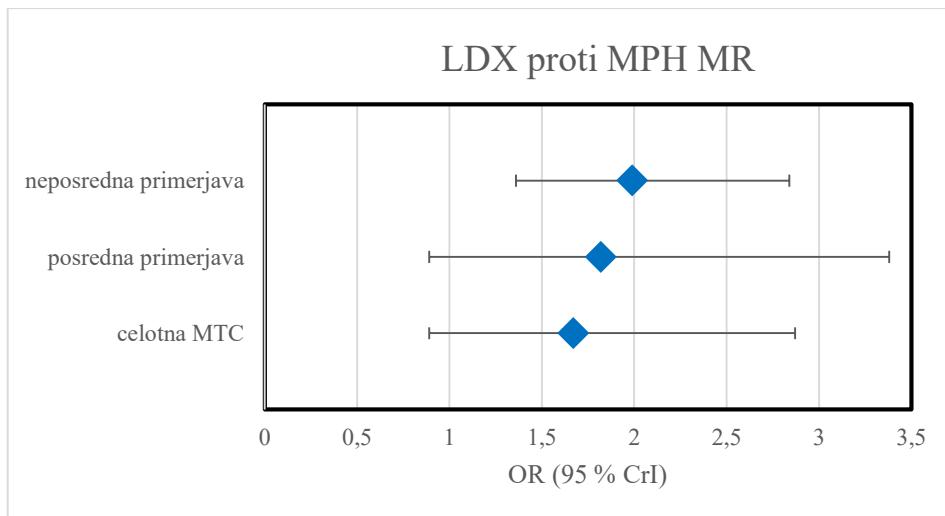
Pri primerjavi ATX proti MPH MR je interval neposredne primerjave skoraj v celoti znotraj intervala za posredno primerjavo in intervala za celotno MTC, kar prikazuje skladnost med dokazi (slika 15).



Slika 15: Razdelitev vozlišč za zanko ATX-MPH MR-placebo (izid CGI-I).

ATX = atomoksetin; CrI = Bayesov interval zaupanja; MPH MR = metilfenidat v obliki s podaljšanim sproščanjem; MTC = mrežna metaanaliza; OR = razmerje obetov.

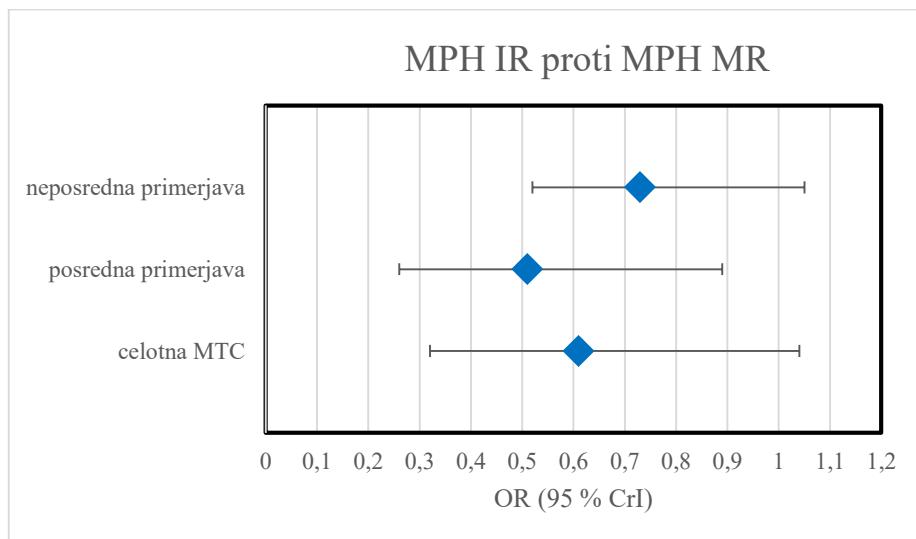
Intervali primerjave LDX proti MPH MR prav tako prikazujejo skladnost med dokazi. Bayesov interval zaupanja neposredne primerjave je v celoti znotraj intervala za posredno primerjavo in intervala za celotno MTC (slika 16).



Slika 16: Razdelitev vozlišč za zanko LDX-MPH MR-placebo (izid CGI-I).

CrI = Bayesov interval zaupanja; LDX = lisdeksamfetamin; MPH MR = metilfenidat v obliki s podaljšanim sproščanjem; MTC = mrežna metaanaliza; OR = razmerje obetov.

Pri primerjavi MPH IR proti MPH MR je Bayesov interval zaupanja za neposredno primerjavo v celoti znotraj intervala za celotno MTC, viden pa je odstop izven okvirja intervala za posredno primerjavo, kar prikazuje možno neskladnost med dokazi (slika 17).



Slika 17: Razdelitev vozlišč za zanko MPH IR-MPH MR-placebo (izid CGI-I).

CrI = Bayesov interval zaupanja; MPH IR = metilfenidat v obliki s takojšnjim sproščanjem; MPH MR = metilfenidat v obliki s podaljšanim sproščanjem; MTC = mrežna metaanaliza; OR = razmerje obetov.

5 RAZPRAVA

Mrežna metaanaliza je metoda, ki ima pomembno vlogo pri kreiranju končnih trditev v vseh vejah znanosti, kamor sodi tudi analiza učinkovitosti in varnosti zdravil, saj lahko končne rezultate pridobi preko posrednih dokazov med učinkovinami tudi takrat, ko neposredni dokazi iz raziskav niso na voljo ali pa so ti maloštevilni.

Edino mrežno metaanalizo, ki primerja učinkovine za zdravljenje ADHD, je leta 2011 objavil Roskell s sodelavci (6). Primerjal je učinkovitost in varnost učinkovine LDX v primerjavi z učinkovinama ATX in MPH. Za slednjo je posebej analiziral obliko s takojšnjim sproščanjem (MPH IR), obliko s podaljšanim sproščanjem s časom učinka od 6 do 9 ur (MPH intR) in obliko s podaljšanim sproščanjem s časom učinka od 9 do 12 ur (MPH ER).

S sistematičnim pregledom in mrežno metaanalizo smo želeli pridobiti najnovejše podatke o učinkovitosti in varnosti učinkovin za zdravljenje ADHD. Izvedli smo prvo mrežno metaanalizo, kamor je bil poleg učinkovin ATX, LDX in MPH vključen tudi BUP. Pri učinkovini MPH smo posebej analizirali obliko s takojšnjim sproščanjem (MPH IR) in s prirejenim sproščanjem (MPH MR), kamor smo združili vse ostale peroralne oblike MPH.

5.1 Sistematični pregled literature

V našem sistematičnem pregledu smo se ravnali po vključitvenih kriterijih, ki jih je uporabil Roskell (6). Vse vključene raziskave so bile prav tako randomizirane, dvojno slepe in kontrolirane s placeboom ali drugo učinkovino. Trajale so vsaj 2 tedna, zgornje meje trajanja pa nismo določili. Tako smo vključili tudi eno izmed raziskav, ki je trajala 24 tednov. Izključene so bile vse raziskave, ki so imele poleg ADHD pridružene še druge bolezni oz. stanja, izključili pa smo tudi navzkrižne raziskave. V vseh raziskavah je bilo več kot 60 % otrok moškega spola, vsi pa so bili mlajši od 18 let. V večini raziskav so odmerek titrirali do najbolj optimalnega.

5.2 Izidi kliničnih raziskav

Roskell je po sistematičnem pregledu vključil 32 raziskav, skupaj za vrednotenje učinkovitosti in varnosti. V našo metaanalizo smo vključili vse raziskave, ki jih je upošteval Roskell, razen tiste, v kateri so primerjali učinkovino MPH s placeboom in zdravilom Aderall, ki vsebuje amfetamine. Dodatno smo vključili še 11 novejših raziskav.

Podatke za vrednotenje učinkovitosti smo prav tako kot Roskell pridobili po dveh vrstah izidov. Prva vrsta so bili izidi po ADHD-RS, kjer so odziv na zdravljenje definirali kot delež otrok z najmanj 20-odstotnim zmanjšanjem znakov glede na začetno stanje po prejemu ene izmed intervencij, medtem ko je Roskell upošteval najmanj 25-odstotno zmanjšanje. Zaradi možnosti vključitve več raziskav smo vključili tudi 3 raziskave, ki so podatke pridobile po vprašalniku SNAP IV, in 1 raziskavo, ki je vključevala Turgayevu ocenjevalno lestvico DSM IV, le-te pa Roskell ni vključil, saj je bila objavljena po letu 2011. V naših raziskavah smo imeli različne definicije za izid ADHD-RS. Te definicije so bile 20-odstotno zmanjšanje, 25-odstotno zmanjšanje, 30-odstotno zmanjšanje, 40-odstotno zmanjšanje in 50-odstotno zmanjšanje znakov ADHD po prejemu določene intervencije. Z različnim načrtom raziskave lahko močno vplivamo na heterogenost raziskav in posledično na variabilnost končnega rezultata. Za bolj optimalne rezultate bi v prihodnje lahko preizkusili še mrežno metaanalizo, kamor bi kot izid vključili samo podatke, pridobljene po vprašalniku ADHD-RS, ki bi bil definiran s 25-odstotnim zmanjšanjem. Drugo vrsto podatkov smo pridobili iz raziskav, ki so izboljšanje znakov vrednotile po lestvici CGI-I, kamor smo vključili še 5 raziskav, kjer so izboljšanje vrednotili po lestvici CGI-S. Tudi pri tem izidu bi lahko za boljšo homogenost raziskav vključili zgolj raziskave, kjer so izboljšanje znakov ADHD po prejemu določene intervencije vrednotili po lestvici CGI-I.

5.3 Mrežna metaanaliza za vrednotenje učinkovitosti

Od 34 raziskav, ki smo jih vključili v mrežno metaanalizo za vrednotenje učinkovitosti, smo v 24 raziskavah izid pridobili po vprašalniku ADHD-RS, medtem ko je 22 raziskav izid vrednotilo po vprašalniku CGI-I.

Rezultati naše mrežne metaanalize z vključenimi izidi ADHD-RS in CGI-I prikazujejo največjo učinkovitost učinkovine LDX, ki ji po vrsti sledijo MPH MR, ATX in MPH IR. Glede na izid ADHD-RS je LDX 2-krat bolj učinkovit kot MPH MR ($OR = 2,04$; 95 % CrI:

0,78–4,40), MPH MR je približno 2-krat bolj učinkovit kot ATX (OR = 1,79; 95 % CrI: 1,01–2,96), ATX (OR = 3,03; 95 % CrI: 2,17–4,12) in MPH IR (OR = 2,70; 95 % CrI: 0,98–5,92) pa sta 3-krat bolj učinkovita kot placebo. Podobne rezultate prikazuje tudi mrežna metaanaliza za vrednotenje učinkovitosti po izidu CGI-I, kjer je LDX približno 2-krat bolj učinkovit kot MPH MR (OR = 1,67, 95 % CrI: 0,89–2,87), MPH MR je približno 2-krat bolj učinkovit kot ATX (OR = 1,54; 95 % CrI: 0,91–2,43), učinkovini ATX (OR = 3,29; 95 % CrI: 2,15–4,98) in MPH MR (OR = 2,93; 95 % CrI: 1,53–4,96) pa sta 3-krat bolj učinkoviti kot placebo. Za učinkovino BUP, ki je bila vključena zgolj v mrežni metaanalizi, ki je vključevala izide ADHD-RS, nismo dokazali učinkovitosti, saj je bila velikost učinka BUP približno enaka placebo (OR = 1,23; 95 % CrI: 0,34–10,55). Tak rezultat si lahko razlagamo z majhnim številom vključenih raziskav, kjer je bil tudi vzorec zelo majhen. Vključeni sta bili 2 raziskavi, ki sta neposredno primerjali BUP in MPH IR. Število vseh randomiziranih otrok, ki so prejeli eno izmed učinkovin, je bilo v prvi raziskavi 20, v drugi pa 16. Za končno trditev o učinkovitosti BUP bi bilo potrebno pridobiti več raziskav na temo učinkovitosti zdravljenja ADHD, kjer bi bila učinkovina BUP ena izmed intervencij.

Rezultati za vrednotenje učinkovitosti, ki jih je z mrežno metaanalizo pridobil Roskell, so pokazali, da je LDX najučinkovitejši glede na obe vrsti izidov, kar se sklada z našo analizo. Učinkovini LDX glede na rezultate analize, ki jo je izvedel Roskell, po vrsti sledijo MPH ER, MPH IR in ATX, če je izide pridobil po vprašalniku ADHD-RS, v primeru izida CGI-I pa so rezultati prikazali drugačen vrstni red, saj učinkovini LDX po učinkovitosti po vrsti sledijo MPH ER, ATX, MPH IR in intMPH. Intervenciji MPH ER in MPH intR, ki jih je Roskell vrednotil posebej, smo v našem pregledu in analizi združili kot eno intervencijo, in sicer kot MPH MR, zato težje primerjamo rezultate mrežnih metaanaliz za večino intervencij, razen za LDX, ki se je tako pri Roskellovi kot naši analizi izkazal za najučinkovitejšega.

Za mrežno metaanalizo, kjer smo vrednotili učinkovitost, smo ocenili skladnost med posrednimi in neposrednim dokazi z uporabo metode razdelitve vozlišč, ki je priporočen pristop za oceno skladnosti kompleksnih modelov. Rezultati nam v večini primerov prikazujejo skladnost med dokazi. Večji odstop je viden le pri primerjavi učinkovine LDX in MPH MR v primeru upoštevanja izida ADHD-RS. Roskell je prav tako ocenil skladnost med posrednimi in neposrednimi dokazi. Neposredne dokaze mrežne metaanalize je primerjal z rezultati neposrednih primerjav med učinkovinami, ki so bili na voljo. Z majhno

razliko med posrednimi in neposrednimi dokazi je lahko potrdil veljavnost dokazov znotraj mrežne metaanalize. Naš odstop pri oceni skladnosti za primerjavo učinkovine LDX in MPH MR se razlikuje glede na rezultate Roskellove analize skladnosti, kar je posledica tega, da je Roskell posebej vrednotil učinkovitost MPH intR in MPH ER, v naši analizi pa smo pod MPH MR združili vse oblike MPH, ki niso imele takojšnjega sproščanja.

5.4 Mrežna metaanaliza za vrednotenje varnosti

Vključenih raziskav, ki so vrednotile varnost, je bilo 41, od tega smo podatke za predčasen izstop iz raziskav zaradi kakršnegakoli razloga pridobili iz 38 raziskav, podatke za predčasen izstop iz raziskav zaradi neželenih učinkov pa iz 35 raziskav.

V primeru, da smo upoštevali vse možne razloge za predčasno prenehanje sodelovanja v raziskavi, nam rezultati mrežne metaanalize prikazujejo, da imata največ možnosti za predčasen izstop iz raziskave intervenciji BUP in placebo, nato pa po vrsti sledijo ATX, LDX in obe oblike MPH. Glede na to razvrstitev bi lahko sklepali, da je placebo manj varen v primerjavi z vsemi učinkovinami, razen v primerjavi z učinkovino BUP. Razlog za tak rezultat je to, da smo v podatke za izračun razmerij obetov vključili vse možne razloge za predčasen izstop iz raziskav, kamor sodi tudi neučinkovitost zdravila. Ta razlog za predčasno prekinitev sodelovanja v raziskavi v primeru jemanja placebo je smiseln, saj otrok v tem primeru ne jemlje zdravila. Razlogi za predčasen izstop iz raziskave, ki smo jih upoštevali pri podatkih za vrednotenje varnosti, so bili poleg neučinkovitosti zdravila in neželenih učinkov tudi kršenje protokola in osebni razlogi. Iz teh rezultatov tako ne moremo z gotovostjo sklepiti na varnost zdravila, saj mnogi razlogi za predčasen izstop iz raziskave niso povezani z varnostjo zdravila. Rezultati, ki jih je z mrežno metaanalizo za vrednotenje varnosti pridobil Roskell, ne prikazujejo statistično signifikantne razlike med LDX in ostalimi učinkovinami.

Bolj zanesljive podatke o varnosti učinkovin pa nam lahko poda mrežna metaanaliza, kamor smo vstavili podatke kot število otrok, ki so raziskavo predčasno zapustili zgolj zaradi neželenih učinkov. Po naši analizi ima v tem primeru največjo verjetnost za opustitev LDX, ki ima glede na rezultate približno 2-krat večjo verjetnost za predčasen izstop iz raziskave kot ATX ($OR = 1,96; 95\% CrI: 0,26–6,11$), ATX pa ima 1,5-krat večjo verjetnost za izstop kot MPH MR ($OR = 1,51; 95\% CrI: 0,60–5,14$). Učinkovini MPH MR in MPH IR sta se

izkazali za najbolj varni, saj kažeta približno enako verjetnost za izstop iz raziskave zaradi neželenih učinkov kot placebo. Naše vključene raziskave niso vsebovale podatkov za predčasen izstop iz raziskav zaradi neželenih učinkov po prejemu učinkovine BUP.

Tudi pri zaključkih o varnosti učinkovin, kjer smo upoštevali prekinitve sodelovanja v raziskavi samo zaradi neželenih učinkov, je potrebna previdnost pri kreiranju končnih trditev. Število odzivov oz. otrok, ki so raziskavo predčasno zapustili zaradi neželenih učinkov, je zelo majhno, kar vpliva na natančnost ocene končnega rezultata. To je vidno tudi v širših Bayesovih intervalih zaupanja. Do istih zaključkov pa je prišel tudi Roskell. Njegovi rezultati prav tako prikazujejo največ odstopov zaradi neželenih učinkov v primeru učinkovine LDX, po vrsti pa mu sledijo ATX, MPH ER, MPH intR in MPH IR.

6 SKLEPI

- Glede na oba izida (CGI-I in ADHD-RS) izkazuje LDX največjo učinkovitost in je 2 krat bolj učinkovit kot MPH MR, MPH MR je približno 2 krat bolj učinkovit kot ATX in MPH IR, ATX in MPH IR pa sta približno 3-krat bolj učinkovita kot placebo.
- Za učinkovino BUP smo vrednotili učinkovitosti samo po izidu ADHD-RS, saj za izid CGI-I nismo pridobili ustreznih podatkov. Učinkovitosti za BUP nismo dokazali, saj v primerjavi s placebom kaže podobno učinkovitost. Potrebovali bi več raziskav, ki bi podajale izide za učinkovitost BUP.
- Iz rezultatov za vrednotenje varnosti glede na predčasno zapustitev raziskave zaradi kakršnegakoli vzroka ni mogoče z gotovostjo sklepati na varnost učinkovin, saj mnogi razlogi za izstop iz raziskave niso povezani z varnostjo zdravila.
- Največjo verjetnost za predčasen izstop iz raziskave zaradi neželenih učinkov kaže LDX, ki ima glede na rezultate približno 2-krat večjo verjetnost za predčasen izstop iz raziskave kot ATX, ATX pa ima 2-krat večjo verjetnost za izstop kot MPH MR. Učinkovini MPH MR in MPH IR sta se izkazali za najbolj varni, saj kažeta približno enako verjetnost za izstop iz raziskave zaradi neželenih učinkov v primerjavi s placebom. Rezultati mrežne metaanalize zdravil za zdravljenje ADHD prikazujejo, da ima učinkovina MPH MR najugodnejši profil glede učinkovitosti in varnosti.
- Zaradi nenatančne ocene, ne moremo z gotovostjo trditi, da ima določena učinkovina statistično značilno večje obete za izstop iz raziskav zaradi neželenih učinkov v primerjavi z drugimi učinkovinami ali s placebom.
- Za učinkovino BUP nismo ovrednotili varnosti glede na izstop iz raziskav zaradi neželenih učinkov, saj vključene raziskave niso vsebovale ustreznih podatkov.

7 LITERATURA

1. National Institute for Health and Care Excellence: Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrist, London 2000: 15–29.
2. Visser SN, Bitsko RH, Danielson ML, et al: Increasing prevalence of parent-reported attention deficit/hyperactivity disorder among children – United States, 2003 and 2007. *Morbidity & Mortality Weekly Report* 2010; 59(44): 1439–43.
3. Biederman J, Faraone SV: Attention-deficit hyperactivity disorder. *The Lancet* 2005; 366: 237–48.
4. Štuhec M, Epidemiologija, farmakoepidemiologija ter primerjalna učinkovitost in sprejemljivost zdravil za zdravljenje hiperkinetične motnje otrok in mladostnikov. Doktorska disertacija, Ljubljana, Fakulteta za farmacijo 2015: 23–25.
5. Ishii T, Takahashi O, Kawamura Y, Ohta T: Comorbidity in attention deficit-hyperactivity disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2003; 57: 457–463.
6. Roskell NS, Setyawan J, Zimovetz EA, et al: Systematic evidence synthesis of treatments for ADHD in children and adolescents: indirect treatment comparisons of lisdexamfetamine with methylphenidate and atomoxetine. *Current medical research and opinion* 2014; 30: 1673–85.
7. Agency for Healthcare Research and Quality: Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Effectiveness of Treatment in At-Risk Preschoolers; Long-Term Effectiveness in All Ages; and Variability in Prevalence, Diagnosis, and Treatment. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville 2011: 3–5.
8. Scottish Intercollegiate Guidelines Network: Management of attention deficit and hyperkinetic disorders in children and young people. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Edinburgh 2009: 14–28.
9. Jansen JP, Crawford B, Bergman G, Stam W: Bayesian meta-analysis of multiple treatment comparisons: an introduction to mixed treatment comparisons. *Value in Health* 2008; 11(5): 956–64.
10. Higgins JPT, Deeks JJ, Altman DG (editors): Chapter 16.6: Indirect comparisons and multiple-treatments meta-analysis. In: Higgins JPT, Green S (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* (updated March 2011).

Cochrane Collab 2011.

11. Jansen JP, Fleurence R, Devine B, et al: Interpreting Indirect Treatment Comparisons and Network Meta-Analysis for Health-Care Decision Making: Report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: Part 1. Value in Health 2011; 14: 417–28.
12. Dias S, Welton NJ, Sutton AJ: Evidence synthesis for decision making 4: inconsistency in networks of evidence based on randomized controlled trials. Medical Decision Making 2013; 33: 641–56.
13. Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D’Amico R, et al: Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26).
14. Crombie IK, Davies HT: What is meta-analysis? What is...? series. Hayward Medical Communications 2001.
15. Ščuka L: Pomeni metaanalize v medicini. Zdravniški vestnik 2005; 74: 39–48.
16. Ried K: Interpreting and understanding meta-analysis graphs: a practical guide. Australian Family Physician 2006; 35(8): 635–38.
17. Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, et al: Conducting indirect-treatment comparison and network-meta-analysis studies: report of the ISPOR task force on indirect treatment comparisons good research practices – part 2. Value in Health 2011; 14: 429–37.
18. Gorjanc G: Uvod v Bayesovo statistiko. 2013. Na spletu: http://ibmi.mf.uni-lj.si/files/2013_0e4.pdf. Dostopano: 22. 4. 2017.
19. Li T, Puhan MA, Vedula SS, et al: Network meta-analysis-highly attractive but more methodological research is needed. BMC Medicine 2011; 9(79).
20. Jansen JP, Trikalinos T, Cappelleri JC: Indirect Treatment Comparison/Network Meta-Analysis Study Questionnaire to Assess Relevance and Credibility to Inform Health Care Decision Making: An ISPOR-AMCP-NPC Good Practice Task Force Report. Value in Health 2014; 17: 157–73.
21. Dias S, Welton NJ, Caldwell DM, Ades AE: Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. Statistics in Medicine 2010; 29: 932–44.
22. Lykou A, Ntzoufras I: Winbugs: a tutorial. Inc. WIREs Computational Statistics 2011; 3: 185–96.
23. OpenBUGS official site. Na spletu: <http://www.openbugs.net/w/FrontPage>. Dostopano: 2. 4. 2017.

24. Cergol B: Numerične metode v Bayesovi statistiki. 2012. Na spletu: <https://ucilnica1112.fmf.uni-lj.si/login/index.php>. Dostopano: 2. 4. 2017.
25. Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Ades AE: NICE DSU technical support document 2: a generalised linear modelling framework for pair-wise and network meta-analysis. NICE Decision Support Unit 2011.
26. Liu Y: DoodleBUGS application. Na spletu: <http://www.stat.missouri.edu/~dsun/7640/pres.pdf>. Dostopano: 2. 4. 2017.
27. Karlsruhe Institute of Technology: DAG's and Doodles. Na spletu: <http://www.math.kit.edu/stoch/lehre/abib2010w/media/doodle.pdf>. Dostopano: 2. 4. 2017.
28. Van Valkenhoef G, Dias S, Ades AE, Welton NJ: Automated generation of node splitting models for assessment of inconsistency in network meta-analysis. Research Synthesis Methods 2016; 7: 80–93.
29. Dias S, Welton NJ, Sutton AJ: Evidence Synthesis for Decision Making 4: Inconsistency in Networks of Evidence Based on Randomized Controlled Trials. Medical Desicion Making 2013; 33: 641–656.
30. Munda B, Locatelli I, Štuhec M: Sistematični pregled in metaanaliza učinkovitosti zdravil za zdravljenje motnje pozornosti s hiperaktivnostjo pri otrocih. Na spletu: http://wwwffa.uni-lj.si/fileadmin/datoteke/Knjiznica/magistrske/2014/Munda_Barbara_mag_nal_2014.pdf. Dostopano: 2. 4. 2017.
31. Block SL, Kelsey D, Coury D, et al: Once-daily atomoxetine for treating pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder: comparison of morning and evening dosing. Clinical Pediatrics 2009; 48 (7): 723–33.
32. Dittmann RW, Schacht A, Helsberg K, et al: Atomoxetine versus placebo in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid oppositional defiant disorder: a double-blind, randomized, multicenter trial in Germany. Journal of child and adolescent psychopharmacology 2011; 21(2): 97–110.
33. Takahashi M, Takita Y, Yamazaki K, et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of atomoxetine in Japanese children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. Journal of child and adolescent psychopharmacology 2009; 19: 341–50.

34. Spencer T, Heiligenstein JH, Biederman J, et al: Results from 2 proof-of concept, placebo-controlled studies of atomoxetine in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 2002; 63: 1140–7.
35. Zhang S, Faries DE, Vowles M, Michelson D: ADHD Rating Scale IV: psychometric properties from a multinational study as a clinician-administered instrument. *International Journal of Methods in Psychiatric Research* 2005; 14(4): 186–201.
36. Bussing R, Fernandez M, Harwood M, et al: Parent and Teacher SNAP-IV Ratings of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms: Psychometric Properties and Normative Ratings from a School District Sample. *Assessment* 2008; 15(3): 317–28.
37. Ayaz AB, Ayaz M, Gökçe S, Başgül SS: Factors related to diagnostic persistence of attention deficit/hyperactivity disorder in Turkish children and adolescents. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 2016; 20(2): 77–82.
38. Busner J, Targum SD: The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)* 2007; 4(7): 28–37.
39. Locatelli Igor: Metaanaliza. Na spletu: http://wwwffa.uni-lj.si/fileadmin/homedirs/12/lbm2-NAIR/Locatelli_I._Meta-analiza.pdf. Dostopano: 2. 4. 2017.
40. McGough JJ, Faraone SV: Estimating the Size of Treatment Effects: moving beyond p values. *Psychiatry (Edgmont)* 2009; 6(10): 21–29.
41. Huedo-Medina T, Sanchez-Meca J, Marin-Martinez F, Botella J: Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I² index? Na spletu: http://digitalcommons.uconn.edu/chip_docs/19. Dostopano: 2. 4. 2017.
42. Assenburg C: An Introduction to Using WinBUGS for Cost-Effectiveness Analyses in Health Economics: model selection. Na spletu: http://www.stat.missouri.edu/~dsun/8640/Model_selection.pdf. Dostopano: 2. 4. 2017.
43. Abikoff HB, Vitiello B, Riddle MA, et al: Methylphenidate effects on functional outcomes in the preschoolers with attention-deficit/hyperactivity disorder treatment study (PATS). *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2007; 17(5): 581–92.
44. Bangs ME, Hazell P, Danckaerts M, et al: Atomoxetine for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder. *Pediatrics* 2008; 121: 314–20.

45. Biederman J, Quinn D, Weiss M, et al: Efficacy and safety of Ritalin LA, a new, once daily, extended-release dosage form of methylphenidate, in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatric drugs* 2003; 5(12): 833–41.
46. Biederman J, Krishnan S, Zhang Y, et al: Efficacy and tolerability of lisdexamfetamine dimesylate (NRP-104) in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, forced-dose, parallel-group study. *Clinical therapeutics* 2007; 29(3): 450–63.
47. Coghill D, Banaschewski T, Lecendreux M, et al: European, randomized, phase 3 study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *European Neuropsychopharmacology*. 2013; 23(10): 1208–18.
48. Davari-Ashtiani R, Shahrabaki ME, Razjouyan K, et al: Buspirone versus methylphenidate in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: a double-blind and randomized trial. *Child Psychiatry and Human Development* 2010; 41: 641–48.
49. Dell'Agnello G, Maschietto D, Bravaccio C, et al: Atomoxetine hydrochloride in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid oppositional defiant disorder: a placebo-controlled Italian study. *European Neuropsychopharmacology* 2009; 19: 822–34.
50. Dittmann RW, Cardo E, Nagy P, et al: Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a head-to-head, randomized, double-blind, phase IIIb study. *CNS Drugs* 2013; 27: 1081–92.
51. Findling RL, Quinn D, Hatch SJ, et al: Comparison of the clinical efficacy of twice-daily Ritalin and once-daily Equasym XL with placebo in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *European Child and Adolescent Psychiatry* 2006; 15: 450–9.
52. Findling RL, Bukstein OG, Melmed RD, et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of methylphenidate transdermal system in pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2008; 69: 149–59.

53. Findling RL, Childress AC, Cutler AJ, et al: Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2011; 50(4): 395–405.
54. Gau SS, Shen HY, Soong WT, Gau CS: An open-label, randomized, active controlled equivalent trial of osmotic release oral system methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder in Taiwan. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2006; 16(4): 441–55.
55. Gau SS, Huang YS, Soong WT, et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial on once-daily atomoxetine in Taiwanese children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2007; 17(4): 447–59.
56. Greenhill LL, Findling RL, Swanson JM: A double-blind, placebo-controlled study of modified-release methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2002; 109: 39.
57. Jafarinia M, Mohammadi MR, Modabbernia A, et al: Bupropion versus methylphenidate in the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder: randomized double-blind study. *Human Psychopharmacology Clinical and Experimental* 2012; 27: 411–18.
58. Kaplan S, Heiligenstein J, West S, et al: Efficacy and safety of atomoxetine in childhood attention-deficit/hyperactivity disorder with comorbid oppositional defiant disorder. *Journal of Attention Disorders* 2004; 8(2): 45–52.
59. Kelsey DK, Sumner CR, Casat CD, et al: Once-daily atomoxetine treatment for children with attention-deficit/hyperactivity disorder, including an assessment of evening and morning behavior: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2004; 114(1): 1–8.
60. Kemner JE, Starr HL, Ciccone PE, et al: Outcomes of OROS methylphenidate compared with atomoxetine in children with ADHD: a multicenter, randomized prospective study. *Advances in Therapy* 2005; 22(5): 498–512.
61. Kratochvil CJ, Heiligenstein JH, Dittmann R, et al: Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD: a prospective, randomized, open label trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2002; 41(7): 776–84.
62. Kratochvil CJ, Vaughan BS, Stoner JA, et al. A double-blind, placebo-controlled study of atomoxetine in young children with ADHD. *Pediatrics* 2011; 127: 862–8.

63. Lin DY, Kratochvil CJ, Xu W, et al: A Randomized Trial of Edivoxetine in Pediatric Patients with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2014; 24(4): 190–200.
64. Martenyi F, Zavadenko NN, Jarkova NB, et al: Atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a 6-week, randomized, placebo-controlled, double-blind trial in Russia. *European Child and Adolescent Psychiatry* 2010; 19: 57–66.
65. Michelson D, Faries D, Wernicke J, et al: Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, dose-response study. *Pediatrics* 2001; 108: 83.
66. Michelson D, Allen AJ, Busner J, et al: Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. *The American Journal of Psychiatry* 2002; 159: 1896–901.
67. Montoya A, Hervas A, Cardo E, et al: Evaluation of atomoxetine for first-line treatment of newly diagnosed, treatment-naive children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder. *Current Medical Research and Opinion* 2009; 25(11): 2745–54.
68. Newcorn JH, Kratochvil CJ, Allen AJ, et al: Atomoxetine and osmotically released methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: acute comparison and differential response. *American Journal of Psychiatry* 2008; 165: 721–30.
69. Shang CY, Pan YL, Lin HY, et al: An open-label, randomized trial of methylphenidate and atomoxetine treatment in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2015; 25(x): 1–8.
70. Shire. NCT01552902: Effectivness of Vyvanse compared to Concerta in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. 2012. Na spletu: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01552902>. Dostopano: 20. 3. 2015.
71. Steele M, Weiss M, Swanson J, et al: A randomized, controlled effectiveness trial of OROS-methylphenidate compared to usual care with immediaterelease methylphenidate in attention deficit-hyperactivity disorder. *Canadian Journal of Clinical Pharmacology* 2006; 13(1): 50–62.
72. Svanborg P, Thernlund G, Gustafsson PA, et al: Efficacy and safety of atomoxetine as add-on to psychoeducation in the treatment of attention deficit/hyperactivity disorder: a

- randomized, double-blind, placebo-controlled study in stimulant-naive Swedish children and adolescents. *European Child and Adolescent Psychiatry* 2009; 18: 240–9.
73. Wang Y, Zheng Y, Du Y, et al: Atomoxetine versus methylphenidate in paediatric outpatients with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, double-blind comparison trial. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2007; 41: 222–30.
74. Wehmeier PM, Schacht A, Wolff C, et al: Neuropsychological outcomes across the day in children with attention-deficit/hyperactivity disorder treated with atomoxetine: results from a placebo-controlled study using a computer-based continuous performance test combined with an infra-red motion-tracking device. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2011; 21(5): 433–44.
75. Weiss M, Tannock R, Kratochvil C, et al: A randomized, placebo-controlled study of once-daily atomoxetine in the school setting in children with ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2005; 44(7): 647–55.
76. Wigal S, Swanson JM, Feifel D, et al: A double-blind, placebo-controlled trial of dexmethylphenidate hydrochloride and d,l-threo-methylphenidate hydrochloride in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2004; 43(11): 1406–14.
77. Wilens TE, McBurnett K, Bukstein O, et al: Multisite controlled study of OROS methylphenidate in the treatment of adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine* 2006; 160: 82–90.
78. Wolraich ML, Greenhill LL, Pelham W, et al: Randomized, controlled trial of OROS methylphenidate once a day in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2001; 108(4): 883–92.
79. Yildiz O, Sismanlar SG, Memik NC, et al: Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD: the efficacy, tolerability and effects on executive functions. *Child Psychiatry and Human Development* 2011; 42: 257–69.

8 PRILOGE

Priloga A.: Specifikacije statističnih modelov

A. 1: Specifikacije modela stalnih učinkov z logaritemsko normalno porazdelitvijo: vstavljeni podatki za vrednotenje učinkovitosti ATX proti placebo (izid ADHD-RS).

```
model
{
#Verjetje
    for (i in 1:Nstud)
{
    P[i] <- 1/V[i]                                #Izračun natančnosti
    Y[i] ~ dnorm(d, P[i])                         #Učinek raziskave i
}

#Apriorna porazdelitev
d ~ dnorm(0, 1.0E-5)                            #Apriorna porazdelitev za velikost učinka
OR <- exp(d)
}

#Podatki
list(Nstud=14,Y=c(0.95935,1.822935,0.678034,1.196948,1.211941,1.015231,1.169
381,1.822935,0.963174,1.699279,0.756122,1.860975,0.314811,1.075002),
V=c(0.068165,0.407831,0.107049,0.183182,0.108935,0.190554,0.105417,0.15880
9,0.100732,0.156274,0.134933,0.199206,0.090372,0.126688))

#Začetne vrednosti
list(d=0)
```

A. 2: Specifikacija modela naključnih učinkov z logaritemsko normalno porazdelitvijo: vstavljeni podatki za vrednotenje učinkovitosti ATX proti placebo (izid ADHD-RS).

```
model {
# Verjetje
    for (j in 1:Nstud)
{
    P[i] <- 1/V[i]                                #Izračun natančnosti
    Y[i] ~ dnorm(delta[i],P[i])                   #Učinek raziskave i
    delta[i] ~ dnorm(d,prec)                      #Specifičen učinek v raziskavi i
}
```

```

# Apriorna porazdelitev
d ~ dnorm(0,1.0E-6)                                #Apriorna porazdelitev za velikost učinka
tau.sq <- 1/prec                                     #tau.sq = varianca med raziskavami
prec ~ dgamma(0.001,0.001)                            #Apriorna porazdelitev za varianco
OR <-exp(d)                                         #Izračun razmerja obetov
prob.OR1 <-step(d)                                   #Verjetnost, da je OR ≥ 1
}

# Podatki
list(Nstud=14,Y=c(0.95935,1.822935,0.678034,1.196948,1.211941,1.015231,1.169
381,1.822935,0.963174,1.699279,0.756122,1.860975,0.314811,1.075002),
V=c(0.068165,0.407831,0.107049,0.183182,0.108935,0.190554,0.105417,0.15880
9,0.100732,0.156274,0.134933,0.199206,0.090372,0.126688))

# Začetne vrednosti
list(delta=c(0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0),d=0,prec=1)

```

A. 3: Specifikacija modela stalnih učinkov z binomsko porazdelitvijo: vstavljeni podatki za vrednotenje učinkovitosti ATX proti placebo (izid ADHD-RS).

```

model
{
#Verjetje
for( i in 1 : Nstud ) {
rATX[i] ~ dbin(pATX[i], nATX[i])                #Število uspešnih dogodkov
rP[i] ~ dbin(pP[i], nP[i])                        #Število uspešnih dogodkov
logit(pP[i]) <- mu[i]
logit(pATX[i]) <- mu[i] + d
mu[i] ~ dnorm(0.0,1.0E-5)                         #Apriorna porazdelitev za uspešen izid
}

#Apriorna porazdelitev
OR <- exp(d)                                       #Izračun razmerja obetov
d ~ dnorm(0.0,1.0E-6)                             #Apriorna porazdelitev za velikost učinka
}

#Podatki
list(rATX=c(115,41,63,34,79,52,50,63,95,41,37,35,114,69),
rP=c(33,3,21,16,20,16,26,11,16,15,24,14,34,22),
nATX=c(195,105,121,52,126,72,84,100,213,64,63,49,180,100),
nP=c(93,32,59,44,60,33,83,51,68,61,60,50,61,51), Nstud=14)

#Začetne vrednosti
list(d=0, mu=c(0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0))

```

A. 4: Specifikacija modela naključnih učinkov z binomsko porazdelitvijo: vstavljeni podatki za vrednotenje učinkovitosti ATX proti placebo (izid ADHD-RS).

A. 5: Specifikacija modela mrežne metaanalize z vstavljenimi podatki za vrednotenje učinkovitosti – izid ADHD-RS (binomska porazdelitev in model stalnih učinkov).

```

model {
  for(i in 1:ns){
    mu[i] ~ dnorm(0,.0001) #Apriorna porazdelitev za uspešen izid
    for (k in 1:na[i]) {
      r[i,k] ~ dbin(p[i,k],n[i,k]) #Verjetje
      logit(p[i,k]) <- mu[i] + d[t[i,k]]-d[t[i,1]] #Povezovalna funkcija
      rhat[i,k] <- p[i,k] * n[i,k] the numerators
      dev[i,k] <- 2 * (r[i,k] * (log(r[i,k])-log(rhat[i,k])))
      + (n[i,k]-r[i,k]) * (log(n[i,k]-r[i,k]) - log(n[i,k]-rhat[i,k]))) #Odklonskost
    }
  }
}

```

```

resdev[i] <- sum(dev[i,1:na[i]])
}
totresdev <- sum(resdev[])
d[1]<- 0 #Za referenčno intervencijo je velikost učinka enaka 0
for (k in 2:nt) { d[k] ~ dnorm(0,.0001) } #Apriorna porazdelitev za velikost
                                             učinka

#OR-ji in LOR-ji za vse možne pare intervencij
for (c in 1:(nt-1)) { for (k in (c+1):nt) {
or[c,k] <- exp(d[k] - d[c]) #Izračun razmerja obetov (OR)
lor[c,k] <- (d[k]-d[c]) #Izračun logOR
}

}

#Rangiranje
for (k in 1:nt) {
rk[k] <- nt+1-rank(d[],k) #Predvideva, da so dogodki »dobri«
#rk[k] <- rank(d[],k) #Predvideva, da so dogodki »slabi«
best[k] <- equals(rk[k],1) #Izračun verjetnosti, da je intervencija k najboljša
}

}

```

#Podatki

r[,1]	n[,1]	r[,2]	n[,2]	r[,3]	n[,3]	t[,1]	t[,2]	t[,3]	na[]	
33	93	115	195	NA	1	1	2	NA	2	#1
3	32	41	105	NA	1	1	2	NA	2	#2
21	59	63	121	NA	1	1	2	NA	2	#3
16	44	34	52	NA	1	1	2	NA	2	#4
20	60	79	126	NA	1	1	2	NA	2	#5
16	33	52	72	NA	1	1	2	NA	2	#6
26	83	50	84	NA	1	1	2	NA	2	#7
11	51	63	100	NA	1	1	2	NA	2	#8
15	61	41	64	NA	1	1	2	NA	2	#9
24	60	37	63	NA	1	1	2	NA	2	#10
14	50	35	49	NA	1	1	2	NA	2	#11
34	61	114	180	NA	1	1	2	NA	2	#12
22	51	69	100	NA	1	1	2	NA	2	#13
16	68	95	213	118	211	1	2	3	3	#14
50	89	63	86	NA	1	1	3	NA	2	#15
30	104	76	103	89	98	1	3	4	3	#16
20	72	175	213	NA	1	1	4	NA	2	#17
43	76	182	223	NA	1	1	4	NA	2	#18
4	11	7	11	NA	1	2	3	NA	2	#19
294	428	622	776	NA	1	2	3	NA	2	#20
123	162	133	164	NA	1	2	5	NA	2	#21
31	70	12	73	NA	1	3	5	NA	2	#22
16	16	12	16	NA	1	5	6	NA	2	#23

12	20	8	20	NA	1	5	6	NA	2	#24
END										

#Začetne vrednosti

```
list(
d=c(NA,0,0,0,0,0),
mu=c(0,0,0,0,0, 0,0,0,0,0, 0,0,0,0,0, 0,0,0,0,0, 0,0,0,0)
)
```

A. 6: Specifikacija modela mrežne metaanalize z vstavljenimi podatki za vrednotenje učinkovitosti – izid ADHD-RS (binomska porazdelitev in model naključnih učinkov).

```
model
for(i in 1:ns){
  delta[i,1] <- 0 #Velikost učinka za kontrolno intervencijo je 0
  mu[i] ~ dnorm(0,.0001) #Apriorna porazdelitev za uspešen izid
  for (k in 1:na[i]) {
    r[i,k] ~ dbin(p[i,k],n[i,k]) #Verjetje
    logit(p[i,k]) <- mu[i] + delta[i,k] #Povezovalna funkcija
    rhat[i,k] <- p[i,k] * n[i,k]
    dev[i,k] <- 2 * (r[i,k] * (log(r[i,k])-log(rhat[i,k]))) #Odklonskost
    + (n[i,k]-r[i,k]) * (log(n[i,k]-r[i,k]) - log(n[i,k]-rhat[i,k])))
  }
}

resdev[i] <- sum(dev[i,1:na[i]])
for (k in 2:na[i]) {
  delta[i,k] ~ dnorm(md[i,k],tau)
  md[i,k] <- d[t[i,k]] - d[t[i,1]]
}

totresdev <- sum(resdev[])
d[1]<- 0 #Za referenčno intervencijo je velikost učinka enaka 0
for (k in 2:nt) { d[k] ~ dnorm(0,.0001)} #Apriorna porazdelitev za velikost učinka
sd ~ dunif(0,2) #Apriorna porazdelitev za varianco
tau <- pow(sd,-2) #tau → 1/tau.sq = varianca med raziskavami

#OR-ji in LOR-ji za vse možne pare intervencij
for (c in 1:(nt-1)) { for (k in (c+1):nt) {
  or[c,k] <- exp(d[k] - d[c]) #Izračun razmerja obetov (OR)
  lor[c,k] <- (d[k]-d[c]) #Izračun logOR
}}
```

```

#Rangiranje
  for (k in 1:nt) {
    rk[k] <- nt+1-rank(d[],k)           #Predvideva, da so dogodki »dobri«
    #rk[k] <- rank(d[],k)                #Predvideva, da so dogodki »slabi«
    best[k] <- equals(rk[k],1)          #Izračun verjetnosti, da je intervencija k
                                         najboljša
  }

}

#Podatki
list(nt=6,ns=24)

r[,1] n[,1] r[,2] n[,2] r[,3] n[,3] t[,1] t[,2] t[,3] na[]
33   93   115  195 NA     1   1     2 NA     2   #1
3    32   41   105 NA     1   1     2 NA     2   #2
21   59   63   121 NA     1   1     2 NA     2   #3
16   44   34   52   NA     1   1     2 NA     2   #4
20   60   79   126 NA     1   1     2 NA     2   #5
16   33   52   72   NA     1   1     2 NA     2   #6
26   83   50   84   NA     1   1     2 NA     2   #7
11   51   63   100  NA     1   1     2 NA     2   #8
15   61   41   64   NA     1   1     2 NA     2   #9
24   60   37   63   NA     1   1     2 NA     2   #10
14   50   35   49   NA     1   1     2 NA     2   #11
34   61   114  180  NA     1   1     2 NA     2   #12
22   51   69   100  NA     1   1     2 NA     2   #13
16   68   95   213  118  211  1   2     3   3   #14
50   89   63   86   NA     1   1     3 NA     2   #15
30   104  76   103  89   98   1   3     4   3   #16
20   72   175  213  NA     1   1     4 NA     2   #17
43   76   182  223  NA     1   1     4 NA     2   #18
4    11   7    11   NA     1   2     3 NA     2   #19
294  428  622  776  NA     1   2     3 NA     2   #20
123  162  133  164  NA     1   2     5 NA     2   #21
31   70   12   73   NA     1   3     5 NA     2   #22
16   16   12   16   NA     1   5     6 NA     2   #23
12   20   8    20   NA     1   5     6 NA     2   #24
END

```

```

#Začetne vrednosti
list(
d=c(NA,0,0,0,0,0), sd=2,
mu=c(0,0,0,0, 0,0,0,0, 0,0,0,0, 0,0,0,0, 0,0,0,0)
)
list(
d=c(NA,0.1,-1,-0.2), sd=0.5,
mu=c(1,-1,-2,0,0, -2,1,0,2,2, 1,-1,-2,0,0, -2,1,0,2,2, -2,-0.5,-3,0.5)
)

```

A. 7: Specifikacija modela mrežne metaanalize z vstavljenimi podatki za vrednotenje učinkovitosti – izid CGI-I (binomska porazdelitev in model naključnih učinkov).

```

model
for(i in 1:ns){
    delta[i,1] <- 0                                #Velikost učinka za kontrolno intervencijo je 0
    mu[i] ~ dnorm(0,.0001)                          #Apriorna porazdelitev za uspešen izid
    for (k in 1:na[i]) {
        r[i,k] ~ dbin(p[i,k],n[i,k])                #Verjetje
        logit(p[i,k]) <- mu[i] + delta[i,k]          #Povezovalna funkcija
        rhat[i,k] <- p[i,k] * n[i,k]
        dev[i,k] <- 2 * (r[i,k] * (log(r[i,k])-log(rhat[i,k])))      #Odklonskost
        + (n[i,k]-r[i,k]) * (log(n[i,k]-r[i,k]) - log(n[i,k]-rhat[i,k])))
    }
}

resdev[i] <- sum(dev[i,1:na[i]])
for (k in 2:na[i]) {
    delta[i,k] ~ dnorm(md[i,k],tau)
    md[i,k] <- d[t[i,k]] - d[t[i,1]]
}
}

totresdev <- sum(resdev[])
d[1]<- 0                                         #Za referenčno intervencijo je velikost učinka enaka 0
for (k in 2:nt) { d[k] ~ dnorm(0,.0001)}       #Apriorna porazdelitev za velikost
                                                 #učinka
sd ~ dunif(0,2)                                    #Apriorna porazdelitev za varianco
tau <- pow(sd,-2)                                 #tau → 1/tau.sq = varianca med raziskavami

#OR-ji in LOR-ji za vse možne pare intervencij
for (c in 1:(nt-1)) { for (k in (c+1):nt) {
    or[c,k] <- exp(d[k] - d[c])                  #Izračun razmerja obetov (OR)
    lor[c,k] <- (d[k]-d[c])                      #Izračun logOR
}
}

#Rangiranje
for (k in 1:nt) {
    rk[k] <- nt+1-rank(d[],k)                    #Predvideva, da so dogodki »dobri«
    #rk[k] <- rank(d[],k)                         #Predvideva, da so dogodki »slabi«
    best[k] <- equals(rk[k],1)                    #Izračun verjetnosti, da je intervencija k
                                                 #najboljša
}
}

#Podatki
list(nt=5,ns=22)
r[,1]   n[,1]   r[,2]   n[,2]   r[,3]   n[,3]   t[,1]   t[,2]   t[,3]   na[]

```

28	71	44	63	NA	1	1	2	NA	2	#1
20	93	80	195	NA	1	1	2	NA	2	#2
2	32	20	105	NA	1	1	2	NA	2	#3
3	60	34	126	NA	1	1	2	NA	2	#4
11	49	17	43	NA	1	1	2	NA	2	#5
8	83	24	84	NA	1	1	2	NA	2	#6
5	51	40	100	NA	1	1	2	NA	2	#7
15	104	63	104	78	100	1	3	4	3	#8
53	106	154	216	171	210	1	3	4	3	#9
5	38	33	120	38	120	1	3	5	3	#10
10	60	28	60	34	72	1	3	5	3	#11
20	85	59	89	NA	1	1	3	NA	2	#12
78	156	125	154	NA	1	1	3	NA	2	#13
27	87	44	85	NA	1	1	3	NA	2	#14
13	72	154	213	NA	1	1	4	NA	2	#15
30	76	154	223	NA	1	1	4	NA	2	#16
8	37	20	41	NA	1	1	5	NA	2	#17
226	428	532	776	NA	1	2	3	NA	2	#18
7	11	10	12	NA	1	2	3	NA	2	#19
84	132	103	126	NA	1	2	4	NA	2	#20
27	32	18	32	NA	1	3	5	NA	2	#21
57	69	45	73	NA	1	3	5	NA	2	#22

END

```
#Začetne vrednosti
list(
d=c(NA,0,0,0,0), sd=2,
mu=c(0,0,0,0, 0,0,0,0, 0,0,0,0, 0,0,0,0, 0,0)
)
list(
=c(NA,0.1,-1,-0.2), sd=0.5,
mu=c(1,-1,-2,0,0, -2,1,0,2,2, 1,-1,-2,0,0, -2,1,0,2,2, -2,-0.5,-3,0.5)
```

A. 8: Specifikacija modela mrežne metaanalize z vstavljenimi podatki za vrednotenje varnosti – predčasen izstop iz raziskave zaradi kakršnegakoli razloga (binomska porazdelitev in model naključnih učinkov).

```
model
for(i in 1:ns){
  delta[i,1] <- 0 #Velikost učinka za kontrolno intervencijo je 0
  mu[i] ~ dnorm(0,.0001) #Apriorna porazdelitev za uspešen izid
  for (k in 1:na[i]) {
    r[i,k] ~ dbin(p[i,k],n[i,k]) #Verjetje
    logit(p[i,k]) <- mu[i] + delta[i,k] #Povezovalna funkcija
    rhat[i,k] <- p[i,k] * n[i,k]
    dev[i,k] <- 2 * (r[i,k] * (log(r[i,k])-log(rhat[i,k]))) #Odklonskost
  }
}
```

```

+ (n[i,k]-r[i,k]) * (log(n[i,k]-r[i,k]) - log(n[i,k]-rhat[i,k])))
}

resdev[i] <- sum(dev[i,1:na[i]])
for (k in 2:na[i]) {
  delta[i,k] ~ dnorm(md[i,k],tau)
  md[i,k] <- d[t[i,k]] - d[t[i,1]]
}

}
totresdev <- sum(resdev[])
d[1]<- 0 #Za referenčno intervencijo je velikost učinka enaka 0
for (k in 2:nt) { d[k] ~ dnorm(0,.0001)} #Apriorna porazdelitev za velikost
                                             učinka
sd ~ dunif(0,2) #Apriorna porazdelitev za varianco
tau <- pow(sd,-2) #tau → 1/tau.sq = varianca med raziskavami

#OR-ji in LOR-ji za vse možne pare intervencij
for (c in 1:(nt-1)) { for (k in (c+1):nt) {
  or[c,k] <- exp(d[k] - d[c]) #Izračun razmerja obetov (OR)
  lor[c,k] <- (d[k]-d[c]) #Izračun logOR
}

}

#Rangiranje
for (k in 1:nt) {
  rk[k] <- nt+1-rank(d[],k) #Predvideva, da so dogodki »dobri«
  #rk[k] <- rank(d[],k) #Predvideva, da so dogodki »slabi«
  best[k] <- equals(rk[k],1) #Izračun verjetnosti, da je intervencija k najboljša
}

}

#Podatki
list(nt=6,ns=37)

r[,1] n[,1] r[,2] n[,2] r[,3] n[,3] t[,1] t[,2] t[,3] na[] 
5 70 24 156 NA 1 1 2 NA 2 #1
27 93 55 195 NA 1 1 2 NA 2 #2
0 32 5 105 NA 1 1 2 NA 2 #3
5 34 3 72 NA 1 1 2 NA 2 #4
12 45 12 53 NA 1 1 2 NA 2 #5
17 64 26 133 NA 1 1 2 NA 2 #6
10 49 8 44 NA 1 1 2 NA 2 #7
1 33 5 72 NA 1 1 2 NA 2 #8
12 84 37 213 NA 1 1 2 NA 2 #9
11 86 12 85 NA 1 1 2 NA 2 #10
3 51 6 100 NA 1 1 2 NA 2 #11
15 62 16 65 NA 1 1 2 NA 2 #12

```

17	62	11	64	NA	1	1	2	NA	2	#13
1	62	10	183	NA	1	1	2	NA	2	#14
11	62	9	63	NA	1	1	2	NA	2	#16
4	52	17	101	NA	1	1	2	NA	2	#17
22	59	29	121	NA	1	1	2	NA	2	#18
17	74	36	222	40	220	1	2	3	3	#19
2	71	5	66	NA	1	1	3	NA	2	#20
28	161	17	155	NA	1	1	3	NA	2	#21
12	63	6	26	NA	1	1	3	NA	2	#22
28	90	16	87	NA	1	1	3	NA	2	#24
53	85	25	91	NA	1	1	3	NA	2	#25
68	111	38	112	33	113	1	3	4	3	#26
13	110	33	219	37	218	1	3	4	3	#27
43	89	15	94	13	94	1	3	5	3	#38
18	72	42	218	NA	1	1	4	NA	2	#28
10	79	39	235	NA	1	1	4	NA	2	#29
5	42	6	46	NA	1	1	5	NA	2	#23
16	80	14	80	NA	1	2	3	NA	2	#30
3	14	1	12	NA	1	2	3	NA	2	#32
33	134	34	133	NA	1	2	4	NA	2	#33
66	184	19	44	NA	1	2	5	NA	2	#34
26	164	14	166	NA	1	2	5	NA	2	#31
12	73	12	74	NA	1	3	5	NA	2	#35
0	16	2	18	NA	1	5	6	NA	2	#36
3	22	3	22	NA	1	5	6	NA	2	#37

END

```
#Začetne vrednosti
list(
d=c(NA,0,0,0,0,0), sd=2,
mu=c(0,0,0,0, 0,0,0,0, 0,0,0,0, 0,0,0,0, 0,0,0,0, 0,0,0,0, 0,0)
)
list(
d=c(NA,0.1,-1,-0.2), sd=0.5,
mu=c(1,-1,-2,0,0, -2,1,0,2,2, 1,-1,-2,0,0, -2,1,0,2,2, -2,-0.5,-3,0.5)
)
```

A. 9: Specifikacija modela mrežne metaanalize z vstavljenimi podatki za vrednotenje varnosti – predčasen izstop iz raziskave zaradi neželenih učinkov (binomska porazdelitev in model naključnih učinkov).

```
model
for(i in 1:ns){
  delta[i,1] <- 0 #Velikost učinka za kontrolno intervencijo je 0
  mu[i] ~ dnorm(0,.0001) #Apriorna porazdelitev za uspešen izid
  for (k in 1:na[i]) {
```

```

r[i,k] ~ dbin(p[i,k],n[i,k])           #Verjetje
logit(p[i,k]) <- mu[i] + delta[i,k]    #Povezovalna funkcija
rhat[i,k] <- p[i,k] * n[i,k]
dev[i,k] <- 2 * (r[i,k] * (log(r[i,k])-log(rhat[i,k])))      #Odklonskost
+ (n[i,k]-r[i,k]) * (log(n[i,k]-r[i,k]) - log(n[i,k]-rhat[i,k])))
}

resdev[i] <- sum(dev[i,1:na[i]])
for (k in 2:na[i]) {
  delta[i,k] ~ dnorm(md[i,k],tau)
  md[i,k] <- d[t[i,k]] - d[t[i,1]]
}
}

totresdev <- sum(resdev[])
d[1]<- 0                                #Za referenčno intervencijo je velikost učinka enaka 0
for (k in 2:nt) { d[k] ~ dnorm(0,.0001)}   #Apriorna porazdelitev za velikost
                                             učinka
sd ~ dunif(0,2)                          #Apriorna porazdelitev za varianco
tau <- pow(sd,-2)                        #tau → 1/tau.sq = varianca med raziskavami

#OR-ji in LOR-ji za vse možne pare intervencij
for (c in 1:(nt-1)) { for (k in (c+1):nt) {
  or[c,k] <- exp(d[k] - d[c])            #Izračun razmerja obetov (OR)
  lor[c,k] <- (d[k]-d[c])                #Izračun logOR
}
}

#Rangiranje
for (k in 1:nt) {
  rk[k] <- nt+1-rank(d[],k)              #Predvideva, da so dogodki »dobri«
  #rk[k] <- rank(d[],k)                  #Predvideva, da so dogodki »slabi«
  best[k] <- equals(rk[k],1)              #Izračun verjetnosti, da je intervencija k
                                             najboljša
}

}

#Podatki
list(nt=5,ns=33)

  r[,1]  n[,1]  r[,2]  n[,2]  r[,3]  n[,3]  t[,1]  t[,2]  t[,3]  na[]
  0     70     6     156   NA     1     1     2     NA     2     #1
  2     93     3     195   NA     1     1     2     NA     2     #2
  0     32     2     105   NA     1     1     2     NA     2     #3
  0     34     1     72    NA     1     1     2     NA     2     #4
  2     45     3     53    NA     1     1     2     NA     2     #5
  1     64     6     133   NA     1     1     2     NA     2     #6
  3     49     0     44    NA     1     1     2     NA     2     #7
  0     33     1     72    NA     1     1     2     NA     2     #8
  0     84     7     213   NA     1     1     2     NA     2     #9

```

1	86	2	85	NA	1	1	2	NA	2	#10
0	62	2	183	NA	1	1	2	NA	2	#11
3	62	2	63	NA	1	1	2	NA	2	#12
0	52	6	101	NA	1	1	2	NA	2	#13
1	59	8	121	NA	1	1	2	NA	2	#14
2	74	5	222	2	220	1	2	3	3	#15
0	161	2	155	NA	1	1	3	NA	2	#16
3	63	3	26	NA	1	1	3	NA	2	#17
1	90	0	87	NA	1	1	3	NA	2	#18
1	85	2	91	NA	1	1	3	NA	2	#19
4	111	2	112	5	113	1	3	4	3	#20
1	110	14	219	15	218	1	3	4	3	#21
14	46	3	139	4	133	1	3	5	3	#22
1	89	1	94	1	94	1	3	5	3	#23
1	72	20	218	NA	1	1	4	NA	2	#24
1	77	10	235	NA	1	1	4	NA	2	#25
0	53	1	61	NA	1	1	5	NA	2	#26
2	42	2	46	NA	1	1	5	NA	2	#27
2	80	3	80	NA	1	2	3	NA	2	#28
26	473	41	850	NA	1	2	3	NA	2	#29
10	134	8	133	NA	1	2	4	NA	2	#30
10	184	5	44	NA	1	2	5	NA	2	#31
18	164	6	166	NA	1	2	5	NA	2	#32
6	72	2	73	NA	1	3	5	NA	2	#33

END

#Začetne vrednosti

```

list(
d=c(NA,0,0,0,0), sd=2,
mu=c(0,0,0,0, 0,0,0,0, 0,0,0,0, 0,0,0,0, 0,0,0,0, 0,0,0,0, 0,0,0,0)
)
list(
d=c(NA,0.1,-1,-0.2), sd=0.5,
mu=c(1,-1,-2,0,0, -2,1,0,2,2, 1,-1,-2,0,0, -2,1,0,2,2, -2,-0.5,-3,0.5)
)

```

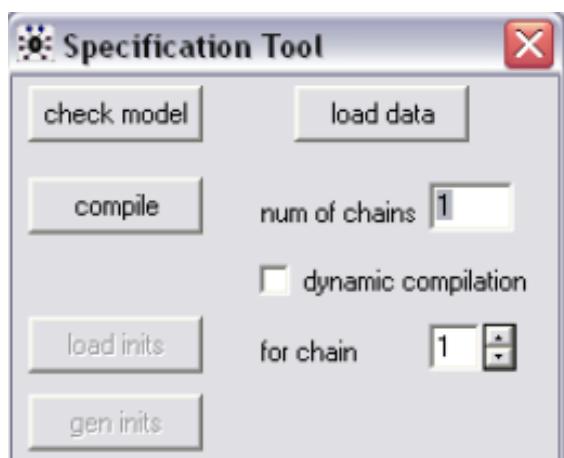
Priloga B.: Postopek simulacije algoritma MCMC

Simulacijo algoritma MCMC lahko izvedemo s programom OpenBUGS 3.2.3.

1. Kreiranje delovne datoteke v OpenBUGS-u

V zavihku »file« lahko odpremo že obstoječo delovno datoteko ali pa odpremo nov dokument in kreiramo model.

2. Uporaba programske funkcije »Specification Tool« [Model Menu > Specification]



Slika B-1: Orodje za specifikacijo modela v programu OpenBUGS.

a) Preverjanje modela

Označimo besedo »model« v delovnem dokumentu OpenBUGS in uporabimo gumb »check model«. Tako preverimo sintaktično pravilnost specifikacije. V kolikor je zapis modela ustrezен, bo program v vrstici za sporočila, ki se nahaja v spodnjem levem kotu okenca, izpisal naslednje: »model is syntactically correct« in omogočena bo naslednja stopnja specifikacije modela.

b) Vnos podatkov

V kolikor so podatki v obliki seznama, označimo besedo »list« in uporabimo gumb »load«. V primeru razpredelnice najprej označimo besedo »list« in uporabimo gumb »load«, nato pa označimo še prvo vrstico razpredelnice in ponovno izberemo gumb »load«. V primeru, da smo podatke vnesli pravilno, nam program poda sporočilo: »data loaded«.

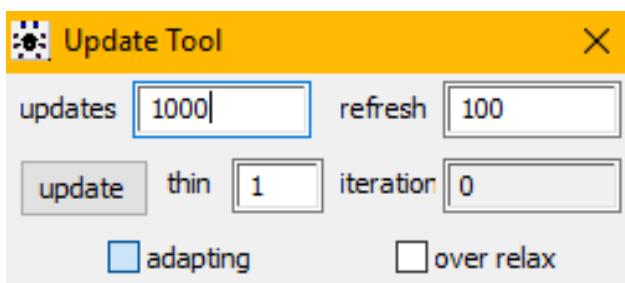
c) Prevajanje

Pred specifikacijo začetnih vrednosti verig MCMC je potrebno model BUGS prevesti s klikom na gumb »compile«. V primeru ustreznosti korakov a in b bo program posredoval sporočilo: »model compiled«.

d) Vnos začetnih vrednosti

V delovni datoteki označimo besedo »list«, ki vsebuje začetne vrednosti za vzorčenje stohastičnih komponent, in aktiviramo gumb »load initis«. Na razpolago imamo tudi funkcijo »gen initis« s katero lahko program sam določi začetne vrednosti za vzorčenje parametrov. Stavek »model is initialized« v vrstici za sporočilo nam sporoča, da je model pripravljen za generiranje vrednosti, ki smo jih določili v modelu.

3. Uporaba programske funkcije »Update Tool« [Model Menu > Samples]

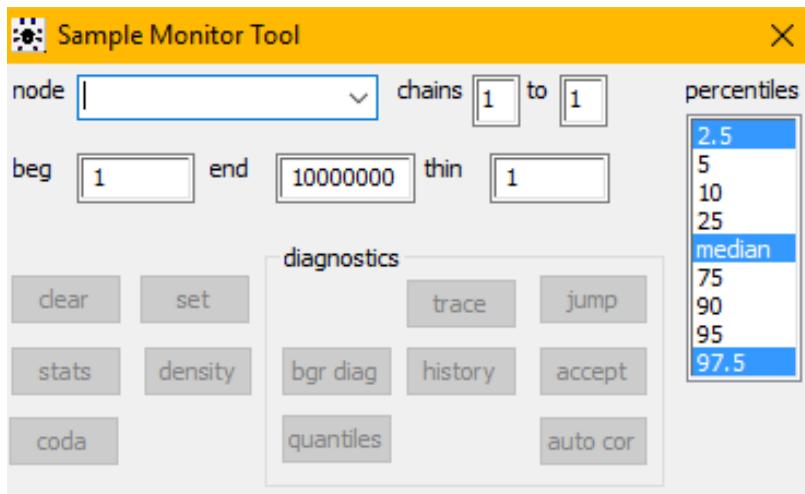


Slika B-2: Orodje za posodobitev v programu OpenBUGS.

V orodju za posodobitev določimo število ponovitev za ogrevalno fazo (ang. burn- in period), tako da ustrezeno število ponovitev vpišemo v okence »updates«. Število v okencu »refresh« nam pokaže, kako pogosto bo program osvežil rezultate, »thin« definira zamik med shranjenimi ponovitvami in »iteration« nam pokaže točno število ponovitev algoritma MCMC.

Vnesemo željeno število ponovitev in kliknemo na gumb »update«. Števec ponovitev šteje, dokler ni doseženo število ponovitev, ki smo ga določili.

4. Uporaba programske funkcije Sample Monitor Tool [Inference Menu > Samples]



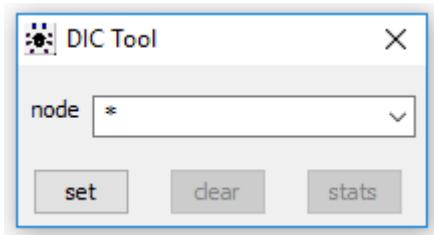
Slika B-3: Orodje za spremljanje vzorcev v programu OpenBUGS.

V orodju za spremljanje vzorčenja izberemo parametre, ki jih želimo spremljati. Imena parametrov zapišemo v okence »node« in z gumbom »set« ustrezne parametre tudi nastavimo. V nadaljevanju bo vzorčenje ponovljeno za vse parametre, ki jih izberemo v tem koraku.

Nato se vrnemo v orodje za posodobitve oz. »Update Tool« in izberemo število ponovitev, ki jih želimo doseči, in korak zaključimo z gumbom »update«. Ko števec doseže želeno število ponovitev, lahko preučimo vzorčene vrednosti z orodjem za spremljanje vzorcev oz. »Sample Monitor Tool«. Rezultate pridobimo z vstavitvijo določenega parametra v okence »node« in uporabe gumba »stats«. Namesto posameznega parametra lahko vstavimo tudi zvezdico (*) in tako pridobimo rezultate za vse opazovane parametre, ki smo jih definirali pred vzorčenjem.

Priloga C.: Uporaba orodja DIC v programu OpenBUGS

Uporaba programske funkcije DIC Tool [Inference Menu > DIC]



Slika C-1: Orodje DIC za primerjavo modelov.

Programsko funkcijo DIC (Deviance Information Criterion) lahko uporabimo zatem, ko smo izvedli prve štiri korake izvedbe algoritma MCMC, ki so opisani v prilogi B. Potem ko zaženemo posteriorno vzorčenje v orodju DIC, lahko okencu za parametre (»node«) izberemo gumb »set«. Zatem še najmanj enkrat ponovimo vzorčenje algoritma MCMC in nato pridobimo končne rezultate za primerjavo modelov z izbiro gumba »stats« v orodju DIC.

Priloga D.: Izbrani podatki o vključenih raziskavah

Avtor leto objave	Intervencija	Starostni razpon [leta]	Trajanje raziskave [tedni]	Metoda odmerjanja	Povprečen odmerek (na dan)	Režim odmerjanja (na dan)	Število otrok	Povprečje starosti [leta]	Dečki [%]	Vir
Abikoff 2007	MPH IR Placebo	3 do 5,5	4	Optimizacija odmerka	14,22 mg/kg	3x	61	4,4	80,3	43
							53	4,5	67,9	
Bangs 2008	ATX Placebo	6 do 12	8	Definiran odmerek	1,2 mg/kg	1x	156	9,5	91,7	44
							70	9,7	97,1	
Biederman 2003	MPH MR Placebo	6 do 14	2	Optimizacija odmerka	Ni podano	1x	65	9,1	80,0	45
							71	8,8	73,2	
Biederman 2007	LDX Placebo	6 do 12	4	Definiran odmerek	30 ali 50 ali 70 mg	1x	218	8,9	69,3	46
							72	9,4	69,4	
Block 2009	ATX Placebo	6 do 12	6	Optimizacija odmerka	0,8 ali 1,2 ali 1,4 mg/kg	1x	195	8,9	71,8	31
							93	8,9	74,2	
Coghill 2013	LDX MPH MR Placebo	6 do 17	7	Optimizacija odmerka	52,1 mg 44,3 mg	1x	111	10,9	78,4	47
							111	10,9	81,1	
							110	11,0	82,7	

Avtor leto objave	Intervencija	Starostni razpon [leta]	Trajanje raziskave [tedni]	Metoda odmerjanja	Povprečen odmerek (na dan)	Režim odmerjanja (na dan)	Število otrok	Povprečje starosti [leta]	Dečki [%]	Vir
Davari- Ashtiani 2010	BUP MPH IR	6 do 12	6	Optimizacija odmerka	Ni podano	Ni podano	18	8,2	67,6	
Dell'Agnello 2009	ATX Placebo	6 do 15	8	Optimizacija odmerka	1,1 mg/kg	1x	105	9,7	93,3	49
Dittmann 2011	ATX Placebo	6 do 17	9	Optimizacija odmerka	1,2 mg/kg	1x	121	10,9	86,0	32
Dittmann 2013	ATX LDX	6 do 17	9	Optimizacija odmerka	40,2 mg 52,5 mg	1x	134	10,4	76,9	50
Findling 2006	MPH IR MPH MR Placebo	6 do 12	3	Definiran odmerek	10 ali 20 ali 30 mg 20 ali 40 ali 60 mg	2x 1x	133 139 46	9,5 9,5 9,5	78,9 80,6 76,1	51
Findling 2008	MPH MR Placebo	6 do 12	5	Optimizacija odmerka	Ni podano	1x	91 85	8,8 8,5	64,8 72,9	52
Findling 2011	LDX Placebo	13 do 17	4	Definiran odmerek	30 ali 50 ali 70 mg	1x	233 77	14,6 14,5	70,8 68,8	53

Avtor leto objave	Intervencija	Starostni razpon [leta]	Trajanje raziskave [tedni]	Metoda odmerjanja	Povprečen odmerek (na dan)	Režim odmerjanja (na dan)	Število otrok	Povprečje starosti [leta]	Dečki [%]	Vir
Gau 2006	MPH IR	6 do 15	4	Optimizacija	26,7 mg	3x	32	10,1	90,6	54
	MPH MR			odmerka	27,7 mg	1x	32	10,9	90,6	
Gau 2007	ATX	6 do 16	6	Optimizacija	1,4 mg/kg	1x	72	9,1	90,3	55
	Placebo			odmerka			34	9,5	85,3	
Grenhill 2002	MPH MR	6 do 16	3	Optimizacija	40,7 mg	1x	155	9,0	82,6	56
	Placebo			odmerka			159	9,0	81,1	
Jafarinia 2012	BUP	7 do 17	6	Optimizacija	Ni podano	1x	20	9,4	65,0	57
	MPH IR			odmerka		2x/3x	20	9,7	70,0	
Kaplan 2004	ATX	7 do 13	9	Optimizacija	1,6 mg/kg	1x	53	9,8	79,2	58
	Placebo			odmerka			45	10,2	80,0	
Kelsey 2004	ATX	6 do 12	8	Optimizacija	1,3 mg/kg	1x	133	9,5	70,7	59
	Placebo			odmerka			64	9,4	70,3	
Kemner 2005	ATX	6 do 12	3	Optimizacija	36,7 mg	1x	473	9,2	74,4	60
	MPH MR			odmerka	32,7 mg	1x	850	8,8	74,2	
Kratochvil 2002	ATX	7 do 15	10	Optimizacija	1,4 mg/kg	2x	184	10,4	90,8	61
	MPH IR			odmerka	0,85 mg	1x/2x/3x	44	10,4	100,0	

Avtor leto objave	Intervencija	Starostni razpon [leta]	Trajanje raziskave [tedni]	Metoda odmerjanja	Povprečen odmerek (na dan)	Režim odmerjanja (na dan)	Število otrok	Povprečje starosti [leta]	Dečki [%]	Vir
Kratochvil 2011	ATX Placebo	5 do 6	8	Optimizacija odmerka	1,4 mg/kg	1x	44	6,1	72,7	62
Lin 2013	MPH MR Placebo	6 do 17	8	Definiran odmerek	Ni podano	1x	36	11,4	67,9	63
Martenyi 2009	ATX Placebo	6 do 16	6	Optimizacija odmerka	1,4 mg/kg	1x	72	9,9	87,5	64
Michelson 2001	ATX Placebo	8 do 18	8	Definiran odmerek	Ni podano	2x	213	11,3	71,4	65
Michelson 2002	ATX Placebo	6 do 16	6	Optimizacija odmerka	1,3 mg/kg	1x	85	10,1	70,6	66
Montoya 2009	ATX Placebo	6 do 15	12	Definiran odmerek	1,2 mg/kg	1x	100	10,3	79,0	67
Newcorn 2008	ATX MPH MR Placebo	6 do 16	6	Optimizacija odmerka	1,45 mg/kg 1,16 mg/kg	2x 1x	222 220 74	10,3 10,2 10,1	77,5 70,9 74,3	68

Avtor leto objave	Intervencija	Starostni razpon [leta]	Trajanje raziskave [tedni]	Metoda odmerjanja	Povprečen odmerek (na dan)	Režim odmerjanja (na dan)	Število otrok	Povprečje starosti [leta]	Dečki [%]	Vir
Shang 2015	ATX MPH MR	7 do 16	24	Optimizacija odmerka	31,74 mg 27,83 mg	1x	80	9,9 9,6	87,5 87,5	69
Shire 2015	LDX MPH MR Placebo	13 do 17	6	Definiran odmerek	Ni podano	1x 1x	218 219 110	14,6 14,7 14,7	61,9 68,5 69,1	70
Spencer (1) 2002	ATX Placebo	7 do 12	9	Optimizacija odmerka	Ni podano	2x	65 62	9,7 10,0	58,8 58,6	34
Spencer (2) 2002	ATX Placebo	7 do 12	9	Optimizacija odmerka	Ni podano	2x	64 62	9,7 10,0	62,2 62,4	34
Steele 2006	MPH IR MPH MR	6 do 12	8	Optimizacija odmerka	33,3 mg 37,8 mg	2x/3x 1x	73 72	9,1 9,0	82,2 84,7	71
Svanborg 2009	ATX Placebo	7 do 15	10	Optimizacija odmerka	1,1 mg/kg	1x	49 50	11,6 11,3	79,6 82,0	72
Takahashi 2009	ATX Placebo	6 do 17	8	Definiran odmerek	0,5 ali 1,2 ali 1,8 mg/kg	2x	183 62	10,5 10,8	85,8 83,9	33

Avtor leto objave	Intervencija	Starostni razpon [leta]	Trajanje raziskave [tedni]	Metoda odmerjanja	Povprečen odmerek (na dan)	Režim odmerjanja (na dan)	Število otrok	Povprečje starosti [leta]	Dečki [%]	Vir
Wang 2007	ATX MPH IR	6 do 16	8	Optimizacija odmerka	1,37 mg/kg 0,52 mg/kg	1x 2x	164 166	9,4 9,9	82,9 80,7	73
Wehmeier 2011	ATX Placebo	6 do 12	8	Definiran odmerek	Ni podano	1x	63 62	9,1 8,9	75,6 80,6	74
Weiss 2005	ATX Placebo	8 do 12	7	Optimizacija odmerka	1,33 mg/kg	1x	101 52	9,9 9,9	82,2 76,9	75
Wigal 2004	MPH IR Placebo	6 do 17	4	Optimizacija odmerka	32,14 mg	2x	46 42	9,8 9,6	87,0 83,3	76
Wilens 2006	MPH MR Placebo	13 do 18	6	Optimizacija odmerka	Ni podano	1x	87 90	14,8 14,5	73,6 86,7	77
Wolraich 2001	MPH IR MPH MR Placebo	6 do 12	4	Optimizacija odmerka	0,9 mg/kg 1,1 mg/kg	3x 1x	97 95 90	9,1 8,8 8,9	86,6 77,9 83,3	78
Yildiz 2010	ATX MPH MR	8 do 14	12	Optimizacija odmerka	1,28 mg/kg 1,07 mg/kg	1x 1x	14 11	9,8 10,2	92,9 81,8	79

ATX = atomoksetin; BUP = bupoprion; LDX = lisdeksamfetamin; MPH IR = metilfenidat v obliki s takojšnjim sproščanjem; MPH MR = metilfenidat v obliki s prirejenim sproščanjem.

Priloga E.: Izidi vključenih raziskav

Avtor letobjave	Intervencija	ADHD-RS definicija	ADHD-RS (delež populacije z izboljšanjem)	CGI-I definicija	CGI-I (delež populacije z izboljšanjem)	Izstopi iz raziskav - vsi razlogi	Izstopi iz raziskav - neželeni učinki	Vir
Abikoff 2007	MPH IR Placebo	NP	NP	NP	NP	NP	1 od 61 0 od 53	43
Bangs 2008	ATX Placebo	NP	NP	NP	NP	24 od 156 5 od 70	6 od 156 0 od 70	44
Biederman 2003	MPH MR Placebo	NP	NP	zelo veliko izboljšanje in veliko izboljšanje	44 od 63 28 od 71	5 od 66 2 od 71	NP	45
Biederman 2007	LDX Placebo	25	175 od 213 20 od 72	zelo veliko izboljšanje in veliko izboljšanje	154 od 213 13 od 72	42 od 218 18 od 72	20 od 218 1 od 72	46
Block 2009	ATX Placebo	NP	115 od 195 33 od 93	CGI-S: ni znakov ali komaj zaznavni znaki bolezni	80 od 195 20 od 93	55 od 195 27 od 93	3 od 195 2 od 93	31
Coghill 2013	LDX MPH MR Placebo	25	89 od 98 76 od 103 30 od 104	zelo veliko izboljšanje in veliko izboljšanje	78 od 100 63 od 104 15 od 104	33 od 113 38 od 112 68 od 111	5 od 113 2 od 112 4 od 111	47

Avtor leto objave	Intervencija	ADHD-RS definicija [%]	ADHD-RS (delež populacije z izboljšanjem)	CGI-I definicija	CGI-I (delež populacije z izboljšanjem)	Izstopi iz raziskav - vsi razlogi (delež populacije)	Izstopi iz raziskav - neželeni učinki (delež populacije)	Vir
Davari-Ashtiani 2010	BUP MPH IR	30	12 od 16 16 od 16	NP	NP	2 od 18 0 od 16	NP	48
Dell'Agnello 2009	ATX Placebo	SNAP IV: 25	41 od 105 3 od 32	CGI-S: ni znakov, komaj zaznavni ali blagi znaki bolezni	20 od 105 2 od 32	5 od 105 0 od 32	3 od 105 0 od 32	49
Dittmann 2011	ATX Placebo	SNAP IV: 30	63 od 121 21 od 59	NP	NP	29 od 121 22 od 59	8 od 121 1 od 59	32
Dittmann 2013	ATX LDX	NP	NP	zelo veliko izboljšanje in veliko izboljšanje	84 od 132 103 od 126	33 od 134 34 od 133	10 od 134 8 od 133	50
Findling 2006	MPH IR MPH MR Placebo	NP	NP	zelo veliko izboljšanje in veliko izboljšanje	38 od 120 33 od 120 5 od 38	NP	4 od 133 3 od 139 14 od 46	51
Findling 2008	MPH MR Placebo	NP	NP	zelo veliko izboljšanje in veliko izboljšanje	59 od 89 20 od 85	25 od 91 53 od 85	2 od 91 1 od 85	52

Avtor leto objave	Intervencija	ADHD-RS definicija	ADHD-RS (delež populacije z izboljšanjem)	CGI-I definicija	CGI-I (delež populacije z izboljšanjem)	Izstopi iz raziskav - vsi razlogi (delež populacije)	Izstopi iz raziskav - neželeni učinki (delež populacije)	Vir
Findling 2011	LDX Placebo	25	182 od 223 43 od 76	zelo veliko izboljšanje in veliko izboljšanje	154 od 223 30 od 76	39 od 235 10 od 79	10 od 235 1 od 77	53
Gau 2006	MPH IR MPH MR	NP	NP	zelo veliko izboljšanje in veliko izboljšanje	18 od 32 27 od 32	NP	NP	54
Gau 2007	ATX Placebo	NP	NP	NP	NP	3 od 72 5 od 34	1 od 72 0 od 34	55
Grenhill 2002	MPH MR Placebo	NP	NP	zelo veliko izboljšanje in veliko izboljšanje	125 od 154 78 od 156	17 od 155 28 od 161	2 od 155 0 od 161	56
Jafarinia 2012	BUP MPH IR	50	8 od 20 12 od 20	NP	NP	3 od 22 3 od 22	NP	57
Kaplan 2004	ATX Placebo	25	34 od 52 16 od 44	NP	NP	12 od 53 12 od 45	3 od 53 2 od 45	58

Avtor leto objave	Intervencija	ADHD-RS definicija	ADHD-RS (delež populacije z izboljšanjem)	CGI-I definicija	CGI-I (delež populacije z izboljšanjem)	Izstopi iz raziskav - vsi razlogi	Izstopi iz raziskav - neželeni učinki	Vir
		[%]				(delež populacije)	(delež populacije)	
Kelsey 2004	ATX Placebo	25	79 od 126 20 od 60	CGI-S: ni znakov ali komaj zaznavni znaki bolezni	34 od 126 3 od 60	26 od 133 17 od 64	6 od 133 1 od 64	59
Kemner 2005	ATX MPH MR	25	294 od 428 622 od 776	zelo veliko izboljšanje in veliko izboljšanje	226 od 428 532 od 776	NP	26 od 473 41 od 850	60
Kratochvil 2002	ATX MPH IR	NP	NP	NP	NP	66 od 184 19 od 44	10 od 184 5 od 44	61
Kratochvil 2011	ATX Placebo	NP	NP	zelo veliko izboljšanje in veliko izboljšanje	17 od 43 11 od 49	8 od 44 10 od 49	0 od 44 3 od 49	62
Lin 2013	MPH MR Placebo	NP	NP	NP	NP	6 od 26 12 od 63	3 od 26 3 od 63	63
Martenyi 2009	ATX Placebo	25	52 od 72 16 od 33	NP	NP	5 od 72 1 od 33	1 od 72 0 od 33	64
Michelson 2001	ATX Placebo	NP	NP	NP	NP	37 od 213 12 od 84	7 od 213 0 od 84	65

Avtor leto objave	Intervencija	ADHD-RS definicija	ADHD-RS (delež populacije z izboljšanjem)	CGI-I definicija	CGI-I (delež populacije z izboljšanjem)	Izstopi iz raziskav - vsi razlogi (delež populacije)	Izstopi iz raziskav - neželeni učinki (delež populacije)	Vir
Michelson 2002	ATX Placebo	25	50 od 84 26 od 83	CGI-S: ni znakov ali komaj zaznavni znaki bolezni	24 od 84 8 od 83	12 od 85 11 od 86	2 od 85 1 od 86	66
Montoya 2009	ATX Placebo	25	63 od 100 11 od 51	CGI-S: ni znakov ali komaj zaznavni znaki bolezni	40 od 100 5 od 51	6 od 100 3 od 51	0 od 100 0 od 51	67
Newcorn 2008	ATX MPH MR Placebo	40	95 od 213 118 od 211 16 od 68	NP	NP	36 od 222 40 od 220 17 od 74	5 od 222 2 od 220 2 od 74	68
Shang 2015	ATX MPH MR	NP	NP	NP	NP	16 od 80 14 od 80	2 od 80 3 od 80	69
Shire 2015	LDX MPH MR Placebo	NP	NP	zelo veliko izboljšanje in veliko izboljšanje	171 od 210 154 od 216 53 od 106	37 od 218 33 od 219 13 od 110	15 od 218 14 od 219 1 od 110	70
Spencer (1) 2002	ATX Placebo	25	41 od 64 15 od 61	NP	NP	16 od 65 15 od 62	NP	34
Spencer (2) 2002	ATX Placebo	25	37 od 63 24 od 60	NP	NP	11 od 64 17 od 62	NP	34

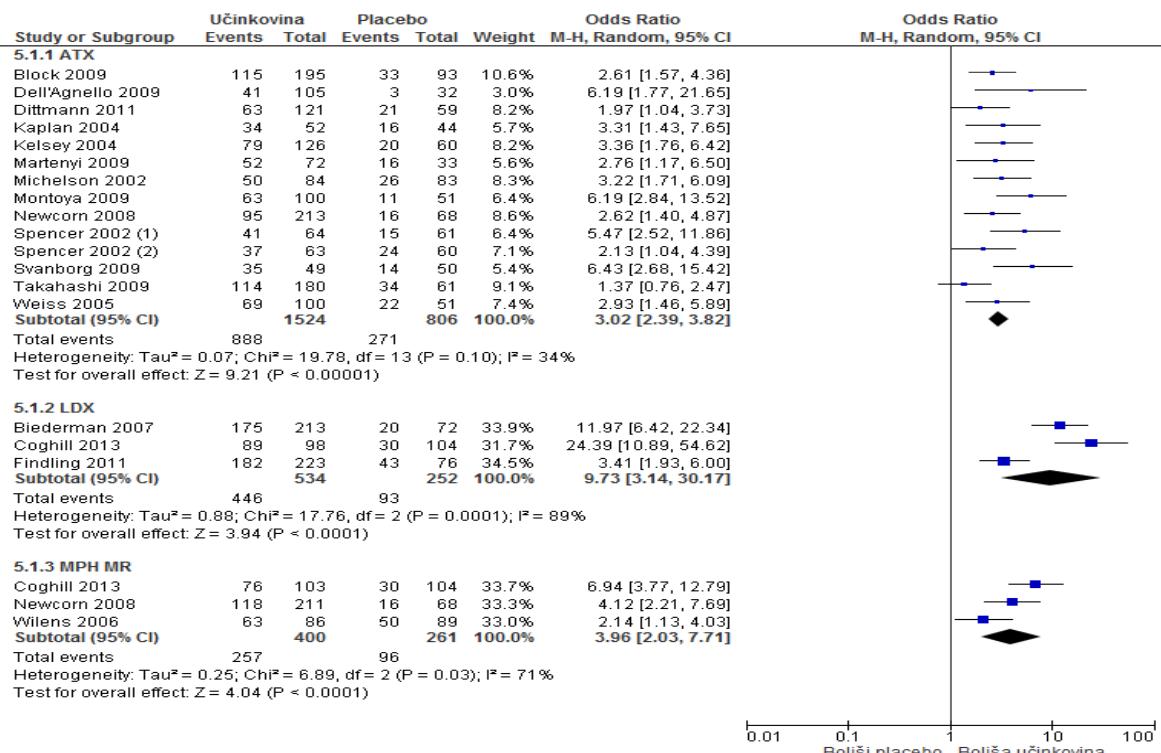
Avtor leto objave	Intervencija	ADHD-RS definicija	ADHD-RS (delež populacije z izboljšanjem)	CGI-I definicija	CGI-I (delež populacije z izboljšanjem)	Izstopi iz raziskav - vsi razlogi (delež populacije)	Izstopi iz raziskav - neželeni učinki (delež populacije)	Vir
Steele 2006	MPH IR MPH MR	SNAP IV: NP	12 od 73 31 od 70	zelo veliko izboljšanje in veliko izboljšanje	45 od 73 57 od 69	12 od 74 12 od 73	2 od 73 6 od 72	71
Svanborg 2009	ATX Placebo	25	35 od 49 14 od 50	NP	NP	0 od 49 0 od 50	0 od 49 0 od 50	72
Takahashi 2009	ATX Placebo	25	114 od 180 34 od 61	NP	NP	10 od 183 1 od 62	2 od 183 0 od 62	33
Wang 2007	ATX MPH IR	40	123 od 162 133 od 164	NP	NP	26 od 164 14 od 166	18 od 164 6 od 166	73
Wehmeier 2011	ATX Placebo	NP	NP	NP	NP	9 od 63 11 od 62	2 od 63 3 od 62	74
Weiss 2005	ATX Placebo	20	69 od 100 22 od 51	NP	NP	17 od 101 4 od 52	6 od 101 0 od 52	75
Wigal 2004	MPH IR Placebo	NP	NP	zelo veliko izboljšanje in veliko izboljšanje	20 od 41 8 od 37	6 od 46 5 od 42	2 od 46 2 od 42	76

Avtor letobjave	Intervencija	ADHD-RS definicija	ADHD-RS (delež populacije z izboljšanjem)	CGI-I definicija	CGI-I (delež populacije z izboljšanjem)	Izstopi iz raziskav - vsi razlogi (delež populacije)	Izstopi iz raziskav - neželeni učinki (delež populacije)	Vir
Wilens 2006	MPH MR Placebo	30	63 od 86 50 od 89	zelo veliko izboljšanje in veliko izboljšanje	44 od 85 27 od 87	16 od 87 28 od 90	0 od 87 1 od 90	77
Wolraich 2001	MPH IR MPH MR Placebo	NP	NP	zelo veliko izboljšanje in veliko izboljšanje	34 od 72 28 od 60 10 od 60	13 od 94 15 od 94 43 od 89	1 od 94 1 od 94 1 od 89	78
Yildiz 2010	ATX MPH MR	T-DSM IV: 40	4 od 11 7 od 11	zelo veliko izboljšanje in veliko izboljšanje	7 od 11 10 od 12	3 od 14 1 od 12	NP	79

ADHD = motnja pozornosti s hiperaktivnostjo; ADHD-RS = ocenjevalna lestvica ADHD; ATX = atomoksetin; CGI-S = lestvica za oceno globalnega kliničnega vtisa – resnost bolezni; CGI-I = lestvica za oceno globalnega kliničnega vtisa – izboljšanje znakov; BUP = bupropion; LDX = lisdeksamfetamin; MPH IR = metilfenidat v obliki s takojšnjim sproščanjem; MPH MR = metilfenidat v obliki s prirejenim sproščanjem; NP = ni podano; SNAP IV = ocenjevalna lestvica SNAP, 4. izdaja; T-DSM IV: Turgayeva ocenjevalna lestvica po DSM IV, 4. izdaja.

Priloga F.: Drevesni diagrami metaanaliz (Review Manager)

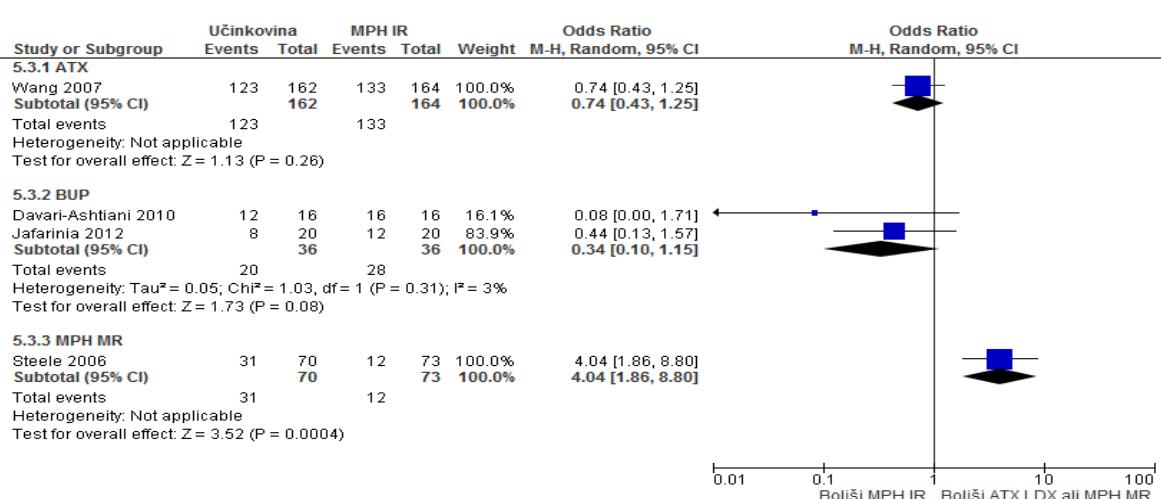
F.1: Vrednotenje učinkovitosti (izid ADHD-RS), primerjava ATX, LDX in MPH MR proti placebou.



ATX = atomoksetin; Cl = interval zaupanja; LDX = lisdeksamfetamin; M-H = Mantel-Haenszelova metoda; MPH MR = metilfenidat v obliki s prirejenim sproščanjem.

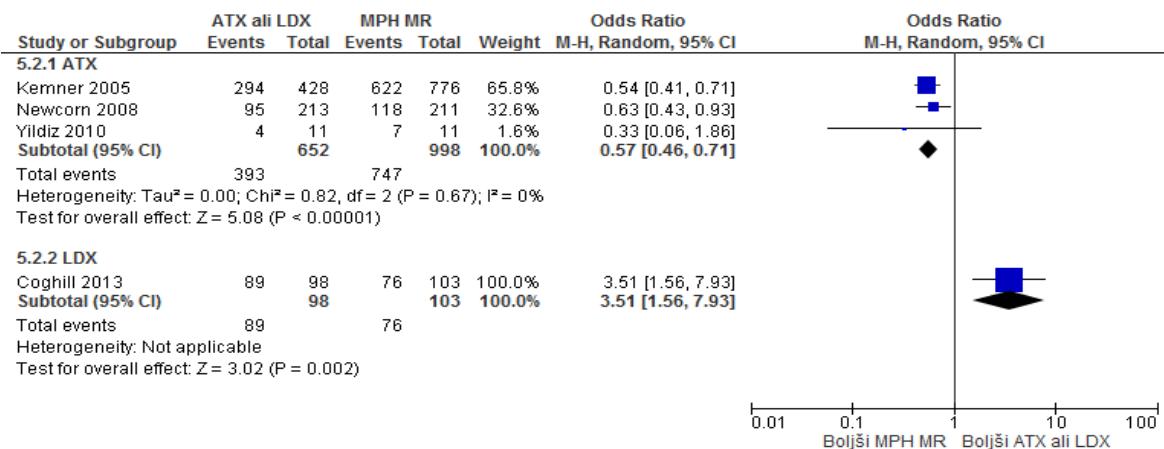
Spencer (1): raziskava 1 v prispevku Spencer 2002.
Spencer (2): raziskava 2 v prispevku Spencer 2002.

F.2: Vrednotenje učinkovitosti (izid ADHD-RS), primerjava ATX, BUP in MPH MR proti MPH IR.



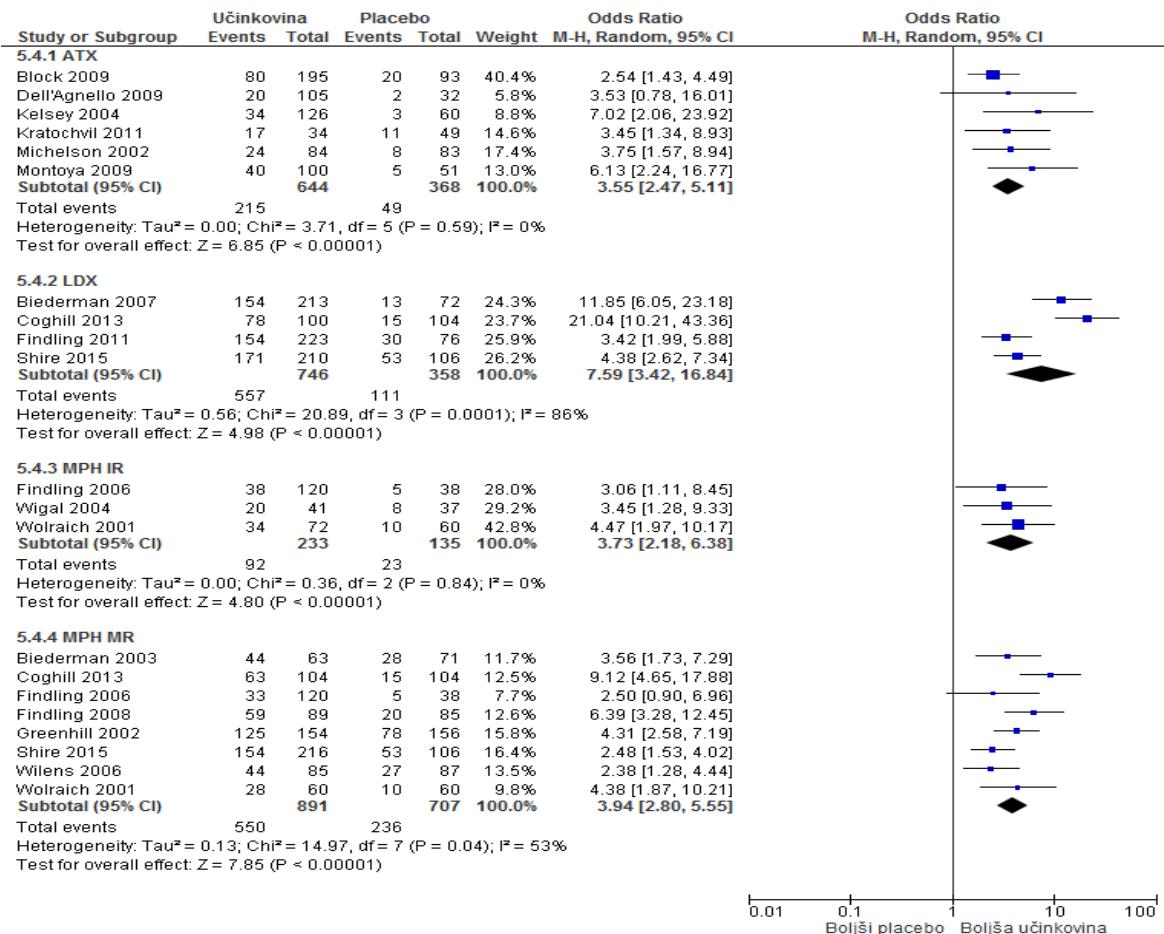
ATX = atomoksetin; BUP = bupoprion; Cl = interval zaupanja; M-H = Mantel-Haenszelova metoda; MPH IR = metilfenidat v oblikah s takojšnjim sproščanjem; MPH MR = metilfenidat v oblikah s prirejenim sproščanjem.

F.3: Vrednotenje učinkovitosti (izid ADHD-RS), primerjava ATX in LDX proti MPH MR.



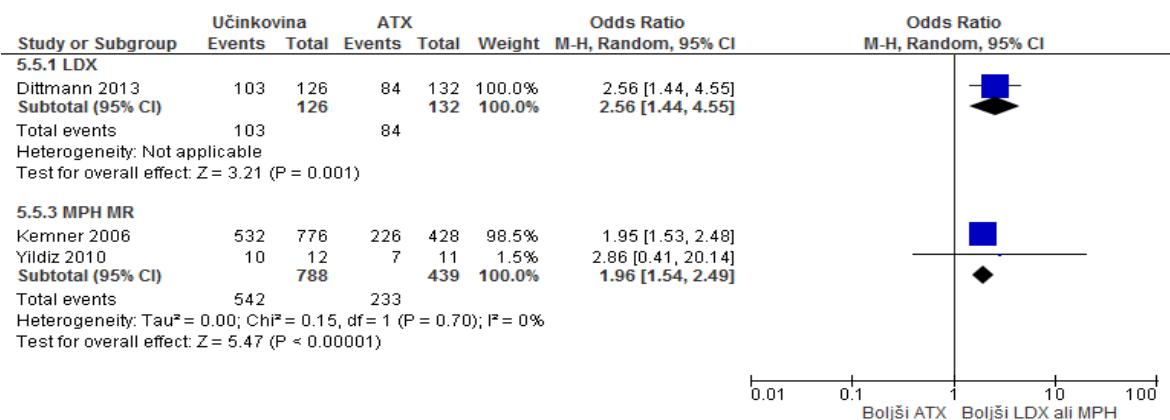
ATX = atomoksetin; Cl = interval zaupanja; LDX = lisdeksamfetamin; M-H = Mantel-Haenszelova metoda; MPH MR = metilfenidat v obliki s prirejenim sproščanjem.

F.4: Vrednotenje učinkovitosti (izid CGI-I), primerjava ATX, LDX, MPH IR in MPH MR proti placebo.



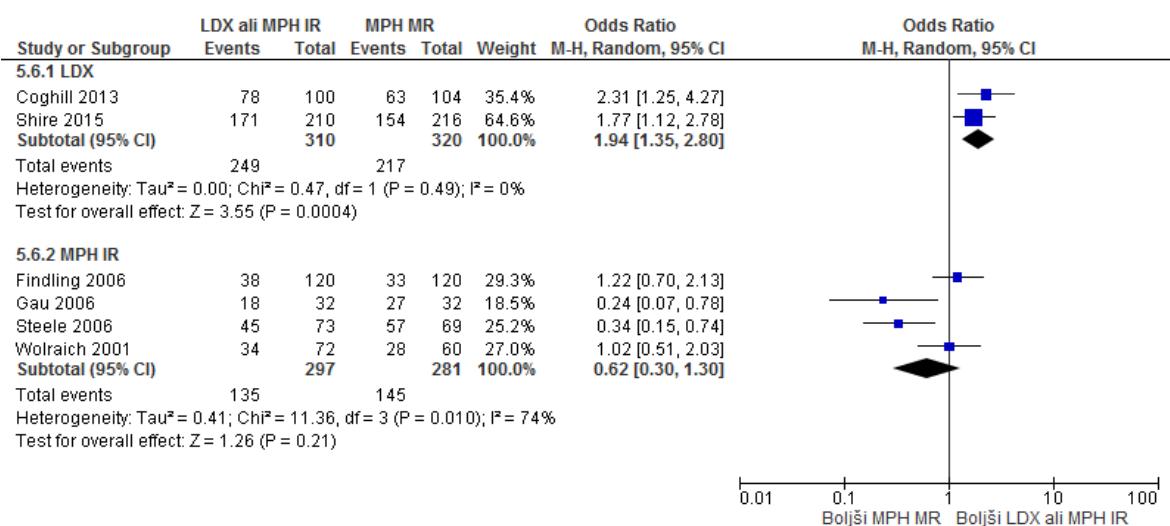
ATX = atomoksetin; Cl = interval zaupanja; LDX = lisdeksamfetamin; M-H = Mantel-Haenszelova metoda; MPH IR = metilfenidat v obliki s takojšnjim sproščanjem; MPH MR = metilfenidat v obliki s prirejenim sproščanjem.

F.5: Vrednotenje učinkovitosti (izid CGI-I), primerjava LDX in MPH MR proti ATX.



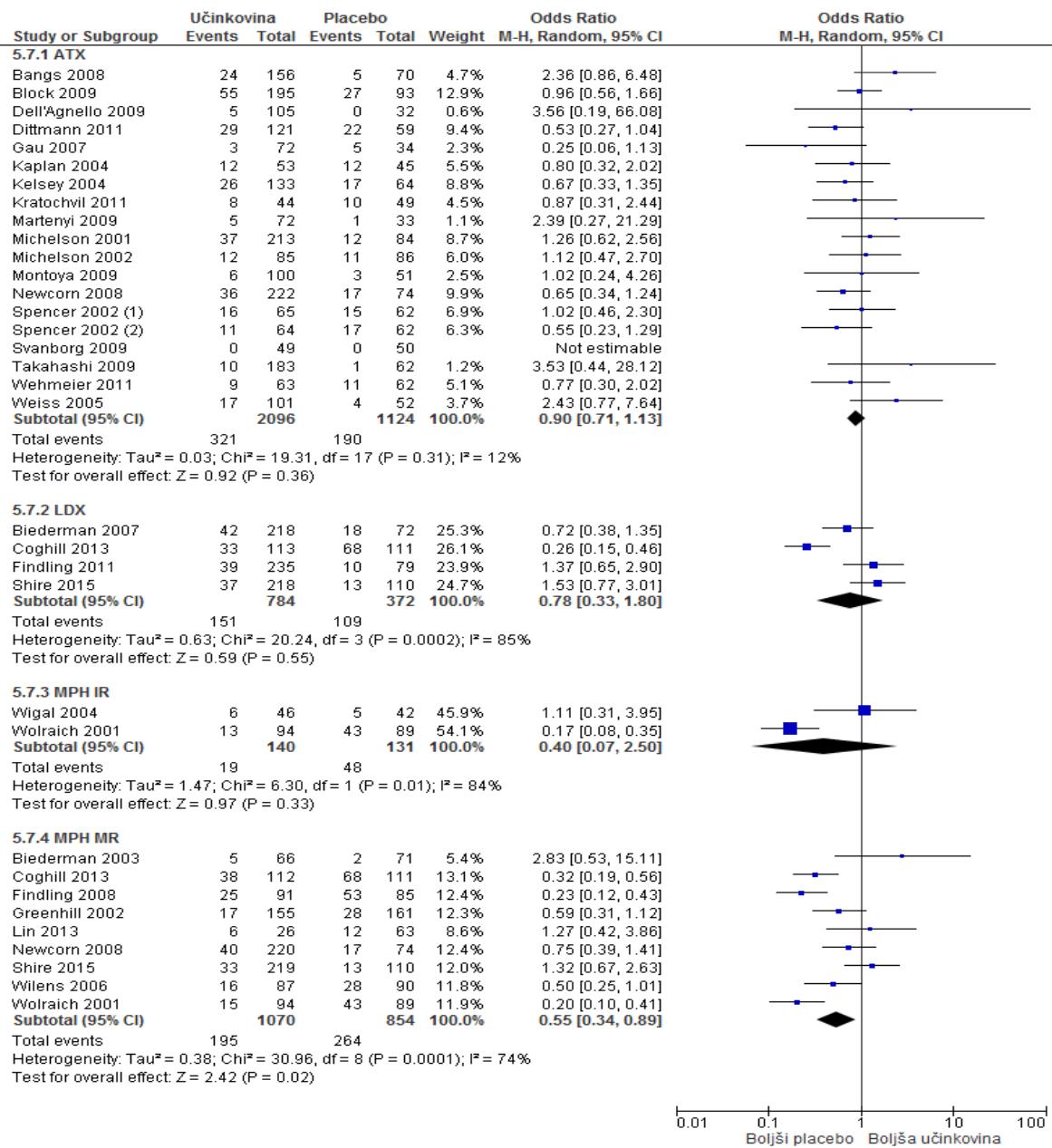
ATX = atomoksetin; Cl = interval zaupanja; LDX = lisdeksamfetamin; M-H = Mantel-Haenszelova metoda; MPH MR = metilfenidat v obliki s prirejenim sproščanjem.

F.6: Vrednotenje učinkovitosti (izid CGI-I), primerjava LDX in MPH IR proti MPH MR.



Cl = interval zaupanja; LDX = lisdeksamfetamin; M-H = Mantel-Haenszelova metoda; MPH IR = metilfenidat v obliki s takojšnjim sproščanjem; MPH MR = metilfenidat v obliki s prirejenim sproščanjem.

F.7: Vrednotenje varnosti (izstop iz raziskave zaradi kakršnegakoli razloga), primerjava ATX, LDX, MPH IR in MPH MR proti placebou.

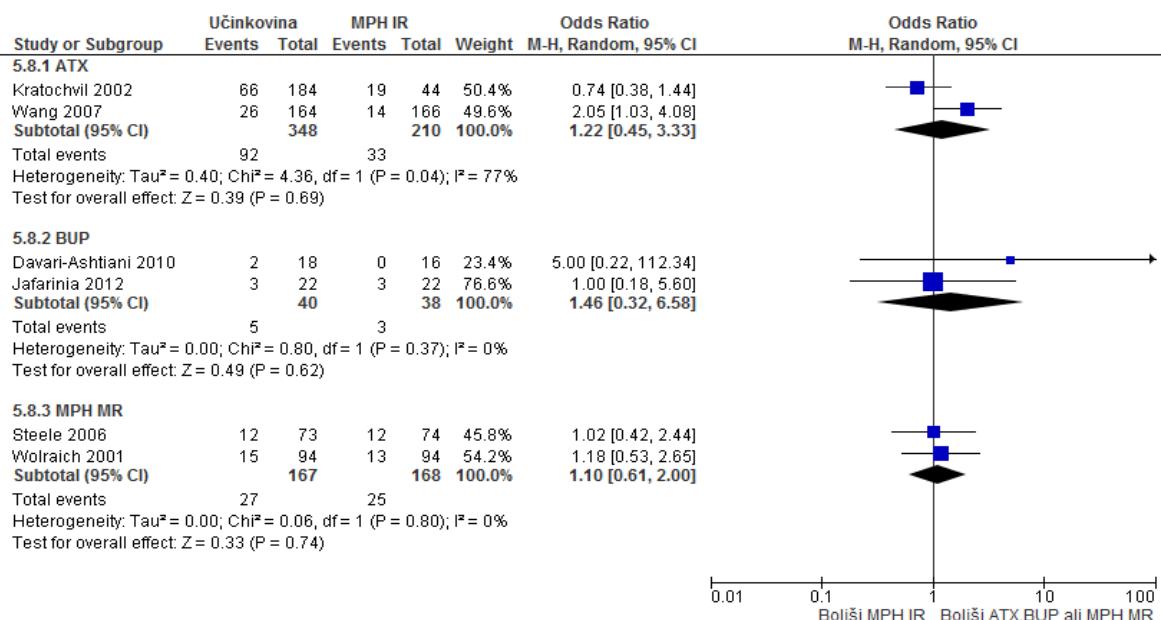


ATX = atomoksetin; CI = interval zaupanja; LDX = lisdeksamfetamin; M-H = Mantel-Haenszelova metoda; MPH IR = metilfenidat v obliku s takojšnjim sproščanjem; MPH MR = metilfenidat v obliku s prirejenim sproščanjem; Not estimable = ni mogoče oceniti.

Spencer (1): raziskava 1 v prispevku Spencer 2002.

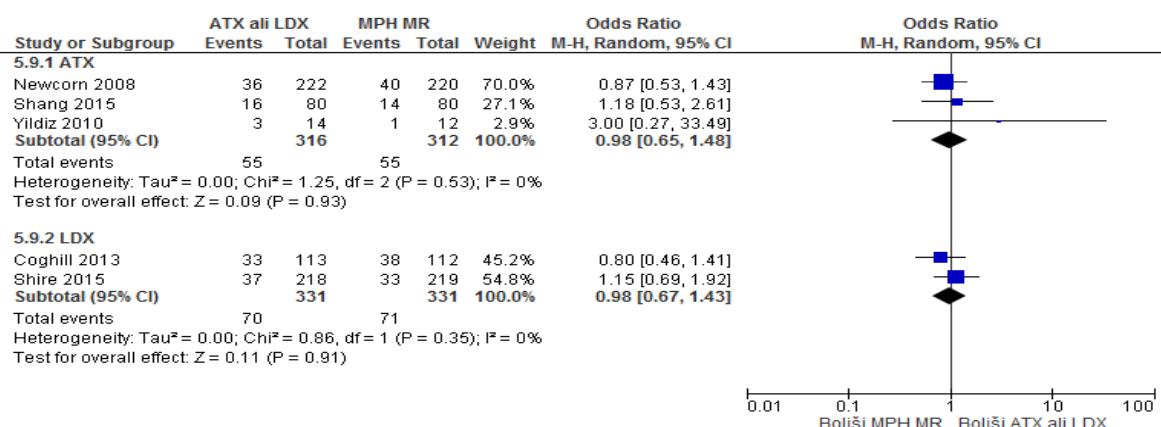
Spencer (2): raziskava 2 v prispevku Spencer 2002.

F.8: Vrednotenje varnosti (izstop iz raziskave zaradi kakršnegakoli razloga), primerjava ATX, BUP in MPH MR proti MPH IR.



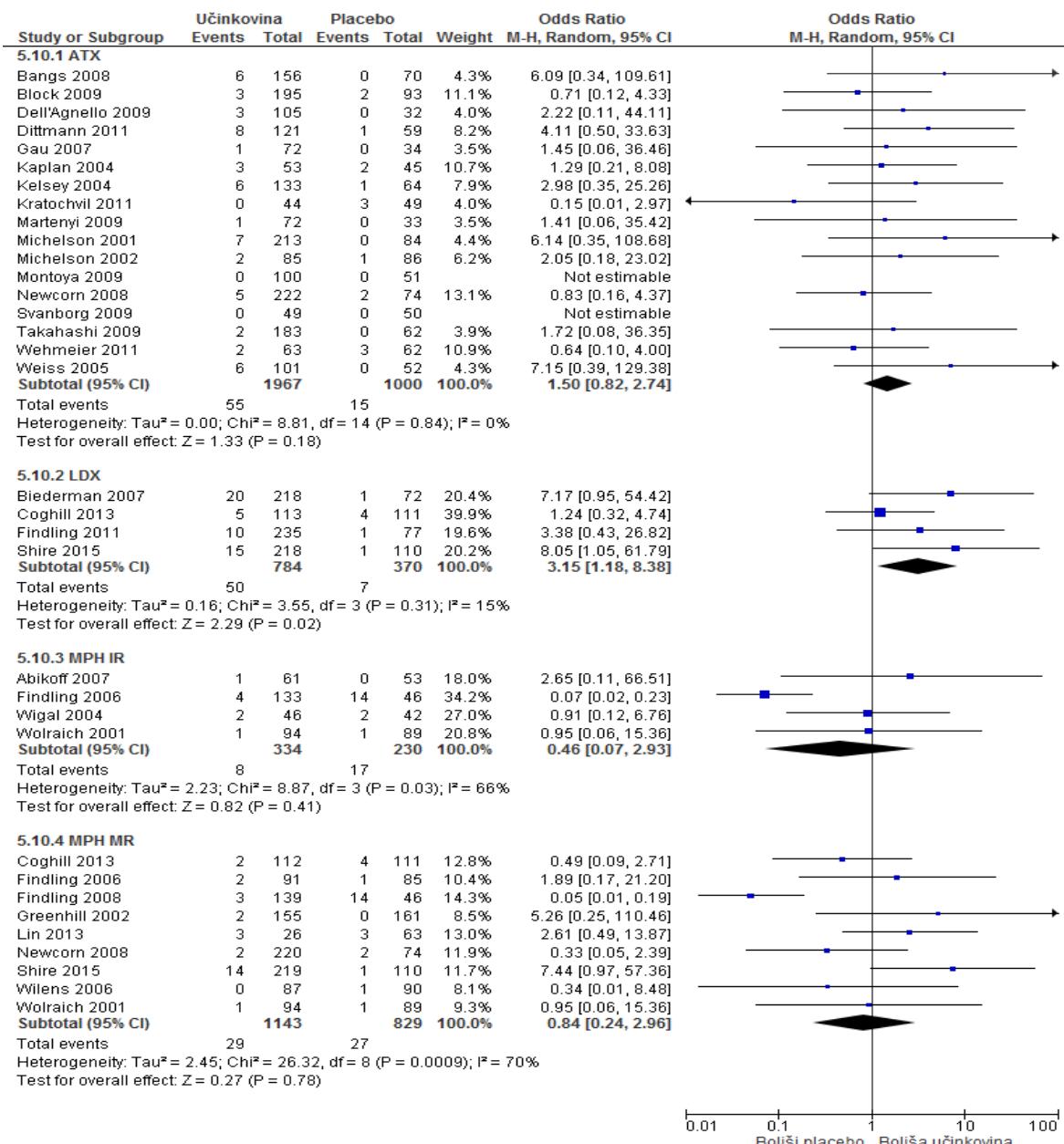
ATX = atomoksetin; BUP = bupropion; CI = interval zaupanja; M-H = Mantel-Haenszelova metoda; MPH IR = metilfenidat v obliki s takojšnjim sproščanjem; MPH MR = metilfenidat v obliki s prirejenim sproščanjem.

F.9: Vrednotenje varnosti (izstop iz raziskave zaradi kakršnegakoli razloga), primerjava ATX in LDX proti MPH MR.



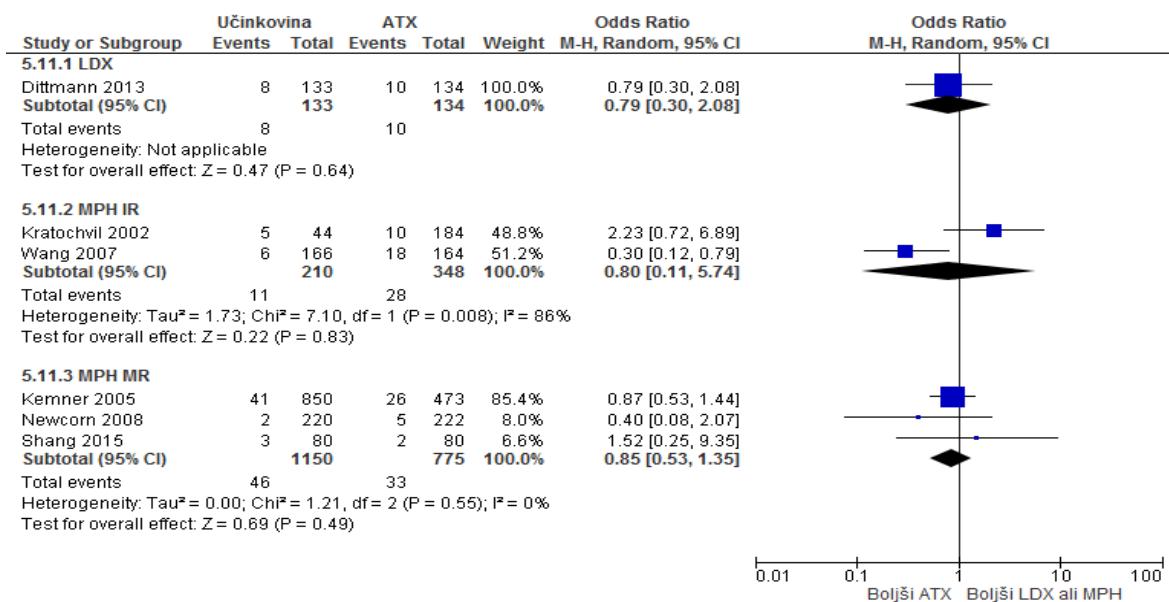
ATX = atomoksetin; CI = interval zaupanja; LDX = lisdeksamfetamin; M-H = Mantel-Haenszelova metoda; MPH MR = metilfenidat v obliki s prirejenim sproščanjem.

F.10: Vrednotenje varnosti (izstop iz raziskave zaradi neželenih učinkov), primerjava ATX, LDX, MPH IR in MPH MR proti placebo.



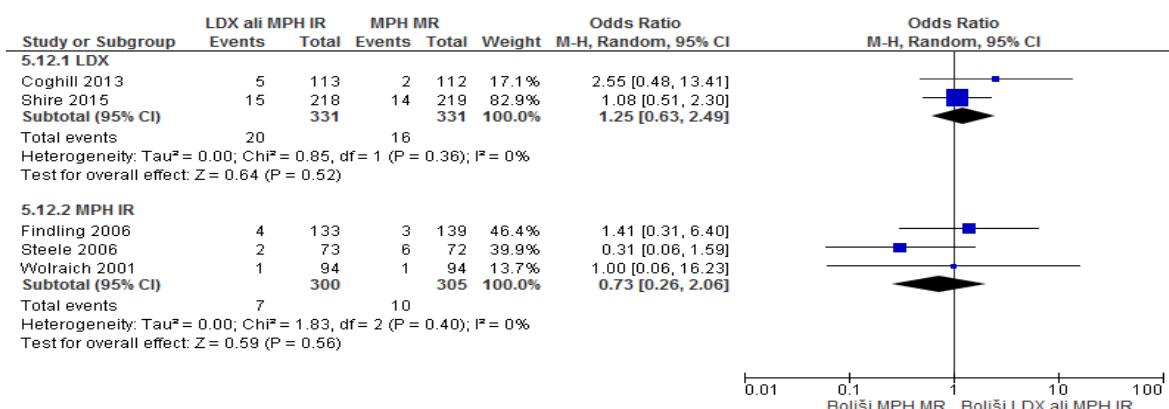
ATX = atomoksetin; CI = interval zaupanja; LDX = lisdeksamfetamin; M-H = Mantel-Haenszelova metoda; MPH IR = metilfenidat v obliku s takojšnjim sproščanjem; MPH MR = metilfenidat v obliku s prirejenim sproščanjem; not estimable = ni mogoče oceniti.

F.11: Vrednotenje varnosti (izstop iz raziskave zaradi neželenih učinkov), primerjava LDX, MPH IR, MPH MR proti ATX.



ATX = atomoksetin; CI = interval zaupanja; LDX = lisdeksamfetamin; M-H = Mantel-Haenszelova metoda; MPH IR = metilfenidat v obliku s takojšnjim sproščanjem; MPH MR = metilfenidat v obliku s prirejenim sproščanjem.

F.12: Vrednotenje varnosti (izstop iz raziskave zaradi neželenih učinkov), primerjava LDX in MPH IR proti MPH MR.



CI = interval zaupanja; LDX = lisdeksamfetamin; M-H = Mantel-Haenszelova metoda; MPH IR = metilfenidat v obliku s takojšnjim sproščanjem; MPH MR = metilfenidat v obliku s prirejenim sproščanjem.