

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

ANDREJ ROZMAN  
MAGISTRSKA NALOGA  
ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2018

Univerza v *Ljubljani*

Fakulteta *za farmacijo*



ANDREJ ROZMAN

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

A NETWORK META-ANALYSIS OF DRUG TREATMENTS USED FOR  
ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER IN ADULTS

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2018

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

#### *ZAHVALA*

*Zahvaljujem se izr. prof. dr. Igorju Locatelliju, mag. farm. za vso pomoč pri izdelavi magistrske naloge, za strokovne nasvete, vodenje, potrpežljivost in odzivnost. Hvala tudi za prijaznost.*

*Zahvala tudi Alenki in staršem za vso podporo na tej poti.*

#### IZJAVA

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

Ljubljana, 2018

Andrej Rozman

Predsednica komisije: prof. dr. Marija Bogataj

Član komisije: doc. dr. Nace Zidar

# VSEBINA

POVZETEK .....	iii
ABSTRACT .....	iv
SEZNAM OKRAJŠAV .....	v
1 UVOD.....	1
1.1 Motnje pozornosti s hiperaktivnostjo .....	1
1.2 Smernice za zdravljenje ADHD .....	1
1.3 Farmakokinetika učinkovin .....	2
1.4 Pregled dosedanjih metaanaliz.....	5
1.5 Mrežna metaanaliza (angl. network meta analysis – NMA ali mixed treatment comparison – MTC).....	6
2 NAMEN DELA.....	10
3 METODE .....	11
3.1 Sistematični pregled.....	11
3.1.1 Iskalni profil .....	11
3.1.2 Vključitveni in izključitveni kriteriji .....	12
3.1.3 Vrednoteni izidi zdravljenja in vprašalniki .....	13
3.2 Metaanaliza s programom Review Manager .....	14
3.3 Mrežna metaanaliza s programom OpenBugs .....	18
3.3.1 Model naključnih učinkov z logaritemsko normalno porazdelitvijo za zvezno spremenljivko .....	19
3.3.2 Model naključnih učinkov z binomsko porazdelitvijo za dihotomne spremenljivke .....	20
3.3.3 Standardizacija vhodnih podatkov.....	21
3.3.4 Preverjanje skladnosti ali node splitting oz. full data analysis .....	22
4 REZULTATI .....	24
4.1 Sistematični pregled.....	24
4.2 Ekstrahirani podatki.....	24
4.3 Vrednotenje učinkovitosti in varnosti.....	25
4.3.1 Rezultati za vrednotenje učinkovitosti za izid ADHD-RS .....	28
4.3.1.1 Neposredne primerjave s placebom z uporabo programov Review Manager in OpenBUGS za izid ADHD-RS .....	29

4.3.1.2	Mrežna metaanaliza s programom OpenBUGS za izid ADHD-RS.....	31
4.3.1.3	Preverjanje skladnosti za izid ADHD-RS .....	33
4.3.2	Rezultati za vrednotenje učinkovitosti za izid CGI.....	35
4.3.2.1	Neposredne primerjave s placebom z uporabo programov Review Manager in OpenBUGS za izid CGI.....	36
4.3.2.2	Mrežna metaanaliza s programom OpenBUGS za izid CGI.....	38
4.3.2.3	Preverjanje skladnosti za izid CGI.....	40
4.3.3	Rezultati za vrednotenje varnosti za izid predčasnega izstopa iz raziskav zaradi neželenih učinkov (AE - adverse effects).....	42
4.3.3.1	Neposredne primerjave s placebom z uporabo programov Review Manager in OpenBUGS za izid predčasnega izstopa iz raziskav zaradi neželenih učinkov	42
4.3.3.2	Mrežna metaanaliza s programom OpenBUGS za izid predčasnega izstopa iz raziskav zaradi neželenih učinkov.....	45
4.3.3.3	Preverjanje skladnosti za izid predčasnega izstopa iz raziskav zaradi neželenih učinkov .....	47
5	RAZPRAVA.....	49
5.1	Sistematični pregled.....	49
5.2	Mrežna metaanaliza za vrednotenje učinkovitosti za izid ADHD-RS.....	49
5.3	Mrežna metaanaliza za vrednotenje učinkovitosti za izid CGI .....	51
5.4	Mrežna metaanaliza za vrednotenje varnosti za izid AE.....	52
5.5	Omejitve.....	54
6	SKLEPI.....	55
7	LITERATURA .....	56
8	PRILOGE .....	i
	Priloga A: OpenBugs specifikacije modelov.....	i

## POVZETEK

**Uvod:** ADHD je kratica za motnjo pozornosti s hiperaktivnostjo (angl. attention deficit hyperactivity disorder), ki sodi v skupino vedenjskih in čustvenih motenj. Gre za nevropsihiatrično motnjo, kjer je bolnik nemiren, nesposoben usmerjene pozornosti in izpolnjevanja navodil. Bolezen se običajno pojavi v otroštvu in se nadaljuje v odraslo dobo.

**Namen:** Namen magistrske naloge je pregledati obstoječo literaturo s sistematičnim pregledom in z mrežno metaanalizo, oceniti učinkovitost in varnost učinkovin atomoksetin (ATX), bupropion (BUP), lisdexamfetamin (LDX), zmes soli amfetamina (MAS) in metilfenidat (MPH) za zdravljenje ADHD pri odraslih.

**Materiali in metode:** Sistematični pregled literature smo naredili s pomočjo podatkovnih baz MEDLINE, The Cochrane Library, Clinical Trials Register in ClinicalTrials.gov. Za vključitvene kriterije smo upoštevali, da so morale biti klinične raziskave randomizirane, vzporedno kontrolirane, vrednotiti zdravljenje z zdravili, trajati vsaj dva tedna in udeleženci so morali biti starejši od 17 let. Dvojno slepe so morale biti samo tiste raziskave, ki so bile kontrolirane s placebom. Za analizo učinkovitosti smo izbrali izida ADHD-RS (attention deficit hyperactivity disorder rating scale) in CGI (clinical global impression), za vrednotenje varnosti pa smo beležili delež oseb, ki so predčasno zapustile raziskave zaradi neželenih učinkov. Za izid ADHD-RS smo uporabili zvezno spremenljivko in učinek ovrednotili s standardizirano razliko povprečij (SMD), za izid CGI in vrednotenje varnosti smo uporabili dihotomno spremenljivko in razmerje obojev (OR). S programom Review Manager 5.3 smo izvedli metaanalizo z neposrednimi primerjavami. Mrežno metaanalizo smo izvedli s programom OpenBUGS 3.2.3, kjer smo ovrednotili vse neposredne in posredne primerjave.

**Rezultati:** V mrežno metaanalizo smo vključili 31 kliničnih raziskav za vrednotenje učinkovitosti in varnosti. Za izid ADHD-RS smo imeli 30 kliničnih raziskav in na osnovi mrežnega modela metaanalize smo ugotovili, da je najbolj učinkovit metilfenidat s takojšnjim sproščanjem (IR-MPH). Po učinkovitosti so sledile učinkovine LDX na drugem mestu, BUP, MAS, metilfenidat s prirejenim sproščanjem (MR-MPH) in na zadnjem mestu ATX. Za izid CGI smo imeli 23 kliničnih raziskav, kjer smo vrednotili učinkovitost in dobili podobne rezultate kot pri izidu ADHD-RS. Najučinkovitejši je bil IR-MPH, na drugem mestu LDX, sledili so MAS, BUP, MR-MPH in na zadnjem mestu ATX. Varnost smo vrednotili z deležem oseb, ki so predčasno zapustile raziskave zaradi neželenih učinkov. Pridobili smo 27 kliničnih raziskav in z mrežno metaanalizo ugotovili, da ima največjo verjetnost za predčasen izstop iz kliničnih raziskav zaradi neželenih učinkov učinkovina IR-MPH. Sledile so učinkovine MAS, LDX, MR-MPH. Najmanjša verjetnost za predčasno zapustitev raziskave je bila pri učinkovini ATX. Za BUP nismo uspeli dokazati, da je delež ljudi, ki so zapustili raziskave zaradi neželenih učinkov, statistično signifikantno različen od placeba.

**Zaključek:** Najučinkovitejši izmed učinkovin je bil IR-MPH, najmanj pa je ATX, vendar še vedno statistično značilno bolj učinkovit v primerjavi s placebom. Najmanj verjetnosti za predčasen izstop iz raziskav zaradi neželenih učinkov je imel ATX, največjo verjetnost pa IR-MPH. Za BUP nismo uspeli dokazati, da ima statistično značilno manj verjetnosti za predčasno zapustitev raziskave kot placebo.

**Ključne besede:** ADHD, mrežna metaanaliza, metaanaliza, učinkovitost, varnost, odrasli

## ABSTRACT

**Background:** ADHD is an acronym for attention deficit hyperactivity disorder that is classified into a group of behavioral and emotional disorders. It is a neuropsychiatric disorder where the patient is restless and unable to follow instructions or pay attention to things. The disease usually occurs in childhood and continues into adulthood.

**Objectives:** Our aim was to review existing literature and most recent trials by systematic screening and network meta-analysis, to evaluate the efficacy and safety of atomoxetine (ATX), bupropione (BUP), lisdexamfetamine (LDX), mixed amphetamine salts (MAS), and methylphenidate (MPH) for the treatment of ADHD in adults.

**Materials and methods:** A systematic review of the literature was done using MEDLINE databases and The Cochrane Library, Clinical Trials Register and ClinicalTrials.gov. For inclusion criteria we considered that clinical trials had to be randomized, controlled in parallel, the treatment had to be evaluated with medication, they had to last at least two weeks and participants had to be older than 17 years. The trials that were controlled by placebo had to be double blind. For the analysis of efficacy we selected the outcome of ADHD-RS (attention deficit hyperactivity disorder rating scale) and CGI (clinical global impression), and for the evaluation of safety we recorded the proportion of people who left the research early because of adverse effects. For the outcome of ADHD-RS we used the federal variable and evaluated the effect by standardized average difference (SMD), for the CGI outcome and safety evaluation we used the dichotomous variable and the relationship of outcomes (OR). With the Review Manager 5.3 program we performed meta-analysis with direct comparisons. Network meta-analysis was carried out with OpenBUGS 3.2.3, where we evaluated all direct and indirect comparisons.

**Results:** We included 31 clinical studies in our network meta-analysis to evaluate efficacy and safety of different treatments. For the outcome of ADHD-RS we had 30 clinical trials. Based on the network model of meta-analysis we have found that the most effective is methylphenidate with immediate release (IR-MPH). LDX active ingredients were the second most effective, after them were BUP, MAS MR-MPH and ATX as the least effective. For the outcome of CGI we used 23 clinical trials and after evaluating the efficacy we obtained similar results as in the outcome of ADHD-RS. The most effective was the IR-MPH, the second most effective was LDX, followed by MAS, BUP, MR-MPH and ATX as the least effective. Safety was evaluated with the proportion of people who left the study prematurely due to side effects. We obtained 27 clinical trials. From our network meta-analysis we learned that the active substance IR-MPH has the highest likelihood of early withdrawal from clinical trials due to adverse effects. Next followed the ingredients of MAS, LDX and MR-MPH. The active substance ATX had the lowest likelihood of early withdrawal from clinical trials. For BUP we could not prove that the safety outcome was statistically significantly different from placebo.

**Conclusion:** The most effective of the active ingredients was IR-MPH and the least effective was ATX, although still statistically significant more effective than placebo. ATX had the least probability of early withdrawal from studies due to adverse effects and IR-MPH had the greatest likelihood. For BUP we could not prove that it had statistically significantly less probability of early abandonment of the study than placebo.

**Key words:** ADHD, network meta-analysis, meta-analysis, efficacy, safety, adults

## **SEZNAM OKRAJŠAV**

ADHD	motnja pozornosti s hiperaktivnostjo (angl. attention deficit hyperactivity disorder or attention deficit disorder with hyperactivity)
ATX	atomoksetin
BUP	bupropion
IR-MPH	metilfenidat s takojšnjim sproščanjem (angl. immediate release methylphenidate)
IZ	interval zaupanja
DSM V	5. izdaja diagnostičnega in statističnega priročnika duševnih motenj
LDX	lisdeksamfetamin
LOR	logaritem razmerja obetov (angl. log odds ratio)
MAS	zmes soli amfetamina
MCMC	metoda Monte Carlo z Markovskimi verigami (angl. Markov chain Monte Carlo)
MEDLINE	spletna biomedicinska bibliografska baza (angl. Medical Literature Analysis and Retrieval System Online)
MD	povprečna razlika med začetnim in končnim seštevkom točk vprašalnika (angl. mean difference)
MPH	metilfenidat



MR-MPH	metilfenidat s prirejenim sproščanjem (angl. methylphenidate modified release)
MTC	mrežna metaanaliza (angl. mixed treatment comparison)
NMA	mrežna metaanaliza (angl. network meta analysis)
NICE	Britanski Nacionalni inštitut za odličnost v zdravstvu (angl. National Institute for Health and Care Excellence)
OR	razmerje obetov (angl. odds ratio)
P	placebo
RE	model z naključnimi učinki (angl. random-effects model)
SD	standardna deviacija (angl. standard deviation)
SE	standardna napaka (angl. standard error)
SMD	standardizirana razlika povprečij (angl. standardized difference of the means)

# 1 UVOD

## 1.1 Motnje pozornosti s hiperaktivnostjo

Motnja pozornosti s hiperaktivnostjo s kratico ADHD (angl. attention deficit/hyperactivity disorder) je bolezen, ki sodi v skupino vedenjskih in čustvenih motenj. Gre za nevropsihiatrično motnjo, ki vključuje težave kot so motnje pozornosti, hiperaktivnost in impulzivno vedenje. Bolezen se običajno pojavi v otroštvu in se nadaljuje v odraslo dobo, v tem primeru jo imenujemo odrasli ADHD (angl. Adult ADHD). Tiste osebe, ki so diagnosticirane v odrasli dobi, so imele bolezen že v otroštvu, a morda niso bile obravnavane pravočasno in tako niso dobile ustrezne terapije. Pri odraslih simptomi običajno niso tako jasni kot pri otrocih, hiperaktivnost se lahko z leti umiri, vendar težave z impulzivnostjo, nemirom in pozornostjo ne izzvenijo. Tipični simptomi so: neorganiziranost, nezmožnost načrtovanja, nezmožnost osredotočanja, hitra vzkipljivost in težave pri spopadanju s stresom. Točen vzrok bolezni ADHD še ni popolnoma raziskan, pomembno vlogo igrajo tako genetski kot okoljski dejavniki. Večjo verjetnost za razvoj bolezni imajo osebe, ki imajo v ožji družini psihološke bolezni, katerih matere so kadile ali uživale alkohol med nosečnostjo, osebe, ki so se rodile predčasno, ali osebe, ki so bile v otroštvu izpostavljene različnim toksinom (1).

## 1.2 Smernice za zdravljenje ADHD

Pri odraslih z ADHD smernice NICE (The National Institute for Health and Care excellence) (2) priporočajo kot prednostni pristop zdravljenje z zdravili pri zmernih ali hudih oblikah bolezni, razen če oseba izbere psihoterapevtski pristop ali odkloni zdravljenje. Prva izbira med zdravili sta metilfenidat (MPH) in lisdeksamfetamin (LDX), ki sta stimulant centralnega živčnega sistema. Zdravljenje običajno začnejo z metilfenidatom, v primeru da je ta neučinkovit ali nespremenljiv za pacienta, se v obdobju 6 tednov zdravilo zamenja za LDX. Obratno velja za tiste, ki so začeli z LDX, da v primeru neučinkovitosti preidejo na MPH. Na deksamfetamin preidejo tiste osebe, ki se odzivajo na LDX, vendar slabo prenašajo LDX dolgoročno. Atomoksetin je zdravilo drugega izbora in se priporoča osebam, ki se ne odzivajo na terapijo ali imajo neželene učinke pri zdravljenih MPH in LDX. Ameriške (3) in Kanadske smernice (4) podajajo še zdravila tretjega izbora: bupropion in triciklični antidepresivi (desipramin, klomipramin, nortriptilin), ter druge skupine učinkovin; modafinil, klonidin, gvanfacin, galantamin,

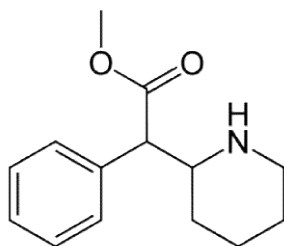
venlafaksin, reboksetin in duloksetin, ki se uporabljajo, kadar so stimulantni kontraindicirani, neučinkoviti ali nespremenljivi za pacienta. Kot nefarmakološki ukrep se lahko uvede samostojna ali podporna kognitivna vedenjska psihoterapija.

### 1.3 Farmakokinetika učinkovin

Farmakokinetika proučuje dogajanje zdravilne učinkovine v telesu, ki ga lahko opredelimo z okrajšavo LADME (angl.), L-liberation (sproščanje), A-absorption (absorpcija), D-distribution (porazdelitev), M-metabolism (presnova) in E-elimination (izločanje). Kratica LADME označuje procese v organizmu, na katere vplivajo lastnosti zdravilne učinkovine. Kadar se mora zdravilna učinkovina sprostiti iz neke farmacevtske oblike (tablete, kapsule), je zelo pomemben proces sproščanja, predvsem kadar govorimo o peroralnih trdnih farmacevtskih oblikah s prirejenim sproščanjem (5).

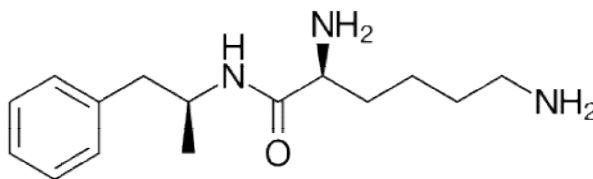
Metilfenidat (MPH) v Sloveniji najdemo pod imeni Concerta (6), Medikinet (7) (MR) (8) in Ritalin. Concerta je v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem, Medikinet obstaja v obliki kapsul s takojšnjim sproščanjem in prirejenim sproščanjem (MR), Ritalin pa je v obliki tablet s takojšnjim sproščanjem. Pri peroralni uporabi se metilfenidat hitro in skoraj popolnoma absorbira. V obliki s takojšnjim sproščanjem je največja plazemska koncentracija učinkovine ( $C_{max}$ ) dosežena po približno 1 do 2 urah. Povprečni razpolovni čas izločanja je čas, ki je potreben, da se izloči polovica učinkovine iz plazme in znaša 2 uri pri obliki s takojšnjim sproščanjem. Zdravilo Concerta v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem deluje tako, da se najprej raztopi obloga, v kateri je učinkovina, ki se absorbira takoj in doseže  $C_{max}$  po 1 do 2 urah. Nato se postopoma sprošča metilfenidat, ki se nahaja v dveh notranjih plasteh zdravila. To traja nekaj ur,  $C_{max}$  se doseže po 6 do 8 urah. S tem se izognemo nihanju med največjo in najmanjšo plazemsko koncentracijo, obseg absorpcije učinkovine pa je podoben, kot če bi vzeli zdravilo večkrat na dan v obliki s takojšnjim sproščanjem v enakem dnevnem odmerku. Biološka razpolovna doba metilfenidata je 3,5 ur pri zdravilu Concerta. Pri zdravilu Medikinet s prirejenim sproščanjem se najprej del zdravila, v katerem je učinkovina raztopi takoj.  $C_{max}$  doseže po 1 do 2 urah, po prehodu skozi želodec pa se sprosti del zdravila s prirejenim sproščanjem, ki doseže  $C_{max}$  po 4 do 6 urah. Količina metilfenidata, ki se absorbira pri zdravilu Medikinet s prirejenim sproščanjem, je primerljiva tistim, ki so v obliki takojšnjega

sproščanja in se jemljejo večkrat dnevno v enakem dnevnem odmerku. Biološka razpolovna doba je 3,2 ure pri zdravilu Medikinet v obliki s prirejenim sproščanjem.

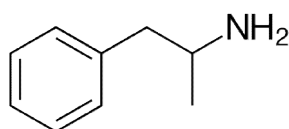


*Slika 1: Strukturna formula metilfenidata*

Za učinkovini lisdeksamfetamin (LDX) in zmes soli amfetamina (MAS) v Sloveniji ni registriranega nobenega zdravila. V tujini učinkovino LDX najdemo v zdravilu z imenom Elvanse (9), ki je v obliki kapsul s takojšnjim sproščanjem. Pri peroralnem jemanju kapsul je  $C_{max}$  dosežen po 1 uri, povprečni razpolovni čas izločanja pa je dosežen po 11 urah. MAS se v tujini trži pod imenom Adderall, ki je zmes amfetamina v ionizirani obliki; dekstroamfetaminijev sulfat, saharat in levoamfetaminijev sulfat in aspartat monohidrat. Zdravilo obstaja v obliki tablet s takojšnjim (Aderall) (10) in podaljšanim sproščanjem (Adderall XR) (11).  $C_{max}$  je za tablete s takojšnjim sproščanjem dosežen po 3 urah, za obliko s podaljšanim sproščanjem pa je  $C_{max}$  dosežen po 7 urah. Oblika s podaljšanim sproščanjem je načrtovana tako, da zagotavlja enak terapevtski učinek kot bi jemali zdravilo v obliki s takojšnjim sproščanjem večkrat na dan v enakem dnevnem odmerku. Povprečni razpolovni čas izločanja levoamfetamina je 9 do 11 ur, dekstroamfetamina pa 11 do 14 ur.

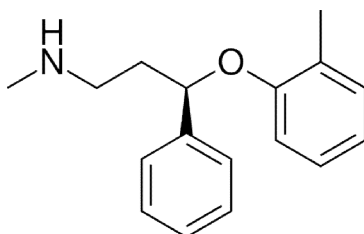


*Slika 2: Strukturna formula lisdeksamfetamina*



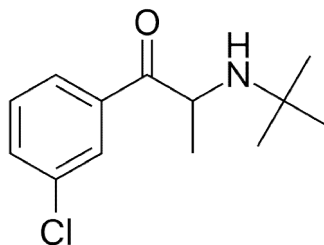
*Slika 3: Strukturna formula amfetamina*

Zdravilna učinkovina atomoksetin (ATX), ki se v Sloveniji trži pod imenom Strattera, obstaja samo v obliki kapsul s takojšnjim sproščanjem. Po peroralnem jemanju se učinkovina hitro in skoraj povsem absorbira ter dosega  $C_{max}$  po približno 1 do 2 uri po odmerjanju. Povprečni razpolovni čas izločanja je 3,6 ure pri pacientih z obsežnim metabolizmom in 21 ur pri tistih s slabim metabolizmom (12).



*Slika 4: Strukturna formula atomoksetina*

Učinkovina bupropion (BUP) je v Sloveniji registrirana pod imeni Bupropion Sandoz (13), Wellbutrin XR (14) in Zyban (15). Nobeno od teh zdravil v Sloveniji ni namenjeno zdravljenju ADHD, čeprav smo v tujih smernicah zasledili imena teh zdravil. Vsa tri zdravila so v obliki tablet s prirejenim sproščanjem. Največje plazemske koncentracije ( $C_{max}$ ) so dosežene 2,5 do 3 ure po zaužitju zdravila Zyban in približno 5 ur pri zdravilih Bupropion Sandoz in Wellbutrin XR v obliki s prirejenim sproščanjem. Bupropion se v telesu biotransformira v tri aktivne metabolite: hidroksibupropion ( $C_{max}$ = 7 ur za zdravili Bupropion Sandoz in Wellbutrin XR in 6 ur za zdravilo Zyban), treohidrobupropion ( $C_{max}$ = 8 ur za zdravili Bupropion Sandoz in Wellbutrin XR in 6 ur za zdravilo Zyban) eritrohidrobupropion ( $C_{max}$ = 8 ur za zdravili Bupropion Sandoz in Wellbutrin XR). Povprečni razpolovni čas izločanja bupropiona je 20 ur, pri aktivnih metabolitih pa: hidroksibupropion 20 ur, treohidrobupropion 37 ur in eritrohidrobupropion 33 ur.



*Slika 5: Strukturna formula bupropiona*

## 1.4 Pregled dosedanjih metaanaliz

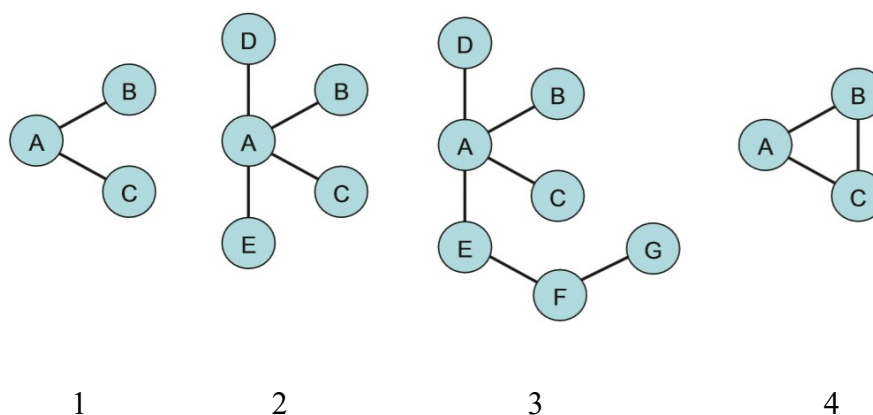
Pri sistematičnem pregledu smo našli 1 mrežno metaanalizo in 4 metaanalize, ki so ocenjevale učinkovitost in varnost učinkovin za zdravljenje ADHD pri odraslih. S pomočjo teh raziskav smo lahko kasneje interpretirali naše rezultate in jih primerjali, čeprav so se metode med seboj razlikovale. Bushe in sodelavci so leta 2016 (16) v mrežni metaanalizi s podobno metodologijo kot v naši nalogi, primerjali klinične raziskave učinkovin ATX, MR-MPH in placeba in vrednotili učinkovitost in varnost pri odraslih. Ugotovili so, da sta obe učinkovini statistično signifikantno učinkovitejši in manj varni od placeba, med učinkovinama pa razlike v učinkovitosti in varnosti niso dokazali. Maneeton in sodelavci so leta 2014 (17) v metaanalizi analizirali učinkovitost in varnost učinkovine LDX v primerjavi s placebom. V metaanalizo so vključili 5 raziskav in ugotovili, da je LDX statistično značilno učinkovitejši od placeba in primeren za terapijo pri odraslih z ADHD. Pri varnosti niso ugotovili razlike med LDX in placebom. Castells in sodelavci so leta 2011 (18) v metaanalizi primerjali in vrednotili učinkovitost MPH (v različnih oblikah sproščanja) glede na placebo. Ugotovili so, da je učinkovitost MPH s takojšnjim sproščanjem naraščala z odmerkom in da je učinkovina primerna za terapijo pri odraslih z ADHD. Faraone in sodelavci so leta 2010 (19) v metaanalizi primerjali učinkovitost stimulansov in nestimulansov, ki so jih razdelili v tri skupine: stimulansi z dolgim delovanjem (LDX, MAS-XR, MR-MPH), stimulansi s kratkim delovanjem (MAS, MPH, dekstroamfetamin) in nestimulansi (ATX, BUP, modafinil, paroksetin). Ugotovili so, da so stimulansi z dolgim delovanjem najbolj učinkoviti, ter da so stimulansi s kratkim delovanjem podobno učinkoviti. Najmanj učinkoviti so bili nestimulansi, vendar še vedno statistično značilno različno od placeba. Petar Lukič 2016 (20) je v okviru magistrske naloge na UL FFA v metaanalizi primerjal učinkovitost in varnost stimulansov (LDX, MAS, MPH) in ugotovil, da ima LDX proti placebo največji učinek. LDX sta po učinkovitosti sledili učinkovini MAS in MPH.

## 1.5 Mrežna metaanaliza (angl. network meta analysis – NMA ali mixed treatment comparison – MTC)

Za določitev najbolj primerne terapije se v medicini odločajo na osnovi kliničnih raziskav. V primeru, ko ni zadosti raziskav, ki bi neposredno primerjale učinkovitost različnih terapij, si pomagajo s posredno primerjavo različnih učinkovin. Sistematični pregledi randomiziranih kontroliranih kliničnih raziskav so osnova pri določanju smernic o zdravljenju v medicini. Veliko sistematičnih pregledov uporablja metaanalizo za združevanje kvantitativnih rezultatov številnih primerljivih raziskav. Večino novih zdravil v postopku registracije oziroma pridobitve licence v raziskavah primerjajo s placebom ali zdravilom izbora za določeno bolezen, ne primerjajo pa jih enega z drugim. V primeru, ko nimamo raziskav z direktno primerjavo želenih učinkovin, nam posredna primerjava nudi uporabne podatke o različnem delovanju teh intervencij. V primerih, ko imamo rezultate neposrednih primerjav, pa nam indirektne primerjave dodatno potrdijo oceno.

Z metaanalizo lahko ocenimo relativne terapevtske učinke med različnimi intervencijami. Mrežna metaanaliza klasični doda številne parne primerjave različnih učinkovin in tako nudi oceno relativnega učinka terapije (namen je oceniti relativne terapevtske učinke med različnimi intervencijami).

Mrežno metaanalizo lahko smatramo kot razširitev klasične metaanalize, ker vključuje številne različne parne primerjave preko številnih intervencij in tako omogoča številne primerjave terapij in tako nudi večje število rezultatov (21).



Slika 6: Primerjava med intervencijami

Slika 1 prikazuje mreže naraščajoče kompleksnosti, kjer je prikazana primerjava med različnimi učinkovinami (terapijami). Vsako vozlišče (A, B, C,...) predstavlja intervencijo, črta, ki vozlišče povezuje, pa predstavlja eno ali več randomiziranih kontroliranih kliničnih raziskav. Za vsako intervencijo, vključeno v mrežo, lahko določimo relativni terapevtski učinek glede na drugo intervencijo v mreži (21).

1 – V prvi shemi je intervencija B primerjana z intervencijo A v AB raziskavi ter intervencija C primerjana z A v AC raziskavi. Preko tega lahko naredimo indirektno primerjavo, kjer ocenimo relativni terapevtski učinek C proti B. A je lahko aktivno zdravilo ali placebo. Pomembno je, da so raziskave randomizirane, saj moramo upoštevati možne placebo učinke.

2 – V drugi shemi so prikazane primerjave med intervencijami B, C, D in E s skupno primerjalno intervencijo A. Ker so vse intervencije povezane v mrežo, so možne tudi indirektno primerjave med C in B, D in B, E in B, in tako dalje. Takšna mreža je zvezdasto oblikovana.

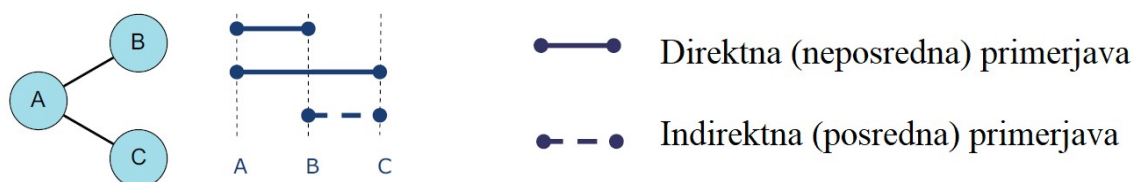
3 – V tretji shemi nimajo vse študije skupne primerjalne intervencije, a so vse intervencije povezane v isto mrežo, zato je možno indirektno primerjanje vseh intervencij s katerokoli drugo intervencijo v mreži. Upoštevati moramo, da imajo primerjave z daljšo potjo po mreži manjšo natančnost.

4 – V četrti shemi imamo prav tako intervencije A, B in C, a so med vsemi tremi narejene primerjalne raziskave. Tako imamo na voljo AB, BC in CA raziskavo. Takšna shema ima zaprto zanko, saj ima vsaka primerjava tako direktne kot indirektno dokaze. Kot primer ima BC primerjava direktne rezultate iz BC raziskave in indirektno dokaze preko AB in AC raziskav. Mreži, v kateri so prisotne tako direktne kot indirektno parne primerjave, rečemo mrežna metaanaliza ali MTC (Mixed Treatment Comparison).

Ne glede na obliko mreže so parne primerjave, tako direktne kot posredne ali oboje možne med vsemi intervencijami, ki so povezane. Izraz mrežna metaanaliza uporabimo, ko imamo podatke več kot dveh randomiziranih kliničnih raziskav, ki povezujejo več kot 2 intervenciji. Če vsebuje mreža vsaj eno zaprto zanko, lahko imenujemo analizo MTC, sicer jo imenujemo ITC (Indirect Treatment Comparison) (21).



Namen mrežne metaanalize je združiti rezultate individualnih randomiziranih kliničnih raziskav in pridobiti oceno o relativnih terapevtskih učinkih za parne primerjave. V metaanalizi združujemo rezultate številnih randomiziranih kliničnih raziskav, ki primerjajo enake intervencije (npr. A in B). Pomembno je upoštevati, da je randomizacija vključena v vsako raziskavo posebej in ne preko različnih raziskav. Tako se lahko rezultati razlikujejo na račun različnih raziskav ali lastnosti pacientov. Če so te lastnosti modifikatorji relativnega terapevtskega učinka B proti A, so študije heterogene. V mrežni metaanalizi s primerjavo več različnih terapevtskih učinkovin je prav tako randomizacija vključena le znotraj individualnih raziskav. Med modifikatorjev učinka (angl. effect modifiers) uvrščamo pacientove karakteristike, način merjenja rezultatov (izidov), ter zahteve protokola kot so čas trajanja terapije in čas sledenja pacientov (21).

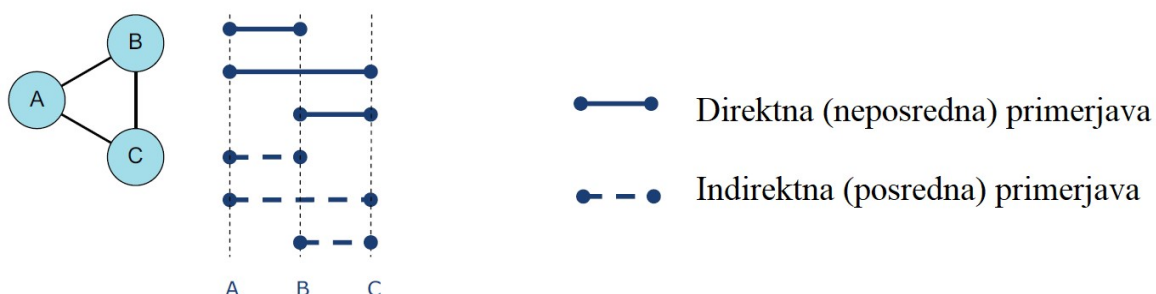


Slika 7: Odprta zanka

Slika 7 (Similarity assumption in an indirect treatment comparison = ITC) – prikazuje primerjave med učinkovinami A, B in C. Če so raziskave AB in AC primerljive glede na potencialne modifikatorje učinka, potem je možna indirektna ocena relativnega učinka C proti B ( $d_{BC}$ ) iz ocene efekta B proti A ( $d_{AB}$ ) in efekta C proti A ( $d_{AC}$ ), kar zapišemo z enačbo 1.

$$d_{BC} = d_{AC} - d_{AB}$$

Enačba 1: Podobnostna predpostavka



Slika 8: Zaprta zanka

Slika 8 (Consistency assumption in a mixed treatment comparison = MTC) - prikazuje primerjave med učinkovinami A, B in C, kjer predpostavljamo, da so raziskave skladne. Mreža vsebuje tako direktne kot indirektne podatke o vsaki parni primerjavi med omenjenimi intervencijami. Tako je kot primer  $d_{BC}$  lahko ocenjen iz BC raziskav, ali pa indirektno preko AC in AB raziskav, kar prikazuje enačba 2.

$$d_{BC} = d_{AC} - d_{AB}$$

*Enačba 2: Skladnostna predpostavka*

Če pride do neujemanja med modifikatorji relativnih terapevtskih efektov med študijami za eno ali več primerjav, skladnostna predpostavka ni utemeljena. Izraz skladnost je smiseln le v primeru zank. Kot primer lahko rečemo, da so AB, AC in BC primerjave konsistentne. Za združevanje rezultatov različnih raziskav znotraj mreže je potrebno uporabiti analizno metodo, s katero ohranimo randomizacijo znotraj raziskav in tako minimaliziramo napake. Kot alternativa številnih sekvenčnih metaanaliz ter indirektnih primerjav se lahko definira statistični model, ki reflektira matematičen odnos med ocenami relativnih efektov direktnih ter indirektnih primerjav celotne mreže (22).

## **2 NAMEN DELA**

Namen magistrske naloge je razvoj mrežnega modela za metaanalizo podatkov o učinkovitosti in varnosti učinkovin, ki se uporabljajo za zdravljenje ADHD pri odraslih. Osredotočili se bomo na 5 učinkovin (ATX, BUP, LDX, MAS, MPH) in jih ovrednotili v primerjavi s placebom in med seboj. Pregledali bomo obstoječo literaturo s sistematičnim pregledom in poiskali randomizirane klinične raziskave, ki bodo primerjale več učinkovin med seboj.

## 3 METODE

### 3.1 Sistematični pregled

Iskanja in selekcije učinkovin smo se lotili z nadgrajevanjem že izvedene metaanalize, ki je bila narejena v okviru magistrskega dela Petra Lukiča (20), ki je primerjal učinkovitost in varnost učinkovin za ADHD v primerjavi s placebom pri odraslih.

#### 3.1.1 Iskalni profil

Uporabili smo nabor kliničnih raziskav iz magistrskega dela (20), kjer so izbrali klinične raziskave, ki so primerjale učinkovitost in varnost učinkovin glede na placebo. Dodali smo klinične raziskave, ki so vsebovale neposredne primerjave učinkovin med seboj. Klinične raziskave smo iskali za 14 različnih učinkovin.

Klinične raziskave in metaanalize smo iskali v štirih elektronskih bazah: Medline (23), The Cochrane Library (24), ClinicalTrials.gov (25) in EU Clinical Trials Register (26).

Profil za iskanje kliničnih raziskav v bazi Medline:

```
((attention deficit disorder with hyperactivity OR ADHD) AND adult AND (methylphenidate OR dextroamphetamine OR amphetamine salts OR lisdexamfetamine OR atomoxetine OR bupropion OR desipramine OR modafinil OR guanfacine OR clonidine OR venlafaxine OR reboxetine OR duloxetine OR galanthamine))) NOT placebo[Title/Abstract] AND (Randomized Controlled Trial[ptyp])
```

Profil za iskanje kliničnih raziskav v bazi The Cochrane Library:

```
(attention deficit disorder with hyperactivity OR ADHD) AND adult AND (methylphenidate OR dextroamphetamine OR amphetamine salts OR lisdexamfetamine OR atomoxetine OR bupropion OR desipramine OR modafinil OR guanfacine OR clonidine OR venlafaxine OR reboxetine OR duloxetine OR galanthamine) AND (randomized controlled trial)
```

Profil za iskanje kliničnih raziskav v bazi ClinicalTrials.gov:

methylphenidate OR dextroamphetamine OR amphetamine salts OR lisdexamfetamine OR atomoxetine OR bupropion OR desipramine OR modafinil OR guanfacine OR clonidine OR venlafaxine OR reboxetine OR duloxetine OR galanthamine

Profil za iskanje kliničnih raziskav v bazi EU Clinical Trials Register:

attention deficit disorder with hyperactivity OR ADHD

Profil za iskanje metaanaliz v bazi Medline:

((attention deficit disorder with hyperactivity OR ADHD) AND adult AND (methylphenidate OR dextroamphetamine OR amphetamine salts OR lisdexamfetamine OR atomoxetine OR bupropion OR desipramine OR modafinil OR guanfacine OR clonidine OR venlafaxine OR reboxetine OR duloxetine OR galanthamine))) AND meta-analysis[Title/Abstract]

### **3.1.2 Vključitveni in izključitveni kriteriji**

Za vključitvene in izključitvene kriterije smo določili naslednje pogoje:

Vključitveni kriteriji za klinične raziskave:

- morale so biti randomizirane,
- morale so biti kontrolirane z vzporednimi skupinami,
- morale so biti dvojno slepe za klinične raziskave kontrolirane s placebom,
- morale so vrednotiti zdravljenje z zdravili,
- morale so trajati vsaj dva tedna,
- osebe so morale biti starejše od 17 let z ADHD iz otroštva ali ADHD odkrito na novo.

Izključitveni kriteriji za klinične raziskave:

- raziskave, kjer so bile osebe s težjimi oblikami komorbidnosti,
- raziskave, ki so vsebovale nefarmakološki pristop k zdravljenju - kognitivna vedenjska terapija (KVT),
- navzkrižne oblike raziskav (angl. crossover),
- raziskave krajše od dveh tednov.

### 3.1.3 Vrednoteni izidi zdravljenja in vprašalniki

Jakost bolezni ADHD lahko ocenimo s standardiziranimi vprašalniki, ki nam dokaj natančno podajo klinično stanje. V kliničnih raziskavah so bili udeleženci ocenjeni na začetku in koncu raziskave, uporabljenih pa je bilo več različnih vprašalnikov (27).

Vprašalnik ADHD-RS (Rating Scale) je sestavljen iz 18 vprašanj, osnova so kriteriji DSM-V, ki se nanašajo na preiskovančevo vedenje oziroma klinično oceno simptomov. Zajema domeni motnje pozornosti in hiperaktivnost. Likertova lestvica zajema vrednosti (nič, blagi, zmerni, hudi simptomi), ki se točkujejo od 0 do 3.

Vprašalnik AISRS (Adult ADHD Investigator Rating Scale) je dopolnjena različica vprašalnika ADHD-RS in se uporablja pri odraslih.

Vprašalnik CAARS (Conners' Adult ADHD Rating Scales) je sestavljen iz 18 (krajša verzija) ali 30 (daljša verzija) vprašanj, osnovan je na kriterijih DSM-V. Uporablja se za samooceno ali opazovalčevo oceno simptomov motnje pozornosti in hiperaktivnosti. Likertova lestvica zajema vrednosti (nikoli, včasih, pogosto, zelo pogosto), ki se točkujejo od 0 do 3.

Vprašalnik WRAADDS (Wender-Reimherr Adult Attention Deficit Disorder Scale) je sestavljen iz 28 vprašanj, ki se nanašajo na klinično oceno trenutnih simptomov. Likertova lestvica zajema vrednosti (ni prisoten, včasih, pogosto prisoten), ki se točkujejo od 0 do 2.

Splošen vprašalnik CGI (The Clinical Global Impression) temelji na opaženi in poročani oceni jakosti simptomov v preteklih 7 dneh. CGI-S nam poda splošni klinični vtis bolezni, CGI-I pa pove, za koliko se je bolezen izboljšala. 7 stopenjska lestvica zajema vrednosti CGI-I (od zelo veliko izboljšanje bolezni do zelo veliko poslabšanje bolezni), CGI-S (od brez bolezni do zelo huda bolezen), ki se točkujejo od 0 do 7. Ko je vrednost CGI-I  $\leq 2$  ali CGI-S  $\leq 3$ , gre za izboljšanje simptomov ADHD.

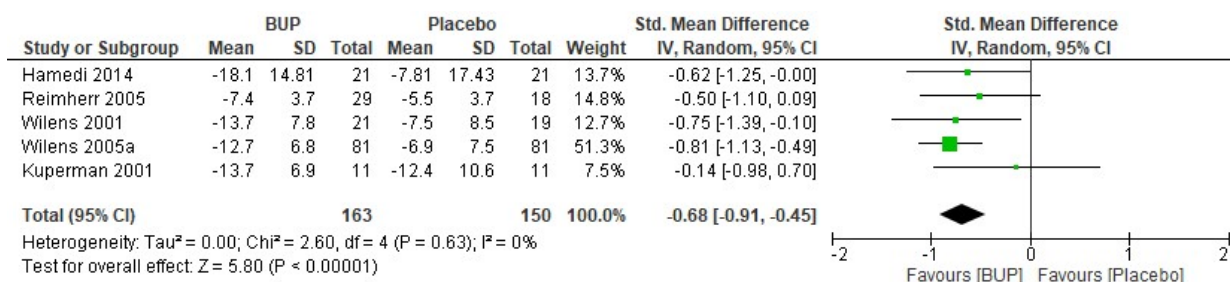
Za vrednotenje učinkovitosti smo uporabili dva izida. Prvi je bil izboljšanje simptomov ADHD, kjer smo uporabili zvezno spremenljivko; gre za razliko povprečij med začetnim in končnim stanjem bolezni glede na ADHD vprašalnike in standardno deviacijo, ki nam poda razpršenost podatkov. Čeprav smo uporabili več različnih vprašalnikov smo zaradi boljše preglednosti ta izid poimenovali ADHD-RS, ker je ta vprašalnik prevladoval. Drugi izid je bil splošno izboljšanje bolezni CGI (The Clinical Global Impression). Gre za

dihotomno spremenljivko; beležili smo število oseb, ki so se jim simptomi bolezni izboljšali (osebe, ki so imele CGI-I  $\leq 2$ , CGI-S  $\leq 3$ ). Preko te spremenljivko smo izračunali razmerje obov za posamezne učinkovine. V našem primeru smo pod izraz CGI združili oba vprašalnika CGI-I in CGI-S.

Varnost smo vrednotili z izidom predčasnega izstopa iz kliničnega testiranja zaradi neželenih učinkov. Uporabili smo dihotomno spremenljivko, beležili smo število oseb, ki so predčasno zapustile raziskavo in izračunali razmerje obov.

### 3.2 Metaanaliza s programom Review Manager

Review Manager je program, s katerim lahko izračunamo različne statistične parametre, je brezplačen in ga lahko prenesemo s spleta. Uporabljali smo verzijo Review Manager 5.3, s pomočjo katere smo izračunali povprečno spremembo oziroma razmerje obov za vse neposredne primerjave med učinkovinami ali placebo (28). Izračune smo kasneje uporabili za primerjavo z rezultati, ki smo jih dobili s programsko opremo OpenBugs.



Slika 9: Prikaz podatkov, rezultatov in drevesnega diagrama v programu Review Manager za zvezno spremenljivko.

Na sliki 9 vsaka vrstica prikazuje podatke za posamezno raziskavo. V prvem stolpcu je ime raziskave (Study or Subgroup), ki je ime prvega avtorja ter letnica raziskave. V drugem stolpcu (BUP) se podatki nanašajo na intervencijsko skupino (Mean in SD) in v tretjem (Placebo) na placebo skupino ali pri medsebojnih primerjavah (angl. head to head) na drugo učinkovino. Vrednosti v stolpcu (Mean) predstavljajo povprečne vrednosti izboljšanja stanja bolezni oziroma za koliko so se simptomi bolezni izboljšali. Vrednosti so negativne, ker so bili vprašalniki zasnovani tako, da je ob izboljšanju simptomov sprememba seštevka točk imela negativen predznak. Vrednosti v stolpcu (SD) predstavljajo standardno deviacijo za določeno učinkovino ali placebo. V stolpcu (Weight) je prikazana utež oz. vpliv posamezne raziskave na celotno metaanalizo, torej kakšen je

klinični izid zdravljenja in kako učinkovita je neka terapija. Sorazmerno temu se povečuje tudi velikost kvadratka na drevesnem diagramu (zeleni kvadratki). Večja vrednost kot je, večji vpliv ima sama raziskava in večji je kvadrateg na grafu. Utež oz. velikost učinka je odvisna od velikosti vzorca in intervala zaupanja. Več kot je udeležencev in ožji kot je interval zaupanja, večjo utež ima raziskava (29).

V petem stolpcu (Std. Mean Difference) so podane številske vrednosti rezultatov posamezne raziskave, ki so identične grafičnemu prikazu v zadnjem stolpcu. Za zvezno spremenljivko smo uporabili 95 % interval zaupanja, model naključnih učinkov in standardizirano razliko povprečij (SMD – standardized mean difference), ki je bila v kliničnih raziskavah podana kot povprečna sprememba (mean = endpoint - baseline) ali razlika med stanjem na koncu (angl. endpoint) in začetku (angl. baseline) raziskave (30). SMD smo izračunali po enačbi 3.

$$SMD = \frac{\text{mean}_1 - \text{mean}_2}{SD_{PSOR}}$$

*Enačba 3: SMD – standardizirana razlika povprečij.*

Mean<sub>1</sub> predstavlja vrednost v stolpcu mean pri BUP (primer: -18.1), mean<sub>2</sub> pa vrednost mean pri placebo (primer: -7,81). SD<sub>PSOR</sub> je povprečna standardna deviacija dveh ali več skupin, ki je definirana z enačbo 4.

$$SD_{PSOR} = \sqrt{\frac{(n_1 - 1) \cdot SD_1^2 + (n_2 - 1) \cdot SD_2^2}{n_1 + n_2 - k}}$$

*Enačba 4: Standardna deviacija za posamezno študijo, skupna za obe roki.*

SD<sub>1</sub> predstavlja vrednost v stolpcu (SD) pri BUP, SD<sub>2</sub> pa vrednost v stolpcu (SD) pri placebo na sliki 9. Parametra n<sub>1</sub> in n<sub>2</sub> predstavljata število oseb v posamezni skupini, parameter k pa število skupin.

Program Review Manager za izračun SMD vključi še prilagoditev zaradi pristranskosti majhnega vzorca udeležencev, ki se imenuje Hedgesov g, SMD<sub>g</sub>, enačba 5.

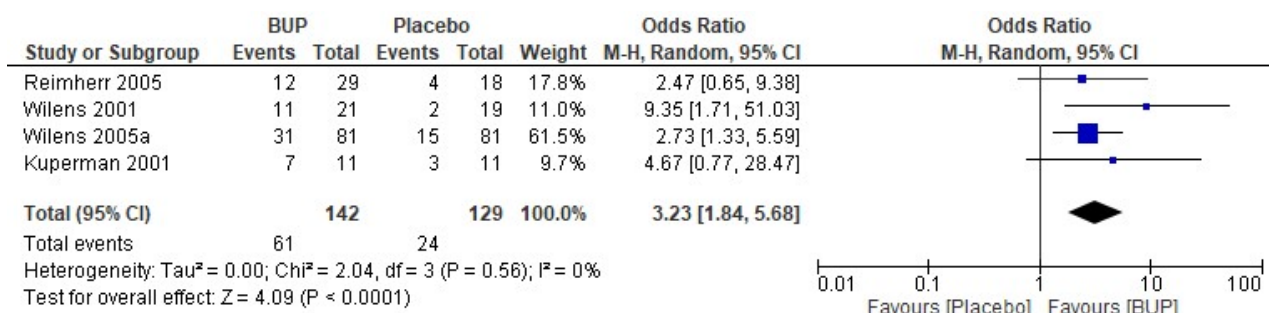
$$SMD_g = \frac{\text{mean}_1 - \text{mean}_2}{SD_{PSOR}} \left( 1 - \frac{3}{4N_t - 1} \right)$$

*Enačba 5: Izračun SMD v programu Review Manager.*



Parameter  $N_t$  predstavlja prostorske stopnje, kjer je  $N_t = n_1 + n_2 - 2$ .

V kliničnih raziskavah so bili uporabljeni različni vprašalniki, zato je bilo treba poenotiti merilo s standardizacijo (SMD) in  $SD_{PSOR}$ , ki predpostavlja, da variabilnost med raziskavami kaže samo razlike med vprašalniki, ne pa med udeleženci in v natančnosti meritev. Cohen za velikost učinka predlaga lestvico vrednosti SMD: pod 0,2 je odsotnost učinka, med 0,2 in 0,5 je nizek učinek, med 0,5 in 0,8 je učinek zmeren, nad 0,8 pa je učinek visok (31).



Slika 10: Prikaz podatkov, rezultatov in drevesnega diagrama v programu Review Manager za dihotomno spremenljivko.

Na sliki 10 sta v prvem stolpcu (Study or Subgroup) ime prvega avtorja in letnica, v drugem stolpcu (BUP) se podatki nanašajo na intervencijsko skupino (Events in Total) in v tretjem na placebo skupino ali drugo učinkovino. V četrtem stolpcu (Weight) je prikazana utež oz. vpliv posamezne raziskave na celotno metaanalizo večja vrednost kot je, večji vpliv ima raziskava in večji je modri kvadrateg na grafu (29).

Za dihotomno spremenljivko smo uporabili razmerje obetov (angl. Odds Ratio - OR) na sliki 10, kjer smo beležili število odraslih udeležencev z dogodkom (stolpci Events) in število odraslih udeležencev brez dogodka (stolpec Total – stolpec Events) za vsako intervencijo vključeno v raziskavo. Uporabili smo Mantel-Haenszel-ovo metodo za izračun skupne OR.  $OR_i$  predstavlja razmerje obetov v raziskavi  $i$ ,  $a_i$  predstavlja število uspešnih izidov za učinkovino,  $b_i$  predstavlja število uspešnih izidov za kontrolo, v našem primeru placebo ali drugo učinkovino,  $c_i$  predstavlja število neuspešnih izidov za učinkovino,  $d_i$  pa predstavlja število neuspešnih izidov za kontrolo (placebo ali druga učinkovina) v raziskavi  $i$ , enačba 6 (29).

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

*Enačba 6: Razmerje obetov posamezne raziskave.*

Uporabili smo model naključnih učinkov, ki upošteva tudi variabilnost med raziskavami ter daje bolj konzervativno oceno. 95 % interval zaupanja je širši, temelji na predpostavki, da so študije naključni vzorec iz različnih populacij študij, ki imajo različne učinke. Poznamo še model stalnih učinkov, ki temelji na predpostavki, da zajete študije ocenjujejo isti učinek, učinki študij so vzorčne vrednosti iste populacije. Upošteva zgolj variabilnost znotraj posameznih študij. Za model se odločimo glede na homogenost/heterogenost raziskav. Raziskave so homogene, če imajo primerljive pogoje izvedbe.

Ne glede na vrsto izida lahko heterogenost raziskav izračunamo z indeksom  $I^2$ , ki je rangiran med 0 - 100 %. Izvemo kako primerljivi so rezultati raziskav med seboj. Če je  $I^2 \leq 25$  %, so raziskave homogene in lahko uporabimo model stalnega učinka (angl. fixed effect). Če je  $I^2 \geq 75$  %, je heterogenost zelo visoka, zato je bolj primeren model naključnih učinkov (angl. random effect). Vrednost  $I^2$  (enačba 7) izračunamo na osnovi Q kvadrat (enačba 8) (29).

$$I^2 = \frac{Q^2 - df}{Q^2 \times 100}$$

*Enačba 7: Izračun indeksa heterogenosti  $df = (n-1)$ ,  $n =$  število raziskav.*

$$Q^2 = \sum_i^n w_i (d_i - D)^2$$

*Enačba 8: Izračun heterogenosti  $Q$ .*

*$d_i =$  učinek posamezne raziskave,  $D =$  skupni učinek*

Navpična črta na desnem delu drevesnega diagrama na sliki 9 in sliki 10 je črta brez učinka, ki ima vrednost 1 v primeru dihotomnega izida (slika 10), kjer je to vrednost razmerja obetov v našem primeru (angl. odds ratio - OR) oz. razmerja tveganj (angl. risk ratio - RR) in vrednost 0 v primeru zvezne spremenljivke (SMD) na sliki 9. Tu torej ni nobene razlike v učinku med intervencijsko in placebo skupino oz. drugo učinkovino. Spodnja vodoravna črta na drevesnem diagramu na sliki 9 in sliki 10 predstavlja os z vrednostmi v logaritemski skali, saj so le na tak način lahko črte skozi kvadratke, ki

predstavljajo širino intervala zaupanja, simetrične. Vodoravne črte skozi modre (slika 10) ali zelene kvadratke (slika 9) predstavljajo intervale zaupanja. Večji kot je interval zaupanja manj precizni so rezultati določene raziskave. V primeru, da bi bil IZ daljši kot bi bilo prostora na grafu, bi bile na grafu označene puščice. Če je modri ali zeleni kvadrateg na strani učinkovine glede na navpično črto, pomeni, da smo učinek intervencije dokazali, če je na strani placebo oz. druge učinkovine, učinka ni bilo in je bila placebo skupina oz. druga intervencija učinkovitejša. Če črta, ki predstavlja interval zaupanja poteka skozi kvadrateg, seka navpično črto na sredini drevesnega diagrama, pomeni, da razlika med skupinama ni bila dokazana in je statistično neznačilna.

Glavni rezultat metaanalize je črni diamant na drevesnem diagramu (slika 9 in slika 10). Sredina nam pove velikost učinka intervencije, dolžina pa interval zaupanja. V isti vrstici so podane tudi numerične vrednosti; vsota vseh udeležencev v poskusni in kontrolni skupini ter skupen rezultat metaanalize. Če diamant ne seka navpične črte na sredini drevesnega diagrama, je razlika med intervencijsko in kontrolno skupino statistično značilna. To je podano tudi z vrednostjo  $p$ , ki mora biti manjša od 0,05 (32).

### **3.3 Mrežna metaanaliza s programom OpenBugs**

OpenBugs je programska oprema za Bayesovo analizo kompleksnih statističnih modelov. Uporabljali smo verzijo OpenBugs 3.2.3 za izračun mrežne metaanalize, kjer smo primerjali vse neposredne in posredne primerjave med učinkovinami ali placebo (33). Bayesova analiza pridobi rezultate na osnovi pričakovanih apriornih vrednosti, ki predstavljajo vse prehodno stanje pred raziskavo in posteriornih vrednosti glede na pridobljene podatke. Najbolje je izbrati neinformativno apriorno porazdelitev, ker apriorna porazdelitev lahko vpliva na želene rezultate za oceno učinka zdravljenja. Apriorna porazdelitev prehodno napove vrednosti parametrov, da dobimo pravo posteriorno porazdelitev teh parametrov z izvedbo algoritma Monte Carlo z Markovskimi verigami (MCMC). Posteriorna porazdelitev je podprta s podatki o izidih, medtem ko apriorna porazdelitev ne upošteva podatkov za določene parametre.

Razvili smo več modelov za izvedbo Bayesove analize. Dva modela smo pridobili v magistrski nalogi (34), kjer so delali mrežno metaanalizo učinkovitosti in varnosti učinkovin za zdravljenje ADHD pri otrocih. Za vrednotenje učinkovitosti smo uporabili model naključnih učinkov z logaritemsko normalno porazdelitvijo in zvezno spremenljivko

(A. 1). Za vrednotenje varnosti smo uporabili model naključnih učinkov z binomsko porazdelitvijo in dihotomno spremenljivko (A. 2). Nato smo v članku (35) našli podobna modela iz zbirke NICE (National Institute for Health and Care Excellence) priloga (A. 3) in (A. 4), vendar posodobljena tako, da sta upoštevala korekcijski faktor za klinične raziskave z več kot 2 primerjavami (priloga A. 5). Naredili smo primerjavo vseh modelov. V prvi fazi smo najprej z modelom priloga (A. 2) izračunali izide za eno učinkovino, npr. ATX v primerjavi s placebom. Enako smo naredili z modelom priloga (A. 4) iz zbirke NICE (35). V drugi fazi smo postopek nadaljevali in računali izide za vse učinkovine v primerjavi s placebom. V tretji fazi smo poleg vseh učinkovin v primerjavi s placebom dodali še preostale raziskave s tremi rokami in študije, kjer kontrola ni bila placebo, ampak druga učinkovina - medsebojne primerjave (angl. head to head). Model naključnih učinkov z logaritemsko normalno porazdelitvijo in zvezno spremenljivko (priloga A. 3) smo uporabili za izid ADHD-RS, kjer smo merili učinkovitost. Model naključnih učinkov z binomsko porazdelitvijo in dihotomno spremenljivko (priloga A. 4) smo uporabili za izid CGI, kjer smo merili učinkovitost in izid za vrednotenje varnosti, kjer smo merili koliko udeležencev je predčasno zapustilo raziskavo zaradi neželenih učinkov.

### 3.3.1 Model naključnih učinkov z logaritemsko normalno porazdelitvijo za zvezno spremenljivko

Za izračun posteriorne porazdelitve je potrebno v programu OpenBugs določiti apriorno porazdelitev ter določiti, po kakšnem modelu, naj se podatki porazdeljujejo. Predpostavili smo, da se učinek  $Y_{i,k}$  raziskave  $i$  v roki  $k$  porazdeljuje normalno (enačba 9).

$$Y_{i,k} \sim normal(\theta_{i,k}, Prec_{i,k})$$

*Enačba 9: Normalna porazdelitev.*

$$\theta_{i,k} = \mu_i + \delta_{i,k}$$

*Enačba 10: Povezovalna funkcija za model z zvezno spremenljivko med rokami v raziskavi  $i$ .*

Parameter  $\theta_{i,k}$  v enačbi 10 predstavlja srednjo vrednost velikosti učinka za posamezno roko  $k$  in raziskavo  $i$ , parameter  $Prec_{i,k}$  pa predstavlja oceno natančnosti učinka raziskave  $i$  v roki  $k$ . Preciznost je definirana z obratno vrednostjo variance ( $V_{i,k}$ ), kjer  $V_{i,k}$  poda oceno razpršenosti učinka oziroma varianco. Varianca je določena kot kvadrat napake ocene srednje vrednosti v enačbi 11.

$$V_{i,k} = se_{i,k}^2$$

*Enačba 11: Varianca.*

Model naključnih učinkov (enačba 12) se razlikuje od modela stalnih učinkov po tem, da podaja specifičen učinek  $\delta_{i,k}$  raziskave  $i$  v roki  $k$ , medtem ko model stalnih učinkov vrednoti enako dejansko velikost učinka. Specifičen učinek raziskav modela naključnih učinkov izhaja iz skupne (angl. common) porazdelitve,

$$\delta_{i,k} \sim N(d_k, \sigma^2)$$

*Enačba 12: Model naključnih učinkov.*

kjer  $d$  predstavlja relativno velikost učinka,  $\sigma^2$  pa predstavlja skupno (angl. common) varianco.

### **3.3.2 Model naključnih učinkov z binomsko porazdelitvijo za dihotomne spremenljivke**

Izide za binomski model smo dobili tako, da smo merili število dogodkov, v našem primeru število ljudi, ki se je dobro odzvalo na terapijo pri izidu CGI, in število ljudi, ki so predčasno zapustili klinično testiranje zaradi neželenih učinkov glede na celotno število ljudi, ki so sodelovali v klinični raziskavi. Takšne oblike podatkov se porazdeljujejo po binomski porazdelitvi, kar prikazuje enačba 13,

$$r_{i,k} \sim \text{Binomial}(p_{i,k}, n_{i,k})$$

*Enačba 13: Binomska porazdelitev.*

kjer je  $r_{i,k}$  predstavlja število udeležencev za klinično raziskavo  $i$  v roki  $k$  z uspešnim dogodkom glede na vse udeležence v raziskavi  $i$  v roki  $k$ . Parameter  $p_{i,k}$  predstavlja verjetnost za uspešen dogodek raziskave  $i$  z roko  $k$ . Število udeležencev nam poda parameter  $n_{i,k}$ . Za binomsko porazdelitev je bila uporabljena *logit* (logaritemsko razmerje obetov, enačba 14) povezovalna funkcija za določitev verjetnosti odziva na terapijo (enačba 15).

$$\text{logit}(p) = \ln\left(\frac{p}{1-p}\right)$$

*Enačba 14: Logaritem obetov.*

$$\text{logit}(p_{i,k}) = \mu_i + \delta_{i,k (k \neq 1)}$$

*Enačba 15: Povezovalna funkcija za dihotomni model.*

Logaritem obetov za uspešni izid, ki je definiran s parametrom  $\mu_i$  raziskave  $i$ , zahteva, da se vrednosti apriorne porazdelitve določijo vnaprej. Logaritemska vrednost razmerja obetov je definirana s parametrom  $\delta_{i,k (k \neq 1)}$  v raziskavi  $i$  in roki  $k$ . Če je v primeru  $\delta_{i,k (k \neq 1)}$ , vrednost  $k = 1$ , ima program težavo določiti  $\delta$ , saj bi ta vrednost lahko bila 0. Zato vpeljemo omejitve, da  $k \neq 1$ .

Model za dihotomno spremenljivko vsebuje enake specifikacije kot model z logaritensko normalno porazdelitvijo, razlika je le v porazdelitvi in povezovalni funkciji (35).

### 3.3.3 Standardizacija vhodnih podatkov

Model NICE nam je podal rezultat v obliki razlike srednje vrednosti (MD – Mean difference ali WMD - Weighted mean difference). Razlika srednje vrednosti poda absolutno razliko med povprečno vrednostjo intervencijske in povprečno vrednostjo kontrolne skupine. Izvedeli bi, za koliko je intervencijska skupina boljša ali slabša od kontrolne skupine (36).

Naš namen je bil meriti učinek izbranih učinkovin iz različnih vprašalnikov kliničnih raziskav, zato smo uporabili rezultate v obliki standardizirane razlike povprečij (SMD – Standardized mean difference). Standardizirana razlika povprečij nam pove, za koliko je učinek intervencijske skupine boljši ali slabši od kontrolne skupine, čeprav so bili uporabljeni različni vprašalniki za ADHD (30).

Ker smo potrebovali rezultat v obliki SMD, smo najprej standardizirali vhodne podatke. Vhodni podatki za model NICE so bili v obliki povprečne spremembe in standardne napake, naši podatki so bili v obliki povprečne spremembe učinka in standardne deviacije. Pred standardizacijo podatkov smo pretvorili standardno deviacijo v standardno napako po naslednji enačbi:

$$SE = \frac{SD}{\sqrt{n}}$$

*Enačba 16: Standardna napaka.*

Nato smo vhodne podatke standardizirali tako, da smo učinek posamezne klinične raziskave in napako ocene učinka (SE) (enačba 16) delili s skupno standardno deviacijo za posamezno študijo in skupno za vse roke ( $SD_{PSOR}$ ). Na ta način smo z nespremenjenim modelom NICE dobili rezultat v obliki standardizirane razlike povprečij (SMD).

### 3.3.4 Preverjanje skladnosti ali node splitting oz. full data analysis

Združevanje neposrednih in posrednih dokazov iz randomiziranih kliničnih raziskav imenujemo mrežna metaanaliza. Pri obsežnejših mrežnih metaanalizah obstaja možnost za neskladnost dokazov med posrednimi in neposrednimi primerjavami. Skladnost modela smo preverili z metodo razdelitve vozlišč (angl. node-splitting) (37).

Uporabili smo naslednje intervencije in parametre:

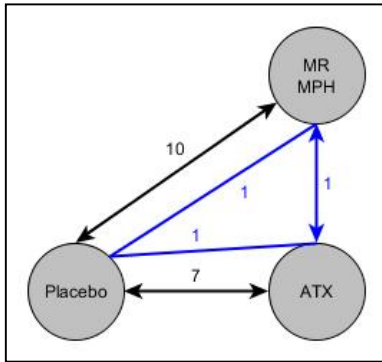
- Intervencija X in Y:  $d_{XY}$ ,
  - parameter za neposredno primerjavo:  $d_{XY}^{Direct}$ ,
  - parameter za posredno primerjavo:  $d_{XY}^{Indirect}$ .
- Preveriti smo želeli, ali velja:  $d_{XY}^{Direct} = d_{XY}^{Indirect}$ .

Pri izidu ADHD-RS smo izračunali standardizirano razliko povprečij, standardno deviacijo in interval zaupanja za celotno vozlišče (slika 11), neposredno povezavo in posredno povezavo v vozlišču. Povprečno spremembo skladnosti smo dobili tako, da smo od povprečne spremembe neposredne povezave (slika 12) odšteli povprečno spremembo posredne povezave (slika 13). Če je bil rezultat znotraj intervala zaupanja skladnosti, je to pomenilo, da neskladnost v tem vozlišču ni prisotna.

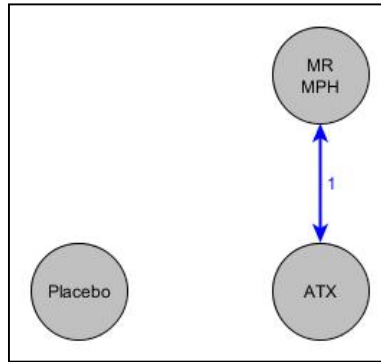
Za izida CGI in predčasno zapustitev raziskave zaradi neželenih učinkov smo izračunali logaritemsko razmerje obojev, namesto standardizirane razlike povprečij, ki smo jo uporabili pri izidu ADHD-RS. Skladnost smo lahko računali za tiste učinkovine, ki so vsebovale študije z vsaj dvema rokama. Z enačbo 17 izračunamo skladnost:

$$\omega_{XY} = d_{XY}^{Direct} - d_{XY}^{Indirect}$$

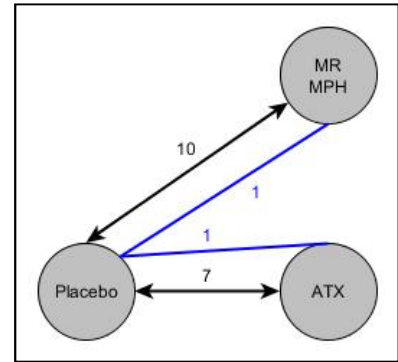
*Enačba 17: Izračun skladnosti.*



Slika 11: Celotno vozlišče  
 $d_{MRMPH-ATX}$



Slika 12: Neposredna povezava  
 $d_{MRMPH-ATX}^{Direct}$



Slika 13: Posredna povezava  
 $d_{MRMPH-ATX}^{Indirect}$

MR-MPH = metilfenidat (prirejeno sproščanje), ATX = atomoksetin; raziskave, ki so neposredno primerjale učinkovino s placebom so označene s črnimi puščicami, raziskava, ki je neposredno primerjala dve učinkovini med seboj in placebom (tri roke) je označena z modrimi puščicami.



## 4 REZULTATI

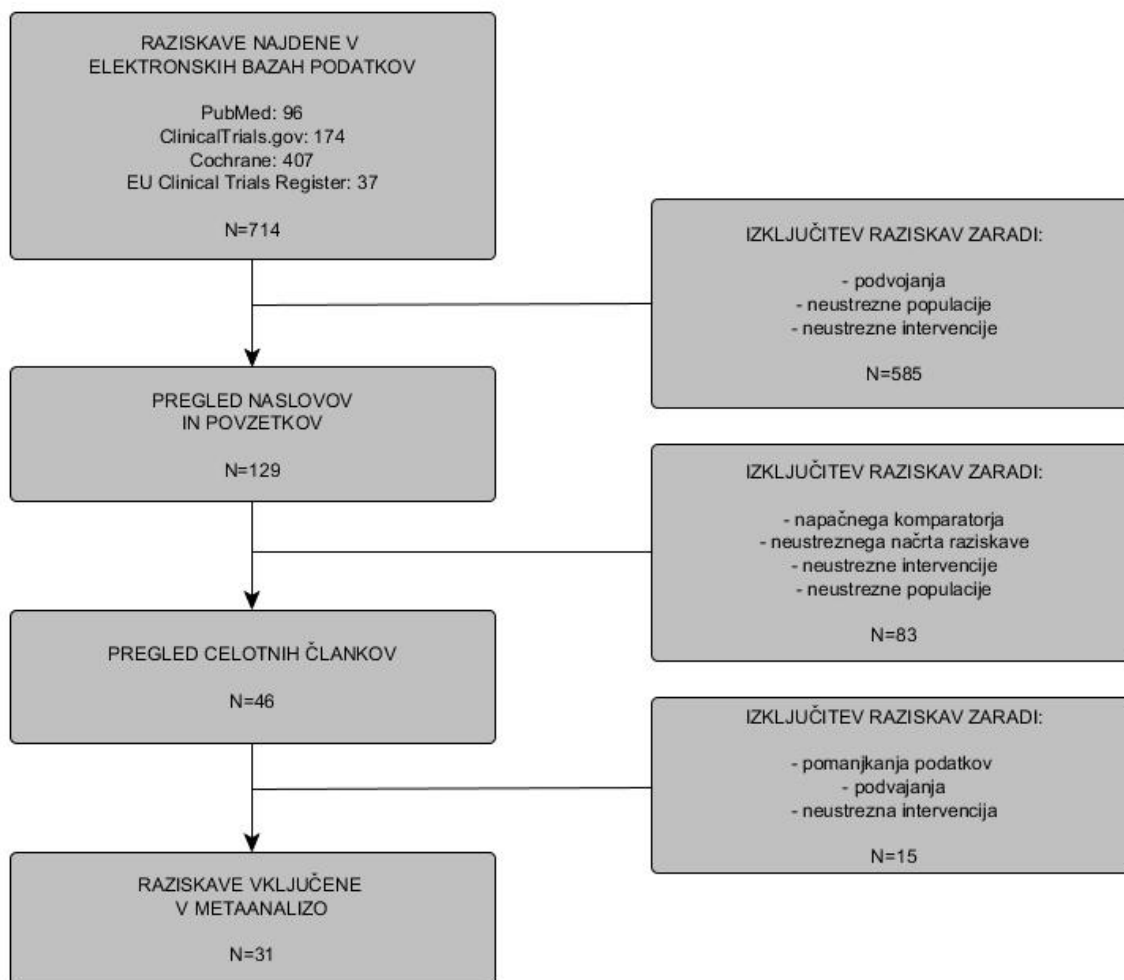
### 4.1 Sistematični pregled

Februarja 2017 smo izvedli sistematični pregled, ki je prikazan na sliki 14. V podatkovnih bazah smo dobili 714 zadetkov za naš iskalni profil. Po prvem pregledu smo izključili 585 prispevkov, po pregledu naslovov in povzetkov člankov pa smo izključili 83 raziskav, ki niso ustrezali vključitvenim kriterijem. 46 člankov smo pregledali v celoti. Nekateri članki so ustrezali našim zahtevam, vendar rezultati niso bili zapisani v pravi obliki. 31 raziskav je ustrezalo našim kriterijem za nadaljnjo analizo. 27 raziskav smo pridobili iz sistematskega pregleda (20). Članek Michelson 2003 (38) je vseboval 2 raziskavi, v metaanalizi smo obravnavali vsako raziskavo posebej. Za nekatere učinkovine smo dobili samo po eno raziskavo ali nismo našli nobene, zato smo se kasneje osredotočili na 5 učinkovin, ki smo jih uporabili v metaanalizi: ATX, BUP, MAS, LDX in MPH. Zdravila z učinkovino MPH smo razdelili v dve skupini po načinu sproščanja, MPH - IR s takojšnjim sproščanjem in MPH - MR s prirejenim sproščanjem, kjer so bile zajete vse oblike prirejenega sproščanja; prevladovali (10 od 13) so sistemi sproščanja učinkovin na osnovi osmotskega tlaka (angl. osmotic release oral system – OROS).

### 4.2 Ekstrahirani podatki

Preglednica I prikazuje podatke, ki smo jih pridobili iz 31 kliničnih raziskav, ki so vrednotile 6 različnih intervencij: (ATX, BUP, IR-MPH, MR-MPH, LDX, MAS) in placebo. 27 raziskav je primerjalo aktivno učinkovino s placebom, 3 raziskave so vsebovale 3 roke in primerjale dve učinkovini med seboj ter placebom, samo 1 raziskava ni vključevala placeba in je primerjala dva različna mehanizma sproščanja iste zdravilne učinkovine, takojšne in prirejeno sproščanje; IR-MPH in MR-MPH. Pri raziskavi Sutherland 2012 (39), ki je imela 3 roke, smo uporabili samo intervencijo ATX-Placebo, roke ATX+BUP nismo uporabili, ker smo primerjali posamezne učinkovine in ne sočasne uporabe več aktivnih substanc. Za primarni vprašalnik o simptomih smo izbrali ADHD-RS, če le ta ni bil na voljo, smo izbrali AISRS, CAARS ali WRAADDS. Za 23 raziskav smo dobili podatke o CGI in 27 raziskav je vsebovalo podatke o predčasnem izstopu zaradi neželenih učinkov. Raziskava Rosler 2009 (40) ima podatke samo za CGI in predčasen izstop zaradi neželenih učinkov. V 9 raziskavah so zdravila odmerjali postopoma do

fiksne odmerka, v 22 raziskavah pa so zdravila odmerjali s titracijo. Povprečna starost udeležencev je bila 37 let, raziskave pa so trajale povprečno 9 tednov.



Slika 14: Procesni diagram vključenih in izključenih člankov.

### 4.3 Vrednotenje učinkovitosti in varnosti

Za vrednotenje učinkovitosti smo uporabili izida ADHD-RS in CGI. Pri ADHD-RS smo beležili izboljšanje simptomov po prejemu ene od učinkovin. Za CGI smo uporabili deleže odraslih, ki so se jim simptomi izboljšali med raziskavo. Za vrednotenje varnosti smo gledali deleže odraslih, ki so predčasno zapustili raziskave zaradi neželenih učinkov.

Preglednica I: Ekstrahirani podatki značilnosti kliničnih raziskav.

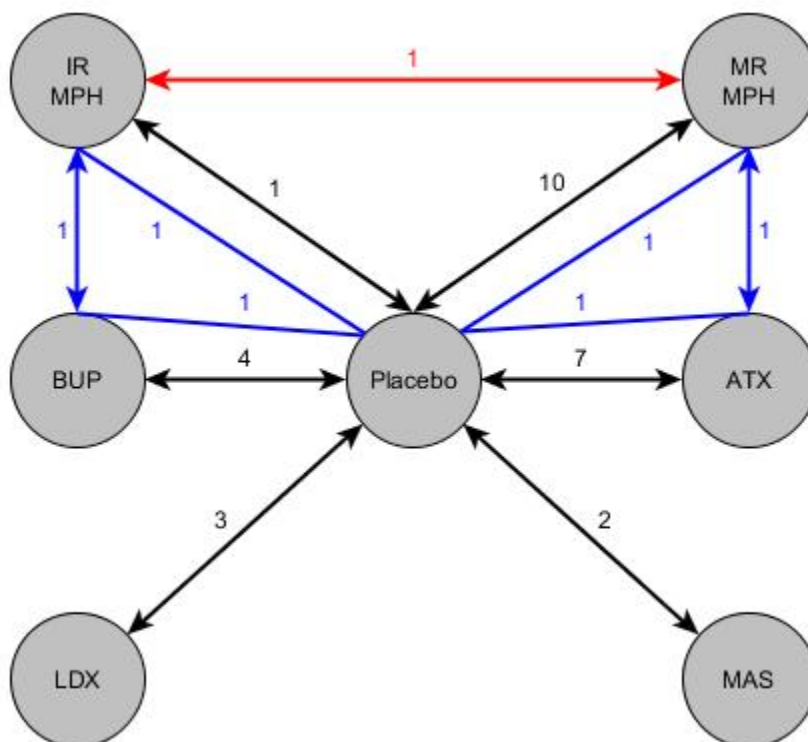
Avtor	Intervencija	Število ljudi	Povprečna starost (leta)	Trajanje (tedni)	Odmerek	Povprečen odmerek (dnevi)	Način uvajanja zdravila	Vprašalnik o simptomih	CGI	AE
<b>Adler 2009a</b>	ATX/P	250/251	37,6	26	25-100mg/dan	84.5mg/dan	titracija	AISRS	ne	da
<b>Durell 2013</b>	ATX/P	220/225	24,7	12	40-100mg/dan	87.1mg/dan	titracija	CAARS	da	da
<b>Goto 2013</b>	ATX/P	195/196	32,3	10	40-120mg/dan	106.8mg/dan	titracija	CAARS	ne	da
<b>Michelson 2003</b>	ATX/P	141/139	40,2	10	60-120mg/dan	/	titracija	CAARS	ne	da
	ATX/P	129/127	42,1	10	60-120mg/dan	/	titracija	CAARS	ne	da
<b>Sutherland #2012</b>	ATX+BUP/ATX/P	97/97/47	37	8	40-100mg/dan	89.7mg/dan	titracija	AISRS	da	da
<b>Weisler #2012</b>	ATX/MRMPH/P	74/68/74	33,9	9	ATX 80mg/dan MRMPH 54mg/dan		fiksni	ADHD-RS	ne	da
<b>Young 2011</b>	ATX/P	268/234	41,3	24	40-100mg/dan	90,3mg/dan	titracija	CAARS	ne	da
<b>Hamedi 2014</b>	BUP/P	21/21	33,5	6	75,150mg/dan	150mg/dan	fiksni	CAARS	ne	ne
<b>Reimkerr 2005</b>	BUP/P	35/24	34,4	6	100-400mg/dan	298mg/dan	titracija	WRAADDS	da	ne
<b>Wilens 2001</b>	BUP/P	21/19	38,3	6	100-400mg/dan	362mg/dan	titracija	ADHD-RS	da	ne
<b>Wilens 2005</b>	BUP/P	81/81	40,3	8	150-450mg/dan	393mg/dan	titracija	ADHD-RS	da	da
<b>Kuperman #2001</b>	BUP/IRMPH/P	11/8/11	32,3	7	BUP 300mg/dan IRMPH 0,9mg/kg/dan	/	titracija	ADHD-RS	da	da
<b>Spencer 2005</b>	IRMPH/P	104/42	38,0	6	1,1mg/kg/dan-1,3mg/kg/dan	/	titracija	AISRS	da	da
<b>Biederman 2006</b>	MRMPH/P	72/77	35,5	6	36-108mg/dan	80,9mg/dan	titracija	AISRS	da	da

<b>Spencer 2007</b>	MRMPH/P	168/53	38,7	5	20,30,40mg/dan	/	fiksni	ADHD-RS	da	da
<b>Medori 2008</b>	MRMPH/P	305/96	34,0	5	18,36,72mg/dan	/	fiksni	CAARS	ne	da
<b>Adler 2009</b>	MRMPH/P	113/116	39,0	7	36-108mg/dan	67.7mg/dan	titracija	AISRS	da	da
<b>Biederman 2010</b>	MRMPH/P	112/115	35,6	6	36-144mg/dan	78.4mg/dan	titracija	AISRS	da	da
<b>Retz 2012</b>	MRMPH/P	84/78	37,4	6	10-120mg/dan	66mg/dan	titracija	WRAADDS	da	da
<b>Casas 2013</b>	MRMPH/P	182/97	35,7	13	54,72mg/dan	/	fiksni	CAARS	da	da
<b>Huss 2014</b>	MRMPH/P	544/181	35,4	9	40,60,80mg/dan	/	fiksni	ADHD-RS	da	da
<b>Takahashi 2014</b>	MRMPH/P	143/141	33,8	8	18-72mg/dan	44.2mg/dan	titracija	CAARS	da	da
<b>Goodman 2016</b>	MRMPH/P	178/179	35,7	6	18-72mg/dan	54.89mg/dan	titracija	AISRS	da	da
<b>Rosler *2009</b>	MRMPH/P	241/118	34,5	24	10-60mg/dan	41.2mg/dan	titracija	WRAADDS	da	da
<b>Adler 2008</b>	LDX/P	358/62	35,1	4	30,50,70mg/dan	/	fiksni	ADHD-RS	da	da
<b>Biederman 2012</b>	LDX/P	32/31	22,2	6	30-70mg/dan	/	titracija	ADHD-RS	da	da
<b>Adler 2013a</b>	LDX/P	80/81	34,6	10	30-70mg/dan	56.9mg/dan	titracija	ADHD-RS	da	da
<b>Spencer 2008</b>	MAS/P	137/137	36,5	7	12,5-75mg/dan	/	titracija	ADHD-RS	da	da
<b>Weisler 2006</b>	MAS/P	191/64	39,2	4	20,40,60mg/dan	/	fiksni	ADHD-RS	da	da
<b>Spencer &amp; 2011</b>	IRMPH/MRMPH	12/41	38,1	6	do 1,3mg/kg/dan ali do 144mg/dan	/	fiksni	AISRS	da	ne

ATX = atomoksetin, BUP = bupoprion, IR-MPH = metilfenidat (takojšne sproščanje), MR-MPH = metilfenidat (prirejeno sproščanje), LDX = lisdeksamfetamin, MAS = zmes soli amfetamina; raziskave z oznako # so primerjale učinkovini med seboj in placebo, raziskava z oznako & je primerjala isto učinkovino z različnim mehanizmom sproščanja, raziskava z oznako \* ni vsebovala izida ADHD-RS za vrednotenje učinkovitosti.

### 4.3.1 Rezultati za vrednotenje učinkovitosti za izid ADHD-RS

Za vrednotenje učinkovitosti izida ADHD-RS smo imeli 30 kliničnih raziskav in 6931 odraslih udeležencev. Na sliki 15 je mreža kliničnih raziskav za izid ADHD-RS. 27 kliničnih raziskav je primerjalo učinkovitost samo s placebom. 2 klinični raziskavi sta vsebovali 3 roke in primerjali učinkovitost med dvema učinkovinama in placebom. 1 klinična raziskava je primerjala učinkovitost dveh učinkovin med seboj brez placeba. Zaradi lažje preglednosti smo izid poimenovali ADHD-RS, čeprav so bili uporabljeni različni vprašalniki. Med ADHD vprašalniki je prevladoval ADHD-RS saj je bil ta uporabljen v 11 kliničnih raziskavah, sledi mu CAARS, ki je bil uporabljen 9 krat, nato AISRS z 8 kliničnimi raziskavami in na koncu vprašalnik WRAADDS s 3 kliničnimi raziskavami, vendar samo 2 sta vsebovali podatke, ki smo jih lahko uporabili v metaanalizi.



Slika 15: Mreža kliničnih raziskav za vrednotenje učinkovitosti za izid ADHD-RS.

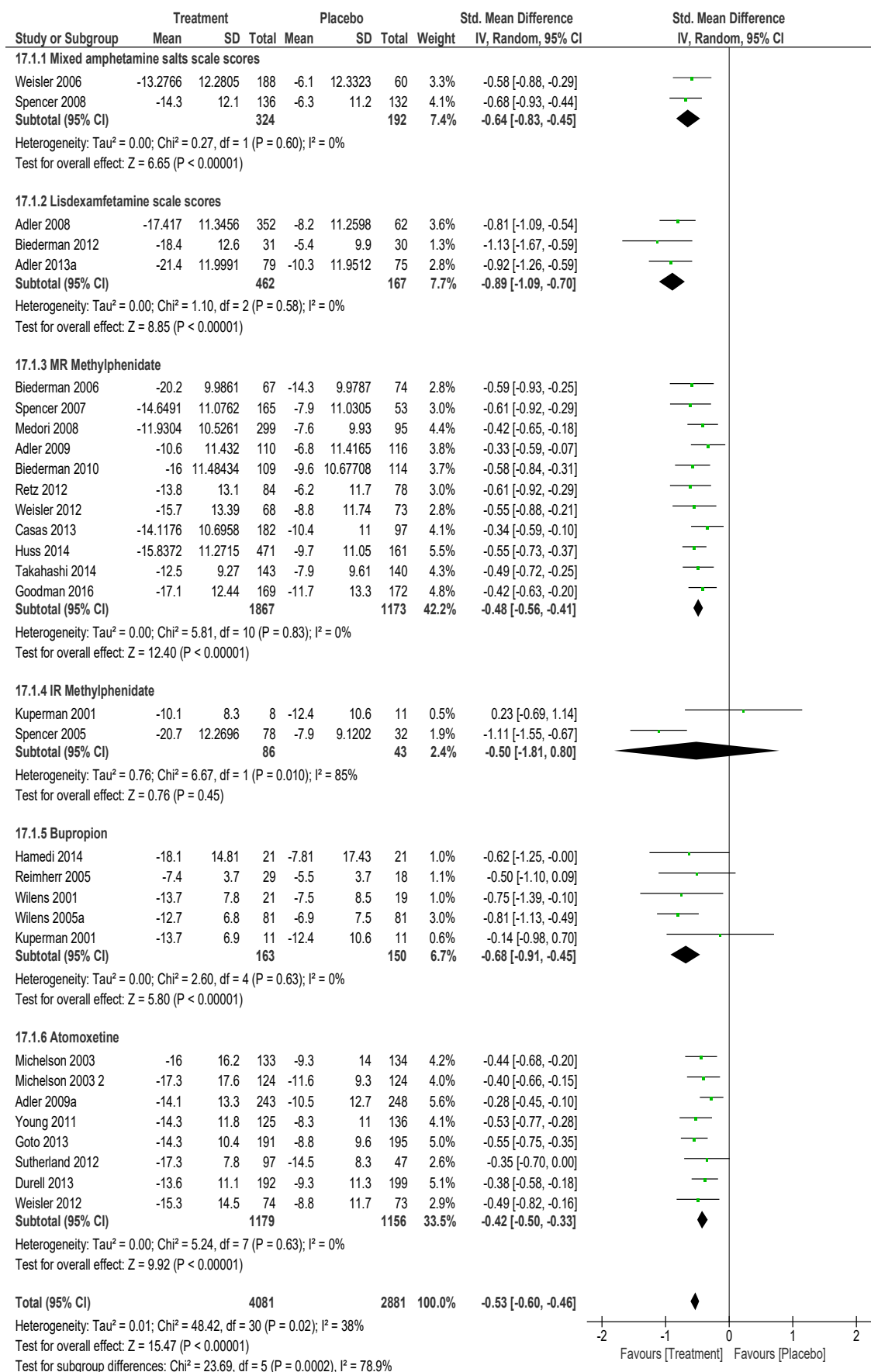
IR-MPH = metilfenidat (takojšnje sproščanje), MR-MPH = metilfenidat (prirejeno sproščanje), BUP = bupopriion, ATX = atomoksetin, LDX = lisdeksamfetamin, MAS = zmes soli amfetamina; raziskave, ki so neposredno primerjaje učinkovino s placebom so označene s črnimi puščicami, raziskavi, ki sta neposredno primerjali dve učinkovini med seboj in placebom (tri roke) sta označeni z modrimi puščicami, klinična raziskava, ki je primerjala samo dve učinkovini med seboj (head to head) je označena z rdečo puščico.

#### 4.3.1.1 Neposredne primerjave s placebom z uporabo programov Review Manager in OpenBUGS za izid ADHD-RS

S programom Review Manager smo najprej naredili vse neposredne primerjave izbranih učinkovin s placebom ali drugo učinkovino (slika 16). Rezultati pridobljeni s tem programom so nam služili za primerjavo z rezultati, ki smo jih pridobili s programom OpenBUGS. Končni rezultati posameznih skupin so bili podani v obliki standardizirane razlike povprečij s 95-odstotnim intervalom zaupanja in so nam podali velikost učinka določene intervencije. Rezultati so bili statistično signifikantno različni v primeru, če je bila standardizirana razlika povprečij (SMD) z intervalom zaupanja (IZ) pod vrednostjo 0, To pomeni, da je bila učinkovina, ki je imela SMD in IZ pod vrednostjo nič bolj učinkovita od placeba ali druge učinkovine. V primeru, da je bila vrednost SMD in IZ nekatere učinkovine v primerjavi z drugo ali placebom pod in nad 0, potem med njima ni bilo razlike v učinkovitosti.

Statistično smo analizirali 6 neposrednih primerjav za izid ADHD-RS, kjer smo vrednotili učinkovitost izbranih učinkovin. Najbolj učinkovit glede na placebo je bil LDX (SMD = -0,89; 95 % IZ: [-1,09 ↔ -0,70]), sledijo mu BUP (SMD = -0,68; 95 % IZ: [-0,91 ↔ -0,45]), MAS (SMD = -0,64; 95 % IZ: [-0,83 ↔ -0,45]), IR-MPH (SMD = -0,50; 95 % IZ: [-1,81 ↔ 0,80]), ki ima vrednost  $I^2 = 85$  % kar nakazuje na vpliv heterogenosti na variabilnost raziskav IR-MPH v metaanalizi proti placebo, MR-MPH (SMD = -0,48; 95 % IZ: [-0,56 ↔ -0,40]). Najmanj učinkovit v primerjavi s placebom je bil ATX (SMD = -0,42; 95 % IZ: [-0,50 ↔ -0,33]). Vse učinkovine razen IR-MPH so bile statistično signifikantno bolj učinkovite od placeba. Skupni učinek za vseh 6 učinkovin proti placebo je bil (SMD = -0,53; 95 % IZ: [-0,60 ↔ -0,46]) z vrednostjo  $I^2 = 38$  %.

S programom OpenBUGS smo naredili enako primerjavo. Preverili smo ali standardizacija vstopnih podatkov (poglavje 3.3.3) z uporabo NICE modela drži (priloga A. 3) (model naključnih učinkov z logaritemsko normalno porazdelitvijo za zvezno spremenljivko). Pri tem smo uporabili identične podatke kot pri primerjavi s programom Review Manager in dobili primerljive rezultate za izid ADHD-RS. S tem smo potrdili, da je model iz zbirke NICE (priloga A. 3) z uporabo standardizacije vhodnih podatkov primeren za nadaljnjo analizo z mrežno metaanalizo. Program je rezultate podal v obliki SMD in 95 % Bayesovim intervalom zaupanja (angl. credible interval).



Slika 16: Rezultati metaanalize in drevesni diagram za izid ADHD-RS.

#### 4.3.1.2 Mrežna metaanaliza s programom OpenBUGS za izid ADHD-RS

Za izračun mrežne metaanalize smo uporabili vse vhodne podatke, ki smo jih pridobili s sistematičnim pregledom za izid ADHD-RS. Z mrežno metaanalizo smo pridobili rezultate za vse neposredne in posredne primerjave v naši mreži za izid ADHD-RS. Rezultati so bili podani v obliki SMD in IZ za vse parne primerjave med seboj, heterogenost (TAU) pa je bila podana za vse primerjave skupaj.

*Preglednica II: Rezultati mrežne metaanalize za vrednotenje učinkovitosti za izid ADHD-RS.*

Rank	6,389	6,234	4,999	4,244	2,948	2,186
<b>Primerjava SMD (95 % IZ)</b>						
	<b>IR-MPH</b>	<b>LDX</b>	<b>BUP</b>	<b>MAS</b>	<b>MR-MPH</b>	<b>ATX</b>
<b>Placebo</b>	<b>-0,943</b> (-1,25↔-0,64)	<b>-0,904</b> (-1,11↔-0,71)	<b>-0,739</b> (-0,96↔-0,52)	<b>-0,642</b> (-0,83↔-0,43)	<b>-0,483</b> (-0,56↔-0,4)	<b>-0,422</b> (-0,51↔-0,33)
<b>ATX</b>	<b>-0,521</b> (-0,84↔-0,2)	<b>-0,482</b> (-0,71↔-0,27)	<b>-0,317</b> (-0,56↔-0,08)	-0,22 (-0,43↔0,02)	-0,062 (-0,17↔0,06)	
<b>MR-MPH</b>	<b>-0,46</b> (-0,77↔-0,15)	<b>-0,42</b> (-0,64↔-0,21)	<b>-0,255</b> (-0,49↔-0,02)	-0,158 (-0,37↔0,07)		
<b>MAS</b>	-0,301 (-0,67↔0,07)	-0,262 (-0,54↔0,01)	-0,097 (-0,4↔0,2)			
<b>BUP</b>	-0,204 (-0,58↔0,16)	-0,165 (-0,46↔0,13)				
<b>LDX</b>	-0,039 (-0,4↔0,34)					
<b>tau=247700 IZ:[85,6↔341000] Heterogenost:(1/tau=0,000004037)</b>						

IR-MPH = metilfenidat (takojšnje sproščanje), LDX = lisdeksamfetamin, BUP = bupopron, MAS = zmes soli amfetamina, MR-MPH = metilfenidat (prirejeno sproščanje), ATX = atomoksetin; IZ = 95 % interval zaupanja, SMD = standardizirane razlike povprečij, tau = variabilnost med raziskavami, krepka pisava = rezultat je statistično značilen.

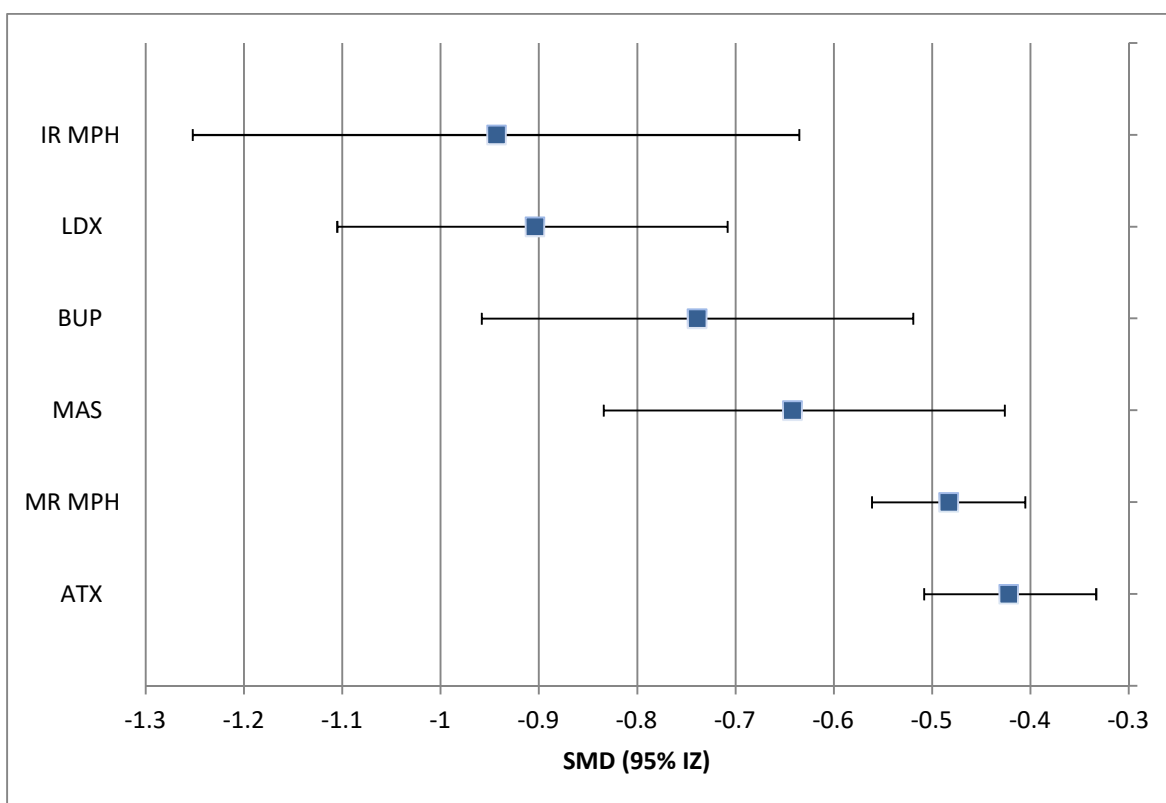
Rezultate mrežne metaanalize za izid ADHD-RS smo povzeli v preglednici II od najbolj do najmanj učinkovite učinkovine glede na razvrstitev (angl. rank), ki nam jo je podal program. Končni rezultati so bili v obliki standardizirane razlike povprečij (SMD) z 95 % intervalom zaupanja (IZ). Rezultati, ki so zapisani s poudarjeno pisavo, predstavljajo statistično značilne rezultate.

Največjo učinkovitost za izid ADHD-RS ima IR-MPH, sledijo mu LDX na drugem mestu, BUP, MAS, MR-MPH, ATX in na koncu placebo. IR-MPH je v primerjavi z LDX učinkovitejši za SMD = -0,039 (95 % IZ: [-0,41 ↔ 0,34]). LDX je učinkovitejši od BUP



za  $SMD = -0,17$  (95 % IZ:  $[-0,46 \leftrightarrow 0,13]$ ). BUP je učinkovitejši od MAS za  $SMD = -0,097$  (95 % IZ:  $[-0,40 \leftrightarrow 0,2]$ ). MAS je učinkovitejši od MR-MPH za  $SMD = -0,158$  (95 % IZ:  $[-0,37 \leftrightarrow 0,08]$ ). MR-MPH je učinkovitejši od ATX za  $SMD = -0,062$  (95 % IZ:  $[-0,17 \leftrightarrow 0,06]$ ). ATX je učinkovitejši od placeba za  $SMD = -0,422$  (95 % IZ:  $[-0,51 \leftrightarrow -0,33]$ ). Glede na lestvico za velikost učinka, ki je predlaga Cohen imata IR-MPH in LDX visok učinek (SMD nad 0,8), BUP in MAS zmeren učinek (SMD med 0,5 in 0,8), MR-MPH ter ATX pa nizek učinek (SMD med 0,5 in 0,2).

Slika 17 prikazuje rezultate mrežne metaanalize učinkovitosti glede na placebo. Levo je najbolj učinkovita učinkovina IR-MPH in desno najmanj učinkovita učinkovina ATX proti placebo.



*Slika 17: Diagram rezultatov za vrednotenje učinkovitosti učinkovin napram placebo za izid ADHD-RS.*

IR-MPH = metilfenidat (takojšnje sproščanje), LDX = lisdeksamfetamin, BUP = bupoprion, MAS = zmes soli amfetamina, MR-MPH = metilfenidat (prirejeno sproščanje), ATX = atomoksetin; IZ = 95 % interval zaupanja, SMD = standardizirane razlike povprečij.

Z mrežno metaanalizo smo dokazali da je IR-MPH statistično signifikantno učinkovitejši od MR-MPH ( $SMD = -0,46$ ; 95 % IZ:  $[-0,77 \leftrightarrow -0,15]$ ), ATX ( $SMD = -0,521$ ; 95 % IZ:  $[-0,84 \leftrightarrow -0,2]$ ) in placebo ( $SMD = -0,943$ ; 95 % IZ:  $[-1,25 \leftrightarrow -0,64]$ ). LDX je

statistično signifikantno učinkovitejši od MR-MPH (SMD = -0,42; 95 % IZ: [-0,64 ↔ -0,21]), ATX (SMD = -0,482; 95 % IZ: [-0,71 ↔ -0,27]) in placebo (SMD = -0,904; 95 % IZ: [-1,11 ↔ -0,71]). BUP je statistično signifikantno učinkovitejši od MR-MPH (SMD = -0,255; 95 % IZ: [-0,49 ↔ -0,02]), ATX (SMD = -0,317; 95 % IZ: [-0,56 ↔ -0,08]) in placebo (SMD = -0,739; 95 % IZ: [-0,96 ↔ -0,52]). Statistično signifikantno učinkovitejši samo od placebo so MAS (SMD = -0,642; 95 % IZ: [-0,83 ↔ -0,43]), MR-MPH (SMD = -0,483; 95 % IZ: [-0,56 ↔ -0,41]) in ATX (SMD = -0,422; 95 % IZ: [-0,51 ↔ -0,33]). Na diagramu rezultatov (slika 17) vidimo, da ima IR-MPH najširši IZ, razlog zato je najmanj ljudi v kliničnih raziskavah za to učinkovino, podobno lahko opazimo tudi za učinkovine BUP, MAS in LDX. Največ ljudi je sodelovalo pri raziskavah z učinkovino MR-MPH, to se kaže tudi na diagramu, kjer je IZ za to učinkovino najožji. Heterogenost med raziskavami ni bila prisotna saj je variabilnost zelo majhna ( $1/\tau = 0,000004037$ ).

#### 4.3.1.3 Preverjanje skladnosti za izid ADHD-RS

Pri mrežnih metaanalizah obstaja možnost za neskladnost med posrednimi in neposrednimi primerjavami. Pregledali smo mrežni diagram (slika 15) za izid ADHD-RS, da bi ugotovili število vozlišč, kjer se lahko pojavi neskladnost. Za vrednotenje učinkovitosti pri izidu ADHD-RS smo našli 3 vozlišča, kjer bi se lahko pojavila neskladnost:

- MR-MPH – IR-MPH – PLACEBO  
1 raziskava vsebuje dokaz (1 neposredno primerjavo).
- BUP – IR-MPH – PLACEBO  
1 raziskava s tremi rokami vsebuje dokaz (1 neposredno primerjavo).
- ATX – MR-MPH – PLACEBO  
1 raziskava s tremi rokami vsebuje dokaz (1 neposredno primerjavo).

Za vsako vozlišče smo v programu OpenBUGS za izid ADHD-RS izračunali SMD, standardno deviacijo in 95 % interval zaupanja za vse primerjave v vozlišču, neposredno primerjavo in posredno primerjavo v vozlišču. Končne rezultate skladnosti smo podali v obliki povprečne spremembe, ki smo jih dobili tako, da smo od neposredne primerjave (SMD) odšteli posredno primerjavo (SMD). V primeru, da je rezultat 95 % intervala zaupanja za neskladje vključeval vrednost 0 je pomenilo, da neskladnost v vozlišču ni prisotna.

Rezultati za oceno skladnosti pri izidu ADHD- RS so podani v preglednici III.

*Preglednica III: Rezultati razdelitve vozlišč za vrednotenje učinkovitosti za izid ADHD-RS.*

Intervencija		Vse povezave		Posredna povezava	
		SMD	SE	SMD	SE
Placebo	BUP	-0,736	0,113	-1,393	0,514
		(-0,96↔-0,52)		(-2,4↔-0,42)	
Placebo	IRMPH	-0,949	0,162	-0,712	0,299
		(-1,27↔-0,63)		(-1,31↔-0,13)	
Placebo	MRMPH	-0,479	0,040	-0,437	0,170
		(-0,56↔-0,4)		(-0,77↔-0,1)	
Placebo	ATX	-0,421	0,046	-0,450	0,182
		(-0,51↔-0,33)		(-0,8↔-0,09)	
IRMPH	BUP	0,213	0,190	0,250	0,198
		(-0,17↔0,59)		(-0,15↔0,63)	
IRMPH	MRMPH	-0,470	0,165	-0,449	0,184
		(-0,79↔-0,13)		(-0,81↔-0,1)	
ATX	MRMPH	0,058	0,061	0,058	0,062
		(-0,06↔0,18)		(-0,06↔0,18)	

Intervencija		Neposredna povezava		Neskladje	
		SMD	SE	SMD	SE
Placebo	BUP	-0,648	0,214	0,745	0,557
		(-1,02↔-0,21)		(-0,35↔1,84)	
Placebo	IRMPH	-0,484	1,798	0,228	1,823
		(-4,35↔3,47)		(-3,34↔3,8)	
Placebo	MRMPH	-0,483	0,044	-0,047	0,175
		(-0,57↔-0,4)		(-0,39↔0,3)	
Placebo	ATX	-0,423	0,055	0,027	0,190
		(-0,53↔-0,32)		(-0,35↔0,4)	
IRMPH	BUP	-0,486	2,935	-0,736	2,942
		(-6,85↔5,88)		(-6,5↔5,03)	
IRMPH	MRMPH	-0,568	2,921	-0,119	2,927
		(-6,91↔5,79)		(-5,86↔5,62)	
ATX	MRMPH	0,020	2,902	-0,039	2,903
		(-6,3↔6,34)		(-5,73↔5,65)	

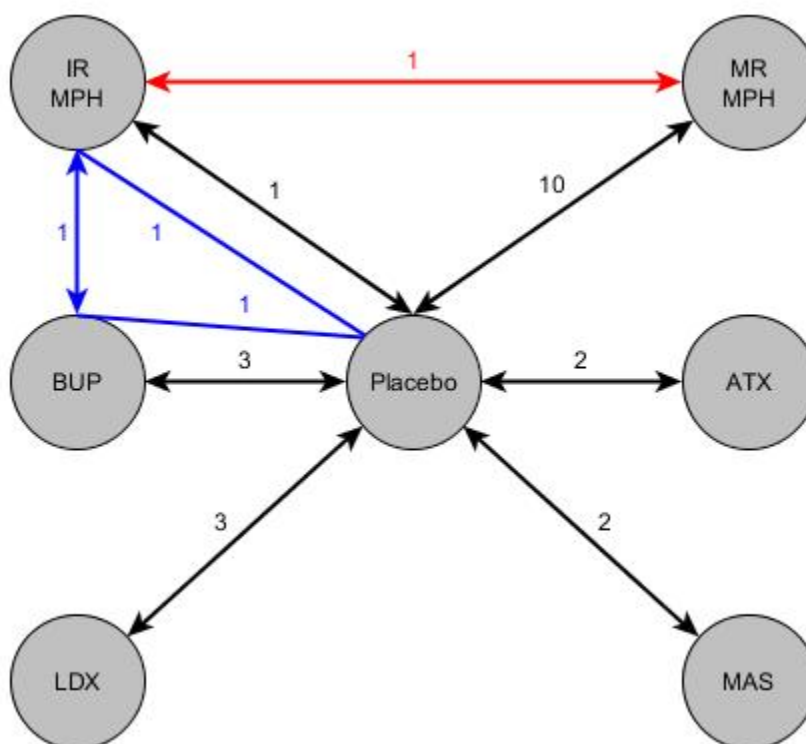
IR-MPH = metilfenidat (takojšnje sproščanje), BUP = bupopron, MR-MPH = metilfenidat (prirejeno sproščanje), ATX = atomoksetin; v oklepajih ( ) = 95 % interval zaupanja, SMD = standardizirane razlike povprečij, SE = standardna napaka.

Pri primerjavah ATX-MR-MPH, IR-MPH-MR-MPH, IR-MPH-BUP, IR-MPH-PLACEBO je opaziti širok 95 % interval zaupanja in višjo standardno deviacijo, vendar je bila

vrednost 0 znotraj intervala zaupanja za neskladje. Rezultati za vsa tri vozlišča kažejo, da so dokazi v mrežni metaanalizi skladni.

### 4.3.2 Rezultati za vrednotenje učinkovitosti za izid CGI

Za vrednotenje učinkovitosti izida CGI smo imeli 23 kliničnih raziskav in 4980 odraslih udeležencev. Na sliki 18 je mreža kliničnih raziskav za izid CGI. 21 kliničnih raziskav je primerjalo učinkovitost samo s placebom. Ena raziskava je vsebovala 3 roke in primerjala učinkovitost med dvema učinkovinama in placebom. 1 raziskava je primerjala učinkovitost dveh učinkovin brez placeba.



Slika 18: Mreža kliničnih raziskav vrednotenja učinkovitosti za izid CGI.

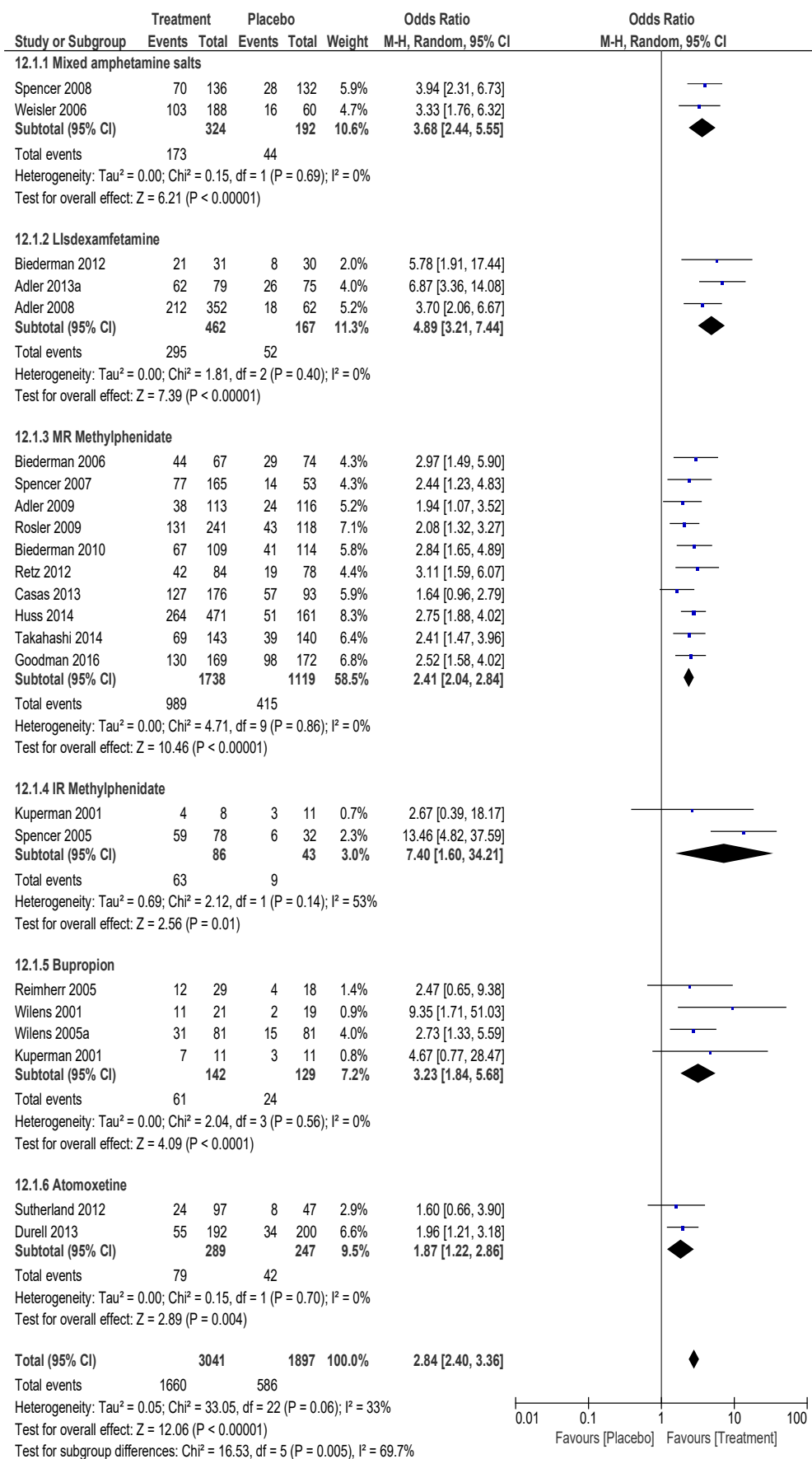
IR-MPH = metilfenidat (takojšnje sproščanje), MR-MPH = metilfenidat (prirejeno sproščanje), BUP = bupoprion, ATX = atomoksetin, LDX = lisdeksamfetamin, MAS = zmes soli amfetamina; raziskave, ki so neposredno primerjale učinkovino s placebom so označene s črnimi puščicami, raziskava, ki je neposredno primerjala dve učinkovini med seboj in placebom (tri roke) je označena z modrimi puščicami, klinična raziskava, ki je primerjala samo dve učinkovini med seboj (head to head) je označene z rdečo puščico.

#### 4.3.2.1 Neposredne primerjave s placebom z uporabo programov Review Manager in OpenBUGS za izid CGI

Kot pri izidu ADHD-RS smo s programom Review Manager najprej naredili vse neposredne primerjave izbranih učinkovin s placebom ali drugo učinkovino (slika 19). Končne rezultate posameznih skupin smo podali v obliki razmerja obetov s 95-odstotnim intervalom zaupanja in predstavljajo velikost učinka določene intervencije. Rezultati so bili statistično signifikantno različni v primeru, če je bilo razmerje obetov (OR) z intervalom zaupanja (IZ) nad vrednostjo 1. To pomeni, da je bila učinkovina, ki je imela OR in IZ nad vrednostjo 1 bolj učinkovita od placeba ali druge učinkovine. V primeru, da je bila vrednost OR in IZ katere izmed učinkovin v primerjavi z drugo ali placebom manjša in večja od 1, potem med njima ni bilo razlike v učinkovitosti.

Statistično analizo smo naredili za 6 neposrednih primerjav za izid CGI, kjer smo vrednotili učinkovitost izbranih učinkovin. Največjo učinkovitost v primerjavi s placebom je izkazovala učinkovina IR-MPH (OR = 7,40; 95 % IZ: [1,60 ↔ 34,21]) z  $I^2$  vrednostjo 53 %. Sledile so naslednje učinkovine; LDX na drugem mestu (OR = 4,89; 95 % IZ: [3,21 ↔ 7,44]), MAS (OR = 3,68; 95 % IZ: [2,44 ↔ 5,55]), BUP (OR = 3,23; 95 % IZ: [1,84 ↔ 5,68]), MR-MPH (OR = 2,41; 95 % IZ: [2,04 ↔ 2,84]). Najmanj učinkovita v primerjavi s placebom je bila kot pri izidu ADHD-RS učinkovina ATX (OR = 1,87; 95 % IZ: [1,22 ↔ 2,86]). Vse učinkovine so bile statistično signifikantno bolj učinkovite od placeba. Skupni učinek za vseh 6 učinkovin v primerjavi s placebom je bil (OR = 2,84; 95 % IZ: [2,40 ↔ 3,36]) z vrednostjo  $I^2 = 33$  %.

S programom OpenBUGS smo naredili enako primerjavo in primerjali dva modela, model iz priloge (A. 2) in model iz priloge (A. 4). Proučevali smo ali bomo s programom OpenBUGS dobili primerljive rezultate in potrdili ustreznost obeh modelov (model naključnih učinkov z binomsko porazdelitvijo in dihotomno spremenljivko). Uporabili smo identične podatke kot pri primerjavi s programom Review Manager in dobili primerljive rezultate za izid CGI s programom OpenBUGS. Z obema modeloma za program OpenBUGS smo dobili iste rezultate. S tem smo potrdili, da sta modela iz prilog (A. 2 in A. 4) primerna za nadaljnjo analizo z mrežno metaanalizo. Program je rezultate podal v obliki OR in 95 % Bayesovim intervalom zaupanja (angl. credible interval).



Slika 19: Rezultati metaanalize in drevesni diagram za izid CGI.

#### 4.3.2.2 Mrežna metaanaliza s programom OpenBUGS za izid CGI

Pred mrežno metaanalizo smo preverili ustreznost modela. Uporabili smo vse vhodne podatke in primerjali rezultate, ki smo jih dobili z modelom iz priloge (A. 2) in modelom iz priloge (A. 4) (model naključnih učinkov z binomsko porazdelitvijo in dihonomno spremenljivko). Ugotovili smo, da se rezultati razlikujejo. To je bila posledica korekture (priloga A. 5) za raziskave z več kot dvema rokama v modelu iz priloge (A. 4). S tem smo potrdili, da je NICE model enak Katjušinem vendar nadgrajen in smo zato za vrednotenje učinkovitosti naprej uporabljali model NICE.

Z mrežno metaanalizo smo uspeli pridobiti rezultate za vse neposredne in posredne primerjave v naši mreži za izid CGI. Rezultati so bili podani v obliki OR in IZ za vse parne primerjave med seboj, heterogenost (TAU) pa je bila podana za vse primerjave skupaj.

*Preglednica IV: Rezultati mrežne metaanalize za vrednotenje učinkovitosti za izid CGI.*

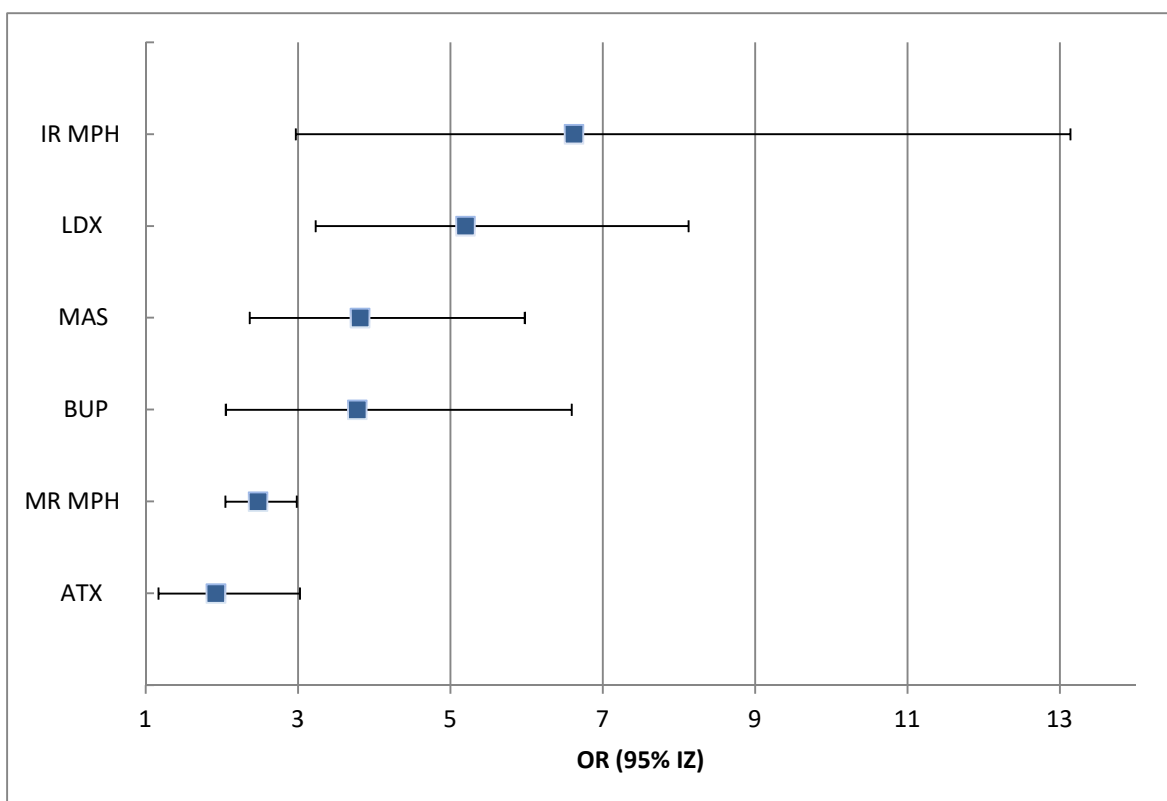
Rank	1,586	2,047	3,235	3,377	4,965	5,795
<b>Primerjava OR (95 % IZ)</b>						
	<b>IR-MPH</b>	<b>LDX</b>	<b>MAS</b>	<b>BUP</b>	<b>MR-MPH</b>	<b>ATX</b>
<b>Placebo</b>	<b>6,622</b> (2,97↔13,14)	<b>5,199</b> (3,23↔8,13)	<b>3,815</b> (2,37↔5,98)	<b>3,779</b> (2,05↔6,59)	<b>2,476</b> (2,05↔2,98)	<b>1,923</b> (1,17↔3,03)
<b>ATX</b>	<b>2,986</b> (1,39↔8,09)	<b>2,561</b> (1,4↔5,29)	<b>1,879</b> (1,03↔3,88)	1,79 (0,91↔4,18)	1,275 (0,79↔2,2)	
<b>MR-MPH</b>	<b>2,693</b> (1,18↔5,46)	<b>1,987</b> (1,27↔3,41)	1,458 (0,93↔2,51)	1,54 (0,8↔2,75)		
<b>BUP</b>	1,538 (0,69↔4,19)	1,299 (0,65↔2,92)	0,954 (0,49↔2,18)			
<b>MAS</b>	1,83 (0,69↔3,81)	1,441 (0,7↔2,66)				
<b>LDX</b>	1,347 (0,52↔3,06)					
<b>tau=156300 IZ:[9,76↔61160] Heterogenost:(1/tau=0,000006398)</b>						

IR-MPH = metilfenidat (takojšne sproščanje), LDX = lisdeksamfetamin, MAS = zmes soli amfetamina, BUP = bupoprion, MR-MPH = metilfenidat (prirejeno sproščanje), ATX = atomoksetin; IZ = 95 % interval zaupanja, OR = razmerje obetov, tau = variabilnost med raziskavami, krepka pisava = rezultat je statistično značilen.

Rezultate mrežne metaanalize za izid CGI smo povzeli v preglednici IV od najbolj do najmanj učinkovite učinkovine glede na razvrstitev (angl. rank), ki nam jo je podal

program. Končni rezultati so bili v obliki razmerja obetov (OR) z 95 % intervalom zaupanja (IZ). Rezultati zapisani s poudarjeno pisavo, so statistično značilni.

Najučinkovitejši za izid CGI je IR-MPH, sledijo mu LDX, MAS, BUP, MR-MPH, ATX in na zadnjem mestu placebo. IR-MPH je za OR = 1,347 (95 % IZ: [0,52 ↔ 3,06]) učinkovitejši od LDX, vendar razlika ni statistično značilna. LDX je za OR = 1,441 (95 % IZ: [0,7 ↔ 2,66]) učinkovitejši od MAS, vendar razlika ni statistično značilna. Razmerje učinkovitosti med MAS in BUP je enako (OR = 0,954; 95 % IZ: [0,49 ↔ 2,18]), vendar razlika ni statistično značilna. BUP je za OR = 1,54 (95 % IZ: [0,8 ↔ 2,75]) učinkovitejši od MR-MPH, vendar razlika ni statistično značilna. MR-MPH je za OR = 1,275 (95 % IZ: [0,79 ↔ 2,2]) učinkovitejši od ATX, vendar razlika ni statistično značilna. ATX je učinkovitejši le od placeba za OR = 1,923 (95 % IZ: [1,17 ↔ 3,03]). Glede na placebo je MAS (OR = 3,815; 95 % IZ: [2,37 ↔ 5,98]) učinkovitejši od BUP (OR = 3,779; 95 % IZ: [2,05 ↔ 6,59]), če pa primerjamo učinkovini med seboj je BUP učinkovitejši od MAS. V primeru MAS in BUP glede na MR-MPH je BUP (OR = 1,54; 95 % IZ: [0,8 ↔ 2,75]) učinkovitejši od MAS (OR = 1,458; 95 % IZ: [0,93 ↔ 2,51]), vendar razlika ni statistično značilna.



Slika 20: Diagram rezultatov za vrednotenje učinkovitosti učinkovin napram placebo za izid CGI.



IR-MPH = metilfenidat (takojšne sproščanje), LDX = lisdeksamfetamin, MAS = zmes soli amfetamina, BUP = bupopron, MR-MPH = metilfenidat (prirejeno sproščanje), ATX = atomoksetin; IZ = 95 % interval zaupanja, OR = razmerje obetov.

Slika 20 prikazuje rezultate mrežne metaanalize učinkovitosti glede na placebo. Desno je najbolj učinkovita učinkovina IR-MPH in levo najmanj učinkovita učinkovina ATX v primerjavi s placebom.

Z mrežno metaanalizo smo ugotovili, da je IR-MPH statistično signifikantno učinkovitejši od MR-MPH (OR = 2,693; 95 % IZ: [1,18 ↔ 5,46]), ATX (OR = 2,986; 95 % IZ: [1,39 ↔ 8,09]) in placebo (OR = 6,622; 95 % IZ: [2,97 ↔ 13,14]). LDX je statistično signifikantno učinkovitejši od MR-MPH (OR = 1,987; 95 % IZ: [1,27 ↔ 3,41]), ATX (OR = 2,561; 95 % IZ: [1,4 ↔ 5,29]) in placebo (OR = 5,199; 95 % IZ: [3,23 ↔ 8,13]). MAS je statistično signifikantno učinkovitejši od ATX (OR = 1,879; 95 % IZ: [1,03 ↔ 3,88]) in placebo (OR = 3,815; 95 % IZ: [2,37 ↔ 5,98]). Statistično signifikantno učinkovitejši od placeba sta še MR-MPH (OR = 2,476; 95 % IZ: [2,05 ↔ 2,98]) in ATX (OR = 1,923; 95 % IZ: [1,17 ↔ 3,03]). Heterogenost med raziskavami ni prisotna saj je variabilnost med raziskavami zelo majhna  $1/\tau = 0,000006398$ .

#### 4.3.2.3 Preverjanje skladnosti za izid CGI

Tako kot pri izidu ADHD-RS smo podobno naredili za izid CGI pri preverjanju skladnosti. Pregledali smo mrežni diagram za izid CGI (slika 18), da bi ugotovili število vozlišč, kjer se lahko pojavi neskladnost. Za vrednotenje učinkovitosti pri izidu CGI smo našli 2 vozlišči, kjer bi se lahko pojavila neskladnost:

- MR-MPH – IR-MPH – PLACEBO  
1 raziskava vsebuje dokaz (1 neposredno primerjavo).
- BUP – IR-MPH – PLACEBO  
1 raziskava s tremi rokami vsebuje dokaz (1 neposredno primerjavo).

Za vsako vozlišče smo v programu OpenBUGS za izid CGI izračunali logaritemsko razmerje obetov (LOR), standardno deviacijo in 95 % interval zaupanja za vse primerjave v vozlišču, neposredno primerjavo in posredno primerjavo v vozlišču. Končne rezultate skladnosti smo podali v obliki eksponentne LOR, ki smo ga dobili tako, da smo od neposredne primerjave (LOR) odšteli posredno primerjavo (LOR) in na koncu

eksponentirali. V primeru, da je rezultat 95 % intervala zaupanja za neskladje vključeval vrednost 1 je pomenilo, da neskladnost v vozlišču ni prisotna.

Rezultati za oceno skladnosti pri izidu CGI so podani v preglednici V.

*Preglednica V: Rezultati razdelitve vozlišč za vrednotenje učinkovitosti za izid CGI.*

Intervencija		Vse povezave		Posredna povezava		Neposredna povezava	
		LOR	SE	LOR	SE	LOR	SE
Placebo	BUP	1,282	0,306	2,557	1,073	1,352	0,532
		(0,72↔1,89)		(0,37↔4,62)		(0,36↔2,54)	
Placebo	IRMPH	1,818	0,379	0,837	0,578	2,119	0,968
		(1,09↔2,58)		(-0,3↔1,99)		(0,02↔4,01)	
Placebo	MRMPH	0,902	0,096	2,106	0,938	0,887	0,098
		(0,72↔1,09)		(0,27↔3,95)		(0,7↔1,08)	
IRMPH	BUP	-0,536	0,458	-0,677	0,487	0,601	1,529
		(-1,43↔0,37)		(-1,62↔0,32)		(-2,46↔3,69)	
IRMPH	MRMPH	0,916	0,385	1,327	0,465	0,000	1,344
		(0,16↔1,7)		(0,42↔2,26)		(-2,77↔2,79)	

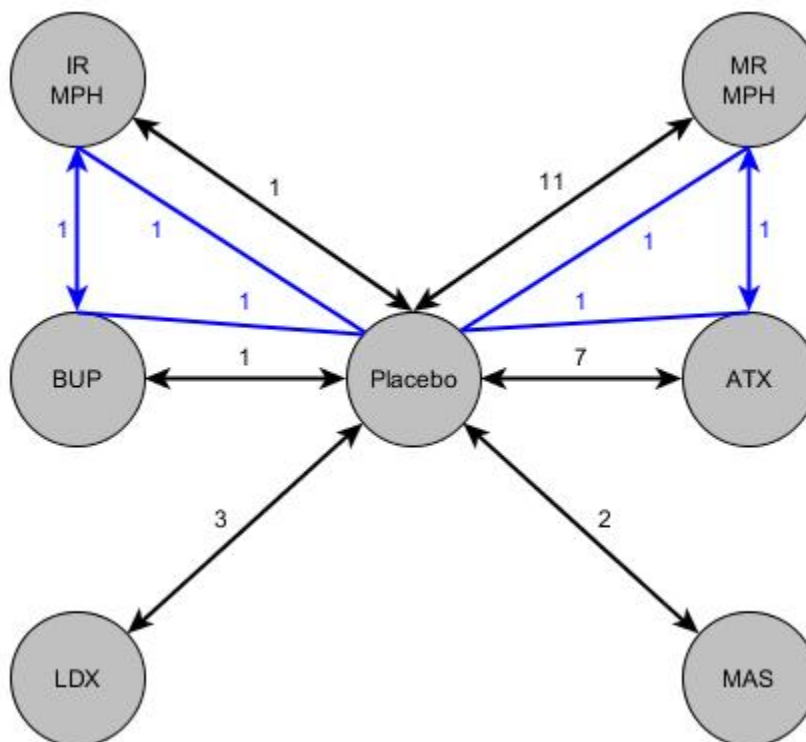
Intervencija		Neskladje		EkspONENT neskladja
		LOR	SE	Eks LOR
Placebo	BUP	-1,205	1,198	0,300
		(-3,55↔1,14)		(0,03↔3,14)
Placebo	IRMPH	1,283	1,127	3,606
		(-0,93↔3,49)		(0,4↔32,85)
Placebo	MRMPH	-1,220	0,943	0,295
		(-3,07↔0,63)		(0,05↔1,88)
IRMPH	BUP	1,277	1,605	3,587
		(-1,87↔4,42)		(0,15↔83,32)
IRMPH	MRMPH	-1,327	1,422	0,265
		(-4,11↔1,46)		(0,02↔4,31)

IR-MPH = metilfenidat (takojšnje sproščanje), BUP = bupoprion, MR-MPH = metilfenidat (prirejeno sproščanje); v oklepajih ( ) = 95 % interval zaupanja, LOR = logaritem razmerja obetov, eks LOR = eksponentiranje logaritma razmerja obetov.

Pri primerjavah IR-MPH-BUP, IR-MPH-PLACEBO je opaziti širok 95 % interval zaupanja, vendar so vrednosti eksponentne LOR znotraj intervala zaupanja vključevale vrednost 1. Rezultati za obe vozlišči kažejo, da so dokazi v mrežni metaanalizi skladni.

### 4.3.3 Rezultati za vrednotenje varnosti za izid predčasnega izstopa iz raziskav zaradi neželenih učinkov (AE - adverse effects)

Za vrednotenje varnosti, zaradi predčasnega izstopa iz raziskav zaradi neželenih učinkov, smo izbrali 27 študij in 7607 odraslih udeležencev. Na sliki 21 je mreža kliničnih raziskav za izid AE. 25 raziskav je primerjalo varnost samo s placebo. 2 raziskavi sta vsebovali 3 roke in primerjali varnost med dvema učinkovinama in placebo.



Slika 21: Mreža kliničnih raziskav vrednotenje varnosti za izid predčasnega izstopa iz raziskav zaradi neželenih učinkov..

IR-MPH = metilfenidat (takojšnje sproščanje), MR-MPH = metilfenidat (prirejeno sproščanje), BUP = bupoprion, ATX = atomoksetin, LDX = lisdeksamfetamin, MAS = zmes soli amfetamina; raziskave, ki so neposredno primerjaje učinkovino s placebo so označene s črnimi puščicami, raziskavi, ki sta neposredno primerjali dve učinkovini med seboj in placebo (tri roke) sta označeni z modrimi puščicami.

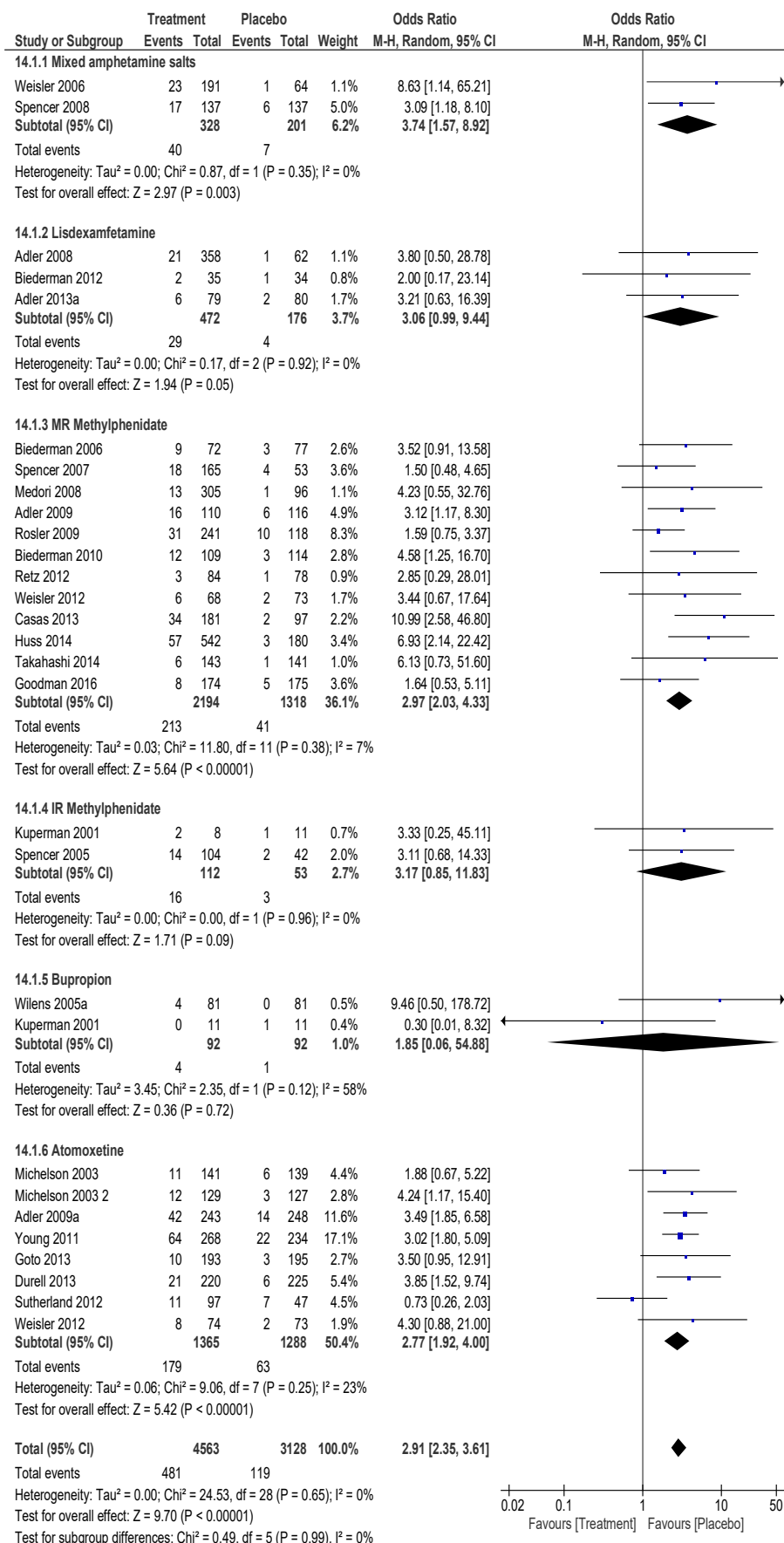
#### 4.3.3.1 Neposredne primerjave s placebo z uporabo programov Review Manager in OpenBUGS za izid predčasnega izstopa iz raziskav zaradi neželenih učinkov

S programom Review Manager smo še zadnjič naredili vse neposredne primerjave izbranih učinkovin s placebo ali drugo učinkovino (slika 22). Končne rezultate posameznih

skupin smo podali v obliki razmerja obetov s 95-odstotnim intervalom zaupanja in predstavljajo velikost učinka določene intervencije. Rezultati so bili statistično signifikantno različni v primeru, če je bilo razmerje obetov (OR) z intervalom zaupanja (IZ) nad vrednostjo 1. To pomeni, da je bila učinkovina, ki je imela OR in IZ nad vrednostjo 1 več predčasnih izstopov iz kliničnih raziskav od placeba ali druge učinkovine. V primeru, da je vrednost OR in IZ nekatere učinkovine v primerjavi z drugo ali placebom vključevala vrednost 1, potem med njima ni bilo razlike v varnosti.

Statistično analizo smo naredili za 6 neposrednih primerjav za izid AE, kjer smo vrednotili varnost izbranih učinkovin. Najmanj verjetnosti za predčasen izstop v primerjavi s placebom je izkazovala učinkovina BUP (OR = 1,85; 95 % IZ: [0,06 ↔ 54,88]) z  $I^2$  vrednostjo 58 %, vendar vpliv ni bil statistično značilen zaradi velike heterogenosti in na podlagi samo dveh kliničnih raziskav. Sledile so naslednje učinkovine; ATX na drugem mestu (OR = 2,77; 95 % IZ: [1,92 ↔ 4,00]) z  $I^2$  vrednostjo 23 %, MR-MPH (OR = 2,97; 95 % IZ: [2,03 ↔ 4,33]) z  $I^2$  vrednostjo 7 %, LDX (OR = 3,06; 95 % IZ: [0,99 ↔ 9,44]), IR-MPH (OR = 3,17; 95 % IZ: [0,85 ↔ 11,83]). Največji delež predčasnega izstopa iz raziskav v primerjavi s placebom je imela učinkovina MAS (OR = 3,74; 95 % IZ: [1,57 ↔ 8,92]). Statistično signifikantno večjo verjetnost za predčasen izstop iz raziskav od placeba so imele učinkovine ATX, MR-MPH in MAS. Za učinkovine BUP, LDX, IR-MPH razlika v varnosti ni statistično signifikantna. Skupni učinek za varnost glede predčasnega izstopa iz kliničnih raziskav za vseh 6 učinkovin proti placebo je bil (OR = 2,91; 95 % IZ: [2,35 ↔ 3,61]).

S programom OpenBUGS smo naredili enako primerjavo z modelom iz zbirke NICE (A. 4). Pri izidu AE nismo primerjali obeh OpenBUGS modelov iz prilog (A. 2 in A. 4), saj smo to naredili in potrdili že pri izidu CGI, zato smo delali z modelom iz zbirke NICE. Zanimalo nas je ali bomo s programom OpenBUGS dobili primerljive rezultate za AE in potrdili ustreznost modela (model naključnih učinkov z binomsko porazdelitvijo in dihotomno spremenljivko). Uporabili smo identične podatke kot pri primerjavi s programom Review Manager in dobili primerljive rezultate za izid AE s programom OpenBUGS. V programu OpenBUGS smo dobili primerljive rezultate kot s programom Review manager. S tem smo potrdili, da je model iz zbirke NICE (priloga A. 4) primeren za nadaljnjo analizo z mrežno metaanalizo. Program je rezultate podal v obliki OR in 95 % Bayesovim intervalom zaupanja.



Slika 22: Rezultati in drevesni diagram za izid predčasnega izstopa iz raziskav zaradi AE.

#### 4.3.3.2 Mrežna metaanaliza s programom OpenBUGS za izid predčasnega izstopa iz raziskav zaradi neželenih učinkov

Za izračun mrežne metaanalize smo tako kot pri izidih ADHD-RS in CGI uporabili vse vhodne podatke, ki smo jih pridobili s sistematičnim pregledom za izid AE. Z mrežno metaanalizo smo uspeli pridobiti rezultate za vse neposredne in posredne primerjave v naši mreži za izid AE. Rezultati so bili podani v obliki OR in IZ za vse parne primerjave med seboj, heterogenost (TAU) pa je bila podana za vse primerjave skupaj.

*Preglednica VI: Rezultati mrežne metaanalize za vrednotenje varnosti za izid predčasnega izstopa iz raziskav zaradi neželenih učinkov.*

Rank	2,385	2,834	3,641	3,762	4,23	4,323
Primerjava OR (95 % IZ)						
	IR-MPH	MAS	LDX	MR-MPH	BUP	ATX
Placebo	9,573	5,175	4,399	3,369	5,271	2,99
	(1,31↔40,04)	(1,73↔13,39)	(1,11↔13,58)	(2,21↔5,06)	(0,4↔24,39)	(1,95↔4,4)
ATX	1,473	1,323	0,98	1,082	0,57	
	(0,42↔14,07)	(0,55↔4,89)	(0,36↔4,87)	(0,65↔1,99)	(0,13↔8,59)	
BUP	1,126	0,743	0,561	0,614		
	(0,24↔20,21)	(0,14↔15,27)	(0,11↔12,61)	(0,13↔8,73)		
MR-MPH	2,957	1,172	0,868			
	(0,38↔12,11)	(0,48↔4,3)	(0,31↔4,33)			
LDX	3,249	0,903				
	(0,23↔15,43)	(0,25↔6,29)				
MAS	2,444					
	(0,2↔11,47)					
<b>tau=5272 IZ:[1,826↔4159] Heterogenost:(1/tau=0,0001897)</b>						

IR-MPH = metilfenidat (takojšnje sproščanje), MAS = zmes soli amfetamina, LDX = lisdeksamfetamin, MR-MPH = metilfenidat (prirejeno sproščanje), BUP = bupopriion, ATX = atomoksetin; IZ = 95 % interval zaupanja, OR = razmerje obojev, tau = variabilnost med raziskavami, krepka pisava = rezultat je statistično značilen.

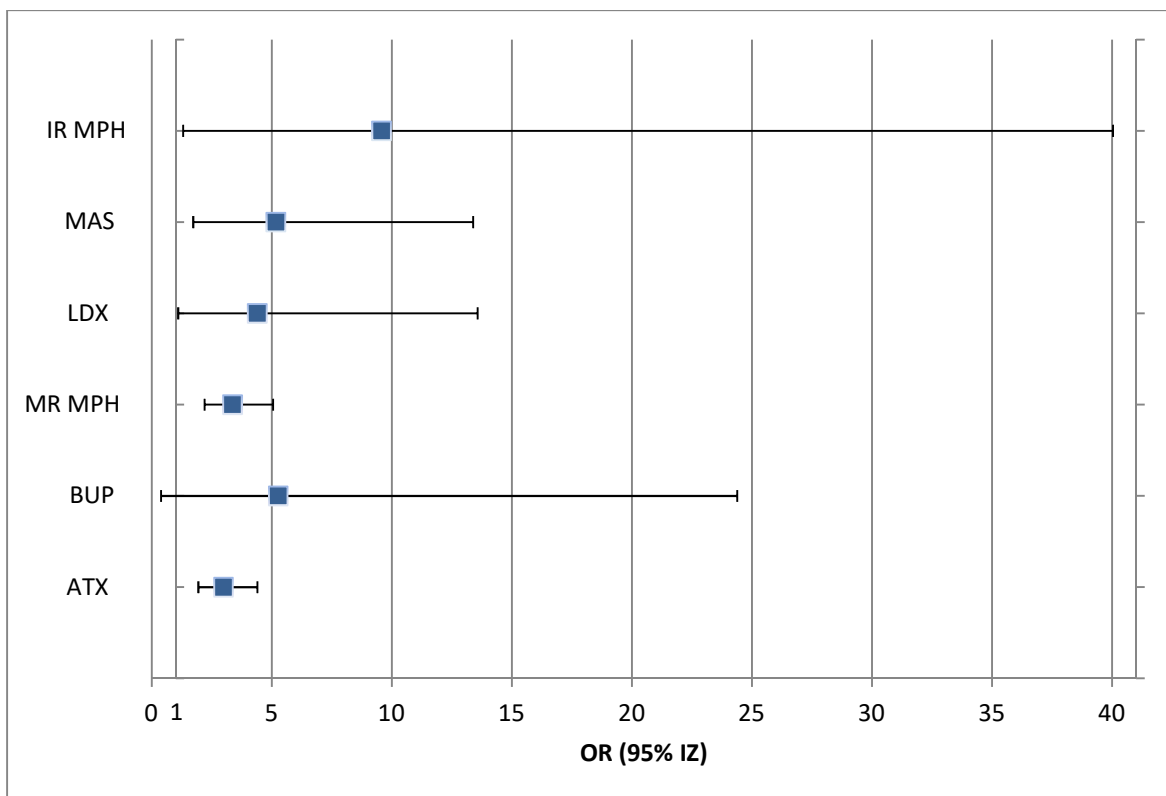
Rezultate mrežne metaanalize za izid AE smo povzeli v preglednici VI glede na razvrstitev (angl. rank), ki nam jo je podal program. Končni rezultati so bili v obliki razmerja obojev (OR) z 95 % intervalom zaupanja (IZ). Rezultati zapisani s krepko pisavo so statistično značilni.

Največjo verjetnost za predčasni odhod iz raziskav zaradi neželenih učinkov je imela učinkovina IR-MPH. Na drugem mestu je bila učinkovina BUP, vendar vpliv ni bil statistično značilen. Sledili so MAS, LDX, MR-MPH, ATX in na zadnjem mestu, ki se je

izkazal, da ima najmanj verjetnosti za predčasen izstop iz raziskav. IR-MPH ima za OR = 9,573 (95 % IZ: [1,31 ↔ 40,04]) več verjetnosti od placeba in za OR = 1,126 (95 % IZ: [0,24 ↔ 20,21]) več verjetnosti od BUP za predčasen izstop iz raziskav, vendar IR-MPH in BUP primerjava ni statistično značilna. MAS ima za OR = 5,175 (95 % IZ: [1,73 ↔ 13,39]) več verjetnosti od placeba za predčasen izstop. LDX ima za OR = 4,399 (95 % IZ: [1,11 ↔ 13,58]) več verjetnosti od placeba za predčasen izstop. MR-MPH ima za OR = 1,082 (95 % IZ: [0,65 ↔ 1,99]) več verjetnosti od ATX za predčasen izstop iz raziskav, vendar vpliv ni statistično značilen, medtem ko ima MR-MPH za OR = 3,369 (95 % IZ: [2,21 ↔ 5,06]) več verjetnosti od placeba za predčasen izstop, kjer je primerjava statistično značilna. ATX ima najmanjšo verjetnost za predčasen izstop iz raziskav izmed naših izbranih učinkovin, čeprav ima za OR = 2,99 (95 % IZ: [1,95 ↔ 4,4]) večjo verjetnost od placeba za predčasno zapustitev raziskav.

Z mrežno metaanalizo smo ugotovili, da ima IR-MPH statistično značilno največjo verjetnost za predčasni izstop iz raziskav zaradi neželenih učinkov. MAS, LDX, MR-MPH in ATX so imeli statistično značilno večjo verjetnost za predčasni izstop iz raziskav od placeba. Za BUP nismo dokazali statistično značilne razlike v varnosti v primerjavi s placebom (OR = 5,271; 95 % IZ: [0,4 ↔ 24,39]). Heterogenost med raziskavami ni prisotna saj je variabilnost zelo majhna  $1/\tau = 0,0001897$ .

Slika 23 prikazuje rezultate mrežne metaanalize varnosti učinkovin glede na placebo. Desno je učinkovina IR-MPH za katero smo ugotovili, da ima največ neželenih učinkov in levo učinkovina ATX z najmanj neželenih učinkov v primerjavi s placebom.



*Slika 23: Diagram rezultatov za vrednotenje varnosti napram placebo za izid predčasnega izstopa iz raziskav zaradi neželenih učinkov..*

IR-MPH = metilfenidat (takojšnje sproščanje), MAS = zmes soli amfetamina, LDX = lisdeksamfetamin, MR-MPH = metilfenidat (prirejeno sproščanje), BUP = bupopriion, ATX = atomoksetin; IZ = 95 % interval zaupanja, OR = razmerje obov.

Največ oseb so vsebovale klinične raziskave z učinkovinama MR-MPH in ATX. Na diagramu rezultatov vidimo, da imata zelo ozka intervala zaupanja, medtem ko imajo druge učinkovine z manj osebami v raziskavah veliko širše IZ.

#### **4.3.3.3 Preverjanje skladnosti za izid predčasnega izstopa iz raziskav zaradi neželenih učinkov**

Pregledali smo mrežni diagram (slika 21) za izid AE, da bi ugotovili število vozlišč, kjer se lahko pojavi neskladnost. Za vrednotenje učinkovitosti pri izidu AE smo našli 2 vozlišči, kjer bi se lahko pojavila neskladnost:

- ATX – MR-MPH – PLACEBO  
1 raziskava s tremi rokami vsebuje dokaz (1 neposredno primerjavo).
- BUP – IR-MPH – PLACEBO  
1 raziskava s tremi rokami vsebuje dokaz (1 neposredno primerjavo).



Za vsako vozlišče smo v programu OpenBUGS za izid AE izračunali logaritemsko razmerje obetov (LOR), standardno deviacijo in 95 % interval zaupanja za vse primerjave v vozlišču, neposredno primerjavo in posredno primerjavo v vozlišču. Končne rezultate skladnosti smo podali v obliki eksponentne LOR, ki smo ga dobili tako, da smo od neposredne primerjave (LOR) odšteli posredno primerjavo (LOR) in na koncu eksponentirali. V primeru, da je rezultat 95 % intervala zaupanja za neskladje vključeval vrednost 1 je pomenilo, da neskladnost v vozlišču ni prisotna.

Rezultati za oceno skladnosti pri izidu AE so podani v preglednici VII.

*Preglednica VII: Rezultati razdelitve vozlišč za vrednotenje varnosti za izid predčasnega izstopa iz raziskav zaradi neželenih učinkov..*

Intervencija		Vse povezave		Posredna povezava		Neposredna povezava	
		LOR	SE	LOR	SE	LOR	SE
Placebo	MRMPH	1,192	0,210	0,796	0,773	1,246	0,250
		(0,79↔1,62)		(-0,75↔2,31)		(0,78↔1,76)	
Placebo	ATX	1,074	0,205	1,505	0,813	1,056	0,241
		(0,67↔1,48)		(-0,06↔3,18)		(0,58↔1,54)	
ATX	MRMPH	-0,118	0,281	-0,166	0,301	0,242	1,296
		(-0,69↔0,43)		(-0,77↔0,41)		(-2,46↔2,95)	

Intervencija		Neskladje		Eksponent neskladja
		LOR	SE	Eks LOR
Placebo	MRMPH	0,450	0,813	1,569
		(-1,14↔2,04)		(0,32↔7,71)
Placebo	ATX	-0,449	0,848	0,638
		(-2,11↔1,21)		(0,12↔3,36)
ATX	MRMPH	0,408	1,331	1,503
		(2,2↔3,02)		(0,11↔20,4)

MR-MPH = metilfenidat (prirejeno sproščanje), ATX = atomoksetin; v oklepajih ( ) = 95 % interval zaupanja, LOR = logaritem razmerja obetov, eks LOR = eksponentiranje logaritma razmerja obetov.

Rezultati za obe vozlišči kažejo, da so podatki o varnosti učinkovin v mrežni metaanalizi skladni.

## **5 RAZPRAVA**

Z izvedbo mrežne metaanalize smo želeli priti do novejših podatkov o učinkovitosti in varnosti zdravil za zdravljenje ADHD pri odraslih. Pred nami je mrežno metaanalizo izvedel že Bushe s sodelavci leta 2016 (16), kjer je primerjal učinkovitost in varnost učinkovin ATX, MR-MPH in placeba pri odraslih z ADHD. Naša mrežna metaanaliza je primerjala učinkovitost in varnost učinkovin ATX, BUP, LDX, MAS in MPH, ki smo ga razdelili na obliko s takojšnjim sproščanjem IR-MPH in obliko s prirejenim sproščanjem MR-MPH. Rezultate smo pridobili preko neposrednih in posrednih dokazov. Prednost mrežne metaanalize je, da lahko dobimo rezultate tudi preko posrednih dokazov, čeprav ni na voljo veliko neposrednih dokazov.

### **5.1 Sistematični pregled**

Pogoj za kvalitetno opravljeno mrežno metaanalizo je dobro načrtovan opravljen sistematičen pregled literature in preiščena postavitve vključitvenih in izključitvenih kriterijev. Naš iskalni profil je bil nadgradnja profila iz naloge (20). Vključitvene kriterije smo spremenili tako, da so morale biti dvojno slepe tiste klinične raziskave, ki so bile kontrolirane s placebom, morale so biti randomizirane, kontrolirane z vzporednimi skupinami in vrednotiti zdravljenje z zdravili, trajati vsaj 2 tedna in udeleženci so morali biti starejši od 17 let. Izključili smo vse navzkrižne oblike raziskav in tiste, ki so imele težje oblike komorbidnosti. Našli smo 31 kliničnih raziskav, 4 izmed njih so bile medsebojne primerjave (angl. head to head), tako smo lahko uporabili 3 neposredne primerjave med učinkovinami. Bushe je v svoji mrežni metaanalizi leta 2016 (16) izbral 14 kliničnih raziskav 1 izmed njih je bila medsebojna primerjava in 9 je bilo istih kot smo jih pridobili v naši raziskavi.

### **5.2 Mrežna metaanaliza za vrednotenje učinkovitosti za izid ADHD-RS**

Za vrednotenje učinkovitosti smo v mrežno metaanalizo vključili 30 kliničnih raziskav za izid ADHD-RS. Rezultati, ki smo jih podali v obliki SMD so pokazali, da je najučinkovitejši IR-MPH, po padajoči učinkovitosti so sledili LDX, BUP, MAS, MR-MPH in na zadnjem mestu ATX.

V primerjavi z mrežno metaanalizo, ki jo je naredil Bushe in sod. 2016 (16), ki je primerjal učinkovitost ATX in MR-MPH lahko vidimo, da so rezultati in ugotovitve primerljive z

našimi. Naše vrednosti za učinkovini MR-MPH (SMD = -0,48; 95 % IZ: [-0,56 ↔ -0,40]) in ATX (SMD = -0,42; 95 % IZ: [-0,50 ↔ -0,33]) sta bili podobni njihovim rezultatom MR-MPH (SMD = 0,51; 95 % IZ: [0,40 ↔ 0,63]) in ATX (SMD = 0,46; 95 % IZ: [0,36 ↔ 0,56]). Primerjava ATX in MR-MPH pa je pokazala v našem primeru SMD = -0,06 (95 % IZ: [-0,17 ↔ 0,06]) in v Bushejevem primeru SMD = -0,05 (95 % IZ: [-0,17 ↔ 0,07]). Ujemanju rezultatov lahko pripišemo to, da smo imeli 9 kliničnih raziskav istih kot Bushe v njihovi mrežni metaanalizi in temu, da smo pravilno izvedli mrežno metaanalizo.

V primerjavi z metaanalizo, ki jo je izvedel Castells in sod. leta 2011 (18), kjer je primerjal učinkovitost MPH v obliki s takojšnjim in prirejenim sproščanjem, lahko zasledimo podobnost ugotovitev. Njihova metodologija se je sicer razlikovala od naše, saj so vključili tudi navzkrižne vrste raziskav in osebe, ki so imele prisotne še druge bolezni. Ugotovili so, da je bil MPH s takojšnjim sproščanjem 57.4 mg/dan učinkovit (SMD = 0,57) in da je bila učinkovitost povezana z velikostjo odmerka. Če so povečali odmerek za 10 mg, se je učinkovitost povečala za SMD = 0,115 (95 % IZ: [0,11 ↔ 0,12]). Odmerek večji od 77.4 mg/dan je bil učinkovit (SMD = 0,8). Učinkovitost pa se je znižala pri oblikah s prirejenim sproščanjem iz SMD = 0,62 na 0,57 in pri osebah z drugimi boleznimi poleg ADHD na SMD = 0,42. Tudi pri naših rezultatih smo ugotovili razliko med učinkovitostjo IR-MPH in MR-MPH. Čeprav Castells (18) ni uspel dokazati statistično signifikantne razlike med obema oblikama sproščanja z učinkovino MPH, je bil pri nas z mrežno metaanalizo rezultat IR-MPH statistično značilno učinkovitejši od MR-MPH (SMD = -0,46; 95 % IZ: [-0,77 ↔ -0,15]).

Metaanaliza, ki jo je izvedel Maneeton leta 2014 (17) je primerjala učinkovitost LDX v primerjavi s placebo. Njihove ugotovitve, da je LDX učinkovit za SMD = -0,97 (95 % IZ: [-1,15 ↔ -0,78]) so primerljive z našimi rezultati mrežne metaanalize za LDX (SMD = -0,904; 95 % IZ: [-1,12 ↔ -0,71]). Maneeton je v metaanalizo vključil 5 kliničnih raziskav in 3 so bile iste kot naše. Po tem, da so se rezultati ujemali, lahko sklepamo, da je bila analiza dobro izvedena.

Metaanaliza Faraone izvedena leta 2010 (19) je primerjala učinkovitost dolgo (LDX, MAS, MPH) in kratko (MAS, MPH, dekstroamfetamine) delujočih stimulansov in nestimulansov (ATX, BUP, modafinil, paroksetin). Metaanaliza je vključevala tudi navzkrižne oblike raziskav. Ugotovili so, da so bili najbolj učinkoviti kratko delujoči stimulansi (SMD = 0,96), sledili pa so dolgo delujoči stimulansi (SMD = 0,73). Med tema

dvema skupinama učinkovin razlika v učinkovitosti sicer ni bila statistično značilna. Najmanj učinkoviti so bili nestimulansi (SMD = 0,39), ki so bili še vedno statistično značilno učinkovitejši od placeba. V naši mrežni metaanalizi lahko najdemo podobnost med ugotovitvami metaanalize, ki jo je naredil Faraone s sod. (19). Rezultati kažejo največjo učinkovitost za IR-MPH, sledi mu LDX, najmanj učinkovita na koncu lestvice učinkovitosti pa sta MR-MPH in ATX.

Metaanaliza Petra Lukiča 2016 (20), ki je primerjal učinkovitost stimulansov (LDX, MAS, MPH) je dobil za LDX (SMD = -0,89) in MAS (SMD = -0,64) skoraj identične rezultate kot mi. Za učinkovino MPH je dobil SMD = -0,50. Za vse tri učinkovine smo uporabili iste klinične raziskave, le da smo pri naši mrežni metaanalizi dodali še medsebojno primerjavo (angl. head to head) za raziskavo Spencer 2011 (41), ki je primerjala IR-MPH proti MR-MPH. Mi smo prišli do različnih SMD vrednosti kot Lukič pri IR-MPH (SMD = -0,94) in MR-MPH (SMD = -0,48), ker smo MPH klinične raziskave razdelili na dve skupini, ki smo ju ločili po načinu sproščanja (na takojšne IR in prirejeno sproščanje MR). Lukič je v svoji metaanalizi pod učinkovino MPH združil vse oblike sproščanja.

V klinični raziskavi Spencer 2011 (41), ki je primerjala IR-MPH in MR-MPH in smo jo vključili v našo mrežno metaanalizo, so ugotovili da ne obstaja statistično značilna razlika v učinkovitosti med učinkovinama, zato smo jo v naši mrežni metaanalizi ovrgli. Glede na dosedanjo mrežno metaanalizo in metaanalize smo pri izidu ADHD-RS dobili primerljive in preverljive rezultate kot ostali raziskovalci, s čimer lahko potrdimo pravilnost naše metode.

Skladnost rezultatov smo preverili z metodo razdelitve vozlišč. Za izid ADHD-RS smo imeli 3 vozlišča, kjer bi lahko prišlo do neskladnosti med neposrednimi in posrednimi dokazi. Rezultati so nam v vseh primerih za izid ADHD-RS podali, da neskladnost med dokazi ni prisotna.

### **5.3 Mrežna metaanaliza za vrednotenje učinkovitosti za izid CGI**

Poleg izida ADHD-RS smo v mrežno metaanalizo za vrednotenje učinkovitosti vključili 23 kliničnih raziskav za izid CGI. Rezultati, ki so bili podani v obliki OR so pokazali, da je najučinkovitejši zopet IR-MPH, po padajoči učinkovitosti so sledili LDX, MAS, BUP, MR-MPH in na zadnjem mestu ATX. Ugotovili smo, da pride do razlike med izidoma ADHD-RS in CGI pri učinkovinah MAS in BUP. MAS je pri izidu CGI na tretjem mestu

po učinkovitosti, BUP pa na četrtem. Pri izidu ADHD-RS pa je BUP na tretjem mestu in MAS na četrtem.

Z mrežno metaanalizo, ki jo je naredil Bushe 2016 (16), nismo uspeli narediti primerjave za izid CGI, saj so rezultate podajali le za vrednotenje učinkovitosti izida ADHD-RS. Prav tako nismo uspeli primerjati izida CGI z metaanalizama Castells 2011 (18), Maneeton 2014 (17), ker izida CGI niso vrednotili. Metaanaliza Faraone 2010 (19) pa je izid CGI dodala med rezultate izida ADHD-RS in podala kot skupni rezultat ADHD-RS v obliki rezultata SMD.

Edina primerjava, ki smo jo lahko pri izidu CGI naredili, je bila z metaanalizo Petra Lukiča 2016 (20), vendar so tudi tu uporabili za vrednotenje relativno tveganje (RR), mi pa smo uporabili razmerje obetov (OR). Njihova metaanaliza je ugotovila, da je glede na izid CGI najučinkovitejši MAS (RR = 2,27), sledita mu LDX (RR = 2,23) in MPH (RR = 1,61). V našem primeru je glede teh treh učinkovin IR-MPH najučinkovitejši (OR = 6,62), sledi mu LDX (OR = 5,19), MAS (OR = 3,82) in MR-MPH (OR = 2,48). V naši raziskavi smo zdravila z učinkovino MPH razdelili v dve skupini po načinu sproščanja (IR-MPH in MR-MPH).

Pri izidu vrednotenja učinkovitosti za izid CGI nismo uspeli narediti tako obsežne primerjave kot pri izidu ADHD-RS, vendar je analiza narejena po zelo podobnih metodah kot za izid ADHD-RS.

Skladnost rezultatov smo preverili z metodo razdelitve vozlišč. Za izid CGI smo imeli 2 vozlišči, kjer bi lahko prišlo do neskladnosti med neposrednimi in posrednimi dokazi. Z rezultati nismo našli neskladnosti med neposrednimi in posrednimi dokazi.

#### **5.4 Mrežna metaanaliza za vrednotenje varnosti za izid AE**

Za vrednotenje varnosti smo v mrežno metaanalizo vključili 27 kliničnih raziskav za izid predčasnega izstopa iz kliničnih raziskav zaradi neželenih učinkov. Rezultati, ki so bili podani v obliki OR, so pokazali, da največje tveganje za paciente predstavlja učinkovina IR-MPH. Na drugem mestu je bil MAS, po naraščajoči varnosti pa so sledili LDX, MR-MPH in ATX. Za BUP nismo uspeli dokazati, da ima učinkovina statistično signifikantno več verjetnosti za predčasni izstop iz raziskav zaradi neželenih učinkov kot

placebo. Razlog je v tem, da smo imeli samo dve klinični raziskavi z malo udeležencev in veliko heterogenost med raziskavama.

Naredili smo primerjavo z mrežno metaanalizo Bushe 2016 (16). V njihovi mrežni metaanalizi so vrednotili varnost kot izid za vse osebe, ki so izstopile iz raziskave zaradi katerega koli razloga, mi pa smo se omejili na predčasne izstope zaradi neželenih učinkov. Vseeno smo primerjali obe mrežni metaanalizi. Za učinkovini ATX OR = 1,37 (95 % IZ: [1,01 ↔ 1,83]) in MR-MPH OR = 1,60 (95 % IZ: [1,10 ↔ 2,35]) proti placebo so pri Busheju dobili naslednje razmerje obetov za ATX proti MR-MPH pa so dobili rezultate: OR = 0,85 (95 % IZ: [0,53 ↔ 1,35]). Mi smo dobili rezultate za ATX: OR = 2,99 (95 % IZ: [1,95 ↔ 4,4]) in MR-MPH OR = 3,37 (95 % IZ: [2,21 ↔ 5,06]) proti placebo. MR-MPH proti ATX je bil pri nas OR = 1,08 (95 % IZ: [0,65 ↔ 1,99]). Čeprav ne moremo direktno primerjati naših ugotovitev z mrežno metaanalizo Bushe, lahko vidimo povezavo, da ima MPH večjo verjetnost za neželene učinke za osebe, ki jemljejo to učinkovino v primerjavi z ATX.

Metaanaliza Maneeton 2014 (17) je varnost vrednotila v obliki relativnega tveganja (RR) za učinkovino LDX proti placebo. Zaradi katerega koli razloga je iz raziskav izstopilo za RR = 0,82; (95 % IZ: [0,59 ↔ 1,14]) ljudi, zaradi neželenih učinkov pa za RR = 1,77 (95 % IZ: [0,71 ↔ 4,4]) ljudi. Ugotovili so, da LDX nima statistično signifikantno večje verjetnosti za predčasen izstop iz raziskav kot placebo. Mi pa smo ugotovili, da je razmerje obetov za LDX proti placebo v vrednosti OR = 4,399 (95 % IZ: [1,11 ↔ 13,58]), kar dokazuje statistično značilno razliko v varnosti. Poudariti gre, da je večina kliničnih raziskav zajetih v metaanalizi Maneeton finančno podprtih s strani farmacevtskih podjetij.

Petar Lukič (20) je v svoji metaanalizi vrednotil predčasen izstop zaradi neželenih učinkov z relativnim tveganjem. Za učinkovine je dobil naslednje rezultate: MAS RR = 0,35 (95 % IZ: [0,21 ↔ 0,56]), LDX: RR = 0,15 (95 % IZ: [0,05 ↔ 0,5]) in MPH: RR = 0,30 (95 % IZ: [0,21 ↔ 0,44]). Ugotovil je da ima največ verjetnosti za predčasen odhod iz raziskave MAS, sledi mu MPH in na koncu LDX. Glede MAS in LDX smo prišli do podobnih ugotovitev. Tudi pri naši analizi je imel MAS večjo verjetnost za predčasen izstop zaradi neželenih učinkov. MPH ne moremo direktno primerjati zaradi načina, kako smo v naši raziskavi razdelili MPH v IR-MPH in MR-MPH. Ugotovili smo, da ima pri mrežni metaanalizi, ki smo jo izvedli, največjo verjetnost za predčasen odhod IR-MPH, MR-MPH pa je bil varnejši od LDX in takoj za njim na lestvici.

Glede varnosti učinkovin, ki smo jih vključili v raziskavo smo ugotovili, da so naši rezultati primerljivi z rezultati drugih metaanaliz in mrežne metaanalize Busheja (16), zato lahko sklepamo, da je analiza izvedena pravilno.

Skladnost rezultatov smo preverili z metodo razdelitve vozlišč. Za izid AE smo našli 2 vozlišči, kjer bi lahko prišlo do neskladnosti med neposrednimi in posrednimi dokazi. Tudi tu z rezultati nismo potrdili neskladnosti med neposrednimi in posrednimi dokazi.

## **5.5 Omejitve**

Pomanjkljivost naše mrežne metaanalize je v tem, da smo pod izid ADHD-RS združili več različnih vprašalnikov, vendar smo se za to odločili zaradi pomanjkanja kliničnih raziskav na tem področju. Prav tako smo pri izidu CGI združili dva različna vprašalnika CGI-I in CGI-S. Bolje bi bilo, če bi uporabili samo enega ali drugega. Vendar smo se zopet zaradi premajhnega števila raziskav na tem področju odločili za združevanje različnih vprašalnikov. Za kvalitetnejšo mrežno metaanalizo bi potrebovali več kliničnih raziskav z medsebojnimi primerjavami (angl. head to head), v analizo smo nampreč vključili le 3 takšne raziskave.

## 6 SKLEPI

- Najučinkovitejši glede na izida ADHD-RS in CGI je IR-MPH, sledi pa mu LDX, ki je primerljivo učinkovit z IR-MPH. Oba imata SMD nad 0,8, kar predstavlja visok učinek po lestvici, ki jo predlaga Cohen.
- Najmanjšo učinkovitost izkazuje ATX, le malo bolj učinkovit je MR-MPH, vendar primerljivo z ATX. Po Cohenovi lestvici imata oba nizek učinek (SMD med 0,5 in 0,2).
- Največjo verjetnost za predčasno zapustitev raziskave zaradi neželenih učinkov ima IR-MPH, ki ima 2,4 krat večjo verjetnost kot MAS na drugem mestu in 3,3 krat večjo verjetnost kot LDX na tretjem mestu po vrednotenju varnosti.
- Najmanj verjetno, da oseba predčasno izstopi iz raziskave je pri učinkovini ATX, vendar še vedno statistično signifikantno različno od placeba.
- Za učinkovino BUP nismo uspeli dokazati statistično signifikantne razlike v varnosti proti placebu.
- Smernice navajajo MPH in LDX kot zdravilo prvega izbora, ATX kot zdravilo drugega izbora, BUP pa kot zdravilo tretjega izbora. Ugotovili smo, da je BUP statistično signifikantno učinkovitejši od ATX glede izida ADHD-RS in izida CGI. BUP je statistično signifikantno učinkovitejši tudi od MR-MPH glede izida ADHD-RS in primerljivo učinkovit z IR-MPH in LDX.
- Pridobili smo nove dokaze za izid CGI z modelom mrežne metaanalize za učinkovitost zdravil, saj večina dosedanjih metaanaliz tega izida ni podajala.
- Dokazali smo, da je oblika s prirejenim sproščanjem za učinkovino MPH učinkovitejša od oblike s takojšnjim sproščanjem. Pri prirejenem sproščanju so bili to v večini primerov (10 od 13) sistemi sproščanja učinkovin na osnovi osmotskega tlaka.
- Vse vključene učinkovine so za vrednotenje učinkovitosti za oba izida ADHD-RS in CGI statistično značilno učinkovitejše od placeba.



## 7 LITERATURA

1. Adult attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD); 2017. Dostopno na: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/adult-adhd/symptoms-causes/syc-20350878>.
2. NICE Guidance ADHD; 2018. Dostopno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/NG87>.
3. US ADHD Guidelines; 2017. Dostopno na: <https://www.cdc.gov/ncbddd/adhd/guidelines.html>.
4. Alliance CADHDR. Canadian ADHD Practice Guidelines: Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance; 2014.
5. Welling PG. Pharmacokinetics: Processes, Mathematics and Applications Washington DC: American Chemical Society; 1997.
6. Concerta SmPC; 2017. Dostopno na: <https://mediately.co/si/drugs/8R3RqkYeciv0ppPeHEW5IVvZ191/concerta-18-mg-tablete-s-podaljsanim-sproscanjem>.
7. Medikinet SmPC; 2017. Dostopno na: <https://mediately.co/si/drugs/7A6suc7w1TUhI5yUWhToshhEoUO/medikinet-10-mg-tablete>.
8. Medikinet MR SmPC; 2017. Dostopno na: <https://mediately.co/si/drugs/SqOKdjYxZugHNYTY9SZ112udluH/medikinet-mr-10-mg-trde-kapsule-s-prireenim-sproscanjem>.
9. Elvanse SmPC; 2017. Dostopno na: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/6828/smpc>.
10. Adderall SmPC; 2017. Dostopno na: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2007/011522s040lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/011522s040lbl.pdf).
11. Adderall XR SmPC; 2017. Dostopno na:

[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2004/021303s005lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2004/021303s005lbl.pdf).

12. Strattera SmPC; 2017. Dostopno na:  
<https://mediately.co/si/drugs/Vtw311IldkYRGbA4O3ShNfHlzen/strattera-10-mg-trde-kapsule#indications>.
13. Bupropion Sandoz SmPC; 2017. Dostopno na:  
<https://mediately.co/si/drugs/KRDCIFxXYNC7HMcMqkMcKuDMZ6O/bupropion-sandoz-150-mg-tablete-s-prirejenim-sproscanjem>.
14. Wellbutrin XR SmPC; 2017. Dostopno na:  
<https://mediately.co/si/drugs/8HgwHPQXCkdcfMp8p0n8zkTfIMz/wellbutrin-xr-150-mg-tablete-s-prirejenim-sproscanjem>.
15. Zyban SmPC; 2017. Dostopno na:  
<https://mediately.co/si/drugs/QBnBCuBgxyoYb6xS7JbMMwgXu60/zyban-150-mg-tablete-s-podaljsanim-sproscanjem>.
16. Busche C, Day K, Reed V. A network meta-analysis of atomoxetine and osmotic release oral system methylphenidate in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in adult patients. *Journal of Psychopharmacology*. 2016;. Vol. 30(5): 444–458.
17. Maneeton N, Maneeton B. Exploratory meta-analysis on lisdexamfetamine versus placebo in adult ADHD. *Drug Design, Development and Therapy*. 2014;8: 1685–1693.
18. Castells X, Ramos-Quiroga J. Efficacy of Methylphenidate for Adults with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder A Meta-Regression Analysis. *CNS Drugs*. 2011; 25 (2): 157-169.
19. Faraone S, Glatt S. A comparison of the efficacy of medications for adult attention-deficit/hyperactivity disorder using meta-analysis of effect sizes. *J Clin Psychiatry*. 2010; 71(6): 754-63.
20. Petar Lukić ILMŠ. SISTEMATIČNI PREGLED IN METAANALIZA UČINKOVITOSTI ZDRAVIL ZA ZDRAVLJENJE MOTNJE POZORNOSTI S HIPERAKTIVNOSTJO PRI ODRASLIH. Dostopano na: <http://www.ffa.uni->

lj.si/docs/default-source/knjiznica-  
doc/diplomske/lukic\_petar\_dipl\_nal\_2016.pdf?sfvrsn=2

21. Jansen J, Fleurence R. 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(4): 417-428.
22. Hoaglin D, Hawkins N. 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(4): 429-437.
23. Medline; 2017. Dostopno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>.
24. The Cochrane Library; 2017. Dostopno na: <http://www.cochranelibrary.com/>.
25. ClinicalTrials.gov; 2017. Dostopno na: <https://clinicaltrials.gov/>.
26. EU Clinical Trials Register; 2017. Dostopno na: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>.
27. Goodman W. ADHD in Adults: Update for Clinicians on Diagnosis and Assessment. *Primary Psychiatry*. 2009; 16(11): 21-30.
28. Review Manager 5.3; 2017. Dostopno na: <http://community.cochrane.org/tools/review-production-tools/revman-5>.
29. Green JPHaS. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*: John Wiley & Sons; 2011.
30. Faraone S. Interpreting Estimates of Treatment Effects. *P&T*. 2008; 33(12): 700-703, 710-711.
31. JPT H. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*; 2011. Dostopno na: <http://handbook.cochrane.org>.
32. Reid K. *Interpreting and understanding meta-analysis graphs. A practical guide*.

- Australian Family Physician. 2006; 35(8): 635-638.
33. OpenBugs; 2017. Dostopno na: <http://www.openbugs.net/w/FrontPage>.
34. Venišnik K, Locatelli I. MREŽNA METAANALIZA UČINKOVITOSTI IN VARNOSTI ZDRAVIL ZA ZDRAVLJENJE MOTNJE POZORNOSTI S HIPERAKTIVNOSTJO PRI OTROCIH IN MLADOSTNIKI. Dostopano na: [http://www.ffa.uni-lj.si/docs/default-source/knjiznica-doc/magistrske/2017/venisnik\\_katjusa\\_mag\\_nal\\_2017.pdf?sfvrsn=2](http://www.ffa.uni-lj.si/docs/default-source/knjiznica-doc/magistrske/2017/venisnik_katjusa_mag_nal_2017.pdf?sfvrsn=2)
35. Jonas D, Wilkins T. Findings of Bayesian Mixed Treatment Comparison Meta-Analyses: Comparison and Exploration Using Real-World Trial Data and Simulation. Agency for Healthcare Research and Quality. 2013: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK126104/>.
36. Takeshima N. Which is more generalizable, powerful and interpretable in meta-analyses, mean difference or standardized mean difference? BMC Med Res Methodol. 2014; 14: 30.
37. Dias S, Welton N. Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. Statistics in Medicine. 2010; 29: 932-944.
38. Michelson D, Adler L. Atomoxetine in Adults with ADHD: Two Randomized, Placebo-Controlled Studies. Biol Psychiatry. 2003; 53: 112-120.
39. Sutherland M, Adler L. An 8-Week, Randomized Controlled Trial of Atomoxetine, Atomoxetine Plus Bupropion, or Placebo in Adults With ADHD. J Clin Psychiatry. 2012; 73(4): 445–450.
40. Rösler M, Fischer R. A randomised, placebo-controlled, 24-week, study of low-dose extended-release methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2009; 259(2): 120-129.
41. Spence T, Mick E. A Randomized, Single-Blind, Substitution Study of OROS Methylphenidate (Concerta) in ADHD Adults Receiving Immediate Release

- Methylphenidate. *Journal of Attention Disorders*. 2011; 15(4): 286-294.
42. yEd Graph Editor; 2017. Dostopno na: <https://www.yworks.com/products/yed>.
43. Adler L, Goodman D. Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry*. 2008; 69(9): 1364-1373.
44. Adler L, Zimmerman B. Efficacy and Safety of OROS Methylphenidate in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2009; 29(3): 239-247.
45. Adler L, Spencer T. Once-Daily Atomoxetine for Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder A 6-Month, Double-Blind Trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2009; 29(1): 44-50.
46. Adler L, Dirks B. Lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder who report clinically significant impairment in executive function: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2013; 74(7): 694-702.
47. Biederman J, Fried R. The effects of lisdexamfetamine dimesylate on driving behaviors in young adults with ADHD assessed with the manchester driving behavior questionnaire. *J Adolesc Heal*. 2012; 51(6): 601-607.
48. Biederman J, Mick E. A Randomized, 3-Phase, 34-Week, Double-Blind, Long-Term Efficacy Study of Osmotic-Release Oral System-Methylphenidate in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2010; 30(5): 549-553.
49. Biederman J, Mick E. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of OROS Methylphenidate in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry*. 2006; 59(9): 829-835.
50. Casas M, Rösler M. Efficacy and safety of prolonged-release OROS methylphenidate in adults with attention deficit/hyperactivity disorder: A 13-week, randomized, double-

- blind, placebo-controlled, fixed-dose study. *World J Biol Psychiatry*. 2013; 14(4): 268-81.
51. Reimherr F, Hedges D. Bupropion SR in adults with ADHD: a short-term, placebo-controlled trial. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2005;1(3): 245-251.
52. Retz W, Rösler M. Multiscale assessment of treatment efficacy in adults with ADHD: A randomized placebo-controlled, multi-centre study with extended-release methylphenidate. *World J Biol Psychiatry*. 2012; 13(1): 48-59.
53. Sexias M, Weiss M. Systematic review of national and international guidelines on attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Psychopharmacology*. 2012; 26(6): 753-765.
54. Spencer T, Biederman J. A large, double-blind, randomized clinical trial of methylphenidate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatry*. 2005; 57(5): 456-63.
55. Spencer T, Adler L. Efficacy and Safety of Dexamethylphenidate Extended-Release Capsules in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry*. 2007; 61(12): 1380-1387.
56. Spencer T, Adler L. Triple-bead mixed amphetamine salts (SPD465), a novel, enhanced extended-release amphetamine formulation for the treatment of adults with ADHD: A randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2008; 69(9): 1437-1448.
57. Štuhec M. HIPERKINETIČNI SINDROM: OD EPIDEMIOLOGIJE DO ZDRAVLJENJA Z ZDRAVILI. *Farmacevtski vestnik*. 2015 (66): 177-184.
58. Takahashi N, Koh T. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of osmotic-controlled release oral delivery system methylphenidate HCl in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder in Japan. *World J Biol Psychiatry*. 2014; 15(11): 488-498.

59. Goodman D, Starr H. Randomized, 6-Week, Placebo-Controlled Study of Treatment for Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Individualized Dosing of Osmotic-Release Oral System (OROS) Methylphenidate With a Goal of Symptom Remission. *J Clin Psychiatry*. 2016; 78(1): 105-114.
60. Goto T, Hirata Y. Efficacy and Safety of Atomoxetine Hydrochloride in Asian Adults With ADHD: A Multinational 10-Week Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Asian Study. *Journal of Attention Disorders*. 2013; 21(2): 1-10.
61. Hamed M, Mohammadi M. Bupropion in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: a Randomized, Double-blind Study. *Acta Medica Iranica*. 2014; 52(9): 676-680.
62. Higgins J, Jackson D. Consistency and inconsistency in network meta-analysis: concepts and models for multi-arm studies‡. *Research Synthesis Methods*. 2012; 3(2): 98-110.
63. Huss M, Ginsberg Y. Methylphenidate hydrochloride modified-release in adults with attention deficit hyperactivity disorder: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Adv Ther*. 2014; 31(1): 44-65.
64. Weisler R, Pandina G. Randomized Clinical Study of a Histamine H3 Receptor Antagonist for the Treatment of Adults with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *CNS Drugs*. 2012; 20(5); 26(5): 421-134.
65. Weisler R, Biederman J. Mixed amphetamine salts extended-release in the treatment of adult ADHD: A randomized, controlled trial. *CNS Spectr*. 2006; 11(8): 625-639.
66. Wilens T, Haight B. Bupropion XL in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *BIOL PSYCHIATRY*. 2005; 57: 793-801.
67. Wilens T, Spencer T. A Controlled Clinical Trial of Bupropion for Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Adults. *Am J Psychiatry*. 2001; 158(2): 282–288.

68. Young J, Sarkis E. Once-Daily Treatment With Atomoxetine in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clin Neuropharm.* 2011; 34: 51-60.
69. Durell T, Adler L. Atomoxetine Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Young Adults With Assessment of Functional Outcomes A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Clin Psychopharmacol.* 2013; 33(1): 45-54.
70. Kuperman S, Perry P. Bupropion SR vs. Methylphenidate vs. Placebo for Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Adults. *Annals of Clinical Psychiatry.* 2001; 13(3): 129-134.
71. Medori R, Ramos-Quiroga J. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Three Fixed Dosages of Prolonged-Release OROS Methylphenidate in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry.* 2008; 63(10): 981-989.



## 8 PRILOGE

### Priloga A: OpenBugs specifikacije modelov

#### A. 1: Model za zvezno spremenljivko iz mrežne metaanalize Katjuše Venišnik

```
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(0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0),d=0,prec=1)
```

## A. 2: Model za dihotojno spremenljivko iz mrežne metaanalize Katjuše Venišnik

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[]	
28	132	70	136	NA	1	1	2	NA	2	#1
16	60	103	188	NA	1	1	2	NA	2	#2
18	62	212	352	NA	1	1	3	NA	2	#3
26	75	62	79	NA	1	1	3	NA	2	#4
8	30	21	31	NA	1	1	3	NA	2	#5
29	74	44	67	NA	1	1	4	NA	2	#6
14	53	77	165	NA	1	1	4	NA	2	#7
24	116	38	113	NA	1	1	4	NA	2	#8
43	118	131	241	NA	1	1	4	NA	2	#9
41	114	67	109	NA	1	1	4	NA	2	#10
19	78	42	84	NA	1	1	4	NA	2	#11
57	93	127	176	NA	1	1	4	NA	2	#12
51	161	264	471	NA	1	1	4	NA	2	#13
39	140	69	143	NA	1	1	4	NA	2	#14
98	172	130	169	NA	1	1	4	NA	2	#15
3	11	4	8	7	11	1	5	6	3	#16
6	32	59	78	NA	1	1	5	NA	2	#17
4	18	12	29	NA	1	1	6	NA	2	#18
2	19	11	21	NA	1	1	6	NA	2	#19
15	81	31	81	NA	1	1	6	NA	2	#20

```

8      47      24      97      NA      1      1      7      NA      2      #21
34     200     55     192     NA      1      1      7      NA      2      #22
24     41      7      12      NA      1      4      5      NA      2      #23
      END

```

```
#Začetne vrednosti
```

```

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

```

### A. 3: Model za zvezno spremenljivko iz zbirke NICE

```

model{
  # *** PROGRAM STARTS

  for(i in 1:ns){ # LOOP THROUGH STUDIES
    w[i,1] <- 0 # adjustment for multi-arm trials is zero for control arm
    delta[i,1] <- 0 # treatment effect is zero for control arm
    mu[i] ~ dnorm(0,.0001) # vague priors for all trial baselines
    for (k in 1:na[i]) { # LOOP THROUGH ARMS
      var[i,k] <- pow(se[i,k],2) # calculate variances
      prec[i,k] <- 1/var[i,k] # set precisions
      y[i,k] ~ dnorm(theta[i,k],prec[i,k]) # binomial likelihood
      theta[i,k] <- mu[i] + delta[i,k] # model for linear predictor
    }
    #Deviance contribution
    dev[i,k] <- (y[i,k]-theta[i,k])*(y[i,k]-theta[i,k])*prec[i,k]
  }
  # summed residual deviance contribution for this trial
  resdev[i] <- sum(dev[i,1:na[i]])
  for (k in 2:na[i]) { # LOOP THROUGH ARMS
    # trial-specific LOR distributions
    delta[i,k] ~ dnorm(md[i,k],taud[i,k])
    # mean of LOR distributions, with multi-arm trial correction
    md[i,k] <- d[t[i,k]] - d[t[i,1]] + sw[i,k]
  }
}

```

```

# precision of LOR distributions (with multi-arm trial correction)
  taud[i,k] <- tau *2*(k-1)/k
# adjustment, multi-arm RCTs
  w[i,k] <- (delta[i,k] - d[t[i,k]] + d[t[i,1]])
# cumulative adjustment for multi-arm trials
  sw[i,k] <- sum(w[i,1:k-1])/(k-1)
}
}
totresdev <- sum(resdev[]) #Total Residual Deviance
d[1]<-0 # treatment effect is zero for control arm
# vague priors for treatment effects
for (k in 2:nt){ d[k] ~ dnorm(0,.0001) }
sd ~ dunif(0,5) # vague prior for between-trial SD
tau <- pow(sd,-2) # between-trial precision = (1/between-trial variance)

# pairwise SMDs for all possible pair-wise comparisons, if nt>2
for (c in 1:(nt-1)) {
for (k in (c+1):nt) {
smd[c,k] <- (d[k]-d[c])
}
}

# All pairwise comparisons
for (c in 1:(nt-1)) { for (k in (c+1):nt) { diff[c,k] <- (d[c] - d[k] )}}
for (k in 1:nt) {
rk[k] <- nt+1-rank(d[,k]) # assumes events are “good”
#rk[k] <- rank(d[,k]) # assumes events are “bad”
best[k] <- equals(rk[k],1) #calculate probability that treat k is best
}
}

#Full Network (star, closed loop, loop plus one, and ladder are subsets)
#Description of data inputs

```

#ns = Number of studies

#nt = Number of treatments (including placebo)

#t[,x] = Treatment indicator

#y[,x] = Mean change from baseline in ADHD-RS score divided by pooled SD of change

#se[,x] = Standard error of mean change from baseline in ADHD-RS score divided by pooled SD of change

#na[] = Number of arms in study

list(ns=30, nt=7)

t[,1]	t[,2]	t[,3]	y[,1]	y[,2]	y[,3]	se[,1]	se[,2]	se[,3]	na[]	
1	2	NA	-0,50	-1.08	NA	0,13	0,07	NA	2	#1
1	2	NA	-0,54	-1.23	NA	0,08	0,09	NA	2	#2
1	3	NA	-0,72	-1.54	NA	0,13	0,05	NA	2	#3
1	3	NA	-0,48	-1.62	NA	0,16	0,20	NA	2	#4
1	3	NA	-0,86	-1.79	NA	0,12	0,11	NA	2	#5
1	4	NA	2.02	1.43	NA	0,12	0,12	NA	2	#6
1	4	NA	-0,71	-1.32	NA	0,14	0,08	NA	2	#7
1	4	NA	-0,73	-1.15	NA	0,10	0,06	NA	2	#8
1	4	NA	-0,60	-0.93	NA	0,09	0,10	NA	2	#9
1	4	NA	1.80	1.23	NA	0,09	0,10	NA	2	#10
1	4	NA	3.20	2.65	NA	0,11	0,11	NA	2	#11
1	4	7	-0,66	-1.18	-1.15	0,10	0,12	0,13	3	#12
1	4	NA	-0,96	-1.31	NA	0,10	0,07	NA	2	#13
1	4	NA	-0,86	-1.41	NA	0,08	0,05	NA	2	#14
1	4	NA	-0,84	-1.32	NA	0,09	0,08	NA	2	#15
1	4	NA	-0,91	-1.33	NA	0,08	0,07	NA	2	#16
1	5	6	-1.41	-1.15	-1.56	0,36	0,33	0,24	3	#17
1	5	NA	-0,69	-1.81	NA	0,14	0,12	NA	2	#18
1	6	NA	-0,48	-1.12	NA	0,24	0,20	NA	2	#19
1	6	NA	-1.49	-2.00	NA	0,24	0,19	NA	2	#20
1	6	NA	-0,92	-1.68	NA	0,24	0,21	NA	2	#21

1	6	NA	-0,96	-1.77	NA	0,12	0,11	NA	2	#22
1	7	NA	-0,81	-1.08	NA	0,06	0,07	NA	2	#23
1	7	NA	-0,83	-1.21	NA	0,07	0,07	NA	2	#24
1	7	NA	-0,88	-1.43	NA	0,07	0,08	NA	2	#25
1	7	NA	-0,61	-1.06	NA	0,08	0,09	NA	2	#26
1	7	NA	-0,82	-1.23	NA	0,06	0,11	NA	2	#27
1	7	NA	-1.82	-2.17	NA	0,15	0,10	NA	2	#28
1	7	NA	-0,73	-1.26	NA	0,08	0,09	NA	2	#29
4	5	NA	-0,51	-1.07	NA	0,14	0,36	NA	2	#30

END

#Initial Values

#chain 1

```
list(d=c( NA,0,0,0,0,0,0), sd=1, 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,
0,0,0,0,0))
```

#### A. 4: Model za dihotomno spremenljivko iz zbirke NICE

```
model{
  # *** PROGRAM STARTS

  for(i in 1:ns){
    # LOOP THROUGH STUDIES
    w[i,1] <- 0 # adjustment for multi-arm trials is zero for control arm
    delta[i,1] <- 0 # treatment effect is zero for control arm
    mu[i] ~ dnorm(0,.0001) # vague priors for all trial baselines
    for(k in 1:na[i]) {
      # LOOP THROUGH ARMS
      r[i,k] ~ dbin(p[i,k],n[i,k]) # binomial likelihood
      logit(p[i,k]) <- mu[i] + delta[i,k] # model for linear predictor
      rhat[i,k] <- p[i,k] * n[i,k] # expected value of the numerators

#Deviance contribution
      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]))) )

# summed residual deviance contribution for this trial
```

```

resdev[i] <- sum(dev[i,1:na[i]])
for (k in 2:na[i]) { # LOOP THROUGH ARMS
# trial-specific LOR distributions
  delta[i,k] ~ dnorm(md[i,k],taud[i,k])
# mean of LOR distributions (with multi-arm trial correction)
  md[i,k] <- d[t[i,k]] - d[t[i,1]] + sw[i,k]
# precision of LOR distributions (with multi-arm trial correction)
  taud[i,k] <- tau *2*(k-1)/k
# adjustment for multi-arm RCTs
  w[i,k] <- (delta[i,k] - d[t[i,k]] + d[t[i,1]])
# cumulative adjustment for multi-arm trials
  sw[i,k] <- sum(w[i,1:k-1])/(k-1)
}
}
totresdev <- sum(resdev[]) # Total Residual Deviance
d[1]<-0 # treatment effect is zero for reference treatment
# vague priors for treatment effects
for (k in 2:nt){ d[k] ~ dnorm(0,.0001) }
sd ~ dunif(0,2) # vague prior for between-trial SD
tau <- pow(sd,-2) # between-trial precision = (1/between-trial variance)

# pairwise ORs and LORs for all possible pair-wise comparisons, if nt>2
for (c in 1:(nt-1)) {
for (k in (c+1):nt) {
or[c,k] <- exp(d[k] - d[c])
lor[c,k] <- (d[k]-d[c])
}
}
# ranking on relative scale
for (k in 1:nt) {
rk[k] <- nt+1-rank(d[,k]) # assumes events are "good"
# rk[k] <- rank(d[,k]) # assumes events are "bad"
best[k] <- equals(rk[k],1) #calculate probability that treat k is best

```



```
}  
}
```

```
# *** PROGRAM ENDS
```

### KQ 1. WinBUGS Dataset for SGA Dichotomous

```
#Full Network (star, closed loop, loop plus one, and ladder are subsets)
```

```
#Description of data inputs
```

```
#ns = Number of studies
```

```
#nt = Number of treatments (including placebo)
```

```
#t[,x] = Treatment indicator
```

```
#r[,x] = Number achieving response on CGI
```

```
#n[,x]= Number of all randomized patients (ITT)
```

```
#na[] = Number of arms in study
```

```
list(ns=23, nt=7)
```

r[,1]	n[,1]	r[,2]	n[,2]	r[,3]	n[,3]	t[,1]	t[,2]	t[,3]	na[]	
28	132	70	136	NA	1	1	2	NA	2	#1
16	60	103	188	NA	1	1	2	NA	2	#2
18	62	212	352	NA	1	1	3	NA	2	#3
26	75	62	79	NA	1	1	3	NA	2	#4
8	30	21	31	NA	1	1	3	NA	2	#5
29	74	44	67	NA	1	1	4	NA	2	#6
14	53	77	165	NA	1	1	4	NA	2	#7
24	116	38	113	NA	1	1	4	NA	2	#8
43	118	131	241	NA	1	1	4	NA	2	#9
41	114	67	109	NA	1	1	4	NA	2	#10
19	78	42	84	NA	1	1	4	NA	2	#11
57	93	127	176	NA	1	1	4	NA	2	#12
51	161	264	471	NA	1	1	4	NA	2	#13
39	140	69	143	NA	1	1	4	NA	2	#14
98	172	130	169	NA	1	1	4	NA	2	#15

3	11	4	8	7	11	1	5	6	3	#16
6	32	59	78	NA	1	1	5	NA	2	#17
4	18	12	29	NA	1	1	6	NA	2	#18
2	19	11	21	NA	1	1	6	NA	2	#19
15	81	31	81	NA	1	1	6	NA	2	#20
8	47	24	97	NA	1	1	7	NA	2	#21
34	200	55	192	NA	1	1	7	NA	2	#22
24	41	7	12	NA	1	4	5	NA	2	#23

END

#Set Initial Values

#chain 1

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

**A. 5: Razlika med modelom NICE in modelom iz mrežne metaanalize Katjuše Venišnik**

# trial-specific LOR distributions

delta[i,k] ~ dnorm(md[i,k],taud[i,k])

# mean of LOR distributions (with multi-arm trial correction)

md[i,k] <- d[t[i,k]] - d[t[i,1]] + sw[i,k]

# precision of LOR distributions (with multi-arm trial correction)

taud[i,k] <- tau \*2\*(k-1)/k

# adjustment for multi-arm RCTs

w[i,k] <- (delta[i,k] - d[t[i,k]] + d[t[i,1]])

# cumulative adjustment for multi-arm trials

sw[i,k] <- sum(w[i,1:k-1])/(k-1)