

# Network Meta-Analysis: Practical Issues and Examples in HTA

黃莉茵\*

## 前言

財團法人醫藥品查驗中心於今 (100) 年四月邀請到加拿大渥太華大學教授 Dr. George Wells 舉辦醫材臨床試驗設計相關研討會，並針對醫藥科技評估方法學上 mixed treatment comparison in meta-analysis 的案例與實務，提出精闢的見解。Dr. Wells 為渥太華大學流行病學暨社區醫學系教授，及心臟研究機構心血管研究方法中心的主任，亦是渥太華健康研究機構臨床流行病學學程的資深科學家，其專業主要為臨床試驗、系統性回顧研究、生物統計學及醫藥科技評估等領域，並發表過數百篇學術研究報告，為國際重量級之專家學者。

關於 mixed treatment comparison in meta-analysis 之方法學，近來有很多研究報告及新藥評估皆以此方法進行分析及發表，包括：加拿大醫療及科技處 (CADTH) COMPUS 於 2010 年發表一篇針對所有「在無法靠 metformin 單一治療控制血糖後所可使用的第二線抗糖尿病藥品」的隨機對照試驗結果所進行的 MTC 分析<sup>1</sup>，而 Cochrane 研究團隊於 2011 年 2 月發表一以網絡統合分析 (network meta-analysis) 針對生物製劑 (biologics) 的不良反應 (adverse effects) 之比較<sup>2</sup>，而在 2010 年及 2011 年也有許多新藥等皆以 MTC 的方法學進行藥品間接療效及安全性的分析比較，可見 mixed treatment comparison in meta-analysis 之方法學是很重要的。

Dr. Wells 在開始演講時首先提到，在加拿大因有 10 個省 (10 provinces) 和 3 個地區 (3 territories)，每一個省都有自己的 health information 的資料庫，為能即時了解藥品上市後的安全性及效果 (effectiveness)，加拿大衛生研究所 (Canadian Institutes of Health Research) 目前正在開展一項計畫希望透過 Drug Safety and Effectiveness Network (DSEN) 來連結加拿大境內的研究資源，當有某些藥品的安全性受到重視或注意時，透過 DSEN 可以很快地利用各種研究方法 (如觀察性研究；前瞻式的監測系統及藥物流行病學研究；目前既存之臨床試驗、系統性文獻回顧及間接比較；及委託研究等)，進行相對療效比較 (comparative effectiveness studies) 或藥物安全性評估。Dr. Wells 參與 DSEN 的工作因而提醒我們，目前與 HTA 有關的方法學上逐漸被注重的有兩項，一為「調適性臨床試驗設計 (adaptive

---

\* 財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

designs of clinical trials)，另一則是「網絡統合分析法」(network meta-analysis)。

## 網絡統合分析法與案例

接下來，Dr. Wells舉出三個例子，並運用此三個例子深入淺出的說明，間接比較可能情況及不同情況所使用的分析方法也可能不一樣，以下的內容為簡要描述此三個例子並摘要Dr. Wells的演講內容。

### 例一<sup>3</sup>

進行冠狀動脈繞道手術 (coronary artery bypass graft surgery, CABG) 的病人，在治療指引中建議須服用aspirin，於每天早上服用81mg aspirin。但到底是低劑量或高劑量的aspirin對於這些病人才是有效的？還是低劑量與高劑量的aspirin對於這群病人的療效是相當的？在過去的十年間有三個統合分析，主要收集1979至1993年的相關研究，說明aspirin對於進行過冠狀動脈繞道手術病人的益處，但這三個統合分析並未將aspirin的使用劑量考慮進去。各個研究之間aspirin使用劑量的範圍很廣，從75mg至325mg；且研究的結果指出，在這些不同劑量間的研究具有相等的療效 (equivalent efficacy)，或低劑量的aspirin (75-325mg)較高劑量 (500-1500mg) 療效較好。2003年Lim 等人以間接比較的方式 (indirect comparison meta-analysis)，評估在病患進行血管繞道手術後，使用低劑量 (75-150mg) 與中劑量(300-325mg) aspirin的相對療效結果<sup>3,4</sup>。

#### 1. 以安慰劑為bridging drug

由於目前審查新藥上市法規單位要求新藥須提供與安慰劑比較的臨床試驗審查，所以廠商缺乏動機再另外進行新藥與目前現有治療方法 (existent treatments) 的比較。若想要比較新藥與目前現有治療藥品的療效，就如同之前的例子，可能現有治療藥品已具有和安慰劑作比較 (可能是十幾年前的) 的證據，而新的藥品因上市法規的要求，也需要有和安慰劑做比較的證據；因此，若將安慰劑當作一個間接性的銜接藥物 (bridging drug)，而間接比較新藥與現有治療藥物之相關性，這就是個很簡單的間接比較的方法。

另外，以治療骨質疏鬆症的藥品為例，市面上已經有很多雙磷酸鹽類 (bisphosphonates) 類的藥品，如：etidronate、ibandronate、risedronate等，而這些藥品的臨床試驗通常是與安慰劑比較。因此，若想要比較risedronate與etidronate，這時就可以利用network meta-analysis來解決。

## 2. 以現有的藥品治療為bridging treatment

若目前的標準治療方法較安慰劑有效，而新的藥品可能只有與現有的治療 (active treatments) 比較的研究，因此我們無法得知新的藥品與安慰劑比較的結果。但是若將試驗中的對照組由active treatments改為安慰劑則不符合所謂的醫學倫理 (unethical)。因此以active treatment或standard treatment作為bridging treatment，再以network meta-analysis的分析方法間接比較新藥與安慰劑組的關係，便逐漸被使用在藥品評估的決策輔助。

### 例二

Dr. Wells接著介紹第二個例子。這是一個比較複雜的network，此例是針對急性心肌梗塞 (acute myocardial infarction) 的病人，評估給予thrombolysis或進行血管形成術 (angioplasty)，對於病人的預後何者比較有利。此研究由Lumley於2002年發表於Stats in Medicine<sup>5</sup>，作者Lumley是最先以“network meta-analysis”這個詞來描述我們今天所說的間接比較。在此分析所謂的「network」中共納入16個研究來比較thrombolytic及angioplasty techniques，而在評估兩者藥物的臨床療效部分 (outcome) 為死亡的發生。可以藉由此以network來了解各藥品間的關係 (請參看表格1及圖1)，例如欲了解streptokinase與accelerated t-PA的比較，可藉由第4個study<sup>6</sup>；比較streptokinase與t-PA，則有三項研究 (studies 1、5、6)<sup>7-9</sup>；streptokinase與angioplasty之比較有三項研究 (studies 7、8、9)<sup>10-12</sup>；t-PA與angioplasty之比較有二項研究 (studies 10, 11)<sup>13-14</sup>等。除直接比較的關係之外，也可以利用這樣的network來進一步了解我們想要知道的其他療法間相對比較。如Lumley想要比較Streptokinase與t-PA，有三個直接比較的研究 (studies 1, 5, 6)<sup>7,8,9</sup>，我們可以利用統合分析來比較streptokinase和t-PA，對於outcome為死亡的臨床療效研究比較。所以，對於病患在接受streptokinase或t-PA後的死亡率，我們可以得到一個odds ratio。除此之外，我們還可藉由三個研究 (studies 7, 8, 9)<sup>10,11,12</sup>此network來了解streptokinase及angioplasty之間的關係。或我們想要了解angioplasty及t-PA之間的關係，可藉由二個研究 (studies 10, 11)<sup>13,14</sup>。而這就是network meta-analysis後面的精神 (idea)。例如，可以從streptokinase to accelerated t-PA、accelerated t-PA down to reteplase、及reteplase over to t-PA。所以，可以從所有的研究將其統合為一個大的架構，然後估計每一條線中點對點的值，而所得到的估計值就不局限於僅有這兩個藥品的相關研究，而可能所有在這network中所有涉及到其他相關藥品然後間接比較我們想知道與這個藥品的關係。

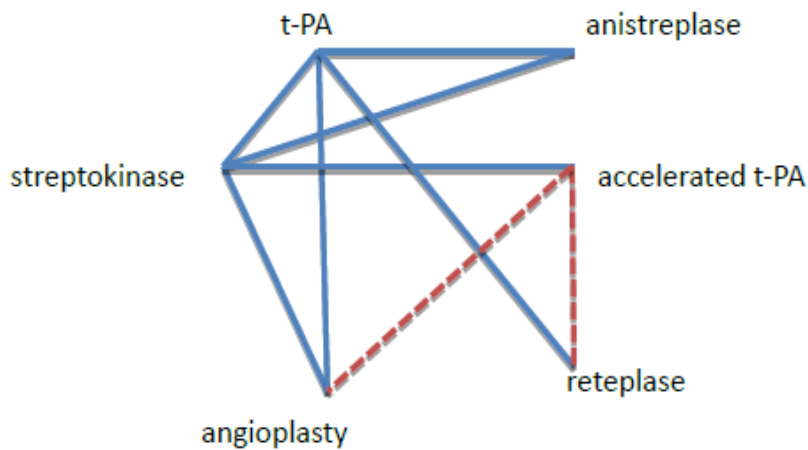


圖 1：網絡統合分析法比較 Thrombolysis 和 Angioplasty 之圖示<sup>5</sup>

表格 1 各種治療相關臨床研究來源及其 log(OR)<sup>5</sup>

| 研究編號<br>(study number) | 治 療              |                  | log(OR) | 研究來源 (Source)                  |
|------------------------|------------------|------------------|---------|--------------------------------|
| 1                      | streptokinase    | t-PA             | -0.0260 | ISIS-3 <sup>7</sup>            |
| 2                      | streptokinase    | anistreplase     | -0.0048 | ISIS-3 <sup>7</sup>            |
| 3                      | t-PA             | anistreplase     | 0.0212  | ISIS-3 <sup>7</sup>            |
| 4                      | streptokinase    | accelerated t-PA | -0.1727 | GUSTO <sup>6</sup>             |
| 5                      | t-PA             | streptokinase    | -0.0684 | GISSI-2 Extension <sup>8</sup> |
| 6                      | t-PA             | streptokinase    | -0.0432 | GISSI-2 <sup>9</sup>           |
| 7                      | streptokinase    | angioplasty      | -0.122  | Grinfeld <sup>10</sup>         |
| 8                      | streptokinase    | angioplasty      | 1.1403  | Ribeiro <sup>11</sup>          |
| 9                      | streptokinase    | angioplasty      | -1.3760 | Ziljstra <sup>12</sup>         |
| 10                     | t-PA             | angioplasty      | 0.3819  | DeWood <sup>13</sup>           |
| 11                     | t-PA             | angioplasty      | 0.1823  | Gibbons <sup>14</sup>          |
| 12                     | accelerated t-PA | angioplasty      | -0.2231 | GUSTO-2B <sup>15</sup>         |
| 13                     | accelerated t-PA | angioplasty      | -1.2949 | Garcia <sup>15</sup>           |
| 14                     | reteplase        | streptokinase    | 0.0588  | INJECT <sup>16</sup>           |
| 15                     | reteplase        | accelerated t-PA | -0.0337 | GUSTO III <sup>17</sup>        |
| 16                     | reteplase        | accelerated t-PA | 0.7631  | RAPID-2 <sup>18</sup>          |

### 例三

在此例子中，為Elliott WJ.於2007年發表於Lancet有關抗高血壓用藥與預防病人發生糖尿病的關係 (development of incident diabetes)<sup>19</sup>。由於過去的統合分析 (meta-analyses)<sup>20-23</sup>指出，直接阻斷腎素-血管擴張素系統的藥品 (direct inhibitors of the renin-angiotensin system)，可降低產生糖尿病的風險，但無ACEI (angiotensin-converting enzyme inhibitor)及ARB (angiotensin receptor blocker)之間直接比較研究，傳統的統合分析雖試圖以現有的研究來比較各類藥品，但對於不同藥品間的研究 (ACE inhibitors, calcium channel blockers (CCB), diuretics, and  $\beta$  blockers) 比較卻顯示出各個研究間顯著的異質性 (show significant heterogeneity)，因此，作者以network meta-analysis方法來比較不同治療藥物之間，對於病人產生糖尿病發生率的差異。目前收集到相關的研究包括各種治療與安慰劑 (placebo) 的比較，如：beta-blocker、ARB、CCB、ACEI等。關於thiazide diuretics與placebo的研究為MRC-E<sup>24</sup>、EWPHE<sup>25</sup>、SHEP<sup>26</sup>。依此類推，因此，若我們想要比較thiazide diuretics與ARB，或許從文獻收集中只有一個直接比較的研究 (study ALPINE<sup>27</sup>)，但若運用此network，可以再藉由間接比較的方式來得到更多的訊息。

綜上，若既有文獻中有一個大型、設計良好 (well designed) 的隨機分派研究 (randomized control trial)，來比較治療A及治療B，這時，我們可能就會採用此研究為主要決策證據。但若我們只有A治療與C治療之隨機分派研究與C治療與B治療之隨機分派研究，這時將C治療作為bridging treatment來間接比較A治療及B治療，也可從此間接比較得到A治療及B治療的比較。因此，在加拿大的CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)，廠商在初次提交藥品送審時，他們會提供很多間接比較，並試圖描述 (create) 更多可能的network，這些比較的藥品有可能是過去它們從未比較的藥品，而現在可以運用間接比較的方式來說明他們的藥品比其他藥品好，而且不需再進行額外臨床研究，所以，這種研究的方法目前愈來愈普遍。

在加拿大 (CADTH) 中有CDR (Common Drug Review group) 其advisory group為CEDAC，CEDAC基本上是一個提供諮詢的外部機構，而在CEDAC有藥師、臨床研究人員 (clinicians) 及methodologist。他們對於這個方法有很多的疑慮及擔憂，就如同Dr. George Wells常會被詢問有關「怎樣做的間接比較才算是完整的」。通常Dr. George Wells會請廠商必須要提供詳細的假設 (assumptions)、及敏感性分析 (the sensitivity of the analysis) 等資訊。

## 間接比較方法常用的兩種類型

Dr. George Wells 接著指出在間接比較方法 (indirect comparison) 上所常用的有兩種類型 (type of comparison)，即 naïve indirect comparison 及 adjusted indirect comparison。

### 1. Naïve Indirect Comparison

若有3個隨機分派研究為比較A及C；另有三個隨機分派研究比較C及B，在 naïve indirect comparison (NIC)，首先我們會先將A、C分開及C、B分開，也就是將其分為三組，A、B及C三組，此方式最大的損失就是失去了power，因為，原本這些研究都是隨機分派研究，但是若我們將其分為A, B及C三個組，這就失去它原有隨機分派的精神，此方法較不常用。

### 2. Adjusted Indirect Comparison

類似的例子，如若我們現在有3個隨機分派研究為比較A及C；另有三個隨機分派研究比較C及B，在adjusted indirect comparison (AIC) 的精神是保留原有這些研究「隨機分派」的精神，將C作為common control group，藉由校正 (adjusted) 原有與common control group直接比較的研究來間接比較A與B的關係，然後計算overall odds ratio或overall relative risk。所以，在此例子中，我們運用到A及C的隨機分派研究與C及B隨機分派研究，然後再以間接比較A及B。這又稱為“closed loop network”。之前高血壓藥品與預防病人糖尿病發生率的例子 (例三)<sup>19</sup>，就是“closed loop network”，而在例二 (thrombolysis and angioplasty) 則屬於partially closed network<sup>5</sup>。

因此，在計算各個治療的關係時，不同的network (closed loops或open loops) 計算方式不一樣<sup>28</sup>；基本的四種方法為：(1) Bucher approach<sup>29</sup>，這個方法不需要複雜的統計；(2) 第二個方法為Lumley的network meta-analysis，這是第一個以複雜的統計方法來處理networks，且試圖同時解決所有這些藥品之間的相關性；(3) 方法三為mix treatment comparisons，Ades and Lu 兩位學者發表於Stats in Medicine<sup>4,30</sup>，這個方法同樣非常複雜，而和前面兩種方法不同之處在於此種方法為運用Bayesian statistics的Bayesian model，Bayesian將未知參數視為隨機的，並假設決策者在觀測資料之前可以賦予該參數一個機率分布，稱為“先驗機率分布” (prior distribution)；先前所提Lumley的network meta-analysis則較像是運用classical frequent technique；(4) 方法四為“general linear mixed (GLM) model”，這是較普遍使用的統計模型 (general statistical model)，這個方法我們不須像使用Bayesian method須有一些假設，而且在分析時只須運用SAS或一些較普遍的軟體進行general mixed models分析就可以。因此Dr. Wells較常使用第四種方法。

## 網絡統合分析法之四種方法的個別介紹

### 1. Bucher Approach<sup>29</sup>

若資料為binary outcome，一般療效比較的統計指標可以使用odds ratio或relative risk；若資料的outcome為時間序列的 (time to an event)，如：至死亡的時間或惡化的時間 (time to progression) 等，就可以使用hazard ratio。而risk difference可以用於計算binary outcome，而mean difference可以用於計算continuous quantity。

以第一個例子來舉例，服用不同劑量的aspirin對於進行冠狀動脈繞道手術的病人之癒後 (graft occlusion) 的比較<sup>3</sup>。對於graft occlusion這個outcome來說，medium dose aspirin (treatment 1) 和placebo (treatment 2) 相較，可以減少45%，relative risk 為0.55，這是具有統計上顯著意義的，信賴區間為0.41 to 0.73。Low dose aspirin (treatment 3) 和placebo (treatment 2) 相較，可以減少26%，relative risk 為0.74，信賴區間為0.60 to 0.91。進一步運用Indirect Treatment Comparisons (ITC) software<sup>28</sup> (在CADTH網站可以下載)，就可以算出medium dose aspirin (treatment 1) 和low dose aspirin (treatment 3) 對於graft occlusion此outcome之overall RR為0.743 (CI: 0.52 to 1.06)，這個就是Bucher approach for indirect comparisons。

但Bucher approach for indirect comparisons也有些限制，如：若研究中的治療為3 arms trials，這時就不適合使用Bucher approach；另外，Bucher approach只適合較簡單的如三種治療間の間接比較 (如: A versus B，B versus C)<sup>28</sup>。

### 2. Network Meta-analysis by Lumley<sup>5</sup>

Network meta-analysis by Lumley此計算方式須使用S-plus軟體來處理linear mixed models，是一個比較複雜的network。例子二是針對急性心肌梗塞 (acute myocardial infarction) 的病人<sup>5</sup>，給予thrombolysis或進行血管形成術 (angioplasty)，比較不同處置對於病人在30至35天內死亡率的比例<sup>5</sup>。在表示藥品治療間對於outcome的療效估計 (effect) 以log odds ratio (log OR)表示。因此，若log-odds ratio為正值，表示treatment A 與treatment B 相較，接受treatment B 有較高的死亡率。

此研究共納入 16 項藥品之研究<sup>5</sup>，運用這所有的資訊來比較如：angioplasty versus reteplase 對於病人在接受治療後 30 至 35 天內死亡率的比例之比較，以往在過去文獻中未曾有這樣的比較。在此的執行運算軟體為 S-plus software (linear mixed models)，計算前須將剛所得到的 log OR 轉成 odds ratio，並保留原有的



standard error 等數值。例如：我們比較 angioplasty 及 accelerated t-PA，雖我們有 study12, 13 直接比較研究 (表格 1) 的 OR 結果約為 0.8 (95% CI: 0.495-1.293) 及 0.27 (95% CI: 0.073-1.029)，但因針對這兩種藥品 angioplasty 及 accelerated t-PA 之兩個研究的規模很小，所以，藉由 network meta-analysis 所納入的所有研究來計算，利用 Lumley 的這個分析法，重新計算出 odds ratio 為 1.36 (0.92 - 2.03)。

### 3. Mixed Treatment Comparison

所謂交錯療效比較法 (mixed treatment comparison) 是由 Ades 在 2003 年發表於 *Stats in Medicine journal*<sup>30</sup> 的統計方法。此模型相當複雜，運用的是 Bayesian model (進行分析的軟體為 WinBUGs)。

Dr. Wells 在此以例子三說明。例子三為 Elliott WJ. 於 2007 年發表於 *Lancet* 有關抗高血壓用藥與預防病人發生糖尿病的關係 (development of incident diabetes)<sup>19</sup>，此篇文章的作者 Elliott WJ. 以 “Lumley approach model” 來進行 network meta-analysis，而若以 “mixed treatment comparison” Bayesian model 進行分析 (run mixed treatment comparison on it using this Bayesian material) 所得到的結果與使用 Lumley approach model 來進行 network meta-analysis，其實這兩種結果會很接近。

在此例子中，此 network 為完全封閉的 (completely closed)，因此，我們可以得到 network 中所有治療間的比較，如在 CCB 與 beta-blocker 就有五個研究，而 thiazide diuretic 與 ARB 只有一個研究；所以在進行 meta-analysis，對於研究資料的來源數 (quantities of information) 是不一樣的，所以若將所有的資訊均以 WinBUGs 進行分析，會有所謂的 weight-over technical report。

以讀者的角度，應該問分析者主要兩個問題：其主要治療效應值  $\delta$  的分佈假設為何？以及此分佈中標準差  $\sigma$  本身的分佈又為何？常有人會選擇 vague priors distributions，而問題是為什麼會選擇此 vague prior。Dr. Wells 與我們分享他曾對這些方法有詳盡的說明，於 2009 年發表於 CADTH 網站上「indirect treatment comparisons in meta-analysis」<sup>31</sup>。

### 4. Generalized Linear Mixed Model

相對於前述方式以 Bayesian 的方法進行分析，Generalized Linear Mixed Model 為一種 frequentist approach。可以使用任何可計算有 Generalized Linear Mixed Model 的軟體來計算。Dr. Wells 以 SAS GLIMMIX 語法為我們解說分析步驟，並以他在 2009 年發表於 *CMAJ*，有關治療免疫風濕之生物製劑的 network meta-analysis<sup>32</sup> 為例說明此方法之應用。



至此Dr. Wells說明在統合分析中的間接比較，依不同的networks可以使用不同的方法來分析，包括：星型（star）、階梯型（ladder）、封閉式（closed）及部份閉鎖式（partially closed-loop designs）<sup>31</sup>。表格2列出針對不同的networks可使用的間接比較分析方式<sup>31</sup>。

表格2 針對不同的networks可使用的間接比較分析方式<sup>31</sup>

| Pattern Description                   | Indirect Comparison Method |                       |                            |
|---------------------------------------|----------------------------|-----------------------|----------------------------|
|                                       | Bucher Method              | Network Meta-analysis | Mixed Treatment Comparison |
| Simple star                           | √                          | —                     | √                          |
| Star                                  | —<br>(Pairwise contrasts)  | —                     | √                          |
| Ladder                                | √                          | —                     | √                          |
| Closed loop                           | —                          | √                     | √                          |
| Network with at least one closed loop | √<br>(Pairwise contrasts)  | √                     | √                          |

最後，Dr. George Wells 提到，在將直接比較與間接比較的結果相比，可能會有不一致 (discrepancies)的情形出現。這時，若發現在直接比較與間接比較研究間存在有一致性 (consistency) 的問題，這時在所謂點 (nodes) 與線 (lines) 之間的連接就須適當的修正。所以，在將間接比較與直接比較研究合併討論前，研究間的一致性的假設需很明確 (explicitly)，Dr. Wells 也請大家進行相關的研究時須注意 5 Es，也就是：expect it、exhibit it、explore it、explain it 及 embrace it。

#### 參考文獻

1. Second-Line Therapy for Patients With Diabetes Inadequately Controlled on Metformin: A Systematic Review and Cost-Effectiveness Analysis: (2010). [http://www.cadth.ca/media/pdf/C1110\\_SR\\_Report\\_final\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/C1110_SR_Report_final_e.pdf)
2. Singh JA WG, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, Filippini G, Skoetz N, Francis D, Lopes LC, Guyatt GH, Schmitt J, La Mantia L, Weberschock T, Roos JF, Siebert H, Hershan S, Lunn MP, Tugwell P, Buchbinder R.: Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane

- overview. *Cochrane Database Syst Rev* (2011) 16;2:CD008794.
3. Lim E AZ, Ali A, Routledge T, Edmonds L, Altman DG, Large S.: Indirect comparison meta-analysis of aspirin therapy after coronary surgery. *BMJ* (2003) 327(7427):1309.
  4. Lu G AA: Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* (2004) 23:3105-3124.
  5. T. L: Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. *Stat Med* (2002) 21(16):2313-2324.
  6. Investigators. TG: An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *New England Journal of Medicine* (1993) 329:673-682.
  7. Group. I-C: A randomized comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* (1992) 339:753-770.
  8. Group. TIS: In-hospital mortality and clinical course of 20,891 patients with suspected acute myocardial infarction randomised between alteplase and streptokinase with and without heparin. *Lancet* (1990) 336:71-75.
  9. GISSI-2.: A factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12,490 patients with acute myocardial infarction. *Lancet* (1990) 336:65-71. .
  10. Grinfeld L BD, Belardi J, Spinetta A, Rojas Matas C, Oberti P, Doval H, Bazzino O, Cagide A.: Fibrinolytics vs primary angioplasty in acute myocardial infarction (fap): A randomized trial in a community hospital in Argentina. *Journal of the American College of Cardiology* (1996) 27:222A.
  11. Ribeiro EE SL, Carneiro R, D'Oliviera LG, Gasquez A, Amino JG, Tavares JR, Petrizzo A, Torossian S, Duprat Filho R.: Randomized trial of direct coronary angioplasty versus intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology* (1993) 22:376-380.
  12. Zijlstra F BW, van't Hof AWJ, Liem A, Rieffers S, Hoortnje JCA, Suryapranata H, de Boer, MJ.: Randomized comparison of primary coronary angioplasty with thrombolytic therapy in low risk patients with acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology* (1997) 29:908-A912.
  13. DeWood MA FM: Direct PTCA versus intravenous rt-PA in acute myocardial infarction: Preliminary results from a prospective randomized trial. *Circulation* (1989) 80(S2):418.
  14. Gibbons RJ HD, Reeder GS, Bailey KR, Hopfenspirger MR, Gersh BJ.: Immediate angioplasty compared with the administration of a thrombolytic agent followed by conservative treatment for myocardial infarction. *New England Journal of Medicine* (1993) 328:685-691.
  15. investigators. TGUoStOOCAiACSGlas: A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *New England Journal of Medicine* (1997) 336:1621-1628.

16. Thrombolytics. IJEC: Randomized, double-blind comparison of reteplase double-bolus administration with streptokinase in acute myocardial infarction (INJECT): trial to investigate equivalence. *Lancet* (1995) 346:329-336.
17. Investigators. TGI: A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. *New England Journal of Medicine* (1997) 337:1118-1123. .
18. Investigators. TRI: Randomized comparison of coronary thrombolysis achieved with double-bolus reteplase (recombinant plasminogen activator) and front-loaded, accelerated alteplase (recombinant tissue plasminogen activator) in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* (1996) 94:891-898. .
19. Elliott WJ, Meyer PM: Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* (2007) 369(9557):201-207.
20. AJ. S: Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus: part 1: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Diabetes Metab* (2004) 30:487-496.
21. Gillespie EL WC, Kardas M, Lindberg M, Coleman CI.: The impact of ACE inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers on the development of new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care* (2005) 28:2261-2266. .
22. Jandeleit-Dahm KA TC, Reid CM, Johnston CI, Cooper ME.: Why blockade of the renin-angiotensin system reduces the incidence of new-onset diabetes. *J Hypertens* (2005) 23:463-473. .
23. Abuissa H JP, Marso SP, O'Keefe JH.: Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* (2005) 46:821-826. .
24. Party. MW: Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. MRC Working Party. *BMJ* (1992) 304(6824):405-412.
25. Fletcher A AA, Birkenhäger W, Bulpitt C, Clement D, de Leeuw P, Deruyterre ML, de Schaepdryver A, Dollery C, Fagard R, et al.: Risks and benefits in the trial of the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly. *J Hypertens* (1991) 9(3):225-230.
26. Savage PJ, Pressel SL, Curb JD, Schron EB, Applegate WB, Black HR, Cohen J, Davis BR, Frost P, Smith W, Gonzalez N et al: Influence of Long-term, Low-Dose, Diuretic-Based, Antihypertensive Therapy on Glucose, Lipid, Uric Acid, and Potassium Levels in Older Men and Women With Isolated Systolic Hypertension: The Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Arch Intern Med* (1998) 158(7):741-751.
27. Lindholm LH PM, Alaupovic P, Carlberg B, Svensson A, Samuelsson O.: Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *J Hypertens* (2003) 21(8):1563-1574.
28. 徐珮娟: 探討 KMUP-1 抑制由 RANKL 誘發類蝕骨細胞增生及分化的作用機

- 轉. In: Study the mechanism of KMUP-1 in attenuating RANKL-induced osteoclast-like cells proliferation and differentiation. 高雄醫學大學, (2010).
29. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD: The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Epidemiology* (1997) 50(6):683-691.
  30. Ades AE: A chain of evidence with mixed comparisons: models for multi-parameter synthesis and consistency of evidence. *Statistics in Medicine* (2003) 22(19):2995-3016.
  31. Wells GA SS, Chen L, et al.: Indirect evidence: indirect treatment comparisons in meta-analysis. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009. Available: [www.cadth.ca/media/pdf/H0462\\_itc\\_tr\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/H0462_itc_tr_e.pdf) (accessed 2011 May. 09).
  32. Singh JA CR, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, Ghogomu ET, Tugwell P: A network meta-analysis of randomized controlled trials of biologics for rheumatoid arthritis: a Cochrane overview. *CMAJ* (2009) 181(11):787-796.