Multiple treatment comparison analysis: If A is better than B, and B is better than C, is A better than C?

Penelope M. A. Brasher, PhD

Received: 14 December 2012 / Accepted: 19 December 2012 / Published online: 26 January 2013
© Canadian Anesthesiologists' Society 2013

In this issue of the *Journal*, Rashiq *et al.*¹ present a multiple treatment comparison (MTC) analysis to determine which of many possible anesthetic techniques is the most effective in reducing acute pain intensity and the occurrence of postoperative delirium in patients undergoing surgical repair of a hip fracture. Although MTCs are seen increasingly in the medical literature, a rudimentary search (Appendix) conducted in Medline yields only one other MTC in the anesthesia literature.²

Readers of the *Journal* will be familiar with the traditional meta-analysis; a quick search of Medline yields 12 meta-analyses published in the *Journal* from 2008 to 2012. In a traditional meta-analysis summary, data are combined from multiple relevant studies that have compared two specific interventions (for instance, treatments A and B) to yield an estimate of the difference in treatments. Such an analysis is termed a pair-wise meta-analysis. A multiple treatment comparison (MTC), also called a mixed treatment comparison or a network meta-analysis, is an extension of a traditional pair-wise meta-analysis.³

In a MTC, pair-wise comparisons of treatments are made whether or not there are head-to-head comparisons from randomized trials. Consider the two examples in the Figure. In Example 1, one or more trials exist that have directly compared treatments A and B. Also, one or more trials exist that have directly compared treatments A and C. No head-to-head trials exist that compare treatments B and C. In a MTC analysis of these trials, an *indirect* treatment comparison is made to estimate the relative treatment

effect of B vs C. This indirect comparison is said to be “anchored” on A.

In Example 2, one or more trials exist for each of the pair-wise comparisons (AB, AC, and BC). In a MTC analysis, the estimate of the AB effect could be derived from both direct evidence (A vs B trials) and indirect evidence (A vs C and B vs C trials). In this case, it is possible to assess the *consistency* of the treatment effects, i.e., the effect estimated from the indirect comparisons and that estimated from the direct comparisons. The presence of inconsistency in a network

Figure Direct and indirect treatment comparisons. The circles represent the various interventions A, B, and C. Solid lines represent direct comparisons; dotted lines represent indirect comparisons. *Example 1:* Direct comparisons of interventions A & B and A & C. Interventions B & C have not been evaluated directly but can be evaluated indirectly. *Example 2:* Direct comparisons of interventions A & B, A & C, and B & C

Figure Comparaisons directes et indirectes de traitements. Les cercles représentent les diverses interventions A, B et C. Les lignes en continu représentent les comparaisons directes, les lignes en pointillé les comparaisons indirectes. *Exemple 1:* Comparaisons directes des interventions A & B et A & C. Les interventions B et C n'ont pas été évaluées directement mais peuvent être évaluées indirectement. *Exemple 2:* Comparaisons directes des interventions A & B, A & C, et B & C

P. M. A. Brasher, PhD (✉)
Centre for Clinical Epidemiology and Evaluation, Vancouver
Costal Health Research Institute, 828 West 10th Avenue,
Vancouver, BC V5Z 1L8, Canada

may reflect bias, true diversity between trials (differences in patient populations, treatment delivery or dose, measurement of outcomes, etc.), or both. When inconsistency is present, reasons for the inconsistency should be investigated,⁴ just as heterogeneity should be investigated in a traditional meta-analysis.

In the absence of head-to-head comparisons of different treatments, network meta-analysis may provide guidance to clinicians on choice of treatment.⁵ For each of seven different interventions, Rashiq *et al.*¹ found one or more randomized trials that compared the intervention to standard care, but they found only a single head-to-head comparison. By employing a multiple treatment comparison analysis, they were able to determine the treatment with the highest probability of being the “best option”. Even so, this probability needs to be interpreted with caution, as one may wish to know the probability that a treatment is better than another treatment by a clinically important margin rather than whether or not a treatment is the “best option”.^{6,7}

If multiple treatment comparison analysis follows in the footsteps of its cousin meta-analysis, the studies by Maund *et al.*² and Rashiq *et al.*¹ will be only the first two of many to appear in the anesthesia literature.

L'analyse de comparaison de plusieurs traitements: si A est mieux que B, et B est mieux que C, A est-il mieux que C?

Dans ce numéro du *Journal*, Rashiq *et coll.*¹ présentent une analyse de comparaison de plusieurs traitements (CPT) afin de déterminer laquelle des nombreuses techniques anesthésiques possibles est la plus efficace pour réduire l'intensité de la douleur aiguë et la survenue de delirium postopératoire chez les patients subissant une réparation chirurgicale suite à une fracture de la hanche. Bien que les CPT soient de plus en plus abondantes dans la littérature médicale, une recherche rudimentaire (annexe) réalisée dans la base de données Medline n'a extrait qu'une seule autre CPT dans la littérature spécialement dédiée à l'anesthésie.²

Les lecteurs du *Journal* connaissent bien la méta-analyse traditionnelle; une recherche rapide dans Medline a mis en lumière 12 méta-analyses publiées dans le *Journal* entre 2008 et 2012. Dans une méta-analyse traditionnelle, des données sommaires sont combinées à partir de plusieurs études pertinentes comparant deux interventions spécifiques (par ex. les traitements A et B) afin de parvenir à une

estimation de la différence entre ces traitements. Une telle analyse est appelée une méta-analyse par paires. Une comparaison de plusieurs traitements (CPT), qu'on appelle également une comparaison de traitements mixtes ou une méta-analyse en réseau, est une extension de la méta-analyse par paires traditionnelle.³

Dans une CPT, des comparaisons de traitements par paires sont faites, qu'il s'agisse ou non de comparaisons directes dans les études randomisées examinées. La figure ci-jointe en montre deux exemples. Dans l'exemple 1, il existe une étude ou plus qui ont directement comparé les traitements A et B. Il existe également une étude ou plus ayant directement comparé les traitements A et C; en revanche, il n'existe aucune comparaison directe entre les traitements B et C. Dans une analyse de CPT de ces études, une comparaison *indirecte* de ces traitements est réalisée afin d'estimer l'effet thérapeutique relatif de B vs. C. On dit de cette comparaison indirecte qu'elle est ‘arrimée’ à A.

Dans l'exemple 2, il y a une étude ou plus pour chacune des comparaisons directes (AB, AC, BC). Dans une analyse de CPT, l'estimation de l'effet AB pourrait être dérivée de données probantes directes (les études A vs. B) et de données probantes indirectes (A vs. C et B vs. C). Dans ce cas, il est possible d'évaluer la *cohérence* des effets thérapeutiques, c'est-à-dire l'effet estimé des comparaisons indirectes et celui estimé à partir des comparaisons directes. La présence d'incohérence dans un réseau peut être le reflet d'un biais, d'une véritable diversité entre les études (différences au niveau des populations de patients, de l'administration du traitement ou de la dose, de la mesure des résultats, etc.), ou des deux. Lorsqu'il y a incohérence, il convient d'en examiner les raisons⁴ – tout comme il convient d'examiner l'hétérogénéité dans une méta-analyse traditionnelle.

En l'absence de comparaisons directes de différents traitements, une méta-analyse en réseau pourrait aider les cliniciens à choisir un traitement.⁵ Rashiq *et coll.*¹ ont découvert, pour chacune de sept interventions différentes, au moins une étude randomisée comparant l'intervention aux soins standard, mais une seule comparaison directe. En utilisant une analyse de comparaison de plusieurs traitements, les auteurs ont pu déterminer quel traitement présentait la plus forte probabilité de constituer la « meilleure option ». Cependant, il faut interpréter cette probabilité avec prudence. En effet, on pourrait souhaiter savoir que la probabilité qu'un traitement soit meilleur qu'un autre se fonde sur une marge importante d'un point de vue clinique, plutôt que sur le fait de savoir si un traitement est, ou non, la « meilleure option ».^{6,7}

Si l'analyse de comparaison de plusieurs traitements suit les pas de sa cousine la méta-analyse, les études de Maund *et coll.*² et de Rashiq *et coll.*¹ ne seront bientôt que les deux premières d'une longue suite à paraître dans la littérature en anesthésie.

Competing interests None declared.

APPENDIX

Rudimentary search strategy to find network meta-analyses published in anesthesia journals.

(network OR multiple treatment comparison OR mixed treatment comparison) AND (meta-analysis).mp. AND (anesthe* OR anaesthe* OR pain).jw.

ANNEXE

Stratégie de recherche rudimentaire pour tirer des méta-analyses en réseau publiées dans les revues d'anesthésie.

(network OR multiple treatment comparison OR mixed treatment comparison) AND (meta-analysis).mp. AND (anesthe* OR anaesthe* OR pain).jw.

References

1. Rashiq S, Vandermeer B, Abou-Setta AM, Beaupre LA, Jones CA, Dryden DM. Efficacy of supplemental peripheral nerve blockade for hip fracture surgery: multiple treatment comparison. *Can J Anesth* 2013; 60: this issue. DOI:[10.1007/s12630-012-9880-8](https://doi.org/10.1007/s12630-012-9880-8)
2. Maund E, McDaid C, Rice S, Wright K, Jenkins B, Woolacott N. Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs for the reduction in morphine-related side-effects after major surgery: a systematic review. *Br J Anaesth* 2011; 106: 292-7.
3. Lumley T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. *Stat Med* 2002; 21: 2313-24.
4. Salanti G, Higgins JP, Ades AE, Ioannidis JP. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17: 279-301.
5. Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331: 897-900.
6. Mills EJ, Ioannidis JP, Thorlund K, Schunemann HJ, Puhan MA, Guyatt GH. How to use an article reporting a multiple treatment comparison meta-analysis. *JAMA* 2012; 308: 1246-53.
7. Li T, Puhan MA, Vedula SS, Singh S, Dickersin K, Ad Hoc Network Meta-analysis Methods Meeting Working Group. Network meta-analysis—highly attractive but more methodological research is needed. *BMC Med* 2011; 9: 79.