

Number needed to treat

P. Chevalier

De Number Needed to Treat (NNT) is de uitkomstmaat die het best door niet-ingewijden begrepen wordt. Waarschijnlijk is dit het meest bruikbare argument om het nut van een behandeling aan patiënten uit te leggen¹. Daarnaast kan kennis van de NNT aansporen tot meer voorzichtigheid bij het nemen van therapeutische beslissingen. De NNT geeft aan hoeveel patiënten we moeten behandelen gedurende een bepaalde periode (de studieduur) om één gunstige uitkomst extra te bereiken of één ongunstige uitkomst extra te voorkomen. De berekening van de NNT gebeurt aan de hand van de absolute risicoreductie (ARR) met de formule $NNT = (1/ARR) \times 100$ of met gelijkwaardige formules zoals $100/ARR$ (uitgedrukt in %) of $1/ARR$ (in verhouding tot 1).

Voorbeeld: In de 4S-studie² bedraagt de ARR voor overlijden 4%. De $NNT = (1/4) \times 100$ (of $100/4$ of $1/0,04$) = 25. In het kader van secundaire (angor) of tertiaire (post myocardinfarct) preventie moeten we dus 25 patiënten gedurende 5,4 jaar behandelen met simvastatine omwille van hypercholesterolemie ondanks vetarm dieet, om één extra overlijden te voorkomen. Het relatieve risico (RR) bedraagt 0,70 en de relatieve risicoreductie (RRR) 30%.

Wat zijn de valkuilen wanneer we het NNT-concept gebruiken?

Een eerste valkuil is een NNT, berekend op het aantal gebeurtenissen in plaats van op het aantal patiënten met minstens één gebeurtenis van de (primaire) uitkomstmaat. Het optellen van alle gebeurtenissen laat niet toe om te evalueren voor hoeveel patiënten de behandeling werkelijk nuttig is: voor enkele patiënten zal het aantal acute gebeurtenissen (fel) verminderd zijn, maar voor de meeste zal er geen verandering merkbaar zijn. Het meedelen van een NNT op basis van het aantal gebeurtenissen en niet op basis van het aantal patiënten met minstens één gebeurtenis, kan de NNT voor een individuele patiënt vertekenen³.

Voorbeeld: In de UPLIFT-studie⁴ vermindert toediening van tiotropium gedurende vier jaar het aantal exacerbaties bij COPD (secundair eindpunt – voor het primaire eindpunt is er geen verschil). Hypothetisch kunnen we de absolute risicoreductie tussen de twee groepen (tiotropium en placebo) schatten op 12%; dat betekent een NNT van ongeveer 8. Er is echter geen statistisch significant verschil in het aantal patiënten met minstens één exacerbatie (zowel het totale aantal als het aantal dat moet gehospitaliseerd worden).

Andere valkuilen hebben te maken met de interpretatie van de NNT¹ en vooral met de vergelijking van NNT's afkomstig uit verschillende studies. Een NNT heeft alleen betrekking op de vergelijking van twee behandelingsopties in het kader van een welbepaalde studie. Deze NNT kan dus niet als absoluut cijfer gebruikt worden voor alle vergelijkingen tussen deze behandelingen. Verder is de NNT omgekeerd evenredig met het initiële risico van de geïncludeerde patiënten. Naargelang de studie kan dit risico (sterk) variëren. Dit wordt nog belangrijker wanneer co-interventies de kans op bepaalde eindpunten verminderen. In recente studies komen co-interventies vaker voor dan in oudere studies. Een vergelijking van NNT's is in dit geval niet correct. Ook de studieduur speelt een rol. De NNT van een studie over twee jaar kunnen we moeilijk vergelijken met de NNT van een studie over vijf jaar. Extrapolatie is in dit geval riskant. Voor klinische beslissingen kunnen voor eenzelfde behandeling de verschillende NNT's voor meerdere criteria (bv. coronaire gebeurtenis en CVA bij antihypertensieve behandeling) gecombineerd worden met de NNH's van deze behandeling. Een mooi voorbeeld hiervan vinden we in een meta-analyse over rhinosinusitis⁵.

We kunnen de NNT's van verschillende studies alleen maar met elkaar vergelijken als exact dezelfde behandeling werd geëvalueerd, met dezelfde comparator en hetzelfde eindpunt, bij patiënten met eenzelfde prognose die gedurende een even lange periode werden opgevolgd¹. Afhankelijk van het initiële risico van de geïncludeerde patiënten (lager risico dan in de praktijk omdat ze jonger zijn, een betere gezondheid en een betere levensverwachting of minder co-morbiditeit hebben) kan een NNT overschat of onderschat zijn.

Om de werkelijke winst van een behandeling beter te kunnen inschatten voor een welbepaalde patiënt, stelt Sackett voor gebruik te maken van NNT/F . F is hierbij het quotiënt van het risico van de betrokken patiënt en het risico van de controlegroep in de studie.

Met NNT's in meta-analyses dienen we voorzichtig te zijn. Studies kunnen onderling verschillen, o.a. op het vlak van het initiële risico. Wanneer we de resultaten van een meta-analyse willen interpreteren voor een bepaalde persoon, moeten we ook rekening houden met zijn/haar initieel risico.

Voorbeeld: Op basis van gegevens uit de controlegroep van de WOSOPS-studie⁷, heeft een Belgische patiënt een lager risico om een coronaire gebeurtenis door te maken dan een patiënt in West-Schotland. Als we ervan uitgaan dat het risico van de Belgische patiënt lager is (3/4?) dan het risico van de controlegroep (de moeilijkheid zit juist in deze inschatting!), dan is de $NNT/F = 42/0,75 = 56$. Dat betekent dat we 56 patiënten uit onze Belgische praktijk gedurende vijf jaar moeten behandelen met pravastatine, om één coronaire gebeurtenis extra te vermijden. Nogmaals, het gaat hier om een erg onzekere inschatting en het zou juist zijn om de studie in de betrokken regio over te doen.

De NNT is een nuttige uitkomstmaat om resultaten van een studie of van een meta-analyse weer te geven. Bij de interpretatie ervan moeten we echter met heel wat elementen rekening houden en dus steeds kritisch blijven.

Referenties

- McAlister FA. The "number needed to treat" turns 20 – and continues to be used and misused. CMAJ 2008;179:549-53.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994;344:1383-9.
- Aaron SD, Fergusson DA. Exaggeration of treatment benefits using the "event-based" number needed to treat. CMAJ 2008;179:669-71.
- Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al; UPLIFT Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2008;359:1543-54.
- Young J, De Sutter A, Merenstein D, et al. Antibiotics for adults with clinically diagnosed acute rhinosinusitis: a meta-analysis of individual patient data. Lancet 2008;371:908-14.
- Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, et al. Evidence-Based Medicine - How to Practice and Teach EBM. New York: Churchill Livingstone, 1997, 250 pp.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. N Engl J Med 1995;16:1301-6.
- Smeeth L, Haines A, Ebrahim S. Numbers needed to treat derived from meta-analyses – sometimes informative, usually misleading. BMJ 1999;318:1548-51.
- Marx A, Bucher HC. Numbers needed to treat derived from meta-analysis: a word of caution. ACP J Club 2003;138:A11-2.