



### NNH op basis van een meta-analyse

Barbara Michiels, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen

*De meta-analyse van Salvo et al. (1), die deze maand door Johan Wens besproken wordt (2), onderzoekt het risico op hypoglykemie na het toevoegen van een DPP-4 inhibitor aan een behandeling met sulfamiden bij patiënten met type 2-diabetes. Als resultaat spreekt men van een NNH van 17 voor een behandelingsduur van 6 maanden of minder. Hoe komen de auteurs aan dit getal en wat betekent dit voor de dagelijkse klinische praktijk?*

Number needed to treat (NNT) en number needed to harm (NNH) zijn bruikbare klinische parameters die klassiek afgeleid worden van absolute risicoverschillen in positieve en negatieve uitkomsten tussen een interventie- en controlearm in een RCT. De NNH geeft aan hoeveel behandelde personen op 100 één negatieve uitkomst (schadelijk ongewenst effect of overlijden) ervaren ten gevolge van een interventie gedurende een bepaalde behandelperiode. ( $NNH = 1 / \text{absolute risicotoename (ARI - 'absolute risk increase') van de negatieve uitkomst} * 100$ ; ARI = het risico van de negatieve uitkomst in interventiegroep min het risico in de controlegroep (3)).

Om een correcte berekening te maken dient een aantal voorwaarden en regels in acht genomen te worden (4,5). De berekening moet gebaseerd zijn op het aantal patiënten dat een bepaalde uitkomst ervaart en niet op het aantal gebeurtenissen omdat sommige patiënten meer dan één keer een bepaalde uitkomst kunnen ervaren (zoals bijvoorbeeld meerdere hypoglykemieën). Ook moet er vermeld worden over welke behandelperiode we spreken omdat extrapolatie risico's kan inhouden. Bijvoorbeeld, in een initiële behandelperiode van 12 weken kunnen de verschillen tussen interventiegroep en controlegroep groter dan wel kleiner zijn dan over een jaar behandeling. Extrapolatie naar een langere periode kan alleen wanneer het relatief risico (RR) niet verandert in de tijd.

Ook meta-analyses lenen zich tot het berekenen van NNT en NNH, maar ook hier zijn er valkuilen. Eerst en vooral moet voor de verschillende studies dezelfde interventie vergeleken worden met dezelfde comparator en liefst gedurende dezelfde behandelperiode. De interventie kan bijvoorbeeld verschillen in het soort molecuul binnen een bepaalde klasse of in de toegediende dosis. Dit kan men oplossen door enkel die studies te poolen die aan deze voorwaarden voldoen. Uiteraard lukt dit alleen wanneer de opbrengst van de literatuurzoektocht voldoende groot is.

Het grootste verschil tussen de studies betreft meestal het basisrisico op de uitkomst (of het risico in de placebogroep). Dit risico is van veel factoren afhankelijk zoals leeftijd, geslacht, leefstijl, co-morbiditeit, co-behandeling, setting (preselectie), enzovoort. Opnieuw is dit meteen een argument om zo weinig mogelijk klinische heterogeniteit toe te laten in een meta-analyse. Dit basisrisico is bepalend voor de berekening van het ARI en dus van het NNH. Om het probleem van verschillend basisrisico op te lossen gebruikt men alleen een gepoold relatief risico (RR) in plaats van een gepoold risicoverschil. Er wordt immers van uitgegaan dat een relatief risico minder (liefst niet) afhankelijk is van het basisrisico (6). Om een NNH te berekenen kan men zich voor het risico in de controlegroep baseren op andere meer realistische studies of op een reëel klinisch risico.

$$ARI = Ri - Rc$$

$$RR = Ri / Rc$$

$$Ri = RR * Rc$$

$$ARI = RR * Ri - Rc = Rc * (RR - 1)$$

$$NNH = 1 / ARI * 100 = 1 / Rc * (RR - 1) * 100$$

Ri = risico in interventiegroep

Rc = risico in controlegroep

*Terug naar ons voorbeeld waar een NNH van 17 werd gevonden ten nadele van de combinatie van een DPP-4 met sulfonamide voor een behandelperiode van 6 maanden of minder. De auteurs hebben 10 studies geselecteerd waarbij verschillende DPP-4's in een lage en hoge dosis werden vergeleken met placebo bovenop een behandeling met verschillende sulfonamiden. Tevens was er een groot verschil in basisrisico voor hypoglykemie (primair eindpunt in deze meta-analyse) door tal van factoren (bv. in sommige studies mocht metformine of insuline als add-on gebruikt worden). Op basis van deze heterogene studies werd een relatief risico van 1,52 (95% BI 1,2-1,80) berekend. Dit cijfer werd gebruikt in de berekening van de NNH en dit impliceert dat ervan uitgegaan wordt dat het RR niet verschilt volgens molecule, volgens comparator (nl. soort sulfonamide), volgens add-on-behandeling, volgens het basisrisico en volgens de gebruikte dosis DPP-4. Enkel voor deze laatste aanname werd een subgroepanalyse uitgevoerd die alleen voor de hoge dosis nog een significant RR van 1,66 opleverde. Als basisrisico werd niet het gepoolde risico van de placebogroep gebruikt (= 6,7%) maar wel een hoger risico uit de literatuur (=11,6% uit een meta-analyse over studies die sulfonamide vergelijken met placebo). Probleem hierbij is dat dit hogere cijfer te maken heeft met de inclusie van oudere sulfonamiden die niet meer worden aanbevolen wegens hun hoger hypoglykemierisico!*

*De berekeningen werden verder correct uitgevoerd (telkens \* 100 in de noemer):*

$$NNH = 1 / ARI = 1 / Rc * (RR - 1) = 1 / 0,116 * (1,52 - 1) = 16,58 \text{ dus afgerond } 17.$$

*Maar de NNH is 29 mocht men 6,7% basisrisico gebruikt hebben:*

$$NNH = 1 / ARI = 1 / Rc * (RR - 1) = 1 / 0,067 * (1,52 - 1) = 28,70 \text{ dus afgerond } 29.$$

Noot: Heel de voorgaande uiteenzetting geldt onverminderd ook voor een NNT.

## Besluit

Alvorens een uitspraak te kunnen doen over een NNH in een meta-analyse hebben we kennis nodig van het basisrisico in de controlegroep, het gepoolde relatieve risico voor de uitkomst en de duur van de interventie (follow-up periode). Heterogeniteit in de interventie en controle dient zoveel mogelijk vermeden te worden. Extrapolatie naar een ander basisrisico is enkel toegelaten als het NNH berekend werd op basis van het gepoolde RR. Gepoolde absolute risicoverschillen mogen hiervoor in geen geval gebruikt worden.

## Referenties

1. Salvo F, Moore N, Arnaud M, et al. Addition of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors to sulphonylureas and risk of hypoglycaemia: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;353:i2231.
2. Wens J. Verhoogt het risico op hypoglykemie wanneer DPP4-inhibitoren worden toegevoegd aan hypoglykemiërende sulfamiden? *Minerva* bondig 17/10/2016.
3. Woordenlijst *Minerva*.
4. Chevalier P. Number Needed to Treat. *Minerva* 2009;8(1):12.
5. Chevalier P. Valkuilen bij het bepalen van de NNT (Number Needed to Treat). *Minerva* 2013;12(9):116.
6. Marx A, Bucher HC. Numbers needed to treat derived from meta-analysis: a word of caution. *ACP J Club* 2003;138:A11-2.