



 AUS DEM DEUTSCHEN NETZWERK EVIDENZBASIERTE MEDIZIN

Die Number Needed to Treat (NNT)

Was sagt die NNT wirklich aus
bei prognoseverbessernden Behandlungsoptionen?

VON ANDREAS SÖNNICHSEN IM AUFTRAG DES DEUTSCHEN NETZWERKS
EVIDENZBASIERTE MEDIZIN (DNEBM – WWW.EBM-NETZWERK.DE)



Ganz allgemein betrachtet, gibt die NNT (number needed to treat) die Anzahl der Patienten an, die mit einer bestimmten medizinischen Maßnahme behandelt werden müssen, damit genau ein Patient von dieser Behandlung profitiert [1]. Sie lässt sich aus dem Unterschied zwischen der Ereignisrate der Patientengruppe, die diese Maßnahme erhält, und der Ereignisrate der Kontrollgruppe, welche die Maßnahme nicht erhält, errechnen (100 geteilt durch die absolute Risikoreduktion in %).

Dabei kann das Ereignis sowohl ein negatives (z.B. Tod) als auch ein positives (z.B. Schmerzfreiheit) sein. Die „Chancen“ auf ein negatives Ereignis können auch als „number needed to harm“ (NNH) angegeben werden und errechnen sich analog. Die Ereignisraten müssen in der Regel aus einer randomisiert kontrollierten Studie oder aus einer Metaanalyse randomisiert kontrollierter

Studien abgelesen werden. NNTs können sowohl für die unmittelbare Effektivität einer therapeutischen Intervention (z.B. Einsatz eines Antibiotikums zur Behandlung einer akuten Otitis media) als auch zur Nutzenanalyse einer prognoseverbessernden Langzeitbehandlung berechnet werden.

Merke: Je niedriger die NNT, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Therapie Erfolg hat.

Im Folgenden wollen wir die NNT bei einer prognoseverbessernden Langzeitbehandlung genauer betrachten. Als Beispiel sei eine Metaanalyse randomisiert kontrollierter Studien zur Statintherapie in der kardiovaskulären Primärprävention angeführt [2].

Die Autoren schlossen zehn große randomisiert kontrollierte Studien in ihre Metaanalyse ein. Insgesamt wurden 33683 Patienten mit einem Statin behandelt und 33793 erhielten ein Placebo. In der Statingruppe verstarben 1725 Personen, in der Kontrollgruppe 1925. Die Ereignisrate für Tod (absolutes Risiko) lag also unter den Behandelten bei 5,12% und unter den Kontrollen bei 5,70%. Die absolute Risikoreduktion lag bei 0,58% und die NNT somit bei 172. Das bedeutet, es müssen 172 Patienten mit einem Statin behandelt werden, um genau einen Patienten vor dem Tod zu bewahren.

Nun weist genau diese letzte Aussage einen Fehler auf, den man nicht selten findet, wenn über NNTs berichtet wird: Es fehlt der Bezug zum Behandlungs-

zeitraum. Dieser betrug in unserer Statinstudie im Durchschnitt 4,1 Jahre. Wenn man davon ausgeht, dass die Ergebnisse der in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien homogen sind – also in etwa den gleichen Zusammenhang zwischen Statineinnahme und Mortalität zeigen – so ist es zumindest näherungsweise möglich, die NNT auf diesen Durchschnittszeitraum zu beziehen. In unserem Fall müssen also die oben errechneten 172 Patienten 4,1 Jahre lang behandelt werden, um einen Todesfall zu verhindern (siehe Abbildung).

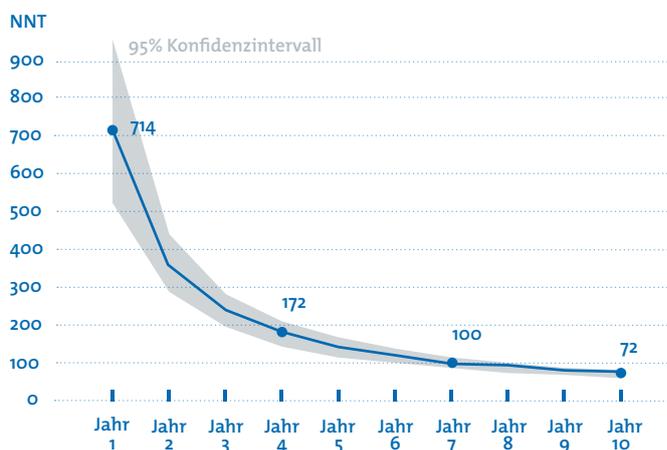
Nun wird aber häufig extrapoliert, wobei die Statin-Kritiker die NNT gerne auf ein Jahr herunterrechnen und die Befürworter auf 10 Jahre hochrechnen. Beide gehen davon aus, dass ein linearer Zusammenhang zwischen Zeit und absoluter Risikoreduktion gegeben ist (das heißt, die absolute Risikoreduktion steigt mit zunehmender Behandlungsdauer gleichmäßig an).

Nehmen wir an, der Zusammenhang zwischen Behandlungsdauer und absoluter Risikoreduktion wäre tatsächlich linear. Für diesen Fall zeigt sich ein umgekehrt exponentieller Zusammenhang zwischen Zeit und NNT (siehe Abbildung).

In unserem Beispiel läge die NNT für eine einjährige Behandlungsdauer bei 714. Die NNT sinkt dann in den ersten Jahren zunehmender Behandlungsdauer am stärksten und liegt erst nach 7 Jahren bei 100 (was man als Grenze für eine sinnvolle Therapie ansehen könnte). Allerdings werden nur wenige beschwerdefreie Patienten bereit sein, mindestens 7 Jahre lang eine Dauermedikation mit einem Statin in Kauf zu nehmen, wenn nur jeder Hunderdste davon profitiert.

Nach 10 Jahren Statintherapie liegt die NNT bei 72. Ihren (theoretischen) Minimalwert erreicht die NNT, wenn alle Unbehandelten gestorben sind (absolutes

NNT IN ABHÄNGIGKEIT VOM BEHANDLUNGSZEITRAUM



Statintherapie in der kardiovaskulären Primärprävention
(Rechengrundlage: Literaturangabe 2).

Risiko der Unbehandelten 100%). Das wäre in unserem Beispiel erst nach 72 Jahren der Fall, was natürlich in Anbetracht der Lebenserwartung des Menschen absurd ist. Und selbst dann wäre die NNT noch 10!

Die NNT bezieht sich auf einen bestimmten Behandlungszeitraum. Bei der Interpretation des Wertes muss man sich also fragen: Liegt der Behandlungszeitraum für meinen Patienten in einem realistischen Bereich – zum Beispiel im Hinblick auf die Lebenserwartung?

Der nächste Fehler, der in Studien sehr häufig gemacht wird, ist, dass die NNT ohne Zusatzinformationen über deren Unsicherheit angegeben wird. Die Unsicherheit ist abhängig von der Stichprobe: Je kleiner die Stichprobe, desto größer die Unsicherheit. Diese Unsicherheit in Abhängigkeit von der Stichprobengröße wird



in der Regel durch Angabe des 95%-Konfidenzintervalls (95%-KI) zum Ausdruck gebracht. Das 95%-KI ist jenes Intervall, in dem der wahre betreffende NNT-Wert mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% liegt. Das 95%-KI für die NNT wird in Studien oftmals nicht berichtet, es lässt sich aber aus anderen angegebenen Werten berechnen [3]. Als Faustregel gilt: Vorsicht bei Studien mit kleiner Stichprobe! Ist die Stichprobe klein und das 95%-KI entsprechend groß, kann der Nutzen der Therapie trotz scheinbar gutem NNT-Wert fraglich sein.

Die von uns betrachtete Beispielstudie hat eine große Stichprobe. Errechnet man den 95%-KI, zeigt sich aber noch ein anderer Einflussfaktor für die Unsicherheit der NNT: Je kürzer der Behandlungszeitraum, desto größer das 95%-KI. Bei einem Behandlungszeitraum von unter einem Jahr geht der obere Wert des 95%-KI für die NNT gegen unendlich (siehe Abbildung Seite 25).

Der NNT ist mit Unsicherheit behaftet. Je kleiner die Stichprobe, desto unsicherer der angegebene Nutzen. Kurze Behandlungszeiten führen bei prognoseverbessernden Langzeitbehandlungen in der Regel zu oberen 95%-Konfidenzintervall-Werten, die gegen unendlich tendieren.

Hier ist nun eine weitere Eigenschaft der NNT zu beachten: Der Wert bezieht sich immer nur auf ein bestimmtes, in der zugrunde liegenden Studie als (primä-

rer) Endpunkt definiertes Ereignis. In vielen Studien mit prognoseverbessernden Medikamenten werden jedoch zusammengesetzte („composite“) Endpunkte definiert. Das heißt, als Zielereignis gilt beispielsweise „entweder Tod oder kardiovaskuläres Ereignis oder kardiovaskuläre Intervention“.

Bei der Berechnung der NNT für den zusammengesetzten Endpunkt wird also nicht klar, welches Ereignis denn nun verhindert wird, und dies ist für den individuellen Patienten auch nicht vorhersagbar. Werden die Einzelereignisse betrachtet, so zeigen sich oft nur geringe Effekte mit breiten Konfidenzintervallen, die dann zu sehr hohen NNTs führen.

Bei der Betrachtung der NNT muss berücksichtigt werden, auf welches Ereignis sich der Wert genau bezieht.

Schließlich muss abgewogen werden, in welchem Verhältnis der zu erwartende Nutzen zu den unerwünschten Wirkungen („number needed to harm“ – NNH) und zu den Kosten steht. Es ist also manchmal nicht so einfach mit der NNT zur Effektivitätsbeurteilung prognoseverbessernder Interventionen. ■

Prof. Dr. Andreas Sönnichsen
 Institut für Allgemeinmedizin und
 Familienmedizin,
 Universität Witten/Herdecke
 E-Mail: Andreas.Soennichsen@uni-wh.de

Literatur

1. McQuay HJ, Moore RA. Using numerical results from systematic reviews in clinical practice. *Ann. Intern. Med.* 1997;126:712–20.
2. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RGJ, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;338:b2376–b2376.
3. Newcombe RG. Two-sided confidence intervals for the single proportion: comparison of seven methods. *Stat. Med.* 1998;17:857–72.