



Bepaling van een klinisch relevante drempel voor NNT

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

In de systematische review en meta-analyse over de voorspellende factoren van pre-eclampsie (1,2) hanteert men voor de number needed to prevent (NNP)-drempel een afkapwaarde van 250 om pre-eclampsie met een lage dosis aspirine te voorkomen. In de subgroep met een bepaalde risicofactor wordt preventief behandelen met aspirine tegen pre-eclampsie als klinisch niet zinvol beschouwd als de bovengrens van het betrouwbaarheidsinterval van de berekende NNP-drempel hoger is dan deze afkapwaarde van 250. Waar komt deze NNP-drempel vandaan?

Deze drempelwaarde staat los van een statistisch significant resultaat. Het berekenen van een number needed to treat (NNT) is echter wel alleen zinvol als een statistisch significant verschil in effectiviteit van een bepaalde interventie is aangetoond. Het begrip 'klinische relevantie' komt telkens aan bod wanneer we het hebben over de steekproefgrootteberekening van een RCT (3). In dit methodologisch artikel zullen we proberen om een maatstaf te definiëren die de klinische zinvolheid van een interventie kan aanwijzen.

NNT (of NNP) en number needed to harm (NNH) zijn belangrijke parameters die men tegenover elkaar moet afwegen om een onderbouwde klinische beslissing te kunnen nemen over zowel therapie als preventie (4). De voordelen moeten opwegen tegenover de nadelen en de baten moeten tevens opwegen tegenover de kosten. Zoals eerder toegelicht in Minerva kunnen bij de berekening van deze uitkomsten tal van fouten gemaakt worden (5). Ook bespraken we reeds dat het relatieve risico (RR) en de relatieve risicoreductie (RRR) vrij constant kunnen blijven terwijl de absolute risicoreductie en NNT sterk kunnen variëren afhankelijk van het basisrisico (= risico op de uitkomst in de controlearm) (4). Als het basisrisico klein is, dan zal de NNT eerder groot uitvallen, zelfs bij een hoge RRR (en omgekeerd). In de realiteit zijn ernstige aandoeningen meestal zeldzaam waardoor een effectieve therapie eerder in een hoge NNT uitmondt. Het zijn nu net deze ernstige aandoeningen die we koste wat het kost wensen te behandelen of te voorkomen. Sinclair et al. stellen voorop dat de drempelwaarde voor een NNT overeenkomt met het getal waarbij de waarde en de kosten van de gunstige effecten en de ongunstige neveneffecten elkaar opheffen of even groot zijn (6). Om deze drempelwaarde te berekenen wordt er gebruikgemaakt van verschillende factoren. De meest volledige berekening houdt zowel rekening met enerzijds de kosten van de uitkomsten (die men met de behandeling wenst te vermijden), de neveneffecten van de behandeling als anderzijds ook met de kosten van de behandeling zelf. Tevens wordt er ook rekening gehouden met de waarde die aan het verlies van gezondheid en kwaliteit van leven door de uitkomst of door de neveneffecten wordt gehecht (uitgedrukt in verandering van het aantal kwaliteitsvolle levensjaren). Bij een eenvoudige schatting wordt enkel met de inschatting van kwaliteitsvolle levensjaren rekening gehouden en niet met de kosten. Men baseert zich hiervoor op eerder gepubliceerde studies waarbij een relatieve maat voor verlies ten gevolge van een uitkomst en een neveneffect in rekening gebracht worden. Een voorbeeld kan hier verduidelijking brengen.

Tot welke NNT is het zinvol om 75-jarige patiënten met voorkamerfibrillatie en een levensverwachting van 10 jaar te behandelen met warfarine? De belangrijkste uitkomst die men wenst te voorkomen, is ischemisch herseninfarct. Het belangrijkste neveneffect is hersenbloeding. Deze uitkomst en dit neveneffect kunnen fataal zijn of, indien niet dodelijk, ernstig (blijvende sequelae) of mild (transiënte sequelae) zijn. Daarnaast zijn er ook nog gastro-intestinale (GI) bloedingen als neveneffect. Hiervoor zijn er ook twee uitersten mogelijk: overlijden (=0) of volledig gezond blijven

(=1) [utiliteitschaal die de totale morbiditeit inschat]. Al de gebeurtenissen krijgen een quotering tussen 0 en 1. Tevens wordt gekeken naar het aantal jaar dat men in deze 'utiliteit' verkeert. Bijvoorbeeld: vroegtijdige sterfte komt overeen met een aantal verloren levensjaren; ernstig herseninfarct of bloeding komen overeen met levenslange nadelen. Mineure herseninsulten en GI bloedingen zullen maar gedurende een beperkte tijd (bijvoorbeeld gedurende een jaar) voorkomen. Nadien wordt men opnieuw als gezond beschouwd. Op basis van de frequentie van voorkomen van de gebeurtenissen en het product van utiliteitsverlies en duur wordt de drempelwaarde voor de NNT berekend. De meest eenvoudige formule voor de berekening van de drempelwaarde voor NNT (zonder de effectieve kosten in rekening te brengen) wordt op basis van bovenstaande redenering: $NNT_d = 1/\sum$ (attributieve frequentie van een neveneffect * de verhouding tussen utiliteitsverlies door de neveneffecten en utiliteitswinst door de behandeling (telkens vermenigvuldigd met duur)). Als de kosten mee in rekening worden gebracht, is de formule veel complexer!

Enkele factoren kunnen deze drempelwaarde enorm beïnvloeden:

1. Als kosten van een dure interventie (om de uitkomst te voorkomen) opgenomen worden in de berekening, zal de drempel meestal dalen. Hogere kosten om de uitkomst te behandelen zal de drempel verhogen.
2. NNT hangt sterk af van het basisrisico. Als dit laag is, dan zal ongeacht de relatieve risicoreductie (RRR), de absolute risicoreductie (ARR) dalen en de NNT verhogen. De kans om onder een bepaalde drempel te blijven verlaagt dus. Als volgt kan er ook een minimaal uitkomst risico in de controlegroep (MRC) berekend worden: het risico op de uitkomst in de controlegroep vermenigvuldigd met RRR geeft het ARR. Het minimaal uitkomst risico is het basisrisico in de onbehandelde groep dat een NNT oplevert die gelijk is aan de vooropgestelde NNT-drempelwaarde. $NNT_d = 1/(MRC*RRR)$ en dus is $MRC = 1/(NNT_d*RRR)$. Op diagnostisch vlak bestaat dan de uitdaging erin om op zoek te gaan naar die kenmerken die in staat zijn een subgroep met een hoger basisrisico af te lijnen zoals gebeurd is in de studie over pre-eclampsie (1,2).
3. Zoals bij elke berekende parameter bestaat er een betrouwbaarheidsinterval rond de berekende drempelwaarde, die afhankelijk is van de precisie van de gebruikte parameters. Om hier bij de interpretatie mee om te gaan kan er gewerkt worden met best- en worstcase scenario's.
4. De bepaling van de drempelwaarde is erg afhankelijk van de follow-up tijd en deze moet dus steeds expliciet vermeld worden bij het interpreteren van een NNT- drempelwaarde. Hoe langer de follow-up van een behandeling, hoe meer neveneffecten er kunnen optreden of hoe meer uitkomsten er optreden in de controlegroep.

Bij het extrapoleren van evidentie naar een individuele patiënt in de klinische praktijk houden we liefst meteen rekening met het individuele basisrisico van deze patiënt om de juiste ARR te berekenen (4). Er kan echter ook rekening worden gehouden met de individuele waardering die een bepaalde patiënt aan een uitkomst of neveneffect toekent. Een kankerpatiënt kan bijvoorbeeld meer waarde hechten aan een kwaliteitsvol leven dan aan een langer leven. Nu worden deze waardeoordelen uit de literatuur gehaald en zijn het dus gemiddelden. De kunst bestaat erin om deze waarderingen individueel te bevragen en in rekening te brengen wanneer we advies geven over de zinvolheid om met een preventieve behandeling te starten.

Besluit

De berekening van de drempelwaarde voor de number needed to treat kan een handig instrument zijn om de zinvolheid van een behandeling te beoordelen. Deze drempelwaarde steunt vooral op de waarde die men hecht aan het vermijden van de uitkomst en aan de neveneffecten. De drempelwaarde laat ook toe een minimaal basisrisico te berekenen waaronder de behandeling niet meer zinvol is. Het aflijnen van risicogroepen met een hoger basisrisico is dan ook meestal aangewezen.

Referenties zie website