

Valkuilen bij het bepalen van de NNT (Number Needed to Treat)

In een RCT bij patiënten met COPD onderzochten Anzueto et al. het effect van de associatie fluticason/salmeterol versus alleen salmeterol gedurende 52 weken¹. Ze besluiten dat de associatie met een inhalatiesteroïd (ICS) een gunstiger effect heeft op de vermindering van het aantal exacerbaties en berekenen hiervoor een NNT van 2. Een andere auteur (Suissa) berekende met dezelfde studiegegevens de NNT opnieuw en komt tot het besluit dat het voordeel van de associatie minder groot is: een NNT van 14².
Wat loopt hier fout?

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 NNT is feitelijk het verschil in cumulatieve incidentie van de onderzochte uitkomstmaat gedurende een bepaalde opvolgingsperiode tussen de interventiegroep en de controlegroep (in het voorbeeld van Anzueto et al.: resp. de associatie fluticason/salmeterol en alleen salmeterol). In de studie van Anzueto et al. bedraagt de incidentie van exacerbaties 1,59/patiënt/jaar in de salmeterolgroep en 1,10/patiënt/jaar in de associatiegroep. Op deze basis berekenen ze hun NNT: $1/(1,59 - 1,10) = 2,04$ en afgerond = 2. De TORCH-studie (besproken in Minerva) onderzocht eveneens de meerwaarde van de associatie salmeterol/fluticason ten opzichte van alleen salmeterol bij COPD-patiënten, maar dan over een periode van 3 jaar^{3,4}. In deze RCT komen de auteurs tot een NNT van $1/(1,13 - 0,85) = 3,6$ of afgerond = 4 over 1 jaar.

De berekening van deze beide NNT's is niet correct. Vooreerst worden niet alle patiënten exact gedurende 1 jaar (of 3 jaar) opgevolgd. Verder kunnen bij sommige uitkomstmaten (bv. COPD-exacerbaties) meerdere gebeurtenissen optreden bij dezelfde patiënt. Deze NNT's zijn dus berekend op het aantal gebeurtenissen en niet op het aantal patiënten met minstens 1 gebeurtenis.

Het zou mogelijk zijn om te corrigeren voor de kleinste meetbare tijdseenheid in de studie, bv. per dag (of per uur). De incidentie van exacerbaties per patiënt en per dag bedraagt in de studie van Anzueto et al. 0,0030 voor de associatie salmeterol/fluticason en 0,0044 voor salmeterol alleen. Dat komt overeen met een momentane NNT van 714. In de TORCH-studie liggen de incidentiecijfers per patiënt en per dag resp. op 0,0031 en 0,0023 wat neerkomt op een momentane NNT van 1 250.

Een dergelijke berekening van de NNT is misschien wel correct, maar is weinig waardevol omdat men een momentane NNT niet gewoon kan delen door een aantal dagen (bv. 30 dagen) om een NNT te bekomen over een langere periode (bv. 1 maand). En deze correctie blijft nog steeds gebaseerd op het aantal gebeurtenissen en niet op het aantal patiënten.

Het is veel zinvoller om op gebeurtenissen gebaseerde NNT's om te zetten naar NNT's op basis van de gegevens over een bepaalde gebeurtenis per patiënt. Deze methode is ook correcter wanneer bij eenzelfde patiënt meerdere gebeurtenissen geregistreerd zijn (bv. COPD-exacerbaties). Men kan hiervoor complexe berekeningswijzen gebruiken, waarvan de betrouwbaarheid niet altijd gegarandeerd is als de gebeurtenissen afwijken van de Poisson-verdeling. De voorkeur gaat evenwel naar een berekeningswijze op basis van de Kaplan-Meier curves voor de tijd tot het optreden van de eerste exacerbatie voor iedere patiënt².

Suissa past deze berekeningswijze toe op de studie van Anzueto et al. De cumulatieve incidentie volgens de Kaplan-Meier curves bedraagt in deze studie 0,60 in de fluticason/salmeterolgroep en

0,67 in de salmeterolgroep, waardoor Suissa tot een NNT komt van 14, in tegenstelling tot de NNT van 2 die Anzueto et al. zelf berekenden op basis van alleen gebeurtenissen.

De publicatie van de TORCH-studie bevat geen Kaplan-Meier curves. Suissa berekent (op basis van een benadering van de cumulatieve incidentie) een NNT van 44 over 3 jaar, terwijl de auteurs van de TORCH-studie een op gebeurtenissen gebaseerde NNT bekomen van 4. Eveneens op basis van een benadering van de cumulatieve incidentie kwam Suissa voor de INSPIRE-studie⁶ die in Minerva besproken is⁷, op een NNT van 83.

In deze reeks 'EBM-begrippen' wees Minerva in een eerdere publicatie over de NNT⁵ op de wenselijkheid om voor klinische beslissingen de NNT te combineren met de NNH (Number Needed to Harm). Bij de behandeling van COPD met ICS gaat het o.m. over het risico van pneumonie.

Suissa berekent de NNH's voor pneumonie net zoals de NNT's ook op basis van de cumulatieve incidentie per patiënt en niet op basis van het aantal gebeurtenissen: 20 in de studie van Anzueto et al, 16 in de TORCH-studie en 22 in de INSPIRE-studie. Hij plaatst de correcte NNT's en NNH's naast elkaar voor een complete vergelijking van de associatie fluticason/salmeterol versus alleen salmeterol:

Studie	Duur	NNT voor de preventie van COPD-exacerbatie/gegevens per patiënt	NNH voor pneumonie
TORCH ³	3 jaar	44	16
INSPIRE ⁶	2 jaar	83	22
Anzueto et coll. ¹	1 jaar	14	20

In de studies op langere termijn (TORCH, INSPIRE), is het risico van pneumonie groter dan de winst die bekomen wordt door de vermindering van het aantal patiënten met minstens 1 exacerbatie minder.

Referenties

- Anzueto A, Ferguson CT, Feldman C, et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50) on COPD exacerbations and impact on patient outcomes. *COPD* 2009;6:320-9.
- Suissa S. Number needed to treat in COPD: exacerbations versus pneumonias. *Thorax* 2013;68:540-3.
- Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al; TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.
- Sturtewagen J-P. Combinatie van salmeterol en fluticason: geen reductie van mortaliteit bij COPD. *Minerva* 2007;6(5):72-4.
- Chevalier P. Number Needed to Treat. *Minerva* 2009;8(1):12.
- Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, et al; INSPIRE Investigators. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:19-26.
- Chevalier P. COPD: LABA plus inhalatiesteroïden of tiotropium? *Minerva* 2008;7(2):20-1.