



Anzahl notwendiger Behandlungen – *Number needed to treat*



In den beiden letzten EbM-Splittern [6, 7] wurden mit Risikodifferenz, relativem Risiko und Odds Ratio die wichtigsten Maßzahlen zum Vergleich zweier Behandlungen in Studien mit binären Zielgrößen vorgestellt. Zur Beschreibung des Nutzen bzw. Schadens einer Behandlung in der Praxis sind diese Maßzahlen jedoch wenig geeignet. Hier hat sich in der evidenzbasierten Medizin mit der *Anzahl notwendiger Behandlungen* (engl.: *Number needed to treat*, NNT) eine weitere wichtige Kenngröße etabliert.

In diesem Splitter wird die NNT vorgestellt und beschrieben, wie sie aus den Daten einer Einzelstudie berechnet werden kann. Als Beispiel wird erneut die in der Arbeit von Edwards et al. [2] beschriebene Studie zum Vergleich von Diclofenac und Placebo bei postoperativen Zahnschmerzen herangezogen (Tabelle 1); Details hierzu findet man im vorletzten EbM-Splitter [6].

Number needed to treat gleich Eins. Für jeden Patienten, den man mit der neuen Therapie anstelle der Standardmethode behandelt, gibt es somit einen zusätzlichen Therapieerfolg.

Falls beide Behandlungen gleich wirksam sind, ergibt sich für die NNT ein Wert von plus unendlich: Unabhängig davon, wie viele Patienten mit der neuen Behandlung therapiert werden, wird man keinen zusätzlichen Behandlungserfolg erreichen können. Je kleiner die NNT ist, desto effektiver ist die neue Therapie im Vergleich zur Standardmethode.

In analoger Weise zur NNT kann eine *Number needed to harm* (NNH) definiert werden: die Anzahl von Patienten, damit unter der neuen Behandlung im Vergleich zur Standardmethode ein zusätzliches schädliches Ereignis eintritt. Die NNH wird häufig für das Auftreten von Nebenwirkungen einer Behandlung verwendet; seltener wird der Begriff gebraucht, falls die neue Behandlung schlechter ist als die Standardmethode. Eine Abwägung von NNT (für den Behandlungserfolg) und NNH (für das Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen) erlaubt auf anschauliche Weise eine Einschätzung von Nutzen und Risiken einer Behandlung.

„Die Evidenz-basierte Medizin bringt Veränderungen und Unvertrautes mit sich. [...] Eines der neuen Maße wollen wir in diesem Splitter vorstellen, erläutern und kritisch kommentieren, die sog. „number needed to treat“ oder NNT – nicht TNT (!), die Sprengkraft ist geringer als angenommen!“

Dr. med. Dr. phil. Heiner Raspe (Universitätsklinikum Lübeck) und Prof. Dr. rer. nat. Jürgen Windeler (Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen, Essen) [5]

	Reduktion der Zahnschmerzen um mind. 50% (sechs Stunden)		
	ja	nein	Σ
Diclofenac 50mg	32	89	121
Placebo	8	55	63
Σ	40	144	184

Tabelle 1
Diclofenac und Placebo bei postoperativen Zahnschmerzen [2]

Anzahl notwendiger Behandlungen

Die *Number needed to treat* [3] gibt wieder, wie viele Patienten mit einer bestimmten Behandlung (häufig eine neue Behandlung) therapiert werden müssen, um im Vergleich zu einer anderen Behandlung (häufig die Standardmethode oder Placebo) einen zusätzlichen Behandlungserfolg zu erzielen bzw. ein zusätzliches negatives Ereignis zu vermeiden. Diese Definition der NNT setzt implizit voraus, dass die neue Behandlung tatsächlich besser ist als die Standardmethode; andernfalls wäre die Standardmethode vorzuziehen.

Die NNT kann Werte zwischen Eins und plus unendlich annehmen.

Im Extremfall, falls alle Patienten in der experimentellen Gruppe einen Behandlungserfolg haben und die Behandlung bei allen Patienten in der Kontrollgruppe versagt, ist die

Berechnung der Anzahl notwendiger Behandlungen in einer Einzelstudie

Zur Berechnung der *Anzahl notwendiger Behandlungen* kann auf die Risikodifferenz (RD) zurückgegriffen werden [6]. Die NNT ist für ein negatives Zielereignis (Therapieversagen) als negativer Kehrwert der Risikodifferenz definiert: $NNT = 1 / -RD$. Für ein positives Zielereignis (Therapieerfolg) hingegen ist die NNT der positive Kehrwert der Risikodifferenz: $NNT = 1 / RD$.

In der Studie zum Vergleich von Diclofenac und Placebo bei postoperativen Zahnschmerzen wird ein positives Zielereignis untersucht (Tabelle 1). In der Diclofenac-Gruppe ist die Wahrscheinlichkeit für einen Therapieerfolg gleich 26,4 Prozent (32 von 121 Patienten). In der Placebo-Gruppe ist diese Wahrscheinlichkeit gleich 12,7 Prozent (8 von 63 Pa

tienten). Die Risikodifferenz ist 13,7 Prozent ($RD = 26,4\% - 12,7\%$) mit 95%-Konfidenzintervall von 2,4% bis 24,1%. Die NNT berechnet sich zu $1 / 13,7\% = 1 / 0,137 = 7,3$; üblicherweise rundet man die NNT zur nächsten ganzen Zahl auf, so dass man von einer NNT von 8 sprechen würde.

Man muss somit 8 Patienten mit Diclofenac anstelle von Placebo behandeln, um *einen* zusätzlichen Therapieerfolg zu erzielen, d.h. eine Reduktion der Zahnschmerzen um mindestens 50 Prozent innerhalb von 6 Stunden nach Gabe des Medikaments.

Eine andere Interpretation der NNT ist, dass 7 Patienten mit Diclofenac behandelt werden, ohne dass ein zusätzlicher Therapieerfolg zu erwarten ist; diese Patienten sind jedoch den Nebenwirkungen durch die Einnahme von Diclofenac ausgesetzt.

Man sollte einem zu therapierenden Patienten immer mitteilen, dass man ihm nicht sagen kann, ob er die eine Person ist, bei der ein Behandlungserfolg eintreten wird, oder ob er zu denjenigen gehört, die keinen Nutzen aus der Therapie ziehen werden (NNT – 1, in diesem Beispiel 7) [5]. Vergleichlich mit anderen Schmerzmitteln wie Rofecoxib¹ (NNT ist 2 in der Arbeit von Edwards [2]) ist die NNT für Diclofenac sehr hoch, d.h. das Präparat ist vergleichsweise wenig häufig wirksam.

Für die NNT sollte ein Konfidenzintervall berechnet werden, um die Unsicherheit in der Schätzung zu verdeutlichen [1]. Zur Herleitung eines Konfidenzintervalls für die NNT kann auf das Konfidenzintervall für die Risikodifferenz zurückgegriffen werden. Die Grenzen des Konfidenzintervalls für die NNT berechnen sich aus dem Kehrwert der Konfidenzgrenzen für die Risikodifferenz; hier ist in analoger Weise zur Berechnung der NNT zwischen positiven und negativen Zielereignissen zu unterscheiden. Im Beispiel ergeben sich Werte von $1 / 2,4\% = 41,67$ und $1 / 24,1\% = 4,15$. Das 95%-Konfidenzintervall für die NNT geht somit (bei Aufrunden zur nächsten ganzen Zahl) von 5 bis 42.

Ein Problem ergibt sich, wenn das Konfidenzintervall für die Risikodifferenz den Wert Null enthält, d.h. dass die Behandlung nicht signifikant verschieden von der Kontrolle ist. In diesem Fall kann die NNT sowohl positive als auch negative Werte annehmen, und das Konfidenzintervall besteht aus zwei separaten Bereichen: von minus unendlich bis minus X und von Y bis plus unendlich, wobei negative Werte für die NNT als NNH interpretiert werden können. Dies ist sicherlich nicht sehr intuitiv und wohl der Grund, warum in den meisten Publikationen nur dann ein Konfidenzintervall für die NNT angegeben wird, wenn die Studie zu einem signifikanten Ergebnis kommt.

In Tabelle 2 der Arbeit von Edwards et al. [2] findet man beispielsweise keine Angaben zur NNT von Diclofenac im Vergleich zu Placebo für eine Schmerzreduktion innerhalb von 8 Stunden, da dieser Vergleich nicht statistisch signifikant ist. Für die Risikodifferenz ergibt sich hier ein Wert von 9 Prozent mit 95%-Konfidenzintervall von – 3 Prozent bis 21 Prozent. Die NNT ist entsprechend $1 / 9\% = 1 / 0,09 = 11,11$ mit 95%-Konfidenzintervall von minus unendlich bis –30,77 = $1 / -0,03$ und $1 / 21\% = 4,76$ bis plus unendlich. Diese Werte können so interpretiert werden, dass die NNT Werte größer als 5 annehmen kann und die NNH entsprechend Werte größer als 31 annehmen kann.

¹ Das Schmerz- und Rheumamittel Rofecoxib (Markenname Vioxx®) wurde am 30. September 2004 vom Hersteller weltweit freiwillig vom Markt genommen. In einer jüngeren Studie ergaben sich konkrete Hinweise darauf, dass bei Patienten, die das zur Gruppe der Coxibe gehörende Präparat über mehr als 18 Monate täglich in einer Dosierung von 25 mg oder 50 mg einnahmen, ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Probleme (Herzinfarkt, Schlaganfall) hatten (relatives Risiko gegenüber Placebo: 1,96) [4].

Schlussbemerkungen

Raspe und Windeler [5] machen darauf aufmerksam, dass die *Anzahl notwendiger Behandlungen* sehr stark vom Risiko in der Kontrollgruppe abhängt, weshalb eine NNT nicht als fixe Maßzahl für die Wirksamkeit eines Behandlungsverfahrens angesehen werden sollte, sondern als beschreibende Statistik einer konkreten Studie.

Wann für eine Behandlung von einer akzeptablen NNT gesprochen werden kann, die den Einsatz einer neuen Intervention als Ersatz für eine Standardmethode rechtfertigt, hängt stark von der untersuchten medizinischen Fragestellung ab. Bei der Schmerzreduktion ist eine NNT von 8 sicherlich zu hoch. Hier würde man eine NNT von höchstens 3 bis 4 (idealerweise noch geringer) anstreben. Bei anderen Zielgrößen wie beispielsweise der Verhinderung von Todesfällen wird man hingegen viel höhere NNTs als klinisch relevant akzeptieren.

Wenn NNTs aus placebokontrollierten Studien errechnet wurden, gilt zu berücksichtigen, dass ein Unterschied besteht zwischen Nichtbehandlung und Behandlung mit einem Placebo. Da Placebobehandlungen in der Regel mit einer positiven therapeutischen Wirkung verbunden sind, sind die NNTs in diesen Fällen meist größer (und in der Tendenz zu groß) [5].

Literatur

1. Altman DG: Confidence intervals for the number needed to treat. *Br Med J* 317, 1309-1312 (1998)
2. Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ: Individual patient meta-analysis of single-dose rofecoxib in postoperative pain. *BMC Anesthesiol* 4, 3 (2004)
3. Gigerenzer G: Das Einmaleins der Skepsis. Über den richtigen Umgang mit Zahlen und Risiken. Berlin Verlag, Berlin 2002, S. 332
4. Krüger K: Rofecoxib. Aus für den Klassenprimus. Die Marktrücknahme von Vioxx und seine Konsequenzen für die Patienten. *Dtsch Ärztebl* 101, A2789-A2790 (2004)
5. Raspe H, Windeler J: Stärken und Schwächen der „Number needed to treat“ (NNT). *Z ärztl Fortbild Qual Gesundheitsw* 98, 359-360 (2004)
6. Schwarzer G, Türp JC, Antes G: EbM-Splitter: Die Vierfeldertafel (in Interventionsstudien): Risiko – Risikodifferenz – Relatives Risiko. *Dtsch Zahnärztl Z* 59, 421-422 (2004)
7. Schwarzer G, Türp JC, Antes G: EbM-Splitter: Das Odds Ratio in Interventionsstudien. *Dtsch Zahnärztl Z* 59, 549-550 (2004)

Guido Schwarzer, Freiburg
Jens C. Türp, Basel
Gerd Antes, Freiburg