

Eine Entscheidungshilfe für den Hausarzt?

# Einschätzung von Nutzen und Risiken mit Hilfe von «NNT» und «NNH»

In einer prospektiv, randomisiert-kontrollierten Studie («**Sprint**»-Systolic Blood Pressure Intervention Trial) (1) wurde eine intensive Blutdrucktherapie (Ziel systolischer Blutdruck <120 mmHg) mit einer Standardtherapie (Ziel systolischer Blutdruck <140 mmHg) verglichen. Die Studie wurde aufgrund einer signifikant geringeren Rate an primären Ereignissen (kombinierter Endpunkt: Myokardinfarkt, akutes Koronarsyndrom, Schlaganfall, Herzinsuffizienz oder Tod durch kardiovaskuläre Ursachen) in der Intensiv-Behandlungsgruppe gegenüber der Standard-Behandlungsgruppe nach einem Beobachtungszeitraum von 3.26 Jahren (Median) vorzeitig abgebrochen. Die «number needed to treat» (NNT) wurde auf 61 geschätzt. Was bedeutet diese Zahl und wie ist sie zu interpretieren?

Das Beurteilen erwünschter und unerwünschter Ereignisse im Rahmen von klinischen Studien ist ein zentraler Bestandteil der heutigen medizinischen Forschung (2,3). Aber auch der praktisch tätige Mediziner muss in seiner alltäglichen Arbeit den Nutzen und die Risiken von Therapien abwägen. Solche Entscheidungen bedürfen einer wohl überlegten Begutachtung von Nutzen und potentiellen Risiken unter Berücksichtigung individueller Patientencharakteristika (z. B. Begleiterkrankungen).

Nutzen-Risiken-Analysen («Benefit-Harm Assessment») in der Medizin sind vielfältig und reichen von der Berechnung von relativ einfachen statistischen Kennzahlen, die in der Regel auf einen Studienendpunkt beschränkt sind, bis hin zu aufwändigen Analysemethoden, die mehrere Endpunkte gleichzeitig berücksichtigen und eine Gewichtung von Nutzen und Risiken vornehmen (4). Die Bewertung der Wirksamkeit und potentieller Risiken von Therapien basiert in der Regel auf Gruppenvergleichen in randomisiert-kontrollierten Studien und Metaanalysen und den daraus berechneten Effektgrössen, wie beispielsweise der Differenz in den Ereignisraten in der Interventions- und Kontrollgruppe (absolute Risikoreduktion) über einen definierten Beobachtungszeitraum. Ist die Ereignisrate in der Behandlungsgruppe tiefer als in der Kontrollgruppe, spricht dies für einen potentiellen Nutzen («Benefit») in Bezug auf die untersuchte Intervention. Umgekehrt scheint die Therapie mit einem erhöhten Risiko («Harm») behaftet zu sein (5). Die absolute Risikoreduktion berücksichtigt sowohl das Ausgangsrisiko als auch das Ausmass der Risikoreduktion.

Eine weitere Kenngrösse zur Beurteilung der Wirksamkeit von Therapien ist die sogenannte «NNT», welche sich aus dem Kehrwert der absoluten Risikoreduktion berechnet und dem praktizierenden Mediziner eine zusätzliche Entscheidungshilfe für die Beurteilung des Nutzens von Therapien bieten kann. Im Folgenden werden wir die Konzepte der Berechnung der NNT und der «number needed to harm» (NNH) am Beispiel der SPRINT-Studie (1) erläutern sowie



Dr. Thomas Radtke  
Zürich



Prof. Dr. med. Milo Puhan  
Zürich

Stärken respektive Schwächen dieser statistischen Kenngrössen in der Beurteilung von Nutzen und Risiken von Therapien diskutieren. Für den interessierten Leser verweisen wir auf weiterführende Literatur zu komplexeren Konzepten der Beurteilung von Nutzen und Risiken von Therapien in der Medizin (4).

## Die «number needed to treat»

Das Konzept der NNT zur Berechnung von Interventionseffekten in randomisiert kontrollierten Studien wurde erstmals 1988 beschrieben (6). Die NNT beschreibt die Anzahl der Individuen, die über einen bestimmten Zeitraum behandelt werden müssen, um im Vergleich zur Kontrollintervention ein erwünschtes Ereignis zu erfahren. Mathematisch betrachtet ist die NNT der Umkehrwert der absoluten Risikoreduktion (Abbildung 1). Die NNT kann relativ einfach anhand der Vierfeldertafel berechnet werden. Sie wird in ganzen Zahlen angegeben, da sie sich auf die Anzahl zu behandelnder Patienten bezieht.

**ABB. 1 Berechnung von Effektgrössen anhand der Vierfeldertafel**

		Studienendpunkt	
		Vorhanden	Nicht vorhanden
Exposition	Ja (Intervention)	A	B
	Nein (Kontrolle)	C	D

  

<p><b>Berechnung NNT</b></p> <p>Ereignisrate: <math>[A / (A+B)] / [C / (C+D)]</math></p> <p>Absolute Risikoreduktion: <math>C / (C+D) - A / (A+B)</math></p> <p>NNT: <math>1 / \text{absolute Risikoreduktion}</math>  <math>1 / (C / (C+D) - A / (A+B))</math></p>	<p><b>Berechnung NNH</b></p> <p>Ereignisrate: <math>[A / (A+B)] / [C / (C+D)]</math></p> <p>Absolute Risikoerhöhung: <math>A / (A+B) - C / (C+D)</math></p> <p>NNH: <math>1 / \text{absolute Risikoerhöhung}</math>  <math>1 / (A / (A+B) - C / (C+D))</math></p>
---	---

Das folgende Beispiel veranschaulicht die Berechnung der NNT anhand von publizierten Daten der SPRINT-Studie (Tabelle 1) (1).

TAB. 1 Vergleich der Anzahl Ereignisse* in der Intensiv-Behandlungsgruppe gegenüber der Standard-Behandlungsgruppe				
		Studienendpunkt		Total (N)
		Vorhanden	Nicht vorhanden	
Exposition	Intensive Therapie	243	4435	4678
	Standard Therapie	319	4364	4683
<b>Ereignisrate:</b> $[243/(243+4435)]/[319/(319+4364)] = 0.7626$ <b>Absolute Risikoreduktion:</b> $319/(319+4364) - 243/(243+4435) = 0.016$ <b>NTT:</b> $1/(319/(319+4364) - 243/(243+4435)) = 61.73$				
* kombinierter Studienendpunkt				

Die NNT wird in der Regel aufgerundet. So ergibt sich in unserem Beispiel eine NNT von 62. (In unserem Beispiel ergibt sich für die NNT eine Differenz von 1 im Vergleich zur Originalpublikation. Dies könnte auf Rundungsdifferenzen zurückzuführen sein).

**Interpretation:** 62 Patienten müssen mit einer intensiven Blutdrucktherapie über einen Zeitraum von 3.26 Jahren behandelt werden, um im Vergleich zur Standardtherapie ein unerwünschtes Ereignis, wie z.B. einen Myokardinfarkt oder Schlaganfall, zu verhindern.

### Die «number needed to harm»

Das Testen von neuen Medikamenten oder invasiven Eingriffen in klinischen Studien bleibt in der Regel nicht ohne Nebenwirkungen und unerwünschte Ereignisse («Harm»). Dieses potentielle Risiko kann mit der NNH abgebildet werden. Die NNH beschreibt die Anzahl Individuen, die über einen bestimmten Zeitraum behandelt werden müssen, um im Vergleich zur Kontrollintervention ein unerwünschtes Ereignis zu erfahren. Die Berechnung der NNH erfolgt analog der Berechnung der NNT. Je höher die NNH, desto besser das Outcome. Das absolute Effektmass ist im Fall der NNH jedoch die Differenz der negativen Ereignisraten zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe und kann als absolute Risikoerhöhung berichtet werden. Für die Berechnung der NNH anhand publizierter Daten der SPRINT-Studie haben wir uns auf die Anzahl von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen für Hospitalisationen aufgrund von akuter Nierenschädigung beschränkt (1).

TAB. 2 Vergleich der Anzahl unerwünschter Ereignisse durch akute Nierenschädigungen in der Intensiv-Behandlungsgruppe gegenüber der Standard-Behandlungsgruppe				
		Anzahl unerwünschter Ereignisse durch akute Nierenschädigungen		Total (N)
		Vorhanden	Nicht vorhanden	
Exposition	Intensive Therapie	204	4474	4678
	Standard Therapie	120	4563	4683
<b>Absolute Risikoerhöhung:</b> $204/(204+4474) - 120/(120+4563) = 0.018$ <b>NNH:</b> $1/(204/(204+4474) - 120/(120+4563)) = 55.6$				

Die NNH wird in der Regel abgerundet. Im dargestellten Beispiel ergibt sich eine NNH von 55.

**Interpretation:** 55 Patienten müssen mit einer intensiven Blutdrucktherapie über einen Zeitraum von 3.26 Jahren behandelt wer-

den, damit im Vergleich zur Standardtherapie ein Patient mehr eine akute Nierenschädigung erleidet.

### Die «number needed to treat» und «number needed to harm» sind für eine umfassende Beurteilung des Nutzens und Risikos von Therapien unzureichend

Die NNT und NNH haben durchaus ihre Nützlichkeit und sind ein wichtiger Bestandteil in der Beurteilung von Nutzen und Risiken von Therapien in der Medizin. Für den Hausarzt können die NNT und NNH, zusätzlich zur absoluten Risikoreduktion, weiterführende Informationen bieten, um die PatientInnen in einfacher und allgemein verständlicher Form über den Nutzen, aber auch potentielle Risiken von Therapien aufzuklären. Dennoch ist das Konzept der NNH und NNT in der Beurteilung von Nutzen und Risiken von Therapien stark vereinfacht und basiert auf diversen Annahmen, die die Interpretation und Aussagekraft einschränken. Dies möchten wir anhand ausgewählter Punkte kurz erläutern:

#### Die NNT und NNH aus randomisiert-kontrollierten Studien sind teils schwer auf die Praxis übertragbar

Die Berechnung der NNT und NNH basiert in der Regel auf Gruppenvergleichen einer ausgewählten Population mit spezifischen Ein- und Ausschlusskriterien in randomisiert-kontrollierten Studien. Die Ein- und Ausschlusskriterien können einen starken Einfluss auf das Ausgangsrisiko haben, so dass sich das üblicherweise von der Kontrollgruppe abgeleitete Ausgangsrisiko vom Ausgangsrisiko der Patienten in der alltäglichen Praxis unterscheidet. Daten aus nationalen Registern und Kohortenstudien sind für die Abschätzung des Ausgangsrisikos, welches auf die NNT und NNH einen grossen Einfluss hat, daher meist aussagekräftiger.

#### Die Berechnung von Vertrauensintervallen für die Interpretation der NNT und NNH ist häufig nicht valide

Die NNT kann sowohl positive als auch negative unendliche Werte annehmen. Aber es gibt keinen Wert, der das Verwerfen der Nullhypothese («es besteht kein Zusammenhang zwischen den untersuchten Therapien und dem Outcome») widerspiegelt. Im Gegensatz zur absoluten Risikoreduktion oder beispielsweise einer Odds Ratio kann dies mit Hilfe von Konfidenzintervallen abgebildet werden. Es gibt Möglichkeiten, Konfidenzintervalle für die NNT und NNH zu berechnen, jedoch sind diese Abschätzungen oftmals nicht valide (7).

#### Die Aussagekraft der NNT und NNH ist für eine umfassende Nutzen-Risiko-Analyse oftmals unzureichend

Ein wesentliches Problem der NNT und NNH ist, dass diese in der Regel nur auf einzelne Studienendpunkte abzielen und dadurch eine Entscheidungssituation sehr stark vereinfachen. Die wird am Beispiel der SPRINT-Studie(1) deutlich, in der die Liste unerwünschter klinischer Ereignisse eine gesamte Tabelle umfasst (Originalpublikation, Tabelle 3).

#### Die NNT und NNH spiegeln nur unzureichend die Patienten-Perspektive wider

Die Berechnung der NNT und NNH sieht in der Regel keine Gewichtung der Studienendpunkte vor, was wiederum nicht den Präferenzen der PatientInnen und der klinischen Einschätzung entspricht. Patienten gewichten zum Beispiel einen Hirnschlag oder Herzinfarkt als zu verhindernde Ereignisse wesentlich mehr als

zum Beispiel leichter Schwindel als Nebenwirkung. Komplexere Analysemethoden unter Einbezug sogenannter «Benefit-Harm Charts» können hier eine sinnvolle Entscheidungshilfe für das Individuum bieten (8).

**Dr. Thomas Radtke**

**Prof. Dr. med. Milo Puhan**

Institut für Epidemiologie, Biostatistik und Prävention (EBPI)  
Universität Zürich  
Hirschengraben 84, 8001 Zürich  
thomas.radtke@uzh.ch

**+** **Interessenskonflikt:** Die Autoren haben keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

**Literatur:**

1. Group SR, Wright JT, Jr., Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff DC, Jr., Fine LJ, Cutler JA, Cushman WC, Cheung AK, Ambrosius WT. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015;373(22):2103-16. doi: 10.1056/NEJMoa1511939
2. Stegeman I, Bossuyt PM, Yu T, Boyd C, Puhan MA. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer: A Benefit and Harm Analysis. *PLoS One* 2015;10(7):e0127194. doi: 10.1371/journal.pone.0127194
3. Basu S, Sussman JB, Rigdon J, Steimle L, Denton BT, Hayward RA. Benefit and harm of intensive blood pressure treatment: Derivation and validation of risk models using data from the SPRINT and ACCORD trials. *PLoS Med* 2017;14(10):e1002410. doi: 10.1371/journal.pmed.1002410
4. Puhan MA, Singh S, Weiss CO, Varadhan R, Boyd CM. A framework for organizing and selecting quantitative approaches for benefit-harm assessment. *BMC Med Res Methodol* 2012;12:173. doi: 10.1186/1471-2288-12-173
5. Cook RJ, Sackett DL. The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect. *BMJ* 1995;310(6977):452-4.
6. Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. *N Engl J Med* 1988;318(26):1728-33. doi: 10.1056/NEJM198806303182605
7. Hutton JL. Number needed to treat and number needed to harm are not the best way to report and assess the results of randomised clinical trials. *Br J Haematol* 2009;146(1):27-30. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07707.x
8. Puhan MA, Yu T, Stegeman I, Varadhan R, Singh S, Boyd CM. Benefit-harm analysis and charts for individualized and preference-sensitive prevention: example of low dose aspirin for primary prevention of cardiovascular disease and cancer. *BMC Med* 2015;13:250. doi: 10.1186/s12916-015-0493-2

**Take-Home Message**

- ◆ Die NNT und NNH sind Masse, welche den absoluten Nutzen und Schaden einer Therapie für eine bestimmte Population darstellen
- ◆ Die NNT und NNH berechnen sich aus den Ereignisraten in der Interventions- und Kontrollgruppe in klinischen Studien und entsprechen dem Kehrwert der absoluten Risikoreduktion bzw. Risikoerhöhung
- ◆ Eine Bewertung von Nutzen und Risiken von Therapien allein auf der Basis der NNT und NNH ist aufgrund diskutierter Probleme nicht empfehlenswert
- ◆ Wir empfehlen dem Hausarzt neben der NNT und NNH immer die absolute Risikoreduktion respektive Risikoerhöhung unter Einbezug der 95% Konfidenzintervalle, welche die Präzision der Schätzung angeben, für die Interpretation eines Interventionseffektes zu berücksichtigen