

# KLİNİK ÖNEMLİLİK GÖSTERGESİ BİR ÖLÇÜT: NNT

Selim KILIÇ\*

Günümüzde bilimsel yazında klinik önemliliği (clinical significance-clinical relevance) gösteren nesnel ölçütlerin kullanımı yaygınlaşmaktadır. Yapılan tedavi, müdahalenin etkinliğini göstermede kullanılan bir ölçüt olan “tedavi için gerekli sayı” (number needed to treat, NNT) da bu ölçütlerden biridir. Bu terim ilk olarak Laupacis ve arkadaşlarınınca New England Journal of Medicine dergisinde 1988 yılında yayımlanan makalelerinde yer almıştır (Laupacis ve ark. 1988). Türkçe literatürde “tedaviye gerekli sayı” olarak ifade edilen bu ölçüt (Sut ve Senocak 2007), karşılaştırılan iki yöntemden daha başarılı olanın diğerine olan üstünlüğünün farklı bir şekilde ifade edilmesidir.

Farklı iki müdahale yönteminin (terapi, ilaç vb.) etkinliğinin karşılaştırılmasında “mutlak risk azalması” ve “rölatif risk azalması” yaygın kullanılan epidemiyolojik ölçütlerdendir. Yabancı literatürde (İngilizce) “absolute risk reduction” ve “relative risk reduction” olarak tanımlanan bu terimlerin kısaltmaları bilimsel yazımlarda “ARR” ve “RRR” olarak yer almaktadır (Carneiro 2009, Citrome 2010, Akl ve ark. 2011). Bu ölçütlerden özellikle rölatif olan ölçütlerin (rölatif risk, rölatif risk azalması) çalışmada saptanan klinik önemliliğin-etki büyüklüğünün (effect size) gerçekte olduğundan daha fazla algılanmasına neden olabileceği, bu nedenle mutlak risk azalması (ARR) ölçütünün ve 1/ARR olarak hesaplanan NNT ölçütünün daha doğru bilgilendirici bir ölçüt olduğu bildirilmektedir (Citrome 2010, Pines ve ark. 2012, Citrome ve Ketter 2013).

NNT kavramını bir örnek üzerinde tartışalım ve bulduğumuz sonucu birlikte yorumlayalım. Panik atak hastalarının tedavisinde kullandığımız

A ve B olarak adlandırılan iki ilacımız var. Çalışmamızda klinik etkinlik kriteri olarak, yani sonuç-bağımlı değişken olarak hastanın takip eden yılda ikinci bir panik atağı geçirmemesi kabul edilmiştir. Öncelikle çalışmanın planlama aşamasında nelere dikkat edilmelidir? Çalışmayı planlarken farklı tedavi seçenekleri verilecek iki hasta grubunun, ikinci panik atağı geçirme riskini artıran olası risk etmenleri yönünden birbirine benzer olan hastalardan oluşmasını sağlayacak bir seçim yöntemi ile tedavi gruplarına atanmış olması gereklidir. Bu durumu sağlamak için de A ve B ilacı gruplarına alınacak hastalar rando-mize (rastgele) seçilmelidir. Rastgele (olasılıklı) seçim nedir ve niçin önemlidir? Rastgele seçim hangi hastanın hangi ilaç grubuna dahil edileceğine araştırmacının karar vermesine olanak sağlamayacak şekilde seçim yapılmasıdır ve arzu edilen A veya B gruplarına seçilen tüm bireylerin gruplardan herhangi birine seçilme şansının eşit olmasını sağlayacak şekilde gruplara atanmanın yapılmasıdır. Bu seçim yolu ile iki farklı gruba seçilmiş hastaların çalışmada incelenecek sosyodemografik ve klinik özellikler açısından birbirine olabildiğince benzer olmasının sağlanması amaçlanmaktadır. Böylece bu iki tedavi seçeneği arasında çalışmanın sonunda tekrarlayan panik atak geçirme sıklığı yönünden bir fark bulunursa, bu farkın iki farklı tedavi grubunda yer alan hastaların çalışmada incelendiğimiz diğer özelliklerinin (sosyodemografik ve klinik) farklı olmasından değil de, uygulanan tedaviden kaynaklandığı yönünde daha güçlü kanıt sağlanmış olacaktır. Örneğimizde her iki grupta da 100 kişinin çalışmaya alındığını kabul edelim. Bir yıllık izlem sonunda A ilaç grubundakilerin %12’sinde yani 12 olguda ikinci bir panik atak görülürken, B ilaç grubunda %22 yani 22 olguda

\* Prof. Dr., GATA Epidemiyoloji Bilim Dalı.

## KILIÇ

ikinci bir atak saptanmış olsun. Bu iki ilaç için saptadığımız %22 ve %12'lik değerler ikinci atak için bir yıllık izleme ait insidans değerleridir ki yabancı literatürde risk olarak da ifade edilmektedir. Bu iki ilaç arasındaki insidans farkı yani mutlak risk farkı (ARR)  $\%22 - \%12 = \%10$ 'dur. Yani A ilacı B ilacına göre bir yıl içinde ikinci panik atak geçirme riskinde %10'luk (0.1) mutlak bir azalma sağlamıştır. Bu sonuca göre NNT değerimiz nedir? NNT değeri  $1 / (\text{ARR})$  değeridir. Yani  $1 / 0.1 = 10$ 'dur. Elde edilen bu değer nasıl yorumlanmalıdır? A ve B ilaçlarının karşılaştırmasında bulduğumuz NNT=10 değeri bize; A ilacının B ilacına göre -klinik üstünlük kriteri olarak belirlediğimiz- bir fazla ikinci panik atağı engellemesi için en az 10 hastanın tedavi edilmesi gerektiğini ifade eder. Çalışma sonunda bulunan NNT değeri ne kadar küçük ise yani 1'e ne kadar yaklaşırsa karşılaştırılan iki gruptan daha başarılı sonucu olanın diğerine olan üstünlüğünün daha belirgin olduğu anlaşılır. Buna karşılık NNT değeri sonsuza ne kadar yakın bir değer alırsa karşılaştırılan gruplar arasındaki farkın çok az olduğu şeklinde yorumlanır. Klinik önemi gösteren bir epidemiyolojik ölçüt olan NNT'nin istatistiksel bir ölçüt olan p değeri gibi örnek büyüklüğünden etkilenmemesi önemli bir özelliktir. A ve B ilaçlarını karşılaştıran bu çalışma 100 kişilik hasta gruplarında değil de, 1000 kişilik çalışma gruplarında gerçekleştirilir ve yine gruplara ait %22 ve %12'lik insidans hızları saptanırsa, çalışmaların sonunda bulunacak NNT değeri değişmeyecek, 10 olarak saptanacaktır. Buna karşılık klinik önemi göstermeyen, istatistiksel önemi gösteren yani bulduğumuz sonucun şansa bağlı-tesadüfi olarak ortaya çıkma olasılığını gösteren p değeri ise 100 ve 1000 hastadan oluşan çalışma gruplarında -aynı insidans değerlerini (%22 ve %12) saptamış olsak da farklı olarak bulunacaktır. Aynı insidans değerleri ile 100 kişilik gruplara ait saptanacak p değeri istatistiksel olarak önemli bulunmazken ( $p=0.060$ ), 1000 kişilik gruplara ait karşılaştırmada bulunacak p değeri ( $p<0.001$ ) istatistiksel olarak önemlidir. Bu örnekte de görüldüğü gibi p değeri örnek büyüklüğünden etkilenirken, NNT

değerinin etkilenmemesi, NNT'nin klinik önemi gösteren nesnel bir ölçüt olarak artarak kullanılmasının önemli gereğesidir.

## KAYNAKLAR

Akl EA, Oxman AD, Herrin J, Vist GE, Terrenato I, Sperati F, Costiniuk C, Blank D, Schünemann H (2011) Using alternative statistical formats for presenting risks and risk reductions. *Cochrane Database Syst Rev* (3):CD006776

Carneiro AV (2009) Relative risk, absolute risk and number needed to treat: basic concepts. *Rev Port Cardiol* 28(1):83-87.

Citrome L (2010) Relative vs. absolute measures of benefit and risk: what's the difference? *Acta Psychiatr Scand* 121(2):94-102.

Citrome L, Ketter TA (2013) When does a difference make a difference? Interpretation of number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed. *Int J Clin Pract* 67(5):407-411.

Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS (1988) An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. *N Engl J Med* 318:1728-1733.

Pines A, Shapiro S, Suissa S. NNT, number needed to treat: does it have any real value? *Climacteric* 15(2):139-142.

Sut N, Senocak M (2007) Relatif risk ölçütünün, odds oranı, atfedilen risk ve tedaviye gerekli sayı ölçütleriyle karşılaştırılması. *Trakya Univ Tıp Fak Derg* 24(3):213-221.