

## Odborná práca

### Medicína a štatistika (3)

Peter Minárik

*Motto:*

*Psychiatri potrebujú viac matematiky.*

*Joshua Gordon, Riaditeľ US National Institute of Mental Health*

#### Súhrn

Počet potrebných odliečiť (angl. Number Needed To Treat (NNT)) je miera opisujúca účinnosť daného postupu v medicíne. NNT je priemerný počet pacientov, ktorých treba liečiť istý časový úsek, aby sa dosiahol jeden požadovaný alebo negatívny výstup. Ide o prevrátenú hodnotu rozdielu absolútnych rizík. V prípade nežiaducich/negatívnych účinkov je výsledná hodnota označovaná ako počet potrebných odliečiť aby došlo k poškodeniu (angl. Number Needed to Harm (NNH)). Čím je nižšia hodnota NNT, tým je účinnejší daný postup. NNT je intuitívna a jednoduchá cesta ako stanoviť pravdepodobnosť, že liečba alebo liek pomôžu danému pacientovi.

**Kľúčové slová:** štatistika, počet pacientov potrebných odliečiť, počet potrebných odliečiť aby dolo k poškodeniu, rozdiel absolútnych rizík.

#### Summary

The Number Needed To Treat (NNT) is a measure describing effectiveness of an intervention in medicine. The NNT is the average number of patients that need to be treated over a certain period of time to prevent one target or adverse outcome. It is the reverse of the absolute risk difference. In the case of adverse outcome resulting number is referred to as the number needed to harm (NNH). The lower the NNT, the more effective the intervention. The NNT is an intuitive and simple way of estimating how likely it is that a treatment or medicine will help an individual person.

**Key words:** statistics, number needed to treat, number needed to harm, absolute risk difference.

Uvedený citát na úvod článku od Joshua Gordona, riaditeľa US National Institute of Mental Health (NIMH) v USA, len podčiarkuje význam štatistiky v dnešnej medicínskej praxi. Každý deň sme konfrontovaní s novými faktami opísanými rôznymi štatistickými veličinami. Preto je nutné správne sa v nich orientovať (Abbott, 2016). Veľké množstvo údajov rôzne opísaných nám môže na jednej strane lepšie pochopiť uvedené skutočnosti a tak pomôcť v klinickej praxi. Na druhej strane platí aj opak, hrozí riziko nesprávnej interpretácie, zakrytia dôležitých skutočností (Minárik, 2015).

Hodnota „počet potrebných odliečiť“ (angl. Number Needed To Treat, NNT), sa v súčasnosti čoraz častejšie používa v medicínskej literatúre. Umožňuje nám do určitej miery transformovať výsledky klinických štúdií alebo klinickej praxe do ľahšie predstaviteľnej podoby vo forme počtu liečených pacientov. Hodnota NNT zaujíma aj platcov zdravotnej starostlivosti, lebo umožňuje relatívne „jednoducho“ porovnávať efektivnosť vynaložených finančných prostriedkov.

Zvyčajne v anglicky písanej literatúre sa pojem „počet potrebný odliečiť“ vzťahuje len na pozitívne účinky danej intervencie, napr. zníženie počtu úmrtí, počet pacientov, ktorí dosiahli klinicky želaný výsledok, zníženie počtu dní nutných na hospitalizáciu v súvislosti s danou liečbou.

V súvislosti s negatívnymi výsledkami danej intervencie, napr. výskyt nežiaducich účinkov, počet úmrtí alebo počet

Psychiatrická nemocnica Ph.Pinela, Pezinok

Adresa pre korešpondenciu: RNDr. Peter Minárik, PhD.

Psychiatrická nemocnica Philippa Pinela, Malacká cesta 63,  
902 18 Pezinok

E-mail: minarikpeter8@gmail.com

hospitalizácií spojených s nežiaducimi účinkami danej liečby, sa uprednostňuje pojem „počet potrebných odliečiť, aby došlo k poškodeniu“ (angl. Number Needed to Harm (NNH)). Výpočet je podobný ako v prípade NNT.

Pre lepšiu ilustráciu vzťahu medzi počtom pacientov potrebných liečiť, aby sa dosiahol jeden požadovaný výsledok, a nákladmi na danú liečebnú intervenciu použijeme príklad z literatúry (Greenhalgh, 2003). Predstavme si, že máme liek A (môže ísť aj o liečebný postup), ktorý stojí 100 euro a vyvieči 10 z každých 20 pacientov. Môžeme ľahko vypočítať, že náklady na jedného vyviečeného pacienta sú 200 euro podľa nasledovného vzorca: 20 pacientov x 100 euro (cena lieku) / 10 (počet vyviečených pacientov).

Máme aj konkurenčný liek B, ktorý stojí 120 euro a vyvieči 11 z každých 20 pacientov. Podobne môžeme vypočítať aj v tomto prípade, že náklady na jedného vyviečeného pacienta sú 218 euro podľa vzorca: 20 pacientov x 120 euro (cena lieku) / 11 (počet vyviečených pacientov). Prírastok nákladov na vyviečenie jedného pacienta liekom B v porovnaní s liekom A však nie je 18 euro, akoby sa zdalo na prvý pohľad. Výsledná suma je 400 euro, lebo liek B musíme podať všetkým 20 pacientom, aby sme vyviečili 11 z nich, rovnako ako v prípade lieku A, ktorý tiež musíme podať 20 pacientom, aby sme vyviečili 10 z nich (Greenhalgh, 2003). Je na ďalšom rozhodnutí zodpovedných inštitúcií, či navýšenie nákladov v prípade lieku B je pre nich akceptovateľné, napríklad znížením počtu úmrtí pri použití lieku B v porovnaní s liekom A.

Pre teoretické ozrejenie výpočtu hodnoty NNT použijeme nasledovnú tabuľku, označovanú často v literatúre ako 2x2 tabuľka (Jaeschke et al., 2008; Minárik, 2015).

Ide o hypotetické porovnanie vplyvu prežívania pacientov liečených daným liekom v porovnaní s kontrolnou skupinou na placebe v klinickej štúdií v zvolenom časovom období 10 rokov (upravené podľa Greenhalgh, 2003a).

Detailnejší opis nasledujúcich pojmov je dostupný v literatúre (Machin et al., 2007; Perera et al., 2008).

Liečba	Zomreli	Žijú	Spolu
Liek	350	975	1325
Placebo	404	920	1324

Riziko (angl. risk) – pravdepodobnosť, že dôjde k danej udalosti v definovanej skupine osôb v danom časovom období (Perera et al., 2008). V našom hypotetickom prípade ide o pravdepodobnosť úmrtia pacientov liečených študovaným liekom za dané časové obdobie 10 rokov. Rovnako to platí aj pre skupinu liečených placebom.

$Riziko A$  (skupina liečená liekom) =  $350/1325 = 0,264$  (26,4 %)

$Riziko B$  (kontrolná skupina na placebe) =  $404/1324 = 0,305$  (30,5 %)

Pacienti liečení študovaným liekom majú 26,4 % riziko, že budú za 10 rokov mŕtvi, v porovnaní s pacientmi v kontrolnej skupine na placebe, kde je toto riziko 30,5 %.

Niekedy sa používa v anglicky písanej literatúre pojem outcome, čo by sme mohli preložiť ako výsledok, následok. Výsledkom môže byť napríklad aj diagnostikovanie vybraného ochorenia.

Zníženie absolútneho rizika (angl. absolute risk reduction (ARR)) – používa sa pri opísaní stavu, keď akceptujeme skutočnosť, že daná intervencia prinesie úžitok (napr. zníži počet úmrtí), opisuje rozdiel v rizikách (Machin et al., 2007). V uvedenom prípade ide rozdiel o ktorý sa zníži riziko úmrtia u pacientov na lieku v porovnaní s pacientmi na placebe za obdobie 10 rokov.

$$ARR = Riziko B - Riziko A = 30,5 - 26,4 = 4,1 \%$$

Riziko úmrtia v skupine liečenej študovaným liekom je o 4,1 % percentuálnych bodov nižšie ako v prípade kontrolnej skupine na placebe za sledované obdobie 10 rokov.

V anglicky písanej literatúre sa používa všeobecnejší termín absolútny rozdiel rizík (angl. absolute risk difference (ARD)) opisujúci rozdiel medzi rizikami pre dve skupiny, napr. v testovanej skupine a kontrolnej skupine. Zníženie absolútneho rizika teda predstavuje špecifický príklad, keď daná intervencia prináša úžitok (Machin et al., 2007).

Počet pacientov, ktorých treba odliečiť (angl. number needed to treat, (NNT)) – priemerný počet pacientov, ktorých treba liečiť, aby sa zabránilo jednému neželanému výstupu za dané časové obdobie (Perera et al., 2008). V našom hypotetickom prípade vypočítame počet pacientov, ktorých je nutné liečiť daným liekom, aby sa zabránilo 1 úmrtiu za 10 rokov nasledovne:

$$NNT = 1/ARR = 1/(0,305 - 0,264) = 1/0,041 = 24$$

V našom uvedenom hypotetickom prípade, musíme liečiť študovaným liekom 24 pacientov, aby sme zabránili 1 úmrtiu v časovom horizonte 10 rokov v porovnaní s placebom.

Z definície parametra NNT vyplýva, že hodnota by mala byť čo najmenšia. Čím menšiu skupinu pacientov musíme odliečiť, aby sa dosiahol jeden požadovaný výsledok, tým je liečba účinnejšia. Platí tiež pravidlo, že výsledok výpočtu NNT zaokrúľujeme vždy nahor na najbližšie celé číslo.

Vráťme sa ešte k výpočtu hodnoty zníženie absolútneho rizika (angl. absolute risk reduction (ARR)). Predstavme si, že vypočítané číslo je záporné. V našom prípade by to znamenalo, že v skupine liečenej liekom došlo k viac úmrtiam v porovnaní so skupinou na placebe. Hodnotu prevrátenej absolútnej hodnoty ARR v tomto prípade nazveme počet potrebných odliečiť, aby došlo k poškodeniu (angl. Number Needed to Harm (NNH)). Ide o počet pacientov pri danej intervencii, ktorých treba odliečiť, aby sa prejavil jeden sledovaný nežiaduci účinok. Je zrejme, že želaným výsledkom je, aby počet odliečených bol čo najväčší, teda opačne, ako je to v prípade parametra NNT.

V literatúre sa často neuvádzajú hodnoty NNT alebo NNH. Uvedené hodnoty NNT a NNH si môžeme vypočítať z publikovaných výsledkov nasledovným spôsobom (Burneo a Wiebe, 2007; Jaeschke et al., 2008a). Použijeme opäť tabuľku, označovanú v literatúre ako 2x2 tabuľku (Minárik, 2015 & 2015a).

Ide o porovnanie vplyvu nejakej intervencie (napr. študovaný liek, expozícia študovaným rizikovým faktorom vonkajšieho prostredia) na skupinu pacientov (exponovaná skupina) v porovnaní s kontrolnou skupinou pacientov (napr. užívajúci placebo alebo nejaký iný liek predstavujúci štandard terapie daného ochorenia, bez expozície študovaným rizikovým faktorom vonkajšieho prostredia) v danom zvolenom časovom období. Použijeme všeobecné značenie. Detailnejší opis nasledujúcich pojmov je dostupný v literatúre (Machin et al., 2007; Perera et al., 2008; Minárik, 2015; 2015a).

	Prítomnosť sledovaného výstupu	
	Prítomný	Neprítomný
Exponovaná skupina	a	b
Kontrolná skupina	c	d

Podiel pacientov, u ktorých bola zistená prítomnosť sledovaného výstupu v kontrolnej skupine (angl. Control Event Rate)  $CER=c/(c+d)$ ,

Relatívne riziko (angl. Relative Risk):

$$RR=(a/(a+b))/(c/(c+d)),$$

Pomer šanci (angl. Odds Ratio):

$$OR=(a/b)/(c/d).$$

Pre výpočet hodnoty NNT z hodnoty relatívneho rizika (RR) môžeme použiť nasledovné vzťahy (Burneo a Wiebe, 2007).

Ak platí  $RR<1$  potom  $NNT=1/((1-RR) \times CER)$ ,  
pre hodnotu  $RR>1$  platí vzťah  $NNT=1/((RR-1) \times CER)$ .

Obdobne pre výpočet hodnoty NNT z hodnoty pomeru šanci (OR) môžeme použiť nasledovné vzťahy (Wen et al., 2005; Burneo a Wiebe, 2007; Jaeschke et al., 2008a).

Ak platí  $OR<1$  potom

$$NNT=(1-[CER \times (1-OR)])/((1-CER) \times CER \times (1-OR)),$$

pre hodnotu  $OR>1$  platí vzťah  
 $NNT=(1+[CER \times (OR-1)])/(CER \times (OR-1) \times (1-CER))$ .

Pri podrobnejšej analýze vyššie uvedených vzťahov je zrejme, že analogicky môžeme vypočítať z publikovaných údajov aj hodnoty NNH (Jaeschke et al., 2008a):

pre hodnotu  $RR>1$  platí vzťah  $NNH=1/((RR-1) \times CER)$  alebo

pre hodnotu  $OR>1$  platí vzťah  
 $NNH=(1+[CER \times (OR-1)])/(CER \times (OR-1) \times (1-CER))$ .

Úvaha je založená na poznaní, že v exponovanej skupine (napr. liečenej študovaným liekom) v porovnaní s kontrolnou skupinou (napr. užívajúcou placebo alebo nejaký iný referenčný liek) sa vyskytli častejšie sledované negatívne dôsledky intervencie, napr. nežiaduce účinky, úmrtia a podobne (negatívne sledované výstupy liečby).

Pri porovnávaní hodnôt NNT alebo NNH, napr. pre rozdielne lieky, liečebné postupy, si musíme uvedomiť, že platia len za určitých definovaných podmienok. Najčastejšie ide o podmienky klinickej štúdie, z ktorej sa čerpali vstupné údaje. Preto musíme zväziť pri porovnávaní hodnôt NNT alebo NNH získaných z rôznych štúdií napríklad skutočnosť, či výsledky vzťahujúce sa k študovanému lieku boli získané v porovnaní s kontrolnou skupinou užívajúcou placebo alebo štandardnú liečbu/liek daného ochorenia. Nesmieme zabudnúť tiež na zloženie účastníkov klinickej štúdie, napr. vek, pohlavie, štádium ochorenia, primárna alebo sekundárna prevencia (Biswas, 2017). Podobne je dôležitá dĺžka trvania samotnej intervencie. Dlhšie trvanie liečby s účinnou intervenciou môže znižovať hodnoty NNT. Naopak dlhšie trvanie liečby môže zvyšovať riziko nežiaducich účinkov, respektíve prerušenia liečby v ich dôsledku (Katz, 2006).

Názornosť vyjadrenia výsledkov napríklad klinickej štúdie v hodnotách NNT si môžeme ukázať na nasledovnej tabuľke (Jaeschke et al., 2008).

Podiel sledovaných prípadov v kontrolnej skupine	Podiel sledovaných prípadov v exponovanej skupine	Relatívne riziko (RR) [%]	Zníženie relatívneho rizika [%]	Absolútne zníženie rizika	NNT
0,4	0,2	50	50	0,2	5
0,04	0,02	50	50	0,02	50
0,02	0,01	50	50	0,01	100
0,01	0,005	50	50	0,005	200

U uvedenej tabuľky je zrejme, že pri opise výsledkov rôznych hypotetických štúdií získame v závislosti na počtoch sledovaných prípadov v exponovanej a kontrolnej skupine rovnaké hodnoty relatívneho rizika a zníženia relatívneho rizika. Pri vyjadrení výsledkov štúdií pomocou hodnoty NNT však vidíme zásadné rozdiely medzi nimi. Z uvedenej skutočnosti je zrejme nutnosť pri opise výsledkov rôznych štúdií (nielen klinických) popisovať výsledky pomocou rôznych výstupných parametrov, čo obmedzí riziko ich chybných interpretácií.

Zákonite sa môže objaviť otázka, aké hodnoty NNT a NNH sú vo všeobecnosti akceptovateľné. Odpoveď nie je vždy jednoduchá. Aj keď niektorí autori odporúčajú nasledovnú stupnicu  $NNT \leq 5$  veľmi vysoká hodnota, 5-10 vysoká hodnota, 10-20 stredná hodnota,  $>20$  malá hodnota a  $>50$  veľmi malá hodnota. Ide skôr o „spoločenskú“ dohodu medzi politikmi, odborníkmi a platcami zdravotnej starostlivosti zohľadňujúce závažnosť daného ochorenia, epidemiológiu daného ochorenia, náklady na jeho liečbu (resp. študovanú intervenciu) a s tým spojené ďalšie riziká (Ghaemi, 2009).

V súvislosti s hodnotami NNT a NNH je snaha o ich spojenie do nového parametra nazvaného pravdepodobnosť, že by daný liečebný postup pomohol alebo poškodil (angl. Likelihood of being Helped or Harmed (LHH)) v súvislosti s hodnotením klinických štúdií v oblasti psychofarmakológie, resp. farmakológie všeobecne. Matematicky ide o pomer  $LHH=NNH/NNT$ . Výsledok predstavuje mieru jedinečnej asociácie danej liečby s pozitívnym (želaným) výsledkom v porovnaní s jedinečnou asociáciou danej liečby s negatívnym (neželaným) výsledkom. V prípade hodnoty  $LHH>1$  môžeme očakávať, že je väčšia pravdepodobnosť odpovede pacienta na liečbu ako na prerušenie liečby. V prípade hodnoty  $LHH<1$  je to naopak, väčšia pravdepodobnosť prerušenia liečby ako pozitívnej odpovede na liečbu. Pozitívnu odpoveďou na liečbu môže byť napríklad odpoveď na liečbu vo význame požadovaného zlepšenia zdravotného stavu pacienta alebo remisia daného ochorenia. Negatívnu odpoveďou na danú liečbu je napríklad prerušenie liečby v dôsledku jej nežiaducich účinkov. Môžeme zhrnúť, čím je hodnota LHH väčšia, tým výsledky liečby sú významnejšie pre pacienta (Andrade, 2017).

Poznanie základov medicínskej štatistiky môže byť prospešné jednak pre zdravotníckych profesionálov a jednak aj pre pacientov. Gerd Gigerenzer, riaditeľ Harding Center for Risk Literacy, Max Planck Institute for Human Development, Berlín, v roku 2009 vo svojej práci publikovanej v World Health Organization bulletin napísal, že je etickým imperatívom, aby každý doktor a pacient porozumeli rozdielom medzi relatívnym a absolútnym rizikom (alebo NNT), čo ochráni pacienta pred zbytočnou úzkosťou a manipuláciou (Gigerenzer, 2009; Malhotra a Bailey, 2018).

## Literatúra

- Abbott A.:** Q&A Joshua Gordon, Psychiatry needs more mathematics. *Nature*, 539, 2016, s. 18-19.
- Andrade C.:** Likelihood of Being Helped or Harmed as a Measure of Clinical Outcomes in Psychopharmacology. *J Clin Psychiatry*, 78, 2017, s. e73-e75.
- Biswas A.:** Number Needed to Treat. *J Pract Cardiovasc Sci*, 3, 2017, s. 106-108.
- Burneo J.G., Wiebe S.:** Evidence-Based Neurology, Management of Neurological Disorders, BMJ Books (Candilise L., Hughes R., Leberati A., Uitdehaag B.M.J., Warlow C., eds.). Malden-Oxford-Carlton, Blackwell Publishing Ltd, 2007, s. 15-22.
- Ghaemi S.N.:** A Clinician's Guide to Statistics and Epidemiology in Mental Health, Measuring Truth and Uncertainty. Cambridge, Cambridge University Press, 2009, s. 62-63.
- Gigerenzer G.:** *Bull. World Health Organ.*, 87, 2009, s. 567.
- Greenhalgh T.:** Jak pracovat s veděckou publikací. Základy medicíny založené na důkazu. Grada Publishing, 2003, s. 157.
- Greenhalgh T.:** Jak pracovat s veděckou publikací. Základy medicíny založené na důkazu. Grada Publishing, 2003a, s. 94-96.
- Jaeschke R. et al.:** JAMA evidence. Users's Guides To The Medical Literature. A Manual For Evidence-Based Clinical Practice, Second Edition (Guyatt, G., Rennie, D., Meade, M.O., Cook, D.J., eds.). New York, The McGraw-Hill Companies, Inc., 2008, s. 87-97.
- Jaeschke R. et al.:** JAMA evidence. Users's Guides To The Medical Literature. A Manual For Evidence-Based Clinical Practice, Second Edition (Guyatt, G., Rennie, D., Meade, M.O., Cook, D.J., eds.). New York, The McGraw-Hill Companies, Inc., 2008a, s. 221-229.
- Katz M.H.:** Study Design and Statistical Analysis. A Practical Guide for Clinicians. Cambridge, Cambridge University Press, 2006, s. 169-170.
- Machin D. et al.:** Medical Statistics, A Textbook for the Health Sciences. Four Edition. Chichester, John Wiley & Sons Ltd, 2007, s. 258-259.
- Malhotra A., Bailey S.:** *Pharmaceut J*, 301, 2018, s. PJ.2018.20204970.
- Minárik P.:** Medicína a štatistika (1). *Psychiatria-Psychoterapia-Psychosomatika*, 22, 2015, s. 39-43.
- Minárik P.:** Medicína a štatistika (2). *Psychiatria-Psychoterapia-Psychosomatika*, 22, 2015a, s. 41-48.
- Perera R. et al.:** Statistics Toolkit. BMJ Books. Malden, MA, Blackwell Publishing, 2008, s. 25-30.
- Wen L. et al.:** Number needed to treat: A descriptor for weighing therapeutic options. *Am J Health-Syst Pharm*, 62, 2005, s. 2031-2036.

*Do redakcie došlo 10.8.2020.*