

# Die Berechnung adjustierter NNEs in Kohortenstudien

Ralf Bender<sup>1</sup>, Mandy Hildebrandt<sup>1,2</sup>, Oliver Kuß<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Köln

<sup>2</sup>Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI), Mainz

<sup>3</sup>Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik (IMEBI), Halle

# Übersicht

---

- Was sind NNTs ?
- Eigenschaften von NNTs
- NNEs in der Epidemiologie
- Adjustierte NNEs
- Beispiele
- SAS/IML<sup>®</sup>-Programm
- Zusammenfassung
- Literatur

## Einführung: Was sind NNTs ?

---

- **NNT = Number Needed to Treat**
- Durchschnittliche Anzahl von Personen, die behandelt werden müssen, um bei 1 Patienten ein ungünstiges Ereignis zu verhindern
- Berechnet über den Kehrwert einer Risikodifferenz
- Laupacis et al. (1988), Cook & Sackett (1995)
- Empfohlen zur Ergebnisdarstellung von RCTs (CONSORT, Altman et al. 2001)

## Beispiel: Hypertonie & Schlaganfall

---

- Population: Patienten mit Hypertonie  
Ereignis: Schlaganfall in 5 Jahren
- Risiken:  $R_C = 0.015$  in Placebo-Gruppe  
 $R_T = 0.009$  in Behandlungsgruppe
- $RRR = (R_C - R_T) / R_C = 40\%$
- $ARR = R_C - R_T = 0.006$
- $\Rightarrow NNT = 1/0.006 \approx 167$



**Bei kleinen Risiken sind relative  
Effektmaße u.U. irreführend !**

# Eigenschaften

- **NNT-Skala: 2 Bereiche (Werte zwischen -1 und 1 unmöglich!)  
Nützlich:  $[1, \infty[$  , **Schädlich:  $]-\infty, -1]$****
- **Praxis: NNTs müssen geschätzt werden**
- **Darstellung der Schätzunsicherheit durch  
Konfidenzintervalle (KIs)**
- **Wichtig: Berücksichtigung der NNT-Skala**
- **Darstellung von NNTs mit Effektrichtung (Altman, 1998):  
z.B.: **NNTB=7** (95%-KI: **NNTB 3** bis  $\infty$  bis **NNTH 12**)  
wobei  
NNTB = NNT for 1 patient to benefit  
NNTH = NNT for 1 patient to be harmed**

# Erweiterungen: Anwendungsbereiche

---

- NNT-Konzept anwendbar beim Vergleich von 2 Risiken
- Bezeichnung "NNT" nur sinnvoll, wenn Effekt von Behandlung untersucht wird

## Jenseits von medikamentösen Therapien:

- Number Needed to Screen (NNS)
- Number Needed to Vaccinate (NNV)
- Number Needed to Educate (NNE)
- **Epidemiologie:**  
Number Needed to Be Exposed (NNE)
- . . .

Übersicht: Bender (2005)

## Anwendung in Epidemiologie

---

- RCTs: Berechnung roher NNTs
  - Epidemiologie: I.d.R. Confounding
- ⇒ Adjustierung nach Confoundern notwendig

Übliche Praxis: adj. OR, aber rohes NNE



Ansatz: Berechnung adjustierter NNEs  
(Bender & Blettner, 2002)

## Adjustierte NNEs

---

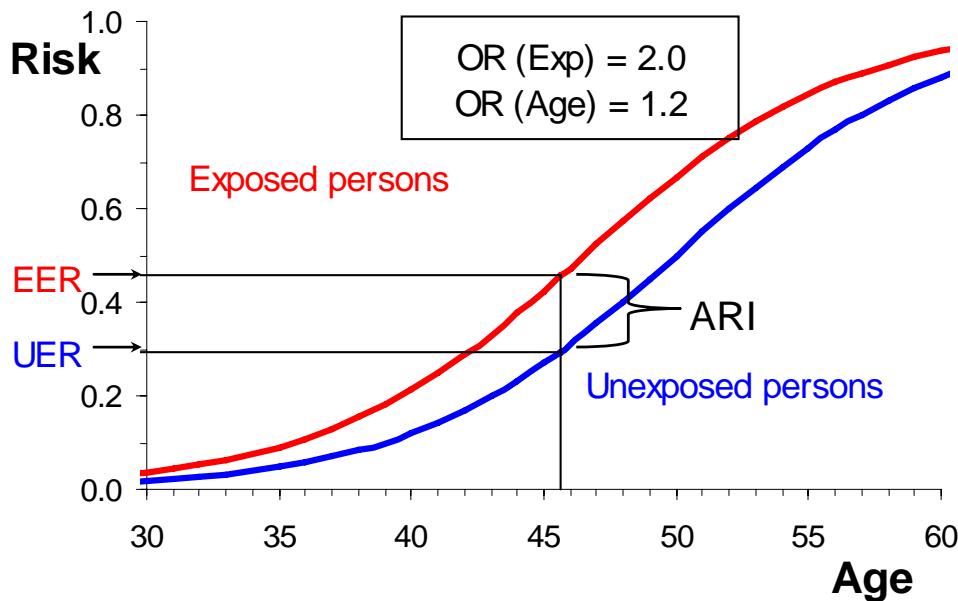
- Zusammenhang zwischen NNE und OR:  
(UER = Unexposed Event Rate)

$$NNEH = \frac{1}{(OR - 1) \times UER} + \frac{OR}{(OR - 1) \times (1 - UER)}$$

- Prinzip:
  - 1) Logistische Regression → adjustiertes OR
  - 2) Adj. OR und Formel → adjustiertes NNE
- Problem:  
UER abhängig vom Confounder !



# Methoden für adjustierte NNEs



Bei ungleicher Altersverteilung  
 zwischen Exp. und N.-Exp. ergibt  
 sich ein Bias

## 3 Methoden:

1) ARI bei beob. UER und  
 hyp. EER

$$\text{NNEH} = 1/\text{ARI}$$

2) NNEH für versch.  
 Alterswerte

3) Mittleres ARI über alle  
 beob. Alterswerte der  
 N.-Exp.

$$\text{NNEH} = 1/\text{MARI}$$

## KIs für adjustierte NNEs

---

### Methode (Bender & Blettner, 2002):

- Indirekt über KIs der Risikodifferenz
- ARI bzw. MARI nicht-lineare Funktion der logistischen Regressionskoeffizienten
- Kovarianzmatrix der geschätzten Regressionskoeffizienten vorhanden (z.B. PROC LOGISTIC)



**Appr. Konfidenzintervalle für adjustierte  
NNEs mit Hilfe der Delta-Methode**

## Beispiel 1: Simulierte Daten

- $n=4000$ ,  $P(\text{Exp})=0.5$ ,  $OR(\text{Exp})=3$ ,  $OR(\text{Alter})=1.2$
- Alter: Exp.  $NV(40, 7^2)$ , N.-Exp.  $NV(45, 7^2) \Rightarrow NNEH=5.8$

### Rohe Vierfeldertafel

	Event	No event	Total
Exposed	434 (21.6%)	1575	2009
Unexposed	401 (20.1%)	1590	1991
Total	835	3165	4000

### Rohe Resultate (Vierfeldertafel)

$OR = 1.09$  (95% KI: 0.9–1.3),  $NNEH = 68$

} **Unbrauchbar !**

### Adjustiertes OR (Logistische Regression)

$OR = 2.95$  (95% KI: 2.4 – 3.6)

## Beispiel 2: Adjustierte NNEs

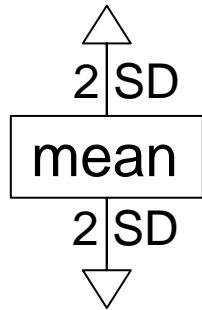
---

### Methode 1

- OR=2.95 , UER=0.201
- Formel  $\Rightarrow$  **NNEH = 4.45 (95% KI: 3 bis 6)**
- **Wahres NNEH=5.8**
- Unterschätzung von NNEH,  
d.h. Überschätzung des Effekts
- Mit Simulationen lässt sich zeigen, dass Methode 1 den Effekt systematisch überschätzt
- Relevant ist dies bei breiter Verteilung des Confounders

## Beispiel 2: Adjustierte NNEs

### Methode 2



Alter (Jahre)	UER	OR	<b>NNEH</b>
20	0.0046	2.95	<b>328.1</b>
30	0.0290	2.95	<b>52.8</b>
40	0.1611	2.95	<b>10.0</b>
45	0.1419	2.95	<b>5.4</b>
50	0.5525	2.95	<b>3.9</b>
60	0.8881	2.95	<b>6.3</b>
70	0.9808	2.95	<b>28.3</b>

 Verteilung so breit, dass sie berücksichtigt werden sollte

## Beispiel 2: Adjustierte NNEs

---

### Methode 3

- Mittelung von ARI über alle Alterswerte der N.-Exp.
- $\Rightarrow$  **NNEH = 5.96 (95% KI: 5 bis 7)**
- **Wahr: NNEH=5.8, Roh: NNEH=68, Meth. 1: NNEH=4.5**
- Adjustierte NNEs deutlich besser als rohes NNE
- Methode 3 besser als Methode 1
- (Mit Simulationen lässt sich zeigen, dass Methode 3 den Effekt leicht unterschätzt)

# SAS/IML<sup>®</sup>-Programm: nne\_v8b.sas

```

*****
*          CALCULATION OF THE NUMBER NEEDED TO BE EXPOSED (NNE)          *
*          AND 95% CONFIDENCE INTERVALS                                  *
*          WITH ADJUSTMENT FOR CONFOUNDING VARIABLES                     *
* REF.: BENDER & BLETTNER (2002), J. CLIN. EPIDEMIOL. 55: 525-530      *
*****;
          . . . (Notes ) . . .

*-----*
!!          NOTE:          !!
!!          !!          !!
!! This code is appropriate for the SAS Version 8 or higher.          !!
!! You have to replace the simulated data set below with your own    !!
!! data. The SAS name of your data set should be "cohort".          !!
!!          !!          !!
!! This data set must contain the following variables:          !!
!! 1) RESPONSE = adverse event of interest (1=yes, 0=no)          !!
!! 2) EXPOSURE = binary exposure variable (1=yes, 0=no)          !!
!! 3) COVAR_1 = the first confounding variable          !!
!! 4) If there are more than 1 confounding variables these          !!
!! variables must be named COVAR_2, COVAR_3, and so on.          !!
!!          !!          !!
!! In line 39 you have to enter the number of confounding          !!
!! variables (e.g. %LET K=3) !          !!
!!          !!          !!
!! It is necessary to investigate the goodness-of-fit of the          !!
!! logistic regression model to get useful NNE estimates !          !!
*-----*
options linesize=105;

*----->; %LET K=1 ; *** K = Number of covariables (excluding exposure);
  
```

```
*-----*
|                               |
|           Simulation of Cohort Data           |
|-----*
title1 'Calculation of Adjusted NNEs with 95% Confidence Intervals';
title4 'Simulated Cohort Data (n=4000, OR=3, 1 Covariate)';
title5 ' ';

data sim;
  do i=1 to 4000;
    No=i;
    alpha=-10;
    gamma=1.098612;
    beta1=0.18232;
    Z=RANBIN(0,1,0.5);
    if Z=0 then X1=7*RANNOR(0)+45;
    if Z=1 then X1=7*RANNOR(0)+40;
    prob=exp(alpha+gamma*Z+beta1*X1)/(1+exp(alpha+gamma*Z+beta1*X1));
    Y=RANBIN(0,1,prob);
    output;
  end;
  drop i alpha gamma beta1;
run;
```



```
*-----*
|               True Parameters of Simulated Cohort Data               |
*-----*
title4 'True Mean UER, Hypothetical EER, True OR, True ARI, and True NNEH';
title5 ' ';
data UE;  set sim; if Z=0;
  alpha=-10;
  gamma=1.0986123;
  beta1=0.1823216;
  UER=exp(alpha+beta1*X1)/(1+exp(alpha+beta1*X1));
  EER=exp(alpha+beta1*X1+gamma)/(1+exp(alpha+beta1*X1+gamma));
  ARI=EER-UER;
  keep UER EER ARI;
run;
proc means data=UE noprint;
  var UER EER ARI;
  output out=UEmean mean=UER_True EER_Hyp ARI_True;
run;
data TRUE;  set UEmean;
  OR_True = exp(1.098612);
  NNEH_True = 1/ARI_True;
  format NNEH_True 16.8;
run;
proc print data=TRUE;
var UER_True EER_Hyp OR_True ARI_True NNEH_True;
run;
```

```

*-----*
|           Descriptive Analysis of Generated Cohort Data           |
*-----*
title4 'Descriptive Analysis of Generated Cohort Data';
title5 ' ';
data cohort;  set sim;
  RESPONSE = Y;
  EXPOSURE = Z;
  COVAR_1 = X1;
  drop Y Z X1 PROB;
run;
proc means data=cohort n min max mean std sum maxdec=3 fw=8;
proc means data=cohort n min max mean std sum maxdec=3 fw=8;
class EXPOSURE;
run;
proc corr data=cohort spearman;
  var EXPOSURE COVAR_1;
run;

...

*-----*
|           Multiple Logistic Regression Model           |
*-----*
title4 'Estimation of Adjusted Odds Ratio (Logistic Regression)';
title5 ' ';
proc logistic data=cohort descending outest=est covout;
  model RESPONSE = EXPOSURE COVAR_1-COVAR_&K / rl lackfit rsq;
  output out=risks p=risk l=low u=up xbeta=linpred;
run;

```

```
*-----*
|                               Data Sets Used for SAS/IML                               |
*-----*
data COVARIAT;  set cohort;
  keep COVAR_1-COVAR_&K;
  if EXPOSURE=0;
run;

data beta;  set est;  if _type_='PARMS';
  drop _LINK_ _TYPE_ _NAME_ _LNLIKE_;
run;

data beta2_K;  set beta;
  keep COVAR_1-COVAR_&K;
run;

data COVB;  set est;  if _type_='COV';
  drop _LINK_ _TYPE_ _NAME_ _LNLIKE_;
run;

data covb2_k;  set covb;
  keep COVAR_1-COVAR_&K;
run;
```



# OUTPUT

Calculation of Adjusted NNEs with 95% Confidence Intervals  
 Crude and Adjusted Results Calculated with SAS/IML

## GENERAL INFORMATION

Sample size and number of events:	<b>N</b> <b>4000</b>	<b>EVENT</b> <b>835</b>		
Number of unexposed and exposed subjects with events:	NU 1991	EU 401	NE 2009	EE 434

## CRUDE (UNADJUSTED) RESULTS

Crude event rates, ARI and NNEH:	UER 0.2014	EER 0.2160	ARI 0.0146	NNEH 68.39
----------------------------------	---------------	---------------	---------------	---------------

## ADJUSTED RESULTS (SIMPLE METHOD VIA ODDS RATIO)

Attention: The simple method is only valid if the confounder distribution is not too wide!

OR, observed unexposed (UER) and hypothetical exposed event rate (EER):	OR 2.945	UER 0.2014	EER 0.4262
Absolute risk increase (ARI) with SE and 95% CI:	ARI 0.2248	SE 0.021252	ARI_L ARI_U 0.1831 0.2664
Number needed to be exposed to be harmed (NNEH) with 95% CI:	NNEH 4.45	NNEH_L NNEH_U 3.75 5.46	

## ADJUSTED RESULTS (GENERAL METHOD VIA AVERAGING)

Note: The general method is valid for narrow and wide confounder distributions

Observed unexposed (UER) and hypothetical exposed event rate (EER):	UER 0.2014	EER 0.3692
Absolute risk increase (ARI) with SE and 95% CI:	ARI 0.1678	SE 0.014188
Number needed to be exposed to be harmed (NNEH) with 95% CI:	NNEH <b>5.96</b>	NNEH_L NNEH_U <b>5.11 7.14</b>

## Beispiel: Rauchen und Retinopathie

---

- n=613 Typ-1 Diabetiker
- 6 Jahre Follow-Up
- Retinopathie: n=225 (36.7%)
- Risikofaktoren
  - Diabetesdauer ✓
  - HbA1c ✓
  - Blutdruck ✓
  - Rauchen ?

(Mühlhauser et al., *Diab. Med.* 1996)

## Beispiel: Rauchen und Retinopathie

---

### Rohe Ergebnisse:

Risiken: Raucher 0.394 , Nichtraucher 0.337

OR = 1.28 (0.92 – 1.78) ,  $p = 0.144$

ARI = 0.057 (0.02 – 0.13)

NNEH=18 (NNEH 8 bis  $\pm\infty$  bis NNEB 52)

### Adjustierte Ergebnisse:

OR = 1.52 (1.1 – 2.3) ,  $p = 0.048$

Methode 1: NNEH = 10.2 (5 bis 4169)

Methode 3: NNEH = 14.9 (7 bis 696)

## Beispiel: Rauchen und Retinopathie

---

### Interpretation:

Unter durchschnittlich 15 rauchenden Typ-1-Diabetikern gibt es nach 6 Jahren 1 Retinopathie-Fall mehr als bei Nichtrauchern

### Aber:

Die Angabe  $NNE=15$  ist mit großer Unsicherheit behaftet  
(obere Konfidenzgrenze 696)



# Zusammenfassung

---

- NNTs sinnvoll bei Ergebnisdarstellung
- Kohortenstudien: NNE
- Confounding: adjustierte NNEs
- Logistische Regression
- Konfidenzintervalle über Delta-Methode
- SAS/IML<sup>®</sup>-Programm *"nne\_v8b.sas"*
- Bei adäquater und vorsichtiger Anwendung NNEs hilfreich zur Risikokommunikation

# Literatur

- Altman, D.G. (1998): Confidence intervals for the number needed to treat. *BMJ* 317, 1309-1312.
- Altman, D.G. et al. for the CONSORT Group (2001): The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: Explanation and elaboration. *Ann. Intern. Med.* 134, 663-694.
- Bender, R. & Blettner, M. (2002): Calculating the "number needed to be exposed" with adjustment for confounding variables in epidemiological studies. *J. Clin. Epidemiol.* 55, 525-530.
- Bender, R. (2005): Number needed to treat (NNT). In: Armitage, P. & Colton, T. (Eds.): *Encyclopedia of Biostatistics, Vol. 6 (2nd Ed.)*, pp. 3752-3761. Wiley, Chichester.
- Cook, R.J. & Sackett, D.L. (1995): The number needed to treat: A clinically useful measure of treatment effect. *BMJ* 310, 452-454.
- Laupacis, A., Sackett, D.L. & Roberts, R.S. (1988): An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. *N. Engl. J. Med.* 318, 1728-1733.