



Tedavi için Gerekli Sayı (TGS) ve Zarar, İstenmeyen Durum için Gerekli Sayı (ZGS) Kavramları Klinisyene Ne Mesajlar Veriyor?

Selim Kılıç¹

ÖZET:

Tedavi için gerekli sayı (TGS) ve zarar, istenmeyen durum için gerekli sayı (ZGS) kavramları klinisyene ne mesajlar veriyor?

TGS ve ZGS kavramları gün ve gün yaygın olarak kullanılan epidemiyolojik ölçütlerdir. Bu kavramlar istatistiksel önemlilikten bağımsız şekilde mesajlarını klinisyene verirler ve klinisyene hastasının tedavisini planlamasında önemli katkı sağlarlar. Bu derlemede klinisyenlerin bu terimleri doğru yorumlamasını sağlamak adına bazı ipuçlarının verilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar sözcükler: tedavi için gerekli sayı (TGS), zarar, istenmeyen durum için gerekli sayı (ZGS)

ABSTRACT:

What messages the terms number need to treat (NNT) and number need to harm (NNH) give to the clinician?

NNT and NNH terms are epidemiological measures that are commonly used day by day. These terms give their messages to the clinician independent from statistical significance and provide important support when he or she plans patient's treatment protocol. The aim of this review is to give some clues to the clinicians in order to interpret these two terms.

Key words: number need to treat (NNT), number need to harm (NNH)

Journal of Mood Disorders 2012;2(2):91-4

¹MD, Gülhane Askeri Tıp Fakültesi, Ankara-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Selim Kılıç, Gülhane Askeri Tıp Fakültesi, Ankara-Türkiye

Elektronik posta adresi / E-mail address: drselimkili@gmail.com

Kabul tarihi / Date of acceptance: 20 Haziran 2012 / June 20, 2012

Bağıştı beyanı:

S.K.: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Declaration of interest:

S.K.: The authors declare that they have no conflict of interests regarding the content of this article.

GİRİŞ

Tedavi için gerekli sayı (number need to treat, NNT) kavramı herhangi bir müdahalenin etkinliğini yani klinik etkinliği değerlendirmekte gün geçtikçe daha yaygın olarak kullanılan bir ölçüttür. Literatürde ilk olarak Laupacis ve arkadaşlarınca New England Journal of Medicine dergisinde 1988 yılında yayınlanan makalelerinde yer almıştır (1). Türkçe literatürde “tedaviye gerekli sayı” olarak da ifade edilen bu ölçüt (2), karşılaştırılan iki yöntemden daha iyi olanın diğerine olan üstünlüğünün farklı bir şekilde ifadesidir. Şöyle ki TGS; **tedavi başarısı, nüksün önlemesi, ölümün engellemesi vb. etki alanlarındaki üstünlüğü kıyaslamak için, karşılaştırılan gruplarda araştırılan etkinin gözlenmesi için en az kaç hastanın tedavi edilmesi gerektiğini belirtir.** Günümüzde psikiyatri alanında yazılan makalelerde de sık olarak karşımıza çıkan bu kavram, bir ilacın başka bir ilaca veya plaseboya karşı tedavi başarısında veya ikinci bir hastalık atağının önlenmesindeki üstünlüğünü ortaya koymada kullanılmıştır (3-8). Ayrıca alkol-madde bağımlıları, poliklinikten

takibinde devamsızlık yapan hastalar, uyku sorunu olan depresif hastalar gibi farklı gruplarda yapılan herhangi bir müdahalenin (müzik terapisi, mektupla hatırlatma, aile eğitimi, telefonla müdahale, internet aracılığıyla kognitif terapi verilmesi vb.) **etkisini karşılaştırmada ve diğer yönetime göre üstünlüğünü belirlemede** kullanılmıştır (9-14).

Aslında iki yöntem veya ilacın etkinliğini karşılaştırırken kullandığımız epidemiyolojik ölçütler arasında “mutlak risk azalması” ve “rölatif risk azalması” olarak ifade edilen diğer ölçütler de yer almaktadır. Yabancı literatürde (İngilizce) “absolute risk reduction” ve “relative risk reduction” olarak ifade edilen bu terimlerin kısaltmalarını “ARR” ve “RRR” olarak görürüz (15-17). Bu ölçütlerden özellikle **rölatif olan ölçütlerin** (rölatif risk, rölatif risk azalması) **klinik farklılığı olduğundan daha fazla algılamaya** neden olacak şekilde yanlış yönlendirebileceği, bu nedenle **mutlak risk azalması** (ARR) ölçütü ve 1/ARR olarak hesaplanan TGS'nin daha doğru bilgilendirici olduğu literatürde belirtilmektedir (18,19).

TGS kavramını bir örnekle açıklayalım ve sonucu

yorumlayalım. İki Uçlu Bozukluk, Manik Atak hastalarının tedavisinde kullandığımız A ve B olarak adlandırılan iki ilacımız olsun. Bu ilaçların etkinliğini değerlendirme kriteri olarak da, hastanın ikinci bir mani atağı geçirmesinin önlenmesi çalışmamızın sonuç değişkeni yani A ya da B tedavisinin başarı kriteri olsun. Öncelikle neye dikkat edelim? Çalışmayı planlarken iki hasta grubumuzu, ikinci mani atağı geçirme riskini artıran olası risk etmenleri yönünden birbirine benzer olan yani diğer olası risk etmenlerinin görülmesi yönünden birbirine yakın değerlere sahip hastalardan oluşmasını sağlayacak bir şekilde seçelim ve bu gruplara A ve B ilaçlarını verelim. Bu seçimi yaparken de A ve B ilacını alacak hastaları randomize (rastgele) seçelim. Nedir rastgele seçim? A veya B gruplarına seçilen tüm bireylerin gruplardan herhangi birine seçilme şansının eşit olmasını sağlayacak şekilde, bir başka deyişle hangi hastanın hangi ilaç grubuna dahil edileceğine araştırmacının karar vermesine olanak sağlamayacak şekilde yani gruplara ayırmada seçime bağlı yanlılık, taraf tutma (selection bias) olanağı vermeyecek şekilde, hastaları olasılıklı olarak, her birinin A veya B tedavi grubuna seçilme şansını eşit kılacak şekilde seçim yapılmasıdır. Böylece bu iki tedavi seçeneği arasında ikinci atağı geçirme sıklığı yönünden bir fark bulursak, bu farkın iki farklı tedavi grubunda yer alan hastaların özelliklerinin farklı olmasından değil de, uygulanan tedaviden kaynaklandığını ortaya koyma adına daha güçlü kanıtları sağlamış oluruz ki, bu durumda çalışmamızın iç geçerliliğini (internal validity) artırırız.

Bu örnekte her iki grupta da 50 kişiyi çalışmaya aldığımızı kabul edelim. Bir yıllık izlem sonunda A ilaç grubundakilerin %8'inde yani 4 olguda ikinci bir mani atak görülürken, B ilaç grubunda %18 yani 9 olguda ikinci bir mani atak saptanmış olsun. Bu iki ilaç için saptadığımız %18 ve %8'lik değerler ikinci mani 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) $\%18 - \%8 = \%10$ 'dur. Yani A ilacı B ilacına göre ikinci mani atak geçirme riskinde %10'luk (0.1) mutlak bir azalma sağlamıştır. Peki TGS değeri nedir? TGS değeri $1/(ARR)$ değeridir. Yani $1/0.1=10$ 'dur. Peki bu sonucu nasıl yorumlayacağız?

A ve B ilaçları için bulduğumuz TGS=10 sonucu bize; **A ilacını kullanan hastalarda B ilacını kullanan hastalara göre bir mani atak azalması etkisini sağladığının görülmesi için A ilacı ile en az 10 hasta tedavi etmemiz**

gerektiğini, bir başka ifade ile A ilacının B ilacına klinik üstünlük kriteri olarak belirlediğimiz ikinci mani atağı engelleme adına başarısını ortaya koyabilmek adına en az 10 hasta tedavi etmemiz gerektiği mesajını vermektedir. Bu sebeple TGS değeri ne kadar küçük yani 1'e ne kadar yaklaşırsa karşılaştırılan iki gruptan daha iyi olanın diğerine olan üstünlüğünün daha belirgin olduğu anlaşılırken, TGS değeri sonsuza ne kadar yaklaşırsa iki karşılaştırılan ilaç ya da yöntem arasındaki farkın da çok az olduğu şeklinde yorumlanır.

Sonuç olarak TGS değeri klinik önemi gösteren bir epidemiyolojik ölçüttür ve istatistiksel bir ölçüt olan p değeri gibi örnek büyüklüğünden etkilenmemektedir. Yani biz bu çalışmayı 50 kişilik gruplarda değil de, 500 veya 5000 kişilik gruplarda da gerçekleştirmiş olsak, yine her iki grup için bulacağımız %18 ve %8'lik insidans değerlerine göre TGS değeri her iki çalışmada da 10 olarak örnek büyüklüğünden bağımsız olarak saptanacaktır. Buna karşılık klinik önemi göstermeyen, istatistiksel önemi gösteren p değeri ise 50, 500 ve 5000 hastadan oluşan çalışma gruplarında -aynı insidans değerlerini (%18 ve %8) saptamış olsak da farklı olarak bulunacak ve 50 kişilik gruba ait p değeri 5000 kişilik gruplara ait karşılaştırmada bulunan p değerinden yüksek bulunacaktır.

İşin bir diğer önemli kısmı ise ne yazık ki ilaçların masum olmamasıdır. Hasta yararını düşünerek kullandığımız ilaçların istenmeyen etkileri ile klinik uygulamamızda arzu etmesek de karşılaşırız. Yani klinik uygulamada karar alırken ilaçların karşılaştırılan **etkisi dışında bir de yan etkilerinin göz önüne alınması gerekir.** Mesele İki Uçlu Bozukluk, Major Depresyon veya Şizofreni olan hastalarda kullanılan antipsikotik ajanlar bu hastalıklarda etkili olabilir ancak aynı ajanlarda sedasyon, akatizi, kilo alma, somnolans (4,20-22) gibi yan etkilerin de ortaya çıkması söz konusudur. Psikozun tetiklediği saldırganlıkta tedavi etkisi araştırılan bir antipsikotik ajana bağlı ortaya çıkabilen distoni, hekimin arzu etmediği ama gerçek hayatta karşısına çıkan ve tedavi kararı alırken göz önünde bulundurması gereken istenmeyen bir durumdur (23). Bu durumda da klinik uygulamada yarar gördüğümüz ve bunun kanıtı olarak TGS değeri düşük olan bu ajanlara ait **ZGS (number need to harm) yani istenmeyen etki ile başka bir ifade ile bir fazladan olumsuz durumla karşılaşmak için gerekli tedavi sayısını belirten ölçüt** karşımıza çıkar. Bir başka ifade ile A ilacının kullanımıyla B ilacına göre bir tane daha fazla istenmeyen yan etki gözlenmesi

için kaç hastanın bu ilacı kullanılması gerektiği ZGS'dir. **Tedavinin etkinliğini gösteren TGS değerlerinin 1'e ne kadar yakın olması bizim için tercih sebebi olurken, ZGS değerlerinde ise sonsuza yaklaşması yani çok büyük değerler olması arzu edilen durumdur.**

Bir diğer örnekle açıklayacak olursak dirençli depresif hastalarda kullandığımız iki antipsikotik ajanımız olsun. A ve B olarak tanımlayacağımız bu iki ajanın tedavi başarısı A için %80, buna karşılık B için %75 olarak çalışmada bulunsun. Bu iki ilaçta da istenmeyen yan etki olarak tedavi ile ilişkili kilo alımı ise A ilacında %60, B ilacında %40 olarak ortaya çıkmış olsun. Bu durumda TGS değerimiz $1/(%80-%75)$ olup 20'dir. Yani A ilacının dirençli depresif hastalarda B ilacına üstünlüğünü göstermemiz için en az 20 kişi tedavi etmemiz gerekir ki, A ilacı B ilacına göre 1 fazla dirençli depresif hasta tedavi etmiş olsun. Diğer yandan ZGS değerimiz de $1/(%60-%40)$ yani 5'tir. Yani A ilacında istenmeyen yan etki olarak kilo alımı bu ilacın kullanıldığı her 5 hastanın birinde B ilacına göre istenmeyen bir fazladan sonuç (kilo alımı olan hasta) olarak karşımıza çıkmaktadır. A ilacının B ilacına göre tedavi başarısındaki üstünlüğünü görmek için en az 20 hasta tedavi ederken, A ilacını verdiğimiz bu 20 olguda (B ilacını alanlara göre) 4 fazladan kilo alımı olan olgu (istenmeyen durum) ortaya çıkmaktadır.

Peki biz bu iki değerden yani TGS ve ZGS değerinden hangisini önemseyeceğiz veya bu iki ölçüt için belirlenmiş optimal değerler var mıdır? Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Ajansı (FDA)'nın akut manik ve bipolar depresif bozukluklar için TGS değeri <20 olan ilaçlara onay verdiğini (25), yine FDA'nın bipolar bozukluk farmakoterapilerinde TGS değeri tek basamaklı olan yani 10'dan küçük olan (plaseboya göre %10'dan fazla üstünlüğü olan) ilaçlara ruhsat verdiğini bildiren çalışmalar

literatürde mevcuttur (25,26). Şiddetli olmayan major depresyon olgularının antidepresan tedavisinden yarar görüp görmediğinin incelendiği Stewart ve arkadaşlarıncı gerçekleştirilen bir meta analizde, incelenen ilaçlar için etkinliğe ait sonuçların önemsiz olarak bulunmadığını bildiren, antidepresan tedavisini önermek için yeterince güçlü kanıtlar olduğunu ortaya koyan 3 ile 8 arasında değişen TGS değerleri bildirilmiştir (27). Şizofreni hastalarında bazı antipsikotiklerin relapsı önlemedeki etkinliğinin incelendiği bir çalışmada bulunan 2 ile 5 arasında değişen TGS değerlerinin orta-önemli klinik etkinliği gösterdiği de bir diğer çalışmada bildirilmiştir (28). Çalışmalarda etkinlik için kabul edilen TGS değerleri konusunda daha fazla konsensüs varken, ZGS için kabul edilen değerlerin özellikle istenmeyen yan etkinin sonucuna göre farklılık gösterdiği bildirilmektedir. Bu nedenle **akut sonuç beklenen şiddetli hastalık tablolarında yan etkileri fazla olsa da tedavi başarısı yüksek ilaçlar tercih edilirken, kronik hafif-orta vakalarda tedavi etkinliği daha az olan fakat hasta tolerabilitesinin daha iyi olduğu ilaçları tercih etmenin daha uygun olacağı belirtilmektedir (25). Bu bilgiler ışığında klinisyenin tedavi seçeneği kararında sadece TGS değerlerini değil, ZGS değerlerini de dikkate alması önem arz etmektedir.**

Sonuç olarak klinisyenin hastası için tedavi planlarken; tedavinin etkinliğini (TGS), olası olumsuz sonuçlarını (ZGS) dikkate alırken, bu ölçütlerin yanında hastanın özelliklerini, değerlerini, önemsediklerini ve tercihlerini de dikkate alması gerekli ve önemlidir. TGS ve ZGS kavramları bize yol gösterici önemli kriterlerdir ve karar vermede mutlaka katkı sağlayacaklardır ama gerçek hayatta hekimin hastanın özelliklerini dikkate alarak yapacağı terzilik (tailoring) tedavi başarısındaki önemli yerini daima koruyacaktır.

Kaynaklar:

1. Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. N Engl J Med 1988;318:1728-33.
2. Süt N, Şenocak M. Relatif Risk Ölçütünün Odds Oranı, Atfedilen Risk ve Tedaviye Gerekli Sayı Ölçütüleriyle Karşılaştırılması. Trakya Univ Tıp Fak Derg 2007;24:213-221
3. Möller HJ, Fountoulakis KN. Problems in determining efficacy and effectiveness of antidepressants. Psychiatrike. 2011 Oct-Dec;22:298-306.
4. Srivastava S, Ketter TA. Clinical relevance of treatments for acute bipolar disorder: balancing therapeutic and adverse effects. Clin Ther. 2011;33:40-8.
5. Kok RM, Heeren TJ, Nolen WA. Continuing treatment of depression in the elderly: a systematic review and meta-analysis of double-blind randomized controlled trials with antidepressants. Am J Geriatr Psychiatry. 2011;19:249-55.
6. Montgomery S, Hansen T, Kasper S. Efficacy of escitalopram compared to citalopram: a meta-analysis. Int J Neuropsychopharmacol. 2011;14:261-8.

7. Van Lieshout RJ, MacQueen GM. Efficacy and acceptability of mood stabilisers in the treatment of acute bipolar depression: systematic review. *Br J Psychiatry*. 2010;196:266-73.
8. Alvarez-Jiménez M, Parker AG, Hetrick SE, McGorry PD, Gleeson JF. Preventing the second episode: a systematic review and meta-analysis of psychosocial and pharmacological trials in first-episode psychosis. *Schizophr Bull*. 2011;37:619-30.
9. Watanabe N, Furukawa TA, Shimodera S, Morokuma I, Katsuki F, Fujita H, Sasaki M, Kawamura C, Perlis ML. Brief behavioral therapy for refractory insomnia in residual depression: an assessor-blind, randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2011;72:1651-8.
10. Jayaram M, Rattehalli RD, Kader I. Prompt letters to reduce non-attendance: applying evidence based practice. *BMC Psychiatry*. 2008;16:8:90.
11. Mössler K, Chen X, Heldal TO, Gold C. Music therapy for people with schizophrenia and schizophrenia-like disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;7:CD004025.
12. Wongpakaran T, Petcharaj K, Wongpakaran N, Sombatmai S, Boripuntakul T, Intarakamhaeng D, Wannarit K. The effect of telephone-based intervention (TBI) in alcohol abusers: a pilot study. *J Med Assoc Thai*. 2011;94:849-56.
13. Roozen HG, de Waart R, van der Kroft P. Community reinforcement and family training: an effective option to engage treatment-resistant substance-abusing individuals in treatment. *Addiction*. 2010;105:1729-38. doi: 10.1111/j.1360-0443.2010.03016.x.
14. Andrews G, Cuijpers P, Craske MG, McEvoy P, Titov N. Computer therapy for the anxiety and depressive disorders is effective, acceptable and practical health care: a meta-analysis. *PLoS One*. 2010;13:13196.
15. Smith EG, Søndergård L, Lopez AG, Andersen PK, Kessing LV. Association between consistent purchase of anticonvulsants or lithium and suicide risk: a longitudinal cohort study from Denmark, 1995-2001. *J Affect Disord*. 2009;117:162-7.
16. Gao K, Ganocy SJ, Gajwani P, Muzina DJ, Kemp DE, Calabrese JR. A review of sensitivity and tolerability of antipsychotics in patients with bipolar disorder or schizophrenia: focus on somnolence. *J Clin Psychiatry*. 2008;69:302-9.
17. Correll CU, Kishimoto T, Nielsen J, Kane JM. Quantifying clinical relevance in the treatment of schizophrenia. *Clin Ther*. 2011;33:B16-39.
18. Citrome L. Relative vs. absolute measures of benefit and risk: what's the difference? *Acta Psychiatr Scand*. 2010;121:94-102. Epub 2009 Aug 19.
19. Richard T, Vanhaeverbeek M, Van Meerhaeghe A. The number needed to treat (NNT). *Rev Med Brux*. 2011;32:453-8.
20. Citrome L. Adjunctive aripiprazole, olanzapine, or quetiapine for major depressive disorder: an analysis of number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed. *Postgrad Med*. 2010;122:39-48.
21. Correll CU, Sheridan EM, DelBello MP. Antipsychotic and mood stabilizer efficacy and tolerability in pediatric and adult patients with bipolar I mania: a comparative analysis of acute, randomized, placebo-controlled trials. *Bipolar Disord*. 2010;12:116-41.
22. Citrome L. Asenapine for schizophrenia and bipolar disorder: a review of the efficacy and safety profile for this newly approved sublingually absorbed second-generation antipsychotic. *Int J Clin Pract*. 2009;63:1762-84. Epub 2009 Oct 14.
23. Huf G, Alexander J, Allen MH, Raveendran NS. Haloperidol plus promethazine for psychosis-induced aggression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;8:CD005146.
24. Srivastava S, Ketter TA. Clinical relevance of treatments for acute bipolar disorder: balancing therapeutic and adverse effects. *Clin Ther*. 2011;33:B40-8.
25. Ketter TA, Citrome L, Wang PW, Culver JL, Srivastava S. Treatments for bipolar disorder: can number needed to treat/harm help inform clinical decisions? *Acta Psychiatr Scand*. 2011;123:175-89. doi: 10.1111/j.1600-0447.2010.01645.x. Epub 2010 Dec 7.
26. Popovic D, Reinares M, Amann B, Salamero M, Vieta E. Number needed to treat analyses of drugs used for maintenance treatment of bipolar disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011;213:657-67.
27. Stewart JA, Deliyannides DA, Hellerstein DJ, McGrath PJ, Stewart JW. Can people with nonsevere major depression benefit from antidepressant medication? *J Clin Psychiatry*. 2011 Dec 27. [Epub ahead of print]
28. Gopal S, Berwaerts J, Nuamah I, Akhras K, Coppola D, Daly E, Hough D, Palumbo J. Number needed to treat and number needed to harm with paliperidone palmitate relative to long-acting haloperidol, bromperidol, and fluphenazine decanoate for treatment of patients with schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2011;7:93-101.