

Örneklem Büyüklüğünün Net Etki İçin Tedavi Edilmesi Gereken Sayı Üzerindeki Etkileri: Bir Simülasyon Çalışması

The Effects of Sample Size on the Number Needed to Treat for Net Effect: A Simulation Study

İsmet DOĞAN^a, Nurhan DOĞAN^a

^aAfyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim ABD, Afyonkarahisar, Türkiye

ÖZET Amaç: Literatürde, tedavi edilmesi gereken sayı ve net etki için tedavi edilmesi gereken sayı ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Ancak örneklem büyüklüğünün net etki için tedavi edilmesi gereken sayı üzerindeki etkilerinin incelendiği bir çalışma bulunmamaktadır. Dolayısıyla net etki için örneklem büyüklüğünün etkisinin belirlenmesi gerekmektedir. Bu çalışmanın amacı, örneklem büyüklüğünün net etki için tedavi edilmesi gereken sayı üzerindeki etkisini incelemektir. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmada Python-random kütüphanesi kullanılarak $10 \leq n \leq 1000$ aralığında yer alan 35 farklı n değeri için veri türetilmiştir. Verilerin türetilmesinde önce a , b , c ve d ile gösterilen gözlemlerden hangisine değer atanacağı sonra da ilgili göze atanacak değer belirlenmiştir. $n=10$ için 286, $n=15$ için 815 ve $n \geq 20$ için biner farklı veri seti çalışmada kullanılmıştır. **Bulgular:** "Number Needed to Treat (NNT)" için önerilen hesaplama yöntemleri tatmin edici sonuçlar vermemektedir. Tedavilerin çoğu yalnızca hastaların sonuçlarını iyileştirmekle kalmaz, aynı zamanda olumsuz yan etki riskini de artırır. Faydaları en üst düzeye çıkarmak ve zararı en aza indirmek için tüm paydaşlar için randomize kontrollü deneme sonuçlarından elde edilen birleşik fayda ve zarar profilleri dikkate alınmalıdır. NNT_{net} , tedavilerin hem faydalarını hem de zararlarını tek bir özet istatistiğe dâhil etmenin kolay ve kabul edilebilir bir yoludur. **Sonuç:** Çalışmadan elde edilen bulgulara göre n değerlerinin tamamına yakını sayı olumlu etki için gerekli sayıdan çok olumsuz etki için gereken sayı ile karşılaşma olasılığının daha yüksek olacağı söylenebilir. Genel olarak, sonuçların yaklaşık yarısının olumsuz bir sonuç için gereken sayıyı göstereceği ve 1/3'ünün olumlu bir etki için gereken sayıyı göstereceği neredeyse kesin olarak söylenebilir.

Anahtar kelimeler: Net etki için tedavi için gerekli sayı; fayda; zarar; randomize kontrollü çalışma; iki sonuçlu veri

ABSTRACT Objective: There are studies in the literature regarding the number needed to treat and the number to treat for net effect. However, there are no studies that have examined the effects of sample size on the number needed to treat for net effect. It is therefore necessary to determine the effect of sample size on the number needed to treat for the net effect. The aim of this study is to examine the effects of sample size on the number needed to treat for net effect. **Material and Methods:** In the study, data were derived for 35 different n values in the range of $10 \leq n \leq 1000$ using the Python-random library. In the derivation of the data, firstly, which cell shown with a , b , c and d will be assigned value, then the value to be assigned to the relevant cell was determined. 286 for $n=10$, 815 for $n=15$ and 1,000 different data sets for $n \geq 20$ were used in the study. **Results:** The calculation methods proposed for Number Needed to Treat (NNT) do not provide satisfactory results. Most treatments not only improve patients' outcomes but also increase their risk of adverse side effects. Combined benefit and harm profiles from randomized controlled trial results should be considered for all stakeholders to maximize benefits and minimize harm. NNT_{net} is an easy and acceptable way to include both the benefits and harms of treatments in a single summary statistic. **Conclusion:** According to the findings obtained from the study, it can be said that for almost all n values, it will be more likely to encounter the number required to cause harm rather than the number required for benefit. Overall, it can almost certainly be said that about half of the results will show the number needed for a harmful outcome and one-third will show the number needed for a positive impact.

Keywords: Number needed to treat for net effect; benefit; harm; randomized controlled trial; binary data

Correspondence: Nurhan DOĞAN

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim ABD, Afyonkarahisar, Türkiye

E-mail: nurhandogan@hotmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Biostatistics.

Received: 17 Jul 2023 **Received in revised form:** 21 Sep 2023 **Accepted:** 21 Sep 2023 **Available online:** 26 Oct 2023

2146-8877 / Copyright © 2023 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Randomize kontrollü çalışmalar, geleneksel veya plasebo tedaviyle karşılaştırıldığında yeni bir tedavinin etkisinin hem yararlı hem de zararlı sonuçları açısından en geçerli tahminini sağlar. Bir tedavi ile bir sonuç arasındaki ilişkinin büyüklüğü, sonuç dikotom (evet/hayır, var/yok, hasta/sağlam vb.) olduğunda birkaç farklı ölçüt ile ifade edilebilir. Bu ölçütler, 2 tedavi grubunda belirli bir sonucun gözlenen oranını çeşitli şekillerde karşılaştırır ve tedavi etkisi hakkında farklı nitelikler aktarır.¹ Bir tedavinin etki büyüklüğünün ölçütleri, klinik uygulamada tedavi kararları konusunda klinisyenler, hastalar ve politika yapıcılar için önemli yol göstericilerdir. "*Number Needed to Treat (NNT)*", tedavi etkisinin büyüklüğünün istatistiksel olarak geçerli ve klinik olarak yararlı bir göstergesidir.² Klinik çalışmaların sonuçları, uygulayıcılar için etkinliği, yan etki profilini ve tedavinin diğer yönlerini belirlemede kilit öneme sahiptir. Bu veriler yanıltıcı olduğunda veya yanlış yorumlandığında, yansımaları ciddi ve yaygın olabilir. Bu nedenle, sağlık uzmanları tedavi önermeden önce klinik araştırma sonuçlarının yorumlanması konusunda bilgili olmalıdır. Tedavinin klinik etkisini belirlemeye yönelik bir teknik "*Relative Risk (RR)*", "*Absolute Risk Reduction (ARR)*", "*Relative Risk Reduction (RRR)*" ve *NNT* olarak ifade edilen 4 ilişkilendirme ölçüsünü incelemektir. Bu değerler, sağlık uzmanlarına tedavi ve sonuç arasındaki ilişkiyi belirlemede yardımcı olabilir. İlişki ölçümleri (*RR*, *ARR*, *RRR*, *NNT*), ikili sonuçları ölçmek için tasarlanmış çalışmalardan hesaplanabilir. Genel olarak çoğu çalışma yalnızca göreceli değişiklikleri (*RR* ve *RRR*) tartıştığından, sonuçların klinik önemini tam olarak değerlendirmek için ek ölçütler hesaplanabilir. Bu ölçütlerin tanımları ve sonuçları, tıbbi müdahalenin etkisinin daha iyi anlaşılmasını sağlar.³ Hem *NNT* hem de "*Number Needed to Harm (NNH)*", nokta tahminleri olarak ifade edilir. Deneysel verilere dayanan herhangi bir istatistiksel sonuçta olduğu gibi *NNT* veya *NNH*'nin gerçek değeri nokta tahmininden daha yüksek veya daha düşük olabilir ve gerçek değer için olasılık aralığı güven aralıklarıyla gösterilir. *NNT* veya *NNH* değeri istatistiksel olarak anlamlı olmadığında, %95 güven aralıklarının bitiş noktaları zıt işaretlidir ve aralık sonsuzluğu içerir. Bu, olası *ARR* değerleri aralığı sıfır içerdiğinde gerçekleşir. Sıfırın tersi tanımlanmadığından, olası nokta tahminleri aralığının sonsuzluğu içermesi gerekir. Bu da bir ek başarı beklemek için sonsuz sayıda hastanın tedavi edilmesi gerekebileceğini düşündürmektedir. Nokta tahmini yine de klinik karar vermeye rehberlik edebilir, ancak daha fazla veri sonlu bir güven aralığının belirlenmesine izin verene kadar dikkatli kullanılmalıdır.⁴ Geleneksel ölçütler, tedavi ve sonuç arasındaki ilişkinin gücünün ölçüleri olan *RR* ve *RRR*, tedavi ile sonuç arasındaki ilişkinin gerçek büyüklüğünün bir ölçüsü olan mutlak risk azalışı *ARR*'dir. *ARR* hem temel riski hem de risk azalışının büyüklüğünü hesaba kattığı için klinik karar vermede tedavi etkisinin en ilgili ölçüsüdür. Ölçüler göreceli veya mutlak olabilir ve bu nedenle çok farklı anlamlar taşır. *RR* ve *RRR*, tedavi etkisinin niceliksel olarak orantılı olarak anlaşılmasını sağlar, ancak etkinin büyüklüğünü mutlak bir ölçekte yansıtmaz. *ARR* ve *NNT*, hem temel riski hem de risk azalışının büyüklüğünü içerir ve bu nedenle tedavilerin klinik yararlılığı hakkında bilgi sağlar. Bir klinisyenin tedavi etkisinin büyüklüğüne ilişkin algısının, onu bildirmek için kullanılan ölçümden güçlü bir şekilde etkilendiği gösterilmiştir. *RRR*'nin bildirilmesi, tedavi etkisinin büyüklüğünün algılanması ve klinisyenlerin tedaviyi reçete etme olasılığı üzerinde olumlu bir etkiye sahiptir. Çalışma sonuçlarının *RRR* olarak sunulması durumunda bu değer sadece tedavinin abartılı etkisini yansıtacaktır. Tedavinin zararlı etkileri, yararlı etkilerine benzer şekilde ölçülebilir. Yeni bir tedavinin etkisi konvansiyonel veya plasebo tedaviden daha fazla sonuca neden olacaksa, bağıl risk > 1 , *RRR*, *ARR* ve *NNT* değerleri ise negatiftir.¹ *ARR*'nin klinik faydası, bunun tersi olan *NNT*'nin hesaplanmasıyla genişletilebilir. Bu terim, yeni bir tedavinin konvansiyonel veya plasebo tedaviyle karşılaştırılması durumunda ek bir sonucu önlemek için belirli bir süre boyunca kaç kişinin tedavi edilmesi gerektiğini tanımlar. Bu hesaplama, tedavi etkisinin miktarının klinik olarak daha yararlı bir şekilde ölçülmesini sağlar ve bu nedenle tedavi etkinliğinin derecesi ve klinisyenler tarafından tedaviyi reçete etme isteği hakkındaki kararlara daha kolay uygulanabilir. Ek olarak, farklı tedavilerin aynı sonuç üzerindeki etkisi karşılaştırılabilir. Farklı dönemlerde gözlemlenebilecek tedavi etkilerini standardize etmek için *NNT* yıl cinsinden çalışmanın süresi ile çarpılarak yıllık *NNT* hesaplanabilir ancak bu hesaplamanın geçerliliği, tedavinin zaman içinde sabit bir etkisinin olduğu varsayımıyla sınırlıdır.¹ *NNT*, müdahalenin etkinliğini ifade eden bir ölçüt olarak ilk tanımından bu yana geçen sürede yaygın olarak kullanılmaktadır. Tedavi edilmesi gereken sayı, hastalara belirli bir müdahaleden fayda sağlama po-

tansiyelleri konusunda danışmanlık yapmak için yararlı bir ölçüdür. Bazen 2 veya daha fazla tedaviyi karşılaştırmak için bir temel olarak kullanılır; ancak bu sayının tedaviye özgü olmadığını, daha çok tek bir karşılaştırmanın sonuçlarına özgü olduğunu takdir etmek önemlidir. Tedavileri karşılaştırmak için kullanılacaksa, tedaviler aynı durumdaki benzer popülasyonlarda aynı aşamada, aynı karşılaştırıcı, dönem ve sonuçlar kullanılarak test edilmiş olmalıdır. İki veya daha fazla müdahale için tedavi edilmesi gereken sayıları karşılaştırırken hatalı sonuçlara varmaktan kaçınmak için tedavinin etkinliğinin ötesinde *NNT*'yi etkileyen faktörler dikkate alınmalıdır.⁵ *NNT* kavramı ilk olarak 1988 yılında Laupacis ve ark. tarafından bir klinisyenin olumsuz bir sonucu önlemek için tedavi etmesi gereken hasta sayısı olarak tanımlanmıştır.⁶ *NNT* kavramı esas olarak, belirli bir süre boyunca izlenen hasta sayısı başına sonucun kümülatif insidansı olarak ölçülen bir sonucun (fayda veya zarar) meydana gelme sıklığına dayalıdır.⁷ *NNT*, kısmen klinisyenler için sezgisel yorumlanabilirliği ve ek zararlı veya faydalı olayları önleme veya gerçekleştirme maliyetini ölçmeye çalışan maliyet-etkililik araştırmalarındaki önemi nedeniyle randomize kontrollü çalışmalarda önemli bir tedavi etkinliği ölçüsüdür.⁸ *NNT* tahmin edicisinin istatistiksel özelliklerine yönelik,

- $NNT = \infty$ ve $ARR \leq 0$ olması *NNT* için güven aralığı hesaplamalarında sorun yarattığı için istenmeyen durumlardır.
- *NNT* tahmin edicisinin yanlılığı söz konusudur.
- *NNT* yalnızca ikili sonuçlar için iyi tanımlanmıştır. Bununla birlikte birçok klinik araştırmada sonuç ikili değildir.
- *NNT* zamana bağlı sonuçları hesaba katmaz ve bu nedenle yanıltıcı olabilir.
- Farklı klinik senaryolar aynı *NNT* ile sonuçlanabileceğinden, *NNT*'nin yorumlanması ve tanımı tartışmalıdır.

şeklinde eleştiriler vardır.⁹ *NNT*, iki tedavi seçeneği arasındaki mutlak risk azalmasının tersi alınarak hesaplanır. Uygulamada, genellikle tedavi etkinliğinin bir temsilcisi olarak 2 hasta grubu arasında sabit bir takip süresi boyunca sonucun kümülatif insidansındaki farkla ölçülür ve insidans yoğunluk oranlarındaki gruplar arası farkın karşılığı olarak hesaplanır. Bu fark, kişi-an başına önlenen olayların insidans oranını temsil eder. *NNT*, belirli bir takip zamanında 2 grup arasındaki sonucun kümülatif insidansındaki fark kullanılarak Kaplan-Meier yaklaşımı kullanılarak tahmin edilebilir. Bu yöntem genellikle değişen takiplerde heterojen risk azalmasını açıklar ve bir hastayı tüm ilgi alanı boyunca sonuca ulaştırmak için tedavi edilmesi gereken hasta sayısını temsil eder. Bununla birlikte Kaplan-Meier yaklaşımı, özellikle ilgilenilen sonuçlar rastgele ortaya çıkmadığında, hesaplamayı ele almak için gereken sayıyı çarpıtmaya da tabidir. Zaman bağımlılığının *NNT* ve risk oranları üzerindeki etkisi, çeşitli sürelerdeki denemeler uygunsuz bir şekilde karşılaştırıldığında daha da problemlidir. Aslında *NNT* ve risk oranları doğası gereği zamana bağlı ölçütlerdir. Risk oranındaki azalma zaman içinde sabit olduğunda, artan takip süresi, mutlak olay oranı arttıkça *NNT* değerini kademeli olarak azaltırken, mutlak risk azalması zaman içinde sabit olduğunda daha uzun takip ile risk oranı kademeli olarak artacaktır.¹⁰ Tahmine dayalı bir modelin değerinin ve bunun sonucunda ortaya çıkan eylemlerin kavramsal olarak 2 ana bileşene ayrılabilirliği önerilmiştir. Birincisi, taranması gereken bir sayı olarak temsil edilebilir ve modelin özelliklerinden kaynaklanır. Tarama için gereken sayı, pozitif öngörü değerinin (kesinlik olarak da bilinir) karşılığıdır ve modellerin 1 "gerçek pozitif" belirlemek için işaretlemesi gereken uyarılmış hasta sayısını tahmin eder. İkincisi, tedavi için gerekli bir sayı olarak temsil edilebilir ve tedavinin etkinliğinden kaynaklanır. *NNT*, 1 hastanın fayda görmesi için tedavi edilmesi gereken gerçek pozitif hasta sayısını tahmin eder. Bu, sağlık müdahalelerinin nadiren evrensel olarak yararlı olduğu ve bir popülasyon genelinde tedavi etkilerinde önemli ölçüde heterojenlik gösterebileceği gerçeğini yakalar. Örneğin bir modelin taranması gereken sayısı 5 ise (hassasiyete veya 0,20 pozitif tahmin değerine karşılık gelir) ve ardından $NNT = 10$ olan bir müdahale geliyorsa, yol gösterici eylemlerden yararlanmak için gereken tahmini sayı, modelin tahminleri ile 50 olacaktır. Diğer bir deyişle, risk skorları alarm eşiğini aşan ve müdahaleyi alan 50 hasta için sadece 1 hastanın fayda sağlaması beklenecektir. Tahmine dayalı bir modelin gerçek değerini doğ-

ru bir şekilde tahmin etmek, fayda sağlamak için gereken bu basit sayıdan önemli ölçüde daha karmaşıktır. Bununla birlikte, bu tür temel tahminler bile güncel tartışmaların çoğunda eksiktir.¹¹ Yararlı bir ölçüt;

- Hem bireysel hem de grup karar verme için sezgisel bir anlama sahip olmalıdır.
- Seçenekler arasındaki etkilerin büyüklüklerinin doğrudan nicel karşılaştırmaları için standart bir yöntem izin vermelidir.
- Potansiyel sonuçların nicelik, nitelik ve zamanlamalarındaki farklılıkları hesaba katan ayarlamalara izin vermelidir.

NNT kavramı, bu 3 kriteri karşılamak için bir başlangıç noktası görevi gören tek bir özet ölçüm sağlar. *NNT*, ilgilenilen bir ek sonuç elde etmek için bir müdahaleye maruz kalması gereken ortalama kişi sayısının tek bir tahminiyle sonuçlanır. Bu nedenle, tarama veya tedavi etmek için *NNT*, bireyler ve gruplar için sezgisel bir anlama sahiptir ve etkilerin büyüklüklerinin doğrudan nicel olarak karşılaştırılmasına izin verir. Ne yazık ki bu yöntemin orijinal formülasyonu, birden fazla yarar ve zararın eş zamanlı olarak değerlendirilmesine izin vermediği gibi sonuçların yararları ve zamanlamalarındaki farklılıkları hesaba katacak araçlar da sağlamaz. *NNT*'nin bu dezavantajını ortadan kaldırmak amacıyla ileri sürülen net etki için tedavi edilmesi gereken sayı (*NNT_{net}*) isimli yeni ölçüt, tıbbi sonuçların tanımı için benzersiz bir özet ölçüm sağlar.¹² *NNT_{net}*, bir müdahalenin veya tedavinin birleşik fayda ve zarar etkilerini temsil eder. *NNT_{net}*'in klinik yorumu, *NNT*'ninkine benzer. Kontrol grubuna göre birleşik fayda ve zarar sonucu üzerinde ek bir net etki elde etmek için spesifik bir tedavi ile tedavi edilmesi gereken ortalama kaç hastaya ihtiyaç duyulduğudur. Başka bir deyişle, *NNT_{net}*, faydanın zarardan bir olay daha fazla olduğunu görmek için tedavi edilmesi gereken ortalama hasta sayısıdır. *NNT_{net}*, negatif bir *NNT* (*NNTH*) olarak benzer şekilde yorumlanabilen negatif bir sonuca sahip olabilir. Bu nedenle, negatif bir *NNT_{net}*, kontrol grubuna göre birleşik fayda ve zarar sonucu üzerinde bir ek net zararlı etki geliştirmek için ortalama olarak tedavi edilmesi gereken hasta sayısına veya başka bir deyişle ortalama sayıya karşılık gelir. Bu basit denklem, tüm sonuçların bağımsız olduğu varsayımına dayanır. Diğer bir özel konu, sonuçların seçimleri olabilir. Genel olarak bir *NNT_{net}*, ilgili tedavi sonuçlarıyla doğrudan ilişkili olan klinik olarak en alakalı sonuçlar için kullanılmalıdır. Bu tür sonuçlar, klinik bir noktadan belirli vurgularla bir araştırmada rapor edilmelidir. Örneğin birincil yararlı ve zararlı sonuçlar *NNT_{net}*'e dâhil edilmelidir. Deneme uygulaması sırasında sıklıkla meydana gelen orta derecede zararlı sonuçlar ve nadiren meydana gelen ancak özel bir endişe kaynağı olan ciddi derecede zararlı sonuçlar da *NNT_{net}*'te değerlendirilebilir. *NNT_{net}* hesaplaması için klinik olarak anlamlı olmayan sonuçlar seçilmemelidir. Belirli bir hastanın bireysel özelliklerine göre uyarlanmış bilgilere dayalı olarak hesaplanan *NNT_{net}*, birleşik fayda ve zarar sonucu üzerinde bir ek net etki elde etmek için ortalama olarak o hastayla benzer özelliklere sahip kaç hastanın tedavi edilmesi gerektiği şeklinde yorumlanabilir. Bununla birlikte, yoğun bir klinik hizmette, tek bir hastanın bilgilerini kullanarak *NNT_{net}*'i hesaplamak pek gerçekçi değildir. Bu nedenle, bir *NNT*'ye benzer şekilde, *NNT_{net}*'in her zaman yayınlanmış deneme verilerinden popülasyon düzeyindeki verilere dayalı olarak kullanılması gerektiği ve bu tür *NNT_{net}*'in her zaman tüm hastalara genelleme yapmak için pragmatik olarak kullanıldığı kabul edilmektedir.¹³ Bu çalışmanın amacı, örneklem büyüklüğünün *NNT_{net}* üzerindeki etkilerini araştırmaktır. Çalışmada, Helsinki Deklarasyonu prensipleri dikkate alınmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

NNT, tıbbi tedavilerin tanımı için benzersiz ve bilişsel olarak yararlı bir özet ölçüm dolmasına rağmen orijinal kavram, hasta sonuçlarının yararları veya zamanlamalarındaki çoklu yararları ve zararları veya farklılıkları hesaba katacak araçlardan yoksundur. İhtiyaç duyulan toplam sayıyı hesaplarken, olası sonuçların her birinin faydasını hesaba katmak genellikle arzu edilir. Bu düzeltmeyi gerçekleştirirken, genellikle birey gruplarının belirli bir sonuca yerleştireceği ortalama faydanın kullanılması amaçlanır. Kullanılan mutlak ölçek genellikle 1 = tam sağlıkta yaşam ve 0 = ölümdür. Bununla birlikte yalnızca zarar sonucunda faydada meydana gelen ortalama azalmanın veya bir fayda sonucunda meydana gelen faydada meydana gelen orta-

lama artışın bilinmesi gerekir. Hem faydalar hem de zararlar için faydadaki ortalama değişiklikleri tahmin etmek ve ardından düzeltilmiş zararları düzeltilmiş faydalardan çıkarmak gerektiğinden, pozitif veya negatif işaretler yerine değişikliklerin mutlak değerleri kullanılır.¹² Çalışmada, 2×2 tablolardan elde edilen ARR_{net} ve NNT_{net} için bir simülasyon çalışması yapılmıştır. Simülasyon, benzetimi yapılan gerçek sistemin çeşitli senaryolardaki muhtemel performans göstergelerinin yüksek güven seviyesinde ve kısa bir sürede doğru olarak tahmini için yaygın olarak kullanılan ve genel kabul görmüş bir tekniktir. Herhangi bir sistemin/yöntemin davranışının incelenmesini, farklı parametrelerin çalışma durumuna etkilerinin araştırılmasını, değişen koşullar altında sistemin davranışlarının tahmin edilmesini ve gerekli önlemlerin alınmasını sağlar. Çalışmada Python-random kütüphanesi kullanılarak $10 \leq n \leq 1000$ aralığında yer alan 35 farklı n değeri (10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 900, 1.000) için veri türetilmiştir. Veri türetimine ilişkin Python 3.9.10 (Python Software Foundation, ABD) programlama dili kullanılarak yazılan programda yer alan simülasyon kurgusunun detayları aşağıdaki gibidir:

Adım 1. Veri türetimi için gerekli değerler (toplam kaç adet veri türetilmek istendiği, kategorilere atılacak değerlerin toplamı, kategori sayısı) programa girilir.

Adım 2. Python random kütüphanesindeki choice fonksiyonu kullanılarak rastgele bir şekilde kategori seçimi yapılır.

Adım 3. Choice fonksiyonu tekrar kullanılarak seçilen kategori için 0 ile istenen toplam arasında rastgele bir tam sayı seçimi yapılır. Örneğin istenen toplam 30 ise, (0, 30) aralığında rastgele bir tam sayı seçilir.

Adım 4. Tüm kategoriler için 2 ve 3. adımlar tekrarlanır (k 'ncü kategori için bir tam sayı seçildikten sonra seçilen sayıların toplamına bakılır. Eğer bu toplam, istenilen toplamdan fazla ise bu geçersiz bir veri olacağından işleme baştan başlanır. Son kategoriye atanacak tam sayı ise istenilen toplamdan mevcut toplamın çıkarılmasıyla bulunur.

Adım 5. Türetilen verinin daha önce türetilip türetilmediğine bakılır. Aynı veri daha önce türetilmişse veri setine eklenmez.

Adım 6. İstenilen toplam veri sayısına ulaşana kadar birinci adımdan itibaren program bir döngü içinde tekrar çalıştırılır. (Bu çalışmada standardizasyonu sağlamak amacıyla her bir örneklem genişliği için 1.000 adet veri türetilmesi planlanmış ancak 4 kategori için toplamı 10 veya 15 olan ve tekrar etmeyen 1.000 tane veri bulmak imkânsız olduğundan $n = 10$ için 216 ve $n = 15$ için 815 adet veri türetilmiştir.)

Adım 7. Son olarak türetilen verilerden ARR_{net} ve NNT_{net} değerleri hesaplanır.

En basit durumda, bir kohort çalışmasından elde edilen veriler, “maruz kalma” ve “sonuç” (hastalık veya ölüm) gibi iki ikili değişkeni ilişkilendiren 2×2'lik bir tablo aracılığıyla sunulabilir. [Tablo 1](#)'de hesaplamalar için gerekli olasılıklar gösterilmektedir.

TABLO 1: NNT_{net} hesaplama tablosu.

		Hastalık durumu		Toplam
		+	-	
Maruziyet	+	π_{11}	π_{10}	π_{1+}
	-	π_{01}	π_{00}	π_{0+}
	Toplam	π_{+1}	π_{+0}	1

[Tablo 1](#)'de yer alan π_{ij} 'nin değeri $0 < \pi_{ij} < 1$ 'dir ve hastalık durumu ile maruz kalma için ortaya çıkacak 4 kombinasyonun her biri için olasılıkları gösterir ve değeri,

$$\pi_{ij} = \frac{n_{ij}}{N}$$

n_{ij} : i . satır, j . sütunda yer alan kişi sayısı,

N : toplam kişi sayısı,

eşitliği kullanılarak hesaplanır.

Risk farkı pozitif veya negatif olabilir ve değeri -1 ile 1 arasında değişir. Maruz kalan grupta hastalık riskinin maruz kalmayan gruba göre daha yüksek olduğu durumda mutlak risk artışı (**Absolute Risk Increase = ARI**),

$$ARI = \pi_1 - \pi_0$$

ile ifade edilmektedir. Maruz kalmanın koruyucu bir etkiye sahip olduğu durumlarda, tüm hesaplamalarda pozitif bir risk farkı elde etmek için *ARI*, mutlak risk azalması (**Absolute Risk Reduction = ARR**),

$$ARR = \pi_0 - \pi_1$$

ile değiştirilebilir. Bununla birlikte negatif bir risk azalması, pozitif bir risk artışına eş değerdir.

$$\pi_1 = \frac{\pi_{11}}{\pi_{10} + \pi_{11}}$$

$$\pi_0 = \frac{\pi_{01}}{\pi_{00} + \pi_{01}}$$

π_1 , hastalığa sebep olan faktöre maruz kalan, π_0 ise hastalığa sebep olan faktöre maruz kalmayan bir kişi için hastalığın görülme olasılığını göstermektedir. Net etki için mutlak risk azaltma (ARR_{net}), *ARR* ve *ARI* arasındaki mutlak fark olarak tanımlanabilir.

$$ARR_{net} = ARR - ARI$$

$$NNT_{net} = \frac{1}{ARR_{net}} = \frac{1}{ARR - ARI} = \frac{1}{\frac{1}{NNTB} - \frac{1}{NNTH}}$$

NNTB (**Number Needed to Treat for Benefit**): ek bir kişinin tedaviden fayda görmesi için tedavi edilmesi gereken sayı, *NNTH* (**Number Needed to Treat for Harm**): ek bir kişinin tedaviden zarar görmesi için tedavi edilmesi gereken sayı,

NNT_{net} 'in klinik yorumu, *NNT*'nin yorumuna benzerdir. Kontrol grubuna göre birleşik fayda ve zarar sonucu üzerinde bir ek net etki elde etmek için belirli bir tedavi ile tedavi edilmesi gereken ortalama kaç hastaya ihtiyaç duyulduğunu gösterir. Pozitif bir NNT_{net} değeri, faydanın zarardan bir olay daha fazla olduğunu görmek için tedavi edilmesi gereken ortalama hasta sayısıdır. Negatif bir NNT_{net} değeri ise kontrol grubuna göre birleşik fayda ve zarar sonucu üzerinde bir ek net zararlı etki geliştirmek için ortalama olarak tedavi edilmesi gereken hasta sayısına karşılık gelir. Zararın faydadan bir olay daha fazla olduğunu görmek için tedavi edilmesi gereken ortalama hasta sayısıdır.¹³ ARR_{net} , $-1 \leq ARR_{net} \leq +1$ arasındadır, bu nedenle NNT_{net} 'in $+1$ ile $+\infty$ ve $-\infty$ ile -1 arasında değişmesine yol açar. Bire yakın bir NNT_{net} , daha güçlü bir klinik etkiyi gösterir çünkü bu, birleşik fayda ve zarar sonucu üzerinde tek bir net etkiyi deneyimlemek için daha az hastanın tedavi alması gerektiğini ima eder. Bu nedenle, negatif bir değerle temsil edilen herhangi bir NNT_{net} istenmeyen bir net etkiyi yansıtsa da pozitif bir NNT_{net} ile sayı ne kadar düşükse o kadar iyidir, oysa negatif bir NNT_{net} için sayı ne kadar düşükse sonuçlar o kadar kötüdür. $NNT_{net} = 50$, ortalama olarak benzer özelliklere sahip 50 hastanın, bir olayda yararın zarardan ağır bastığını görmek için tedavi edilmesi gerektiğini belirtir.¹² *NNTH*, ortalama olarak ve belirli bir takip süresi boyunca bir ilave kişinin tedavi nedeniyle ilginin olumsuz etkisini deneyimleyeceği şekilde belirli bir tedaviye maruz kalan kişi sayısıdır. Tedavinin sağladığı ek bir olumsuz etki riskini ifade eder ve bu nedenle pratisyen klinisyenler için yararlı ve sezgisel olarak anlaşılır bir karar verme aracıdır.¹⁴ *NNTH*, bir kişinin daha zarar görmesi için kaç kişinin maruz kalması gerektiği sorusunun cevabını vermektedir. Dolayısıyla ilave bir kişinin tedaviden yararlanabilmesi için kaç kişinin maruz kalmaya karşı korunması gerektiği de bilinir. Bu nedenle *NNTH*, özellikle maruz kalma (örneğin sigarayı bırakmak) değiştirilebilirse yararlı bir ölçüdür. Halk sağlığı bağlamında, popülasyo-

na atfedilebilir risk gibi maruz kalma yaygınlığını dâhil etmek yararlı olabilir.¹⁵ $NNTB$, pratisyen klinisyene tanımlı koşullar altında belirli bir süre boyunca, bir olumsuz sonucu önlemek için bir müdahale yerine başka bir müdahale ile tedavi etmesi gereken hasta sayısını söyleyen tek sayıdır. Ek bir olumsuz sonucu önlemek için bir müdahale yerine başka bir müdahale ile tedavi edilmesi gereken hasta sayısı olarak da tanımlanabilir.⁷

BULGULAR

Çalışmadan elde edilen NNT_{net} sonuçları örneklem büyüklüklerine göre incelenmiş ve elde edilen sonuçlar [Tablo 2](#)'de verilmiştir.

TABLO 2: Örneklem büyüklüklerine göre NNT_{net} ile ilgili istatistikler.

n	NNT_{net} değeri				Toplam
	Belirsiz	Negatif	$0 < NNT_{net} \leq 1$	$NNT_{net} > 1$	
10	48 (%16,8)	119 (%41,6)	54 (%18,9)	65 (%22,7)	286
15	75 (%9,2)	370 (%45,4)	142 (%17,4)	228 (%28,0)	815
20	62 (%6,2)	471 (%47,1)	151 (%15,1)	316 (%31,6)	1.000
25	42 (%4,2)	488 (%48,8)	146 (%14,6)	324 (%32,4)	1.000
30	35 (%3,5)	461 (%46,1)	153 (%15,3)	351 (%35,1)	1.000
35	19 (%1,9)	486 (%48,6)	158 (%15,8)	337 (%33,7)	1.000
40	21 (%2,1)	490 (%49,0)	136 (%13,6)	353 (%35,3)	1.000
45	15 (%1,5)	503 (%50,3)	139 (%13,9)	343 (%34,3)	1.000
50	11 (%1,1)	489 (%48,9)	150 (%15,0)	350 (%35,0)	1.000
55	9 (%0,9)	497 (%49,7)	154 (%15,4)	340 (%34,0)	1.000
60	13 (%1,3)	493 (%49,3)	132 (%13,2)	362 (%36,2)	1.000
65	6 (%0,6)	496 (%49,6)	132 (%13,2)	366 (%36,6)	1.000
70	10 (%1,0)	480 (%48,0)	159 (%15,9)	351 (%35,1)	1.000
75	6 (%0,6)	507 (%50,7)	134 (%13,4)	353 (%35,3)	1.000
80	4 (%0,4)	485 (%48,5)	139 (%13,9)	372 (%37,2)	1.000
85	1 (%0,1)	513 (%51,3)	134 (%13,4)	352 (%35,2)	1.000
90	3 (%0,3)	511 (%51,1)	140 (%14,0)	346 (%34,6)	1.000
95	6 (%0,6)	509 (%50,9)	145 (%14,5)	340 (%34,0)	1.000
100	5 (%0,5)	465 (%46,5)	142 (%14,2)	388 (%38,8)	1.000
125	1 (%0,1)	492 (%49,2)	126 (%12,6)	381 (%38,1)	1.000
150	-	500 (%50,0)	133 (%13,3)	367 (%36,7)	1.000
175	1 (%0,1)	477 (%47,7)	139 (%13,9)	383 (%38,3)	1.000
200	2 (%0,2)	513 (%51,3)	112 (%11,2)	373 (%37,3)	1.000
225	2 (%0,2)	485 (%48,5)	151 (%15,1)	362 (%36,2)	1.000
250	-	480 (%48,0)	133 (%13,3)	387 (%38,7)	1.000
300	-	487 (%48,7)	141 (%14,1)	372 (%37,2)	1.000
350	-	486 (%48,6)	141 (%14,1)	373 (%37,3)	1.000
400	-	503 (%50,3)	148 (%14,8)	349 (%34,9)	1.000
450	-	523 (%52,3)	112 (%11,2)	365 (%36,5)	1.000
500	-	501 (%50,1)	113 (%11,3)	386 (%38,6)	1.000
600	-	527 (%52,7)	125 (%12,5)	348 (%34,8)	1.000
700	-	502 (%50,2)	133 (%13,3)	365 (%36,5)	1.000
800	-	522 (%52,2)	114 (%11,4)	364 (%36,4)	1.000
900	-	495 (%49,5)	104 (%10,4)	401 (%40,1)	1.000
1.000	-	500 (%50,0)	134 (%13,4)	366 (%36,6)	1.000
Genel	397 (%1,2)	16.826 (%49,3)	4.699 (%13,8)	12.179 (%35,7)	34.101

NNT_{net} : Number Needed to Treat for Net Effect.

[Tablo 2](#)'den de görüldüğü üzere;

- Örneklem büyüklüğü arttıkça NNT_{net} değerinin hesaplanamadığı durum sayısı azalmaktadır.
- Örneklem büyüklüğü arttıkça negatif NNT_{net} değerlerinin oranı %41,6-50,3 arasında kalmaktadır.
- Örneklem büyüklüğü arttıkça $0 < NNT_{net} \leq 1$ arasında kalan NNT_{net} değerlerinin sayısı azalmaktadır.
- Örneklem büyüklüğü arttıkça $NNT_{net} > 1$ olan NNT_{net} değerlerinin oranı %22,7-40,1 arasında kalmaktadır.

TARTIŞMA

Çok az sayıda çalışma ARR 'yi içerirken, daha da azı NNT 'yi içermektedir. Her iki değer de temel riskteki herhangi bir değişikliğin etkisini içerir. Ancak bu iki ölçütün her ikisi de temel riskin büyüklüğünü göstermez. NNT , ARR ile ilişkili olduğundan, alta yatan riskteki bir değişiklik, NNT 'de bir değişikliğe neden olmaktadır. Ayrıca NNT , kontrol grubunda advers olay yaşayan hastaların oranıyla doğrudan ilişkilidir. Bu nedenle, bir advers olay riski iki katına çıkarsa, aynı sayıda advers olayı önlemek için sadece yarısı kadar hastanın tedavi edilmesi gerekir ve bunun tersi de geçerlidir.³ NNT , tek ve somut bir sonuca ulaşmak için harcanması gereken çabayı vurguladığı için klinik araştırmaların sonuçlarını aktarmada yararlıdır. Ancak NNT , tedaviye bağlı olumsuz olayların varlığı veya yokluğu arasında ayırım yapmadan olumlu bir sonuca ulaşmak için gereken çabayı aktarır. Klinik çalışmaların sayısal ve istatistiksel sonuçlarının klinik uygulamayla ilgili terimlere dönüştürülmesi genellikle zordur. NNT , bu sorunun üstesinden gelmek için bir yöntem olarak önerilmiştir. Bununla birlikte geleneksel NNT , tedaviye bağlı olumsuz olaylarla ilişkili olan veya olmayan başarılı sonuçlar arasında ayırım yapmaz.¹⁶ NNT , araştırma bulgularını pratisyen klinisyen için kolayca kullanılabilir bilgilere dönüştürmek için tasarlanmış kanıta dayalı bir tıp aracıdır. NNT , bir ek başarı görmek için müdahale B yerine müdahale A kullanılarak kaç hastanın tedavi edilmesi gerektiğini gösteren bir sayı olarak etki büyüklüğünün bir ölçüsüdür. Karşılaştırma olumsuz bir sonuç içerdiğinde, NNT zarar vermek için gereken sayı (NNH) olarak adlandırılır. NNT (veya NNH), atfedilebilir riskin (AR = iki müdahaleden elde edilen ilgilenilen sonuca ait oranlar arasındaki fark) tersi alınarak hesaplanır. Düşük bir NNT , karşılaştırılan tedavilerin büyük ölçüde farklı olduğunu gösterirken, yüksek bir NNT çok az fark olduğunu gösterir. Arzu edilen, tedavilerin küçük NNT 'lere ve nispeten büyük NNH 'lere sahip olmasıdır.⁴ Genel olarak, NNT_{net} yaklaşımı, çoklu ek sonuçları ve bireysel hastalar tarafından algılanan etkilerine dayalı olarak olayların ağırlıklandırılmasını içerme potansiyeline sahiptir. Bu basit ve sezgisel ölçüm, iletişimi iyileştirmek ve hasta merkezli yönetimi optimize etmek için yararlı olabilir.¹⁷ NNT_{net} ölçütü Bender tarafından eleştirilmektedir. Bender'e göre "Tek bir metrikte birden fazla bitiş noktasıyla ilgili faydaların ve zararların birleşimi, orijinal NNT 'nin bir sınırlamasını, yani yalnızca tek bir bitiş noktasını ifade etmesini çözer. Ancak basit NNT 'nin sezgisel anlamı birden fazla son nokta, net olmayan bir ölçükle tek bir metrikte birleştirilirse kaybolur. Ek olarak, birleştirilmiş NNT_{net} ölçümleri için uygun güven aralıklarını türetmek zordur. Belki de bunlar, basit NNT 'nin bu tür uzantılarının tıbbi araştırmalarda rutin olarak uygulanmamasının nedenleridir. Özetle, NNT_{net} metriği sezgisel değildir ve şu anda tıbbi araştırmalarda rutin olarak uygulanmamaktadır".¹⁸ Coenen ve Colliers tarafından NNT_{net} , birinci basamakta solunum yolu enfeksiyonları için antibiyotik reçetelenmesini azaltmaya yönelik C-reaktif protein testinin net etkisini açıklamak için yapılan bir çalışmada hesaplanmış, sonuç olarak NNT_{net} ölçütünün araştırmacıların deneme verilerini sunmalarına, politika yapıcılara karar verme süreçlerinde yardımcı olmak için uygulanabilir olduğuna ve doktorların klinik karar vermede yararları ve zararları tartmalarına yardımcı olabileceğine karar vermişlerdir.¹⁹ Bilinçli olsun ya da olmasın, sağlık hizmeti sağlayıcıları terapötik bir müdahale kullanıp kullanmamaya karar verirken kendilerine sunulan bilgilerin tamamını entegre etmeye çalışır. NNT_{net} 'in tek bir yararlı sonuç için NNT 'nin yerini alması amaçlanmamıştır, ancak bir müdahaleyle ilişkili eşit derecede önemli olumsuz sonuçlar olduğunda, tüm önemli bilgileri dâhil etme sürecinde karar vericiye yardımcı olmak için tamamlayıcıdır. NNT_{net} 'in belirsiz bir ölçüğe sahip olduğu ve güven aralıklarını türetmenin zor olduğu kabul edilmesine rağmen ikili bir ölçüt

olarak yorumlandığında özellikle bilgilendiricidir. NNT_{net} 'in pozitif değeri, söz konusu müdahalenin benimsenmesi gerektiğini, negatif değeri ise söz konusu müdahalenin benimsenmemesi gerektiğini gösterir.²⁰

SONUÇ

Yarar ve zarar etkisini birleştirerek bir NNT_{net} hesapladıktan sonra doktorlar, yararın zarar etkisini bir olay kadar aştığını görmek için ortalama olarak kaç hastanın tedavi edilmesi gerektiğine dair hızlı ve doğrudan bir fikre sahip olabilir.¹³ Örneklem büyüklüğünün NNT_{net} değeri üzerindeki etkisinin belirlenmesi amacıyla yapılan çalışmadan elde edilen bulgulara göre tüm n değerleri için $NNTB$ 'nin aksine $NNTH$ 'den bahsedilir. Genel olarak sonuçların yaklaşık yarısının $NNTH$ 'yi 1/3'ünün ise $NNTB$ 'yi göstereceği söylenebilir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.

KAYNAKLAR

- San Laureano JA, Briganti EM, Colville DJ. Number needed to treat: a useful new method of assessing the magnitude of treatment effect and its application to the management of diabetic retinopathy. Aust N Z J Ophthalmol. 1999;27(2):137-42. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Saver JL, Gombin J, Grotta J, Liebeskind D, Lutsep H, Schwamm L, et al. Number needed to treat to benefit and to harm for intravenous tissue plasminogen activator therapy in the 3- to 4.5-hour window: joint outcome table analysis of the ECASS 3 trial. Stroke. 2009;40(7):2433-7. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
- Kendrach MG, Covington TR, McCarthy MW, Harris MC. Calculating risks and number needed to treat: a method of data interpretation. J Managed Care Pharm. 1997;3(2):179-83. [\[Crossref\]](#)
- Stauffer V, Karagianis J, Sutton V, Ascher-Svanum H, Treuer T, Silva de Lima M, et al. Number needed to treat (NNT) and number needed to harm (NNH) in randomized, blinded trials comparing olanzapine to other atypical antipsychotics for treatment of schizophrenia. Clin Schizophr Relat Psychoses. 2008;2(2):36-146. [\[Crossref\]](#)
- McAlister FA. The "number needed to treat" turns 20--and continues to be used and misused. CMAJ. 2008;179(6):549-53. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
- 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. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Gogtay NJ, Thatte UM. Number needed to treat. J Assoc Physicians India. 2017;65(8):90-4. [\[PubMed\]](#)
- Marschner IC, Emberson J, Irwig L, Walter SD. The number needed to treat (NNT) can be adjusted for bias when the outcome is measured with error. J Clin Epidemiol. 2004;57(12):1244-52. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Vancak V, Goldberg Y, Levine SZ. The number needed to treat adjusted for explanatory variables in regression and survival analysis: Theory and application. Stat Med. 2022;41(17):3299-320. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
- Lajoie AC, Bonnet S, Lacasse Y, Lega JC, Provencher S. Interpreting risk reduction in clinical trials for pulmonary arterial hypertension. Eur Respir Rev. 2018;27(148):180020. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
- Liu VX, Bates DW, Wiens J, Shah NH. The number needed to benefit: estimating the value of predictive analytics in healthcare. J Am Med Inform Assoc. 2019;26(12):1655-9. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
- Riegelman R, Schroth WS. Adjusting the number needed to treat: incorporating adjustments for the utility and timing of benefits and harms. Med Decis Making. 1993;13(3):247-52. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Li G, Lip GYH, Marcucci M, Thabane L, Tian J, Levine MAH. The number needed to treat for net effect (NNTnet) as a metric for measuring combined benefits and harms. J Clin Epidemiol. 2020;125:100-7. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Bjerre LM, LeLorier J. Expressing the magnitude of adverse effects in case-control studies: "the number of patients needed to be treated for one additional patient to be harmed". BMJ. 2000;320(7233):503-6. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
- Bender R, Blettner M. Calculating the "number needed to be exposed" with adjustment for confounding variables in epidemiological studies. J Clin Epidemiol. 2002;55(5):525-30. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Mancini GB, Schulzer M. Reporting risks and benefits of therapy by use of the concepts of unqualified success and unmitigated failure: applications to highly cited trials in cardiovascular medicine. Circulation. 1999;99(3):377-83. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Ding WY, Rivera-Caravaca JM, Marín F, Li G, Roldán V, Lip GYH. Number needed to treat for net effect of anticoagulation in atrial fibrillation: Real-world vs. clinical-trial evidence. Br J Clin Pharmacol. 2022;88(1):282-9. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Bender R. The NNTnet metric is not new, not easy to use, and not routinely applied in medical research. J Clin Epidemiol. 2021;129:198. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Coenen S, Colliers A. An online tool for the calculation and graphical presentation of the NNTnet. J Clin Epidemiol. 2021;133:168-9. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Li G, Thabane L, Levine MAH. Reply to letter to the editor "the NNTnet metric is not new, not easy to use, and not routinely applied in medical research". J Clin Epidemiol. 2021;129:198-9. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)