

IQWiG-Berichte – Jahr: 2010 Nr. 61

**Vorschläge und Ansätze zur
Darstellung von Studienergebnissen
mithilfe des Effektmaßes „Number
Needed to Treat“ (NNT)**

Arbeitspapier

Version 1.0
Stand: 04.02.2010

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Vorschläge und Ansätze für das Effektmaß „Number Needed to Treat“

Auftraggeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Dillenburger Str. 27

51105 Köln

Tel.: 0221/35685-0

Fax: 0221/35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	iii
1 Hintergrund und Projektablauf.....	4
2 Ziele des Projekts	5
3 Methoden.....	6
4 Ergebnisse	8
4.1 Zusammenhang mit anderen Effektmaßen	8
4.2 Methoden auf Basis der logistischen und der Poisson-Regression.....	8
4.3 Methoden auf Basis von Überlebenskurven	9
4.4 Methoden auf Basis der Cox-Regression	9
4.5 Empfehlungen zur praktischen Anwendung der Methoden.....	10
5 Zusammenfassung.....	11
6 Literatur	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AF _e	Attributable Fraction Among the Exposed
ARD	Average Risk Difference
CIN	Case Impact Number
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
EbM	Evidenzbasierte Medizin
ECIN	Exposed Case Impact Number
EIN	Exposure Impact Number
IMBEI	Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NNT	Number Needed to Treat
PAR	Populationsbezogenes attributables Risiko
PIN	Population Impact Number
RCT	Randomised Controlled Trial

1 Hintergrund und Projektablauf

Das Effektmaß „Number Needed to Treat“ (NNT) wurde vor ca. 20 Jahren zur Ergebnisdarstellung randomisierter kontrollierter Studien (RCTs) mit binären Zielvariablen vorgeschlagen [1]. Mit der Entwicklung der evidenzbasierten Medizin (EbM) haben NNTs stark an Popularität gewonnen [2]. So wird beispielsweise die Verwendung von NNTs im Erläuterungsdokument zum überarbeiteten CONSORT-Statement empfohlen [3]. Mit der zunehmenden Popularität stieg allerdings auch die Zahl der irreführenden oder sogar missbräuchlichen Anwendungen von NNTs in der medizinischen Forschung [4]. Ein häufiges Problem ist hierbei die Anwendung einfacher Standardmethoden zur Berechnung von NNTs in Situationen, in denen komplexere Methoden erforderlich sind [2].

Um eine adäquate Anwendung von NNTs voranzutreiben, förderte die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) im Zeitraum April 2005 bis März 2008 das Projekt BL 443/5-1 mit dem Thema „Entwicklung neuer Methoden zur Berechnung von NNT-Statistiken in klinischen und epidemiologischen Studien mit variablen Beobachtungszeiten“ (Kennwort: „Methoden zur Berechnung von NNT-Statistiken“).

Dieses DFG-Projekt wurde im Jahre 2004 von Prof. Dr. Maria Blettner (Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik [IMBEI] der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz) und Prof. Dr. Ralf Bender (Ressortleiter Medizinische Biometrie, IQWiG) beantragt und ab dem 01.04.2005 von Mandy Hildebrandt bearbeitet.

Im Rahmen des Projekts gab es wissenschaftliche Kooperationen mit Dr. Oliver Kuß (Halle), PD Dr. Jürgen Wellmann (Münster), PD Dr. Ulrich Grouven (Köln), Ulrich Gehrman (Köln), Elke Vervölgyi (Köln), Rüdiger P. Laubender (München), Carolin Loos (Koblenz), Prof. Dr. Andreas Stang (Halle) und Prof. Dr. Charles Poole (Chapel Hill, NC, USA).

Mandy Hildebrandt war als wissenschaftliche Mitarbeiterin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz für die gesamte Projektdauer an das IQWiG abgeordnet, um eine bessere Betreuung durch Prof. Dr. Ralf Bender zu gewährleisten. Nach einer geplanten Verlängerung um ein Jahr (BL 443/5-2) endete das Projekt am 31.03.2008 mit der nachfolgenden Abgabe des entsprechenden Abschlussberichts an die DFG.

Dieses Arbeitspapier enthält die Ergebnisse des DFG-Abschlussberichts sowie weitere Forschungsergebnisse, die nach Abschluss des DFG-Projekts entstanden sind.

2 Ziele des Projekts

Das Hauptziel des Projekts waren die Entwicklung, die Untersuchung und der Vergleich von Methoden zur Berechnung von NNTs in Studien mit variablen Beobachtungszeiten sowie in Situationen, in denen die Effekte von Confoundern berücksichtigt werden müssen. Nebenziele stellten die Erarbeitung von Zusammenhängen des Maßes NNT mit anderen Effektmaßen der Epidemiologie wie dem attributablen Risiko, die Entwicklung von Methoden zur geeigneten Ergebnisdarstellung in unterschiedlichen Anwendungsbereichen (klinische Studien, Kohortenstudien, Public-Health-Interventionsstudien) und die Erstellung geeigneter Computerprogramme dar.

3 Methoden

Zur Beschreibung des Zusammenhangs zwischen verschiedenen Effektmaßen sowie zur Intervallschätzung wurden analytische Herleitungen verwendet. Um einen Überblick über die aktuelle Literatur zu erhalten, wurden systematische Literaturübersichten erstellt. Der Vergleich verschiedener Methoden zur Schätzung von NNTs wurde mithilfe von Simulationen durchgeführt. Für die statistischen Berechnungen wurden die Programmpakete SAS (Version 9.1.3) und R (Version 2.8.1) verwendet.

Eine ausführliche Darstellung der Methoden und Ergebnisse befindet sich in den nachfolgend aufgeführten Publikationen bzw. Manuskripten, die im Rahmen des Projekts entstanden sind. Diese Publikationen und Manuskripte werden auf Anfrage von den jeweiligen Autoren zur Verfügung gestellt.

Im Rahmen des Projekts erstellte Publikationen und Manuskripte:

- Bender R. Number Needed to Treat (NNT). In: Armitage P, Colton T (Ed). Encyclopedia of Biostatistics, Volume 6. Chichester: Wiley & Sons; 2005: 3752-3761 (Referenz [2]).
- Bender R. Using and interpreting adjusted NNT measures in biomedical research. Open Dent J 2010; 4: in press (Referenz [5]).
- Bender R, Grouven U. Berechnung von Konfidenzintervallen für die Population Impact Number (PIN). In: Hilgers RD, Heussen N, Herff W, Ortseifen C (Ed). KSFE 2008: Proceedings der 12. Konferenz der SAS-Anwender in Forschung und Entwicklung (KSFE); 28.-29.02.2008; Aachen, Deutschland. Aachen: Shaker; 2008: 41-47 (Referenz [6]).
- Bender R, Hildebrandt M, Kuss O. Die Berechnung adjustierter NNEs in Kohortentudien. In: Kaiser K, Bödeker R-H (Ed). Statistik und Datenanalyse mit SAS:: Proceedings der 10. Konferenz der SAS-Anwender in Forschung und Entwicklung (KSFE); 23.-24.02.2006; Hamburg, Deutschland. Aachen: Shaker; 2006: 19-33 (Referenz [7]).
- Bender R, Kuss O. Methods to calculate relative risks, risk differences, and numbers needed to treat from logistic regression. J Clin Epidemiol 2010; 63(1): 7-8 (Referenz [8]).
- Bender R, Kuss O, Hildebrandt M, Gehrman U. Estimating adjusted NNT measures in logistic regression analysis. Stat Med 2007; 26(30): 5586-5595 (Referenz [9]).

- Gehrman U, Kuss O, Wellmann J, Bender R. Logistic regression was preferred to estimate risk differences and numbers needed to be exposed adjusted for covariates. *J Clin Epidemiol* 2010; 63: in press (Referenz [10]).
- Hildebrandt M, Bender R, Gehrman U, Blettner M. Calculating confidence intervals for impact numbers. *BMC Med Res Methodol* 2006; 6: 32 (Referenz [11]).
- Hildebrandt M, Sturtz S, Bender R. Absolute risks rather than incidence rates should be used to calculate NNTs from time-to-event data (Manuskript, in Bearbeitung).
- Hildebrandt M, Vervölgyi E, Bender R. Calculation of NNTs in RCTs with time-to-event outcomes: A literature review. *BMC Med Res Methodol* 2009; 9: 21 (Referenz [12]).
- Laubender RP. Berechnung des Maßes „Number Needed to Treat“ (NNT) aus Überlebenszeiten auf der Basis der Cox-Regression mit Berücksichtigung von Kovariablen [Magisterarbeit]. München: Ludwig-Maximilians-Universität; 2007 (Referenz [13]).
- Laubender RP, Bender R. Estimating adjusted risk difference (RD) and number needed to treat (NNT) measures in the Cox regression model. *Stat Med* 2010; 29: in press (Referenz [14]).
- Loos C. Berechnung von Konfidenzintervallen für die Population Impact Number (PIN) [Diplomarbeit]. Koblenz: Fachhochschule Koblenz, RheinAhrCampus Remagen; 2009 (Referenz [15]).
- Stang A, Poole C, Bender R. Common problems related to the use of number needed to treat. *J Clin Epidemiol* 2010; 63: in press (Referenz [16]).

4 Ergebnisse

4.1 Zusammenhang mit anderen Effektmaßen

Als Erweiterung des NNT-Konzepts zur Anwendung in epidemiologischen Studien und der Public-Health-Forschung wurden verschiedene sogenannte Impact Numbers vorgeschlagen [17,18]. Ähnlich wie das gewöhnliche NNT-Maß den Kehrwert einer Risikodifferenz darstellt, lassen sich die neuen Impact Numbers als Kehrwerte anderer bekannter epidemiologischer Maßzahlen wie das populationsbezogene attributable Risiko (PAR) oder die attributable Fraktion unter den Exponierten (AF_e) herleiten [11,18].

In den Originalarbeiten zu Impact Numbers wurden keine Methoden zur Intervallschätzung dieser Maße entwickelt [17,18]. Es konnte gezeigt werden, dass für die Maße Exposure Impact Number (EIN), Case Impact Number (CIN) und Exposed Case Impact Number (ECIN) auf Methoden zur Intervallschätzung der bekannten epidemiologischen Maße Risikodifferenz, PAR und AF_e zurückgegriffen werden kann [11]. Zur Durchführung der entsprechenden Berechnungen wurde ein SAS-Programm entwickelt [11].

Die Anwendungsmöglichkeiten des Maßes Population Impact Number (PIN) wurden von Bender und Grouven [6] untersucht. Ebenso wurden Methoden zur Intervallschätzung von PINs vorgeschlagen und in einer Simulationsstudie untersucht sowie ein SAS-Programm entwickelt [6,15].

4.2 Methoden auf Basis der logistischen und der Poisson-Regression

Im Rahmen des logistischen Regressionsmodells wurde ein neuer Ansatz zur NNT-Berechnung mit Adjustierung für Confounder in Kohortenstudien auf der Basis gemittelter Risikodifferenzen (Average Risk Difference, ARD) entwickelt [9]. Intervallschätzungen für adjustierte NNTs können mithilfe der Delta-Methode durchgeführt werden. Mithilfe von Simulationen konnte gezeigt werden, dass der ARD-Ansatz hinsichtlich Verzerrung der Effektschätzung und Überdeckungswahrscheinlichkeit der Konfidenzintervalle bisherige Ansätze übertrifft, besonders wenn eine breite Confounderverteilung vorliegt. Zur Durchführung praktischer Berechnungen wurde ein SAS-Makro entwickelt, das im Internet verfügbar ist [7,9]. Der ARD-Ansatz ist mit geringfügigen Modifikationen auch in randomisierten kontrollierten Studien sinnvoll anwendbar [5]. Bender und Kuss [8] unterstreichen jedoch, dass in Situationen, die eine Adjustierung für mögliche Imbalancen prädiktiver Kovariablen erfordern, die Mittelung von Risiken und Risikodifferenzen in der Regel für jede Gruppe separat durchgeführt werden sollte. Das Mitteln von Wahrscheinlichkeiten über die Verteilung der Kovariablen des gesamten Datensatzes sollte nur in RCTs mit balancierten prädiktiven Kovariablen und epidemiologischen Studien über bevölkerungsweite Interventionen durchgeführt werden [5,8].

Gehrmann et al. [10] verglichen den ARD-Ansatz aus der logistischen Regression mit Ansätzen der Binomial-, der Poisson- und der linearen Regression. Es zeigte sich eine weitgehende Überlegenheit der logistischen Regression mit ARD-Ansatz, sodass es nicht empfehlenswert ist, auf die kürzlich vorgeschlagenen Methoden zur direkten Schätzung von Risikodifferenzen auf Basis der Poisson-Regression [19,20] zurückzugreifen. Dies gilt auch bei Berücksichtigung von Interaktionen im Modell [10].

4.3 Methoden auf Basis von Überlebenskurven

In einer systematischen Literaturübersicht zur Verwendung von NNTs in RCTs mit Überlebenszeiten in 4 wichtigen medizinischen Fachzeitschriften der Jahre 2003 bis 2005 zeigte sich, dass NNTs in ca. 8% der RCTs verwendet werden [12]. Die Berechnung der NNTs war allerdings nur in 17 von 34 Studien, also nur in 50% der Fälle korrekt [12]. Nur selten wurden Konfidenzintervalle für geschätzte NNTs angegeben. Diese Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit, auf die Verwendung adäquater Methoden zur Schätzung von NNTs bei Überlebenszeiten hinzuweisen.

Im Fall von Überlebenszeiten müssen bei der Schätzung von NNTs variable Beobachtungszeiten und Zensierungen beachtet werden [2,21-23]. Hildebrandt et al. [12,24] untersuchten und verglichen die bisher vorgeschlagenen Methoden für die NNT-Schätzung aus Überlebenszeiten. Mithilfe von Simulationen wurde gezeigt, dass die Methode von Altman und Anderson [21], die auf absoluten Risiken aus Kaplan-Meier-Kurven basiert, hinsichtlich Verzerrung der Effektschätzung und Überdeckungswahrscheinlichkeit der Konfidenzintervalle deutlich besser abschneidet als Ansätze auf der Basis von Inzidenzraten [22,23]. Dies gilt insbesondere, wenn keine exponentialverteilten Überlebenszeiten und damit nicht konstante Hazardraten vorliegen [24]. Die Simulationen wurden mithilfe der von Bender, Augustin und Blettner [25] beschriebenen Methoden durchgeführt.

4.4 Methoden auf Basis der Cox-Regression

Es wurde gezeigt, dass der ARD-Ansatz der logistischen Regression auch auf die Cox-Regression übertragbar ist [13,14]. Zur adäquaten Berechnung von Konfidenzintervallen muss jedoch berücksichtigt werden, dass neben dem Effektschätzer auch die Baseline-Überlebensfunktion geschätzt wird [13,14]. Dies kann mithilfe der rechenintensiven Bootstrap-Verfahren umgesetzt werden, Es wurden Softwarelösungen mithilfe des Statistikprogramms R erstellt [13].

4.5 Empfehlungen zur praktischen Anwendung der Methoden

Das Maß NNT ist weniger als Mittel zur Datenanalyse, sondern eher als Werkzeug zur Präsentation von Studienergebnissen zu verstehen [2,26]. Somit sollen die in diesem Projekt entwickelten Methoden keinesfalls die vorhandenen ersetzen, sondern diese geeignet ergänzen. Elementare Regeln, die bei der Anwendung von NNTs zu beachten sind, werden von Stang et al. [16] zusammengefasst. Erforderlich ist in jedem Fall die Angabe der alternativen Behandlung, der Effektrichtung und der Follow-up-Zeit, damit Informationen in Form von NNTs interpretierbar sind. Weiterhin sollten NNT-Schätzer zusammen mit Konfidenzintervallen präsentiert werden, NNTs unter 100 mindestens mit einer Nachkommastelle angegeben werden und in Fällen, in denen Confounder berücksichtigt werden müssen, keine rohen NNTs präsentiert werden [16].

Die wesentlichen statistischen Methoden zur Schätzung von NNTs stellen die bekannten Methoden für Vierfeldertafeln [2,11] sowie im Falle der Notwendigkeit der Adjustierung für Confounder multifaktorielle Regressionsmodelle dar [8-10,14]. Die hieraus entwickelten NNT-Statistiken dienen als Ergänzung zur Darstellung der Ergebnisse sowie zur Risikokommunikation. Ein wesentliches Ergebnis der Entwicklung von Methoden für adjustierte NNT-Maße ist, dass unterschiedliche Maße entstehen, je nachdem ob es darum geht, den Effekt der Exposition auf nicht exponierte Personen zu beschreiben, oder ob man daran interessiert ist zu untersuchen, wie sich die Eliminierung einer Exposition aus der Bevölkerung auf bislang exponierte Personen auswirkt [9]. Der Kern einer sinnvollen Anwendung von NNT-Maßen in unterschiedlichen Anwendungsbereichen sind somit eine klare Fragestellung und die genaue Beschreibung der Rahmenbedingungen. Ist dies gegeben, stellen die NNT-Maße lediglich Kehrwerte von Risikodifferenzen bzw. die Impact Numbers Kehrwerte anderer bekannter epidemiologischer Maßzahlen dar [2,11]. Bei der Intervallschätzung von NNTs und Impact Numbers ist allerdings die ungewöhnliche Skala dieser Maße zu beachten [2,9,11]. Die Darstellung von Effekten mithilfe von NNT-Maßen und Impact Numbers kann in allen Situationen verwendet werden, in denen man die Effekte von Behandlungen bei binären oder dichotomisierbaren Zielgrößen darstellen oder die Risiken von exponierten und nicht exponierten Personen vergleichen möchte. Die vorgeschlagenen Methoden zur Berechnung von NNT-Maßen ermöglichen die Anwendung des NNT-Konzepts in Studiendesigns, die eine Adjustierung für Confounder erfordern (z. B. Kohortenstudien), sowie die Anwendung bei Studien mit variablen Beobachtungszeiten (klinische und epidemiologische Studien mit Überlebenszeiten).

5 Zusammenfassung

Mithilfe von systematischen Literaturübersichten, analytischen Berechnungen sowie Simulationen wurden Methoden zur Punkt- und Intervallschätzung von NNTs entwickelt und untersucht sowie Vorschläge zur adäquaten Darstellung von Studienergebnissen mithilfe von NNTs gegeben. Zusammenfassend lassen sich folgende Schlussfolgerungen ziehen:

Bei der Verwendung von NNTs ist es grundsätzlich notwendig, die alternative Behandlung, die Effektrichtung, die Follow-up-Zeit sowie ein Konfidenzintervall anzugeben. Punkt- und Intervallschätzer von NNTs sollten nicht zu stark gerundet werden.

Im einfachen Fall von identischen Follow-up-Zeiten ohne Notwendigkeit einer Adjustierung für Confounder können in der Regel zur Punkt- und Intervallschätzung von NNTs und Impact Numbers bekannte Verfahren der Vierfeldertafel verwendet werden. Lediglich für die Population Impact Number mussten zur Berechnung von Konfidenzintervallen neue Methoden entwickelt werden.

Bei identischen Follow-up-Zeiten und der Notwendigkeit einer Adjustierung für Confounder stellt die logistische Regression mit ARD-Ansatz eine geeignete Methode zur Berechnung adjustierter NNT-Maße dar. Andere Ansätze aus der Binomial- und Poisson-Regression haben sich in Simulationen nicht bewährt.

Bei variablen Follow-up-Zeiten ohne Notwendigkeit einer Adjustierung für Confounder müssen NNT-Berechnungen im Allgemeinen auf absoluten Risiken, die z.B. mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt werden können, basieren, nicht auf Inzidenzraten.

Bei variablen Follow-up-Zeiten und der Notwendigkeit einer Adjustierung für Confounder stellt die Cox-Regression mit ARD-Ansatz eine geeignete Methode zur Berechnung adjustierter NNT-Maße dar. Zur Intervallschätzung kann auf rechenintensive Bootstrap-Verfahren zurückgegriffen werden.

Literatur

1. Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. *N Engl J Med* 1988; 318(26): 1728-1733.
2. Bender R. Number Needed to Treat (NNT). In: Armitage P, Colton T (Ed). *Encyclopedia of Biostatistics: Volume 6*. Chichester: Wiley & Sons; 2005: 3752-3761.
3. Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: Explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001; 134(8): 663-694.
4. McAlister FA. The „number needed to treat“ turns 20 – and continues to be used and misused. *CMAJ* 2008; 179(6): 549-553.
5. Bender R. Using and interpreting adjusted NNT measures in biomedical research. *Open Dent J* 2010; 4: in press.
6. Bender R, Grouven U. Berechnung von Konfidenzintervallen für die Population Impact Number (PIN). In: Hilgers RD, Heussen N, Herff W, Ortseifen C (Ed). *KSFE 2008: Proceedings der 12. Konferenz der SAS-Anwender in Forschung und Entwicklung (KSFE)*; 28.-29.02.2008; Aachen, Deutschland. Aachen: Shaker; 2008, S. 41-47.
7. Bender R, Hildebrandt M, Kuss O. Die Berechnung adjustierter NNEs in Kohortentudien. In: Kaiser K, Bödeker R-H (Ed). *Statistik und Datenanalyse mit SAS: Proceedings der 10. Konferenz der SAS-Anwender in Forschung und Entwicklung (KSFE)*; 23.-24.02.2006; Hamburg, Deutschland. Aachen: Shaker, 2006, S. 19-33.
8. Bender R, Kuss O. Methods to calculate relative risks, risk differences, and numbers needed to treat from logistic regression. *J Clin Epidemiol* 2010; 63(1): 7-8.
9. Bender R, Kuss O, Hildebrandt M, Gehrman U. Estimating adjusted NNT measures in logistic regression analysis. *Stat Med* 2007; 26(30): 5586-5595.
10. Gehrman U, Kuss O, Wellmann J, Bender R. Logistic regression was preferred to estimate risk differences and numbers needed to be exposed adjusted for covariates. *J Clin Epidemiol* 2010; 63: in press.
11. Hildebrandt M, Bender R, Gehrman U, Blettner M. Calculating confidence intervals for impact numbers. *BMC Med Res Methodol* 2006; 6: 32.
12. Hildebrandt M, Vervölgyi E, Bender R. Calculation of NNTs in RCTs with time-to-event outcomes: A literature review. *BMC Med Res Methodol* 2009; 9: 21.
13. Laubender RP. Berechnung des Maßes „Number Needed to Treat“ (NNT) aus Überlebenszeiten auf der Basis der Cox-Regression mit Berücksichtigung von Kovariablen [Magisterarbeit]. München: Ludwig-Maximilians-Universität; 2007.

14. Laubender RP, Bender R. Estimating adjusted risk difference (RD) and number needed to treat (NNT) measures in the Cox regression model. *Stat Med* 2010; 29: in press.
15. Loos C. Berechnung von Konfidenzintervallen für die Population Impact Number (PIN) [Diplomarbeit]. Koblenz: Fachhochschule Koblenz, RheinAhrCampus Remagen; 2009.
16. Stang A, Poole C, Bender R. Common problems related to the use of number needed to treat. *J Clin Epidemiol* 2010; 63: in press.
17. Heller RF, Dobson AJ. Disease impact number and population impact number: Population perspectives to measures of risk and benefit. *BMJ* 2000; 321(7266): 950-953.
18. Heller RF, Dobson AJ, Attia J, Page J. Impact numbers: Measures of risk factor impact on the whole population from case-control and cohort studies. *J Epidemiol Community Health* 2002; 56(8): 606-610.
19. Zou G. A modified poisson regression approach to prospective studies with binary data. *Am J Epidemiol* 2004; 159(7): 702-706.
20. Cheung YB. A modified least-squares regression approach to the estimation of risk difference. *Am J Epidemiol* 2007; 166(11): 1337-1344.
21. Altman DG, Andersen PK. Calculating the number needed to treat for trials where the outcome is time to an event. *BMJ* 1999; 319(7223): 1492-1495.
22. Lubsen J, Hoes A, Grobbee D. Implications of trial results: The potentially misleading notions of number needed to treat and average duration of life gained. *Lancet* 2000; 356(9243): 1757-1759.
23. Mayne TJ, Whalen E, Vu A. Annualized was found better than absolute risk reduction in the calculation of number needed to treat in chronic conditions. *J Clin Epidemiol* 2006; 59(3): 217-223.
24. Hildebrandt M, Bender R, Blettner M. Number Needed to Treat (NNT) – Schätzung aus Überlebenszeiten mit variablen Beobachtungszeiten. In: Wichmann H-E, Nowak D, Zapf A (Ed). *Kongress Medizin und Gesellschaft 2007*; 17.-21.09.2007; Augsburg, Deutschland; Abstractband. Mönchengladbach: Rheinware Verlag, 2007, S. 133.
25. Bender R, Augustin T, Blettner M. Generating survival times to simulate Cox proportional hazards models. *Stat Med* 2005; 24(11): 1713-1723.
26. Walter SD. Choice of effect measure for epidemiological data. *J Clin Epidemiol* 2000; 53(9): 931-939.