



 AUS DEM NETZWERK EVIDENZBASIERTE MEDIZIN

Hanleys Dreierregel

3 geteilt durch N gleich Sicherheit

VON PROF. DR. STEFAN SAUERLAND IM AUFTRAG DES NETZWERKS EVIDENZBASIERTE MEDIZIN E.V.
(WWW.EBM-NETZWERK.DE)



In der ärztlichen Praxis wird man oft mit Pressemeldungen oder Patientenfragen zu neuen, oft risikoreichen Behandlungsmethoden konfrontiert.

Man liest beispielsweise in der Lokalpresse, dass ein Krankenhaus eine neue operative Behandlungsmethode etabliert hat und dass bereits einige Patientinnen und Patienten sehr erfolgreich therapiert wurden. Oder ein Patient fragt, ob es eine gute Idee sei, für eine angeblich hochinnovative Therapie in eine weit entfernte Universitätsklinik zu fahren, weil diese Therapie deutschlandweit bislang nirgendwo anders angeboten wird.

Wer zu derlei Fragen im Internet eine evidenzbasierte Antwort sucht, kann oft nur feststellen, dass die Datenlage zu solch neuen Behandlungsmethoden dürftig oder nicht vorhanden ist. Dass nicht medikamentöse Therapieverfahren im Vergleich zu neuen Arzneimitteln mit viel schwächeren Daten in die klinische Anwendung gelangen, ist hinlänglich bekannt und soll

hier nicht vertieft werden. Was aber kann man tun, um trotz aller Unsicherheit zu einer groben Bewertung einer neuen Therapiemethode zu gelangen?

In der evidenzbasierten Medizin geht es nicht immer um Nutzen, Kosten oder ähnliches. Im ersten Schritt geht es immer auch um Sicherheit – gerade bei invasiven, nebenwirkungsträchtigen Behandlungsmethoden.

Die zentrale Frage ist hierbei, welches Risiko schwererer oder gar tödlicher Komplikationen zu erwarten ist, wenn eine neue Therapie erstmals angewendet wird. Zur Beantwortung dieser Frage reicht oft die Evidenzstufe 4, also Fallserien ohne Vergleichsgruppe, weil man regelhaft annehmen kann, dass ohne invasive Behandlung auch (nahezu) keine Komplikationen auftreten. Fallserien sind sehr einfache Studiendesigns, deren Bewertung ohne komplizierte Checklisten auskommt. Zu achten ist vor allem darauf, dass die Fallserie auch wirklich alle konsekutiv behandelten Personen und möglichst vollständige Nachuntersuchungen umfasst.

Was aber bedeutet es, wenn eine Klinik stolz berichtet, in einer Fallserie von N PatientInnen seien keinerlei Komplikationen aufgetreten? Weder in Pressemittteilungen noch in den meisten wissenschaftlichen Publikationen wird zu einer Null-Ereignis-Rate ein Konfidenzintervall angegeben. Allein das (obere) 95%-Konfidenzintervall kann aber beschreiben, welche Komplikationsrate noch im Bereich des Möglichen liegt. Die obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls ist also der zentrale Sicherheitsparameter, weil sich hiermit abschätzen lässt, wie hoch mit hoher statistischer

Wahrscheinlichkeit die wahre Komplikationsrate maximal liegt. Um ein nicht angegebenes 95%-Konfidenzintervall selbst zu berechnen, müsste man eigentlich statistische Methoden oder Hilfsmittel für eine eigene Berechnung bemühen. Es gibt aber eine sehr hilfreiche Faustregel, die einem diese Arbeit erspart.

Hanley, ein kanadischer Statistiker, fand vor fast 50 Jahren heraus, dass für Null-Ereignis-Raten die obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls einfach geschätzt werden kann, indem man die Zahl 3 durch die Anzahl der behandelten PatientInnen dividiert [1]. Die Formel $3 / N$ trifft die obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls sehr genau, sofern die Fallzahl N größer als 30 ist [2]. In der nachfolgenden Tabelle ist dies für drei Situationen beispielhaft dargestellt:

DREI BEISPIELSSITUATIONEN

Fallzahl N (Anzahl komplikationslos behandelter PatientInnen)	Oberes 95%-Konfidenzintervall (geschätzt mittels Hanleys Dreierregel)
30	$3 / 30 = 10\%$
100	$3 / 100 = 3\%$
300	$3 / 300 = 1\%$

Wenn also bislang erst 30 Personen die neue Behandlung erhalten haben, ohne dass Komplikationen aufgetreten sind, so bedeutet dies, dass das wahre Komplikationsrisiko immer noch bis an die 10 % heranreichen könnte. Will man aus Gründen der Sicherheit nur eine Komplikationsrate von unter 5 % akzeptieren, so

müssen mindestens 60 PatientInnen ohne Komplikation therapiert worden sein (denn $3 / 60 = 0,05$).

Zum Teil wurden bislang aus genau diesem Grund Fallserien von etwa 30 bis 60 PatientInnen durchgeführt, um hiermit die CE-Zertifizierung neuer Medizinprodukte zu erreichen. Beispielsweise reichte für den europäischen Marktzugang des magnetischen Ösophagus-Sphinkters (bei gastroösophagealer Reflux-Erkrankung) eine Fallserie mit 44 PatientInnen [3]. Die Zulassungsstudie für ein implantierbares Linksherzunterstützungssystem erforderte 2014 eine Fallzahl von $N = 50$ [4]. Und für den kabellosen intrakardialen Herzschrittmacher reichte sogar eine Fallserie mit $N = 33$ für die Zertifizierung aus [5].

Nicht präzise genug ist Hanleys Dreierregel, wenn deutlich weniger als 20 PatientInnen behandelt wurden. Es dürfte aber auch ganz ohne Mathematik klar sein, dass eine Serie von 10 erfolgreichen Behandlungen unzureichend für Aussagen zur Sicherheit ist. Gar nicht anwendbar ist die Dreierregel, wenn es nicht wie erhofft Null, sondern doch eine (oder sogar mehr als eine) Komplikation gegeben hat. Hier muss man die klassische Statistik bemühen.

Sogar wenn Ereignisse im gleichen Patienten immer wieder auftreten, dann aber nicht mehr auftreten, lässt sich die Dreierregel anwenden. Wenn beispielsweise eine Patientin mit Epilepsie früher maximal einen Monat anfallsfrei war, dann kann man mit hoher Wahrscheinlichkeit eine dauerhafte Anfallsfreiheit annehmen, wenn die Patientin nach Beginn einer neuen Therapie mindestens über die 3-fache Zeitdauer, hier also drei Monate lang, anfallsfrei war [6]. Selbstver-



ständig erlaubt die Dreierregel auch hier nur eine grobe Abschätzung, die im Einzelfall anhand individueller Prognosefaktoren angepasst werden muss. Da für eine Fahrerlaubnis ein 5%iges Restrisiko zu hoch wäre, wird jedoch in der Praxis üblicherweise unabhängig von der initialen Anfallsfrequenz der Epilepsie eine mindestens 12-monatige Anfallsfreiheit vorausgesetzt [7].

Insgesamt ist Hanleys Dreierregel ein sehr einfaches, aber verlässliches und vielseitig anwendbares Werkzeug. Zwar gewährt die Faustregel „3 geteilt durch N gleich Sicherheit“ keine 100%ige, sondern nur eine 95%ige

Sicherheit. Dies ist aber immer noch deutlich besser, als dass man dem Paragraph 3 des Kölschen Grundgesetzes vertraut: „Et hätt noch immer joot jejeange.“ ■

PROF. DR. MED. STEFAN SAUERLAND

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

Im Mediapark 8, D-50670 Köln

Tel: 0221 / 356 85 - 359

E-Mail: stefan.sauerland@iqwig.de

Literatur:

1. Hanley JA, Lippman-Hand A: If nothing goes wrong, is everything all right? Interpreting zero numerators. JAMA 1983; 249: 1743-5.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6827763/>
2. Eypasch E, Lefering R, Kum CK, Troidl H: Probability of adverse events that have not yet occurred: a statistical reminder. BMJ 1995; 311: 619-20.
<https://doi.org/10.1136/bmj.311.7005.619>
3. Bonavina L, DeMeester T, Fockens P, et al.: Laparoscopic sphincter augmentation device eliminates reflux symptoms and normalizes esophageal acid exposure: one- and 2-year results of a feasibility trial. Ann Surg 2010; 252: 857-62.
<https://doi.org/10.1097/sla.0b013e3181fd879b>
4. Netuka I, Sood P, Pya Y, et al.: Fully magnetically levitated left ventricular assist system for treating advanced HF: a multicenter study. J Am Coll Cardiol 2015; 66: 2579-2589.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.09.083>
5. Reddy VY, Knops RE, Sperzel J, et al.: Permanent leadless cardiac pacing: results of the LEADLESS trial. Circulation 2014; 129: 1466-71.
<https://doi.org/10.1161/circulationaha.113.006987>
6. Westover MB, Cormier J, Bianchi MT, et al.: Revising the "Rule of Three" for inferring seizure freedom. Epilepsia 2012; 53: 368-76.
<https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03355.x>
7. Gube M, Ell W, Schiefer J, Kraus T: Beurteilung der Kraftfahreignung bei Epilepsie. Dtsch Arztebl Int 2010; 107: 217-23.
<https://doi.org/10.3238/arztebl.2010.0217>

