

EbM-Splitter 5

Der Forest Plot

Die Ergebnisse systematischer Übersichtsarbeiten werden gewöhnlich in einem sog. Forest Plot dargestellt, in dem sowohl die Ergebnisse der Einzelstudien als auch der Meta-Analyse, d. h. der statistischen Zusammenfassung der Einzelergebnisse, enthalten sind. Es gibt verschiedene Varianten eines Forest Plots. Im Folgenden wird anhand eines zahnmedizinischen Beispiels auf die in Cochrane-Reviews (siehe EbM-Splitter „Die Cochrane Library“) verwendete Version eingegangen.

Im Cochrane-Review zur gesteuerten Geweberegeneration bei parodontalen, vertikalen Knocheneinbrüchen wurde in einer Post-hoc-Analyse untersucht, ob die Anzahl von Zähnen mit weniger als 2 mm Attachmentgewinn (= kein Therapieerfolg) durch die gesteuerte Geweberegeneration (*guided tissue regeneration*, GTR) im Vergleich zu einer Standardbehandlung (nur Lappenoperation) reduziert werden kann [5]. In den zur Beantwortung dieser Frage vorhandenen vier Studien [1, 2, 4, 6] wurde pro teilnehmendem Patient ein Zahn untersucht. Das Ergebnis dieser Meta-Analyse ist in Abbildung 1 in Form eines Forest Plots dargestellt. (Die Abbildung wurde der Cochrane Library, Ausgabe III/2001, entnommen.)

“Ein Bild sagt mehr als tausend Worte.“

Deutsches Sprichwort

Im linken Teil der Abbildung ist für jede Einzelstudie die Anzahl der Ereignisse ohne Therapieerfolg („n“) und die Anzahl von Zähnen („N“) in der GTR-Gruppe („Expt“) und Standardgruppe („Ctrl“) aufgelistet. In der Studie von *Mayfield* [4] beispielsweise haben in der GTR-Gruppe 10 von 18 Zähnen einen Attachmentgewinn von weniger als 2 mm. Alle Berechnungen in der Meta-Analyse basieren auf diesen vier Angaben pro Studie, d. h. mit den angegebenen Werten kann jeder Leser eines Cochrane Reviews (theoretisch) eine Re-Analyse der Daten durchführen. Zwar könnten diese Angaben auch in einer separaten Tabelle aufgelistet werden; durch die Integration in den Forest Plot ist jedoch die komplette Information direkt verfügbar. Anhand der Zahlen werden einige Unterschiede zwischen den Studien deutlich. Die Multicenterstudie von *Tonetti* [6] ist mit Abstand die größte Studie in der Meta-Analyse; unter den anderen, vergleichbar großen Studien sind in der Studie von *Mayfield* [4] erheblich mehr Ereignisse mit ausbleibendem Therapieerfolg (Attachmentgewinn < 2 mm) eingetreten. Insgesamt betrachtet scheint unter der Standardbehandlung häufiger ein fehlender Behandlungserfolg eingetreten zu sein.

Im Forest Plot ist auf der horizontalen Achse der Behandlungseffekt abgetragen. In der Meta-Analyse wurde zur Beurteilung des Behandlungseffekts das relative Risiko (RR) verwendet, d. h. das Verhältnis der Wahrscheinlichkeit für einen fehlenden Therapieerfolg in der GTR-Gruppe im Vergleich zur Standardbehandlung. Ein Wert von 1 bedeutet, dass es keinen Unterschied zwischen den beiden Behandlungsformen bezüglich der Verbesserung des Attachmentgewinns von 2 mm oder mehr gibt. Dieser Nulleffekt ist im Forest Plot als vertikale Linie dargestellt. Ein relatives Risiko kleiner als 1 bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit für einen Attachmentgewinn < 2 mm in der GTR-Gruppe niedriger ist als in der Standardgruppe, d. h. dass ein Therapieversagen bei der gesteuerten Geweberegeneration seltener eintritt als bei der Standardbehandlung. Entsprechend bedeutet ein relatives Risiko größer als 1, dass die Standardbehandlung besser ist als die GTR. Diese

Unterscheidung findet man in den Bezeichnungen „Favours treatment“ und „Favours control“ unter der x-Achsenbeschriftung wieder. Falls in einer Meta-Analyse ein positives Ereignis untersucht wird, ändern sich die Beschriftungen entsprechend.

Das relative Risiko kann Werte zwischen Null und plus unendlich annehmen. Diese extremen Werte treten allerdings nur in der unrealistischen Situation ein, dass die Wahrscheinlichkeit für ein Therapieversagen entweder unter GTR oder der Standardbehandlung auf Null gesenkt werden kann. Behandlungsunterschiede, die im relativen Risiko zu Werten kleiner als 0,1 oder größer als 10 führen, treten nur sehr selten auf.

Den Werten von Null bis Eins kommt die gleiche Bedeutung zu wie den Werten von Eins bis plus unendlich. So ist beispielsweise ein relatives Risiko von 0,2 bzw. 5 in analoger Weise zu interpretieren: eine Abnahme des Risikos auf ein Fünftel bzw. eine Verfünffachung im Risiko. Damit der Forest Plot nicht von Werten größer als Eins dominiert wird, ist die horizontale Achse in Abbildung 1 auf einer logarithmischen Skala abgetragen. Auf dieser Skala sind die Werte 0,2 und 5 gleich weit vom Nulleffekt entfernt.

Die Ergebnisse der Einzelstudien werden im Forest Plot durch den geschätzten Behandlungseffekt (hier: relatives Risiko) mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall dargestellt. Das gefüllte Rechteck entspricht dem geschätzten relativen Risiko, die horizontale Linie entspricht dem 95%-Konfidenzintervall; die entsprechenden Zahlenwerte findet man auf der rechten Seite des Forest Plots unter der Überschrift „RR(95% CI Fixed)“. Jedes Konfidenzintervall (CI) gibt einen Bereich von plausiblen Werten für den einer Studie zugrundeliegenden wahren, aber unbekanntem Behandlungseffekt wieder. Falls der Nulleffekt, d. h. ein relatives Risiko von Eins, nicht im Konfidenzintervall enthalten ist, bedeutet dies einen Unterschied in der Wirksamkeit der beiden Behandlungen. In der Multizenterstudie von *Tonetti* [6] ist das geschätzte relative Risiko 0,49, was einer Halbierung im Risiko entspricht. Das 95%-Konfidenzintervall liegt vollständig unterhalb des Nulleffekts (d. h. links von der neutralen Linie), so dass in dieser Studie die Wirksamkeit der GTR gezeigt werden konnte. In den anderen drei Studien ist der Nulleffekt im Konfidenzintervall enthalten, so daß in diesen Einzelstudien nicht auf eine Wirksamkeit der GTR geschlossen werden konnte.

In der Meta-Analyse wird ein gewichteter Mittelwert aus den Ergebnissen der Einzelstudien gebildet, wobei Studien, die eine präzisere Schätzung des Therapieeffekts liefern, ein größeres Gewicht gegeben wird. Die einzelnen Methoden der Meta-Analyse, insbesondere Fixed- oder Random-Effects-Modell, unterscheiden sich lediglich darin, welche Art von Gewichtung verwendet wird. Auf die unterschiedlichen Methoden der Meta-Analyse kann an dieser Stelle nicht eingegangen werden. In Abbildung 1 wurde eine Gewichtung mittels der Mantel-Haenszel-Methode [3] durchgeführt; die resultierende Gewichtung ist in der Spalte „Weight %“ enthalten. Des weiteren gibt die Größe der gefüllten Rechtecke die Gewichtung der Einzelstudien wieder. Der mittlere Behandlungseffekt wird größtenteils durch die Studien von *Mayfield* [4] und *Tonetti* [6] beeinflusst, die ein Gewicht von 26,9% bzw. 57,7% erhalten. Für die Mantel-Haenszel-Methode kann der mittlere Behandlungseffekt (mittleres relatives Risiko) direkt aus den Spalten „Weight %“ und „RR“ berechnet werden: $0,069 \cdot 0,25 + 0,085 \cdot 0,10 + 0,269 \cdot 1,01 + 0,577 \cdot 0,49 = 0,58$.

Der mittlere Behandlungseffekt mit 95%-Konfidenzintervall ist in Abbildung 1 als Raute dargestellt. Die Raute liegt symmetrisch um das mittlere relative Risiko, d. h. die obere und untere Spitze der Raute entsprechen dem mittleren Behandlungseffekt; die rechte und linke Seite der Raute entsprechen den Grenzen des Konfidenzintervalls. Das 95%-Konfidenzintervall des mittleren Behandlungseffekts liegt vollständig unterhalb des

Nulleffekts (RR=1). Anhand der Meta-Analyse kann somit auf einen positiven Effekt der gesteuerten Geweberegeneration bei vertikalen Knochentaschen bezüglich des Attachmentgewinns von mehr als 2 mm geschlossen werden.

Die Aussagekraft dieses Ergebnisses wird allerdings dadurch abgeschwächt, dass diese Analyse post hoc durchgeführt wurde. In dem Cochrane Review wurde erst eine Analyse anhand der Einteilung des Attachmentgewinns in Werte kleiner bzw. größer 2 mm durchgeführt, nachdem für das Hauptzielkriterium (Attachmentgewinn in mm) ein positiver Effekt gezeigt wurde; des weiteren ist nicht klar, warum ein Trennpunkt von 2 mm gewählt wurde. Für das Hauptzielkriterium wurde im Durchschnitt ein um 1,1 mm größerer Attachmentgewinn unter GTR im Vergleich zur Standardbehandlung beobachtet. Ob dieser Unterschied klinisch relevant ist, mag dahingestellt bleiben.

Literatur

1. Cortellini, P., Pini Prato, G., Tonetti, M.S.: Periodontal regeneration of human intrabony defects with titanium reinforced membranes. A controlled clinical trial. *J Periodontol* 66, 797 (1995).
2. Cortellini, P., Pini Prato, G., Tonetti, M.S.: Periodontal regeneration of human intrabony defects with bioresorbable membranes. A controlled clinical trial. *J Periodontol* 67, 217 (1996).
3. Greenland, S., Robins, J.M.: Estimation of a common effect parameter from sparse follow-up data. *Biometrics* 41, 55 (1985).
4. Mayfield, L., Söderholm, G., Hallström, H., Kullendorff, B., Edwardsson, S., Bratthall, G., Brägger, U., Attström, R.: Guided tissue regeneration for the treatment of intraosseous defects using a bioresorbable membrane. A controlled clinical study. *J Clin Periodontol* 25, 585 (1998).
5. Needleman, I.G., Giedrys-Leeper, E., Tucker, R.J., Worthington, H.V.: Guided tissue regeneration for periodontal infra-bony defects (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2, CD001724. (2001).
6. Tonetti, M.S., Cortellini, P., Suvan, J.E., Adriaens, P., Baldi, C., Dubravec, D., Fonzar, A., Fourmouzis, I., Magnani, C., Muller-Campanile, V., Patroni, S., Sanz, M., Vangsted, T., Zabalegui, I., Pini Prato, G., Lang, N.P.: Generalizability of the added benefits of guided tissue regeneration in the treatment of deep intrabony defects. Evaluation in a multi-center randomized controlled clinical trial. *J Periodontol* 69, 1183 (1998).

Guido Schwarzer, Freiburg
Jens C. Türp, Freiburg / Basel
Gerd Antes, Freiburg

Abbildungslegende

Abbildung 1: Forest Plot zur Meta-Analyse. Zielkriterium „Attachmentgewinn < 2 mm“ [5]