Universitätsklinikum Ulm

Zentrum für Chirurgie

Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie

Ärztliche Direktorin: Prof. Dr. med. Doris Henne-Bruns

Validität von Systematischen Reviews der Cochrane Collaboration

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Carla Brögger

Geboren in Wuppertal

Vorgelegt 2014

Amtierender Dekan: Prof. Dr. rer. nat. T. Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. F. Porzsolt

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. M. Weiß

Tag der Promotion: 15.01.2016

Meiner Familie in Dankbarkeit gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis I

Abkürzungsverzeichnis III

1. Einleitung 1

1.1 Übersichtsartikel 1

1.2 Cochrane Collaborationj 3

1.3 Leitlinienentwicklung 4

1.4 Fragestellung der Dissertation 7

2. Material und Methoden 8

2.1 Aufbau der Studie 8

2.2 Usability of Scientific Publication (USP) – Katalog 21

3. Ergebnisse 24

3.1 USP – Auswertungen der Studien 24

3.1.1 Studien aus Review Nummer 4 24

3.1.1.1 Combined antiretroviral treatment and heterosexual transmission of HIV – 1: cross sectional and prospective cohort study 24

3.1.1.2 HeterosexualHIV – 1 transmission after initiation of antiretroviral therapy: a prospective cohort analysis 27

3.1.1.3 Is the reduction of HIV transmission risk while prescribed antiretroviral therapy (ARVT) different for men and women? Results from discordant couples in Rwanda and Zambia. 29

3.1.2 Studien aus Review Nummer 5 29

3.1.2.1 Prospecttive Comparison of Arthroscopy and Arthrocentesis for Temporomandibular Joint Disorders 29

3.1.2.2 Improvement of pain and function after arthroscopy and arthrocentesis of the temporomandibular joint: a comparative study 31

3.1.3 Studien aus Review Nummer 11 33

3.1.3.1 Failure of Metronidazol to prevent preterm Delivery Among Pregnant Women with asymptomatic Trichomonas vaginalis Infection 33

3.1.3.2 Trichomonas infection in pregnancy-does it affect perinatal outcome… 42

3.1.4 Studien aus Review Nummer 15 35
3.1.4.1 Topical imiquimod can reverse vulvar intraepithelial neoplasia: a randomised, double – blinded study 35
3.1.4.2 Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod..... 37
3.1.5 Studie aus Review Nummer 16 39
3.1.5.1 Human Botulism immune globulin for the treatment of infant botulism . 39
3.1.6 Studien aus Review Nummer 20 41
3.1.6.1 A randomized clinical trial of combination chemotherapy with and without low – molecular – weight heparin in small cell lung cancer 41
3.1.6.2 Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study 43
3.1.6.3 The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy 45
3.1.6.4 Rationale and design of prospect – conko 004: a prospective randomized trial of simultaneous pancreatic cancer treatment with enoxaparin and chemotherapy 47
3.1.6.5 Subcutaneous Heparin Treatment increases survival in small cell lung cancer 49
3.1.7 Studie aus Review Nummer 24 51
3.1.7.1 A double – blind, randomized, placebo – controlled trial of macrolide in the treatment of chronic rhinosinusitis 51
3.1.8 Studie aus Review Nummer 26 53
3.1.8.1 A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults 53

3.2 Tabellarische Darstellung der USP – Analyse ____ 55
3.3 Graphische Darstellungen der USP - Analyse ____ 56

4. Diskussion 68

5. Zusammenfassung 72

6. Literaturverzeichnis 74

7. Danksagung 78

8. Lebenslauf 79

Abkürzungsverzeichnis

ART:	Antiretrovirale Therapie
AWMF:	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaft
CC:	Cochrane Collaboration
CDHS:	Colorado Department of Human Services
CRG:	Cochrane Review Group
CRs:	Cochrane Reviews
DELBI:	Deutsches Leitlinienbewertungsinstrument
FDA:	Office of Orphan Products Development
LMWH:	Low Molecular Weight Heparin
SCLC:	Small Cell Lung Cancer
USP:	Usability of Scientific Publication

1. Einleitung

1.1 Übersichtsartikel

Die Zahl der wissenschaftlichen Publikation hat im Laufe der letzten Jahre stark zugenommen. Im Jahr 1987 wurden 361 000 neue Publikationen in der Literaturbank PubMed gezählt, 1997 waren es bereits 448 000 und 2007 zählte man 766 000 neue Publikationen. Dadurch ist es für die Nutzer dieser Informationen kaum möglich sich umfassend und aktuell über ein bestimmtes Themengebiet zu informieren. Aus diesem Grund werden Übersichtsarbeiten angefertigt.
Es werden vier verschiedene Arten von Übersichtsarbeiten unterschieden [20].

1. Der traditionelle, narrative Review:

Der traditionelle Review ist eine qualitative Zusammenfassung einzelner Studien. Er ist gut geeignet um sich einen schnellen und eher breiten Überblick zu verschaffen. Ein Autor (oder Autorenteam) beschreibt auf der Basis der ihm bekannten Literatur den aktuellen Stand des Wissens. Solche Artikel unterliegen einer Selektion der Literatur durch den Autor und sind somit oft subjektiv geprägt und unsystematisch.

2. Gepoolte Reanalyse:

Von gepoolten Reanalysen spricht man wenn Originaldaten einzelner Studien quantitativ zusammengefasst und gemeinsam Ausgewertet werden. Die Autoren einbezogener Studien stellen hierfür Individualdaten bereit. Diese Individualdaten werden dann zu einer gemeinsamen Datenbank zusammengefasst und nach festgelegten Kriterien evaluiert.

3. Metaanalyse publizierter Daten:

Ähnlich den systematischen Übersichtsarbeiten werden hier die Ergebnisse der Studien zusätzlich mit Hilfe von statistischen Methoden quantitativ zusammengefasst und gepoolte Effektschätzer berechnet.

4. Systematische Übersichtsarbeiten:

Nach Anwendung vorher definierter Ein- und Ausschlusskriterien werden alle publizierten Studien zu einem bestimmten Thema berücksichtigt. Bedeutende Informationen sollen systematisch herausgefiltert werden. Die Qualität der eingeschlossenen Veröffentlichungen wird beurteilt und eventuell auftretende Unterschiede in den Ergebnissen einzelner Studien werden ergründet.

Die Ergebnisse jeder eingebrachten Studie werden aufgezeigt und nach zuvor definierten Kriterien wie Studiendesign und Rekrutierungsmethode beurteilt [20].

Tab. 1: Wenn Ergebnisse von Einzelstudien unübersichtlich oder inkonsistenz sind, werden Zusammenfassungen angefertigt. Sollten Einzelstudien zu einem bestimmten Thema aufgrund einer zu geringen Fallzahl keine statistische Power aufweisen, können Zusammenfassungen ebenfalls eingesetzt werden, um Zusammenhänge zu untersuchen. Darstellung der möglichen Zusammenfassungen von Publikationen zu Einzelstudien. Auszüge aus [20].

	Narrativer Review	Gepoolte Reanalysen	Metaanalyse publizierter Daten	Systematische Übersichtsarbeiten
Erstellung eines detaillierten Studienprotokolls und Auswerteplans	-	+	+	+
Literaturrecherche geeigneter Studien nach a priori definierten Ein- und Ausschlusskriterien	-	+	+	+
quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse (Berechnung gepoolter Schätzung, Untersuchung der Herterogenität, Sensivitätsanalysen)	-	+	+	-
Analyse von Individualdaten	-	+	-	-
gemeinsames Studienprotokoll der Einzelstudie und prospektiv geplante Auswertung	-	-	-	-

Große Zeitschriften veröffentlichen heute Übersichtsartikel meist nur noch dann, wenn sie systematisch erstellt wurden, also eine systematische Literatursuche beinhalten [20].

1.2 Cochrane Collaboration

Die Cochrane Collaboration ist eine internationale gemeinnützige Organisation, welche zum Ziel hat, aktuelle medizinische Informationen und deren Evidenz zu therapeutischen Fragen der Allgemeinheit zu Verfügung zu stellen. Es soll den verschiedenen medizinischem Fachpersonal helfen, Entscheidungen zu treffen und die Aufklärung von Patienten und deren Beratung erleichtern. Dies wird vor allem durch die Erstellung, Aktualisierung und Verbreitung systematischer Übersichtsarbeiten, die so genannten Cochrane Reviews erreicht. Gegründet wurde die Cochrane Collaboration 1993 und nach dem britischen Epidemiologen Sir Archibald Leman Cochrane benannt.

Cochrane Reviews werden in der Cochrane Database of Systematic Reviews veröffentlicht. Diese wird von der Cochrane Database erstellt.

52 international besetzte Cochrane Review Groups erstellen und aktualisieren regelmäßig die systematischen Übersichtsarbeiten. Diese Gruppen bestehen größtenteils aus Forschern, Ärzten, Mitarbeitern im Gesundheitswesen und Patienten aus aller Welt. Alle Mitglieder der Gruppe haben ein Interesse daran, dass verlässliche und aktuelle Erkenntnisse in Bezug auf Prävention, Behandlung und Rehabilitation bestimmter Gesundheitsprobleme oder Problemgebiete zusammengefasst werden. So entsteht ein für alle zugänglicher Überblick über das aktuell vorhandene Wissen zum jeweiligen Thema.

Ein Redaktionsteam (Editorial Team) übernimmt (für jeweils ein Teilgebiet) die Koordination über die Erstellung und die Aktualisierung der Cochrane Reviews, zudem kontrollieren sie die Einhaltung der hohen Qualitätsstandards der Cochrane Collaboration. Die Reviews entstehen formal und strukturell standardisiert. Das Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions ist ein umfassendes Methodenhandbuch und beinhaltet Einschluss- und Ausschlusskriterien für die jeweiligen Studien eines Cochrane Reviews.

Das Handbuch teilt sich in drei Teile:

Teil 1: Einleitung zu Cochrane-Übersichtsarbeiten (Planung, Erstellung, Updating, Inhalt einer Übersichtsarbeit oder eines Protokolls).
Teil 2: Allgemeine methodische Richtlinien (Fragestellung, Auswahlkriterien, Literatursuche, Datensammlung, Verzerrungen, Datenanalyse, Präsentation und Interpretation der Ergebnisse).
Teil 3: Betrachtet Themen, die zusätzlich relevant sein können (unerwünschte Ereignisse, Metaanalysen mit vom Standard abweichenden Studiendesigns, individuelle Patientendaten) [5].

1.3 Leitlinienentwicklung

Sytematische Reviews sind wesentlicher Bestandteil bei der Definition medizinischer Standards und bei der Entwicklung von S2- und S3- Leitlinien im Rahmen der formalen Evidenzrecherche [13].

Leitlinien werden in drei Entwicklungsstufen klassifiziert (S1-S3), wobei S3 die höchste Qualitätstufe der Entwicklungsmethodik ist. Dies geschieht nach dem System der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaft (AWMF).

S1: ein informeller Konsens wurde von einer Expertengruppe erarbeitet

S2: es hat eine formale Konsensfindung (S2k) oder eine systematische „Evidenz“-Recherche (S2e) stattgefunden

S3: : Leitlinie mit zusätzlichen/allen Elementen einer systematischen Entwicklung. (Logik-, Entscheidungs- und „Outcome“-Analyse, Bewertung der klinischen Relevanz wissenschaftlicher Studien und regelmäßige Überprüfung)

Knapp 70% aller Leitlinien der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften sind S1-Leitlinien. Die methodische Qualität einer S3-Leitlinie ist jedoch höher einzusschätzen als die einer S2- oder S1- Leitlinie [13].

Leitlinien sollen und können zur besseren Gesundheitsversorgung beitragen [14]. Der Erfolg von Leitlinien hängt nicht nur von der methodischen Qualität ab, sondern auch von Themenwahl (Bedarf), Verbreitung, Umsetzung (Implementierung) und insbesondere von Auswirkungen auf Strukturen, Prozesse und Ergebnisse der Gesundheitsversorgung. An Letzterem müssen sie sich messen lassen.

Um die Glaubwürdigkeit und Nachvollziehbarkeit der Leitlinien und dadurch die Akzeptanz und die Umsetzung der Leitlinien durch die Anwender zu optimieren, ist ein stringentes und transparentes Vorgehen bei der Leitlinienerstellung sinnvoll [14]. Für die Sicherstellung und Darlegung der Qualität der einzelnen Leitlinien und der Qualität des AWMF-Leitlinienregisters insgesamt hat die AWMF ein Regelwerk entwickelt. [3] Das AWMF-Regelwerk ist die Leitlinie zur Erstellung und Publikation aktueller und hochwertiger Leitlinien der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften im AWMF-Leitlinienregister. Den Kern des Regelwerks bildet das Deutsche Leitlinienbewertungsinstrument (DELBI) [14]. DELBI ist eine Orientierungshilfe für die Leitlinienautoren. Hiermit lässt sich sicherstellen, dass ihre Leitlinien international gültigen methodischen Standards genügen.



Abb.1: Phasen im Leben einer Leitlinie: Umsetzung der Kriterien des Deutschen Leitlinienbewertungsinstrumentes (DELBI-Kriterien) [13].

Im Teil 2 des Handbuches der Cochrane Collaboration wird im Abschnitt Eligibility criteria keine Forderung nach einer expliziten Bewertung der Validität erhoben. Die Bestätigung der Validität ist eines der bedeutensten Kriterien, die eine Studie zu erfüllen hat. Die Validität liegt in zwei Ausprägungen vor, der internen Validität und der externen Validität. Unter den Wissenschaftlern wird der internen Validität wesentlich mehr Bedeutung als der externen Validität zugemessen. Daraus erklärt sich die Bedeutung, die den randomisierten Studien zugemessen wird. Dieses Verständnis ist in der Anleitung der Cochrane Collaboration reflektiert, die besagen, dass randomisierte Studien für den Einschluss in einen Review zu präferieren sind. Randomisation ist ein bedeutendes aber eben nur eines von vielen Kriterien, die erfüllt sein müssen, um die interne Validität einer Studie zu steigern [19]. Siehe Kapitel 5.5 des Cochrane Handbook for Systematic Reviews Defining types of study.

Da die Cochrane Collaboration hohe Anforderungen an die Qualität einzelner Studien stellt, stellt sich die Frage, ob diese geforderte Qualität tatsächlich eingehalten wird, wenn keine explizierte Überprüfung der internen Validität der eingeschlossenen Studien gefordert wird.

1.4 Fragestellung der Dissertation

In der Arbeitsgruppe Klinische Ökonomik wurden verschiedene Projekte durchgeführt, in welchen die interne Validität von Studien anhand eines Katalogs von elf Fragen überprüft wurde. Für den internen Gebrauch haben wir einen Katalog, Usability of Scientific Publications (USP), erstellt und validiert, der die bedeutendsten Kriterien prüft, die in der Evidenzbasierten Medizin zur Bestätigung der internen Validität gefordert werden.

In der vorliegenden Arbeit möchte ich die Validität von Cochrane Reviews prüfen. Dazu habe ich die interne Validität jener Studien untersucht, mit welchen eine positive Aussage des Cochrane Reviews im Wesentlichen unterstützt wurde.

2. Material und Methoden

2.1 Aufbau der Studie

Ab März 2011 wurden 100 konsekutiv publizierte Reviews aus der Cochrane Database identifiziert.

Aus diesen 100 Reviews wurden 27 Reviews identifiziert, die ein eindeutig positives oder möglicherweise positives Ergebnis berichteten.

In drei der 27 Reviews wurden keine Analysen durchgeführt und in einem Review eine narrative Analyse. Diese vier Reviews wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen.

In einem weiteren Review bestätigte der Forest Plot einen signifikanten Unterschied, obwohl keine der elf eingeschlossenen Studien diesen signifikanten Unterschied bestätigte.

In diesen 27 Reviews wurden bis zu 16 Vergleiche, bis zu 48 Outcomes und bis zu 205 verschiedene Subgruppen beschrieben.

In der folgenden Tabelle sind die 27 Reviews dargestellt.

Tab 2: In dieser Tabelle sind alle Cochrane Reviews mit positivem oder möglicherweise positivem Ergebnis aufgelistet. Diese 27 Reviews wurden im Rahmen einer Validitätsprüfung zufällig aus der Cochrane Database ab März 2011 ausgewählt.

Nummer	Review	Cochrane Database
1	Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma	2011 May 11;(5):CD003137
2	Antibiotic prophylaxis for transrectal prostate biopsy	2011 May 11;(5):CD006576
3	Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in patients with cancer	2011 Apr 13;(4):CD006649
4	Antiretroviral therapy for prevention of HIV transmission in HIV-discordant couples	2011 May 11;(5):CD009153
5	Arthroscopy for temporomandibular disorders	2011 May 11;(5):CD006385
6	Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis	2011 Apr 13;(4):CD001081
7	Combination inhaled steroid and long-acting beta(2)-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease	2011 Mar 16;(3):CD008532
8	Consumer-oriented interventions for evidence-based prescribing and medicines use: an overview of systematic reviews	2011 May 11;(5):CD007768
9	Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults	2011 Mar 16;(3):CD007938
10	Interventions for the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer: chemotherapy	2011 Apr 13;(4):CD006386

Nummer	Review	Cochrane Database
11	Interventions for trichomoniasis in pregnancy	2011 May 11;(5):CD000220
12	Interventions targeted at women to encourage the uptake of cervical screening	2011 May 11;(5):CD002834
13	Intratympanic gentamicin for Ménière's disease or syndrome	2011 Mar 16;(3):CD008234
14	Intravesical Bacillus Calmette-Guérin versus epirubicin for Ta and T1 bladder cancer	2011 May 11;(5):CD006885
15	Medical interventions for high grade vulval intraepithelial neoplasia	2011 Apr 13;(4):CD007924
16	Medical treatment for botulism	2011 Mar 16;(3):CD008123
17	Mental practice for treating upper extremity deficits in individuals with hemiparesis after stroke	2011 May 11;(5):CD005950
18	Motivational interviewing for substance abuse	2011 May 11;(5):CD008063
19	Oral vaccines for preventing cholera	2011 Mar 16;(3):CD008603
20	Parenteral anticoagulation in patients with cancer who have no therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation	2011 Apr 13;(4):CD006652
21	Pharmacological treatment for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in children with comorbid tic disorders	2011 Apr 13;(4):CD007990
22	Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease	2011 May 11;(5):CD002309
23	Progestin-only contraceptives: effects on weight	2011 Apr 13;(4):CD007990

Nummer	Review	Cochrane Database
24	Systemic antibiotics for chronic rhinosinusitis without nasal polyps in adults	2011 May 11;(5):CD008233
25	Treatment for sialorrhea (excessive saliva) in people with motor neuron disease/amyotrophic lateral sclerosis	2011 May 11;(5):CD006981
26	Vaccination for preventing postherpetic neuralgia	2011 Mar 16;(3):CD007795
27	Workplace interventions for treatment of occupational asthma	2011 May 11;(5):CD006308

Im nächsten Schritt wurden die Anzahl der Vergleiche (z.B. verschiedene Behandlungen), die Anzahl der Outcomes (z.B. 3-Jahres Überlebensrate, 5-Jahres Überlebensrate) und die Anzahl der Subgroup Titles in den einzelnen Reviews gezählt und in einer Tabelle zusammengefasst. Unter Subgroup Titles werden u.a. die verschiedenen Therapiekombinationen oder die unterschiedlichen Merkmale einzelner Studienteilnehmer beschrieben.

Zur Veranschaulichung: Im Review Nr. 4: Antiretroviral therapy for prevention of HIV transmission in HIV-discordant couples [2], werden 5 Vergleiche, 1 Outcome und 7 Subgroup Titles beschrieben.

Vergleiche:

1. Treated with ART vs Not Treated with ART (IR)
2. Treated with ART vs Not Treated with ART (IR, sensitivity)
3. Treated with ART vs Not Treated with ART (< 200, 200-349, and ≥350 CD4 Cells/µL Subgroup Analysis)
4. Treated with ART vs Not Treated with ART (Female/Male Subgroup Analysis
5. Treated with ART vs Not Treated with ART (Subgroup Analysis: Low-/Middle-Income vs High- income)

Outcomes:

1. Incident HIV Infection

Subgroup Titles:

1. Less than 200 CD4
2. 200-350 CD4
3. More than 350 CD4
4. Female Index Case
5. Male Index Case
6. Low/Middle Income Country
7. High Income Country

Tab.2: In dieser Tabelle werden die genaue Anzahl der angestellten Vergleiche, die Anzahl der Outcomes und die Anzahl der Subgroup Titles der einzelnen Cochrane Reviews dargestellt. Die Reviews stammen aus der Cochrane Database und wurden im Rahmen einer Validitätsprüfung zufällig ab März 2011 ausgewählt.

Review-nummer	**Anzahl Vergleiche**	**Anzahl Outcomes**	**Anzahl Subgroup Titles**
1	3	39	72
2	9	36	40
3	2	6	0
4	5	1	7
5	3	6	6
6	2	6	24
7	2	17	7
8	-	-	-
9	3	13	29
10	4	23	131
11	1	5	0
12	14	19	22
13	-	-	-
14	7	9	17
15	1	9	0
16	1	9	0
17	6	12	8
18	4	9	13
19	10	48	205
20	1	6	0
21	-	-	-
22	6	39	75
23	16	40	9
24	1	3	0
25	-	-	-
26	3	4	0
27	3	19	37

Wegen des enormen Aufwandes konnten nicht alle 27 Reviews analysiert werden. Es galt eine Auswahl zu treffen.
Die unterschiedlichen Metaanalysen sind nicht einfach zu vergleichen, weil in einigen Fällen Odds Ratio, Hazard Ratio, Mean Difference oder Risk Ratio, verwendet werden. Zudem beinhalten diese Reviews bis zu 205 unterschiedliche Subgroup Titles und bis zu 48 verschieden Outcomes (Review Nr. 19 aus Tab. 2).
Diese große Zahl an Variablen erschwert eine übersichtliche Darstellung.
In vier Reviews werden entweder keine Analyse (Review Nr. 13, 21, 25 aus Tab.2) oder nur narrative Analyse (Review Nr. 8 aus Tab.2) durchgeführt. Diese Reviews wurden für die weitere Analyse ausgeschlossen.

Tab.3 In dieser Tabelle sind die vier Reviews dargestellt, die für die weitere Analyse aus den 27 ausgewählten Reviews ausgeschlossen sind, da hier teilweise keine Analyse oder nur eine narrative Analyse durchgeführt wurde. Die 27 Reviews wurden im Rahmen einer Validitätsprüfung zufällig ab März 2011 aus der Cochrane Database ausgewählt.

Review-nummer	Anzahl Vergleiche	Anzahl Outcomes	Anzahl Subgroup Titles
8	-	-	-
13	-	-	-
21	-	-	-
25	-	-	-

Aus den 23 verbleibenden Reviews haben wir die Reviews mit der geringsten Zahl an Variablen ausgewählt, d.h. die maximal 10 Vergleiche, maximal 10 Outcomes und maximal 10 Subgroup Titles beinhalten.
Diese Auswahlkriterien treffen auf 9 Reviews zu (Nummer 3, 4, 5, 11, 15, 16, 20, 24 und 26 aus Tab. 2).
Bei diesen 9 ausgewählten Reviews wurde Review Nr. 3 ausgeschlossen, weil zwar in der Synopse der 11 Studien ein signifikant positives Ergebnis resultierte (Überlebensrate nach drei Monaten), allerdings in keiner der einzelnen Studien ein signifikantes Ergebnis berichtet wird. Dieser Review ist besonders interessant und wird in der Diskussion berücksichtigt, ohne dass die Validität der eingeschlossenen Studie geprüft wurde, weil ein negatives Ergebnis einer Studie auf zu viele Ursachen zurückgeführtwerden kann, die im Rahmen dieses Projektes nicht prüfbar sind.

Tab 4: In dieser Tabelle sind alle acht Reviews dargestellt, die die von mir aufgestellten Kriterien, d.h. maximal zehn Vergleiche, maximal zehn Outcomes und maximal zehn Subgroup Titles erfüllen. Sie stammen aus zufällig ausgewählten Reviews der Cochrane Database ab März 2011. Dies erfolgte im Rahmen einer Validitätsprüfung.

Reviewnummer	**Review**
4	Antiretroviral therapy for prevention of HIV transmission in HIV-discordant couples
5	Arthroscopy for temporomandibular disorders
11	Interventions for trichomoniasis in pregnancy
15	Medical interventions for high grade vulval intraepithelial neoplasia
16	Medical treatment for botulism
20	Parenteral anticoagulation in patients with cancer who have no therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation
24	Systemic antibiotics for chronic rhinosinusitis without nasal polyps in adults
26	Vaccination for preventing postherpetic neuralgia

Aus den verbleibenden 8 Reviews werden jeweils die Studien, die einen signifkanten Unterschied bestätigten (N=17), identifiziert und nach der USP- Strategie analysiert. Zwei dieser 17 Studien waren nicht veröffentlicht, so dass diese beiden in der Analyse weiter nicht berücksichtigt werden konnten.

Aus Review Nummer 4:

Studie Nr. 1: Combined antiretroviral treatment and heterosexual transmission of HIV-1: cross sectional and prospective cohort study [6].

Studie Nr. 2: Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy: a prospective cohort analysis [7].

Studie Nr. 3: Is the reduction of HIV transmission risk while prescribed antiretroviral therapy (ARVT) different for men and women? Results from discordant couples in Rwanda and Zambia.
Diese Studie wurde weiter nicht veröffentlicht, so dass sie in der weiteren Anaylse nicht berücksichtigt wird.

Aus Review Nummer 5:

Studie Nr. 4: Prospective Comparison of Arthroscopy and Arthrocen tesis for Temporomandibular Joint Disorders [8].

Studie Nr. 5: Improvement of pain and function after arthroscopy and arthrocentesis of the temporomandibular joint: a comparative study [9].

Aus Review Nummer 11:

Studie Nr. 6: Failure Of Metronidazole To Prevent Preterm Delivery Among Pregnant Women With Asymptomatic Trichomonas Vaginalis Infection [11].

Studie Nr. 7: Trichomonas infection in pregnancy--does it affect perinatal outcome?
Hier wurden nur Daten veröffentlicht, nicht die gesamte Studie, so dass sie in der weiteren Analyse nicht berücksichtigt wird. [22].

Aus Review Nummer 15:

Studie Nr. 8: Topical imiquimod can reverse vulvar intraepithelial neoplasia: A randomised, double-blinded study [16].

Studie Nr. 9: Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod: Seven years median follow-up of a randomized clinical trial [24].

Aus Review Nummer 16:

Studie Nr. 10: Human Botulism Immune Globulin for the Treatment of Infant Botulism [4].

Aus Review Nummer 20:

Studie Nr. 11: A randomized clinical trial of combination chemotherapy with and without low-molecular-weight heparin in small cell lung cancer [1].

Studie Nr. 12: Low Molecular Weight Heparin, Therapy With Dalteparin, and Survival in Advanced Cancer: The Fragmin Advanced Malignancy Outcome Study (FAMOUS) [10].

Studie Nr. 13: The Effect of Low Molecular Weight Heparin on Survival in Patients With Advanced Malignancy [12].

Studie Nr. 14: Rationale and design of PROSPECT-CONKO 004: a prospective, randomized trial of simultaneous pancreatic cancer treatment with enoxaparin and chemotherapy [21].

Studie Nr. 15: Subcutaneous Heparin Treatment Increases Survival in Small Cell Lung Cancer [15].

Aus Review Nummer 24:

Studie Nr. 16: A Double-Blind, Randomized, Placebo- Controlled Trial of Macrolide in the Treatment of Chronic Rhinosinusitis [25].

Aus Review Nummer 26:

Studie Nr. 17: A Vaccine to Prevent Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in Older Adults [17].

Tab. 5: Diese Tabelle zeigt die Nummerierung der analysierten 17 Studien, welche die aufgestellten Kriterien (maximal zehn Outcomes, maximal zehn Subgroup Titles und maximal zehn Vergleiche) erfüllen und zur Validitätsprüfung geeignet sind. Die Studien stammen aus zufällig ausgewählten Cochrane Reviews der Cochrane Database ab März 2011 im Rahmen einer Validitätsprüfung.

Studien	**Nummer**
Combined antiretroviral treatment and heterosexual transmission of HIV – 1: cross sectional and prospective cohort study	**1**
HeterosexualHIV – 1 transmission after initiation of antiretroviral therapy: a prospective cohort analysis	**2**
Is the reduction of HIV transmission risk while prescribed antiretroviral therapy (ARVT) different for men and women? (fehlt)	**3**
Prospecttive Comparison of Arthroscopy and Arthrocentesis for Temporomandibular Joint Disorders	**4**
Improvement of pain and function after arthroscopy and arthrocentesis of the temporomandibular joint: a comparative study	**5**
Failure of Metronidazol to prevent preterm Delivery Among Pregnant Women with asymptomatic Trichomonas vaginalis Infection	**6**
Trichomonas infection in pregnancy--does it affect perinatal outcome? (fehlt)	**7**
Topical imiquimod can reverse vulvar intraepithelial neoplasia: a randomised, double – blinded study	**8**
Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod	**9**
Human Botulism immune globulin for the treatment of infant botulism	**10**
A randomized clinical trial of combination chemotherapy with and without low – molecular – weight heparin in small cell lung cancer	**11**
Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study	**12**
The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy	**13**
Rationale and design of prospect – conko 004: a prospective randomized trial of simultaneous pancreatic cancer treatment with enoxaparin and chemotherapy	**14**
Subcutaneous heparin treatment increases survival in small cell lung cancer	**15**

Studien	**Nummer**
A double – blind, randomized, placebo – controlled trial of macrolide in the treatment of chronic rhinosinusitis	**16**
A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults	**17**

2.2 Usability of Scientific Publication (USP) – Katalog

Die Validität der ausgewählten Studien wurden mithilfe des USP – Katalogs analysiert. Dieser umfasst insgesamt elf Fragen und zwei Werturteile. Jedes vollständig erfüllte Kriterium wurde einheitlich mit einem Punkt und jedes teilweise erfüllte Kriterium mit 0,5 Punkten bewertet. Somit konnten maximal 11 Validitätspunkte erreicht werden. Studien mit einer Punktzahl von 9 – 11 wurden als valide, Studien mit einer Punktzahl von 6 – 8,5 als eingeschränkt valide und Studien mit weniger als 6 als nicht valide eingestuft.

Werden Fragen aus dem Katalog mit Ja beantwortet, erfolgt keine weitere Erläuterung. Sollte eine Frage mit einem Nein oder einem Möglicherweise bzw. Fraglich beantwortet werden, wird eine kurze Erläuterung aufgeführt.

Im Anschluss an die ausführliche analytische Auswertung erfolgt eine tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse.

Der Usability of Scientific Publications (USP) - Katalog stellt sich folgendermaßen dar:

Tab. 6: In der Tabelle wir der Usability of Scientific Publications (USP) – Katalog mit seinen möglichen Antworten dargestellt. Er dient zur Überprüfung der internen Validität und besteht aus 11 Fragen. Da der Katalog ein festes Instrument zur Validitätsüberprüfung ist, sind die Fragen nicht ins Deutsche übersetzt worden [19].

#	**Question**	**Answers**
1a	Study question clearly stated?	Ja, Nein, Fraglich
1b	If not see page/paragraph/lines...	...
1c	Are adequate endpoints selected to answer the study question?	Ja, Nein, Fraglich
2a	Design appropriate to answer study question?	Ja, Nein, Fraglich
2b	If not appropiate, why?	...
2c	Can design be used in a confirmatory study?	Ja, Nein, Fraglich
2d	If not, why?	...
3a	Risk profiles of the study populations similar?	Ja, Nein, Fraglich
3b	If not, why?	...
4a	Allocation to study group concealed?	Ja, Nein, Fraglich
4b	If not, why?	...
5a	Doctors and patients continuously blinded?	Ja, Nein, Fraglich
5b	If not, why?	...
6a	Follow up long enough to detect endpoints?	Ja, Nein, Fraglich
6b	If not, why?	...
7a	All patients included in reported results?	Ja, Nein, Fraglich
7b	If not, why?	...

#	**Question**	**Answers**
8a	Adequate statistics?	Ja, Nein, Fraglich
8b	If not, why?	...
9a	Results influenced by conflicting interests?	Ja, Nein, Fraglich
9b	If possible, why?	...
10a	Validity of report acceptable?	Ja, Nein, Fraglich
10b	If not, why?	...
11	Desccribed effect clinically relevant?	Ja, Nein, Fraglich

3. Ergebnisse

3.1 USP – Auswertungen der Studien

Im Folgenden werden die einzelnen Studien aus den jeweiligen Reviews mit Hilfe des USP – Katalogs analysiert.

3.1.1 Studien aus Review Nummer 4:

3.1.1.1 Combined antiretroviral treatment and heterosexual transmission of HIV – 1: cross sectional and prospective cohort study [6]

1a Study question clearly stated?

Fraglich

1b If not see page/paragraph/lines...

Die Fragestellung an sich ist schon problematisch, da die Antworten mit Unsichherheit behaftet sind, weil es sich um eine sehr intime und diskrete Fragestellung handelt. Zudem kann die Richtigkeit der Antwort nicht überprüft werden.

1c Are adequate endpoints selected to answer the study question?

HIV Infektion als Endpunkt akzeptabel, allerdings ist dies von zu vielen anderen Faktoren auch noch abhängig, z.B. vom Sexualverhalten des Non – Index Partners.

2a Design appropriate to answer study question?

Fraglich

2b If not appropiate, why?

Das Studiendesign gibt vor, dass der Non – Index Partner während der Studie ausschließlich eine heterosexuelle Beziehung zum Index – Partner hat. Dieses ist allerdings schwer zu überprüfen und birgt somit Unsicherheit.

2c Can design be used in a confirmatory study?

Fraglich

2d If not, why?

Wie zuvor schon erwähnt, stellt das Sexualverhalten des Non – Index Partners ein Risiko dar und ist zudem nicht zu überprüfen. Die Angaben sind somit nicht verlässlich.

3a Risk profiles of the study populations similar?

Nein

3b If not, why?

Dies ist schwer zu beurteilen, da einzelne Störfaktoren/Variablen wie z.B. ungeschützter Geschlechtsverkehr, wechselnde Geschlechtspartner etc. sehr ungleichmäßig verteilt sind.

4a Allocation to study group concealed?

Nein

4b If not, why?

Weil es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt

5a Doctors and patients continuously blinded?

Nein

5b If not, why?

Es handelt sich nicht um eine verblindete Studie

6a Follow up long enough to detect endpoints?

Nein

6b If not, why?

Der Endpunkt, die HIV Infektion, hängt zu sehr von nichtzukontrollierenden Faktoren ab und ist somit nicht aussagekräftig.

7a All patients included in reported results?

Ja

7b If not, why?

X

8a Adequate statistics?

Nein

8b If not, why?

Eine multivariate Analyse wäre in diesem Fall sinnvoller gewesen.

9a Results influenced by conflicting interests?

Möglich

9b If possible, why?

Die Studie wurde von der pharmazeutischen Industrie unterstützt.

10a Validity of report acceptable?

Nicht valide.

10b If not, why?

Die Studie erhält 3,5 von möglichen 11 Punkten und ist somit nicht valide.

Die Verlässlichkeit der Berichterstattung ist sehr eingeschränkt. Zudem werden verschiedene Variablen nicht quantifiziert.

11 Desccribed effect clinically relevant?

Ja

3.1.1.2 Heterosexual HIV – 1 transmission after initiation of antiretroviral therapy: a prospective cohort analysis [7]

1a Study question clearly stated?

Nein

1b If not see page/paragraph/lines...

Die Fragestellung ist nicht klar definiert.

1c Are adequate endpoints selected to answer the study question?

Fraglich

2a Design appropriate to answer study question?

Nein

2b If not appropiate, why?

Die Patienten waren ursprünglich in eine ganz andere Präventionsstudie eingeschlossen mit einer ganz anderen Fragestellung.

2c Can design be used in a confirmatory study?

Nein

2d If not, why?

Die Patienten waren ursprünglich in eine ganz andere Präventionsstudie eingeschlossen mit einer ganz anderen Fragestellung.

3a Risk profiles of the study populations similar?

Nein

3b If not, why?

Dies ist schwer zu beurteilen, da einzelne Störfaktoren/Variablen wie z.B. ungeschützter Geschlechtsverkehr, wechselnde Geschlechtspartner etc. sehr ungleichmäßig verteilt sind.

4a Allocation to study group concealed?

Nein

4b If not, why?

Weil es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

5a Doctors and patients continuously blinded?

Nein

5b If not, why?

Es handelt sich nicht um eine verblindete Studie.

6a Follow up long enough to detect endpoints?

Fraglich

6b If not, why?

Der Endpunkt, die HIV Infektion, hängt zu sehr von nicht zu kontrollierenden Faktoren ab und ist somit nicht aussagekräftig.

7a All patients included in reported results?

Ja

7b If not, why?

X

8a Adequate statistics?

Nein

8b If not, why?

Eine multivariate Analyse wäre in diesem Fall sinnvoller gewesen.

9a Results influenced by conflicting interests?

Möglich

9b If possible, why?

Die Studie wurde von der pharmazeutischen Industrie unterstützt.

10a Validity of report acceptable?

Nein

10b If not, why?

Die Studie erhält 2,5 von möglichen 11 Punkten und ist somit nicht valide. Die Verlässlichkeit der Berichterstattung ist sehr eingeschränkt. Zudem werden verschiedene Variablen nicht quantifiziert.

11 Desccribed effect clinically relevant?

Ja

3.1.1.3. Is the reduction of HIV transmission risk while prescribed antiretroviral therapy (ARVT) different for men and women? Results from discordant couples in Rwanda and Zambia [23]

Paper fehlt und wird in der weiteren Analyse nicht berücksichtigt.

3.1.2 Studien aus Review Nummer 5

3.1.2.1 Prospecttive Comparison of Arthroscopy and Arthrocentesis for Temporomandibular Joint Disorders [8]

1a Study question clearly stated?

Ja

1b If not see page/paragraph/lines...

X

1c Are adequate endpoints selected to answer the study question?

Ja

2a Design appropriate to answer study question?

Ja

2b If not appropiate, why?

X

2c Can design be used in a confirmatory study?

Ja

2d If not, why?

X

3a Risk profiles of the study populations similar?

Ja

3b If not, why?

X

4a Allocation to study group concealed?

Ja

4b If not, why?

X

5a Doctors and patients continuously blinded?

Nein

5b If not, why?

Es handelt sich um eine prospektive Interventionsstudie, d.h. die Patienten wissen vermutlich, welche Operation vorgenommen wird, da diese an unterschiedlichen Orten stattfindet. Allerdings werden hierzu keine genauen Angaben gemacht. Die Ärzte sind sicher nicht verblindet.

6a Follow up long enough to detect endpoints?

Ja.

6b If not, why?

X

7a All patients included in reported results?

Ja

7b If not, why?

X

8a Adequate statistics?

Ja

8b If not, why?

X

9a Results influenced by conflicting interests?

Fraglich

9b If possible, why?

Hierzu wurden keine Angaben gemacht.

10a Validity of report acceptable?

Valide

10b If not, why?

X

11 Desccribed effect clinically relevant?

Ja, da sich die beiden Interventionen durch zeitlichen und finanziellen Aufwand stark unterscheiden. Zudem ist die Arthrozentese weniger invasiv und damit weniger belastend für den Patienten.

3.1.2.2 Improvement of pain and function after arthroscopy and arthrocentesis of the temporomandibular joint: a comparative study [9]

1a Study question clearly stated?

Ja

1b If not see page/paragraph/lines...

X

1c Are adequate endpoints selected to answer the study question?

Ja

2a Design appropriate to answer study question?

Ja

2b If not appropiate, why?

X

2c Can design be used in a confirmatory study?

Ja

2d If not, why?

X

3a Risk profiles of the study populations similar?

Ja

3b If not, why?

X

4a Allocation to study group concealed?

Ja

4b If not, why?

X

5a Doctors and patients continuously blinded?

Nein

5b If not, why?

Es handelt sich bei den Interventionen um invasive Eingriffe. Es ist also davon auszugehen, dass sowohl der Arzt als auch der Patient über den Eingriff informiert ist.

6a Follow up long enough to detect endpoints?

Ja

6b If not, why?

X

7a All patients included in reported results?

Ja

7b If not, why?

X

8a Adequate statistics?

Ja

8b If not, why?

X

9a Results influenced by conflicting interests?

Fraglich

9b If possible, why?

Hierzu wurden keine Angaben gemacht.

10a Validity of report acceptable?

Ja

10b If not, why?

X

11 Desccribed effect clinically relevant?

Ja, da sich die beiden Interventionen durch zeitlichen und finanziellen Aufwand stark voneinander unterscheiden. Zudem ist die Arthrozentese weniger invasiv und damit weniger belastend für den Patienten.

3.1.3 Studien aus Review Nummer 11

3.1.3.1 Failure of Metronidazol to prevent preterm Delivery Among Pregnant Women with asymptomatic Trichomonas vaginalis Infection [11]

1a Study question clearly stated?

Ja.

1b If not see page/paragraph/lines...

X

1c Are adequate endpoints selected to answer the study question?

Ja

2a Design appropriate to answer study question?

Ja

2b If not appropiate, why?

X

2c Can design be used in a confirmatory study?

Ja

2d If not, why?

X

3a Risk profiles of the study populations similar?

Ja

3b If not, why?

X

4a Allocation to study group concealed?

Ja

4b If not, why?

X

5a Doctors and patients continuously blinded?

Ja

5b If not, why?

X

6a Follow up long enough to detect endpoints?

Ja

6b If not, why?

X

7a All patients included in reported results?

Ja

7b If not, why?

X

8a Adequate statistics?

Ja

8b If not, why?

X

9a Results influenced by conflicting interests?

Fraglich

9b If possible, why?

Hierzu wurden keine Angaben gemacht.

10a Validity of report acceptable?

Ja

10b If not, why?

X

11 Desccribed effect clinically relevant?

Ja, da die Studie gezeigt hat, dass eine prophylaktische Gabe von Metronidazol das Risiko einer Frühgeburt bei Schwangeren mit Trichomonas vaginalis Infektionen nicht senkt. Das erspart den betroffenen Frauen die Einnahme eines Medikamentes während der Schwangerschaft.

3.1.3.2 Trichomonas infection in pregnancy--does it affect perinatal outcome? [22]

Paper fehlt und wird in der weiteren Analyse nicht berücksichtigt.

3.1.4 Studien aus Review Nummer 15

3.1.4.1 Topical imiquimod can reverse vulvar intraepithelial neoplasia: a randomised, double – blinded study [16]

1a Study question clearly stated?

Ja

1b If not see page/paragraph/lines...

X

1c Are adequate endpoints selected to answer the study question?

Ja

2a Design appropriate to answer study question?

Ja

2b If not appropiate, why?

X

2c Can design be used in a confirmatory study?

Ja

2d If not, why?

X

3a Risk profiles of the study populations similar?

Ja

3b If not, why?

X

4a Allocation to study group concealed?

Ja

4b If not, why?

X

5a Doctors and patients continuously blinded?

Ja

5b If not, why?

X

6a Follow up long enough to detect endpoints?

Fraglich

6b If not, why?

Gemäß dem Protokoll wurden die Patientinnen 6 und 12 Monate nach Behandlung nochmals vorstellig. Nähere Angaben werden dazu aber nicht gemacht. Demnach gibt es keine Langzeitergebnisse.

7a All patients included in reported results?

Ja

7b If not, why?

X

8a Adequate statistics?

Ja

8b If not, why?

X

9a Results influenced by conflicting interests?

Ja

9b If possible, why?

Das verabreichte Medikament wurde von einem Pharmaunternehmen (3M – Pharma, Minnesota) gesponsert.

10a Validity of report acceptable?

Ja

10b If not, why?

X

11 Desccribed effect clinically relevant?

Ja, da durch eine relativ einfache Maßnahme wie der Verabreichung eines Virostatikums größerer Schaden, wie z.B. die Entstehung eines Karzinoms verhindert werden kann.

3.1.4.2 Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod [24]

1a Study question clearly stated?

Ja

1b If not see page/paragraph/lines...

X

1c Are adequate endpoints selected to answer the study question?

Ja

2a Design appropriate to answer study question?

Ja

2b If not appropiate, why?

X

2c Can design be used in a confirmatory study?

Ja

2d If not, why?

Ja

3a Risk profiles of the study populations similar?

Ja

3b If not, why?

X

4a Allocation to study group concealed?

Fraglich

4b If not, why?

Die Randomisation erfolgte durch das Pharmaunternehmen (3M), welches auch die Medikamente sponserte, so dass dies an einer unvoreingenommenen Randomisation zweifeln lässt.

5a Doctors and patients continuously blinded?

Ja

5b If not, why?

Ja

6a Follow up long enough to detect endpoints?

Fraglich

6b If not, why?

Es erfolgten Follow – ups nach 20 Wochen, nach 7 Monaten und nach 12 Monaten. Es ist fraglich, ob dieser Zeitraum ausreicht um Neoplasien definitiv auszuschließen.

7a All patients included in reported results?

Ja

7b If not, why?

X

8a Adequate statistics?

Ja

8b If not, why?

X

9a Results influenced by conflicting interests?

Ja

9b If possible, why?

Das verabreichte Medikament wurde von einem Pharmaunternehmen (3M–Pharma, Minnesota) gesponsert.

10a Validity of report acceptable?

Valide.

10b If not, why?

X

11 Desccribed effect clinically relevant?

Ja, da durch eine relativ einfache Maßnahme wie der Verabreichung eines Virostatikums größerer Schaden, z.B. die Entstehung eines Karzinoms verhindert werden kann.

3.1.5 Studie aus Review Nummer 16

3.1.5.1 Human Botulism immune globulin for the treatment of infant botulism [4]

1a Study question clearly stated?

Ja

1b If not see page/paragraph/lines...

X

1c Are adequate endpoints selected to answer the study question?

Ja

2a Design appropriate to answer study question?

Ja

2b If not appropiate, why?

X

2c Can design be used in a confirmatory study?

Ja

2d If not, why?

X

3a Risk profiles of the study populations similar?

Ja

3b If not, why?

X

4a Allocation to study group concealed?

Ja

4b If not, why?

X

5a Doctors and patients continuously blinded?

Ja

5b If not, why?

X

6a Follow up long enough to detect endpoints?

Ja

6b If not, why?

X

7a All patients included in reported results?

Ja

7b If not, why?

X

8a Adequate statistics?

Ja

8b If not, why?

X

9a Results influenced by conflicting interests?

Ja

9b If possible, why?

Die Wissenschaftler, die ein Medikament entwickelt haben, welches Botulinumtoxin neutralisieren soll, hatten eine Kooperatidvereinbarung mit dem FDA Office of Orphan Products Development und dem CDHS. Sicherlich haben sie somit ein Interesse daran, dass dieses Medikament auch zur Anwendung kommt.

10a Validity of report acceptable?

Ja

10b If not, why?

X

11 Desccribed effect clinically relevant?

Ja, da das Medikament die Dauer des Krankenhausaufenthaltes reduziert, somit Kosten senkt und die Schwere der Krankheit herabsetzt.

3.1.6 Studien aus Review Nummer 20

3.1.6.1 A randomized clinical trial of combination chemotherapy with and without low – molecular – weight heparin in small cell lung cancer [1]

1a Study question clearly stated?

Ja

1b If not see page/paragraph/lines...

X

1c Are adequate endpoints selected to answer the study question?

Ja

2a Design appropriate to answer study question?

Ja

2b If not appropiate, why?

X

2c Can design be used in a confirmatory study?

Ja

2d If not, why?

X

3a Risk profiles of the study populations similar?

Ja

3b If not, why?

X

4a Allocation to study group concealed?

Ja

4b If not, why?

X

5a Doctors and patients continuously blinded?

Nein.

5b If not, why?

Die Patienten der Studiengruppe, welche zusätzlich zur Chemotherapie ein Niedermolekulares Heparin verabreicht bekamen, wurden geschult, sich dieses selbstständig zu injizieren. Somit waren sie nicht verblindet, sondern wussten zu welcher Gruppe sie gehörten.

6a Follow up long enough to detect endpoints?

Fraglich

6b If not, why?

Wie schon in der Studie erwähnt, wird das LMWH nur für die Dauer der Chemotherapie verabreicht, so dass die Wirkung einer längeren Therapie nicht beurteilt werden kann

7a All patients included in reported results?

Ja.

7b If not, why?

X

8a Adequate statistics?

Ja

8b If not, why?

X

9a Results influenced by conflicting interests?

Nein

9b If possible, why?

X

10a Validity of report acceptable?

Valide

10b If not, why?

X

11 Desccribed effect clinically relevant?

Ja, da das Bronchialkarzinom beim Mann einer der häufigsten bösartigen Tumorerkrankung weltweit ist und die Zahl der Neuerkrankungen steigt.

3.1.6.2 Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS) [10]

1a Study question clearly stated?

Ja

1b If not see page/paragraph/lines...

X

1c Are adequate endpoints selected to answer the study question?

Ja

2a Design appropriate to answer study question?

Ja

2b If not appropiate, why?

X

2c Can design be used in a confirmatory study?

X

2d If not, why?

X

3a Risk profiles of the study populations similar?

Ja

3b If not, why?

X

4a Allocation to study group concealed?

Ja

4b If not, why?

X

5a Doctors and patients continuously blinded?

Ja

5b If not, why?

X

6a Follow up long enough to detect endpoints?

Ja

6b If not, why?

X

7a All patients included in reported results?

Ja

7b If not, why?

X

8a Adequate statistics?

Ja

8b If not, why?

X

9a Results influenced by conflicting interests?

Ja

9b If possible, why?

Da der Autor über $2.000 jährlich bekam, ist von einem finanziellen Interesse auszugehen.

10a Validity of report acceptable?

Valide

10b If not, why?

X

11 Desccribed effect clinically relevant?

Ja, allerdings beschreibt die Studie, dass ein niedermolekulares Heparin, wie hier das verwendete Dalteparin, keinen positiven Einfluss auf das Überleben von Krebspatienten hat. Jedoch zeigt die Studie, dass die Verwendung von niedermolekularem Heparin auch bei Krebspatienten nicht zu schwerwiegenden Komplikationen führt.

3.1.6.3 The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy [12]

1a Study question clearly stated?

Ja

1b If not see page/paragraph/lines...

X

1c Are adequate endpoints selected to answer the study question?

Ja

2a Design appropriate to answer study question?

Ja

2b If not appropiate, why?

X

2c Can design be used in a confirmatory study?

Ja

2d If not, why?

X

3a Risk profiles of the study populations similar?

Nein

3b If not, why?

In der Placebogruppe waren mehr Patienten mit einem Kolorektalem Karzinom (23% zu 12%) und einem Zervixkarzinom (8% zu 1%) zu finden, während in der Interventionsgruppe mehr Patientinnen mit Mammakarzinom (21% zu 12%) eingeteilt waren. Zudem fanden sich in der Placebogruppe weniger Patienten (90% zu 93%), die bereits Metatstasen hatten. Allerdings fanden sich in dieser Gruppe etwas mehr Patienten (10% zu 7%), die bereits ein fortgeschritteneres Tumorstadium aufwiesen.

4a Allocation to study group concealed?

Ja

4b If not, why?

X

5a Doctors and patients continuously blinded?

Ja

5b If not, why?

X

6a Follow up long enough to detect endpoints?

Ja

6b If not, why?

X

7a All patients included in reported results?

Ja

7b If not, why?

X

8a Adequate statistics?

Ja

8b If not, why?

X

9a Results influenced by conflicting interests?

Ja

9b If possible, why?

Die Autoren oder ihre unmittelbaren Familienmitglieder haben ein finanzielles Interesse angegeben. Zudem wurde diese Studie von Sanofi (Paris, Frankreich) unterstützt, so dass man hier von einem Interessenkonflikt ausgehen muss.

10a Validity of report acceptable?

Valide

10b If not, why?

X

11 Desccribed effect clinically relevant?

Ja

3.1.6.4 Rationale and design of prospect – conko 004: a prospective randomized trial of simultaneous pancreatic cancer treatment with enoxaparin and chemotherapy [21]

1a Study question clearly stated?

Ja

1b If not see page/paragraph/lines...

X

1c Are adequate endpoints selected to answer the study question?

Ja

2a Design appropriate to answer study question?

Ja

2b If not appropiate, why?

X

2c Can design be used in a confirmatory study?

Ja

2d If not, why?

X

3a Risk profiles of the study populations similar?

Ja

3b If not, why?

X

4a Allocation to study group concealed?

Ja

4b If not, why?

X

5a Doctors and patients continuously blinded?

Nein

5b If not, why?

Die Studie wurde aktiv kontrolliert (Laborparameter wurden regelmäßig kontrolliert und es erfolgten Dosisanpassungen an die aktuell gemessenen Nierenwerte).

6a Follow up long enough to detect endpoints?

Ja.

6b If not, why?

X

7a All patients included in reported results?

Nein

7b If not, why?

Hierzu wurden keine Angaben gemacht.

8a Adequate statistics?

Nein

8b If not, why?

Bei Veröffentlichung des Papers war die Studie noch nicht abgeschlossen.

9a Results influenced by conflicting interests?

Ja

9b If possible, why?

Die Studie wurde von Sanofi Aventis Deutschland GmbH, Berlin gesponsert.

10a Validity of report acceptable?

Eingesschränkt valide

10b If not, why?

Die Studie erhält 7 von möglichen 11 Punkten und ist somit nur eingeschränkt valide.

11 Desccribed effect clinically relevant?

Ja

3.1.6.5 Subcutaneous Heparin Treatment increases survival in small cell lung cancer [15]

1a Study question clearly stated?

Nein

1b If not see page/paragraph/lines...

Auf Seite 38 am Ende der Einleitung wird die Studienfrage wie folgt gestellt. „To pursue their clinical studies on antico- agulation and SCLC, the "Petites Cellules" Group started, in October 1985**,** a randomized clinical trial (02 PC 85) to test the hypothesis that heparin could modify the course of SCLC favorably.“ Die Studienfrage ist somit nicht ganz klar definiert, da keine genaue Frage gestellt wird, lediglich nach einer Veränderung wird gesucht.

1c Are adequate endpoints selected to answer the study question?

Ja

2a Design appropriate to answer study question?

Nein

2b If not appropiate, why?

Da die Studienfrage nicht ganz klar definiert ist, ist somit auch nicht ganz klar, wie das Studiendesign aufgebaut sein sollte.

2c Can design be used in a confirmatory study?

Fraglich

2d If not, why?

Siehe Frage 2c

3a Risk profiles of the study populations similar?

Ja

3b If not, why?

X

4a Allocation to study group concealed?

Ja

4b If not, why?

X

5a Doctors and patients continuously blinded?

Nein

5b If not, why?

Weder Patienten noch Therapeuten waren verblindet.

6a Follow up long enough to detect endpoints?

Ja

6b If not, why?

X

7a All patients included in reported results?

Ja

7b If not, why?

X

8a Adequate statistics?

Ja

8b If not, why?

X

9a Results influenced by conflicting interests?

Nein

9b If possible, why?

X

10a Validity of report acceptable?

Eingeschränkt valide

10b If not, why?

Die Studie erhält 7,5 von möglichen 11 Punkten und ist somit nur eingeschränkt valide.

11 Desccribed effect clinically relevant?

Ja.

3.1.7 Studie aus Review Nummer 24

3.1.7.1 A double – blind, randomized, placebo – controlled trial of macrolide in the treatment of chronic rhinosinusitis [25]

1a Study question clearly stated?

Ja.

1b If not see page/paragraph/lines...

X

1c Are adequate endpoints selected to answer the study question?

Nein

2a Design appropriate to answer study question?

Nein

2b If not appropiate, why?

Die Behandlung mit dem Makrolid war nur für 12 Wochen angesetzt. Es ist fraglich, ob es nicht sinnvoller gewesen wäre, einen längeren Zeitraum zu wählen um von einer Langzeittherapie zu sprechen.

2c Can design be used in a confirmatory study?

Nein

2d If not, why?

X

3a Risk profiles of the study populations similar?

Ja

3b If not, why?

X

4a Allocation to study group concealed?

Ja

4b If not, why?

X

5a Doctors and patients continuously blinded?

Ja

5b If not, why?

X

6a Follow up long enough to detect endpoints?

Nein

6b If not, why?

Wie schon im Paper erwähnt wurde, waren die berichteten positiven Ergebnisse nicht nachhaltig, d.h. nach weiteren 12 Wochen war der positive Effekt erloschen und die Untersuchungsergebnisse fielen wieder wie vor der medikamentösen Therapie aus.

7a All patients included in reported results?

Ja

7b If not, why?

X

8a Adequate statistics?

Ja

8b If not, why?

X

9a Results influenced by conflicting interests?

Nein

9b If possible, why?

X

10a Validity of report acceptable?

Eingeschränkt valide

10b If not, why?

Die Studie erhält 7 von möglichen 11 Punkten und ist somit nur eingeschränkt valide. Das Ziel der Studie war es zu untersuchen, ob eine Langzeittherapie mit einem Makrolid bei Patienten mit chronischer Rhinosinusitis von Nutzen ist. Von einem positiven Effekt wurde berichtet, allerdings hielt dieser nicht lange an. So zeigten die meisten Patienten 12 Wochen nach Beendigung der Therapie keine signifikante Besserung ihrer Symptome.

11 Desccribed effect clinically relevant?

Ja, aber wie auch in der Studie selbst erwähnt wurde, besteht die Notwendigkeit weitere und vor allem längere Studien bezüglich der klinischen Relevanz durchzuführen.

3.1.8 Studie aus Review Nummer 26

3.1.8.1 A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults [17]

1a Study question clearly stated?

Ja

1b If not see page/paragraph/lines...

X

1c Are adequate endpoints selected to answer the study question?

Ja

2a Design appropriate to answer study question?

Ja

2b If not appropiate, why?

X

2c Can design be used in a confirmatory study?

Ja

2d If not, why?

X

3a Risk profiles of the study populations similar?

Ja

3b If not, why?

X

4a Allocation to study group concealed?

Ja

4b If not, why?

X

5a Doctors and patients continuously blinded?

Ja

5b If not, why?

X

6a Follow up long enough to detect endpoints?

Ja

6b If not, why?

X

7a All patients included in reported results?

Ja

7b If not, why?

X

8a Adequate statistics?

Ja

8b If not, why?

X

9a Results influenced by conflicting interests?

Ja

9b If possible, why?

Der in der Studie verwendetet Impfstoff wurde von einem Pharmaunternehmen gesponsert, welches sicherlich auch Interesse an einem positivem Ergebnis hat. Zudem wurde der Autor durch eben dieses Unternehmen honoriert.

10a Validity of report acceptable?

Valide

10b If not, why?

X

11 Desccribed effect clinically relevant?

Ja

3.2 Tabellarische Darstellung der USP – Analyse

Tab.7: In dieser Tabelle werden die vergebenen Punkte für die Validität dargestellt. Maximal konnten 11 Punkte erreicht werden. Wenn ein Kriterium aus dem Usability of Scientific Publication-Katalog (USP-Katalog) vollständig erfüllt war, wurde 1 Punkt vergeben, wenn es nur eingeschränkt (fraglich) erfüllt war, wurden 0,5 Punkte vergeben. Sollte ein Kriterium gar nicht erfüllt worden sein, wurden 0 Punkte vergeben. Dies erfolgte im Rahmen einer Validitätsprüfung von zufällig ausgewählten Cochrane Reviews der Cochrane Database ab März 2011.

		Usability of Scientific Publication - Frage											**Gesamt-punkt-zahl**
Review Nr.	Studien Nr.	1a	1c	2a	2c	3a	4a	5a	6a	7a	8a	9a	
4	1	0,5	0,5	0,5	0,5	0	0	0	0	1	0	0,5	**3,5/11**
4	2	0	0,5	0	0	0,5	0	0	0,5	1	0	0,5	**2,5/11**
4	3												
5	4	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0,5	**9,5/11**
5	5	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0,5	**9,5/11**
11	6	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0,5	**10,5/11**
11	7												
15	8	1	1	1	1	1	1	1	0,5	1	1	0	**9,5/11**
15	9	1	1	1	1	1	0,5	1	0,5	1	1	0	**9/11**
16	10	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	**10/11**
20	11	1	1	1	1	1	1	0	0,5	1	1	1	**9,5/11**
20	12	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	**10/11**
20	13	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	**9,0/11**
20	14	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	0	**7/11**
20	15	0	1	0	0,5	1	1	0	1	1	1	1	**7,5/11**
24	16	1	0	0	0	1	1	1	0	1	1	1	**7/11**
26	17	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	**10/11**

3.3 Graphische Darstellungen der Usability of Scientific Publication - Analyse

Die analysierten 17 Studien stammen aus den zufällig gewählten acht Reviews der Cochrane Collaboration ab März 2011. Untersucht wurden sie mit Hilfe des Usability of Scientific Publications Fragekatalogs. Den nachfolgenden Abbildungen sind die Analyseergebnisse zu entnehmen.

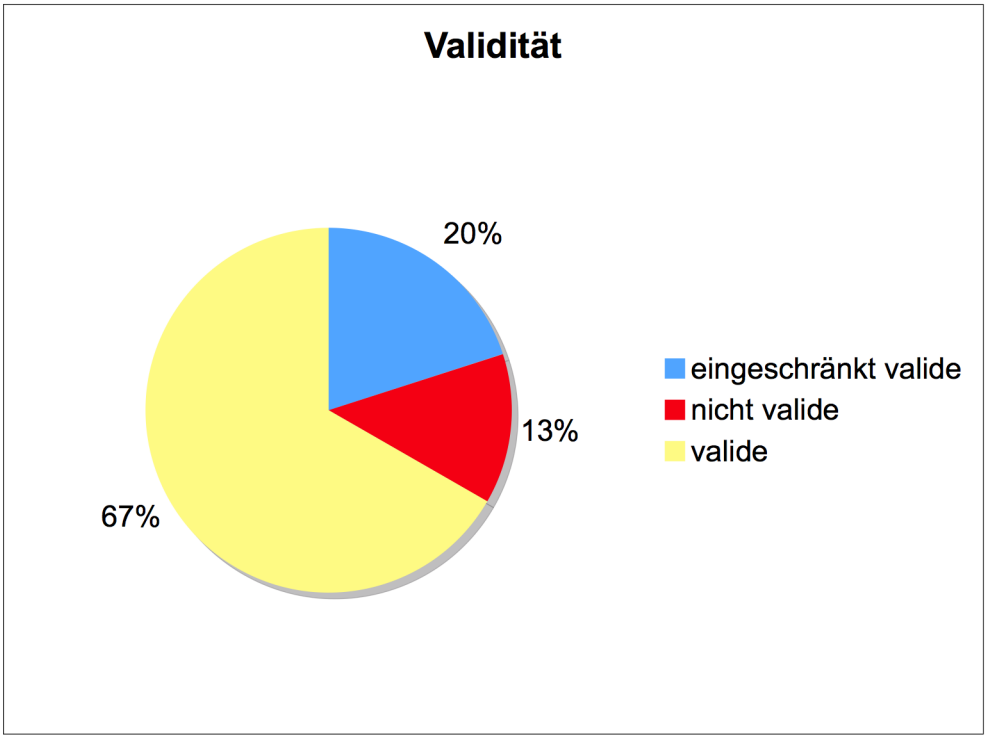

Abb.2: Ausprägung der Validität der 17 Studien. Untersucht wurden die Studien mit Hilfe des Usability of Scientific Publication Katalogs im Rahmen einer Validitätsprüfung von Cochrane Reviews. Die Studien stammen aus acht zufällig gewählten Reviews der Cochrane Collaboration ab März 2011 und erfüllen die aufgestellten Kriterien. (Maximal zehn Vergleiche, maximal zehn Outcomes und maximal zehn Subgroup Titles.)

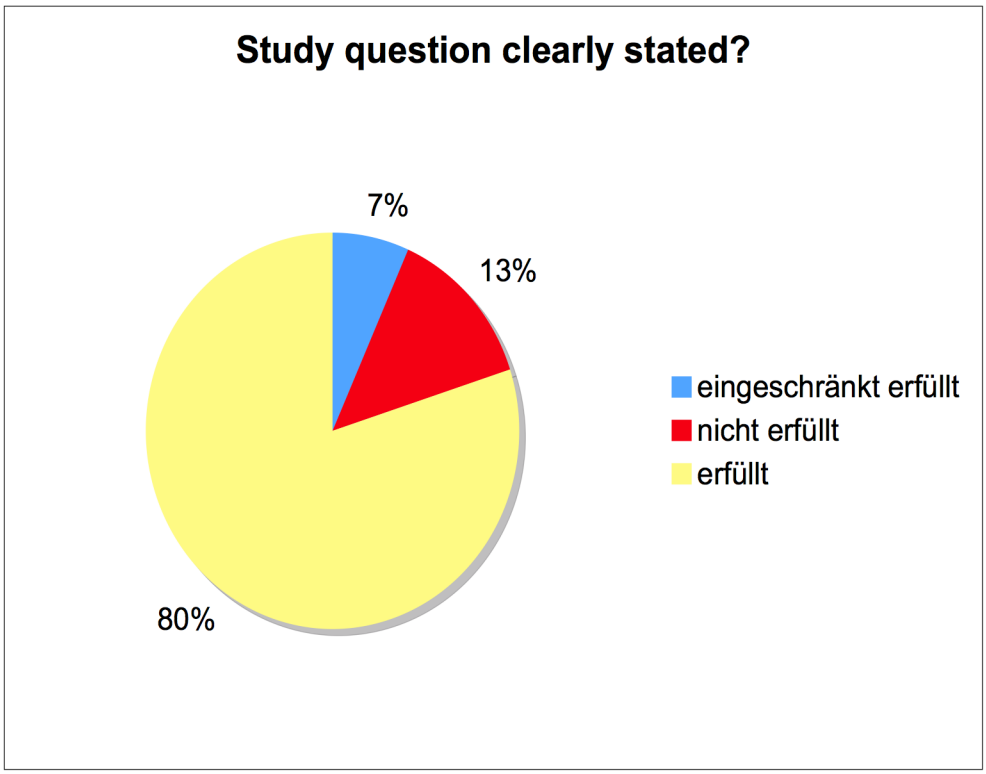

Abb.3: Darstellung des prozentualen Anteils der analysierten 17 Studien, welche zu Beginn der Studie eine klare Studienfrage definiert haben. Untersucht wurden die Studien mit Hilfe des Usability of Scientific Publication Katalogs im Rahmen einer Validitätsprüfung von Cochrane Reviews. Die Studien stammen aus acht zufällig gewählten Reviews der Cochrane Collaboration ab März 2011 und erfüllen die aufgestellten Kriterien. (Maximal zehn Vergleiche, maximal zehn Outcomes und maximal zehn Subgroup Titles.)

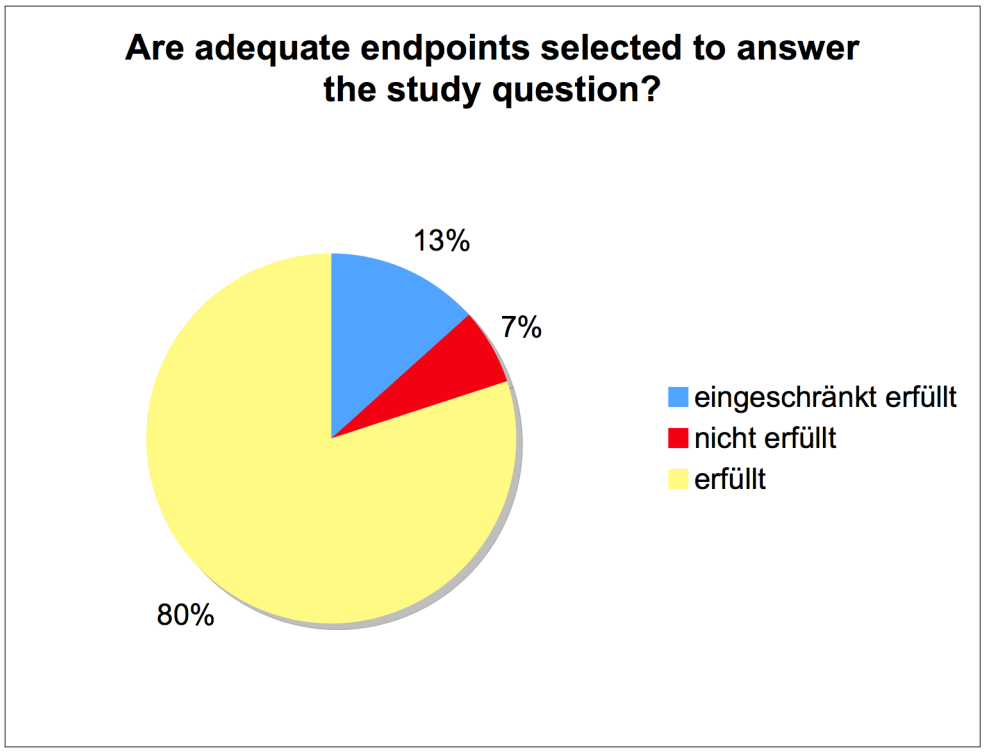

Abb.4: Darstellung des prozentualen Anteils der untersuchten 17 Studien, die einen adäquaten Endpunkt zur Beantwortung der Studienfrage gewählt haben. Untersucht wurden die Studien mit Hilfe des Usability of Scientific Publication Katalogs im Rahmen einer Validitätsprüfung von Cochrane Reviews. Die Studien stammen aus acht zufällig gewählten Reviews der Cochrane Collaboration ab März 2011 und erfüllen die aufgestellten Kriterien. (Maximal zehn Vergleiche, maximal zehn Outcomes und maximal zehn Subgroup Titles.)

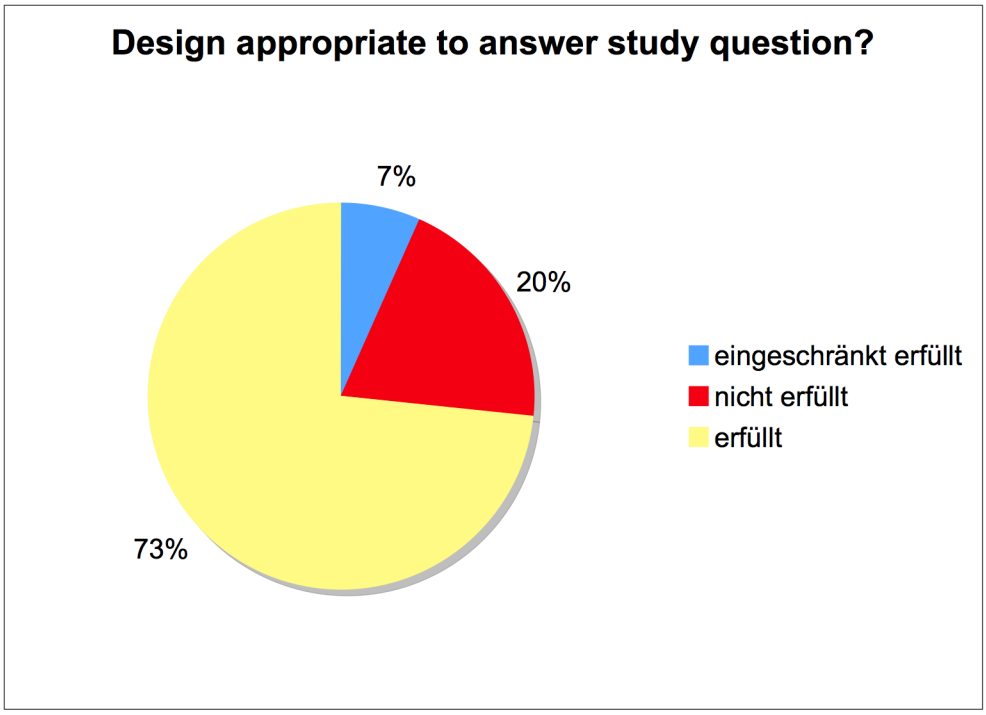

Abb.5: Darstellung des prozentualen Anteils der analysierten 17 Studien, die ein passendes Studiendesign zur Beantwortung der Studienfrage gewählt haben. Untersucht wurden die Studien mit Hilfe des Usability of Scientific Publication Katalogs im Rahmen einer Validitätsprüfung von Cochrane Reviews. Die Studien stammen aus acht zufällig gewählten Reviews der Cochrane Collaboration ab März 2011 und erfüllen die aufgestellten Kriterien. (Maximal zehn Vergleiche, maximal zehn Outcomes und maximal zehn Subgroup Titles.)

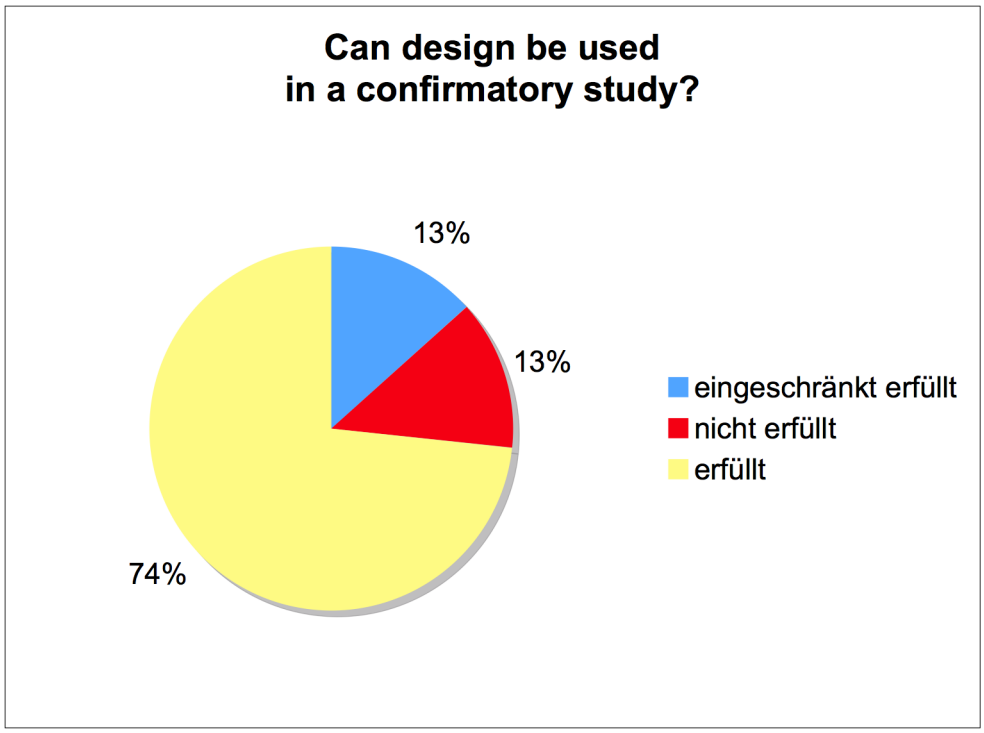

Abb.6: Darstellung des prozentualen Anteils der bearbeiteten 17 Studien, die ein Studiendesign gewählt haben, welches in einer anderen Studie angewendet werden könnte, um das gleiche Ergebis zu reproduzieren. Untersucht wurden die Studien mit Hilfe des Usability of Scientific Publication Katalogs im Rahmen einer Validitätsprüfung von Cochrane Reviews. Die Studien stammen aus acht zufällig gewählten Reviews der Cochrane Collaboration ab März 2011 und erfüllen die aufgestellten Kriterien. (Maximal zehn Vergleiche, maximal zehn Outcomes und maximal zehn Subgroup Titles.)

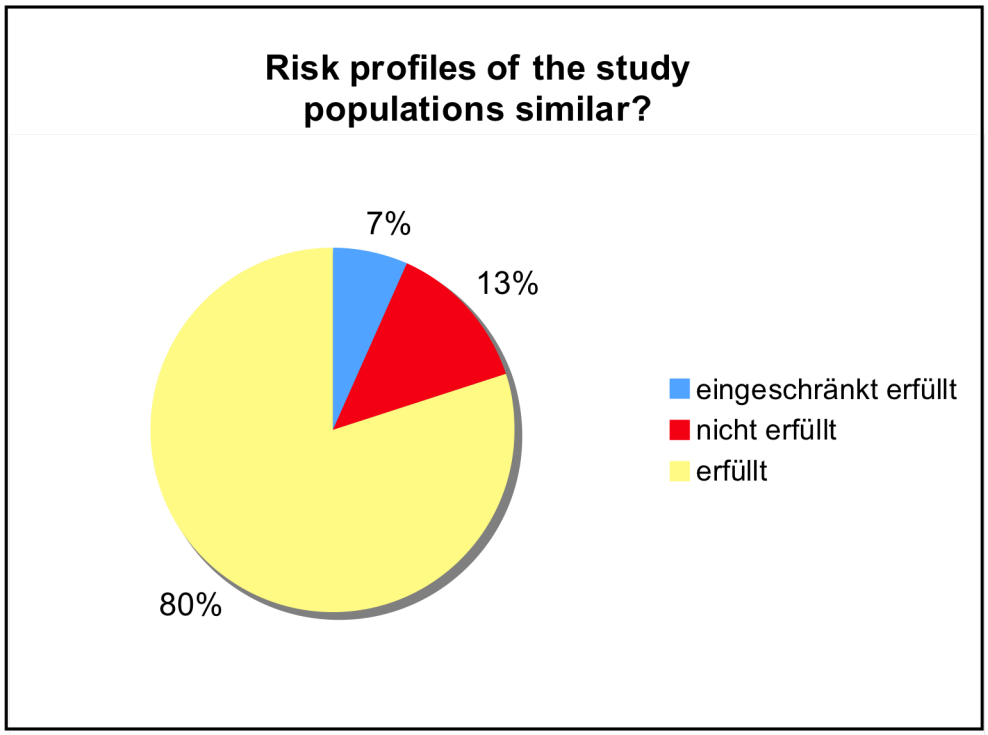

Abb.7: Darstellung des prozentualen Anteils der analysierten 17 Studien, bei denen das Risikoprofil der Studienteilnehmer ähnlich war. Untersucht wurden die Studien mit Hilfe des Usability of Scientific Publication Katalogs im Rahmen einer Validitätsprüfung von Cochrane Reviews. Die Studien stammen aus acht zufällig gewählten Reviews der Cochrane Collaboration ab März 2011 und erfüllen die aufgestellten Kriterien. (Maximal zehn Vergleiche, maximal zehn Outcomes und maximal zehn Subgroup Titles.)

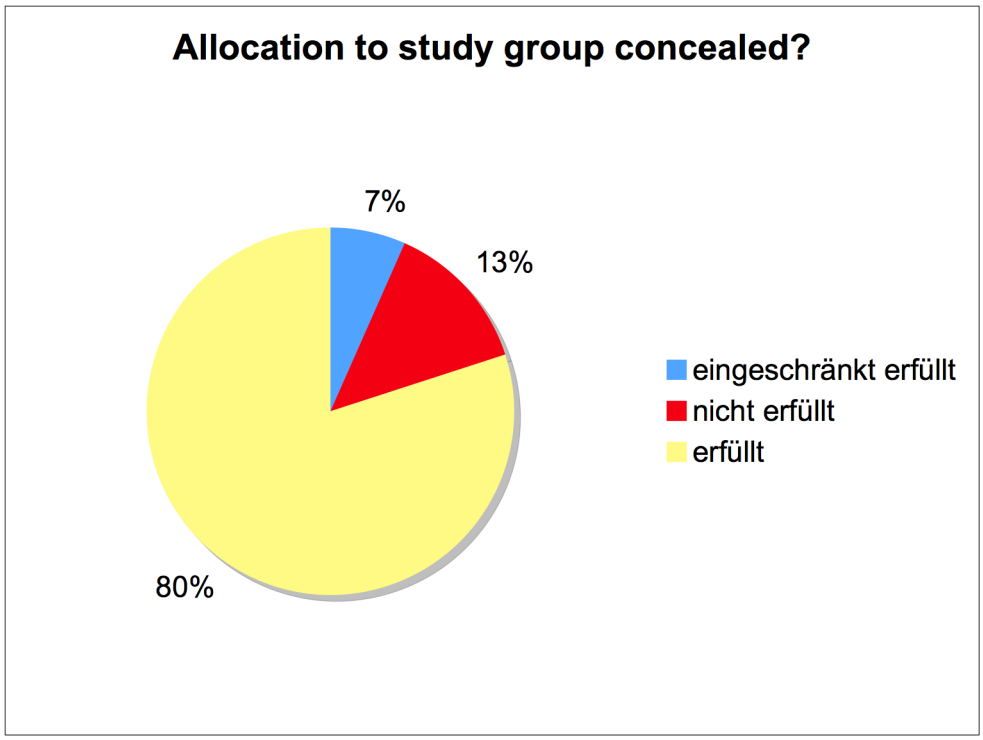

Abb.8: Darstellung des prozentualen Anteils der untersuchten 17 Studien, in denen die Zuteilung der Studienteilnehmer in die jeweiligen Interventionsgruppen verborgen war. Untersucht wurden die Studien mit Hilfe des Usability of Scientific Publication Katalogs im Rahmen einer Validitätsprüfung von Cochrane Reviews. Die Studien stammen aus acht zufällig gewählten Reviews der Cochrane Collaboration ab März 2011 und erfüllen die aufgestellten Kriterien. (Maximal zehn Vergleiche, maximal zehn Outcomes und maximal zehn Subgroup Titles.)

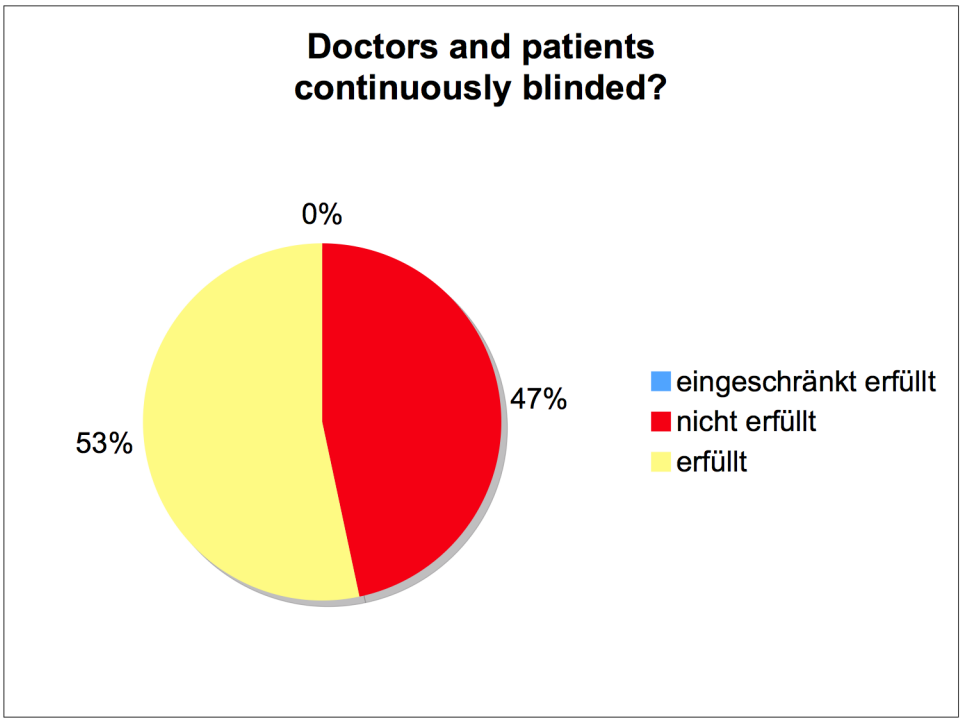

Abb.9: Darstellung des prozentualen Anteils der bearbeiteten 17 Studien, in denen sowohl Patienten als auch Ärzte, die an der jeweiligen Studie beteiligt waren durchgehend verblindet waren. Untersucht wurden die Studien mit Hilfe des Usability of Scientific Publication Katalogs im Rahmen einer Validitätsprüfung von Cochrane Reviews. Die Studien stammen aus acht zufällig gewählten Reviews der Cochrane Collaboration ab März 2011 und erfüllen die aufgestellten Kriterien. (Maximal zehn Vergleiche, maximal zehn Outcomes und maximal zehn Subgroup Titles.)

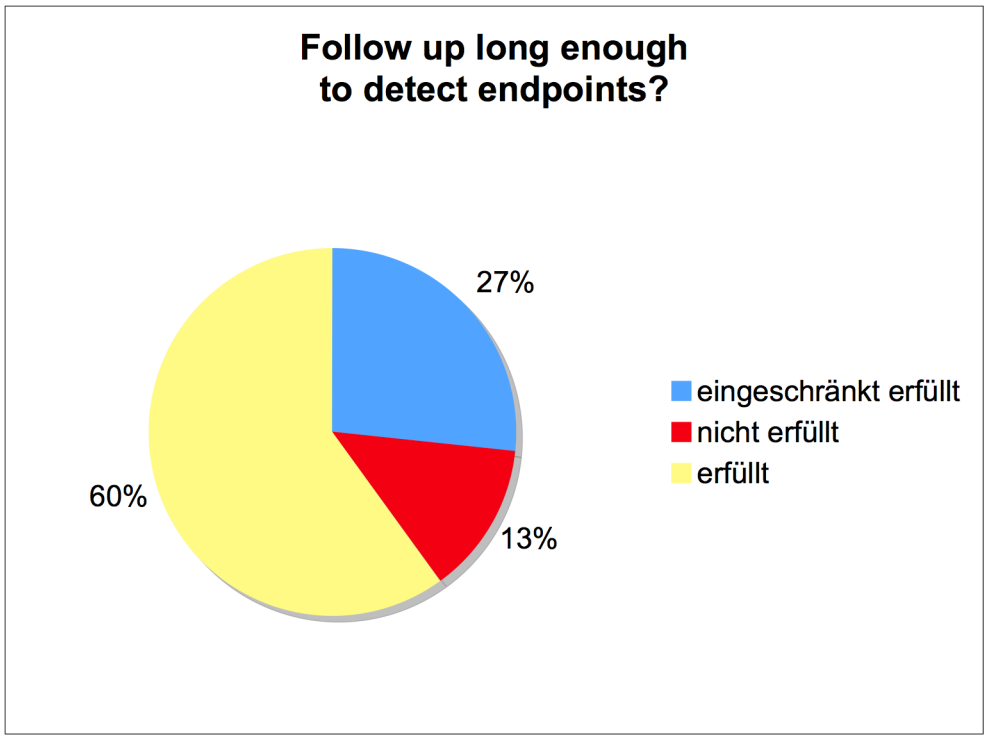

Abb.10: Darstellung des prozentualen Anteils der analysierten 17 Studien, die ein ausreichend langes Follow up zur Bestätigung bzw. zum Erreichen der definierten Endpunkte gewählt haben. Untersucht wurden die Studien mit Hilfe des Usability of Scientific Publication Katalogs im Rahmen einer Validitätsprüfung von Cochrane Reviews. Die Studien stammen aus acht zufällig gewählten Reviews der Cochrane Collaboration ab März 2011 und erfüllen die aufgestellten Kriterien. (Maximal zehn Vergleiche, maximal zehn Outcomes und maximal zehn Subgroup Titles.)

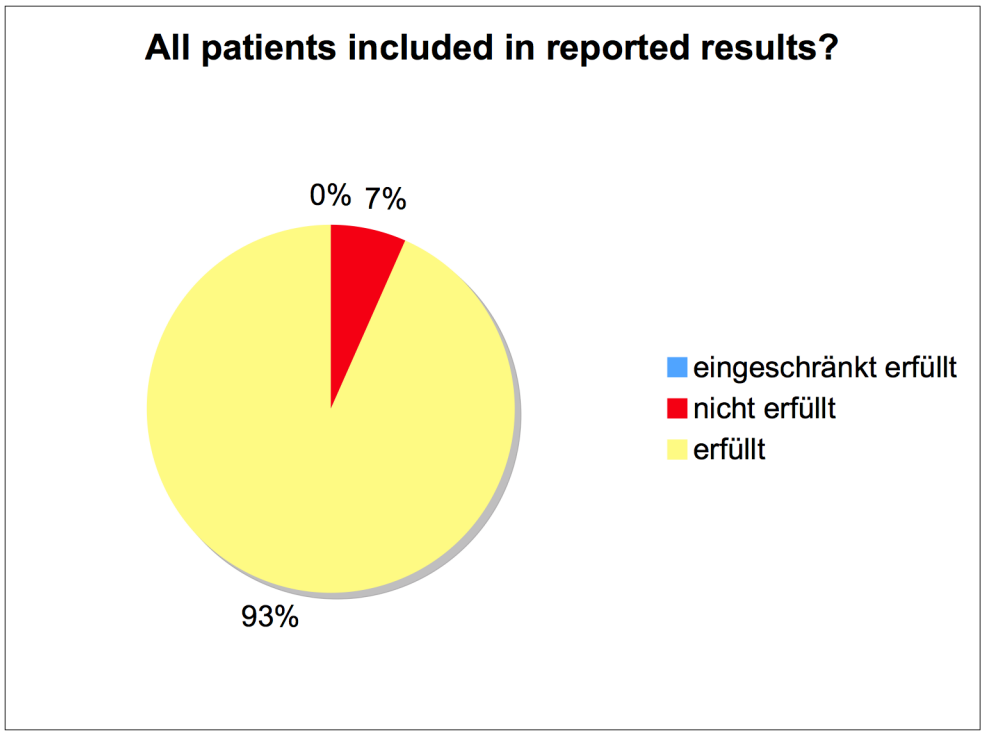

Abb.11: Darstellung des prozentualen Anteils der analysierten 17 Studien, die in ihren Ergebnissen von allen in die Studie eingeschlossenen Studienteilnehmer berichten. Untersucht wurden die Studien mit Hilfe des Usability of Scientific Publication Katalogs im Rahmen einer Validitätsprüfung von Cochrane Reviews. Die Studien stammen aus acht zufällig gewählten Reviews der Cochrane Collaboration ab März 2011 und erfüllen die aufgestellten Kriterien. (Maximal zehn Vergleiche, maximal zehn Outcomes und maximal zehn Subgroup Titles.)

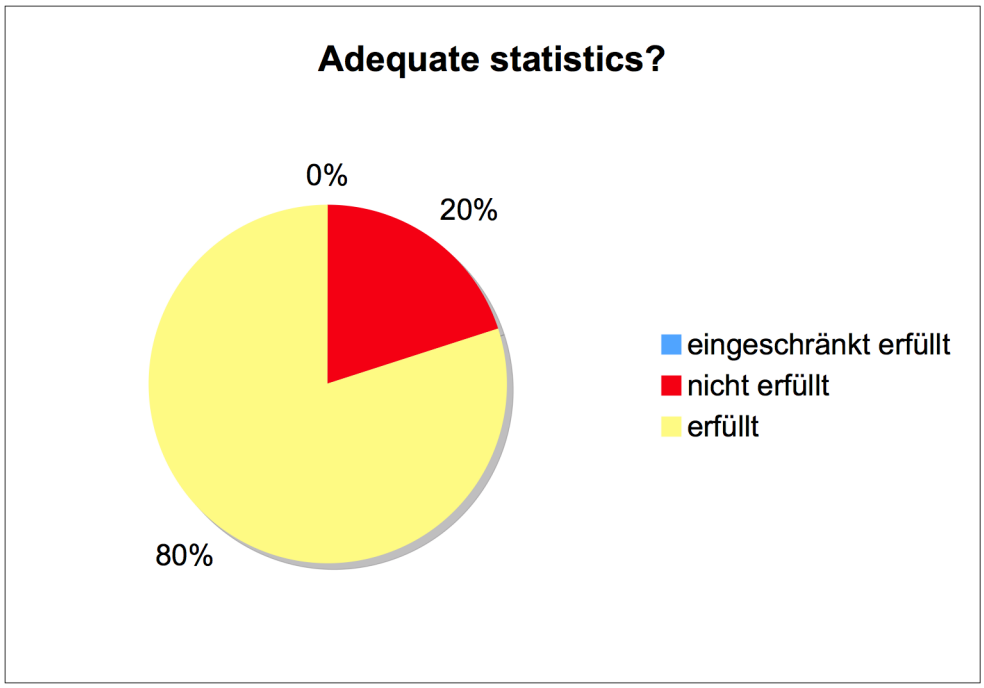

Abb.12: Darstellung des prozentualen Anteils der analysierten 17 Studien, die eine adäquate Statistik ausgewählt haben. Untersucht wurden die Studien mit Hilfe des Usability of Scientific Publication Katalogs im Rahmen einer Validitätsprüfung von Cochrane Reviews. Die Studien stammen aus acht zufällig gewählten Reviews der Cochrane Collaboration ab März 2011 und erfüllen die aufgestellten Kriterien. (Maximal zehn Vergleiche, maximal zehn Outcomes und maximal zehn Subgroup Titles.)

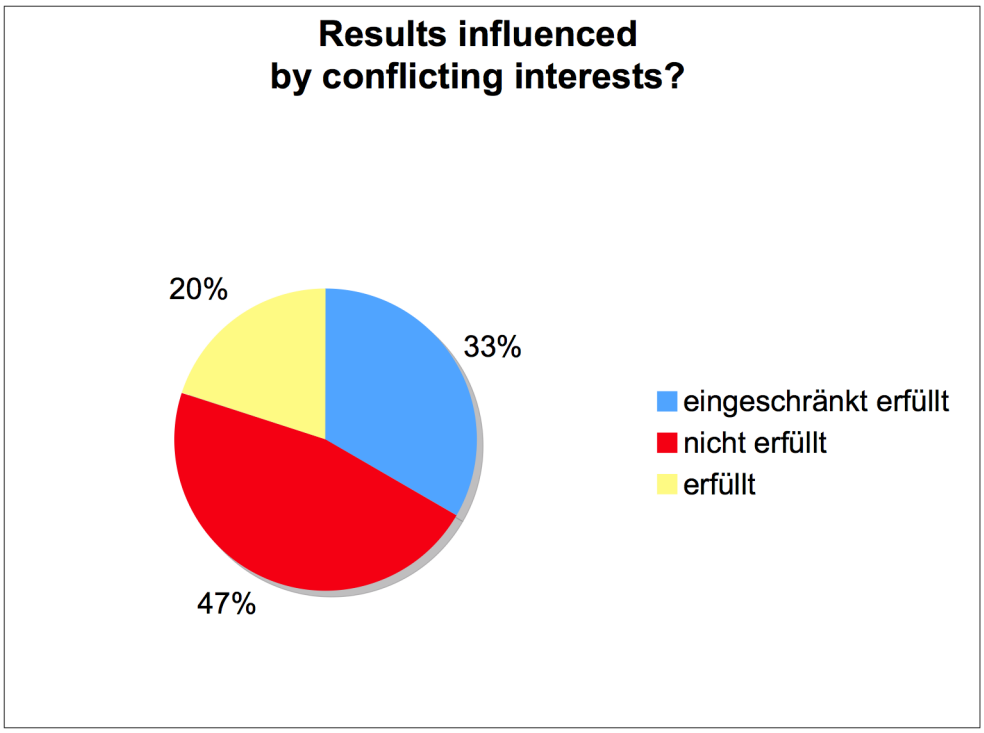

Abb.13: Darstellung des prozentualen Anteils der analysierten 17 Studien, deren Ergebnisse durch mögliche Interessenskonflikte eventuell beeinflusst werden können. Untersucht wurden die Studien mit Hilfe des Usability of Scientific Publication Katalogs im Rahmen einer Validitätsprüfung von Cochrane Reviews. Die Studien stammen aus acht zufällig gewählten Reviews der Cochrane Collaboration ab März 2011 und erfüllen die aufgestellten Kriterien. (Maximal zehn Vergleiche, maximal zehn Outcomes und maximal zehn Subgroup Titles.)

4. Diskussion

Study question clearly stated?

In 80% der Fälle wurde eine genaue Studienfrage definiert. In 13% der Fälle wurde eine Studienfrage nur eingeschränkt definiert und in 7% wurde keine klare Studienfrage benannt.

Are adequate endpoints selected to answer the study question?

In 80 % der Fälle wurden zu Beginn Endpunkte benannt, die eine verwertbare Aussagekraft über das Ergebnis der Studie liefern könnten. 13% der Studien boten nur eingeschränkt verwertbare Endpunkte und 7% aller Studien haben komplett ungeeignete Endpunkte gewählt.

Design appropriate to answer study question?

In 73% aller Studien war das Studiendesign so gewählt, dass die Studienfrage eindeutlig zu beantworten war. 20% der Studien wählten ein Studiendesign, dass zur Beantwortung der Studienfrage komplett ungeeignet war. 7% entschieden sich für ein Design, das nur bedingt passend zur Studienfrage war.

Can design be used in a confirmatory study?

74% der Studiendesigns könnten in einer anderen Studie angewendet werden um das Studienergebnis zu reproduzieren. In 13% der Fälle wäre dies nur eingeschränkt möglich und in wiederum 13% der Fälle wäre dies gar nicht möglich gewesen.

Risk profiles of the study population similiar?

Das Risikoprofil der einzelnen Studienteilnehmer war in 80% der Fälle gleich, in 13% der Studien war das Risikoprofil der Teilnehmer nicht gleich gewählt und in 7% der Fälle nur bedingt ähnlich.

Allocation to study groups concealed?

Die Zuteilung der Studienteilnehmer in die einzelnen Interventionsgruppen war in 80% der Studien verborgen, in 13% der Studien war die Zuteilung nicht anonymisiert und in 7% der Fälle waren entweder die Studienteilnehmer oder die Studienführer über die Gruppenenteilung informiert.

Doctors and patients continously blinded?

In nur 53% der der durchgeführten Studien waren sowohl die Studienteilnehmer als auch die Studienleiter verblindet. In 47% der Fälle waren entweder die Patienten oder die Ärzte über ihre Gruppenzuteilung, Intervention etc. aufgeklärt.

Follow up long enough to detect endpoints?

Das Follow up war bei 60 % der Studien ausreichend lang gewählt um die vorher definierten Endpunkte zu erreichen bzw. zu bestätigen. 27% der Studien wählten nur bedingt ein passend langes Follow up und in 13% der Fälle war das Follow up unpassend lang oder kurz gewählt.

All patients included in reported results?

In 93% der Studien wurde von allen in die Studie eingeschlossenen Patienten berichtet. Lediglich 7% der Studien berichteten in ihren Ergebnissen nicht von allen eingeschlossenen Teilnehmern.

Adequate statistics?

80% der Studien wählten zur Präsentation ihrer Ergebnisse die passende Statistik aus. 20% der Studie entschieden sich für Statistiken, die nicht passten oder nicht vollständig waren.

Results influenced by conflicting interests?

Die Ergebnisse der Studien wurden in 47% der Fälle durch Interessenkonflikte beeinflusst. In 33% der Fälle wurden die Studienergebnisse fraglich beeinflusst und in 20% waren sie unbeeinflusst.

Validity of report acceptable?

Von allen 15 analysierte Studien sind 67% als valide einzustufen, 20% sind eingeschränkt valide und 13% nicht valide.

Während der Prüfung der Meta-Analysen aus den verschiedenen Reviews fiel eine erhebliche inhaltliche Heterogenität auf.
Diese Heterogenität kann bedingt sein durch unterschiedliche Fragestellungen der in eine Meta-Analyse eingeschlossenen Studien, durch unterschiedliche Target-Populationen, unterschiedliche Ausgangsrisiken der eingeschlossenen Probanden, durch unterschiedliche Therapien, durch kulturelle oder gesetzliche Hürden oder auch durch eine methodische Limitationen zur Durchführung wissenschaftlicher Studien [18].
Die Prüfung der Validität einzelner Studien zeigte, dass deren Validität in 33% der Fälle zumindestens eingeschränkt war.
Auf Grund dieser Ergbnisse ist die Frage aufzuwerfen, ob randomisierte Studien und auch Meta – Analysen, die als höchster Grad der Evidenz betrachtet werden, dieses Werturteil tatsächlich verdienen.
Bei der Beurteilung der Validität waren die von mir angelegten Maßstäbe eher noch großzügig, so dass bei strikter Anwendung der Kriterien der Anteil der randomisierten Studien, die als valide eingestuft werden, eher noch geringer ist.

Diese von mir durchgeführte Art der kritischen Prüfung wurde bisher nie angewendet. Es gibt zwar Arbeiten, die die Wertigkeit einer Metaanalyse beschreiben, jedoch lässt sich zwischen den Zeilen erkennen, dass der Wert dieser Metaanalysen nicht vorbehaltlos anerkannt wird.
Als Schlussfolgerung dieser Arbeit ist deshalb abzuleiten, dass eine Prüfung der Heterogenität, die sich mit einfachen Mitteln durchführen lässt, von verschieden Stellen reproduziert werden sollte. Wenn diese Prüfung meine Ergebnisse bestätigt, ist der Stellenwert der Metaanalysen neu zu definieren. In Übereinstimmung mit den Autoren der Übersichtsarbeit Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen
Teil 6 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen von Meike Ressing, Maria Blettner, Stefanie J. Klug [20] eignet sich eine Meta – Analyse zweifellos um vorhandene Ergebnisse zusammenzustellen. Die Interpretation dieser Daten und die Anerkennung eines wissenschaftlichen Mehrwertes sollten allerdings nochmals diskutiert werden.

Zudem stellt sich hier eine Diskrepanz zwischen der Evidenz aus Einzelstudien und der Evidenz aus Meta-Analysen dar. Es müsste eine Regelung angeboten werden, die besagt, wie die Validität von Meta-Analysen einzustufen ist, wenn ein Teil der eingeschlossenen Studien nur als teilweise valide eingestuft wurde.
Da die inhaltliche Variabilität von Meta-Analysen bisher nur selten thematisiert wurde scheint es schwierig zu sein, eine Lösung dieses Konfliktes zu finden.
Welche thematische Ähnlichkeit zwischen den Studien zu fordern ist, um diese in eine Meta-Analyse ein- bzw. auszuschließen, bleibt den Autoren selbst überlassen. Allerdings beruht die Definition der medizinischen Versorgungs-Standards letztlich auf diesen Entscheidungen.
Mit dieser Arbeit möchte ich den Verdacht erhärten, dass der hohe Grad wissenschaftlicher Evidenz, der den Meta-Analysen zugesprochen wird, möglicherweise kryptonormativ ist, d.h. dass der wissenschaftliche Grad der Evidenz auf einer Norm beruht, die sich zumindest bisher wissenschaftlich nicht begründen lässt.

5. Zusammenfassung

Auch wenn die Definition von systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen nicht einheitlich verwendet wird, besteht Einigkeit über die Einschätzung der wissenschaftlichen Gültigkeit, die diesen Zusammenfassungen zuerkannt wird. Sie gelten als der höchste Grad wissenschaftlicher Evidenz.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Frage aufgegriffen, ob sich die Validität dieser Einschätzung durch reproduzierbare Daten belegen lässt.

Dazu wurden aus einer konsekutiven Serie von 100 Cochrane Reviews 27 Reviews mit positivem Ergebnis ausgewählt, weil bei positiven Ergebnissen konkrete Studien und deren Aussagen (das positive Ergebnis) benannt werden können. Die Validität dieser Studien konnte geprüft werden.

In 23 dieser 27 Reviews wurde von einem quantifizierten Ergebnis berichtet.

Als erstes Kriterium zur Bewertung der Validität wurde die inhaltliche Homogenität der positiven Reviews beschrieben. Als zweites Kriterium wurden innerhalb dieser Reviews jene Studien, welche die positive Aussage des Reviews stützen, auf die Erfüllung der von der Evidence-based Medicine geforderten Validitätskriterien geprüft. Um die inhaltliche Homogenität der positiven Reviews zu prüfen, wurden die Zahl der eingeschlossenen Vergleiche (z.B. Behandlungsarten), die Zahl der eingeschlossenen Endpunkte (z.B. 3-Jahres-Überleben) und die Zahl der eingeschlossenen Untertitel (z.B. Zielpopulationen, Arzneimittel) ermittelt. Zur Prüfung der Validität einzelner Studien wurde eine Analyse mit einem von uns entwickelten und validierten Instrument (USP: Usability of Sientific Publiactions) durchgeführt. Um diese Prüfung realisieren zu können, haben wir uns auf „weitgehend homogene“ Reviews (nicht mehr als zehn Vergleiche, nicht mehr als zehn Endpunkte, nicht mehr als zehn Untertitel) beschränkt. Acht der eligiblen Reviews erfüllten diese Forderung. In diesen acht Reviews wurden die positiven Ergebnisse mit 17 Studien begründet. Bei desen 17 Studien wurde die Einhaltung der Validitätskriterien geprüft.

Die bedeutendsten Ergebnisse dieser Untersuchung zeigten, dass in vier der 27 Reviews entweder keine oder nur eine narrative Analyse präsentiert wurde. Ein Review enthielt mehr als 200 Variable, wodurch eine Analyse kaum möglich war.

In einem weiteren Review wurde von einem positiven Ergebnis berichtet, obwohl keine der elf eingeschlossenen Studien ein positives Ergebnis zeigte. Maximal wurden pro Meta-Analyse zehn Vergleiche, 48 Out-comes und 205 Untertitel beschrieben, im Median [ID] wurden in den 23 ausgewerteten Meta-Analysen 3 [2–7] Vergleiche, 9 [5–19] Endpunkte und 7 [0–26] Untertitel gezählt. Von diesen 23 Meta-Analysen mit positivem Ergebnis wurden acht als „weitgehend homogen“ eingestuft. Die Validität der 17 Studien, welche die positive Aussage dieser acht Reviews unterstützen, wurde mittels des USP-Instruments in 33% als eingeschränkt beurteilt.

Zusammenfassend konnten zwei Aspekte identifiziert werden, die diskussionswürdig sind: Die inhaltiche Variation einer Meta-Analyse ergibt sich aus der Entscheidung des Autorenteams, wie sehr sich die Studien unterscheiden dürfen, die in eine Meta-Analyse eingeschlossen werden. Diese subjektive Entscheidung beeinflusst das Ergebnis einer Meta-Analyse. Zudem wurde die Validität von 33% der Studien, die das Ergebnis einer Meta-Analyse prägen, als eingeschränkt beurteilt.

Diese unerwarteten Ergebnisse sollten wegen ihrer potentiellen Tragweite von unabhängigen Wissenschaftlern überprüft werden. Sollten sich die einfach zu messenden Daten bestätigen, ist die Interpretation von Meta-Analysen unter den aufgeführten Aspekten zu diskutieren. Ein mögliches Ergebnis dieser Diskussion könnte sein, dass Meta-Analysen künftig als die beste verfügbare Quelle der unter Idealbedingungen erhobenen Daten bewertet werden und damit die Hypothese beschreiben, deren Gültigkeit unter Alltagsbedingungen geprüft werden sollte.

6. Literaturverzeichnis

1. **Altinbas**, M., Coskun, H.S., Er, O., Ozkan, M., Eser, B., Unal, A., Cetin, M., Soyuer, S.: A randomized clinical trial of combination chemotherapy with and without low-molecular-weight heparin in small cell lung cancer. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2: 1266–1271 (2004)

2. **Anglemyer** A., Rutherford GW., Egger M., Nandi, S.: Antiretroviral therapy for prevention of HIV transmission in HIV-discordant couples. The Cochrane Library: Issue 5: 1-43 (2011)

3. **Arbeitsgemeinschaftderwissenschaftlichenmedizinischen Fachgesellschaften** AWMF-Regelwerk: Leitlinie zur Erstellung und Publikation aktueller und hochwertiger Leitlinien der Wissen- schaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften im AWMF-Leitlinienregister. http://www.awmf. org/leitlinien/awmf-regelwerk.html Zugriff: (09.05.2011)

4. **Arnon**, S.S., Schechter, R., Maslanka, S.E., Jewell, N.P., Hatheway, C.L.: Human Botulism Immune Globulin for the Treatment of Infant Botulism. New England Journal of Medicine 354: 462-471 (2006)

5. **Cochrane Collaboration**: http://www.cochrane.org/about-us (12.02.2011)

6. **Del Romero**, J., Castilla, J.S., Hernando, V., Rodriguez, C., Garcia, S: Combined antiretroviral treatment and heterosexual transmission of HIV-1: Cross sectional and prospective cohort study. British Medical Journal 340: 2205-2212 (2010)

7. **Donnell**, D., Baeten, J.M., Kiarie, J., Thomas, K.K., Stevens, W., Cohen, C.R., McIntyre, J., Lingappa, J.R., Celum, C. for the Partners in Prevention HSV/HIV Transmission Study Team: Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy: A prospective cohort analysis. Lancet 375: 2092–2098 (2010)

8. **Fridrich**, K.L., Wise, J.M., Zeitler, D.L.: ProspectiveComparison of Arthroscopy and Arthrocen tesis for Temporomandibular Joint Disorders. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 54: 816-820 (1996)

9. **Goudot**, P., Jaquinet, A.R., Hugonnet, S., Haefliger, W., Richter, M.: Improvement of pain and function after arthroscopy and arthrocentesis of the temporomandibular joint: A comparative study. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery 28: 39-43 (2000)

10. **Kakkar**, A.K., Levine, M.N., Kadziola, Z., Lemoine, N.R., Low, V., Patel, H.K., Rustin, G., Thomas, M., Quigley, M., Williamson, R.C.N.: Low Molecular Weight Heparin, Therapy With Dalteparin, and Survival in Advanced Cancer: The Fragmin Advanced Malignancy Outcome Study. Journal of Clinical Oncology 22: 1944-1948 (2004)

11. **Klebanoff**, M.A., Hauth, C., Hiller, S.L., Nugent, R.P., Thom, E.A., Ernest, J.M., Heine, R.P., Wapner, R.J., Trout, W., Moawad, A., Leveno, K.J. and the national institute of child health and human development network of maternal-fetal medicine units: Failure of metronidazole to prevent preterm delivery among pregnant women with asymptomatic trichomonas vaginals infection, New England Journal of Medicine 45: 487-493 (2001)

12. **Klerk**, C.P.W., Smorenburg, S.M., Otten, H.-M., Lensing, A.W.A., Prins, M.H., Piovella, F., Prandoni, P., Bos, M.M.E.M., Richel, D.J., Tienhoven, van G. and Büller, H.R.: The Effect of Low Molecular Weight Heparin on Survival in Patients With Advanced Malignancy. Journal of Clininical Oncology 23: 2130-2135 (2005)

13. **Kopp**, I.B. AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement, FB Medizin der Philipps-Universität, Marburg: Implikationen des Publikationsbias für die Erstellung und Bewertung von Leitlinien. Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen 105: 201–206 (2011)

14. **Kopp**, I., Muche-Borowski, C. AWMF Institut für Medizinisches Wissensmanagement, Philipps-Universität Marburg: Wie eine Leitlinie entsteht. Zeitschrift für Herz- Thorax- Gefäßchirurgie 25: 217–223 (2011)

15. **Lebeau**, B., Chastang, C., Brechot, J.-M., Capron, F., Daufzenberg, B., Delaisements, C., Mornet, M., Brun, J., Hurdebourcq, J.-P., Lemarie, E. for the "Petites Cellules" Group: Subcutaneous Heparin Treatment Increases Survival in Small Cell Lung Cancer. Cancer 74: 38-45 (1994)

16. **Mathiesen**, O., Buus, S.K., Cramers, M.: Topical imiquimod can reverse vulvar intraepithelial neoplasia: A randomised, double-blinded study. Gynecologic Oncology 107: 219–222 (2007)

17. **Oxman**, M.N., Levin, M.J., Johnson, G.R., Schmader, K.E., Straus, S.E., Gelb, L.D., Arbeit, R.D., Simberkoff, M.S., Gershon, A.A., Davis, L.E., Weinberg, A., Boardman, K.D., Williams, H.M., Hongyuan Zhang, J, Peduzzi, P.N., Beisel, C.E., Morrison, V.A., Guatelli, J.C., Brooks, P.A., Kauffmann, C.A., Pachucki, C.T., Neuzil, K.M., Betts, R.F., Wright, P.F., Griffin, M.R., Brunell, P., Soto, N.E., Marques, A.R., Keay, S.K., Goodman, R.P., Cotton, D.J., Gnann, J.W., Loutit, J., Holodniy, M., Keitel, W.A., Crawford, G.E., Yeh, S.-S., Lobo, Z., Toney, J.F., Greenberg, R.N., Keller, P.M., Harbecke, R., Hayward, A.R., Irwin, M.R., Kyriakides, T.C., Chan, C.Y., Chan, I.S.F., Wang, W.W.B., Annunziato, P.W. and Silber, J.L.: A Vaccine to Prevent Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in Older Adults. New England Journal of Medicine 352: 2271-2284 (2005)

18. **Porzsolt**, F., Brähler, E., Huppertz, E., Möser, G., Nicolay, C., Stahl, O., Zimmermann, T.M., Otto, T., Clouth, J.: Zur Validität von Metaanalysen (Publikation in Vorbereitung)

19. **Porzsolt**, F., Braubach, P., Flurschütz, P.I., Göller, A., Sailer, M.B., Weiss, M., Wyer, P.: Medical Students Can Help Avoid the Expert Bias in Medicine. Creative Education 3, Special Issue: 1115-1121 (2012)

20. **Ressing**, M., Blettner, M., Klug, S.J.: Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen. Deutsches Ärzteblatt 106(27): 456–463 (2009)

21. **Riess**, H., Pelzer, U., Hilbig, A., Stieler, J., Opitz, B., Scholten, T., Kauschat-Brüning, D., Bramlage, P., Dörken, B., Oettle, H.: Rationale and design of prospect - Conko 004: A prospective, randomized trial of simultaneous pancreatic cancer treatment with enoxaparin and chemotherapy. BMC Cancer 8: 361-370 (2008)

22. **Ross** SM, Van Middelkoop A.: Trichomonas infection in pregnancy - does it affect perinatal outcome? South African Medical Journal 63: 566–567 (1983)

23. **Sullivan**, P, Kayitenkore K, Chomba E, Karita E, Mwananyanda L, Vwalika C, Conkling M, Luisi N, Tichacek A, Allen S.: Is the reduction of HIV transmission risk while prescribed antiretroviral therapy different for men and women? Results from discordant couples in Rwanda and Zambia. International AIDS Society, 2009 WEAC 101. (2009)

24. **Terlou**, A., van Seters, M., Ewing, P.C., Aaronson, N.K., Gundy, C.M., Heijmans–Antonissen, C., Quint, W.G.V., Blok, L.J., van Beurden, M., Helmerhorst, T.J.M.: Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod: Seven years median follow-up of a randomized clinical trial, Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod: Seven years median follow-up of a randomized clinical trial. Gynecologic Oncology 121: 157-162 (2011)

25. **Wallwork**, B., Coman, W., Mackay-Sim, A., Greiff, L., Cervin, A.: A Double-Blind, Randomized, Placebo- Controlled Trial of Macrolide in the Treatment of Chronic Rhinosinusitis, The Laryngoscope 116: 189–193 (2006)

7. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen Personen bedanken, die es mir ermöglicht haben, meine Promotionsarbeit durchzuführen.

Als erstes möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. med. D. Henne-Bruns bedanken, dass sie mir die Möglichkeit gegeben hat, an der Chirurgischen Universitätsklinik Ulm meine Promotionsarbeit zu gestalten.

Besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. F. Porzsolt, der mir bei schwierigen Fragen stets mit guten Ideen und fachlichem Rat zur Seite stand. Er hatte immer ein offenes Ohr für mich und hat mich sehr gut durch die Fertigstellung meiner Promotionsarbeit geführt.

Ganz herzlich möchte ich mich bei Frau Sylvia Fischer bedanken, die mir immer mit viel Engagement geholfen hat.

Außerdem möchte ich mich bei meinen Eltern für die vielseitige Unterstützung während meines Studiums und meiner Promotion bedanken.

8. Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt