

Aus der Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Die Bedeutung der Cochrane Review Datenbank für die Neonatologie im 21. Jahrhundert

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2012

vorgelegt von:

Christiane Willhelm

geboren am 14. März 1988 in Oschatz

INHALTSVERZEICHNIS

1 ZUSAMMENFASSUNG	4
1 SUMMARY	6
2 EINLEITUNG	8
2.1 Neonatologie	8
2.2 Evidenzbasierte Medizin	10
2.3 Cochrane Collaboration.....	13
2.4. Zielsetzung und Fragestellung	15
3 MATERIAL UND METHODEN	16
3.1 Material	16
3.2 Methodik	16
4 ERGEBNISSE.....	21
4.1 ALLGEMEINE ERGEBNISSE	21
4.1.1 Quantitative Daten zur Studienanzahl.....	24
4.1.2 Quantitative Daten zur Teilnehmeranzahl.....	25
4.1.3 Gestationsalter	27
4.1.4 Geburtsgewicht.....	29
4.1.5 Therapieform	30
4.1.6 Therapieempfehlung.....	32
4.1.7 Kritikpunkte	38
4.2 VERGLEICHENDE ERGEBNISSE	39
4.2.1 Therapieempfehlung und Anzahl der Studien.....	39
4.2.3 Therapieempfehlung und Gestationsalter.....	40
4.2.4 Therapieempfehlung und Geburtsgewicht	41
5 DISKUSSION	43

6 LITERATURVERZEICHNIS	52
7 ÜBERSICHT DER NEONATALEN COCHRANE REVIEWS	58
8 ABBILDUNGSVERZEICHNIS	71
9 TABELLENVERZEICHNIS	73
10 PUBLIKATIONEN.....	74
11 DANKSAGUNG.....	76
12 LEBENSLAUF	77

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AGA	Appropriate for gestational age (Eutrophes Neugeborenes, Geburtsgewicht zwischen 10. und 90. Perzentile)
ANS	Atemnotsyndrom
CC	Cochrane Collaboration
CLD	Chronic pulmonary disease/ Chronische Lungenerkrankung
CNR	Cochrane Neonatal Review
CNRG	Cochrane Neonatal Review Group
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure/ Kontinuierliche positive Überdruckbeatmung
EBM	Evidence-based medicine/ Evidenzbasierte Medizin
ELBWI	Extreme low birth weight infant (<1000 g Geburtsgewicht)
HFOV	High Frequency Oscillation Ventilation/ Hochfrequenz-Oszillationsbeatmung
ICH	Intracranielle Hämorrhagie/ Intrakranielle Blutung
LBWI	Low birth weight infant (<2500 g Geburtsgewicht)
NCPAP	Nasal Continuous Positive Airway Pressure/ Nasale kontinuierliche positive Überdruckbeatmung
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
RCT	Randomisiert kontrollierte Studie
RDS	Respiratory Distress Syndrome/ Atemnotsyndrom
ROP	Retinopathy of prematurity/ Frühgeborenenretinopathie
SSW	Schwangerschaftswoche
VLBWI	Very low birth weight infant (<1500 g Geburtsgewicht)
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Zweifellos hat die Evidenz-basierte Medizin wesentlich zur Qualitätsverbesserung in der Medizin generell und in der Neonatologie im Speziellen beigetragen. Die *Cochrane Neonatal Review Group* (CNRG) ist eine von 50 Reviewgruppen der *Cochrane Collaboration* (CC) und zählt zu den aktivsten. Zahlreiche Beispiele belegen, wie wichtig systematische Reviews für die Verbesserung medizinischer Therapien sind (z.B. Gabe von antenatalen Steroiden, Surfactanttherapie). Dennoch besteht ein Mangel an systematischen Untersuchungen, die die Bedeutung und möglichen Grenzen Evidenz-basierter Medizin und systematischer Reviews in der Neonatologie kritisch bewerten.

Methodik: Wir führten eine systematische Literatursuche durch, die alle Reviews der *Cochrane Neonatal Review Group* (CNRG) aus den Jahren 1996 bis 2010 erfasst. **Die primären Zielgrößen waren:** a) Anteil der Reviews mit einer definitiven Therapieempfehlung *für* eine bestimmte Maßnahme; b) Anteil der Reviews mit einer definitiven Empfehlung *gegen* eine bestimmte Therapiemaßnahme und c) Anteil der Reviews, die zu keinem eindeutigen Ergebnis gekommen sind.

Anschließend wurden genaue Ursachen analysiert, warum manche Autoren die von ihnen erstellten Reviews für inkonklusiv betrachteten. Ebenfalls wurde beurteilt, ob sich Unterschiede zwischen drei verschiedenen, vorher definierten Zeiträumen (1996-2000; 2001-2005; 2006-2010) bezüglich der primären Zielgrößen zeigten.

Ergebnisse: Von 267 Reviews wurden insgesamt 262 Reviews eingeschlossen. Die verbleibenden fünf Reviews wurden ausgeschlossen, weil sie sich ausschließlich maternalen oder elterlichen Fragestellungen widmeten. Die meisten Studien wurden mit Frühgeborenen durchgeführt (146/236, 62%), 42/236 (18%) berücksichtigten sowohl Früh- als auch Reifgeborene, 13 Reviews (5%) schlossen ausschließlich Reifgeborene ein und in 35 Berichten (15%) waren keine Daten zum Gestationsalter angegeben. Die Mehrheit der Reviews bewertete pharmakologische Interventionen (145/262, 55%). Andere wichtige Untersuchungsbereiche beinhalteten die Ernährung (46/262, 18%) und pulmonale Probleme (27/262, 10%) während die restlichen 44 Reviews (17%) verschiedenste Themen wie pflegerische, chirurgische/prozedurale Maßnahmen, Physiotherapie, Lichttherapie und anderes umfassten. Die Organsysteme betreffend wurden folgende analysiert: Respiratorisches System (90/262, 34%),

Herzkreislaufsystem (65/262, 25%), Gastrointestinaltrakt (49/262, 19%), zentrales Nervensystem (23/262, 9%), Augen (4/262, 1%), Nieren (2/262, 1%) und Sonstige (29/262, 11%).

Bei 42/262 (16%) Reviews wurde eine eindeutige Empfehlung *für* eine bestimmte Therapie ausgesprochen, wohingegen 98/262 (37%) Reviews zu dem Schluss kamen, dass gewisse Therapiemaßnahmen *nicht durchgeführt* werden sollten. Dennoch war ein großer Teil der Reviews (122/262, 47%) nicht beweiskräftig genug, um zu einer konkreten Therapieempfehlung zu gelangen. Im zeitlichen Verlauf betrachtet stieg die Rate an ergebnislosen Reviews von 30% (1996-2000) auf 50% (2001-2005) und schließlich in den Jahren 2006 - 2010 auf 58%. Parallel dazu zeigte sich eine beträchtliche Abnahme der Anzahl eingeschlossener randomisierter kontrollierter Studien (RCT) sowie der Teilnehmeranzahl pro *Cochrane Review*. Allgemeine Ursachen für ergebnislose Reviews waren u.a. eine zu kleine Beobachtungseinheit (105/262, 40%), mangelnde methodische Qualität (87/262, 33%) und eine heterogene Studienlage (69/262, 26%).

Schlussfolgerung: Die *Cochrane Neonatal Review Group* (CNRG) spielt eine Schlüsselrolle in der Erarbeitung von systematischen, aktuellen Datenauswertungen im Bereich der Neonatologie. Trotzdem konnte in einem großen Anteil der Reviews keine eindeutige Empfehlung für oder gegen eine bestimmte Therapiemaßnahme erhoben werden, was meist durch die mangelnde methodische Qualität der eingeschlossenen Studien bedingt war. Ferner ließ sich über die Jahre hinweg eine Tendenz hinsichtlich der Zunahme von inkonklusiven Reviews erkennen. Dies ist wahrscheinlich u. a. der abnehmenden Anzahl an eingeschlossenen Studien und Teilnehmern zuzuschreiben.

Andererseits bringt das Aufzeigen dieser Lücken in wissenschaftlichen Beweisführungen die Möglichkeit mit sich, neue Forschungsimpulse anzustoßen. Es besteht ein fortwährender Bedarf an qualitativ hochwertiger Forschung, um die Anzahl an inkonklusiven Reviews zu reduzieren. Wenn diese Fragestellungen durch randomisiert kontrollierte Studien (RCT) mit durchgängig hoher Qualität erfolgreich beantwortet werden, können neue, klinisch relevante Informationen abgeleitet und die Behandlung am Krankenbett positiv beeinflusst werden.

1 SUMMARY

Background and study purpose: Undoubtedly, evidence-based medicine has contributed substantially to improving the quality of medicine in general and in neonatology in particular (Davis, 2006). The *Cochrane Neonatal Review Group* (CNRG) is one of 50 Review Groups within the *Cochrane Collaboration* (CC), and it is one of the most active ones. There a number of examples that illustrates the importance of systematic reviews in improving the delivery of medical care (e.g., administration of antenatal steroids, surfactant replacement therapy). However, there is a lack of a systematic analysis that critically assesses the role and potential limitations of Evidence-based medicine and systematic reviews in neonatology.

Methods: We conducted a systematic literature review including all reviews from the *Cochrane Neonatal Review Group* (CNRG) (<http://neonatal.cochrane.org/>) from 1996 until 2010. **The main outcome parameters were:** a) Percentage of reviews with a definitive conclusion *in favour of* a certain intervention; b) Percentage of reviews with a definitive conclusion *against* a certain intervention and c) Percentage of inconclusive reviews.

We subsequently analysed the specific reasons why reviews were considered inconclusive as provided by the authors. We also evaluated whether differences with regard to the primary outcome parameters were seen between three different, *a priori* defined time episodes (1996-2000; 2001-2005; 2006-2010).

Results: 262 reviews (out of 267) were enrolled; five reviews were excluded because they assessed maternal or parental issues only. Most studies were performed in preterm neonates (146/262, 62%), 42/262 (18%) included both pre- and term infants, 13 reviews (5%) involved term neonates only; in 35 reports (15%) no specific data with regard to gestational age was provided. The majority of reviews assessed pharmacological interventions (145/262, 55%); other important fields included nutritional (46/262, 18%), and ventilatory issues (27/262, 10%), while the remaining 44 reviews (17%) analysed a variety of issues including surgery, non-pharmacological pain therapy, physiotherapy, neurodevelopmental issues, and others. With regard to organ system, the following organs were analysed: lung (90/262, 34%), heart and circulation (65/262, 25%), intestinal and digestive system (49/262, 19%), central nervous system and eyes (27/262, 10%), kidneys (2/262, 1%) and others (29/262, 11%).

In 42/262 (16%) of reviews a clear recommendation in favour of a certain intervention was given, while 98/262 (37%) reviews concluded that certain interventions should not be performed. However, a large proportion of reviews was inconclusive (122/262, 47%), and failed to provide specific recommendations. The proportion of inconclusive reviews increased from 30% (1996-2000) to 50% (2001-2005) and finally to 58% for the years 2006-2010. In parallel, a substantial decrease in the number of included randomized controlled trials (RCT) and patients per *Cochrane review* was seen. Common reasons for inconclusive reviews were small number of patients (105/262, 40%), poor and insufficient methodology (87/262, 33%), and heterogeneous study design (69/262, 26%).

Discussion: The *Cochrane Neonatal Review Group* (CNRG) plays a key role in providing systematic, up-to-date data analysis in the field of neonatology. However, in a substantial proportion of reviews no clear recommendation in favour or against a specific intervention could be issued, mostly because of poor research quality. Also, a trend towards increased numbers of inconclusive reviews was seen over time. This is likely attributable to a decrease in number of included studies and patients.

While the results are frustrating for the physician at the bedside, identifying important gaps in the evidence has the potential to promote new research questions. Thus, there is an ongoing need for high quality research to reduce the number of inconclusive meta-analysis. When successfully answering these questions by means of high-quality randomized controlled trials, new important information will emerge that will possibly influence the treatment at the bedside.

2 EINLEITUNG

2.1 Neonatologie

Die Neonatologie ist ein recht junges Teilgebiet der Pädiatrie, das sich erst im Laufe der 60er Jahre des 20. Jahrhunderts etabliert hat (Philip, 2005). In dieser kurzen Zeit von nur sechs Dekaden entwickelte sich ein immenser Zuwachs an theoretischem und praktischem Wissen. Dies ist nicht zuletzt dem britischen Physiologen *Sir Joseph Barcroft* zu verdanken. Er hat mit seiner Forschung über pränatale Physiologie eine wesentliche wissenschaftliche Grundlage für die Neonatologie geschaffen (Philip, 2005). Trotz des enormen theoretischen Wissens hat es noch einige Jahre gedauert bis diese neuen Erkenntnisse zu Veränderungen in der klinischen Praxis führten. Ein großer Meilenstein in der Geschichte der Neonatologie war die Regulierung der Körpertemperatur durch die Entwicklung von Inkubatoren. Der erste Inkubator wurde 1835 von *Von Ruehel* in Russland eingesetzt (Cone, 1981). Erst Jahrzehnte später gelang es der Forschergruppe um *William Silverman* den wissenschaftlich fundierten Beweis zu erbringen, dass Frühgeborene in Inkubatoren, die 4 Grad wärmer waren als die der Kontrollgruppe, einen Überlebensvorteil hatten (Silverman, 1958). Ungeachtet dessen hat es Jahre gedauert, bis Inkubatoren in den täglichen Klinikgebrauch integriert wurden (Philip, 2005). Ein anderes häufiges Problem Neugeborener und v.a. Frühgeborener war und ist immer noch das Atemnotsyndrom (ANS oder auch Respiratory Distress Syndrom (RDS)). Grund hierfür ist meist ein Mangel an Surfactant, ein Protein welches erst ab der 35. Schwangerschaftswoche (SSW) ausreichend gebildet wird (Sitzmann, 2006). Bis Mitte der 1960er Jahre war Sauerstoff die primäre Therapie. Zu dieser Zeit war es jedoch nicht möglich, den Sauerstoffgehalt im Blut zu messen, sodass es durch die unkritische Sauerstoffzufuhr oft zur Entwicklung von Retinopathien (ROP) bei Frühgeborenen kam. Die Entwicklung von Blutentnahmesystemen ermöglichte die Bestimmung der Blutgase und somit eine genaue Messung der Sauerstoffsättigung bei Neugeborenen (Philip, 2005). Neben der optimierten Sauerstofftherapie sowie der Beatmungsmedizin haben auch die Fortschritte in der pharmakologischen Behandlung (z.B. Gabe von Surfactant) dazu beigetragen, dass das ANS im Zeitraum von 1997 – 2002 im Vergleich zu den Jahren 1995 – 1996 rückläufig war (Fanaroff, 2007).

Eine weitere Säule, die ebenfalls zur Behandlungsverbesserung sowie zur Senkung der Frühgeborenensterblichkeit beigetragen hat, war die Möglichkeit und Optimierung der parente-

ralen Ernährung (Philip, 2005). Die große Schwierigkeit bestand in der richtigen Zusammensetzung, die erst in den frühen 1980er Jahren mit Prä-Milch gelang (Schreiner, 1982). Trotz der gewaltigen Fortschritte stößt man in der Neonatologie immer wieder auf Probleme, die v.a. auf der Unreife der Organe beruhen. So sind z.B. intrakranielle Blutungen (ICH), nekrotisierende Enterokolitis (NEC), Infektionen und Anpassungsstörungen typische Komplikationen. Nicht nur im medizinisch-pharmakologischen Bereich gab es einschlägige Veränderungen; ebenso gab es erhebliche Umbrüche im pflegerischen Denken und Handeln. So spielt die Hygiene heutzutage eine entscheidende Rolle, wobei das Hauptaugenmerk auf die Händedesinfektion gerichtet ist (Philip, 2005). Aber auch die technische Überwachung mittels Monitoren ist ein zunehmend bedeutender Bestandteil der Pflege geworden.

Einen großen Schwerpunkt der Neonatologie stellen die Frühgeborenen dar. Etwa 7-10% aller Lebendgeburten sind Frühgeborene (Obladen, 2006). Wichtig dabei ist die Tatsache, dass Frühgeburtlichkeit den Hauptgrund für perinatale Mortalität sowie Morbidität darstellt. Studien konnten belegen, dass die Mortalitätsrate von unreifen Frühgeborenen in den letzten Jahren abnahm. Auch mit intensiver medikamentöser Therapie ist und bleibt die Morbiditätsrate ein großes Problem (Fanaroff, 2007). Einer von zahlreichen Gründen dafür ist die zunehmende Anzahl von Mehrlingsgeburten und die damit einhergehende erhöhte Rate an Frühgeburtlichkeit. Diese wiederum ist auf die vermehrte Inanspruchnahme von moderner Reproduktionsmedizin zurückzuführen. Vor ca. 25 Jahren waren 1,8% der Schwangerschaften Mehrlingsschwangerschaften, wohingegen heutzutage der Anteil auf etwa 2,5% gestiegen ist (Philip, 2005). Je unreifer die Frühgeborenen, desto höher ist die Morbidität und die Mortalität. In den Anfangszeiten der Neonatologie - in den 1960er Jahren - hatte ein Frühgeborenes von einem Kilogramm Körpergewicht eine 5%ige Überlebenswahrscheinlichkeit, das bedeutet die Mortalitätsrate lag bei 95% (Behrman, 1971). Dank Forschung und Entwicklung konnte ein Anstieg der Überlebenswahrscheinlichkeit erreicht werden, der im Jahr 2000 bei 95% lag (Philip, 2005). Gegenwärtig liegt die Überlebenswahrscheinlichkeit ab der vollendeten 24. SSW bei über 50 % (Horbar, 2002), sodass die vollendete 24. SSW heutzutage als Schwellenwert für lebensrettende Maßnahmen gilt (<http://awmf.org/> 19/05/2012). Es gibt jedoch Graubereiche; zum einen betrifft dies Frühgeborene an der „Grenze der Lebensfähigkeit“, d.h. Neugeborene ab der vollendeten 22. bis 23+6. SSW. Wenngleich die Kinder eine bis zu 50%ige Überlebenschance haben (Pohlandt, 2005), so besteht aber ein erhöhtes Risiko für erhebliche, das weitere Leben nachhaltig beeinflussende Gesundheitsstörungen. Bei Neugeborenen mit schwersten angeborenen oder perinatal erworbenen Morbiditäten ist unter Einbeziehung der elterlichen Wünsche, ebenfalls eine individuelle Entscheidung hinsichtlich le-

benserhaltender Maßnahmen zu treffen (<http://awmf.org/> 19/05/2012). Die Überlebenswahrscheinlichkeit korreliert sehr stark mit dem Gestationsalter sowie dem Geburtsgewicht. Das Mortalitätsrisiko sinkt mit jeder zusätzlichen Schwangerschaftswoche und jeden 100 g Gewichtszunahme des Feten. So steigt die Überlebenswahrscheinlichkeit von der vollendeten 23. SSW zur vollendeten 24. SSW von 29% auf 60% an. Dies bedeutet, dass ein Tag länger *in utero* eine Steigerung der Überlebenswahrscheinlichkeit von nahezu 4% bringt. Auch Daten bezüglich des Geburtsgewichts zeigen eine ähnliche Tendenz: Die Überlebenswahrscheinlichkeit steigt von 36% bei 501 – 600 g schweren Frühgeborenen auf bis zu 61% bei 601 – 700 g Geburtsgewicht (Fanaroff, 2007). In einer Gruppe von Frühgeborenen der 24. SSW wiesen 40% der Überlebenden neurologische Defizite auf. Bei lediglich 36% der Frühgeborenen dieser Kohorte wurden keine schweren Beeinträchtigungen angenommen. Verglichen mit den Jahren 1995 – 1996 konnte hinsichtlich der Morbidität nur eine geringe Verbesserung von 6% vermerkt werden (Fanaroff, 2007). Das Risiko von Morbidität und neurologischen Defiziten bleibt also bestehen und ist wichtiger Bestandteil weiterer Forschung.

2.2 Evidenzbasierte Medizin

Evidenzbasierte Medizin (EBM) wird definiert als der „gewissenhafte, ausdrückliche und vernünftige Gebrauch der gegenwärtig besten externen, wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung individueller Patienten“. In der Praxis werden zudem die klinische Erfahrung des Arztes und die Wünsche des Patienten in die Therapieentscheidung mit einbezogen (<http://www.cochrane.de/de/ebm> 11/07/2011).

In den letzten Jahrzehnten hat die Bedeutung der EBM für die Medizin stark zugenommen und stellt heutzutage für den klinisch tätigen Arzt eine entscheidende Grundlage für die Behandlung des Patienten dar. So orientiert sich z.B. die Entwicklung von Leitlinien für die verschiedenen medizinischen Fachgesellschaften an der EBM. Um konkrete Empfehlungen aussprechen zu können, wurden Evidenzstufen erstellt. Anhand dieser können die Qualität des Studiendesigns als auch der Ergebnisse und letztendlich der Nutzen sowie die Risiken der Therapie bewertet werden. Es gibt verschiedene Klassifikationssysteme für die Evidenzstufen. Ein sehr gängiges und weit verbreitetes wurde von dem *Oxford Centre of Evidence-based Medicine* erstellt (<http://www.cebm.net>). Dabei wird zwischen fünf Evidenzstufen unterschieden. Die höchste Evidenzstufe ‚Ia, basiert auf mehreren randomisiert kontrollierten Studien (RCT) und besitzt somit die höchste Evidenz, wohingegen die fünfte und zugleich letzte Stufe

die geringste Evidenz aufweist, da sie ausschließlich auf Expertenmeinung basiert (Tab. 1) (<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025> 12/07/2011).

Evidenzlevel	Bewertungskriterien	Empfehlungsgrad
1a	Evidenz basierend auf systematischen Reviews mit Metaanalysen von randomisiert kontrollierten Studien	A
1b	Evidenz basierend auf mindestens einer randomisiert kontrollierten Studie	A
1c	Evidenz basierend auf systematischen Reviews mit Heterogenität	A
2a	Evidenz basierend auf systematischen Reviews mit Kohortenstudien	B
2b	Evidenz basierend auf mindestens einer Kohortenstudie und/oder einer randomisiert kontrollierten Studie niedrigerer Qualität	B
2c	Evidenz basierend auf Ergebnis-/Wirksamkeitsstudien	B
3a	Evidenz basierend auf systematischen Reviews mit Fall-Kontroll Studien	B
3b	Evidenz basierend auf einer Fall-Kontroll-Studie	B
4	Evidenz basierend auf Fallserien und Fall-Kontroll-Studien	C
5	Evidenz basierend auf Expertenmeinungen	D

Tabelle 1: Evidenzlevel und Empfehlungsgrade erstellt vom „*Oxford Centre for Evidence-based Medicine*“ (<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025/> 12/07/2011)

Für die Entscheidungsfindung einer Therapie ist letztendlich der Empfehlungsgrad ausschlaggebend. Dieser orientiert sich an den Evidenzstufen und wird in vier Kategorien eingeteilt (Tab. 2) (<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025> 11/07/2011).

Empfehlungsgrad	Bewertung der Evidenzlevel
A	Entspricht dem Evidenzlevel 1
B	Entspricht dem Evidenzlevel 2 oder 3
C	Entspricht dem Evidenzlevel 4
D	Entspricht dem Evidenzlevel 5

Tabelle 2: Empfehlungsgrade ([http:// www.cebm.net/index.aspx?o=1025](http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025) 12/07/2011)

- Grad A stellt eine „Soll“-Empfehlung dar.
- Grad B stellt eine „Sollte“-Empfehlung dar.
- Grad C stellt eine „Kann“-Empfehlung dar.
- Grad D stellt keine Therapieempfehlung dar.

Aus der Definition des jeweiligen Empfehlungsgrades lässt sich ableiten, dass sich nicht aus jeder Studie eine eindeutige Therapieempfehlung ergibt. Häufig lässt sich nur ein Trend erkennen oder es werden nur kurzfristige signifikante Verbesserungen erfasst (Meyer, et al., 2008), wodurch die Studienergebnisse an Bedeutung für die Praxis verlieren.

Zweifelsohne hat die EBM zur Qualitätsverbesserung sowohl in der gesamten Medizin als auch in der Neonatologie im Besonderen beigetragen (Davis, 2006). Eines von vielen Beispielen dafür ist die *Surfactanttherapie* bei ANS. Diese wurde in den 1990er Jahre zur Behandlung von Neugeborenen mit unreifen Lungen etabliert (McGuire, et al., 2010). Dennoch ist die Neonatologie ein sehr komplexes und sensibles Feld mit sehr hohen medizinischen sowie pflegerischen Anforderungen und trotz der enormen wissenschaftlichen Fortschritte besteht noch ein großer Bedarf an weiterer Forschung. Denn viele wesentliche Aspekte wurden noch nicht - oder nur unzureichend - in RCTs erfasst. Ein entscheidendes Problem bei der Durchführung neonatologischer Studien ist es, eine ausreichend große Teilnehmeranzahl zu rekrutieren. Ebenso schwierig ist es, eine umfangreiche Langzeiterfassung der untersuchten Patienten.

ten durchzuführen, um dadurch die Langzeitprognose, d.h. Morbidität und v.a. die neurologische Entwicklung, besser bewerten zu können (Field, 1999).

2.3 Cochrane Collaboration

Um den Zugriff zur EBM für den klinischen Alltag übersichtlicher und zeitsparender zu ermöglichen, gibt es verschiedene Organisationen - eine davon ist die *Cochrane Collaboration* (<http://www.cochrane.org/>). Diese ist eine hoch anerkannte, internationale Vereinigung von Wissenschaftlern, Ärzten, Informatikern u.a., die 1993 gegründet wurde. Ihren Namen verdankt sie dem britischen Epidemiologen *Sir Archibald Leman Cochrane*, der mit seiner Forschung und seinem Buch „Effectiveness and Efficiency“ wesentlich zur Entwicklung der EBM beigetragen hat (<http://www.cochrane.de/de/arbeitsgebiet-cc/> 11/07/2011) (<http://www.cochrane.de/de/wer-war-archie-cochrane/> 11/07/2011). Die *Cochrane Collaboration* befasst sich mit dem Erarbeiten medizinischer, systematischer Übersichtsarbeiten, sogenannter „Systemic Reviews“, sowie deren Aktualisierung und Verbreitung (<http://www.cochrane.de/de/arbeitsgebiet-cc/> 11/07/2011). Unter dem Begriff „systematische Übersichtsarbeit“ versteht man eine ausführliche, qualitativ hochwertige Metaanalyse, aller zu einem spezifischen Thema vorliegenden Studien. Die Arbeiten werden dabei nach vorher festgelegten Kriterien (z.B. Randomisierung, Gestationsalter und Therapieform) ausgewählt und bewertet. Die Erstellung eines Reviews erfolgt nach standardisierten Vorgaben (<http://www.cochrane.de/de/systematische-uebersichtsarbeiten/> 15/04/2012). Systematische Metaanalysen haben den höchsten Stellenwert in der EBM (<http://www.cochrane.org/cochrane-reviews/> 15/04/2012). Diese hohe Qualität der Reviews wird zum einen durch die Ausarbeitung von Studienprotokollen erreicht, die von der *Cochrane Collaboration* zunächst einer kritischen Analyse unterzogen werden. Andererseits werden RCTs aus der ganzen Welt berücksichtigt und in die Auswertung eingeschlossen, wodurch umfangreichere Analysen ermöglicht werden. Die Aktualisierung der Reviews sollte mindestens alle zwei Jahre erfolgen (McGuire, et al., 2010). Um diese Aufgaben und Verantwortung umzusetzen sind weltweit über 28.000 Mitarbeiter engagiert (<http://www.cochrane.de/de/struktur-cc/> 11/07/2011). Die *Cochrane Neonatal Review Group* (CNRG) ist eine von aktuell 52 *Cochrane Review Gruppen* und zählt zu den aktivsten

(Sinclair, 2004). Sie ist neben der „*Cochrane Pregnancy and Childbirth Group*“ eine der ersten Gruppen der *Cochrane Collaboration* (McGuire, et al., 2010). Zahlreiche Beispiele belegen, dass die systematischen Reviews zur Verbesserung der medizinischen Behandlung beigetragen haben: so bestätigt ein Review aus dem Jahr 1990, dass die pränatale Kortikosteroidgabe sowohl die neonatale Morbidität als auch Mortalität reduziert ohne dabei negative Auswirkungen für die Mutter zu haben (Crowley, et al., 1990). Diese eindeutigen Ergebnisse führten zu der Empfehlung, dass alle Frauen mit einer drohenden Frühgeburt vor dem Geburtsbeginn mit Kortikosteroiden behandelt werden sollten (Anon, 1994). Dies bewirkte tiefgreifende Veränderungen in der Praxis – in der *Vermont Oxford Neonatal Network* wurde bei very low birth weight infants (VLBWI) ein Anstieg der pränatalen Kortikosteroidaufnahme um mehr als das 3-fache vermerkt (Horbar, 2002). Ferner machen *Cochrane Reviews* auch auf ineffektive oder potenziell schädliche Therapiemaßnahmen aufmerksam (McGuire, et al., 2010). Ende der 1990er Jahre ermittelten *Cochrane Reviews*, dass die postnatale Kortikosteroidgabe zur Behandlung chronischer Lungenerkrankungen bei VLBWI das Langzeitrisiko für neurologische Schäden, einschließlich zerebraler Lähmungen, erhöht (American Academy of Pediatrics, 2002). Dadurch nahm der Gebrauch von postnatalen Kortikosteroiden drastisch ab (Shinwell, 2003) (Walsh, 2006) (Eichenwald, 2007). *Cochrane Reviews* weisen zudem auf die Gefahr hin, sich ausschließlich auf Kurzeitergebnisse zu stützen und verweisen deshalb auf die Notwendigkeit der Erhebung von Langzeitergebnissen wie z.B. die neurologische Entwicklung (McGuire, et al., 2010). Diese Beispiele verdeutlichen die Bedeutung und Auswirkungen der *Cochrane Reviews*.

Um einen schnellen und einfachen Zugriff zu den Daten zu ermöglichen, baute die *Cochrane Collaboration* eine Online-Datenbank auf, die sogenannte „*Cochrane Library*“. Sie umfasst 11 Themenbereiche, die bereits mehr als 4500 Reviews beinhalten. Der pädiatrische Bereich wird dabei durch zwei Gruppen abgedeckt: „*Child Health*“ mit 1278 Reviews und „*Neonatal Care*“ mit derzeit 279 Reviews (<http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html/11/07/2011>).

2.4. Zielsetzung und Fragestellung

Primäres Ziel dieser Arbeit war es, aus den Reviews der Kategorie „Neonatal care“ konkrete Angaben über die Therapieempfehlung zu ermitteln, um somit eine Orientierung und Verbesserung in der Patientenbehandlung zu ermöglichen. Dabei wurde herausgearbeitet, wie viele Reviews:

- eine konkrete Therapieempfehlung **für** eine Behandlungsmethode erzielten
- eine konkrete Empfehlung **gegen** eine Therapie aussprachen und
- keine genauen Aussagen zu einer Therapie ergaben (inkonklusiv).

Darüber hinaus wurde für die primäre Zielgröße (Therapieempfehlung) untersucht, ob sich über drei verschiedene, *a priori* definierte Zeiträume (1996-2000; 2001-2005; 2006-2010) eventuelle Differenzen ergeben. Dasselbe Vorgehen wurde für weitere Parameter (Publikationsjahr, letzte Aktualisierung, Studien- und Teilnehmeranzahl) durchgeführt.

Des Weiteren wurden Gründe analysiert, warum Reviews als inkonklusiv bewertet wurden.

Ein weiterer zentraler Punkt dieser Arbeit bestand darin, die Reviews nach ihrer jeweiligen untersuchten Therapieform zu analysieren – pharmakologische, ernährungsbezogene, Lungenfunktion unterstützende, technische, pflegerische, operativ/invasive (z.B. chirurgischer Verschluss des persistierenden Ductus arteriosus), entwicklungsfördernde, physiotherapeutische, infektiopräventive, licht- und kältetherapeutische Maßnahmen. Maßgebend dabei war es herauszuarbeiten, wie viele pharmakologische und nicht-pharmakologische Studien insgesamt erhoben wurden.

Um eine Übersicht und gleichzeitig einen Vergleich der Herkunft der Reviews zu erhalten, wurde die kontinentale sowie nationale Herkunft der Reviews erhoben.

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Material

Diese Arbeit stellt eine systematische Auswertung aller in der *Cochrane Library* gespeicherten Daten dar. Diese Online-Datenbank umfasst über 4500 Reviews (<http://www.cochrane.org/cochrane-reviews/> 11/07/2011), von denen 1514 aus dem Bereich der Pädiatrie stammen (<http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html/> 11/07/2011). Zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren insgesamt 267 Reviews aus dem Fachgebiet der Neonatologie eingetragen. Von diesen wurden fünf aus der Datenerhebung ausgeschlossen, da in ihnen keine Neugeborenen als Beobachtungseinheit eingeschlossen waren. Damit ergibt sich eine Gesamtheit von 262 Reviews, die in dieser Arbeit ausgewertet wurden. Alle verwendeten Reviews waren in englischer Sprache verfasst und wurden zwischen den Jahren 1996 und 2010 publiziert.

3.2 Methodik

Folgende Parametern wurden erhoben:

1. Jahr der Erstpublikation

Erfasst wurde das Erscheinungsjahr der Reviews. Zur besseren Übersicht sowie Vergleichbarkeit mit anderen Parametern wurden die Publikationsjahre in drei Gruppen zusammengefasst:

- 1996-2000
- 2001-2005
- 2006-2010

2. Aktualisiert

Unterschieden wurde zwischen aktualisierter und nicht aktualisierter Version. Der Stand der Aktualisierung der Reviews wurde aus dem Anhang der einzelnen Arbeiten unter dem Verweis „*What's new*“ entnommen.

3. Kontinent

Die Angaben des Erstautors bzgl. des Kontinents wurden dokumentiert. In dieser Arbeit wurde Neuseeland zu dem australischen Kontinent gerechnet.

4. Land

Siehe Parameter „Kontinent“

5. Quantitative Daten bezüglich Studien- und Teilnehmeranzahl

Dabei wurden alle zunächst gefundenen und die letztendlich analysierten Studien der einzelnen Reviews registriert.

Auch die Anzahl eingeschlossener Teilnehmer wurde erhoben. Zur besseren Übersicht wurde die Teilnehmeranzahl anschließend nochmals in Früh- und Reifgeborene aufgeteilt.

6. Gestationsalter

Die Einteilung erfolgte gemäß der Klassifikation in:

- Frühgeborene (< 37.SSW)
- Reifgeborene (ab vollendeter 37.SSW)
- Früh- und Reifgeborene
- Mangelnde Angaben

(Dazu zählen sowohl fehlende Angaben in allen, als auch in einzelnen Studien eines Reviews. In manchen Reviews variierten die Altersangaben innerhalb der eingeschlossenen Studien erheblich, sodass sie dadurch keiner Gruppe eindeutig zuzuordnen waren.)

Zur besseren Darstellung und Beurteilung der Frühgeborenen wurde noch eine zweite Einteilung des Gestationsalters erhoben:

- Frühgeborene mit extremer Unreife (< 28. SSW) (entspricht ELBWI)
- Frühgeborene unter 32. SSW (entspricht VLBWI)
- Frühgeborene unter 37. SSW

7. Geburtsgewicht

Die Einteilung erfolgte gemäß der Klassifikation in:

- ELBWI (extremely low birth weight infants: < 1000g)
- VLBWI (very low birth weight infants: < 1500g)
- LBWI (low birth weight infants: < 2500g)
- AGA (appropriate for gestational age: > 2500 – 4000g)
- LGA (large for gestational age: > 4000g)
- Keine Angaben (weder in dem Review noch in der jeweils eingeschlossenen Studien wurden Angaben diesbezüglich vermerkt)
- Keine genauen Angaben (s.o.)
- Sonstige (> 1500g)

8. Therapieform

Alle Therapieformen wurden zunächst der pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Kategorie zugeordnet, wobei die nicht-pharmakologischen Therapien nochmals in verschiedene Rubriken wie z.B. Ernährung, invasive Maßnahmen und Physiotherapie aufgeteilt wurden. Um ein eventuelles Verhältnis zwischen Therapieform und Morbidität der Neugeborenen herauszuarbeiten, wurde zusätzlich eine andere Gliederung der Therapieform durchgeführt. Diese bezieht sich auf die großen Organsysteme: respiratorisches, kardiovaskuläres, gastrointestinales System, Augen, Nieren und Nervensystem.

9. Therapieempfehlung

Unterschieden wurde zwischen:

- Therapieempfehlung *für* eine Therapie
- Therapieempfehlung *gegen* eine Therapie
- Keine Therapieempfehlung möglich bei nicht ausreichender Evidenz (d.h. es konnten keine eindeutigen Ergebnisse ermittelt werden)
- Keine Therapieempfehlung, da keine Studien vorhanden waren und
- Eingeschränkte Therapieempfehlung (d.h. keine generalisierte Therapieempfehlung, sondern nur für Subgruppen anzuwenden)

Neben der separaten Darstellung der Therapieempfehlung wurde zudem eine Gegenüberstellung mit dem „Publikationsjahr“ durchgeführt.

Anschließend erfolgte eine vergleichende Analyse der Therapieempfehlung mit folgenden Parametern:

- Studienanzahl
- Gestationsalter und
- Geburtsgewicht

Diese wurde unter dem gesonderten Abschnitt „Vergleichende Ergebnisse“ ausgewertet.

Für den Vergleich der Therapieempfehlung mit den oben aufgeführten Parametern wurden lediglich die drei wichtigsten Kategorien der Therapieempfehlung „Ja“, „Nein“ und „Nicht ausreichend“ berücksichtigt.

10. Kritikpunkte

Abschließend wurde analysiert, welche der folgenden Kritikpunkte in den einzelnen Reviews beanstandet wurden. Dabei wurden folgende Kritikpunkte untersucht:

10.1. Weitere Forschungen gefordert

In dem abschließenden Abschnitt des einzelnen Reviews, „*Implications for research*“, forderte der Review-Autor oftmals die Durchführung weiterer Studien.

10.2. Umfang der Beobachtungseinheit zu klein

Das eingeschlossene Patientenkollektiv ist zahlenmäßig zu klein, um signifikante Aussagen bezüglich der Wirkung der analysierten Intervention zu treffen.

10.3. Ineffiziente Datenlage

Beinhaltet eine unzureichende Sachlage hinsichtlich der klinischen Wirkung, eventuellen Komplikationen und v.a. Langzeitergebnissen.

10.4. Mangelnde methodische Qualität der Studien in einem Review

Erfasst u.a.:

- Unzureichende oder fehlende Randomisierung sowie Verblindung
- Fehlende Beschreibung, wie die Randomisierung sowie Verblindung durchgeführt wurden

10.5. Heterogenität zwischen den einzelnen Studien eines Reviews

Umfasst Unterschiede in der:

- Beobachtungseinheit bzgl. Ein- und Ausschlusskriterien, Alter und Geburtsgewicht
- Durchführung von Diagnostik und Therapie
- Datenerhebung und –auswertung

- Methodische Qualität
- 10.6. Alte Studie
Manche Reviews hatten Studien in ihre Analyse eingeschlossen, deren Durchführung und Ergebnisse nicht den aktuellen medizinischen Gegebenheiten entsprachen (siehe Diskussion).
- 10.7. Keine Studien vorhanden
Zu manchen Thematiken konnten keine Studien gefunden werden.
- 10.8. Beobachtungseinheit: nicht ausschließlich Neugeborene
In einigen Reviews wurden z.B. schwangere Frauen oder Mütter in die Beobachtungseinheit eingeschlossen.

Die erhobenen Daten wurden mit dem SPSS-Programm für Windows (Version 18.0.0, Chicago, IL, USA) festgehalten. Für die anschließende Auswertung wurde ebenfalls das SPSS-Programm verwendet und folgende statistische Funktionen angewandt:

- Deskriptive und grafische Auswertung für „Jahr der Erstpublikation“, „Aktualisiert“, „Kontinent“, „Land“, „Gestationsalter“, „Geburtsgewicht“, „Therapieform“, „Therapieempfehlung“, und „Kritikpunkte“
 - Für die oben genannten Parameter wurden zunächst Häufigkeitstabellen erstellt, die anschließend in Form von Balkendiagrammen dargestellt wurden.
- Quantitative Auswertung für „Anzahl der Studien“ und „Anzahl der Teilnehmer“ und Darstellung dieser in tabellarischer Form mit folgenden Werten:
 - Mittelwert
 - Median
 - Standardabweichung
 - Minimum
 - Maximum
- Für die Gegenüberstellung der Therapieempfehlung mit den einzelnen Publikationsjahren wurden zunächst Kreuztabellen erstellt. Die Ergebnisse wurden anschließend in Form von Streudiagrammen inklusive Regressionskurven dargestellt.
- Für den Vergleich der Therapieempfehlung mit den Parametern „Anzahl der Studien“, „Gestationsalter“ und „Geburtsgewicht“ wurden Kreuztabellen erstellt. Diese wurden durch Balkendiagramme grafisch umgesetzt.

4 ERGEBNISSE

4.1 ALLGEMEINE ERGEBNISSE

Die insgesamt 262 ausgewerteten Reviews wurden zwischen den Jahren 1996 bis 2010 von der CNRG veröffentlicht. Wie aus Abbildung 1 ersichtlich, wurden die meisten Reviews, 36/262 (13,5%), im Jahr 1998 publiziert. In den darauf folgenden Jahren nahm die Rate an Publikationen stetig ab und erreichte letztendlich 2010 ihren Tiefststand mit nur sechs (2%) veröffentlichten Arbeiten.

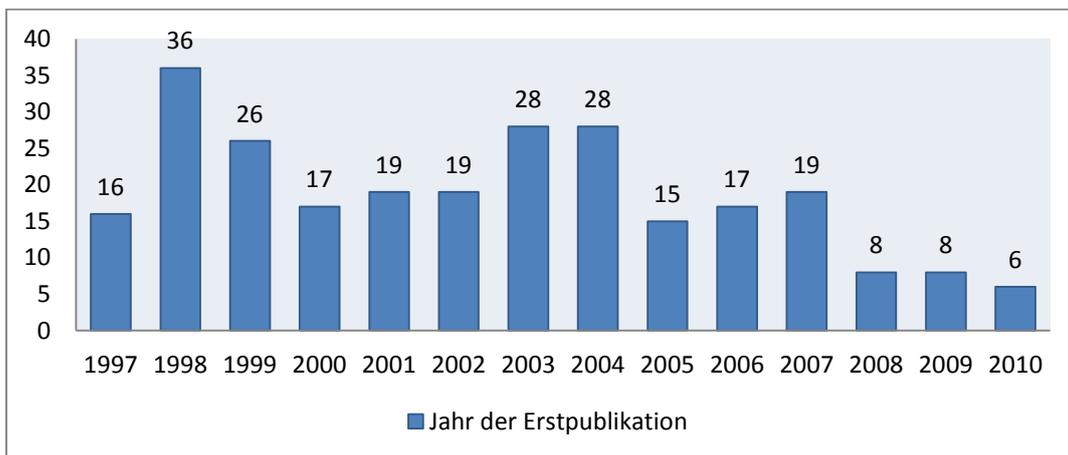


Abbildung 1: Anzahl der Erstpublikationen pro Jahr

Eine ähnliche, sinkende Tendenz zeichnete sich ab, wenn man die Publikationsjahre in drei Gruppen zu je fünf Jahren aufteilte. Die Mehrheit der Reviews, 109 (40,8%), wurde im Zeitraum von 2001 bis 2005 publiziert. In den darauf folgenden Jahren 2005 bis 2010 sank die Rate um etwa die Hälfte (58/262, 21,7%) (Abb. 2).

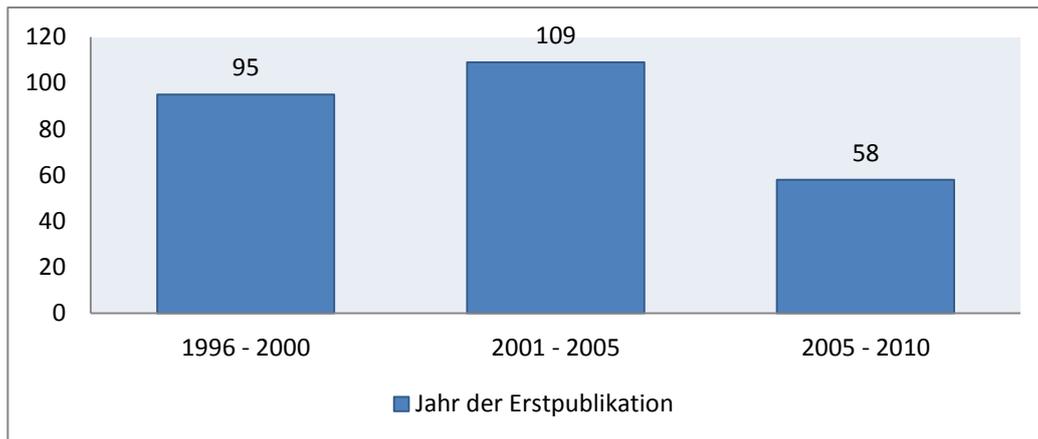


Abbildung 2: Anzahl der Erstpublikationen pro Zeitintervall

Insgesamt erfolgte bei 167 von 262 Reviews (62,5%) eine Aktualisierung, wobei die übrigen 95 Reviews (35,6%) seit ihrem Erscheinungsjahr nicht erneut überarbeitet wurden. Auch hinsichtlich der Aktualisierungsrate zeigte sich eine kontinuierliche Abnahme über die Jahre hinweg. So wurden in den Jahren 1996-2000 noch 86 von 95 Reviews (90,5%) aktualisiert. In dem Zeitraum von 2001-2005 fiel die Anzahl auf 68 Reviews (62,4%). Im weiteren Verlauf von 2006-2010 sank die Aktualisierungsrate auf lediglich 13 Reviews (22,4%), während die Quote an nicht aktualisierten Arbeiten stetig zunahm und in den letzten Jahren schließlich einen Höchststand von 45 Reviews erreichte, was einem Anteil von 77,6% entspricht (Abb. 3).

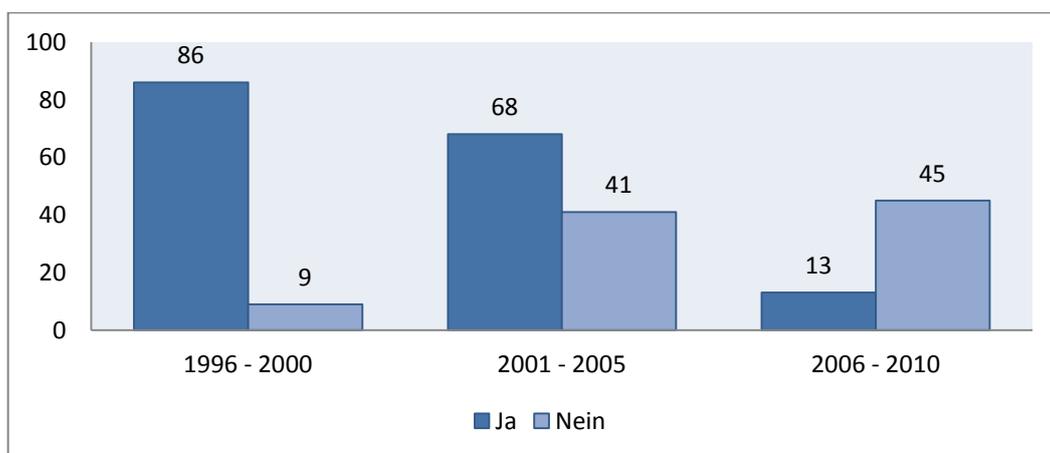


Abbildung 3: Anzahl der Aktualisierungen pro Zeitintervall

Aus Abbildung 4 geht hervor, dass der Großteil der *Cochrane Reviews* in westlichen Industrieländern durchgeführt wurde (Australien, Nordamerika und Europa 247 von 262, 94,3%), während ein geringer Teil von lediglich 15 Reviews (5,7%) in Entwicklungsländern erarbeitet wurde (Asien, Südamerika, Afrika). Die führende Position nahm der australische Kontinent ein, der mit 114 Reviews (43,5%) über ein Drittel der Reviews erstellte. An zweiter Stelle folgte Nordamerika mit 88 Publikationen (33,6%). Europa - mit 45 veröffentlichten Arbeiten (17,2%) - befand sich in der Rangliste der gesamten Kontinente in der Mittelposition. Was die entwicklungsarmen Kontinente betrifft, war Asien mit 11 Publikationen (4,2%) an vorderster Stelle; Südamerika und Afrika bildeten mit drei bzw. einer Publikation (1,1% bzw. 0,4%) die Schlusslichter.

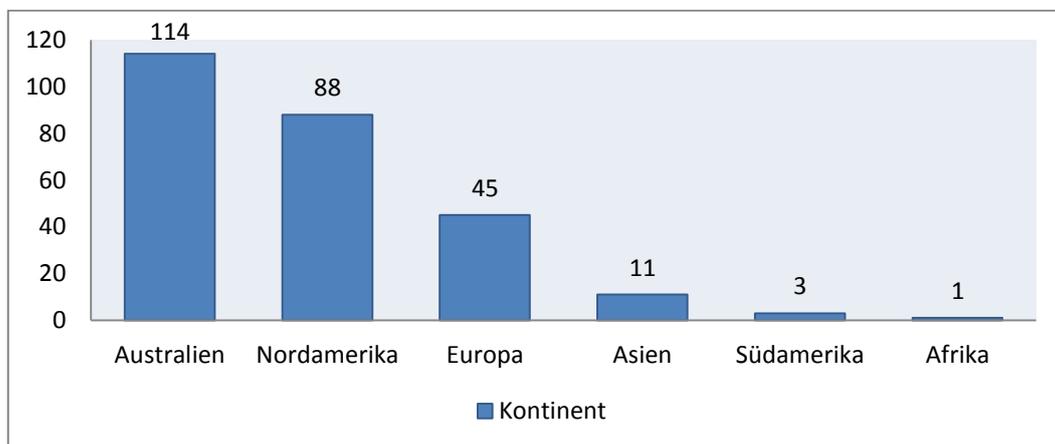


Abbildung 4: Anzahl der Reviews pro Kontinent

Die meisten Reviews (110 Arbeiten, 42%) wurden in Australien erstellt, gefolgt von den USA und Kanada mit jeweils 44 Reviews (16,8%). In Europa war Großbritannien mit 35 Reviews (13,3%) führend, wohingegen Deutschland lediglich mit einem Review (0,4%) vertreten war. Insgesamt konnten Reviews aus acht europäischen Ländern ermittelt werden. Die restlichen europäischen Staaten wiesen keine Reviews auf und waren demnach nicht aufgeführt (Abb. 5).

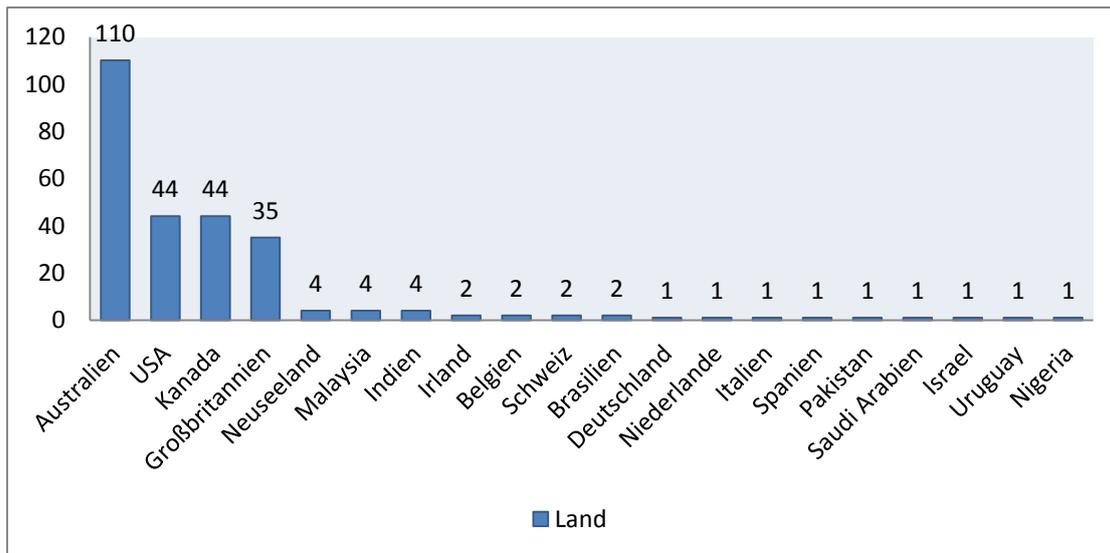


Abbildung 5: Nationale Herkunft und Anzahl der Reviews

4.1.1 Quantitative Daten zur Studienanzahl

Um einen Anhaltspunkt für den durchschnittlichen Umfang eines Reviews zu erhalten, wurde die Studienanzahl der Reviews ermittelt. Zunächst wurde der Umfang aller Studien erhoben, die zu einem Thema im Allgemeinen gefunden wurden. Diese Angaben waren bei 260 von 262 Arbeiten angegeben. Die Studienanzahl, die letztendlich in die Auswertung der Reviews einbezogen wurde, war bei allen 262 Reviews aufgeführt. Für ein Review wurden durchschnittlich 12,6 Studien (Spannweite: 0 - 11; Median: 7) gefunden, die jeweils der untersuchten Thematik entsprachen. Aus denen wiederum wurden im Durchschnitt fünf Studien (Spannweite: 0 - 64; Median: 3) in die endgültige Analyse eingeschlossen, was eine Diskrepanz von durchschnittlich sieben Studien bedeutet. Ein wesentlicher Grund warum einige Studien von der abschließenden Analyse ausgeschlossen wurden, war die Diskrepanz mit dem vorher festgelegten Protokoll. Diese bezog sich v.a. auf die Ein- und Ausschlusskriterien sowie das Patientenkollektiv. Das Minimum für die gefundenen und eingeschlossenen Studien betrug jeweils Null. Das Maximum hingegen variierte zwischen 111 gefundenen und 64 eingeschlossenen Studien. Daraus lässt sich erkennen, dass zu manchen Thematiken eine umfangreichere und wiederum in anderen Fachbereichen keine Studiengrundlage vorlag (Tab. 3).

	Anzahl gefundener Studien	Anzahl eingeschlossener Studien
N gültig	260	262
Mittelwert	12,6	5,5
Median	7,0	3,0
Standardabweichung	16,1	7,3
Minimum	0	0
Maximum	111	64

Tabelle 3: Quantitative Daten zur Studienanzahl

In Tabelle 4 ist die Entwicklung des Reviewumfangs bzgl. eingeschlossener Studien im zeitlichen Verlauf dargestellt. Daraus geht hervor, dass anfänglich sieben Studien im Durchschnitt in die Auswertung gingen. Über die Jahre hinweg nahm auch diese Anzahl stetig ab, sodass am Ende (2006-2010) noch durchschnittlich 4,4 Studien (Spannweite: 0 – 28; Median: 2,0) in ein Review einbezogen wurden.

	1996-2000	2001-2005	2006-2010
N gültig	95	109	58
Mittelwert	7,0	4,9	4,4
Median	5,0	2,0	2,0
Standardabweichung	7,2	8,0	5,8
Minimum	0	0	0
Maximum	44	64	28

Tabelle 4: Quantitative Daten zur Anzahl eingeschlossener Studien bzgl. Publikationsjahre

4.1.2 Quantitative Daten zur Teilnehmeranzahl

Um Rückschlüsse auf die generelle Gültigkeit der Endergebnisse zu ziehen, ist es u.a. nötig den Umfang eines Reviews hinsichtlich der eingeschlossenen Beobachtungseinheit zu erfassen. Die Gesamtanzahl der Studienteilnehmer konnte in 244 Reviews ermittelt werden. In den

übrigen 23 Reviews wurden keine Angaben diesbezüglich vermerkt. Für die gesamte Beobachtungseinheit eines Reviews ergab sich ein Mittelwert von 727,9 Teilnehmern (Median: 207,5). Die Anzahl reichte dabei von Null bis maximal 21070 Teilnehmern. Um eine bessere Übersicht zu erreichen, wurde die Gesamtteilnehmeranzahl nochmals in jeweils Früh- und Reifgeborene aufgeteilt. Dabei wurde die Anzahl der Frühgeborenen in 176 Reviews angegeben. In den restlichen 91 Reviews fehlten diese Angaben. Für diese Reviews wurde ein Mittelwert von 527,2 Teilnehmern (Median: 154,0) berechnet, mit einem Maximum von 5460 Frühgeborenen. Was die Angaben bzgl. Reifgeborener betrifft, konnten in 81 Fällen keine Daten erhoben werden, sodass nur 186 von 262 Reviews in die Auswertung einbezogen werden konnten. Für diese Gruppe wurde ein Mittelwert von 69 Teilnehmern (Median: 0) erreicht, wobei hier das Maximum bei 5123 Teilnehmern lag. Beide Gruppen hatten eine minimale Teilnehmeranzahl von Null, was einer fehlenden Studienlage entspricht (Tab. 5).

Es gab auch Arbeiten, in denen die Gesamtanzahl von Teilnehmern angegeben war, jedoch die genauen Angaben über die Anzahl Früh- bzw. Reifgeborener nicht zu ermitteln waren. Das war v.a. bei Reviews der Fall, die sowohl Früh- als auch Reifgeborene integriert hatten. Auch aufgrund fehlender Daten zum Gestationsalter, konnten teilweise keine Angaben zur Anzahl Früh- und Reifgeborener gemacht werden.

	Teilnehmeranzahl insgesamt	Anzahl Frühgeborener	Anzahl Reifgeborener
N gültig	244	176	186
Mittelwert	727,9	527,2	69,0
Median	207,5	154,0	0
Standardabweichung	1692,0	893,9	455,0
Minimum	0	0	0
Maximum	21070	5460	5123

Tabelle 5: Quantitative Daten zur Teilnehmeranzahl

In Tabelle 6 ist das Verhältnis der gesamten Teilnehmeranzahl im zeitlichen Verlauf wiedergegeben. Hierbei ist eine deutliche Abnahme im Umfang der eingeschlossenen Beobachtungseinheit zu erkennen. Der anfängliche Mittelwert von 930,9 Teilnehmern (Spannweite: 0-5460; Median: 322,5), im Zeitraum von 1996-2000, nahm um ein Drittel ab (2001-2005). Im

Vergleich zum Ausgangswert fiel der Mittelwert in den letzten Jahren (2006-2010) um die Hälfte ab und erreichte mit durchschnittlichen 483,7 Teilnehmern (Spannweite: 0-2701; Median: 182,0) seinen bisherigen Tiefststand.

	1996-2000	2001-2005	2006-2010
N gültig	82	107	55
Mittelwert	930,9	697,9	483,7
Median	322,5	173,0	182,0
Standardabweichung	1263,9	2246,6	673,6
Minimum	0	0	0
Maximum	5460	21070	2701

Tabelle 6: Quantitative Daten zur Teilnehmeranzahl insgesamt vs. Publikationsjahr

4.1.3 Gestationsalter

Ein wesentlicher Faktor in der Beurteilung von Neu- und Frühgeborenen ist das Gestationsalter. Bei insgesamt 236 Reviews waren Daten hinsichtlich dieses Parameter angegeben. Bei den verbleibenden 26 Reviews konnten diese Daten nicht erhoben werden, da keine Studienlage vorhanden war. Wie aus Abbildung 6 ersichtlich, wurden die Daten des Gestationsalters insgesamt in vier Kategorien unterteilt. Zunächst erfolgte eine Einteilung in Frühgeborene (< 37. SSW) sowie Reifgeborene (> 37. SSW). Eine weitere Gruppe umfasst Reviews, in denen sowohl früh- als auch reifgeborene Neonaten eingeschlossen waren. Die vierte Kategorie fasst die Reviews zusammen, in denen unzureichende und fehlende Angaben bezüglich des Gestationsalters gemacht wurden. Deutlich über die Hälfte der Reviews schlossen ausschließlich Frühgeborene (146/236, 62%) in ihre Analyse ein. Demgegenüber ist der Anteil an Reviews mit Reifgeborenen als Beobachtungseinheit mit 13 Arbeiten (6%) sehr gering. Sowohl Früh- als auch Reifgeborene wurden in 42 Reviews (18%) beobachtet. In annähernd so vielen Reviews (35 Reviews, 15%) konnten keine eindeutigen bzw. keine Angaben zum Gestationsalter entnommen werden (Abb. 6).

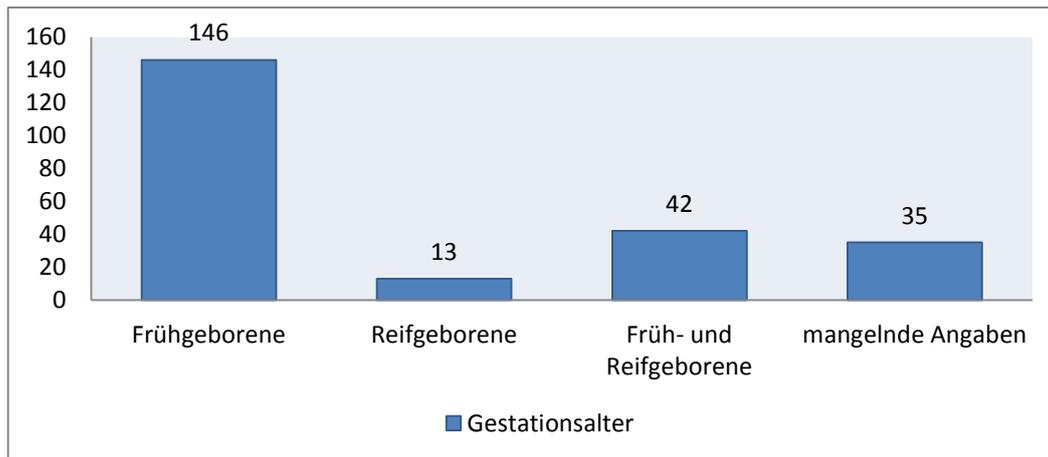


Abbildung 6: Verteilung des Gestationsalters (zusammengefasst)¹

Zur besseren Darstellung, sowie Beurteilung der Kohorte der Frühgeborenen wurde diese Kategorie nochmals in drei einzelne Gruppen aufgeteilt und in Abbildung 7 dargestellt. Diese Einteilung orientierte sich dabei an den gängigen Standards der Neonatologie. Die Frühgeborenen wurden somit unterteilt in:

- Frühgeborene extremer Unreife (< 28. SSW)
- Frühgeborene unter der 32. SW, aber größer als 28. SSW
- Frühgeborene unter der 37. SSW, aber größer als 32. SSW

Dabei ist deutlich zu erkennen, dass extrem unreife Frühgeborene (< 28. SSW) mit nur 6/146 Reviews (4,1%) einen sehr geringen Teil der gesamten Studienlage ausmachten. Ebenfalls verhältnismäßig schwach vertreten war die Gruppe Frühgeborener unter der 32. SSW (29/146, 19,9%). Einen großen Teil, ca. drei Viertel (111/236, 76,0%), bildeten Reviews, die Frühgeborene zwischen der vollendeten 32. SSW und der vollendeten 36. SSW als Beobachtungseinheit umfassten.

¹ Diese Angaben beziehen sich auf 236 Reviews. In 26 Reviews wurden keine Angaben hinsichtlich des Gestationsalters angegeben.

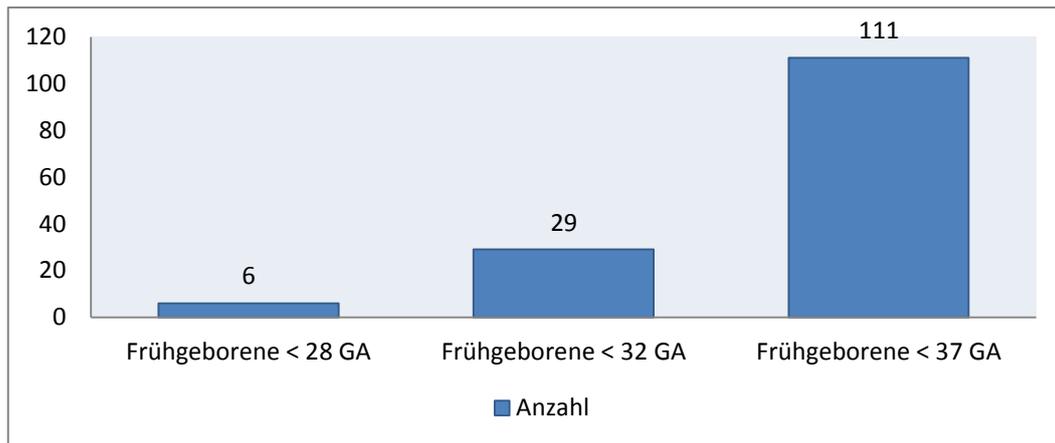


Abbildung 7: Verteilung der Frühgeborenen (einzelne Gruppen)

4.1.4 Geburtsgewicht

Neben dem Gestationsalter spielt das Geburtsgewicht eine entscheidende Rolle für die neonatale Morbidität und Mortalität. Das Geburtsgewicht wurde nach der gängigen Klassifikation in ELBW, VLBW, LBW, AGA eingeteilt (Speer, 2005). Aufgrund der unterschiedlichen, teilweise mangelnden Datenlage wurden zudem zwei weitere Gruppen unterschieden:

- Mangelnde Angaben und
- Sonstige (>1500 Gramm)

Bei insgesamt 236 Reviews waren Angaben zum Geburtsgewicht vermerkt, während in den restlichen 26 Reviews diese Informationen fehlten. Die Verteilung des Geburtsgewichts ist in Abbildung 8 wiedergegeben. Daraus ist ersichtlich, dass extrem unreife Neugeborene (ELBW) in lediglich 3 Reviews (1,3%) erfasst wurden. Eine von drei großen Säulen bildeten die 42 Reviews (17,9%), in denen unreife Frühgeborene mit VLBW eingeschlossen waren. Die darauffolgende Kategorie (Frühgeborene mit LBW) machte insgesamt ein Drittel der Reviews aus. Lediglich 3 Reviews (1,3%) widmeten sich eutrophen Neugeborenen (AGA). Die dritte und gleichzeitig größte Säule, mit 114/235 Arbeiten (48,4%), waren Reviews mit mangelnden Gewichtsangaben bzgl. der eingeschlossenen Teilnehmer. In wenigen Reviews (3/236, 1,3%) variierte das Geburtsgewicht so stark, dass sie keiner der vorher genannten Gruppe eindeutig zuzuordnen waren und somit in die Kategorie „Sonstige“ zusammengefasst wurden.

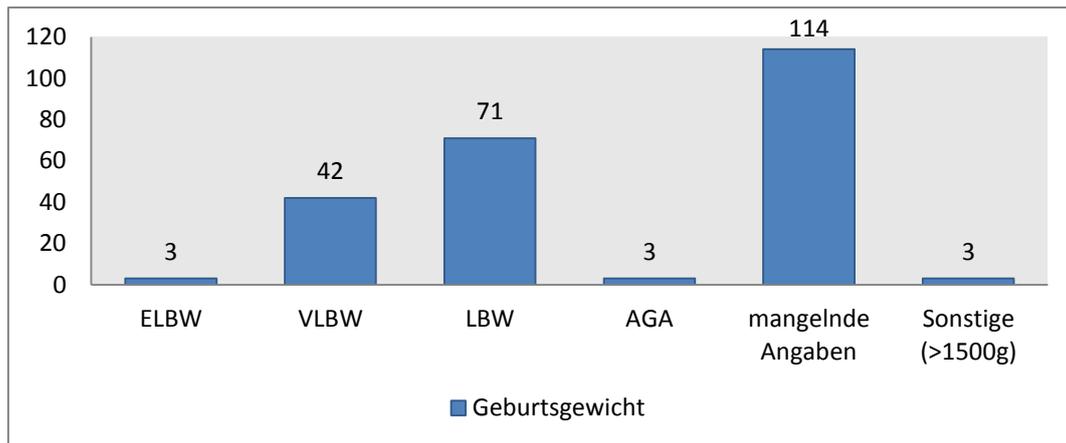


Abbildung 8: Verteilung des Geburtsgewichts²

4.1.5 Therapieform

Die Mehrheit der analysierten Reviews befasste sich mit pharmakologischen Studien (145/262, 55,3%). Unter dieser breitgefächerten Kategorie wurden neben Medikamenten u.a. auch Sauerstoffgabe, Impfstoffe sowie Bluterzeugnisse einbezogen. Die restlichen 117/262 Reviews (44,7%) erörterten Studien, die nicht-pharmakologische Therapieansätze verfolgten. In Abbildung 9 sind die einzelnen Therapieformen dargestellt. Aus ihr geht hervor, dass unter den nicht-pharmakologischen Therapien die Ernährung mit 46 Reviews (17,5%) den höchsten Stellenwert einnahm. Diese Rubrik umfasste verschiedene Ansätze von Milchzusätzen wie z.B. Proteine, Fette, Mineralstoffe, aber auch unterschiedliche Applikationswege der Nahrungsaufnahme wurden analysiert. Die nächste Säule (27/262, 10,3%) nicht-pharmakologischer Therapien waren Maßnahmen, die die Lungenfunktion von Neugeborenen unterstützten. Unter diesem weitläufigen Begriff wurden vielfältige Behandlungsversuche erfasst, wie z.B. Beginn, Intensität, Dauer der Beatmung und verschiedene Beatmungsmöglichkeiten (z.B. NCPAP, hochfrequente Ventilation (HFOV)) sowie diverse Intubations- als auch Extubationsverfahren. Ein weiterer, wichtiger Therapiebestandteil wurde unter der Kategorie „Technik“ zusammengefasst, in der 15 Reviews u.a. Studien über Monitorüberwachung und Umbilikalkatheter ausgewertet wurden. Die anderen nicht-pharmakologischen Reviews widmeten sich Bereichen, die, im Vergleich zu den großen, bereits erwähnten Therapiemöglichkeiten, einen geringen Anteil ausmachten: diese beinhalteten Behandlungen z.B. Physio-,

² Diese Angaben beziehen sich auf 236 Reviews. In 26 Reviews wurden keine Angaben hinsichtlich des Geburtsgewichtes angegeben.

Licht- und Kältetherapie sowie pflegerische Maßnahmen. Zu den pflegerischen Interventionen zählt z.B. die optimierte Lagerung bei beatmeten Neugeborenen (Balaguer, 2003). Aufgrund ihrer zahlenmäßig geringen Repräsentation wurde an dieser Stelle nur kurz auf diese Therapien eingegangen.

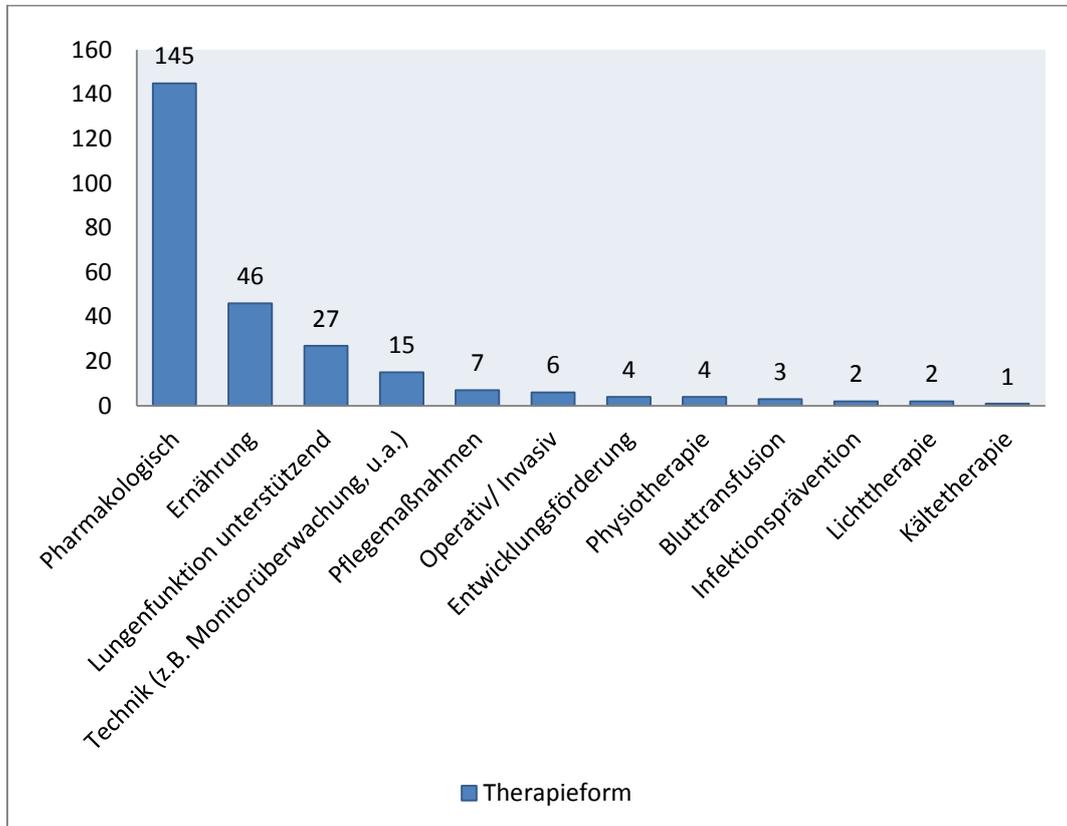


Abbildung 9: Verteilung und Art der Therapieform

Eine andere Übersicht über die untersuchten Therapieformen gibt Abbildung 10 wieder. In dieser Darstellung wurden die Therapien nach verschiedenen Organsystemen zusammengefasst. Hierbei geht deutlich hervor, dass der Schwerpunkt der Reviews (90 Arbeiten, 34,3%) auf dem respiratorischen System beruhte. Der zweite große Kernkomplex mit 65 Reviews (24,8%) bezog sich auf Interventionen, die das Herzkreislaufsystem beeinflussten. An dritter Stelle der am häufigsten vertretenen Organsysteme stand der Gastrointestinaltrakt mit 49 Beiträgen (18,7%). Weitere Organe wie das ZNS, Augen und Nieren waren mit jeweils 23, 4 und 2 Reviews seltener vertreten.

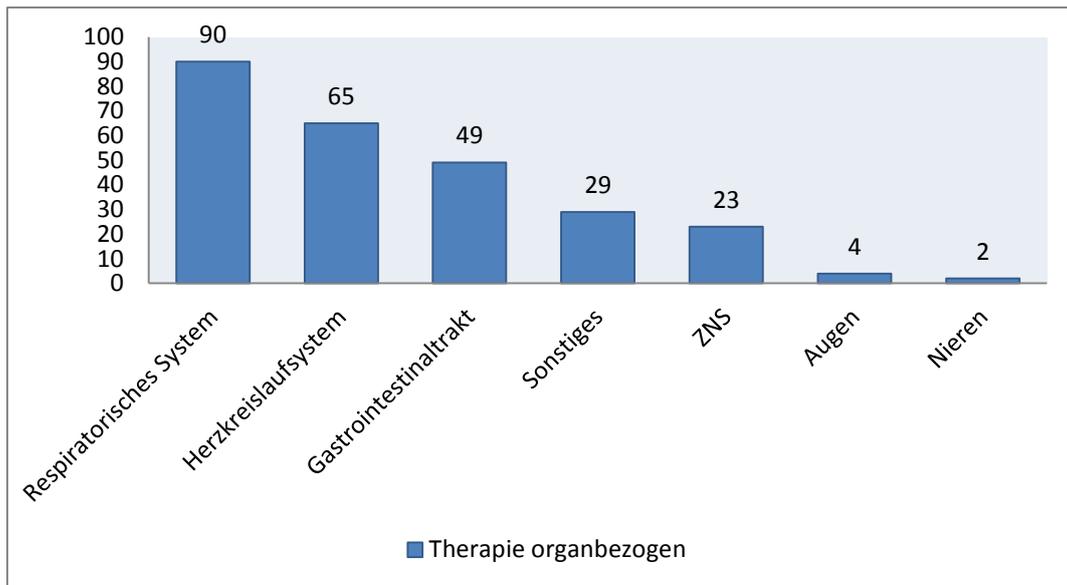


Abbildung 10: Therapieform auf Organsysteme bezogen

4.1.6 Therapieempfehlung

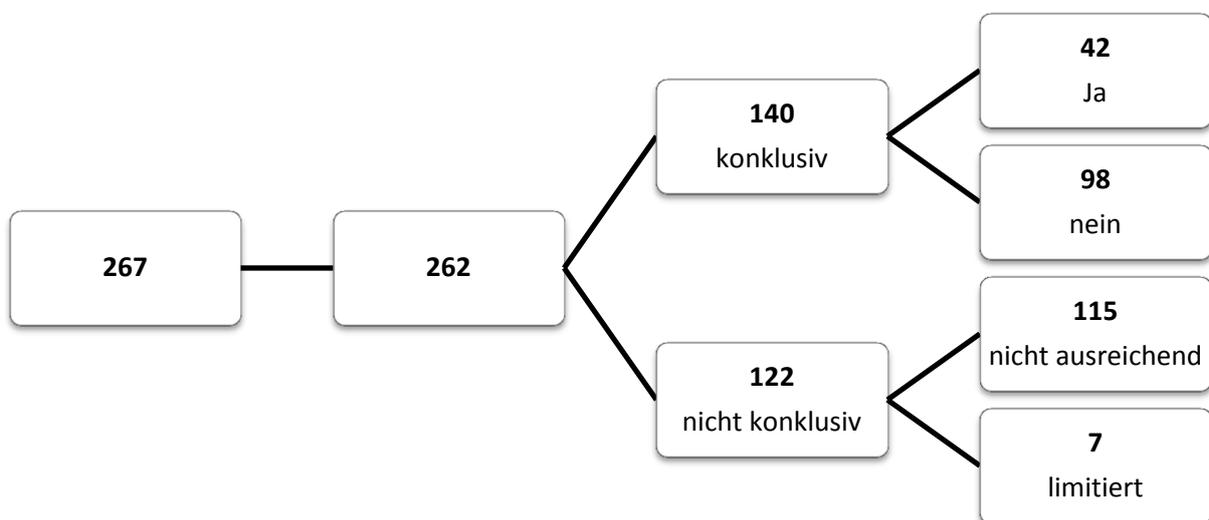


Abbildung 11: Übersicht der Therapieempfehlungen

Die zentrale Frage dieser Arbeit galt der Verteilung der Therapieempfehlungen in den Reviews. Einen Überblick über die Aufteilung der Reviews bzgl. der Therapieempfehlung gibt Abbildung 11 wieder. Daraus ist ersichtlich, dass ein großer Teil der Reviews (140/262, 53,4%) konklusiv ist. Von diesem Anteil wiederum konnten bei 42 (16,0%) von 262 Reviews konkrete Therapieempfehlungen *für* eine bestimmte Maßnahme erzielt werden, während 98 Reviews (37,4%) ergaben, dass die jeweils untersuchten Interventionen *nicht angewandt* werden sollten, d.h. die untersuchte Therapie konnte aus verschiedenen Gründen nicht als Behandlungsoption befürwortet werden. In der anderen Hälfte der Reviews konnten keine generellen Therapieempfehlungen erhoben werden, sodass das Endergebnis dieser Reviews inkonklusiv blieb. Bei der überwiegenden Mehrheit davon (115/262, 43,9%) waren die Ergebnisse *nicht ausreichend*, um eindeutig für oder gegen die Therapie zu stimmen. Dazu zählten auch 26 Reviews, die aufgrund der fehlenden Studienlage keine Aussage zur Therapieempfehlung treffen konnten. Eine für Subgruppen eingeschränkte Therapieempfehlung ergab sich in 7 Reviews (2,7%). Aufgrund unerwünschter Nebenwirkungen und unzureichender Langzeitergebnisse stellt diese Therapieempfehlung keine generalisierte Therapieoption dar, sondern bezieht sich lediglich auf Ausnahmesituationen, in denen keine andere Möglichkeit gegeben ist oder man den individuellen Kosten-Nutzen-Effekt abwägen muss (Abb. 12).

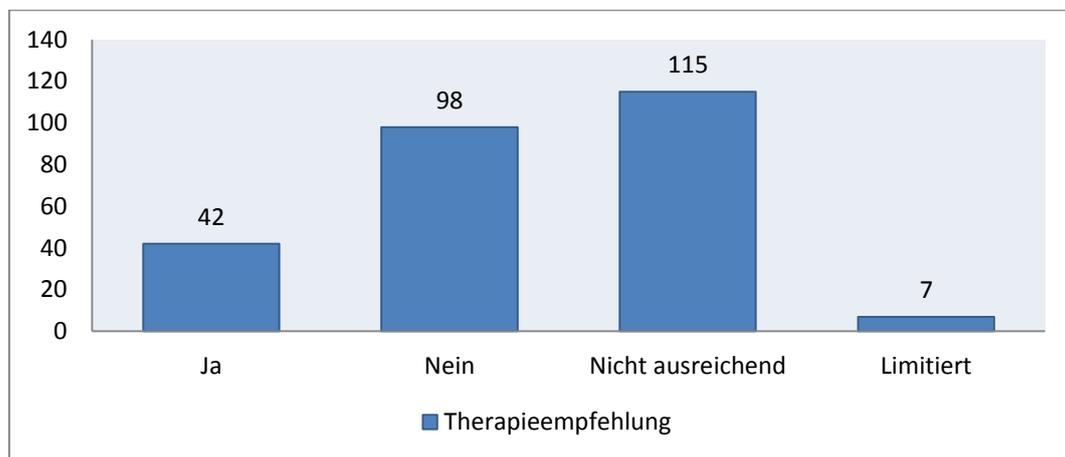


Abbildung 12: Anzahl der Therapieempfehlungen

Interessante Ergebnisse gingen aus der Darstellung hervor, in der die Therapieempfehlungen über den zeitlichen Verlauf betrachtet wurden. Aus Abbildung 13 lässt sich der zeitliche Verlauf konklusiver im direkten Vergleich zu den inkonklusiven Reviews erkennen. Zu Beginn

der Veröffentlichungen, 1996-2000, ergab der überwiegende Anteil der Reviews (62/89, 69,7%) eine eindeutige Therapieempfehlung. In der weiteren zeitlichen Folge nahm dieser Anteil stetig ab und war in den letzten Jahren 2006-2010 auf ein Drittel des Ausgangswertes zurückgegangen (24/58, 41,4%). Demgegenüber zeichnete sich anteilmäßig eine stetige Zunahme der inkonklusiven Reviews ab: ausgehend von anteilmäßig 30,3% (1996-2000) stieg die Rate auf 50% (2001-2005) und zuletzt auf 59% (2006-2010).

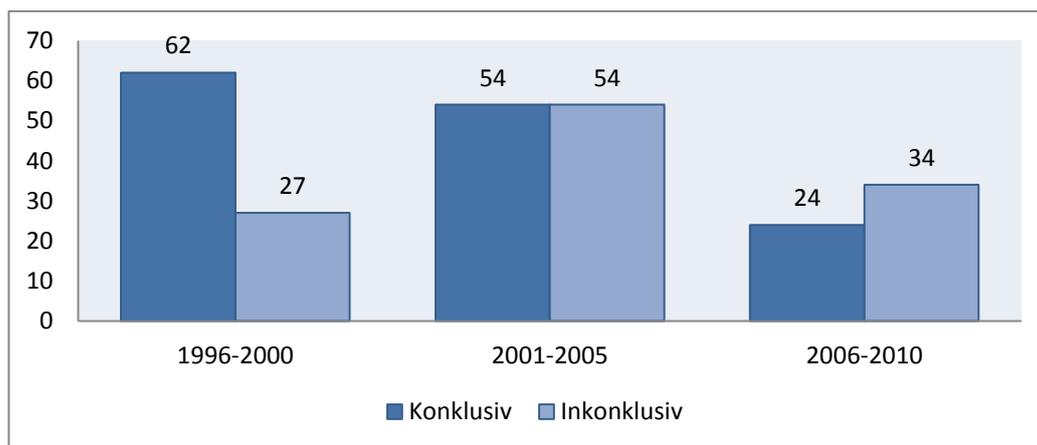


Abbildung 13: Anzahl der Therapieempfehlungen pro Zeitintervall (konklusiv/inkonklusiv)

Die genaue Zusammensetzung des konklusiven Anteils von Therapieempfehlungen für bzw. gegen eine Intervention ist in Abbildung 14 dargestellt. Darin lässt sich erkennen, dass v.a. die Rate der zustimmenden Therapieempfehlung im Verlauf drastisch abnahm. Von den ursprünglich 27 Reviews (30,3%) in dem Zeitraum von 1996-2000, sank die Zahl in den Jahren 2006-2010 auf lediglich 4 Reviews (7%) mit einer positiven Therapieempfehlung. Die Anzahl der Therapieempfehlungen gegen eine bestimmte Maßnahme zeigte zeitweise einen geringen Aufschwung, fiel dann aber ebenfalls ab: den anfänglich 35 negativen Therapieempfehlungen standen 2006-2010 noch 20 Ablehnungen gegenüber.

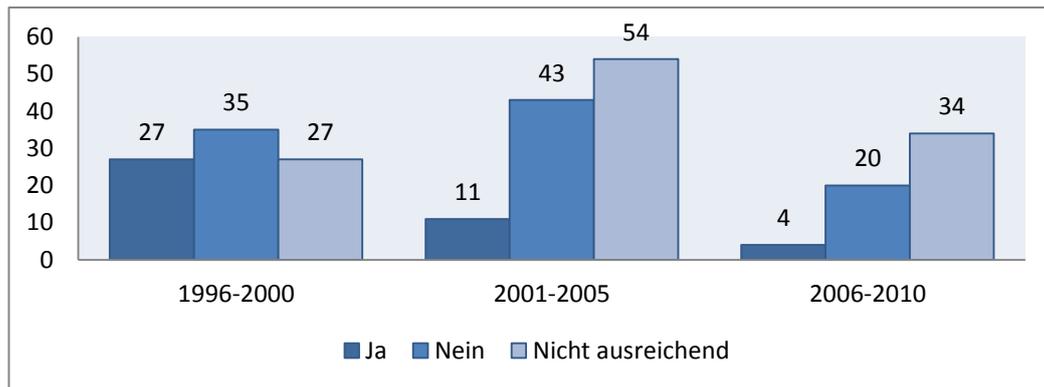


Abbildung 14: Anzahl der Therapieempfehlungen pro Zeitintervall (Ja/Nein/Nicht ausreichend)

In Abbildung 15 ist die Korrelation zwischen positiver Reviews und dem Publikationsjahr dargestellt. Die Punkte symbolisieren die Anzahl der Reviews pro jeweiligem Publikationsjahr. In den ersten Jahren 1996 – 1999 war die Zahl an positiv bewerteten Reviews mit um die 30 – 40 Reviews am höchsten, das Maximum mit 39 Reviews wurde im Jahr 1998 erreicht. In den nachfolgenden Jahren 2000 – 2009 nahm die Anzahl zunehmend ab und erreichte 2010 den Tiefstand mit null positiven Reviews. Diese Tendenz ist durch die Regressionskurve verdeutlicht.

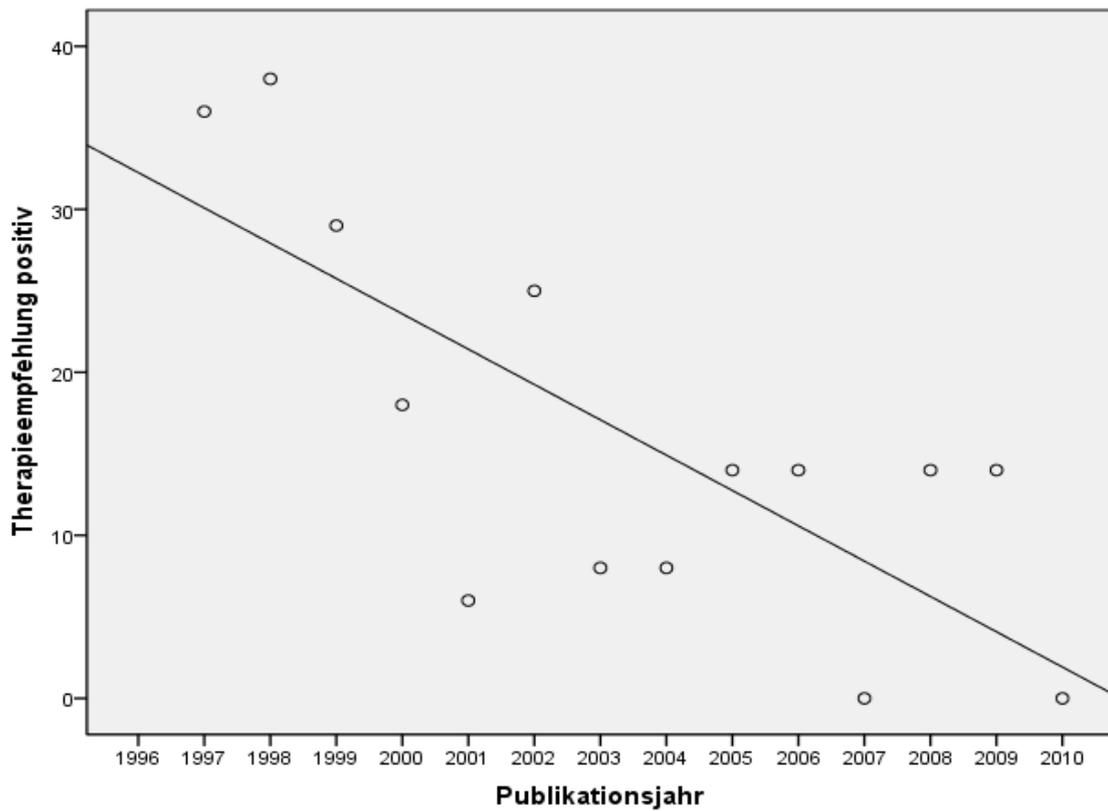


Abbildung 15: Korrelation zwischen der absoluten Anzahl positiver Reviews und dem Publikationsjahr

Das Verhältnis von Reviews mit Therapieempfehlung gegen eine Maßnahme und dem Publikationsjahr ist in der Abbildung 16 wiedergegeben. Die horizontal verlaufende Regressionskurve spiegelt eine sich über die Zeit konstant verhaltende Anzahl dieser Reviews wieder.

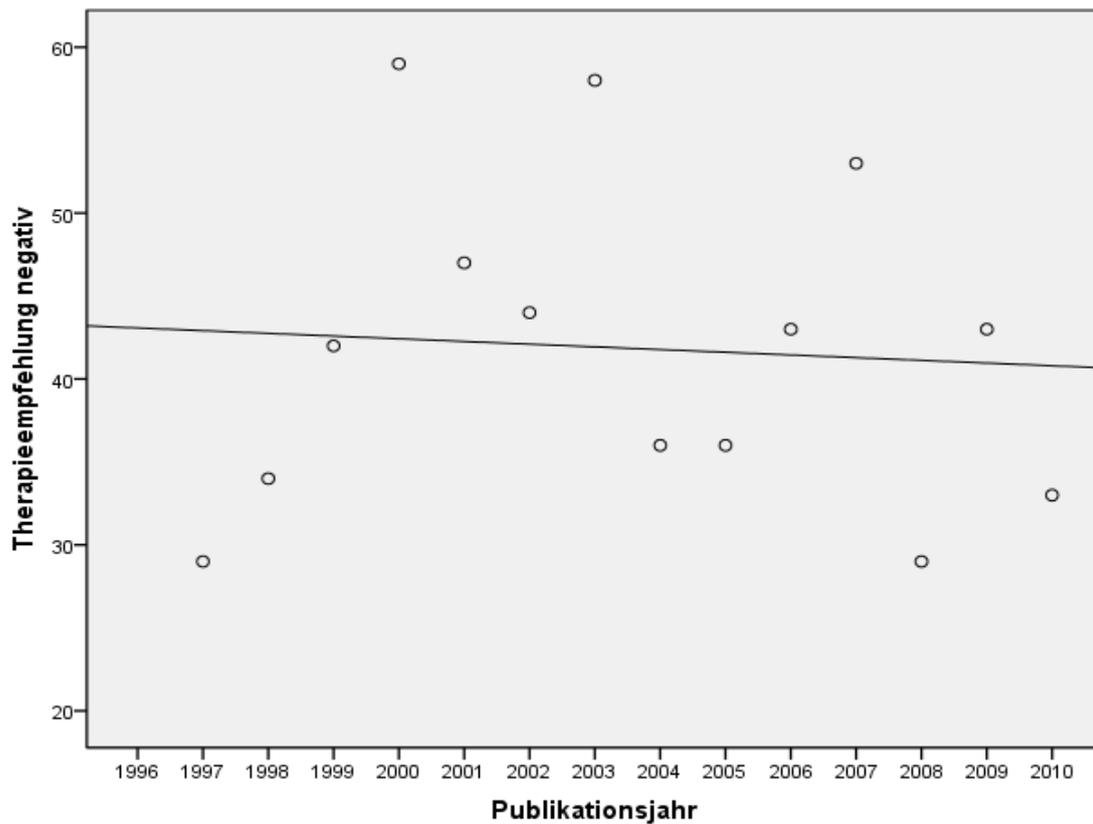


Abbildung 16: Korrelation zwischen der absoluten Anzahl der negativen Reviews und dem Publikationsjahr

Die Relation der inkonklusiven Reviews hinsichtlich des Publikationsjahrs ist durch die Abbildung 17 veranschaulicht. Die Verteilung der einzelnen Punkte zeigt eine steigende Tendenz. Dies wurde durch die Regressionskurve untermauert. In den Jahren 1997 – 2000 lag die Anzahl an inkonklusiven Reviews zwischen 25 und 35. Im weiteren Verlauf schwankte die Anzahl, aber die zunehmende Richtung wurde beibehalten. Das Maximum wurde im Jahr 2010 erzielt – es wurden etwa 70 inkonklusive Reviews erhoben.

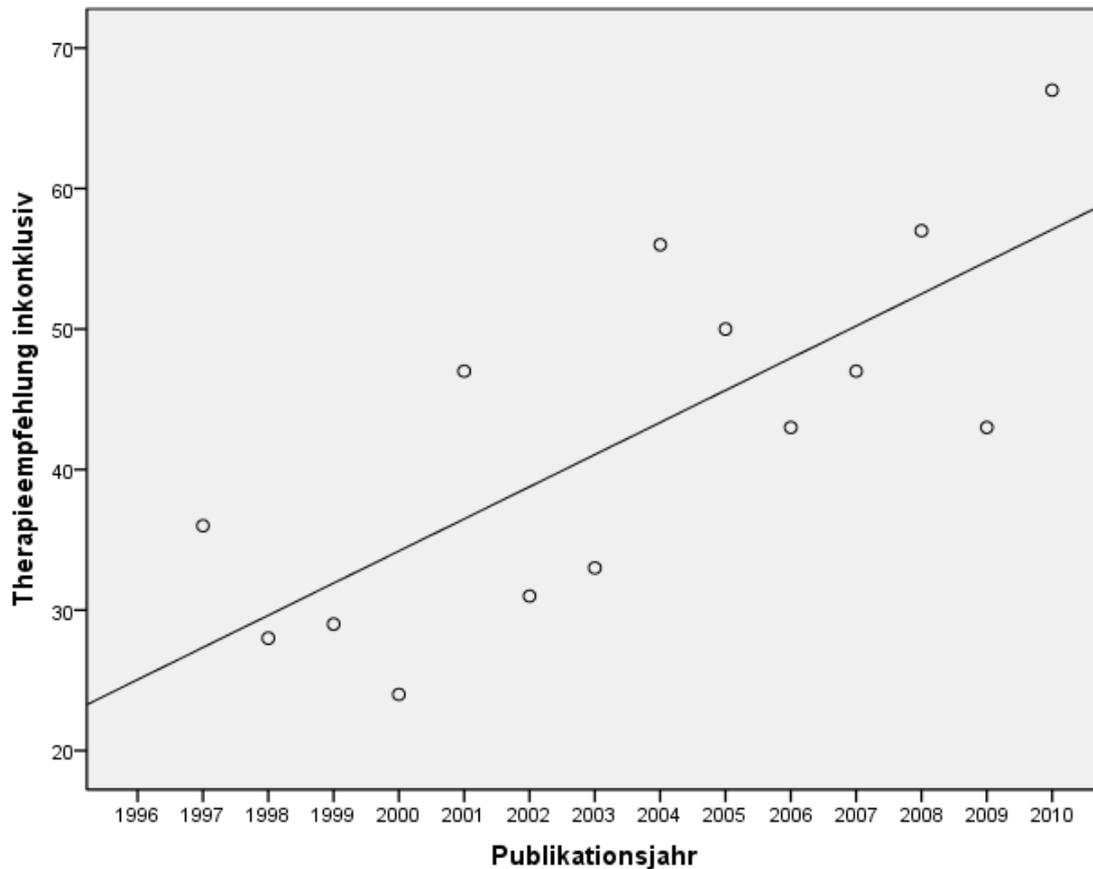


Abbildung 17: Korrelation zwischen der Anzahl inkonklusiver Reviews und dem Publikationsjahr

4.1.7 Kritikpunkte

Alle 262 analysierten *Cochrane Reviews* wurden abschließend unter verschiedenen Aspekten kritisch bewertet. Dabei können mehrere Kritikpunkte für ein einzelnes Review gleichzeitig zutreffen. Die überwiegende Mehrheit der Autoren (221/262, 84,3%) forderte am Ende ihrer Arbeit weitere Forschungen auf dem untersuchten Gebiet. Einer der wichtigsten Kritikpunkte war eine zu kleine Beobachtungseinheit, die in 105 Arbeiten (40,1%) beanstandet wurde. Des Weiteren wurde in 94 Reviews (35,8%) die unzureichende Datenlage bemängelt. In 86 Fällen (32,8%) wurde die mangelnde methodische Qualität der durchgeführten Reviews kritisiert. Ein anderer Kritikpunkt war die Heterogenität zwischen den einzelnen eingeschlossenen Studien: diese wurde in 69 Reviews (26,3%) beklagt. Darüber hinaus wurde in 43 Reviews (16,4%) darauf hingewiesen, dass vereinzelte eingeschlossene Studien aufgrund ihres Alters kaum oder gar nicht für die Auswertung geeignet waren. Diese Studien wurden teilweise in

den 1980er Jahren oder zu einem noch früheren Zeitpunkt durchgeführt. In den letzten Jahren hat sich im Bereich der Neonatologie sowie neonatalen Intensivmedizin vieles verändert, sodass diese Studien teilweise nicht mehr den gegenwärtigen Anforderungen genügen oder die untersuchte Intervention bereits überholt ist. Keine Studienlage fand sich in 26 Fällen (9,9%), sodass diese Reviews ohne jegliche Aussage blieben. Der letzte Kritikpunkt betrifft zwei Reviews (0,7%), in denen nicht nur Neugeborene sondern auch Mütter in die Untersuchung und Auswertung eingeschlossen waren (Abb. 18).

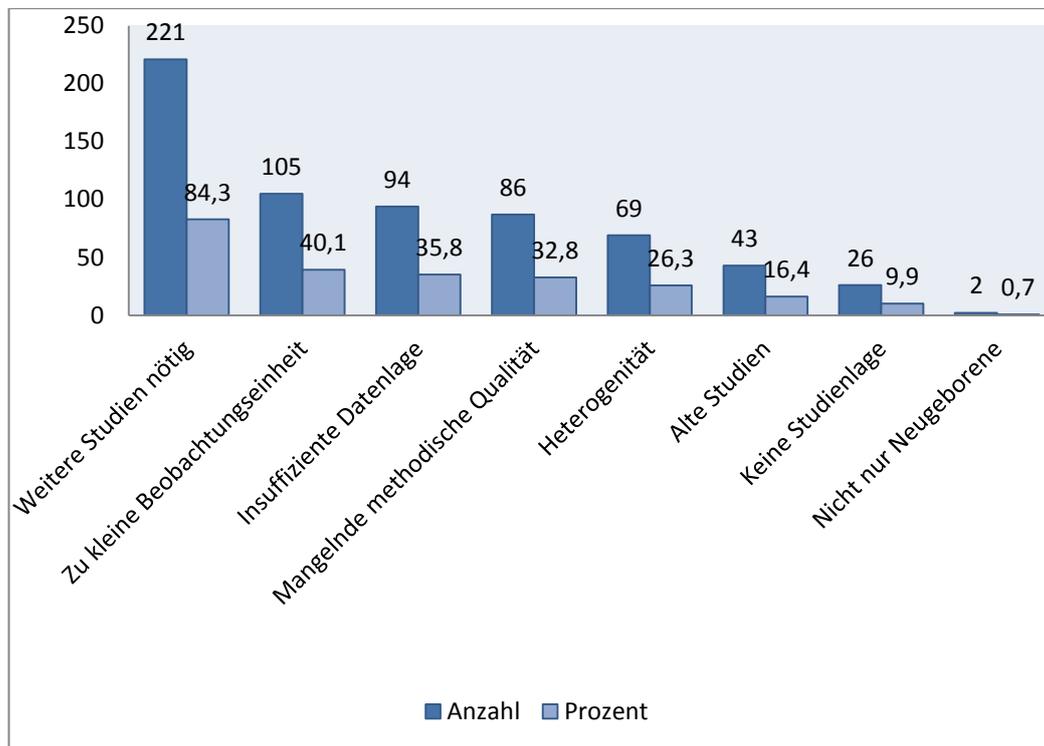


Abbildung 18: Anzahl der Kritikpunkte

4.2 VERGLEICHENDE ERGEBNISSE

4.2.1 Therapieempfehlung und Anzahl der Studien

Die Abbildung 19 soll einen Zusammenhang zwischen Therapieempfehlung und der Anzahl der eingeschlossenen Studien verdeutlichen. Aus dieser Darstellung geht hervor, dass alle

Therapieempfehlungen eine gewisse Varianz von 1 bis 50 in der Anzahl der eingeschlossenen Studien umfassten. Reviews mit einer umfangreicheren Studiengrundlage (> 5 eingeschlossene Studien) waren in allen drei Kategorien verhältnismäßig angemessen vertreten. Unter den analysierten Reviews hatte ein einziges einen enorm großen Studienumfang (> 50 eingeschlossene Studien). Bezüglich der einzelnen Therapieempfehlungen lässt sich erkennen, dass bei Reviews mit einer eindeutigen Therapieempfehlung *für* eine Intervention die Gruppen der Studienanzahl annähernd gleichmäßig vertreten waren. Demgegenüber hatten 65 % der Reviews mit Therapieempfehlungen *gegen* eine Maßnahme einen Umfang von 1 bis 5 Studien, die in die Auswertung einbezogen waren. Auch bei der Gruppe mit nicht ausreichender Therapieempfehlung zeichnete sich dieselbe Verteilung (65/89, 73%) hinsichtlich der Studienanzahl ab.

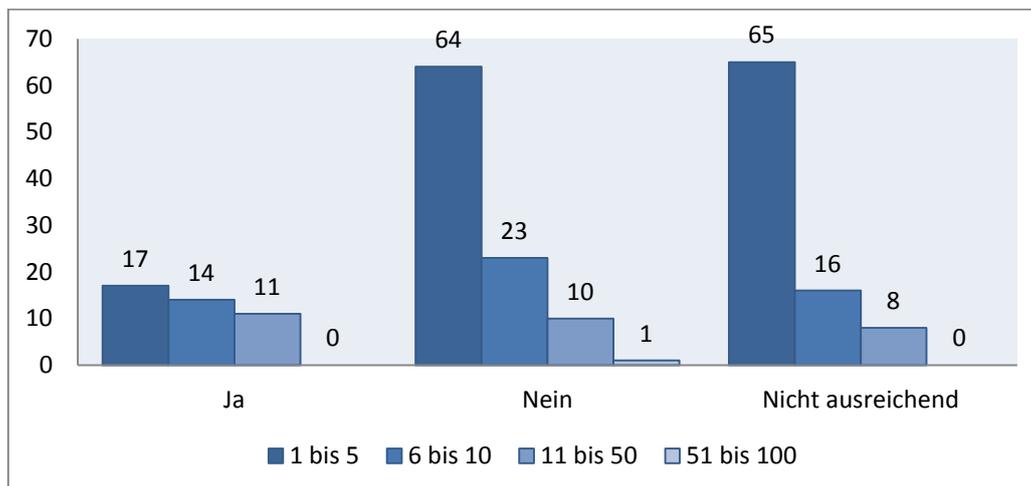


Abbildung 19: Therapieempfehlung vs. Studienanzahl

4.2.3 Therapieempfehlung und Gestationsalter

Von zentraler Bedeutung für die Neonatologie ist das Gestationsalter. Insofern wurden, neben den Reifgeborenen, die Frühgeborenen in dieser vergleichenden Auswertung in ihren einzelnen Untergruppen (siehe Abschnitt 4.1.3 Gestationsalter) aufgeführt. Insgesamt ist aus Abbildung 20 ersichtlich, dass in allen Gruppen überwiegend die Therapieempfehlung *gegen* eine medizinische Intervention vorherrscht. Bei extrem unreifen Frühgeborenen (< 28. SSW) hatte kein einziges der 6 Reviews ein positives Endergebnis erzielt. Die wenigen Reviews, die diese

Kohorte einschlossen, sprachen sich entweder gegen eine Maßnahme aus oder blieben ohne eindeutiges Resultat. In den anderen Gruppen - sowohl Früh- als auch Reifgeborener - zeichnete sich ein verhältnismäßig identisches Bild ab: d.h. die Therapieempfehlung für eine Intervention war mit etwa 20% in allen drei Gruppen gleich. Auch was die Therapieempfehlung gegen eine medizinische Intervention betraf, zeigte sich eine nahezu identische Übereinstimmung aller drei Gruppen von ca. 45%. Ebenso verhielt es sich mit der „nicht ausreichender“ Therapieempfehlung, die mit ca. 35% durch die jeweiligen Gruppen vertreten war.

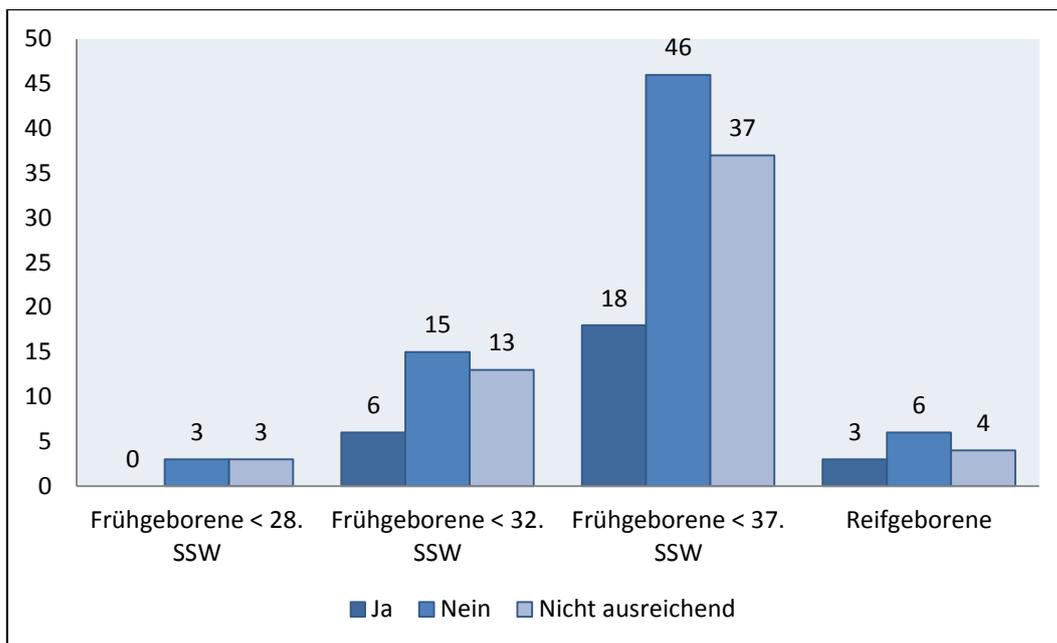


Abbildung 20: Therapieempfehlung vs. Gestationsalter

4.2.4 Therapieempfehlung und Geburtsgewicht

Eine abschließende Gegenüberstellung von der Therapieempfehlung wurde mit dem Geburtsgewicht unternommen. Dabei wurde die Analyse auf die konkreten Gewichtsangaben beschränkt – ELBW, VLBW, LBW und AGA. Die Kategorien „nicht genaue“ und „fehlende“ Gewichtsangaben waren für diese Auswertung nicht relevant. Insofern bezieht sich diese Gegenüberstellung auf lediglich 115/262 Reviews (43,9%). Aus Abbildung 21 geht hervor, dass Frühgeborene mit einem ELBW mit nur insgesamt 3 Reviews sehr schwach vertreten waren und diese Reviews ergaben alle eine Therapieempfehlung *gegen* eine medizinische Interven-

tion. Die Mehrheit der Reviews bezog sich auf VLWBI und LBWI. In beiden Gruppen sind Reviews mit positiven Therapieempfehlungen verhältnismäßig rar (7,3% und 16,2%). Bei Frühgeborenen mit VLBW nehmen sich die Therapieempfehlung gegen eine Therapie und „nicht ausreichende“ Therapieempfehlung fast nichts: Sie sind beide mit ca. 45% aufgeführt. Anders bei den Frühgeborenen mit LBW: Bei dieser Gruppe zeigte sich bei rund der Hälfte der Reviews (35/68, 51,5%) ein Überwiegen der Therapieempfehlung gegen eine medizinische Behandlung. In 22/68 Arbeiten (32,3%) waren die Reviews für eine konkrete Therapieempfehlung nicht ausreichend gewesen. Die Kategorie „eutrophe Neugeborene“ ist ebenso wie die ELBWI mit lediglich 3 Reviews vertreten. Keine dieser wenigen Arbeiten erzielte eine konklusive Therapieempfehlung. Insgesamt wird aus Abbildung 21 ersichtlich, dass für alle Früh- und Reifgeborenen der überwiegende Teil der Reviews Therapieempfehlungen gegen eine Intervention bzw. eine „nicht ausreichende“ Therapieempfehlung ergibt.

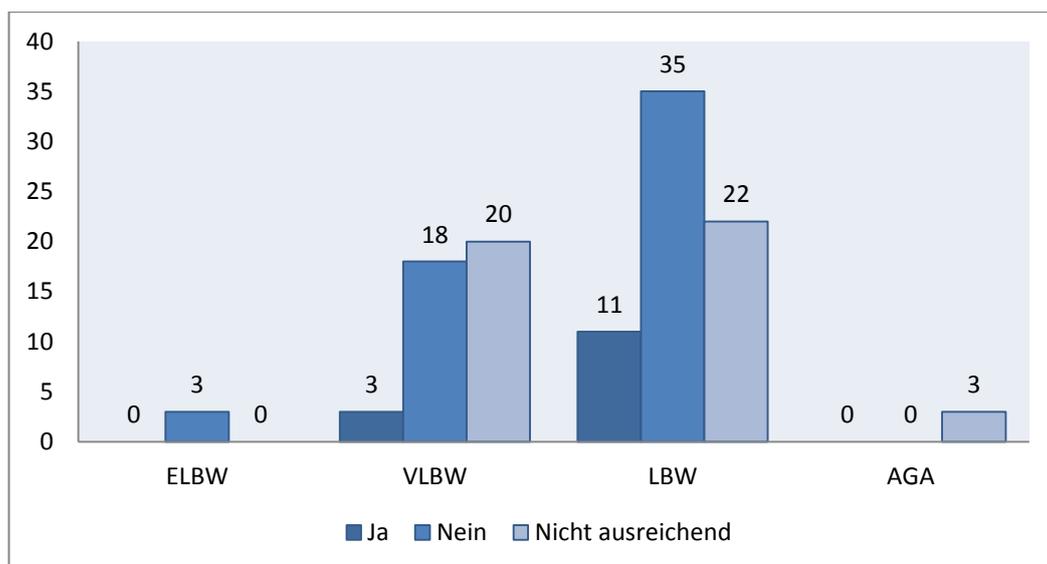


Abbildung 21: Therapieempfehlung vs. Geburtsgewicht

5 DISKUSSION

Grundlage der durchgeführten Analyse bildeten 262 Reviews, von denen zunächst allgemeine Parameter wie „Publikationsjahr“ sowie Aktualisierungsstatus erhoben wurden. Die Ergebnisse zeigten, dass über die Jahre hinweg immer weniger Reviews publiziert wurden. In den Jahren 2008/2009 sank die Publikationsrate auf jeweils acht Reviews und erreichte 2010 mit lediglich sechs Reviews ihren Tiefststand. Da die Datenerhebung bereits im Herbst 2010 abgeschlossen war, besteht die Möglichkeit, dass am Ende desselben Jahres einige weitere Reviews erschienen sind. Diese sind dann aber nicht mehr in die Auswertung eingeflossen. Die abnehmende Publikationsrate lässt vermuten, dass sich die Zahl der Veröffentlichungen auf diesem niedrigen Niveau eingestellt hat oder zumindest in der Zukunft nicht stark zunehmen wird. Dieser Rückgang lässt sich u.a. dadurch erklären, dass die Erstellung von Reviews sehr zeit- und kostenintensiv ist. Ein Ziel der *Cochrane Collaboration* ist die Aktualisierung der Arbeiten alle zwei Jahre (McGuire, et al., 2010). Die weiteren Ergebnisse zeigten, dass über die Hälfte der Reviews aktualisiert wurden und bestätigen damit die grundsätzlichen Bemühungen der *Cochrane Collaboration* diesbezüglich. In Bezug auf den zeitlichen Verlauf zeichnete sich jedoch eine kontinuierliche Abnahme der Aktualisierungsrate ab. Ein Grund dafür ist, dass die erst kürzlich veröffentlichten Reviews noch nicht aktualisiert wurden. Zum anderen ist eine regelmäßige Aktualisierung aller Reviews alle zwei Jahre nicht umsetzbar. Deshalb ging die CNRG den Kompromiss ein, dass sie versuchten die Reviews nach Prioritäten einzustufen und die Reviews mit der höchsten Priorität alsbald zu aktualisieren (Soll, 2008).

Die Analyse der kontinentalen Verteilung der Reviews zeigte zum einen die führende Position von Australien, andererseits wurde verdeutlicht, dass die überwiegende Mehrheit der Reviews in wirtschaftlich führenden Kontinenten wie Australien, Nordamerika und Europa erstellt wurde. Entwicklungsschwache Gebiete wie z.B. Afrika bildeten bei der Veröffentlichung von Reviews das Schlusslicht. Diese enorme Diskrepanz zwischen Industrie- und Entwicklungsländern spiegelt die jeweilige wirtschaftliche sowie politische Situation wieder. Von besonderer Bedeutung ist die Tatsache, dass die Mehrheit der Kinder weltweit (88%) in Entwicklungsländern lebt. Dabei bilden die Kinder oft einen Großteil der Bevölkerung, so z.B. in Asien, wo sie ca. 60% der Gesamtbevölkerung ausmachen. Im Vergleich dazu leben in Industrienationen lediglich 12% (217 Millionen) Kinder unter 15 Jahre

(http://unstats.un.org/unsd/publication/SeriesK/seriesk_16e.pdf 03/12/2011). Angesichts dieses Verhältnisses und der divergenten Qualität der medizinischen Versorgung erscheint es problematisch, dass in Entwicklungsländern so wenige Reviews durchgeführt werden. Jedoch gibt es auch Reviews, die in Industrieländern erarbeitet wurden und medizinische Interventionen analysieren, die auch für Entwicklungsnationen von Relevanz sind. In Entwicklungsländern sind z.B. die hygienischen Bedingungen in der Regel schlecht, was wiederum die Verbreitung von Infektionskrankheiten fördert. Ein großes Problem ist z.B. die Rotaviren- oder Tetanusinfektion. Es gibt verschiedene Therapieansätze wie z.B. die Gabe von oralen Immunglobulinen zur Prävention von Rotavireninfektion (Mohan, 2003) oder die Diazepamsubstitutionstherapie bei Tetanusinfektion (Okoromah, 2004). Aufgrund z.B. unterschiedlicher Versorgungsverhältnisse ist eine Umsetzung von Therapieempfehlungen von Reviews aus Industrienationen auf Entwicklungsnationen oft nicht „eins zu eins“ möglich. Auch diesem Problem hat sich die *Cochrane Collaboration* angenommen. Durch Initiativen wie z.B. der „*Effective Health Care Alliance*“ ist die *Cochrane Collaboration* bemüht, die EBM im Bereich der Perinatalversorgung in entwicklungsschwachen Ländern umzusetzen (Garner P, 2004) (Henderson-Smart DJ, 2007). Ferner ist anzumerken, dass einige Reviews auch Studien in die Auswertung eingeschlossen haben, die in Entwicklungsländern ausgeführt wurden, so z.B. die in der Schweiz erstellte Arbeit von Regina LS Ungerer (Ungerer, 2004). Dabei ging es um eine Antibiotikatherapie bei Reifgeborenen, deren Mütter Risikofaktoren aufwiesen, die eine neonatale Infektion begünstigten. Die Ergebnisse dieses Reviews gründen sich auf zwei Studien, von denen eine im südafrikanischen Johannesburg durchgeführt wurde.

Die Auswertung der einzelnen Länder deckt sich inhaltlich mit dem kontinentalen Verteilungsmuster. Neben Australien, USA und Kanada ist Großbritannien unter den europäischen Ländern am stärksten vertreten. Verantwortlich dafür sind traditionelle und organisatorische Hintergründe: einerseits hat die Redaktion der CNRG ihren Hauptsitz in Großbritannien und Kanada und des Weiteren stammen die leitenden Redakteure aus Großbritannien und Australien (Soll, 2008). Insgesamt existieren derzeit 14 *Cochrane-Zentren*, u.a. in Australien, Kanada, USA und Deutschland. Diese Institutionen organisieren u.a. die „Bekanntmachung der *Cochrane Collaboration* und ihrer Bedeutung in der Öffentlichkeit“ (<http://www.cochrane.de/de/struktur-cc> 11/07/2011). Dadurch soll die Übernahme von „Forschungsergebnissen in die Gesundheitsversorgung und damit die Patienteninformation“ verbessert werden (<http://www.cochrane.de/de/struktur-cc> 11/07/2011). Erstaunlich ist die Tatsache, dass andere europäische Länder wie z.B. Frankreich, Österreich und die skandinavischen Länder keine neonatalen Reviews veröffentlicht haben. Eine mögliche Begründung dafür ist

die Erfassung der Länder über den Erstautor.

Einer der wichtigsten Parameter in der Neonatologie neben dem Gestationsalter ist das Geburtsgewicht. Mittels dieser beiden Angaben lassen sich wichtige Aussagen zur Überlebenschance und Morbidität treffen. Bereits eine Woche oder einhundert Gramm mehr an Kilogramm Körpergewicht senken das Mortalitätsrisiko signifikant (Fanaroff, 2007). Das Hauptaugenmerk in der Neonatologie richtet sich auf die Frühgeborenen, was sich auch in den Ergebnissen dieser Analyse widerspiegelt. Über die Hälfte der analysierten Reviews schlossen ausschließlich Frühgeborene in ihre Untersuchungen ein, während sich nur ein geringer Anteil der Reviews Reifgeborenen widmete. Dieses Verteilungsmuster repräsentiert auch die Krankheitsverhältnisse: Frühgeborene haben aufgrund ihrer Unreife mehr Probleme als reife Neugeborene, was auch die Dominanz der Reviews mit Frühgeborenen erklärt. Doch die Gruppe der Frühgeborenen ist in der Morbiditäts- und Mortalitätsrate sowie den Outcomes inhomogen. Deswegen erfolgte in der hier durchgeführten Untersuchung eine zusätzliche Aufteilung der Frühgeborenen. Dabei zeigte sich ein starkes Überwiegen der Frühgeborenen zwischen der vollendeten 32. SSW und der vollendeten 36. SSW, die etwa drei Viertel der Frühgeborenen ausmachten. Dahingegen sehr schwach vertreten waren die extrem unreifen Frühgeborenen (< 28. SSW). Diese Konstellation bestätigt einerseits die Tatsache, dass Frühgeborene zwischen der 32. und 37. SSW häufiger geboren werden als Frühgeborene unter der 32. oder gar der 28. SSW. Andererseits ist es bedenklich, dass für Frühgeborene, die am kleinsten und kränksten sind, sehr wenige Reviews vorliegen. Eine weitere Ursache für die mangelnde Studienlage für diese Kohorte ist eine unzureichende Aufklärung sowohl der allgemeinen Bevölkerung als auch der Eltern über den Nutzen und die gute Überwachung in Studien (Spielberg, 2010).

Die Einteilung des Geburtsgewichtes entspricht im Wesentlichen der des Gestationsalters. Das erklärt, weshalb sich die beiden grafischen Auswertungen (Abb. 7 und 8) dieser zwei Parameter annähernd deckungsgleich verhalten. Auch hier liegt der Schwerpunkt wieder auf den unreifen Neugeborenen, die u.a. durch ihr niedriges Geburtsgewicht charakterisiert sind. Dieselbe Problematik, wie bereits bei dem Gestationsalter, tritt auch bei der Verteilung des Geburtsgewichtes hervor. Frühgeborene mit ELBW haben das höchste Morbiditäts- sowie Mortalitätsrisiko und bedürfen am stärksten einer optimierten, evidenzbasierten, medizinischen Versorgung sowie intensiver Forschung. Gerade diese Gruppe wurde in den Reviews verschwindend gering berücksichtigt. Mit der Rekrutierung solcher dystrophen Frühgeborenen verhält es sich wie mit den Frühgeborenen mit niedrigem Gestationsalter, denn lediglich

0,8 bis 1,5 Prozent aller Lebendgeburten sind Frühgeborene mit ELBW (Speer, 2005). Ebenfalls gering vertreten sind eutrophe Neugeborene, wobei bei ihnen, im Vergleich zu den ELBW, weniger Morbiditäten zu erwarten sind. Zu bemängeln ist allerdings die immense Anzahl von Reviews, in denen konkrete Angaben hinsichtlich des Geburtsgewichts fehlen. Wünschenswert für zukünftige Studien ist die genaue Erhebung dieser Angaben, um somit eine bessere Aussage der jeweiligen Therapie für die spezielle Patientengruppe treffen zu können.

Des Weiteren wurde die in den Reviews untersuchte Therapieform ermittelt. Aus den Ergebnissen geht hervor, dass rund die Hälfte der Reviews pharmakologische Therapieansätze bewerteten. Dies demonstriert zum einen den hohen Bedarf an Pharmaka in der klinischen Praxis. Zum anderen wird dadurch auch das Interesse und Engagement von pharmazeutischen Unternehmen ihre Produkte zu vermarkten verdeutlicht. Neugeborene und v.a. Frühgeborene haben oft mehrere, gleichzeitig bestehende Probleme (Meyer, et al., 2008), wobei Anpassungsschwierigkeiten wie z.B. die Temperaturregulation, Atmung und Ernährung im Vordergrund stehen. Die Erfassung der Therapieform bezüglich der Organsysteme gab die wesentlichen Gefährdungsschwerpunkte deutlich wieder (das respiratorische, kardiovaskuläre, gastrointestinale und zentralnervöse System) und bestätigte somit diese Problematik. In der vorliegenden Arbeit widmeten sich die meisten Therapieansätze dem respiratorischen System (z.B. Surfactantgabe zur Prävention und Therapie von Neugeborenen RDS), was aber auch eines der zentralen Problemfelder dieser Patientenpopulation darstellt.

Das größte Interesse dieser Arbeit bestand darin, die Anzahl von Reviews herauszuarbeiten, die eine konklusive Therapieempfehlung ergaben, da diese für die Früh- und Neugeborenen von elementarer Bedeutung sind. Aus den Ergebnissen geht hervor, dass die Hälfte der analysierten Reviews (140/ 262; 53%) eine konkrete Therapieempfehlung (für/gegen eine Intervention) aussprechen. Eine ähnliche Auswertung der *Cochrane Reviews* wurde bereits im Jahr 2004 von Mandel et al. durchgeführt. Dabei stützte er sich auf 170 Reviews, die im Zeitraum von 1997 bis 2004 in der *Cochrane Library* ebenfalls unter dem Fachgebiet der Neonatologie publiziert wurden. In seiner Arbeit wurde das Hauptaugenmerk ebenfalls auf die Therapieempfehlung gerichtet. Entgegen der aufgestellten Hypothese wies die Mehrheit der Reviews (115/170; 67,7%) eine eindeutige Therapieempfehlung auf (Mandel, 2006). Dies sind 15,7% mehr, als in der hier durchgeführten Analyse. Diese Diskrepanz lässt sich u.a. durch die unterschiedliche Definition der primären Zielgröße erklären. Mandel et al. erfasste unter „eindeutiger Therapieempfehlung“ Reviews, in denen zum einen eine Therapie besser als

die alternative Therapie war (59/170) und andererseits Reviews, bei denen kein signifikanter Unterschied zwischen den untersuchten Therapieansätzen ermittelt werden konnte (56/170). Die erste Kategorie entspricht derjenigen, die in der vorliegenden Arbeit als Therapieempfehlung *für* eine Maßnahme definiert wurde. Diese machte mit 42/262 Reviews (16%) jedoch den geringeren Anteil von den konklusiven Reviews aus. Der Großteil der Reviews (98/262; 37%) kam zu dem Schluss, dass die untersuchte Maßnahme nicht umgesetzt werden sollte. Grund hierfür waren v.a. unerwünschte Nebenwirkungen, wie z.B. ein erhöhtes ROP-Risiko bei frühzeitiger Gabe von Erythropoetin (Ohlsson, 2006) und ausbleibende Wirkungen, wie z.B. bei der inhalativen Kortikosteroidgabe zur Prävention von CLD bei Frühgeborenen (Shah, 2000). Diese Kategorie fehlte in der Arbeit von Mandel et al. allerdings. Bei den restlichen 55 Reviews (32,3%) aus der Arbeit von Mandel et al. konnten keine schlüssigen Ergebnisse erhoben werden. Im Vergleich dazu konnten in dieser, hier vorliegenden Arbeit zahlenmäßig doppelt so viele Reviews 122/262 (44%) ermittelt werden, die keine eindeutige Therapieempfehlung ergaben. Daraus ergibt sich in dieser Analyse eine Zunahme um mehr als 10%, die u.a. der steigenden Anzahl an seither veröffentlichten Reviews zuzuschreiben ist.

Ein weiterer übereinstimmender Aspekt aus beiden Arbeiten ist die negative Korrelation zwischen den positiven Therapieempfehlungen und dem Publikationsjahr. Sowohl bei Mandel et al. als auch in der hier durchgeführten Untersuchung nahm die Publikationsrate und auch der Anteil an positiven Therapieempfehlungen über die Jahre hinweg drastisch ab. In den letzten Jahren (2006-2010) lag die Rate an Positivbewertungen lediglich bei 7% (4/58). Dieser Trend ist durch die Regressionskurve nochmals verdeutlicht (Abb. 15). Diese besorgniserregende Tendenz steht jedoch im Widerspruch zu den Forderungen der EU-Kinderarzneimittelverordnung von 2007 (Spielberg, 2010). Darin wurde eine Verbesserung der pharmakologischen Versorgung und Sicherheit im Bereich der Pädiatrie angestrebt. Besonders in dem Fachgebiet der Neonatologie stellt der enorme Gebrauch von „Off-label“-Medikamenten ein Problem dar. Denn viele Medikamente sind nicht für die spezifischen Bedürfnisse von Früh- und Neugeborenen erforscht und bergen somit die Gefahr von unerwünschten Nebenwirkungen. Primäres Ziel dieser Verordnung ist die Steigerung von Arzneimittelzulassungen auf diesem Gebiet, was durch verstärkte Forschung und Entwicklung erreicht werden soll (Spielberg, 2010). Durch dieses Gesetz würde man vermuten, dass die Publikationsrate an Reviews und auch die positiven Therapieempfehlungen zugenommen haben. Dies ist aber nicht der Fall. Grund dafür ist einerseits eine unzureichende Aufklärung der Eltern über den Nutzen und Risiken von pädiatrischen Studien und die gute Betreuung in diesen; andererseits fehlt eine ausreichende Bereitstellung öffentlicher Mittel für die Kinderarz-

neimittelforschung. So wurde z.B. von der „Bundesregierung die Förderung des deutschen *PAED-Net* eingestellt“ (Spielberg, 2010). Diese Maßnahme könnte eine weitere Erklärung dafür sein, dass Deutschland mit nur einem veröffentlichten Review vertreten war. Interessant ist die Betrachtung einer möglichen Korrelation von Therapieempfehlung und Anzahl eingeschlossener Studien. Auch in diesem Punkt sind die Ergebnisse dieser Arbeit und der von Mandel et al. annähernd gleich. Bei letzterem wurde in beiden Kategorien, konklusiv und inkonklusiv, ein Mittelwert von 7 analysierten Studien pro Review ermittelt (Mandel, 2006). Dies entspricht annähernd dem Studienumfang von *Cochrane Reviews* aus anderen Fachbereichen (Mallett S, 2002). Was die absoluten Zahlen betrifft, bestand zwischen den beiden Gruppen kein Unterschied. Die relativen, prozentualen Angaben hingegen waren in den konklusiven Reviews um 15% höher als in den inkonklusiven (Mandel, 2006). Aus den Ergebnissen der vorliegenden Analyse wurde zunächst für alle 262 Reviews der Mittelwert für die jeweils gefundene Studienanzahl pro Review (12,5) berechnet. Der Mittelwert für die letztendlich in das Review eingeschlossen Studien lag bei 5,5 Studien und entspricht in etwa dem von Mandel et al. erhobenen Mittelwert. Die Diskrepanz zwischen gefundenen und eingeschlossenen Studien verdeutlicht, dass für Reviews oft mehr Studien zu der jeweiligen Thematik existieren. Aufgrund der individuell für jedes Review definierten Ein- und Ausschlusskriterien wurde jedoch mehr als die Hälfte der gefundenen Studien aus der endgültigen Analyse ausgeschlossen. Bedenklich dabei ist die nicht einheitlich festgelegte Vorgabe der Ein- und Ausschlusskriterien durch die *Cochrane Collaboration*. Dadurch werden Studien, die prinzipiell die Grundthematik erfassen, teilweise aus der Auswertung ausgeschlossen. In Hinblick auf die einzelnen Therapieempfehlungen lässt sich erkennen, dass bei positiven Therapieempfehlungen eine gleichmäßige Verteilung der Studienanzahl vorliegt. Man kann also annehmen, dass Reviews mit positiven Therapieempfehlungen von der Anzahl der Studien unbeeinflusst bleiben. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei Reviews mit negativen und nicht ausreichenden Therapieempfehlungen ein deutliches Überwiegen von einem kleinen Studienumfang von 1 bis 5 Studien. Insgesamt scheint dabei ein geringer Studienumfang auszureichen, um zu einem Endergebnis zu gelangen.

Zweifelsohne haben die EBM sowie die *Cochrane Collaboration* mit ihrer Datenbank wesentlich zur Verbesserung der medizinischen Qualität beigetragen (Meyer, et al., 2008). Dennoch muss man auch den Ergebnissen der Reviews kritisch gegenüberstehen. Aus den Analysen dieser Arbeit geht hervor, dass in nahezu allen Reviews die Durchführung weiterer Studien gefordert wurde. Darunter befanden sich auch Reviews mit einer eindeutig positiven Therapieempfehlung, bei denen der Autor, trotz konkreter Therapieempfehlung, in seiner Schluss-

folgerung weitere Forschungen forderte. Hierbei waren oftmals eine nicht klar definierte Dosierung des untersuchten Medikaments und fehlende Langzeitergebnisse (Pinelli, 1998) der Anlass für diese Forderung. Ein anderes Beispiel ist das von AlFaleh erstellte Review, in dem bestätigt werden konnte, dass die enterale Probiotikagabe das Risiko für eine schwere NEC und die Mortalität bei Frühgeborenen senkt. Allerdings fehlten in dieser Analyse Daten bzgl. ELBW, sodass der Autor speziell für diese Kohorte weitere Studien forderte (AlFaleh, 2008). Des Weiteren sprachen sich einige Review-Autoren für weitere Untersuchungen aus, in denen eine ausreichend große Beobachtungseinheit gefordert wurde, um eine Änderung in klinisch relevanten Outcomes wie z.B. Mortalität und neurologische Defizite bekräftigen zu können (Booth, 2004). Der Umfang der Teilnehmeranzahl ist für Studien von enormer Wichtigkeit. Dadurch können signifikante Ergebnisse und somit qualitative Aussagen bezüglich der untersuchten Therapie erzielt werden. Doch gerade in der Neonatologie ist die Rekrutierung von Teilnehmern ein erhebliches Problem. Dabei ist die mangelnde Information der Bevölkerung über die Bedeutung und den Nutzen von Studien ein entscheidendes Problem. Gerade in Situationen, in denen die Neugeborenen krank sind oder sich in lebensbedrohlichen Situationen befinden ist es schwierig die Eltern von der Teilnahme an Studien zu überzeugen (Field, 1999).

Ein anderer häufiger Kritikpunkt betraf die insuffiziente Datenlage der einzelnen Studien eines Reviews. Diese beinhaltete fehlende, klinisch wichtige Wirkungen wie z.B. Abnahme der Mortalität sowie potenzielle Komplikationen (Brion, 1999). Zudem wurden fehlende Langzeitwirkungen, v.a. was die neurologische Entwicklung betrifft, bemängelt (Alcock, 2002). Gerade die Bewertung des neurologischen Outcomes ist für die Behandlung und Entwicklung unreifer Frühgeborener von enormer Wichtigkeit. In Studien konnte gezeigt werden, dass ehemalige Frühgeborene im Vergleich zu ihren gleichaltrigen Mitschülern häufig kognitive und teilweise auch motorische Einschränkungen zurückbehalten hatten. (Marlow, 2005) Entscheidend für die Bewertung einer Studie ist außerdem die Qualität derselben. Auch dieser Aspekt wurde in einem Drittel der Reviews beanstandet. Dabei ging es v.a. um eine nicht dokumentierte oder nicht durchgeführte Verblindung in den eingeschlossenen Studien. Ebenso kritisiert wurde die teilweise fehlende Beschreibung der Vorgehensweise des sogenannten „*allocation concealments*“ (Alcock, 2002). Dies ist die verborgene Zuweisung von Probanden zu einer Studiengruppe, wodurch statistische Fehlerquellen, sogenannte „Bias“, reduziert werden sollen. Generell zeichnen sich die *Cochrane Reviews* aber durch eine hohe Qualität aus (Khalid Al Faleh, 2009). Für jedes Review wird im Vorfeld der Ausarbeitung ein Protokoll erstellt, in dem die Ein- und Ausschlusskriterien, methodisches Vorgehen sowie wesent-

lichen Erkenntnisziele des Reviews festgelegt wurden. Vor der Durchführung des Reviews muss dieses Protokoll zunächst genehmigt werden (McGuire, et al., 2010). Zum anderen soll somit die Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Studien minimiert werden. Der Begriff der Heterogenität beschreibt inwiefern die Ergebnisse der einzelnen Studien in einem Review auseinandergehen. Etwa ein Viertel der analysierten Reviews machte auf die Unterschiede zwischen den eingeschlossenen Studien aufmerksam. Dabei waren insbesondere die Patientencharakteristika, wie z.B. Anzahl, Gestationsalter, Geburtsgewicht und die methodische Datenerhebung nicht einheitlich. Auch die Dauer und das Ausmaß der Intervention sowie die Zielparameter variierten teilweise (<http://www.cochrane.de/de/cochrane-glossar> 24/02/2012). Durch die Heterogenität wird die Vergleichbarkeit der Studien innerhalb eines Reviews erschwert und damit die Aussagekraft und generalisierte Empfehlung einer Therapie beeinflusst. Ein abschließender Kritikpunkt galt Reviews, deren Ergebnisse sich teilweise auf alte Studiendaten stützten. Alle davon betroffenen Reviews ergaben eine Therapieempfehlung gegen oder eine nicht ausreichende Therapieempfehlung für die untersuchte Therapie. Studien, die z.B. in den 70er und 80er Jahren des 20. Jahrhundert durchgeführt wurden, haben aufgrund der enormen medizinischen Veränderungen für die heutige klinische Versorgung teilweise keine Relevanz mehr (Brion, 1999).

Schlussfolgerung:

Die EBM und die *Cochrane Collaboration* haben den klinischen Alltag in den letzten Jahren maßgeblich beeinflusst und geprägt. Ein eindrucksvolles Beispiel dafür ist die Einführung von antenatalen Kortikosteroiden bei Frühgeborenen, die seit den 1990er Jahren in den klinischen Alltag integriert sind (McGuire, et al., 2010). Die CNRG hat dabei eine beachtliche Menge an qualitativ hochwertiger Evidenz für die Neonatologie geliefert (Davis, 2006). Trotz mancher Skepsis zeichnen sich die *Cochrane Reviews* durch eine gute Qualität aus (Khalid Al Faleh, 2009). Das Problem ist jedoch, dass die Ergebnisse oft nur eine Tendenz oder Änderung kurzfristiger Werte (z.B. Krankenhausaufenthalt und Gewichtszunahme) erkennen lassen. Allerdings sind signifikante Aussagen zu Langzeitergebnissen (z.B. neurologische Entwicklung), insbesondere für den Bereich der Neonatologie, entscheidend. Doch eben diese fehlen allzu oft. Des Weiteren haben Frühgeborene meist mehrere, parallel bestehende Morbiditäten (z.B. Sufactantmangel, metabolische Dysfunktion, intracranielle Blutungen etc.). Deshalb wäre es bei zukünftigen Studien zu überlegen, mehrere, sich ergänzende Therapieansätze parallel zueinander zu bewerten (Meyer, Willhelm, 2010). Solche mehrgleisigen Therapieansätze haben womöglich einen effektiveren Nutzen, als einzelne Therapiemaßnahmen (Meyer, et

al., 2008). Sowohl bei den Langzeitergebnissen als auch den gewünschten komplexeren Studien besteht die erhebliche Schwierigkeit darin ausreichend lange Follow-Up Daten bei einer großen Teilnehmeranzahl zu erhalten (Field, 1999). Eine mögliche Lösung ist das Einrichten von größeren Netzwerken (z.B. das *Vermont Oxford Network*), die für die Erstellung von großen RCTs und späteren Metaanalysen multizentrisch und multinational zusammenarbeiten. Dieses Konzept ist nicht nur zeitsparend, sondern ermöglicht auch die Erfassung und Langzeitbeobachtung eines ausreichend großen Patientenkollektivs (McGuire, et al., 2010) (Field, 1999). Solche Vereinigungen existieren bereits z.B. in Nordamerika und Australien (Brocklehurst P, 2005). Ein interessantes Ergebnis dieser Arbeit war die Forderung nach weiteren Studien, die in 98% der Reviews postuliert wurde. Doch muss auch bedacht werden, dass Nachforschungen oft neue Fragen aufwerfen, wie z.B. welche konkreten Indikationen, Dosierungen oder Dauer es für die untersuchten Therapien gibt (Laing, 2005).

Evidenzbasierte Medizin ist in der klinischen Praxis weitgehend verbreitet und akzeptiert (Guyatt G, 1992), dennoch existieren zwischen den evidenzbasierten Forschungsergebnissen und der klinischen Anwendung Unstimmigkeiten (Moyer VA, 2002) (Kürstein P, 2005). Die Ergebnisse der *Cochrane Reviews* bieten u.a. eine Orientierungs- und Entscheidungshilfe bei der Erstellung von Leitlinien. Die Arbeit von Brok et al. bestätigte die Bedeutung der *Cochrane Reviews* für die Ausarbeitung von Leitlinien. Grundlage seiner Analyse bildeten 170 Reviews der CNRG aus der *Cochrane Library*. Die Ergebnisse zeigten hinsichtlich der Therapieempfehlung eine überragende Übereinstimmung (133/170, 77%) zwischen den Reviews und Leitlinien (Brok J, 2007). Dieses Ergebnis lässt darauf schließen, dass in der Neonatologie ein erheblicher Gebrauch von evidenzbasierter Medizin vorherrscht (Sinclair JC, 1992) (Sinclair JC, 2003). Ernüchternd ist jedoch, dass die untersuchten Reviews nur in einem Fünftel der Fälle als Grundlage für die Erarbeitung von Leitlinien dienten. Allerdings wurden diese Angaben in einem einzigen Zentrum in Dänemark erhoben und sind demnach nicht ohne weiteres bzw. nur eingeschränkt zu generalisieren (Brok J, 2007).

Eine wichtige Entscheidungshilfe in der medizinischen Versorgung stellt die EBM dar. Sie sollte jedoch um die persönlichen Erfahrungen des behandelnden Arztes ergänzt werden und die Wünsche und Vorstellungen des Patienten berücksichtigen.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- (1) Alcock GS, Liley H (2002) Immunoglobulin infusion for isoimmune hemolytic jaundice in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* (3):CD003313
- (2) AlFaleh KM, Bassler D (2008) Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* (1):CD005496
- (3) AlFaleh KM, Al-Omran M (2009) Reporting and methodologic quality of Cochrane Neonatal review group systematic reviews. *BMC Pediatrics* 9: 38
- (4) American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn and Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee (2002) Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Pediatrics* 109: 330-338
- (5) Anon (1994) Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. *National Institutes of Health Consensus Statement* 12: 1-24
- (6) Balaguer A, Escribano J, Figuls MR (2003) Infant position in neonates receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev* (2):CD003668
- (7) Behrman RE, Babson GS, Lessel R (1971) Fetal and neonatal mortality in white middle class infants: mortality risks by gestational age and weight. *American Journal of Diseases of Children* 121: 486-489
- (8) Booth D, Evans DJ (2004) Anticonvulsants for neonates with seizures. *Cochrane Database Syst Rev* (4):CD004218
- (9) Brion LP, Primhak RA, Yong W (1999) Aerosolized diuretics for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* (2):CD001694
- (10) Brion LP, Soll R (1999) Diuretics for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* (2):CD001454
- (11) Brocklehurst P, McGuire W (2005) Evidence based care. *British Medical Journal* 330: 36-38

- (12) Brok J, Greisen G, Jacobsen T, Gluud LL, Gludd C (2007) Agreement between Cochrane Neonatal Group reviews and clinical guidelines for newborn at a Copenhagen University Hospital - a cross-sectional study. *Acta Paediatrica* 96: 39-43
- (13) Cone, TE Jr (1981) The first published report of an incubator for use in the care of the premature infant (1857) *American Journal of Diseases of Children* 135: 658-660
- (14) Crowley P, Chalmers I, Keirse MJ (1990) The effects of corticosteroid administration before preterm delivery: an overview of the evidence from controlled trials. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 97: 11-25
- (15) Davis PG (2006) Cochrane reviews in neonatology: past, present and future. *Seminars in Fetal Neonatal Medicine* 11: 111-116
- (16) Eichenwald EC, Stark AR (2007) Are postnatal steroids ever justified to treat severe bronchopulmonary dysplasia? *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 92: F334-337
- (17) Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR, Bauer CR, Donovan EF, Korones SB, Laptook AR, Lemons JA, Oh W, Papile LA, Shankaran S, Stevenson DK, Tyson JE, Poole WK (2007) Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 196: 147
- (18) Field D (1999) Evidence in perinatal medicine: enough of trial and error? *Archives of disease in childhood. Fetal and Neonatal edition* 81: F161
- (19) Garner P, Meremikwu M, Volmink J, Xu Q, Smith H (2004) Putting evidence into practice: how middle and low income countries "get it together". *British Medical Journal* 329: 1036-1039
- (20) Guyatt G, Rennie D (1992) User guide to medical literature. *Journal of the American Medical Association* 267: 2650-2652
- (21) Henderson-Smart DJ, Lumbiganon P, Festin MR, Ho JJ, Mohammad H, McDonald SJ, Green S, Crowther CA, SEA-ORCHID Study Group (2007) Optimising reproductive and child health outcomes by building evidence-based research and practice in South East Asia (SEA-ORCHID): study protocol. *BMC Medical Research Methodology* 7: 43

- (22) Horbar JD, Badger GJ, Carpenter JH, Fanaroff AA, Kilpatrick S, LaCorte M, Phibbs R, Soll RF (2002) Trends in mortality and morbidity for very low birthweight infants, 1991-1999. *Pediatrics* 110: 143-151
- (23) Kürstein P, Gluud LL, Willemann M, Olsen KR, Kjellberg J, Sogaard J, Gluud C (2005) Agreement between reported use of interventions for liver diseases and research evidence in Cochrane systematic reviews. *Journal of Hepatology* 43: 984-989
- (24) Laing IA (2005) How has research in the last five years changed my clinical practice? *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 90: F364-F367
- (25) Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, Verter J, Temprosa M, Wright LL, Ehrenkranz RA, Fanaroff AA, Stark A, Carlo W, Tyson JE, Donovan EF, Shankaran S, Stevenson DK (2001) Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1995 through December 1996. *Pediatrics* 107: E1
- (26) Mallett S, Clarke M (2002) The typical Cochrane review. How many trails? How many participants? *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 18:820-823
- (27) Mandel D, Littner Y, Mimouni FB, Lubetzky R (2006) Conclusiveness of the Cochrane Neonatal Reviews: A systemic analysis. *Acta Paediatrica* 95: 1209-1212
- (28) Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M (2005) Neurologic and Developmental Disability at Six Years of Age after Extremely Preterm Birth. *The New England Journal of Medicine* 352: 9-19
- (29) McGuire W, Fowlie PW, Soll RF (2010) What has the Cochrane Collaboration ever done for newborn infants? *Archives of Disease in Childhood. Fetal and neonatal edition* 95: F2-F6
- (30) Meyer S, Gottschling S, Gortner L (2008) Evidence-based medicine in neonatology: time to re-think. *European Journal of Pediatrics* 167: 1089
- (31) Meyer S, Willhelm C (2010) The future role of evidence-based medicine in neonatology. *Pediatrics*. <http://pediatrics.aapplications.org/cgi/eletters/125/4/813>

- (32) Mohan P, Haque KN (2003) Oral immunglobulin for the prevention of rotavirus infection in low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* (3):CD003740
- (33) Moyer VA, Gist AK, Elliot EJ (2002) Is the practice of paediatric inpatient medicine evidence-based? *Journal of Paediatrics and Child Health* 38: 347-351
- (34) Obladen M, Maier RF (2006) *Neugeborenenintensivmedizin: Evidenz und Erfahrung*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, pp 6
- (35) Ohlsson A, Aher SM (2006) Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* (3):CD004863
- (36) Okoromah CA, Lesi AF (2004) Diazepam for treating tetanus. *Cochrane Database Syst Rev* (1):CD003954
- (37) Philip A (2005) The Evolution of Neonatology. *Pediatric Research* 58: 799-815
- (38) Pinelli J, Symington AJ (1998) Non-nutritive sucking for promoting physiologic stability and nutrition in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* (2):CD001071
- (39) Pohlandt F (2005) Ergebnisse der Neonatalerhebungen der Bundesländer zur Sterblichkeit von Frühgeborenen (22 0/7 bis 25 6/6 Wochen) 2002-2004. Andersorts unveröffentlichte Daten
- (40) Schreiner RL, Brady MS, Ernst JA, Lemons JA (1982) Lack of lactobezoars in infants given predominantly whey protein formulas. *American Journal of Diseases of Children* 136: 437-439
- (41) Shah VS, Ohlsson A, Halliday HL, Dunn M (2000) Early administration of inhaled corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev* (2):CD001969
- (42) Shinwell ES, Karplus M, Bader D, Dollberg S, Gur I, Weintraub Z, Arnon S, Gottfreid E, Zaritsky A, Makhoul IR, Reich D, Sirota L, Berger I, Kogan A, Yurman S, Goldberg M, Kohelet D (2003) Neonatologists are using much less dexamethasone. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 88: F432-433

- (43) Silverman WA, Fertig JW, Berger AP (1958) The influence of the thermal environment upon the survival of newly born premature infants. *Pediatrics* 22: 876-886
- (44) Sinclair JC, Bracken MB (1993) Effective Care of the Newborn Infant. *The New England Journal of Medicine* 328: 1577-1578
- (45) Sinclair JC, Haughton DF, Bracken MB, Horbar JD, Sol RF (2003) Cochrane Neonatal systemic reviews: a survey of the evidence for neonatal therapies. *Clinics in Perinatology* 30: 285-304
- (46) Sinclair JC (2004) Evidence-based therapy in neonatology: distilling the evidence and applying it in practice. *Acta Paediatrica* 93: 1146-1152
- (47) Sitzmann FC (2006) *Pädiatrie*. Thieme Verlag, Stuttgart, pp 99
- (48) Soll R (2008) Updating reviews: the experience of the Cochrane Neonatal Review Group. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 22: 29-32
- (49) Speer CP, Gahr M (2005) *Pädiatrie*. Springer-Verlag, Heidelberg, pp 172
- (50) Spielberg P (2010) Magere Zwischenbilanz. EU-Arzneimittelverordnung. *Deutsches Ärzteblatt* 107: A484-485
- (51) Ungerer RL, Lincetto O, McGuire W, Saloojee HH, Gülmezoglu AM (2004) Prophylactic versus selective antibiotics for term newborn infants of mothers with risk factors for neonatal infection. *Cochrane Database Syst Rev* (4):CD003957
- (52) Walsh, MC (2006) Changes in the use of postnatal steroids for bronchopulmonary dysplasia in 3 large neonatal networks. *Pediatrics* 118: 1328-1335

Internet:

- (53) http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-019l_S2k_Fruehgeburt_Grenze_der_Lebensfaehigkeit-2007-12.pdf
19/05/2012

- (54) <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>.
11/07/2011
- (55) <http://www.cochrane.de/de/arbeitsgebiet-cc>.
11/07/2011
- (56) <http://www.cochrane.de/de/cochrane-glossar>.
24/02/2012
- (57) <http://www.cochrane.de/de/ebm>.
11/07/2011
- (58) <http://www.cochrane.de/de/struktur-cc>.
11/07/2011
- (59) <http://www.cochrane.de/de/systematische-uebersichtsarbeiten>.
15/04/2012
- (60) <http://www.cochrane.de/de/wer-war-archie-cochrane>.
11/07/2011
- (61) <http://www.cochrane.org/cochrane-reviews>.
11/07/2011
- (62) <http://www.img.medscape.com/fullsize/migrated/495/416/aos495416.tab1.gif>.
11/07/2011
- (63) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1721043/pdf/v082p00F75.pdf>.
03/12/2011
- (64) http://unstats.un.org/unsd/publication/SeriesK/seriesk_16e.pdf
03/12/2011
- (65) <http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html>.
11/07/2011

7 ÜBERSICHT DER NEONATALEN COCHRANE REVIEWS

Autor	Titel	Publikationsjahr	TE
William McGuire	Allopurinol for preventing mortality and morbidity in newborn infants with suspected hypoxic-ischaemic encephalopathy	2008	n.a.
David Booth	Anticonvulsants for neonates with seizures	2004	n.a.
David J Evans	Anticonvulsants for preventing mortality and morbidity in full term newborns with perinatal asphyxia	1998	Nein
Susan E Jacobs	Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy	2003	Ja
Prakeshkumar S Shah	Continuous heparin infusion to prevent thrombosis and catheter occlusion in neonates with peripherally placed percutaneous central venous catheters	2005	Ja
Arne Ohlsson	Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants	2006	Nein
Arne Ohlsson	Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants	2006	Nein
Prakeshkumar S Shah	Heparin for prolonging peripheral intravenous catheter use in neonates	2002	n.a.
Arne Ohlsson	Late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants	2006	Ja
Roger Soll	Partial exchange transfusion to prevent neurodevelopmental disability in infants with polycythemia	2010	n.a.
Renee M Puckett	Prophylactic vitamin K for vitamin K deficiency bleeding in neonates	2000	Ja
Cheri M John	Thrombolytic agents for arterial and venous thromboses in neonates	2005	Keine Stud.
Keith J Barrington	Umbilical artery catheters in the newborn: effects of heparin	1999	Ja
Luc P Brion	Aerosolized diuretics for preterm infants with (or developing) chronic lung disease	1999	Nein
Prakeshkumar S Shah	Alpha-1 proteinase inhibitor (a1PI) for preventing chronic lung disease in preterm infants	2001	Nein
Geraldine Ng	Bronchodilators for the prevention and treatment of chronic lung disease in preterm infants	2001	n.a.
Geraldine Ng	Cromolyn sodium for the prevention of chronic lung disease in preterm infants	2001	Nein
Luc P Brion	Diuretics acting on the distal renal tubule for preterm infants with (or developing) chronic lung disease	1999	n.a.
Henry L Halliday	Early (< 8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants	1998	Nein
Vibhuti S Shah	Early administration of inhaled corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm neonates	2000	Nein

Carmelita G Mambanta	Erythromycin for the prevention of chronic lung disease in intubated preterm infants at risk for, or colonized or infected with <i>Ureaplasma urealyticum</i>	2003	Nein
Nai Ming Lai	Increased energy intake for preterm infants with (or developing) bronchopulmonary dysplasia/chronic lung disease	2006	Keine Stud.
Sachin S Shah	Inhaled versus systemic corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm neonates	2003	Nein
Vibhuti S Shah	Inhaled versus systemic corticosteroids for the treatment of chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm infants	2003	Nein
Luc P Brion	Intravenous or enteral loop diuretics for preterm infants with (or developing) chronic lung disease	2000	Nein
Henry L Halliday	Late (>7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants	1998	Limit
Henry L Halliday	Moderately early (7-14 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants	1998	Limit
Gautham Suresh	Superoxide dismutase for preventing chronic lung disease in mechanically ventilated preterm infants	2001	Nein
David A Osborn	Thyroid hormones for preventing neurodevelopmental impairment in preterm infants	1999	Nein
Brian A Darlow	Vitamin A supplementation to prevent mortality and short and long-term morbidity in very low birth-weight infants	2000	Ja
Amanda J Symington	Developmental care for promoting development and preventing morbidity in preterm infants	2000	n.a.
Alicia Spittle	Early developmental intervention programs post hospital discharge to prevent motor and cognitive impairments in preterm infants	2007	n.a.
Miranda Mugford	Extracorporeal membrane oxygenation for severe respiratory failure in newborn infants	2002	Ja
Eugene Dempsey	Banked preterm versus banked term human milk to promote growth and development in very low birth weight infants	2010	Keine Stud.
Maria Quigley	Formula milk versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants	2001	n.a.
Ginny Henderson	Formula milk versus maternal breast milk for feeding preterm or low birth weight infants	2001	Keine Stud.
William McGuire	Multicomponent fortification of human breast milk for preterm infants following hospital discharge	2007	Keine Stud.
William McGuire	Nutrient-enriched formula milk versus human breast milk for preterm infants following hospital discharge	2007	Keine Stud.
William McGuire	Nutrient-enriched formula versus standard term formula for preterm infants following hospital discharge	2005	Nein
Vedika Nehra	High versus low medium chain triglyceride content of formula for promoting short-term growth of preterm infants	2002	Nein

Carl A Kuschel	Calcium and phosphorus supplementation of human milk for preterm infants	2001	Keine Stud.
Carl A Kuschel	Carbohydrate supplementation of human milk to promote growth in preterm infants	1999	Keine Stud.
Carl A Kuschel	Fat supplementation of human milk for promoting growth in preterm infants	1999	n.a.
Cherrie Rose Y Tan-Dy	Lactase treated feeds to promote growth and feeding tolerance in preterm infants	2005	n.a.
Carl A Kuschel	Multicomponent fortified human milk for promoting growth in preterm infants	1998	n.a.
Carl A Kuschel	Protein supplementation of human milk for promoting growth in preterm infants	1999	n.a.
William McGuire	Ad libitum or demand/semi-demand feeding versus scheduled interval feeding for preterm infants	2006	n.a.
Carmel T Collins	Avoidance of bottles during the establishment of breast feeds in preterm infants	2008	n.a.
Diana McIntosh	Continuous infusion versus intermittent flushing to prevent loss of function of peripheral intravenous catheters used for drug administration in newborn infants	2005	n.a.
Shahirose S Premji	Continuous nasogastric milk feeding versus intermittent bolus milk feeding for premature infants less than 1500 grams	2001	n.a.
Anndrea Flint	Cup feeding versus other forms of supplemental enteral feeding for newborn infants unable to fully breastfeed	2007	Nein
William McGuire	Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants	1998	n.a.
Carmel T Collins	Early discharge with home support of gavage feeding for stable preterm infants who have not established full oral feeds	2003	Nein
Eugene Ng	Erythromycin for the prevention and treatment of feeding intolerance in preterm infants	2000	Nein
Rae-Chi Huang	Feed thickener for newborn infants with gastro-oesophageal reflux	2002	Keine Stud.
Nandkishor S Kabra	Multiple versus single lumen umbilical venous catheters for newborn infants	2005	Nein
Judith Hawes	Nasal versus oral route for placing feeding tubes in preterm or low birth weight infants	2004	n.a.
Janet Pinelli	Non-nutritive sucking for promoting physiologic stability and nutrition in preterm infants	1998	Ja
Sean Ainsworth	Percutaneous central venous catheters versus peripheral cannulae for delivery of parenteral nutrition in neonates	2004	Ja
William McGuire	Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants	1998	Nein
William McGuire	Transpyloric versus gastric tube feeding for preterm infants	2002	Nein
Prakeshkumar S Shah	Arginine supplementation for prevention of necrotising enterocolitis in preterm infants	2004	Nein

John KH Sinn	Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants	2003	Nein
William McGuire	Glutamine supplementation for young infants with severe gastrointestinal disease	2007	Nein
Shahirose S Premji	Higher versus lower protein intake in formula-fed low birth weight infants	2006	n.a.
Mohammed DH Ibrahim	Iodine supplementation for the prevention of mortality and adverse neurodevelopmental outcomes in preterm infants	2006	n.a.
Karen Simmer	Longchain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants born at term	1998	Nein
Karen Slimmer	Longchain polyunsaturated fatty acid supplementation in preterm infants	1999	Nein
David A Osborn	Prebiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity	2007	n.a.
John KH Sinn	Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity	2007	Nein
Brian A Darlow	Selenium supplementation to prevent short-term morbidity in preterm neonates	2003	Ja
John KH Sinn	Soy formula for prevention of allergy and food intolerance in infants	2004	Nein
Luke A Jardine	Albumin infusion for low serum albumin in preterm newborn infants	2004	n.a.
David A Osborn	Early volume expansion for prevention of morbidity and mortality in very preterm infants	2001	Nein
David A Osborn	Early volume expansion versus inotrope for prevention of morbidity and mortality in very preterm infants	2001	n.a.
Edward F Bell, M J Acarregui	Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants	1998	Ja
Marcela Bottino	Interventions for prevention of neonatal hyperglycemia in very low birth weight infants	2009	Nein
Marcela Bottino	Interventions for treatment of neonatal hyperglycemia in very low birth weight infants	2009	n.a.
Nimish V Subhedar	Corticosteroids for treating hypotension in preterm infants	2009	Nein
Nimish V Subhedar	Dopamine versus dobutamine for hypotensive preterm infants	1999	n.a.
David A Osborn	The effect of inotropes on morbidity and mortality in preterm infants with low systemic or organ blood flow	2007	n.a.
Cassie J Lawn, Fiona J Weir	Base administration or fluid bolus for preventing morbidity and mortality in preterm infants with metabolic acidosis	2005	n.a.
Rod Hunt	Dopamine for prevention of morbidity and mortality in term newborn infants with suspected perinatal asphyxia	2002	n.a.
Adrian Joseph Anthony Ziino	Epinephrine for the resuscitation of apparently stillborn or extremely bradycardic newborn infants	2003	Keine Stud.
William McGuire	Naloxone for opiate-exposed newborn infants	2002	Nein

William McGuire	Naloxone for preventing morbidity and mortality in newborn infants of greater than 34 weeks' gestation with suspected perinatal asphyxia	2004	Nein
Catriona JE Beveridge, Andrew R Wilkinson	Sodium bicarbonate infusion during resuscitation of infants at birth	2006	n.a.
Peter H Gray	Cot-nursing versus incubator care for preterm infants	2003	n.a.
Nirupama Laroia	Double wall versus single wall incubator for reducing heat loss in very low birth weight infants in incubators	2007	n.a.
Emma M McCall	Interventions to prevent hypothermia at birth in preterm and/or low birthweight infants	2005	Nein
Agustin Conde-Agudelo	Kangaroo mother care to reduce morbidity and mortality in low birthweight infants	2000	Nein
Vicki Flenady	Radiant warmers versus incubators for regulating body temperature in newborn infants	1998	n.a.
John C. Sinclair	Servo-control for maintaining abdominal skin temperature at 36C in low birth weight infants	1998	Ja
Karen New, Mark W Davies	Transfer of preterm infants from incubator to open cot at lower versus higher body weight	2004	n.a.
Vicki Flenady	Chest physiotherapy for preventing morbidity in babies being extubated from mechanical ventilation	1998	n.a.
Judith L Hough	Chest physiotherapy for reducing respiratory morbidity in infants requiring ventilatory support	2008	n.a.
Jacqueline J Ho	Continuous distending pressure for respiratory distress in preterm infants	2000	n.a.
David J Henderson-Smart	Continuous positive airway pressure versus theophylline for apnea in preterm infants	1998	Ja
Kaye Spence	Deep versus shallow suction of endotracheal tubes in ventilated neonates and young infants	2003	Keine Stud.
Antonio G De Paoli	Devices and pressure sources for administration of nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) in preterm neonates	2002	n.a.
Jacqueline J Ho	Early versus delayed initiation of continuous distending pressure for respiratory distress syndrome in preterm infants	2002	n.a.
Tushar Bhuta	Elective high frequency jet ventilation versus conventional ventilation for respiratory distress syndrome in preterm infants	1998	n.a.
Filip Cools	Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants	1997	n.a.
Peter G Davis	Extubation from low-rate intermittent positive airway pressure versus extubation after a trial of endotracheal continuous positive airway pressure in intubated preterm infants	1998	Ja
Sven M Schulzke	Flow-cycled versus time-cycled synchronized ventilation for neonates	2010	n.a.
David J Henderson-Smart	High frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for infants with severe pulmonary dysfunction born at or near term	2001	n.a.

Albert Balaguer	Infant position in neonates receiving mechanical ventilation	2003	n.a.
Peter G Davis	Intravenous dexamethasone for extubation of newborn infants	1999	Limit
Camille Omar Farouk Kamlin	Long versus short inspiratory times in neonates receiving mechanical ventilation	2004	Limit
David J Henderson-Smart	Mechanical ventilation for newborn infants with respiratory failure due to pulmonary disease	2002	n.a.
Peter G Davis	Nasal continuous positive airway pressure immediately after extubation for preventing morbidity in preterm infants	1997	Ja
Brigitte Lemyre	Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for apnea of prematurity	2000	n.a.
Peter G Davis	Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation	2001	Ja
Kaye Spence	Nasal versus oral intubation for mechanical ventilation of newborn infants	1999	n.a.
Mark W Davies	Nebulized racemic epinephrine for extubation of newborn infants	1998	Keine Stud.
Filip Cools	Neuromuscular paralysis for newborn infants receiving mechanical ventilation	2000	Nein
Paul G Woodgate	Permissive hypercapnia for the prevention of morbidity and mortality in mechanically ventilated newborn infants	2001	Nein
Margo A Pritchard	Preoxygenation for tracheal suctioning in intubated, ventilated newborn infants	2001	n.a.
David J Henderson-Smart	Prophylactic doxapram for the prevention of morbidity and mortality in preterm infants undergoing endotracheal extubation	2000	Nein
David J Henderson-Smart	Prophylactic methylxanthines for extubation in preterm infants	1998	Ja
Prema Subramaniam	Prophylactic nasal continuous positive airway pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants	1998	n.a.
Tushar Bhuta	Rescue high frequency jet ventilation versus conventional ventilation for severe pulmonary dysfunction in preterm infants	2006	Nein
David J Henderson-Smart	Rescue high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for pulmonary dysfunction in preterm infants	1998	n.a.
Anne Greenough	Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn infants	1998	Ja
Mark W Davies	Tracheal gas insufflation for the prevention of morbidity and mortality in mechanically ventilated newborn infants	2002	Nein
Jacqueline E Taylor	Tracheal suctioning without disconnection in intubated ventilated neonates	2001	n.a.
Kevin Wheeler	Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in the neonate	2005	Ja

Meredith C Ward	Steroid therapy for meconium aspiration syndrome in newborn infants	2003	n.a.
Pammi Mohan	Patient isolation measures for infants with candida colonization or infection for preventing or reducing transmission of candida in neonatal units	2007	Keine Stud.
Nicola Austin	Prophylactic oral/topical non-absorbed antifungal agents to prevent invasive fungal infection in very low birth weight infants	2004	n.a.
William McGuire	Prophylactic systemic antifungal agents to prevent mortality and morbidity in very low birth weight infants	2003	n.a.
Linda Clerihew	Systemic antifungal drugs for invasive fungal infection in preterm infants	2004	n.a.
Paul G Woodgate	Intramuscular penicillin for the prevention of early onset group B streptococcal infection in newborn infants	2004	Nein
Regina LS Ungerer	Prophylactic versus selective antibiotics for term newborn infants of mothers with risk factors for neonatal infection	2004	n.a.
Karen S Walker, Nadia Badawi	Antiviral agents for treatment of herpes simplex virus infection in neonates	2009	n.a.
Lisa M Hollier	Third trimester antiviral prophylaxis for preventing maternal genital herpes simplex virus (HSV) recurrences and neonatal infection	2008	
Sachin S Shah	Intraventricular antibiotics for bacterial meningitis in neonates	2004	Nein
David Tudehope	Enteral antibiotics for preventing necrotizing enterocolitis in low birthweight or preterm infants	1998	Nein
Jann P Foster	Oral immunoglobulin for preventing necrotizing enterocolitis in preterm and low birth weight neonates	2001	Nein
Khalid M AlFaleh	Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants	2008	Ja
Edward I Mtitimila	Antibiotic regimens for suspected early neonatal sepsis	2004	n.a.
Adrienne Gordon	Antibiotic regimens for suspected late onset sepsis in newborn infants	2005	n.a.
Pammi Mohan	Granulocyte transfusions for neonates with confirmed or suspected sepsis and neutropaenia	2003	n.a.
Shripada C Rao	One dose per day compared to multiple doses per day of gentamicin for treatment of suspected or proven sepsis in neonates	2006	n.a.
Pammi Mohan	Oral lactoferrin for the treatment of sepsis and necrotizing enterocolitis in neonates	2009	Keine Stud.
Pammi Mohan	Pentoxifylline for treatment of sepsis and necrotizing enterocolitis in neonates	2003	Nein
Garry DT Inglis, Luke A Jardine, Mark W Davies	Prophylactic antibiotics to reduce morbidity and mortality in neonates with umbilical artery catheters	2004	n.a.
Garry DT Inglis, Mark W Davies	Prophylactic antibiotics to reduce morbidity and mortality in neonates with umbilical venous catheters	2004	n.a.

Garry DT Inglis, Luke A Jardine, Mark W Davies	Prophylactic antibiotics to reduce morbidity and mortality in ventilated newborn infants	2004	n.a.
Luke A Jardine, Garry DT Inglis Mark W Davies	Prophylactic systemic antibiotics to reduce morbidity and mortality in neonates with central venous catheters	2008	Nein
Ranjit I Kylat	Recombinant human activated protein C for severe sepsis in neonates	2006	Keine Stud.
Jeanette M. Conner	Topical ointment for preventing infection in preterm infants	1998	Nein
Neil Finer	Vancomycin for prophylaxis against sepsis in preterm neonates	2000	Nein
Prakeshkumar S Shah	Antistaphylococcal immunoglobulins to prevent staphylococcal infection in very low birth weight infants	2009	Nein
Robert Carr	G-CSF and GM-CSF for treating or preventing neonatal infections	2003	Nein
Joan Webster	Gowning by attendants and visitors in newborn nurseries for prevention of neonatal morbidity and mortality	2003	Nein
Arne Ohlsson	Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low birth weight infants	1998	Limit.
Arne Ohlsson	Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven infection in neonates	1998	n.a.
Surasith Chaithongwongwatthana, Sompop Limpongsanurak	Pneumococcal vaccination during pregnancy for preventing infant infection	2006	
Pisake Lumbiganon, Jadsada Thinkhamrop	Vaginal chlorhexidine during labour for preventing maternal and neonatal infections (excluding Group B Streptococcal and HIV)	2004	
Brenda C Stade	Vaginal chlorhexidine during labour to prevent early-onset neonatal group B streptococcal infection	2004	Nein
Pammi Mohan	Oral immunoglobulin for the prevention of rotavirus infection in low birth weight infants	2003	Nein
Pammi Mohan	Oral immunoglobulin for the treatment of rotavirus diarrhoea in low birth weight infants	2003	Keine Stud.
Karla Soares-Weiser	Rotavirus vaccine for preventing diarrhoea	2004	Nein
Christy AN Okoromah	Diazepam for treating tetanus	2004	n.a.
Vittorio Demicheli	Vaccines for women to prevent neonatal tetanus	2005	
John F. Mills	Early intravenous nutrition for the prevention of neonatal jaundice	2003	Keine Stud.
John F. Mills	Fibreoptic phototherapy for neonatal jaundice	2001	n.a.
Gary S Alcock	Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonates	2002	Nein

Gautham Suresh	Metalloporphyrins for treatment of unconjugated hyperbilirubinemia in neonates	2003	Nein
Sudhin Thayyil	Single versus double volume exchange transfusion in jaundiced newborn infants	2006	n.a.
Keith J Barrington	Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants	1999	Nein
Neil Finer	Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term	1998	Ja
Mary Paradisis	Adrenaline for prevention of morbidity and mortality in preterm infants with cardiovascular compromise	2004	n.a.
Guan Koh	Audio recordings of consultations with doctors for parents of critically sick babies	2005	
Kenneth Tan	Clinical decision support systems for neonatal care	2005	n.a.
Keith J Barrington	Dopamine versus no treatment to prevent renal dysfunction in indomethacin-treated preterm newborn infants	2002	Nein
Prakash Vemgal	Interventions for non-oliguric hyperkalaemia in preterm neonates	2007	n.a.
Jann P Foster	Intravenous in-line filters for preventing morbidity and mortality in neonates	2006	Nein
Virginia A Moyer	Late versus early surgical correction for congenital diaphragmatic hernia in newborn infants	2000	n.a.
Andrew Vickers	Massage for promoting growth and development of preterm and/or low birth-weight infants	1998	Nein
Prakeshkumar S Shah	Octreotide for the treatment of chylothorax in neonates	2010	Keine Stud.
David A Osborn	Opiate treatment for opiate withdrawal in newborn infants	2002	Ja
Sven M Schulzke, Sanjay K Patole	Physical activity programs for promoting bone mineralization and growth in preterm infants	2007	Nein
David A Osborn	Postnatal thyroid hormones for preterm infants with transient hypothyroxinaemia	2007	n.a.
William McGuire	Pre-discharge "car seat challenge" for preventing morbidity and mortality in preterm infants	2006	Keine Stud.
David A Osborn	Prophylactic postnatal thyroid hormones for prevention of morbidity and mortality in preterm infants	2007	Nein
Paul D Craven	Regional (spinal, epidural, caudal) versus general anaesthesia in preterm infants undergoing inguinal herniorrhaphy in early infancy	2003	Nein
Rod Hunt	Replacement of estrogens and progestins to prevent morbidity and mortality in preterm infants	2004	Nein
David A Osborn	Sedatives for opiate withdrawal in newborn infants	2002	Ja
Simon J Dimmick	Thyroid hormone supplementation for the prevention of morbidity and mortality in infants undergoing cardiac surgery	2004	n.a.
Mark W Davies	Ward reduction without general anaesthesia versus reduction and repair under general anaesthesia for gastroschisis in newborn infants	2002	Keine Stud.
Henry L Halliday	Endotracheal intubation at birth for preventing morbidity and mortality in vigorous, meconium-stained infants born at term	2000	Nein

Lisa M Askie	Early versus late discontinuation of oxygen in preterm or low birth weight infants	1998	Nein
Lisa M Askie	Gradual versus abrupt discontinuation of oxygen in preterm or low birth weight infants	1998	Nein
Zsuzsoka Kecskes	Rapid correction of early metabolic acidaemia in comparison with placebo, no intervention or slow correction in LBW infants	2002	Keine Stud.
Lisa M Askie	Restricted versus liberal oxygen exposure for preventing morbidity and mortality in preterm or low birth weight infants	1999	n.a.
Keith J Barrington	Umbilical artery catheters in the newborn: effects of catheter design (end vs. side hole)	1999	Nein
Keith Barrington	Umbilical artery catheters in the newborn: effects of catheter materials	1999	n.a.
Keith Barrington	Umbilical artery catheters in the newborn: effects of position of the catheter tip	1999	Ja
Prakeshkumar S Shah	Breastfeeding or breast milk for procedural pain in neonates	2006	Ja
Eugene Ng	Intravenous midazolam infusion for sedation of infants in the neonatal intensive care unit	2000	Nein
Arne Ohlsson	Lidocaine-prilocaine cream for analgesia during circumcision in newborn boys	1997	Ja
Roberto Bellù	Opioids for neonates receiving mechanical ventilation	2005	Nein
Barbara Brady-Fryer	Pain relief for neonatal circumcision	2004	Ja
Janet Yamada	Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures	1998	Ja
Vibhuti S Shah, Arne Ohlsson	Venepuncture versus heel lance for blood sampling in term neonates	1999	Ja
Pamela A Cairns	Carnitine supplementation of parenterally fed neonates	2000	Nein
Luc P Brion	Cysteine, cystine or N-acetylcysteine supplementation in parenterally fed neonates	2006	Nein
Karen Simmer	Early introduction of lipids to parenterally-fed preterm infants	2005	Nein
William McGuire	Early trophic feeding for very low birth weight infants	1997	n.a.
William McGuire	Effect of taurine supplementation on growth and development in preterm or low birth weight infants	2007	Nein
Richard TRJ Tubman	Glutamine supplementation to prevent morbidity and mortality in preterm infants	1999	Nein
A. Semih Görk	Continuous infusion versus intermittent bolus doses of indomethacin for patent ductus arteriosus closure in symptomatic preterm infants	2008	n.a.
Luc P Brion	Furosemide for prevention of morbidity in indomethacin-treated infants with patent ductus arteriosus	2001	Nein
Arne Ohlsson	Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants	2003	Nein
Arne Ohlsson	Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants	2003	n.a.

Lucy Cooke, Paul G Woodgate	Indomethacin for asymptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants	2003	n.a.
Carmen M. Herrera	Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants	2004	Nein
Peter W Fowlie	Prophylactic intravenous indometacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants	1997	Limit.
Rafat Mosalli	Prophylactic surgical ligation of patent ductus arteriosus for prevention of mortality and morbidity in extremely low birth weight infants	2008	Nein
Manoj N Malviya	Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants	2003	n.a.
Andrew White-law, David Odd	Diuretic therapy for newborn infants with posthemorrhagic ventricular dilatation	2001	Nein
Rod Hunt	Ethamsylate for the prevention of morbidity and mortality in preterm or very low birth weight infants	2010	Nein
Andrew White-law	Intraventricular streptokinase after intraventricular hemorrhage in newborn infants	1997	Nein
Andrew White-law, David Odd	Postnatal phenobarbital for the prevention of intraventricular hemorrhage in preterm infants	1999	Nein
Andrew White-law	Repeated lumbar or ventricular punctures in newborns with intraventricular hemorrhage	1997	Nein
Jacqueline J Ho	Magnesium sulfate for persistent pulmonary hypertension of the newborn	2007	Keine Stud.
Prakeshkumar S Shah	Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates	2007	Nein
David J Henderson-Smart	Caffeine versus theophylline for apnea in preterm infants	1998	Ja
Manoj Kumar	Carnitine supplementation for preterm infants with recurrent apnea	2004	Keine Stud.
David J Henderson-Smart	Doxapram treatment for apnea in preterm infants	1997	n.a.
David J Henderson-Smart	Doxapram versus methylxanthine for apnea in preterm infants	1997	n.a.
David A Osborn	Kinesthetic stimulation for preventing apnea in preterm infants	1997	Nein
David A Osborn	Kinesthetic stimulation for treating apnea in preterm infants	1999	Nein
David A Osborn	Kinesthetic stimulation versus methylxanthine for apnea in preterm infants	1998	n.a.
David J Henderson-Smart	Methylxanthine treatment for apnea in preterm infants	1999	Ja
David J Henderson-Smart	Prophylactic caffeine to prevent postoperative apnea following general anesthesia in preterm infants	1997	Limit.
David J Henderson-Smart	Prophylactic methylxanthine for prevention of apnea in preterm infants	1999	Nein
Dirk Bassler	Antithrombin for respiratory distress syndrome in preterm infants	2006	Nein
Roger Soll	Digoxin for preventing or treating neonatal respiratory distress syndrome	1998	Nein

Luc P Brion	Diuretics for respiratory distress syndrome in preterm infants	1999	Nein
Alexandra Howlett	Inositol for respiratory distress syndrome in preterm infants	1997	n.a.
David A Osborn	Postnatal thyroid hormones for respiratory distress syndrome in preterm infants	2007	Nein
Nadine Seger	Animal derived surfactant extract for treatment of respiratory distress syndrome	2009	Ja
Roger Soll	Animal derived surfactant extract versus synthetic surfactant for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome	1997	Ja
Timothy P. Stevens	Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome	2002	Ja
Roger Soll	Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome	1999	Ja
Roger Soll	Multiple versus single doses of exogenous surfactant for the prevention or treatment of neonatal respiratory distress syndrome	1999	Ja
Roger Soll	Prophylactic animal derived surfactant extract for preventing morbidity and mortality in preterm infants	1997	Ja
Roger Soll	Prophylactic protein free synthetic surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants	1998	Ja
Roger Soll	Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants	1997	Ja
Robert H. Pfister	Protein containing synthetic surfactant versus animal derived surfactant extract for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome	2007	n.a.
Robert H. Pfister	Protein-containing synthetic surfactant versus protein-free synthetic surfactant for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome	2009	n.a.
Roger Soll	Protein free synthetic surfactant for respiratory distress syndrome in preterm infants	1998	Ja
Amr I El Shahed	Surfactant for meconium aspiration syndrome in term and late preterm infants	2000	Ja
Arne Ohlsson	Surfactant for pulmonary hemorrhage in neonates	2008	Keine Stud.
Peter G Davis	Air versus oxygen for resuscitation of infants at birth	2004	n.a.
Andrew J. Grein, Gary M Weiner	Laryngeal mask airway versus bag-mask ventilation or endotracheal intubation for neonatal resuscitation	2005	n.a.
Colm PF O'Donnell	Positive end-expiratory pressure for resuscitation of newborn infants at birth	2004	Keine Stud.
Georg M Schmölzer, Peter G Davis	Respiratory function monitoring to reduce mortality and morbidity in newborn infants receiving resuscitation	2010	Keine Stud.
Dale Phelps	D-Penicillamine for preventing retinopathy of prematurity in preterm infants	1998	Nein
Dale Phelps	Early light reduction for preventing retinopathy of prematurity in very low birth weight infants	1997	Nein
Chad Andersen	Peripheral retinal ablation for threshold retinopathy of prematurity in preterm infants	1999	Ja

Lisa M Askie	Supplemental oxygen for the treatment of prethreshold retinopathy of prematurity	2003	Nein
Vaughan E Lewis	Furosemide for transient tachypnoea of the newborn	2002	Nein
Luc P Brion	Vitamin E supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants	2003	Nein

8 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: Anzahl der Erstpublikationen pro Jahr	Seite 21
Abb. 2: Anzahl der Erstpublikationen pro Zeitintervall	Seite 22
Abb. 3: Anzahl der Aktualisierungen pro Zeitintervall	Seite 22
Abb. 4: Anzahl der Reviews pro Kontinent	Seite 23
Abb. 5: Nationale Herkunft und Anzahl der Reviews	Seite 24
Abb. 6: Verteilung des Gestationsalters (zusammengefasst)	Seite 28
Abb. 7: Verteilung der Frühgeborenen (einzelne Gruppen)	Seite 29
Abb. 8: Verteilung des Geburtsgewichts	Seite 30
Abb. 9: Verteilung und Art der Therapieform	Seite 31
Abb. 10: Therapieform auf Organsysteme bezogen	Seite 32
Abb. 11: Übersicht der Therapieempfehlungen	Seite 32
Abb. 12: Anzahl der Therapieempfehlungen	Seite 33
Abb. 13: Anzahl der Therapieempfehlungen pro Zeitintervall (konklusiv/inkonklusiv)	Seite 34
Abb. 14: Anzahl der Therapieempfehlungen pro Zeitintervall (Ja/Nein/Nicht ausreichend)	Seite 35
Abb. 15: Korrelation zwischen der absoluten Anzahl positiver Reviews und dem Publikationsjahr	Seite 36
Abb. 16: Korrelation zwischen der absoluten Anzahl negativer Reviews und dem Publikationsjahr	Seite 37

Abb. 17: Korrelation zwischen der absoluten Anzahl inkonklusiver Reviews und dem Publikationsjahr	Seite 38
Abb. 18: Anzahl der Kritikpunkte	Seite 39
Abb. 19: Therapieempfehlung vs. Studienanzahl	Seite 40
Abb. 20: Therapieempfehlung vs. Gestationsalter	Seite 41
Abb. 21: Therapieempfehlung vs. Geburtsgewicht	Seite 42

9 TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 1: Evidenzlevel und Empfehlungsgrade erstellt vom „Oxford Centre for Evidence-based Medicine“	Seite 11
Tab. 2: Empfehlungsgrade	Seite 12
Tab. 3: Quantitative Daten zur Studienanzahl	Seite 25
Tab. 4: Quantitative Daten zur Anzahl eingeschlossener Studien bzgl. Publikationsjahr	Seite 25
Tab. 5: Quantitative Daten zur Teilnehmeranzahl	Seite 26
Tab. 6: Quantitative Daten zur Teilnehmeranzahl insgesamt vs. Publikationsjahr	Seite 27

10 PUBLIKATIONEN

1. **Willhelm C**, Girisch W, Gortner L, Meyer S (2012) Evidence-based medicine and Cochrane reviews in neonatology: Quo vadis? *Acta Paediatrica* 101: 352-353

Impact factor: 2.073

2. **Willhelm C**, Girisch W, Gottschling S, Gräber S, Meyer S (2012) Systematic Cochrane Reviews in Neonatology: A Critical Appraisal. *Journal of Neonatal Biology* 1:2

3. Girisch W, **Willhelm C**, Gottschling S, Gortner L, Meyer S (2012) Role of Cochrane Reviews in Pediatric Neurology. *Pediatric Neurology* 46: 63-69

Impact factor: 1.522

4. Meyer S, **Willhelm C**, Girisch W, Gottschling S, Gräber S, Gortner L (2012) The role of developing countries in generating Cochrane meta-analyses in the field of paediatrics (neonatology and neuropaediatrics): A systematic analysis. *Journal of World Health and Population*

E-Letters:

1. Meyer S, **Willhelm C** (2010) The future role of evidence-based medicine in neonatology. *Pediatrics*. <http://pediatrics.aappublicatioons.org/cgi/eletters/125/4/813>

Impact factor: 5.010

2. Meyer S, **Willhelm C**, Girisch W, Gräber S, Gortner L (2012) – in: Anne Gulland: Plan to stimulate research in developing countries is put on hold. British Medical Journal 344: e3771 <http://www.bmj.com/content/344/bmj.e3771/rr/587458>

Impact factor: 14.093

Vorträge/Publicationen:

1. **Willhelm C**, Girisch W, Gottschling S, Gortner L, Meyer S (2012) Die Bedeutung der Cochrane Reviews für die Neonatologie: Eine systematische Analyse. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin; Hamburg, 13.-16.09.2012 Postervortrag
2. Girisch W, **Willhelm C**, Gottschling S, Gortner L, Meyer S (2012) Die Bedeutung der Cochrane Reviews für die Neuropädiatrie: Eine systematische Analyse. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie; Münster, 19.-22.04.2012 Freier Vortrag
3. Girisch W, **Willhelm C**, Gortner L, Meyer S (2012) The role of Cochrane reviews in Child neurology: A systematic analysis. Neuropediatrics 43:73-117
4. Girisch W, **Willhelm C**, Gottschling S, Gortner L, Meyer S (2012) Die Bedeutung der Cochrane Reviews für die Neuropädiatrie: Eine systematische Analyse. Neuropädiatrie in Klinik und Praxis, 11. Jahrgang Nr. 2: S. 56

11 DANKSAGUNG

Mein ganz besonderer Dank gebührt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Sascha Meyer, der mich bei der Ausarbeitung meiner Doktorarbeit geduldig unterstützt und vorangetrieben und an den Veröffentlichungen entscheidend mitgewirkt hat.

Außerdem möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn PD Dr. med. Gräber aus dem „Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und medizinische Informatik“ der Universität des Saarlandes bedanken, der mir stets bei Fragen bezüglich des SPSS-Programms mit Rat und Tat zur Seite stand.

Dank gilt auch der Universität des Saarlandes, die mir die kostenlose Nutzung des SPSS-Programms ermöglichte.

Ein großer Dank geht auch an meine Eltern, die mich zu jeder Zeit so gut sie konnten unterstützt haben, v.a. moralisch.

Und natürlich danke ich meinem Freund, Wolfgang Girisch, für seine aufmunternden Worte und Hilfe sowie konstruktive Kritik bei der Korrektur dieser Arbeit.

12 LEBENS LAUF

Persönliche Daten:

Name, Vorname:	Willhelm, Christiane
Geburtsdatum:	14.03.1988
Geburtsort:	Oschatz
Eltern:	Ralf und Carina Willhelm
Kind:	Emily Girisch, geb. am 04.05.2010

Schulischer Werdegang:

Gymnasium:	Thomas-Mann-Gymnasium Oschatz
	1998-2006
Abitur:	Sommer 2006

Universitärer Werdegang:

Universität des Saarlandes:	Oktober 2006 - aktuell
Ärztliche Vorprüfung:	Note: befriedigend
Praktisches Jahr:	August 2011- Juli 2012

Studentische Nebenjobs: April – September 2009

Erstellen der mikrobiologischen Fallsammlung in dem „Institut für medizinische Mikrobiologie und Hygiene“ der Universität des Saarlandes

November 2009 – Februar 2010

Studentischer Aushilfskraft in dem „Institut für medizinische Mikrobiologie und Hygiene“ der Universität des Saarlandes

Mitglied der Fachschaft Medizin: Januar 2009 bis Februar 2010

Teilnahme am Kurs für „Grundlagen der Medizinischen Statistik und statistische Auswertung mit SPSS: am 14. und 15.06.2010

Hobbys: Lesen, Sport, Haus- und Gartengestaltung