

Metaanalysen zur Therapie der bovinen Dermatitis digitalis

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Grades

Dr. med. vet.

beim Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Tanja Christina Wagner

Aus der Klinik für Wiederkäuer (Innere Medizin und Chirurgie)

Betreuer: Prof. Dr. Dr. habil. Klaus Doll

Metaanalysen zur Therapie der bovinen Dermatitis digitalis

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Grades

Dr. med. vet.

beim Fachbereich Veterinärmedizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

Eingereicht von

Tanja Christina Wagner

Tierärztin aus Schwabach

Gießen (2014)

Mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Dekan: Prof. Dr. Dr. h. c. M. Kramer

Gutachter: Prof. Dr. Dr. habil. Klaus Doll
Prof. Dr. med. vet. Kerstin Fey

Tag der Disputation: 07. Mai 2014

Für meine Familie, auf die ich mich immer verlassen kann.

Abkürzungsverzeichnis

BG	Behandlungsgruppe
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
CA	Cochranes Varianzanalyse ANOVA
CA2	Methode nach DerSimonian und Kacker unter Verwendung von $t^2(CA)$
DD	Dermatitis digitalis
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
DI	Dermatitis interdigitalis
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DL	Methode nach DerSimonian und Laird
DL2	Methode nach DerSimonian und Kacker unter Verwendung von $t^2(DL)$
EbM	Evidenz-basierte Medizin
EbVM	Evidenz-basierte Veterinärmedizin
EBVMA	Evidence-based Veterinary Medicine Association
EMA	European Medicine Agency
EMEA	European Agency for the Evaluation of Medical Products
ES	Effektstärke/-größe
FEM	„Fixed-effects“-Modell
HE	Heel-horn erosion
IH	Interdigitalhyperplasie/Limax
KG	Kontrollgruppe
KI	Konfidenzintervall
NCBI	National Center for Biotechnology Information
MeSH	Medical Subject Headings
PDD	Papillomatöse Dermatitis digitalis/ Papillomatous Digital Dermatitis
REM	„Random-effects“-Modell
ZB MED	Deutsche Zentralbibliothek für Medizin

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Literaturübersicht	3
2.1	Evidenz-basierte Medizin	3
2.1.1	Definition Evidenz-basierte Medizin	3
2.1.2	Geschichte der Evidenz-basierten Medizin	5
2.1.3	Anwendung und Ziele der Evidenz-basierten Medizin	6
2.1.4	Evidenz	9
2.1.4.1	Interne Evidenz	9
2.1.4.2	Externe Evidenz	9
2.1.4.3	Evidenzhierarchie	10
2.1.5	Randomisierte, kontrollierte klinische Studien	12
2.1.5.1	Randomisierung und Verblindung	13
2.1.5.2	Kriterien einer gut durchgeführten randomisierten, kontrollierten klinischen Studie	14
2.1.5.3	Kriterien einer schlecht durchgeführten randomisier- ten, kontrollierten klinischen Studie	15
2.1.6	Bias bzw. systematische Fehler in Studien	16
2.1.7	Validität	17
2.1.8	Vorteile der Evidenz-basierten Medizin	17
2.1.9	Nachteile der Evidenz-basierten Medizin	18
2.1.10	Evidenz-basierte Veterinärmedizin	20
2.2	Metaanalyse	23
2.2.1	Definition Metaanalyse	23
2.2.2	Geschichte und Durchführung der Metaanalyse	24
2.2.3	Vorteile einer Metaanalyse	25
2.2.4	Kritikpunkte an Metaanalysen und deren Lösungen	26
2.2.5	Datenanalyse	28
2.2.5.1	Berechnung der Effektstärke	29

2.2.5.2	Statistische Modelle – allgemein	31
2.2.5.3	Statistische Modelle – „Fixed-effects“-Modell	31
2.2.5.4	Statistische Modelle – „Random-effects“-Modell	32
2.2.5.4.1	Durchführung des „Random-effects“-Modells	33
2.2.5.4.2	Schätzung der Inter-Studien-Varianz t^2	35
2.2.5.5	Statistische Modelle – Regressionsmodell	37
2.2.5.6	<i>Forest Plot</i> zur graphischen Darstellung der Ergebnisse einer Metaanalyse	38
2.2.5.7	Homogenitäts- bzw. Heterogenitätsanalyse	40
2.2.5.8	<i>Funnel Plot</i> und „Fail-Safe N“ zur Abklärung von Publikationsfehlern (<i>publication bias</i>)	41
2.2.5.9	Sensitivitätsanalyse	43
2.3	Krankheitsbild: Dermatitis digitalis	43
2.3.1	Definition	43
2.3.2	Vorkommen	44
2.3.3	Ursache und Pathogenese	45
2.3.4	Symptome und Verlauf	47
2.3.5	Diagnose	48
2.3.6	Differentialdiagnosen	48
2.3.7	Behandlung	49
2.3.8	Prophylaxe	51
3	Material und Methoden	52
3.1	Literatursuche	52
3.1.1	Literatursuche in online-Datenbanken	52
3.1.2	Literatursuche in deutschsprachigen Fachzeitschriften	56
3.1.3	Literatursuche nach dem Schneeballsystem	56
3.2	Wahl des statistischen Modells	56
3.3	Einschlusskriterien	58
4	Ergebnisse	59
4.1	Studienübersicht	59
4.2	Metaanalyse – lokale Behandlung mit Oxytetracyclin	69
4.2.1	Berechnung der Effektstärken und des Gesamtbehandlungseffektes	69
4.2.2	<i>Forest Plot</i>	74
4.2.3	Homogenitätsanalyse	76

4.2.4	<i>Funnel Plot</i> und „Fail-Safe N“	77
4.2.5	Sensitivitätsanalysen	78
4.3	Metaanalyse – lokale Behandlung mit Kupfersulfat	79
4.3.1	Berechnung der Effektstärken und des Gesamtbehandlungseffektes	79
4.3.2	<i>Forest Plot</i>	82
4.3.3	Homogenitätsanalyse	84
4.3.4	<i>Funnel Plot</i> und „Fail-Safe N“	84
4.3.5	Sensitivitätsanalysen	85
4.4	Metaanalyse – lokale Behandlung mit Lincomycin	86
4.4.1	Berechnung der Effektstärken und des Gesamtbehandlungseffektes	86
4.4.2	<i>Forest Plot</i>	89
4.4.3	Homogenitätsanalyse	90
4.4.4	<i>Funnel Plot</i> und „Fail-Safe N“	90
4.4.5	Sensitivitätsanalysen	91
4.5	Metaanalyse – Klauenbad mit Kupfersulfat	92
4.5.1	Berechnung der Effektstärken und des Gesamtbehandlungseffektes	92
4.5.2	<i>Forest Plot</i>	95
4.5.3	Homogenitätsanalyse	97
4.5.4	<i>Funnel Plot</i> und „Fail-Safe N“	98
4.5.5	Sensitivitätsanalysen	99
4.6	Metaanalyse – Klauenbad mit Formalin	99
4.6.1	Berechnung der Effektstärken und des Gesamtbehandlungseffektes	99
4.6.2	<i>Forest Plot</i>	102
4.6.3	Homogenitätsanalyse	102
4.6.4	<i>Funnel Plot</i> und „Fail-Safe N“	103
4.6.5	Sensitivitätsanalysen	105
5	Diskussion	106
6	Zusammenfassung	111
7	Summary	113
	Literaturverzeichnis	115

A Literatursuche Metaanalysen: Verzeichnis aller Studien	127
B Literatursuche Metaanalysen: Verzeichnis der für die Metaanalysen ausgewählten Studien	141
C Literatursuche Metaanalysen: Verzeichnis mehrfach veröffentlich- ter Studien	150
D Tabellen der klinischen Studien zur systemischen Behandlung der Dermatitis digitalis und zur Prophylaxe der Erkrankung mittels Impfung	153
E Ausgangsdaten der Studien für die Metaanalysen	156
Danksagung	159

Tabellenverzeichnis

2.1	Anwendungen und Ziele der Evidenz-basierten Medizin (modifiziert nach Perleth et al., 2000)	9
2.2	Hierarchie der wissenschaftlichen Evidenz (nach Bassler u. Antes, 2000)	11
2.3	Leitlinien zur Beurteilung der Evidenz von Publikationen (nach Arlt u. Heuwieser, 2006)	22
2.4	Risikofaktoren für Dermatitis digitalis	45
4.1	Klinische Studien zur lokalen Behandlung der Dermatitis digitalis . .	61
4.2	Fortsetzung I der Tabelle 4.1	62
4.3	Fortsetzung II der Tabelle 4.1	63
4.4	Fortsetzung III der Tabelle 4.1	64
4.5	Klinische Studien zur Behandlung der Dermatitis digitalis mittels Klauenbad	65
4.6	Fortsetzung I der Tabelle 4.5	66
4.7	Fortsetzung II der Tabelle 4.5	67
4.8	Fortsetzung III der Tabelle 4.5	68
4.9	Lokale Behandlung mit Oxytetracyclin: Effektstärken	69
4.10	Lokale Behandlung mit Oxytetracyclin: Berechnung REM – CA . . .	70
4.11	Lokale Behandlung mit Oxytetracyclin: Berechnung REM – DL . . .	71
4.12	Lokale Behandlung mit Oxytetracyclin: Berechnung REM – CA2 . .	72
4.13	Lokale Behandlung mit Oxytetracyclin: Berechnung REM – DL2 . .	73
4.14	Lokale Behandlung mit Oxytetracyclin: Sensitivitätsanalysen	78
4.15	Lokale Behandlung mit Kupfersulfat: Effektstärken	79
4.16	Lokale Behandlung mit Kupfersulfat: Berechnung REM – CA	80
4.17	Lokale Behandlung mit Kupfersulfat: Berechnung REM – DL	80
4.18	Lokale Behandlung mit Kupfersulfat: Berechnung REM – CA2	81
4.19	Lokale Behandlung mit Kupfersulfat: Berechnung REM – DL2	81
4.20	Lokale Behandlung mit Kupfersulfat: Sensitivitätsanalysen	86
4.21	Lokale Behandlung mit Lincomycin: Effektstärken	87

4.22 Lokale Behandlung mit Lincomycin: Berechnung REM – CA	87
4.23 Lokale Behandlung mit Lincomycin: Berechnung REM – DL	87
4.24 Lokale Behandlung mit Lincomycin: Berechnung REM – CA2	88
4.25 Lokale Behandlung mit Lincomycin: Berechnung REM – DL2	88
4.26 Lokale Behandlung mit Lincomycin: Sensitivitätsanalysen	92
4.27 Klauenbad mit Kupfersulfat: Effektstärken	92
4.28 Klauenbad mit Kupfersulfat: Berechnung REM – CA	93
4.29 Klauenbad mit Kupfersulfat: Berechnung REM – DL	93
4.30 Klauenbad mit Kupfersulfat: Berechnung REM – CA2	94
4.31 Klauenbad mit Kupfersulfat: Berechnung REM – DL2	94
4.32 Klauenbad mit Kupfersulfat: Sensitivitätsanalysen	99
4.33 Klauenbad mit Formalin: Effektstärken	100
4.34 Klauenbad mit Formalin: Berechnung REM – CA	100
4.35 Klauenbad mit Formalin: Berechnung REM – DL	100
4.36 Klauenbad mit Formalin: Berechnung REM – CA2	101
4.37 Klauenbad mit Formalin: Berechnung REM – DL2	101
4.38 Klauenbad mit Formalin: Sensitivitätsanalysen	105
D.1 Klinische Studien zur systemischen Behandlung der Dermatitis digitalis	154
D.2 Klinische Studien zur Prophylaxe der Dermatitis digitalis mittels Impfung	155
E.1 Lokale Behandlung mit Oxytetracyclin: Ausgangsdaten	156
E.2 Lokale Behandlung mit Kupfersulfat: Ausgangsdaten	157
E.3 Lokale Behandlung mit Lincomycin: Ausgangsdaten	157
E.4 Klauenbad mit Kupfersulfat: Ausgangsdaten	158
E.5 Klauenbad mit Formalin: Ausgangsdaten	158

Abbildungsverzeichnis

2.1	Evidenzpyramide (nach Holmes, 2009)	12
2.2	Beispiel- <i>Forest Plot</i>	39
2.3	Idealer <i>Funnel Plot</i>	42
4.1	Lokale Behandlung mit Oxytetracyclin: <i>Forest Plot</i>	75
4.2	Lokale Behandlung mit Oxytetracyclin: <i>Funnel Plot</i>	77
4.3	Lokale Behandlung mit Kupfersulfat: <i>Forest Plot</i>	83
4.4	Lokale Behandlung mit Kupfersulfat: <i>Funnel Plot</i>	85
4.5	Lokale Behandlung mit Lincomycin: <i>Forest Plot</i>	89
4.6	Lokale Behandlung mit Lincomycin: <i>Funnel Plot</i>	91
4.7	Klauenbad mit Kupfersulfat: <i>Forest Plot</i>	96
4.8	Klauenbad mit Kupfersulfat: <i>Funnel Plot</i>	98
4.9	Klauenbad mit Formalin: <i>Forest Plot</i>	102
4.10	Klauenbad mit Formalin: <i>Funnel Plot</i>	104

Kapitel 1

Einleitung

Metaanalysen gewinnen mehr und mehr an Bedeutung; so auch in der Veterinärmedizin. Dies hat zwei wichtige Gründe. Der erste ist, dass die Wissensflut im Bereich der Medizin immer größer wird und nicht mehr von jedem einzelnen bewältigt werden kann. Es fehlt die Zeit, oft auch das nötige Wissen und die Erfahrung im kritischen Umgang mit den Daten. Unabhängig davon muss jeder Mediziner der Aufgabe nachkommen, sich mit dem neuesten Wissensstand auseinander zu setzen. Denn nur so kann gewährleistet werden, dass jeder Patient unabhängig vom Ort die bestmögliche Versorgung bekommt. Der zweite Grund ist die Tatsache, dass in vielen Studien aufgrund unterschiedlichster Argumente die Stichprobengröße nur sehr klein ist. Das hat den Nachteil, dass den Ergebnissen solcher Studien die nötige Aussagekraft fehlt. Denn bei kleinen Probandengruppen spielen Zufallseinflüsse eine erhebliche Rolle, so dass den Ergebnissen nicht die notwendige Sicherheit unterstellt werden kann. Dies macht es nicht möglich die Daten auf die Gesamtpopulation zu übertragen. Deshalb werden in einer Metaanalyse die Daten vergleichbarer Studien miteinander gepoolt und mit Hilfe statistischer Modelle neu berechnet. So erhält der Metaanalytiker belastbare Ergebnisse nicht nur wegen einer vervielfachten Stichprobengröße, sondern auch, weil die Daten nicht nur gepoolt, sondern auch gleichzeitig quantitativ beurteilt werden. Für den Praktiker hat dies den Vorteil, dass er in der ihm nur knapp zur Verfügung stehenden Zeit lediglich die Ergebnisse der Metaanalyse studieren und nicht sämtliche Einzelstudien finden, vergleichen und bewerten muss. Entscheidend dabei ist jedoch, dass der Metaanalytiker sorgfältig gearbeitet hat und durch eine breit angelegte Literatursuche möglichst alle zu dem Thema vorhandenen Studien zusammen getragen und ausgewertet hat. Denn anderenfalls sind auch die Ergebnisse von Metaanalysen nicht belastbarer als die von kleinen Einzelstudien. Da in der Veterinärmedizin häufig nur Studien mit sehr kleinen Stichprobengrößen vorliegen, ist vor allem hier die Durchführung von

Metaanalysen schwierig.

Das Krankheitsbild der Dermatitis digitalis spielt in der modernen Laufstallhaltung von Rindern eine große Rolle und ist in unseren Breiten sogar die wichtigste infektiöse Klauenerkrankung (Manske et al., 2002; Sogstad et al., 2005). Dermatitis digitalis ist so brisant, weil die Ausbreitung innerhalb einer Herde schnell vonstatten gehen kann und dabei die meisten Tiere nicht sofort oder nur bei genauer Betrachtung der Klauen auffallen. Die Therapie der Dermatitis digitalis ist aufwendig und langwierig. Zum einen, da die Erkrankung ein multifaktorielles Geschehen ist und es deshalb nicht ausreicht die betroffenen Rinder antibiotisch zu versorgen. Zusätzlich müssen immer auch die begünstigenden Faktoren beseitigt oder zumindest vermindert werden. Zum anderen gibt es keine als ideal geltende Standardbehandlung gegen die Erkrankung. Dies erschwert die Wahl des individuell besten Therapieverfahrens, welches sowohl konsequent als auch lange genug anzuwenden ist. Letzteres ist wichtig, da bei der Dermatitis digitalis häufig Rezidive auftreten.

Aus all diesen Gründen sollen in der vorliegenden Arbeit Metaanalysen zu verschiedenen Therapiemöglichkeiten der Dermatitis digitalis beim Rind durchgeführt und deren Ergebnisse anschließend bewertet werden. So können die Ergebnisse vieler kleiner Studien zusammengefasst werden und im besten Fall die Effektivität der einzelnen Therapieverfahren miteinander verglichen werden.

Kapitel 2

Literaturübersicht

2.1 Evidenz-basierte Medizin

2.1.1 Definition Evidenz-basierte Medizin

Um zu verstehen, was mit Evidenz-basierter Medizin (EbM) gemeint ist, muss zuerst der Begriff „Evidenz“ in diesem Zusammenhang genau definiert werden. Die Bedeutung stammt vom lateinischen Adjektiv *evidens* – augenscheinlich, einleuchtend, offenbar (Menge, 2003) ab. Doch im Englischen hat die Bedeutung einen Wandel durchgemacht und im Kontext der EbM ist die englische Bedeutung des Wortes gemeint. Hier bedeutet *evidence* Anzeichen, Beweis, Beleg. Das Oxford Dictionary of Current English definiert *evidence* folgendermaßen: „*the available body of facts or information indicating whether a belief or proposition is true or valid.*“ Diese unterschiedliche Bedeutung schafft im deutschen Sprachraum einige Verwirrung und muss unbedingt zu Beginn jeder Diskussion um EbM verdeutlicht werden, um Missverständnisse zu vermeiden. Aufgrund der englischen Bedeutung meint EbM also eine nachweisorientierte Medizin. Dies wird in ihrer ersten Definition durch die Gruppe um David L. Sackett aus dem Jahr 1996 deutlich:

„Evidence based medicine is the conscientious, explicit and judicious use of current best evidence in making decisions about the care of individual patients. The practice of evidence based medicine means integrating individual clinical expertise with the best external evidence from systematic research. By individual clinical expertise we mean the proficiency and judgement that individual clinicians acquire through clinical experience and clinical practice. By best available external evidence we mean clinically relevant research, often from the basic sciences of medicine, but especially from patient centred clinical research.“

Mit der EbM soll eine Medizin praktiziert werden, deren Entscheidungen nicht nur auf klinischer Erfahrung, sondern auch auf der derzeit besten externen wissenschaftlichen Evidenz beruhen (Perleth u. Raspe, 2000). Darauf basierend kann der einzelne Patient bestmöglich versorgt werden. Zusammenfassend definieren diese Autoren die EbM somit als eine Form der Medizin, in welcher die diagnostischen, therapeutischen und prophylaktischen Maßnahmen durch die Ergebnisse kontrollierter Studien abgesichert sind.

Das deutsche Cochrane Zentrum, das führend im Voranbringen der EbM ist, definiert sie aktuell als: „den gewissenhaften, ausdrücklichen und vernünftigen Gebrauch der gegenwärtig besten externen, wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung individueller Patienten. Die Praxis der EbM bedeutet die Integration individueller klinischer Expertise mit der bestverfügbaren externen Evidenz aus systematischer Forschung.“ (Deutsches Cochrane Zentrum, 2013)

Entscheidend ist, dass die EbM lediglich eine Art Hilfswissenschaft darstellt und nicht als ein eigenes Gebiet der Medizin betrachtet werden darf. Sie soll lediglich dazu dienen, wissenschaftliche Erkenntnisse im Praxis- und Klinikalltag zu nutzen (Perleth, 2002). Auf der Suche nach der besten verfügbaren Evidenz darf jedoch der Kern der EbM nicht verloren gehen. Nämlich der Versuch, jedem Patienten die zur Zeit beste medizinische Versorgung zukommen zu lassen (Röckl-Wiedmann et al., 2003).

EbM baut auf drei Säulen – auf das Wissen, die Fertigkeiten und die Haltung eines Mediziners (Medizinrecht Stickler, 2013). Das Wissen besteht aus der externen und der internen Evidenz. Wobei sich die interne Evidenz aus den Informationen zum Patienten, der klinischen Erfahrung des Arztes, seiner Ausbildung und seinem bis dahin erworbenen Wissen zusammensetzt. Das Wissen um die externe Evidenz kann sich der Mediziner aus Datenbanken und Lehrbüchern aneignen. Dies setzt jedoch die Fertigkeiten voraus, zum einen die gesuchten Informationen zu finden und zum anderen, diese auch korrekt zu bewerten. Damit, und mit der Haltung des Arztes sowohl zu den Daten und der Wissenschaft, als auch zu seinem Patienten oder Kollegen, setzt sich EbM zusammen.

EbM führt keine klinischen Studien durch und schafft deshalb selbst keinen Fortschritt, aber sie nutzt vorhandene Studien als ihre Basis und will so den Fortschritt sichern. Mit ihrer ständigen Begleiterin, der Skepsis, bewertet sie

die Qualität von Studien, um vor allem falsch-positive Ergebnisse und deren Anwendung zu verhindern (Raspe, 2005). Auf diese Art sollen bereits vorhandene Erkenntnisse besser genutzt werden (Perleth, 2002).

2.1.2 Geschichte der Evidenz-basierten Medizin

Obwohl die ersten Hinweise auf Gedanken und Konzepte zur EbM in Großbritannien schon früher vorhanden waren, gelten Archibald Lemman Cochrane (1909-1988), ein britischer Epidemiologe, und David Lawrence Sackett (*1934), ein kanadischer Arzt, als Väter der EbM, so wie wir sie heute verstehen (Weibel, 2000).

Erstaunlicherweise fand die erste kontrollierte klinische Studie bereits 1753 statt. Mit ihr zeigte James Lind, dass Skorbut mit Orangen und Zitronen behandelt werden kann (Hughes, 2012). Doch damit war noch lange nicht die Geburtsstunde der EbM besiegelt. Erst im Jahr 1979 wurde das Konzept der EbM von der *Canadian Task Force on the Periodic Health Examination* im *Canadian Task Force Report* beschrieben (Canadian Task Force Report, 1979). Ein Jahr später wurde der Begriff Evidenz-basierte Medizin von der McMaster Medical School in Ontario (Kanada) geprägt. Die Entwicklung und Publikation des Begriffes Evidenz-basierte Medizin und seine Bedeutung wurde dort hauptsächlich durch die Arbeit von David Sackett und seinen Kollegen vorangetrieben (Sackett et al., 1996). Von der McMaster Universität wurde später auch durch die *Evidence-based Medicine Working Group* eine Serie zur Anleitung im Umgang mit Ergebnissen therapeutischer Studien herausgegeben (Guyatt et al., 1993; Jaeschke et al., 1994; Drummond et al., 1997). Neben Sackett war Archie Cochrane maßgeblich an der Entwicklung der EbM beteiligt. Sein Verdienst liegt vor allem darin, dass er unter Wissenschaftlern die Akzeptanz kontrollierter klinischer Studien förderte, die die Grundlage der EbM darstellen (Weibel, 2000).

Bis der Gedanke der EbM nach Deutschland kam, vergingen mehrere Jahre, und auch heute ist die EbM im deutschsprachigen Raum immer noch nicht allgemein akzeptiert. Dies liegt vielleicht hauptsächlich in der sprachlich unterschiedlichen Bedeutung des Wortes Evidenz/*evidence* und den damit verbundenen grundlegenden Verständnisproblemen und Verwirrungen (Röckl-Wiedmann et al., 2003). Nichtsdestotrotz war bereits Paul Martini (1889-1964) um die Wende zum 20. Jahrhundert der erste Deutsche, der EbM praktizierte (Shelly u. Baur, 1999).

Beide Personen, die maßgeblich am Voranbringen der EbM beteiligt waren,

sind Mediziner, was verdeutlicht, dass EbM historisch gesehen ein Projekt von Klinikern für Kliniker war (Raspe, 2000 u. 2005).

2.1.3 Anwendung und Ziele der Evidenz-basierten Medizin

Die Zeit läuft immer schneller – auch in der Medizin. Das hat zur Folge, dass es immer mehr Untersuchungen gibt, unter denen auch viele gut durchgeführte randomisierte Studien existieren, sodass der Wissensstand einem stetigen Wandel unterliegt (Antes, 1998). So gibt es mittlerweile mehr als 10 Millionen medizinische Veröffentlichungen, zu denen monatlich weltweit 4.000 weitere dazukommen (Greenhalgh, 2000). Davon seien allerdings nur 10-15 % von dauerhaftem wissenschaftlichen Wert (Greenhalgh, 2000). Diese Wissensflut kann keiner bewältigen, und dennoch muss jeder Mediziner auf dem neuesten Stand der Forschung sein, um seinen Patienten eine gute Behandlung gewährleisten zu können. Genau an diesem Punkt setzt EbM an (Röckl-Wiedmann et al., 2003). Die gesteigerte Wissensflut, mit ihren offensichtlichen und versteckten Fehlerquellen, kann nicht von jedem einzelnen bewältigt und beurteilt werden. Dieses Wissen muss aber doch alle Mediziner erreichen, damit unerwünschte Diskrepanzen und Variationen in der klinischen und praktischen Vorgehensweise vermieden werden (Dickersin et al., 2007).

Wie schon beschrieben, besteht das große Ziel der EbM darin, das Gesundheitswesen zu verbessern. Es soll die Verknüpfung zwischen Forschung und klinischer Praxis hergestellt werden, um so Entscheidungen treffen zu können, die auf der besten verfügbaren Evidenz basieren (Antes, 1998). Denn bereits seit dem 19. Jahrhundert gilt in Europa die Wissenschaft als Basis der Medizin (von Wichert, 2005), da sämtliche Gründe für ärztliches Handeln – heute mehr denn je – rationaler Natur sein müssen (Cook et al., 1997).

Um EbM praktizieren zu können, müssen bei jedem klinischen Problem fünf Schritte abgearbeitet werden (Antes, 1998; Antes et al., 1999). Als erstes muss das Problem in eine beantwortbare Frage umgewandelt werden, um die sich im Folgenden alles dreht. Dabei soll diese Frage so präzise wie möglich gestellt werden. Der folgende Schritt ist die Suche nach der besten Evidenz. Damit das gelingt, sollen die modernsten zur Verfügung stehenden Mittel (Datenbanken/Internet) herangezogen werden. Nur so kommt der Kliniker an die aktuellsten Forschungsergebnisse. Auf der Suche nach der besten Evidenz sollte auf eine möglichst hohe Sensitivität geachtet werden, um Verzerrungen zu vermeiden. Sensitivität meint

in diesem Zusammenhang eine möglichst gründliche Suche, die sämtliche zur Verfügung stehenden Ressourcen ausschöpft, um mit größtmöglicher Sicherheit alle vorhandenen Studien zu erhalten. An diesem Punkt kommen Metaanalysen ins Spiel. Sie sind die Grundlage der EbM, da sie durch eine vorangestellte sensitive Suche eine sehr große Sicherheit dafür bieten, dass die Ergebnisse auf die gesamte Population übertragen werden können (Arlt u. Heuwieser, 2006). Der dritte Schritt, die kritische Beurteilung der gefundenen Evidenz, ist wohl der schwerste. Denn zur Durchführung dieses Schrittes wird die Fähigkeit vorausgesetzt, Studien und deren Ergebnisse beurteilen zu können. Kann die Qualität der Ergebnisse nicht beurteilt werden, ist es auch nicht möglich, den vierten Punkt durchzuführen und die Ergebnisse adäquat in die Praxis umzusetzen. Die Umsetzung beinhaltet die Prüfung, ob die Ergebnisse der Studien auf die individuelle Situation des betroffenen Patienten übertragbar sind und ob die Studien unter ähnlichen Bedingungen und Voraussetzungen stattgefunden haben. Sind diese vier Schritte durchgeführt, schließt sich der letzte Schritt an, in dem der Prozess an sich evaluiert werden soll. Diese von Antes und seinen Mitarbeitern (1998 u. 1999) ausgearbeiteten Schritte können wie ein Leitfaden für die Anwendung der EbM genutzt werden. Aufgrund dieser Herangehensweise beinhaltet die EbM einen nicht zu unterschätzenden Nebeneffekt. Denn durch das systematische Vorgehen kann die ärztliche Entscheidungsfindung transparenter und auch im Nachhinein nachvollziehbarer gemacht werden (Röckl-Wiedmann et al., 2003).

EbM will vorhandenes Wissen nutzen, was natürlich nur dann möglich ist, wenn die entsprechenden Voraussetzungen dazu gegeben sind (Antes, 2002; Perleth u. Raspe, 2002). Eine Voraussetzung ist es, die technischen Möglichkeiten zu besitzen und die Fähigkeit, diese entsprechend zu nutzen. Wobei hier auch die dazu benötigte Zeit eine Voraussetzung darstellt. Persönlich ist die Bereitschaft zum lebenslangen Lernen sowie das stetige Hinterfragen ärztlichen Handelns zwingend notwendig. Dazu kommt, dass gefundene Literatur kritisch bewertet werden muss, um aus den Ergebnissen die richtigen Schlüsse ziehen zu können. Sind diese Voraussetzungen erfüllt, steht nichts mehr im Wege, die klinische Erfahrung eines Arztes mit den Erkenntnissen der wissenschaftlichen Literatur zu verbinden (Sackett et al., 1996). Entscheidend ist es jedoch nicht, möglichst viele Veröffentlichungen zu lesen, sondern die richtigen Veröffentlichungen zum richtigen Zeitpunkt zu studieren und danach entsprechend das persönliche Verhalten anzupassen oder zu ändern, was vielleicht einen der schwierigsten Aspekte der EbM darstellt (Greenhalgh, 2000). Obwohl sich das ärztliche Handeln aufgrund der EbM ändern soll, macht die EbM keine Vorschriften. Sie ist lediglich eine Hilfestellung bei der

Entscheidungsfindung des Arztes zur Behandlung eines Patienten (Weibel, 2000). Mit diesem Anspruch leistet die EbM Qualitätssicherung ärztlichen Handelns (Weibel, 2000). Und nicht nur das, durch ihre Grundvoraussetzung des stetigen Hinterfragens ist sie ein Beitrag zur Garantie für die schnelle Umsetzung neuen Wissens in den Praxisalltag (Röckl-Wiedmann et al., 2003). Aus diesen Gründen sollte sie nicht nur in Kliniken und Praxen Einzug halten, sondern genauso in der Aus-, Weiter- und Fortbildung des gesamten medizinischen Personals (Raspe, 1996).

Um praktisch tätigen Ärzten die Arbeit zu erleichtern und um den riesigen Mengen an Studien zumindest ansatzweise Herr zu werden, wurde die Cochrane Collaboration gegründet. Sie ist ein weltweites Netzwerk aus Ärzten, Wissenschaftlern, Angehörigen von Gesundheitsvorsorge-Einrichtungen und Patienten. Sie hat das Ziel, systematische Reviews zu erstellen, zu aktualisieren und diese dann unter Medizinern wie Nichtmedizinern zu verbreiten. So soll Ungeübten im Umgang mit Studien die Arbeit erleichtert und Fehlerquellen reduziert werden. Daneben gibt es auch eine große Zahl an Zeitschriften, die sich nur damit beschäftigen, andere Artikel zusammenzufassen (Greenhalgh, 2000).

Anhand der Anwendung der EbM wird ersichtlich, dass sie keine neue Art der Medizin ist und auch nicht sein will, sondern lediglich die konsequente Anwendung eines methodischen Prinzips (Röckl-Wiedmann et al., 2003), dessen wichtigstes Instrumentarium die statistische Erkenntnismethodik ist (Raspe, 2005). Entscheidend ist es, zu Beginn den erforderlichen Mehraufwand und die Geduld zu investieren, bis sich der Wert und die Vorteile der EbM im ärztlichen Alltag zeigen (Antes, 2002). Denn laut Dickersin und seinen Mitarbeitern (2007) ist EbM einer der wichtigsten Meilensteine in der Medizin. Deshalb soll sie auch die Stellung des Besonderen möglichst schnell verlieren, verinnerlicht werden und im ärztlichen Alltag zur Normalität gehören (Röckl-Wiedmann et al., 2003).

Zusammenfassend zeigt die Tabelle auf der nächsten Seite die Anwendungen und Ziele der EbM:

Tabelle 2.1: Anwendungen und Ziele der Evidenz-basierten Medizin (modifiziert nach Perleth et al., 2000)

Zielgruppe/Anwender	- Kliniker
Zielbevölkerung	- individuelle Patienten
Anwendungskontext	- klinische Entscheidungsfindung
Methoden	- systematische Übersichten - Metaanalysen - Entscheidungsanalysen
Probleme/Schwächen	- viele ungeklärte methodische Probleme - nicht unerheblicher Trainingsbedarf beim Anwender

2.1.4 Evidenz

Nachdem die Bedeutung des Wortes Evidenz im Zusammenhang der EbM geklärt ist, muss der Unterschied zwischen interner und externer Evidenz verdeutlicht werden. Beides ist wichtig, um EbM praktizieren zu können.

2.1.4.1 Interne Evidenz

Interne Evidenz ist das eigene Wissen und die persönliche klinische Erfahrung, die ein Mediziner bis zu diesem Zeitpunkt erworben hat. Sie ist wertvoll für den Umgang mit Patienten und für die tägliche Routine in der klinischen Praxis (Röckl-Wiedmann et al., 2003). Jedoch stößt sie an ihre Grenzen, wenn eine Diagnose oder Therapie neu ist. In diesem Fall kann der Arzt nicht über interne Evidenz verfügen, da er zu Neuem noch kein eigenes Wissen oder gar klinische Erfahrung gesammelt haben kann. Ein weiteres Manko der internen Evidenz ist, dass vor längerer Zeit erworbenes Wissen, das nicht mehr benötigt oder abgerufen wurde, immer weniger präsent ist und so dem Mediziner in seiner Entscheidungsfindung nicht hilfreich sein kann. Dann ist externe Evidenz notwendig (Röckl-Wiedmann et al., 2003).

2.1.4.2 Externe Evidenz

Einfach ausgedrückt ist externe Evidenz das, was andere wissen bzw. das, was in Datenbanken/Studien zu finden ist (Röckl-Wiedmann et al., 2003). Hier setzt EbM an, da sie die interne Evidenz mit der externen Evidenz verbindet und durch die Verbindung beider zu einer Neubewertung bisher anerkannter medizinischer Verfahren führen kann (Sackett et al., 1996). Hierbei besteht aber wieder die Diskrepanz zwischen enormer Wissensflut und Zeitmangel im Praxisalltag. Um dieses Problem

zu entschärfen und um die beste Evidenz möglichst schnell bestimmen zu können, wurde die sogenannte Evidenzhierarchie entwickelt (Evans, 2003).

2.1.4.3 Evidenzhierarchie

Sie gibt an, welches Vertrauen der Leser einer Studie in die gewonnenen Ergebnisse haben kann (Evans, 2003). Dabei werden Studien aufgrund ihrer Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins systematischer Fehler (engl. Bias) hierarchisch geordnet. Obwohl Burns und Mitarbeiter (2011) zu Recht behaupten, dass die Evidenzhierarchie ein wichtiger Eckstein der EbM sei, muss auch immer bedacht werden, dass sich diese künstlich konstruierte Rangordnung nur auf bestimmte Eigenschaften der Studien bezieht. Nämlich auf die interne Validität und somit lediglich auf die Freiheit von systematischen Fehlern. Aus diesem Grund macht die Evidenzhierarchie noch keine Aussage über die Qualität der Studie und besagt auch nichts über die Bewertung der Ergebnisse (Perleth u. Raspe, 2000). Für die Einteilung der Studientypen in die Evidenzhierarchie gibt es keine einzig richtige Reihenfolge, da es dabei auf die Fragestellung ankommt (Burns et al., 2011). So sollte die Hierarchie anders angeordnet sein, wenn es um die Frage der Prognose geht und anders, wenn die Frage der Behandlung im Vordergrund steht. Geht es in einer Studie um die Therapie, werden im Idealfall zwei Behandlungsgruppen miteinander verglichen. Also haben in diesem Fall randomisierte, kontrollierte klinische Studien die höchste Evidenz. Wird aber nach der Prognose gefragt, hat die höchste Evidenz eine Kohortenstudie, da die Grundfrage lautet: Was passiert, wenn nichts unternommen wird (Burns et al., 2011). Wird dieser Aspekt berücksichtigt, kann eine Form der Evidenzhierarchie in den verschiedensten Gesundheitssystemen Anwendung finden. Da es in dieser Arbeit um die Frage der Therapie geht, sollen die Tabelle und die Pyramide am Ende dieses Abschnitts als Grundlage herangezogen werden.

Unter Berücksichtigung der Evidenzstufen können Studien aufgrund ihres Designs gewichtet werden. Diese Wichtung darf aber nicht dazu führen, dass Stufe-4-Studien generell ignoriert und alle Stufe-1-Studien kommentarlos angenommen werden sollten. Die Einteilung soll dem Leser lediglich eine vorsichtige Richtung für die Interpretation vorgeben (Burns et al., 2011). Dieses Erkenntnis ist wichtig, da die Evidenzstufen das Verhältnis zwischen Studiendesign und Fragestellung außer Acht lassen und auch keine Aussage bezüglich der Angemessenheit der Studie zum Problem treffen (Perleth u. Raspe, 2000). Deshalb darf der Wert einer Studie niemals alleine anhand der Einordnung in die Evidenzhierarchie bemessen werden (Greenhalgh, 2000). So muss zum Beispiel bedacht werden, dass im schlechtesten

Fall eine Expertenmeinung lediglich aus lebenslangen Eigenarten eines älteren (anerkannten) Mediziners bestehen kann (Greenhalgh, 2000). Wenn in einer anderen Situation ein Fallbericht vorliegt, so gibt es zwei konträre Punkte, die in Betracht gezogen werden müssen. Sind Erkrankungen betroffen, die sehr selten auftreten, beeinflussen Fallberichte in dieser Hinsicht die Medizin enorm, da sie häufig die erste und einzige Quelle sind. Aus diesem Grund sollten sie auch ernst genommen werden. Doch gleichzeitig sollte immer bedacht werden, dass sie selten ausreichen, um eine eventuell wirksame Behandlung zu etablieren (Albrecht et al., 2008). Allein diese beiden Beispiele zu Expertenmeinungen und Fallberichten zeigen, dass die Evidenzhierarchie zwar eine gute Orientierung ermöglicht, jedoch der alleinige Verlass auf sie auch zu verzerrten und falschen Ergebnissen führen kann (Perleth u. Raspe, 2000). Deshalb sollen die Qualität und die Glaubwürdigkeit einer Studie nicht nur anhand der Einordnung in die Hierarchie gemessen werden, sondern hauptsächlich daran, ob und wie systematische Verzerrungsfehler ausgeschaltet oder verhindert wurden (Brosteanu u. Löffler, 1998). Aber auch dabei bestätigt sich häufig die Einordnung in das Hierarchieschema.

Da es in dieser Arbeit um Metaanalysen zur Therapie einer Erkrankung geht und in diesem Fall der Goldstandard randomisierte, kontrollierte klinische Studien sind, soll im Folgenden hauptsächlich auf diese eingegangen werden.

Tabelle 2.2: Hierarchie der wissenschaftlichen Evidenz (nach Bassler u. Antes, 2000)

Stufe	Evidenztyp
Ia und Ib	Metaanalysen randomisierter, kontrollierter Studien (Ia) Evidenz aufgrund mindestens einer randomisierten, kontrollierten Studie (Ib)
IIa und IIb	Evidenz aufgrund gut angelegter, kontrollierter Studien ohne Randomisierung (IIa) Evidenz aufgrund gut angelegter, quasi-experimenteller Studien (IIb)
III	Evidenz aufgrund gut angelegter, nicht experimenteller, deskriptiver Studien (u.a. Vergleichsstudien)
IV	Berichte und Meinungen von Experten Ergebnisse von Konsensuskonferenzen Klinische Erfahrungen anerkannter Autoritäten

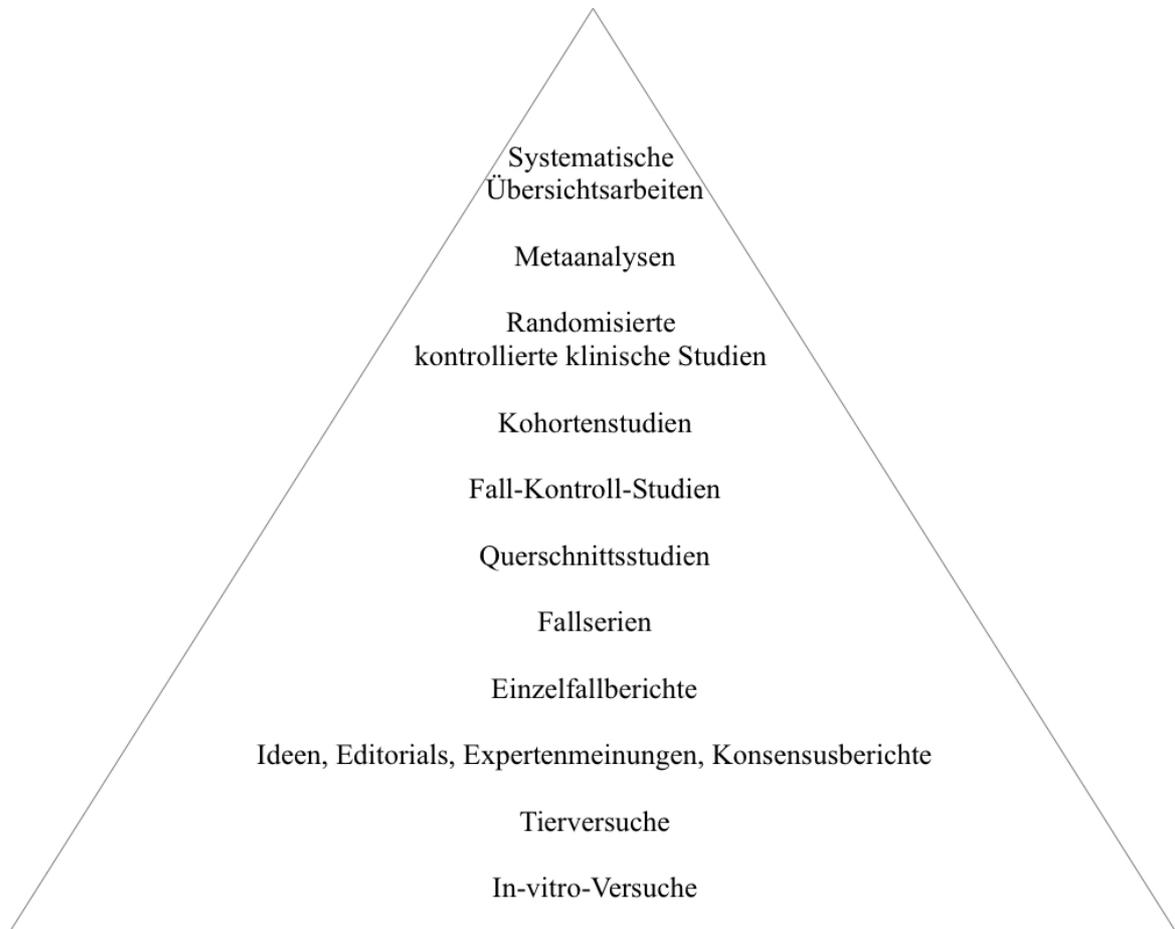


Abbildung 2.1: Evidenzpyramide (nach Holmes, 2009)

2.1.5 Randomisierte, kontrollierte klinische Studien

Doppelblinde, randomisierte, kontrollierte klinische Studien (RCT: randomised clinical trial) gelten als Goldstandard, da sie die methodisch hochwertigste Form von Studien darstellen. Sie folgen zwei grundlegenden Prinzipien. Erstens der Minimierung von systematischen Fehlern/Bias und zweitens der Erhöhung der Präzision (Lewis u. Warlow, 2004). Präzision meint Verschiedenes: zum Beispiel die ausführliche Beschreibung sämtlicher Studiendetails, die Verwendung ausreichend großer Fallzahlen oder die Berechnung eines 95%-Konfidenzintervalls, das im Idealfall möglichst eng ausfällt (Lewis u. Warlow, 2004). Beides – die Vermeidung von Bias und die Erhöhung der Präzision – wird vor allem durch drei Eigenschaften erreicht, die RCTs auch im Namen tragen. Durch doppelblinde, randomisierte und kontrollierte

Durchführung. Das bedeutet, dass neben der Gruppe, die eine zu prüfende Therapie bekommt, mindestens eine zweite Gruppe existiert, die mit einer dazu alternativen Therapie behandelt wird, sodass am Ende lediglich der Nettoeffekt gemessen wird. Dabei ist entscheidend, dass weder Patient noch Arzt wissen, wer zu welcher Gruppe gehört und die Gruppenzuteilung zufällig geschieht. Ist die doppelte Verblindung gegeben und sind die Gruppen groß genug, sodass sie im Durchschnitt identisch sind, können alle Unterschiede auf die Intervention zurückgeführt werden, da auf beide Gruppen die gleichen unspezifischen Faktoren wirken (Greenhalgh, 2000). Trotz alledem muss berücksichtigt werden, dass auch RCTs mit ihrer höchsten Evidenz nicht völlig frei von systematischen Fehlern sind (Jüni et al., 1999). Und selbst wenn sie bestmöglich durchgeführt wurden, so zeigen sie nur, ob eine Methode wirken kann, aber nicht, ob sie unter anderen Bedingungen oder auch nur unter ähnlichen Umständen wieder wirken wird (Raspe, 2005). Aus diesem Grund darf auch ein – wenn auch sehr wichtiges – Ergebnis einer RCT nicht für sich alleinstehend akzeptiert werden, sondern muss immer durch weitere klinische Beobachtungen ergänzt werden (Raspe, 2005). Dies gilt auch heute noch, obwohl die Durchführung von RCTs über die Jahre immer besser wurde. Dass die Durchführung von RCTs immer besser wurde, liegt wahrscheinlich vor allem an Entwicklungen wie den *Consolidated Standards for Reporting of Trials* (CONSORT) (Moher et al., 2001), welche Vorgaben zur guten Durchführung klinischer Studien liefern. Wobei dann noch geprüft werden muss, ob sich die Durchführenden letztendlich auch daran gehalten haben.

2.1.5.1 Randomisierung und Verblindung

Randomisierung bedeutet die zufällige Einteilung der Probanden in die Studiengruppen und Verblindung bedeutet, dass dabei keiner der Beteiligten weiß, in welche Gruppe der nächste Patient eingeteilt wird bzw. in welcher Gruppe er sich befindet. Die Randomisierung ist eines der wichtigsten Standbeine von RCTs, auch wenn sie einer Studie nicht automatisch das Zertifikat „ohne Fehler“ aufdrücken kann (Lewis u. Warlow, 2004). Durch die Randomisierung soll die Vergleichbarkeit der Patientengruppen sichergestellt werden (Brosteanu u. Löffler, 1998). Obwohl die Randomisierung und die Verblindung des Verfahrens bei RCTs eine so wichtige Rolle spielen, wird ihre Durchführung und deren Erfolg selten überprüft (Hróbjartsson et al., 2007). Ein Grund dafür könnte sein, dass es erhebliche Ungewissheit darüber gibt, wie sich die Randomisierung und Verblindung von Studien am besten beurteilen lassen. Dies wird auch daran ersichtlich, dass die Testmethoden – wenn sie denn vorhanden sind – stark variieren (Hróbjartsson et al., 2007). Obwohl durch verblindete Randomisierung viele systematische Fehler ausgeschlos-

sen werden können, muss auch bedacht werden, dass sie allein nicht genügt, um Verzerrungseffekte generell zu verhindern (Brosteanu u. Löffler, 1998). Diese könnten nämlich neben mangelnder Verblindung auch bedingt sein durch ungleich applizierte Begleittherapien, prophylaktische Maßnahmen, Therapiemodifikationen (z.B. bei Unverträglichkeit) oder unterschiedliche Patientenführung (Brosteanu u. Löffler, 1998) – um nur einige Beispiele zu nennen.

Für Verblindung gibt es grundsätzlich zwei Möglichkeiten. Entweder nur der Patient weiß nicht, zu welcher Gruppe er gehört oder der Patient und der Arzt bzw. das gesamte mitverantwortliche ärztliche Personal wissen nicht, wer zu welcher Gruppe gehört. Letzteres wird Doppelblindstudie genannt. Eine doppelte Verblindung ist die beste Art der Studiendurchführung. Im Idealfall weiß nicht einmal die Person, welche die Ergebnisse auswertet, welche Gruppe die Behandlungs- und welche die Kontrollgruppe ist. Denn so kann vermieden werden, dass begleitende Behandlungsmaßnahmen oder die Beurteilung von zu beobachtenden Parametern bewusst oder unbewusst anders durchgeführt bzw. bewertet werden (Brosteanu u. Löffler, 1998; Lewis u. Warlow, 2004).

Für die Randomisierung gibt es verschiedene Möglichkeiten. Die simpelste ist wohl der Münzwurf. Jedoch hat diese Technik den Nachteil, dass sie nicht reproduzierbar ist und auch nicht kontrolliert werden kann (Schulgen u. Schmoor, 2002). Denn ist die durchführende Person nicht verblindet und mit der Zuordnung des Patienten zu einer Gruppe nicht einverstanden, so kann sie solange die Münze werfen, bis die vermeintlich passende Seite oben liegt. Besser ist deshalb die Verwendung von Zufallstabellen oder statistischer Software (Schulgen u. Schmoor, 2002). Beides ist nicht manipulierbar und jederzeit nachvollziehbar.

2.1.5.2 Kriterien einer gut durchgeführten randomisierten, kontrollierten klinischen Studie

Die Kriterien, die eine gut durchgeführte randomisierte, kontrollierte klinische Studie ausmachen, sind im Folgenden zusammengefasst (Greenhalgh, 2000):

RCTs

- ermöglichen eine detaillierte Bewertung einer einzigen Variablen in einer genau definierten Patientengruppe,
- haben ein vorhersagbares Design (durch bestimmte vorgegebene Eigenschaften wie zum Beispiel: klinisch, kontrolliert, randomisiert),

- formulieren zu Beginn immer eine präzise Hypothese, die dann mithilfe der Untersuchungen belegt oder verworfen wird,
- vermeiden systematische Verzerrungen, indem alle Teilnehmer aus einer bestimmten Population stammen und dann per Zufallsprinzip den verschiedenen Gruppen zugeteilt werden,
- schließen bei der Beurteilung der Ergebnisse einige Fehlerquellen aus, da zwei im Durchschnitt identische Gruppen miteinander verglichen werden,
- definieren vorher Hauptzielkriterien,
- ermöglichen eine spätere Metaanalyse.

2.1.5.3 Kriterien einer schlecht durchgeführten randomisierten, kontrollierten klinischen Studie

Die Kriterien, die den Wert einer randomisierten, kontrollierten klinischen Studie mindern oder gar dafür sorgen, dass einer Studie der Name RCT gar nicht mehr zusteht, sind im Folgenden zusammengefasst (Greenhalgh, 2000):

RCTs

- sind teuer und zeitaufwendig, so dass es häufig entweder überhaupt nicht erst zu einer Durchführung kommt oder die Durchführung an zu wenigen Patienten oder über einen zu kurzen Zeitraum geschieht,
- sind häufig von Pharmaunternehmen finanziert, was oft bedeutet, dass verschiedene Details bereits zu Beginn einer Studie zum Vorteil des Sponsors festgelegt werden,
- können trotz ihres hohen Standards Verzerrungseffekte in ihren Ergebnissen haben; zum Beispiel durch: Vorselektion der Patienten und somit keine Randomisierung aller verfügbaren Patienten; Verblindung nur in der Zuteilung der Patienten, nicht aber unter denjenigen, die die Ergebnisse auswerten,
- ihre Ergebnisse können aufgrund ihrer Ein-/Ausschlusskriterien nicht unreflektiert auf alle Situationen im Praxisalltag übertragen werden,
- können nicht für alle Studien/Fragestellungen angewandt werden, da ein Vergleich von zwei Gruppen in manchen Fällen ethisch nicht vertretbar ist oder durch die Fragestellung keinen Sinn ergibt.

2.1.6 Bias bzw. systematische Fehler in Studien

Sollen Studien interpretiert werden und sollen sie in Übersichtsarbeiten und Metaanalysen zusammengefasst werden, so ist es unerlässlich, diese nach ihrer Qualität und Anfälligkeit für systematische Fehler zu prüfen (Sanderson et al., 2007). Obwohl die Mittel dazu gut beschrieben sind, kommt es doch nur selten zur Überprüfung (Sanderson et al., 2007).

In klinischen Studien werden systematische Fehler in vier Kategorien eingeteilt: Verzerrung durch Auswahl (*selection bias*), Verzerrung während der Durchführung (*performance bias*), Verzerrung durch Messung (*detection bias*) und Verzerrung durch Ausschluss (*attrition bias*) (Greenhalgh, 2000; Jüni et al., 2001). Verzerrung durch Auswahl beschreibt Unterschiede in den Studiengruppen, die entstehen, wenn die Einteilung nicht absolut verblindet durchgeführt wird. Verzerrung während der Durchführung meint unterschiedliche Betreuung der Gruppen, wenn die Durchführenden nicht verblindet sind, sondern wissen, welche die Versuchs- und welche die Kontrollgruppe ist. Dann kann es durch (zum Teil indirekte Erwartungen) zu unterschiedlichen Behandlungen und Beurteilungen der Gruppen kommen. Ein ähnlicher Fehler ist die Verzerrung durch Messung, wenn hier zum Beispiel unterschiedlich gerundet wird oder bei vermeintlich nicht passenden Ergebnissen die Messung öfter wiederholt wird. Verzerrung durch Ausschluss entsteht durch Ausscheider aus der Studie noch während ihres Verlaufs. Wobei der Ausschluss von Patienten unter Umständen keine Auswirkungen auf das Ergebnis haben muss und somit keinen systematischen Fehler verursacht. Es muss berücksichtigt werden, warum die Patienten ausscheiden und ob aus einer Gruppe unverhältnismäßig mehr ausscheiden als aus der anderen. Werden nicht nur einzelne Patienten ausgeschlossen und wird nicht begründet, warum diese ausgeschlossen wurden, sollten generell die Qualität des Studiendesigns und die Durchführung in Frage gestellt werden (Lewis u. Warlow, 2004).

Obwohl vor Beginn einer jeden Studie die benötigten Fallzahlen berechnet werden müssen und so auch kleine Stichprobengrößen ihre Begründung haben, darf das Gesetz der großen Zahlen nicht außer Acht gelassen werden. Mit einer möglichst groß angelegten Studie und vielen Probanden hat der Studiendurchführende die Chance, mittels dieser Gesetzmäßigkeit einige Verzerrungseffekte zu vermindern. Dazu kommt, dass mit großen Untersuchungen viel genauere Aussagen zu einem Behandlungseffekt getroffen werden können als mit kleinen. Zusätzlich erlauben große Untersuchungen Subgruppenanalysen (jung vs. alt, weiblich vs. männlich,

etc.) (Warlow, 2002). Dabei muss aber darauf geachtet werden, dass auch Subgruppenanalysen nicht unproblematisch sind. Ihre Ergebnisse sind nur aussagekräftig, wenn ihre Hypothese dazu bereits im Originalstudienprotokoll vorgesehen war und nicht erst nachträglich durchgeführt wurde. Außerdem sollten sich die Effekte der Subgruppe deutlich von denen der Gesamtgruppe unterscheiden (Lühmann u. Raspe, 2002).

2.1.7 Validität

Validität beschreibt die Zuverlässigkeit einer Aussage und deren Richtigkeit. In Bezug auf Studien ist Validität also ein Gütekriterium, das angibt, wie gültig das Testverfahren ist. Ist die Validität hoch, wird mit einem Test genau das Merkmal gemessen, das gemessen werden soll bzw. es wird in einer Studie genau die Frage beantwortet, die zu Beginn gestellt wurde. Dabei ist eine hohe Validität immer von einer hohen Objektivität und einer hohen Reliabilität (gibt die Zuverlässigkeit an, mit der ein Test ein bestimmtes Merkmal misst) abhängig. Die Validität von Ergebnissen ist entscheidend für deren Glaubwürdigkeit. Ergebnisse einer fehlerhaften Untersuchung sind immer invalide und können nicht weiter verwendet werden (Jüni et al., 2001). Das verdeutlicht, dass die Validität der Ergebnisse statistischer Analysen immer von der Validität der zugrundeliegenden Daten abhängig ist (Dickersin et al., 1994).

Genau wie bei der Evidenz werden zwei Arten von Validität unterschieden. Die interne und die externe. Die interne Validität gibt den Grad der Freiheit von systematischen Fehlern an (Perleth u. Raspe, 2000) und ist somit ein Einordnungskriterium in die Evidenzhierarchie. Sie gibt an, inwieweit die Ergebnisse einer Studie den wahren Effekt einer Intervention wiedergeben und in sich schlüssig sind. Ihr liegt die Fehlerfreiheit des Studiendesigns zugrunde (Deutsches Cochrane Zentrum, 2013). Deshalb ist die interne Validität die Bedingung für die externe Validität (Jüni et al., 2001). Die externe Validität gibt an, ob die Studienergebnisse auf Patienten in der Praxis, also solche, die nicht an der Studie teilgenommen haben, anwendbar sind (Deutsches Cochrane Zentrum, 2013).

2.1.8 Vorteile der Evidenz-basierten Medizin

Sackett und seine Kollegen nahmen bereits 1996 ihren Kritikern den Wind aus den Segeln indem sie argumentierten, dass EbM keinesfalls ein alter Hut sei, sondern so aktuell wie nie zuvor. Auch sei sie keine Kochbuchmedizin, da sie den ärztlichen Entscheidungsprozess ja nur unterstützen solle, aber keine Patentrezepte vorgäbe.

Genauso wenig wie sie ein Instrument zur Kostensenkung darstelle, da sie unter Umständen auch teurere Behandlungen bevorzuge, sollten sie über eine höhere Evidenz verfügen.

Obwohl EbM selbst keinen Fortschritt bringt, liegt ihr Vorteil genau darin, da sie ihrerseits den Fortschritt prüft und so zwischen guten und schlechten Entwicklungen unterscheidet (Raspe, 2005). So steht sie für Qualitätssicherung in der ärztlichen Praxis durch die Verwendung gesicherten Wissens (Perleth, 2002).

Rosenberg und Donald (1995) sehen in der EbM Vorteile für alle Beteiligten. Die Vorteile für das ärztliche Personal lägen darin, dass durch die EbM routinemäßig das Wissen erneuert werde und jeder selbstbestimmt lernen könne. Außerdem fördere die EbM eine effektivere Literatursuche und gleichzeitig den kritischen Umgang mit den gefundenen Daten. Dazu käme, dass durch die Anwendung der EbM auch kleine Schritte in der klinischen Forschung mit klinischer Praxis verbunden werden könnten. Für Klinikteams bestehe ein Vorteil darin, dass EbM grundsätzlich erst einmal den Rahmen und die Möglichkeit für das Lösen eines Problems böte. Durch die EbM werde es Anfängern ermöglicht, sich von Beginn an mit ins Team einzubringen und mitzuarbeiten. Auch der Patient hätte Vorteile aus der praktizierten EbM. Er bekäme die nach der momentanen Evidenz beste Behandlung und das unabhängig davon, wo er behandelt werde, da durch die EbM die Ressourcen besser genutzt und verteilt würden. Außerdem verbessere die EbM die Kommunikation zwischen Arzt und Patient, da der Arzt jeden seiner Schritte erklären könne.

Der entscheidende und vielleicht auch simpelste Vorteil der EbM ist aber, dass es klug ist, klinische Entscheidungen anhand kollektiver Erfahrung vieler Mediziner zu treffen, anstatt aufgrund der Erfahrungen, die ein einziger Arzt gesammelt hat (Greenhalgh, 2000).

2.1.9 Nachteile der Evidenz-basierten Medizin

Das wohl vorrangigste Argument der Kritiker ist, dass EbM zu simpel sei. Außerdem werde sie schon immer in der Praxis angewandt und es stellt sich nun die Frage, ob aufgrund dieser neuen Welle jedes noch so kleine Problem in einer Literaturrecherche enden soll (Perleth u. Raspe, 2002). Denn das würde den täglichen Praxisbetrieb erheblich behindern und zu einer Medizin führen, die sich nur noch an Vorschriften hält. Hinzu kommt, dass EbM gar nicht möglich ist, wo Ergebnisse

und Studien fehlen (Perleth u. Raspe, 2002). Halten sich alle nur noch an Beweise und Vorschriften, entsteht das nächste Problem. Denn EbM sichert in keinster Weise den humanen Umgang zwischen Arzt und Patient. EbM berücksichtigt nicht einmal die Interessen und Wünsche von Patienten (Raspe, 2005). In der Praxis sollte aber entscheidend sein, dass Effektivität nicht der alleinige Maßstab für ärztliche Entscheidungsfindung ist, sondern dass der Patient dabei auch noch eine Rolle spielt (Perleth u. Raspe, 2002).

Sollten diese Punkte als Argumente gegen EbM nicht ausreichen, bleibt immer noch das Problem der Übertragbarkeit von Studienergebnissen. Denn komplexe RCTs mit hoher Evidenz sind in einem künstlich hergestellten Milieu entstanden und somit widerspiegeln sie in keinster Weise die Masse der Patienten und deren Situation (Perleth u. Raspe, 2002; von Wichert, 2005). Personengruppen, die nach genau definierten Kriterien ausgewählt wurden, seien kein Abbild der Bevölkerung und schon gar nicht des einzelnen Patienten. Um dieses Problem zu entschärfen, helfe es auch nicht, Studien nach Evidenzgraden einzuteilen (von Wichert, 2005).

Ein ganz anderer Nachteil der EbM besteht darin, dass es Zeit braucht, um sie zu erlernen. Zeit braucht es ebenfalls, um sie zu praktizieren. Denn wenn ein ganzes Team im Hinblick auf ein Problem von der angewandten EbM profitieren soll, ist dies nur möglich, wenn alle vom ersten bis zum letzten Schritt dabei sind. Dies setzt nicht nur gutes Zeitmanagement voraus, sondern auch gute Teamarbeit und einen fähigen Teamleiter (Rosenberg u. Donald, 1995). Ein weiterer Punkt ist der Kostenfaktor. Denn um EbM praktizieren zu können, sind als Grundvoraussetzung zumindest ein Computer mit entsprechender Hard- und Software notwendig. Diese Kosten rechnen sich zwar auf lange Sicht, müssen aber zu Beginn erst einmal aufgebracht werden (Rosenberg u. Donald, 1995). Jedoch sollte dieses Gegenargument heute nicht mehr zählen, da Computer mit passender Hard- und Software mittlerweile wesentlich preiswerter sind und zum Inventar eines jeden Krankenhauses/Praxis gehören sollten.

Auch die Suche in den Datenbanken birgt einige Nachteile, da die meisten Datenbanken nur über schlechte Verzeichnisse verfügen und nur unzureichend miteinander verknüpft sind, sodass eine zeitaufwendige Suche auch ergebnislos bleiben kann (Rosenberg u. Donald, 1995). Selbst wenn die Suche nach Studien in Datenbanken erfolgreich verläuft, kann es zu Verzerrungen kommen, da es immer Studien gibt, die nicht verfügbar sind oder der Suchende relevante Studien schlichtweg übersieht.

Für ältere Mediziner birgt die EbM gleich mehrere Nachteile. Vielen fehlten die technischen Kenntnisse für den richtigen Umgang mit dem PC. Für Kliniker in höheren Stellungen kann die EbM auch wie eine Bedrohung wirken, da sie einen Gesichtsverlust riskieren, wenn sich herausstellt, dass ihre herkömmlichen Behandlungen nicht der besten Evidenz entsprechen oder sie könnten Angst davor haben, dass nun auch junge Teamkollegen Beiträge leisten können, die genauso vollwertig und entscheidend sind (Rosenberg u. Donald, 1995).

Ein weiterer Kritikpunkt ist der mögliche Missbrauch bei Managemententscheidungen. Andererseits aber auch die Sorge um eine Kostenexplosion, sollte die EbM konsequent angewandt werden (Perleth u. Raspe, 2002). Wobei es andersherum betrachtet auch zu einem therapeutischen Minimalismus kommen kann (Perleth u. Raspe, 2002).

Ein Punkt, mit dem sich die EbM selbst ins Abseits stellt, ist ihre eigene, oft unverständliche Terminologie und die zahlreichen Anglizismen, die ihr zu eigen sind und so das Verständnis für viele erschwert oder gar von Anfang an blockiert (Perleth u. Raspe, 2002).

2.1.10 Evidenz-basierte Veterinärmedizin

Grundsätzlich entsprechen die Grundlagen und der Aufbau der Evidenz-basierten Veterinärmedizin (EbVM) denen in der Humanmedizin (Stanley, 2009). Die Vorgehensweise handelt sich genauso entlang der fünf Schritte wie in der Humanmedizin: (i) Stellen einer präzisen Frage, (ii) Suche nach der besten Evidenz, (iii) kritische Beurteilung der Evidenz, (iv) Anwendung in der Praxis, (v) Evaluation des Prozesses (Cook u. Cook, 2009). Unabhängig von der EbVM und der EbM nutzen Veterinärmediziner die gleichen Möglichkeiten wie Humanmediziner, um bei der Lösung eines klinischen Problems eine möglichst rationale Entscheidung zu treffen. Ein entscheidender Punkt dabei ist die klinische Fähigkeit des (Tier-)Arztes. Dazu kommen die Gegebenheiten und Verhältnisse der Patienten bzw. deren Besitzer. Diese letzteren Faktoren haben meist den größten Einfluss auf die Entscheidungen der Mediziner. Schließlich nutzen auch Tiermediziner ihr momentan abrufbares Wissen. Also das, was sie ständig brauchen. Dies zeigt, dass die Grundvoraussetzungen der Mediziner in beiden Disziplinen die gleichen sind (Holmes, 2009).

Doch im Gegensatz zur Humanmedizin wird die Evidenz-basierte Medizin in

der Veterinärmedizin noch spärlicher angewandt (Lund et al., 1998). Ein Grund dafür könnte die Tatsache sein, dass in der Veterinärmedizin mehr nicht-randomisierte und nicht-kontrollierte Studien und nur wenige RCTs durchgeführt werden (Murphy, 2002). Ein Großteil der Literatur besteht sogar „nur“ aus Fallberichten und Fallserien (Stanley, 2009), die eine sehr niedrige Evidenz haben und so die Anwendung von EbVM erschweren.

Lediglich Studien, die im Rahmen der Zulassung von veterinärmedizinischen Arzneimitteln durchgeführt werden, entsprechen genau wie in der Humanmedizin den Empfehlungen der „*Good Clinical Practice*“ der *European Agency for the Evaluation of Medical Products* (EMA). Werden jedoch Studien zu anderen Fragestellungen durchgeführt, werden diese Richtlinien nur selten berücksichtigt (Arlt u. Heuwieser, 2006).

Ein weiteres Problem ist, dass manche Fachzeitschriften der Veterinärmedizin nicht über ein Gutachtersystem verfügen und so viele qualitativ minderwertige Studien veröffentlicht werden (Arlt u. Heuwieser, 2006), was dem ungeübten Leser die Beurteilung erschwert. So wird die kritische Bewertung der Evidenz zu einem zeitraubenden Faktor, was dem Verständnis der EbVM in der Praxis nicht zugute kommt.

Um dem Praktiker bei der Bewertung von veterinärmedizinischen Publikationen eine Hilfestellung zu geben, haben Arlt und Heuwieser (2006) einen Leitfaden zusammengestellt, der in der Tabelle auf der folgenden Seite dargestellt ist.

Obwohl im Oktober 2004 in den USA die *Evidence-based Veterinary Medicine Association* (EBVMA, <http://www.ebvma.org>) gegründet wurde, die zum Ziel hat, die EbVM in der Praxis, Forschung und Ausbildung zu fördern, wird es wohl in der Veterinärmedizin noch mehr Aufwand brauchen als in der Humanmedizin, bis die EbVM allgemein akzeptiert und angewandt wird.

Tabelle 2.3: Leitlinien zur Beurteilung der Evidenz von Publikationen (nach Arlt u. Heuwieser, 2006)

Informationsgehalt der Publikation	<ul style="list-style-type: none"> - Sind bisherige Untersuchungen und weiterer Forschungsbedarf angesprochen? - Werden die Erfolgsaussichten diskutiert? - Ist ein Literaturverzeichnis vorhanden und ist es umfangreich?
Material und Methoden	<ul style="list-style-type: none"> - Sind Untersuchungsziel und Aufbau der Studie (z.B. pro-/retrospektiv, Doppelstudie mit Kontrollgruppe, Blindstudie, ggf. Herkunft der Geldmittel) angegeben? - Ist die Materialbeschreibung ausreichend (Tiere, Besitzer, Haltungsumstände, Anamnesen, Vorbehandlungen, Auswahlkriterien, etc.)? - Beschreibung der Versuchsdurchführung: Sind das Behandlungsregime, Definition des Behandlungserfolges, Komplikationen, Misserfolge und die Erhebung und Auswertung der Daten dargestellt? - Ist die Therapiewahl nachvollziehbar? - Sind Material und Methodik (Tierzahl, Kontrollgruppe, randomisierte Zuteilung, Verblindung, Erfassung des Behandlungserfolges, Ein- und Ausschlusskriterien, Statistik) in Bezug auf das Untersuchungsziel angemessen und reproduzierbar? - Rechtfertigen die erhobenen Daten die Schlussfolgerungen? (Objektivität)
Präsentation	<ul style="list-style-type: none"> - Anschaulichkeit, Verständlichkeit - Objektivität
Praktische Anwendbarkeit	<ul style="list-style-type: none"> - Enthält der Text konkrete Empfehlungen für die Anwendung (Dosierungen, Therapieschemata)? - Sind die Informationen in der Praxis verwendbar (Material- und Arbeitsaufwand, Kosten)?

2.2 Metaanalyse

2.2.1 Definition Metaanalyse

Der Begriff Metaanalyse wurde von Gene V. Glass (*1940), einem amerikanischen Statistiker, das erste Mal eingeführt und geprägt. Er definiert Metaanalyse in seinem Artikel „*Primary, Secondary, and Meta-analysis of Research*“ (1976) folgendermaßen:

„Meta-analysis refers to the analysis of analyses. I use it to refer to the statistical analysis results of a large collection of analysis results from individual studies for the purpose of integrating the findings.“

Glass sieht in der Metaanalyse eine Art Tertiäranalyse, die sich von Primär- und Sekundäranalysen abgrenzt (Glass, 1976). Wobei für ihn eine Primäranalyse die Originalanalyse von Studiendaten beschreibt und die Sekundäranalyse die erneute Analyse von alten Daten, um bessere statistische Techniken anzuwenden oder neue Fragen zu beantworten. Im Gegensatz dazu verstehen Stamm und Schwarb (1995) unter dem Begriff Metaanalyse bereits eine Sekundäranalyse-methode, die quantitative Ergebnisse aus Primärdaten mit Hilfe statistischer Mittel zusammenfasst und deren Validität prüft. Auf diese Art und Weise können viele einzelne Primäruntersuchungen zusammengefasst werden.

Bucher (2002) hingegen verzichtet auf eine Einordnung der Metaanalyse als Sekundär- oder Tertiäranalyse und beschränkt sich lediglich auf ihr Wesen an sich. So sind aus seiner Sicht zum einen die systematische Suche von Studien in Datenbanken anhand von Ein- und Ausschlusskriterien sowie zum anderen die statistische Auswertung der gepoolten Daten charakterisierend für eine Metaanalyse.

Im Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit sollten aber auch die statistischen Richtlinien für veterinärmedizinische klinische Studien nicht außer Acht gelassen werden (EMA, 2010). In ihnen wird eine Metaanalyse wie folgt definiert:

„Meta-analysis is the statistical analysis of a large collection of analysis results from individual studies for the purpose of integrating the findings. As such, it constitutes a relevant issue in evidence based medicine. The formal evaluation of the quantitative evidence from two or more trials of similar, but not necessarily identical experimental structure, designed to answer similar question(s).“

2.2.2 Geschichte und Durchführung der Metaanalyse

1904 wurde die erste bekannte quantitative Ergebniszusammenfassung vom britischen Mathematiker Karl Pearson (1857-1936) durchgeführt (Eisend, 2004). Den Anlass dazu boten die stark divergierenden Ergebnisse von Studien zur Wirksamkeit der Typhusimpfung. Doch dies bedeutete nicht die Geburtsstunde der Metaanalyse. Dazu kam es erst 1976 durch den amerikanischen Wissenschaftler Glass. Er führte dieses neue Modell ein, das seitdem wachsendes Interesse genießt. Spätestens seit 30 Jahren werden Metaanalysen intensiv genutzt (Beelmann u. Bliesener, 1994) und sämtliche Autoren (Sharpe, 1997; Antes, 1998; Bucher, 2002; Eisend, 2004) sind sich einig, dass ihre Zahl stetig wächst. Wenngleich in der Veterinärmedizin bis jetzt nur rund 40 Metaanalysen existieren, von denen die meisten im Rinderbereich angefertigt sind (Arlt et al., 2007). Ein Grund für die geringe Zahl an Metaanalysen in der Veterinärmedizin ist wahrscheinlich die geringe Anzahl an randomisierten, kontrollierten Studien zu ein und derselben Fragestellung (Arlt u. Heuwieser, 2006). Dies stellt ein grundlegendes Problem für die Durchführung von Metaanalysen dar, da zumindest bei Metaanalysen zu therapeutischen Fragestellungen idealerweise nur RCTs eingeschlossen werden sollten (Bucher, 2002).

Genau wie bei allen anderen Arten von Studien muss auch die Durchführung einer Metaanalyse gut geplant und der gesamte Vorgang beschrieben werden (EMA, 2010). Entsprechend soll bei der Durchführung immer nach dem gleichen Prinzip, das dem von Primäruntersuchungen sehr ähnlich ist, gehandelt werden (Stamm u. Schwarb, 1995; Eisend, 2004). Zu Beginn steht stets die möglichst präzise Formulierung der Fragestellung. Daraufhin kann mit der Literatursuche begonnen werden, wobei hier auf eine breit angelegte Suche zu achten ist, um möglichst alle vorhandenen Studien zum Thema zu finden (Eisend, 2004). Um auch sogenannte graue Literatur zu erfassen, soll neben der Suche in Datenbanken auch nach dem Schneeballprinzip gesucht werden (Eisend, 2004). Entscheidend ist, dass bei der Suche noch keine Wertung vorgenommen wird (Stamm u. Schwarb, 1995). Erst wenn die Literatur zusammengetragen ist, wird sie bewertet. Die Ein- und Ausschlusskriterien sollten bereits zu Beginn definiert werden (Ressing et al., 2009). Bei der Bewertung sollte als kleinstes Einschlusskriterium das Vorhandensein einer Kontrollgruppe und die Randomisierung der Gruppen gelten (Arlt et al., 2007). Dem ganzen Prozedere schliesst sich dann die Datenanalyse und zuletzt die Präsentation der Ergebnisse an. Bei der Datenanalyse werden zuerst die einzelnen Studien intern ausgewertet, um diese Ergebnisse dann miteinander vergleichen und sie ohne Verzerrungsfehler und mit Gewichtung der einzelnen Studien nach

ihrer Qualität miteinander poolen zu können (Arlt et al., 2007). Daneben können auch aus den gepoolten Daten Subgruppen gebildet und aus ihnen eine separate Metaanalyse berechnet werden (Stamm u. Schwarb, 1995). Dem Ganzen kann zum Schluss noch eine Sensitivitätsanalyse folgen (Arlt et al., 2007; Ressing et al., 2009). Mit ihr soll die Glaubwürdigkeit der Metaanalyse belegt werden. Zusätzlich können noch Heterogenitätsprüfungen durchgeführt werden (Arlt et al., 2007).

Die Durchführung zeigt, dass sich eine Metaanalyse auf bereits vorhandene Daten stützt und deshalb retrospektiv ist (Arlt u. Heuwieser, 2006). Dies verdeutlicht, dass sie nur so gut sein kann wie die Daten, die ihr zugrundeliegen. Ihre Qualität entspricht immer derjenigen der Rohdaten (Jüni et al., 1999; EMA, 2010). Die Ergebnisse einer Metaanalyse sind „nur“ Zahlen, die anschließend einer Interpretation bedürfen (Stamm u. Schwarb, 1995). Das Potential dieser Zahlen und ihrer Interpretation liegt darin, wissenschaftliche und praktische Erkenntnisse zu gewinnen. Der Nutzen hängt aber nicht allein von den zugrundeliegenden Daten, sondern auch von den Fähigkeiten des Metaanalytikers ab (Beelmann u. Bliedner, 1994). Ist beides gegeben, liefert die Metaanalyse wichtige Erkenntnisse für die Praxis, die die klinische Erfahrung nicht ersetzen, aber optimal ergänzen können (Arlt u. Heuwieser, 2006). Es bleibt jedoch zu beachten, dass Ergebnisse einer Metaanalyse nie Endergebnisse darstellen. Eine Metaanalyse muss immer wieder mit neuen Studienergebnisse durchgeführt werden, um die Ergebnisse zu bestätigen oder auch zu verwerfen (Arlt et al., 2007).

2.2.3 Vorteile einer Metaanalyse

Der wohl wichtigste Vorteil ist, dass mit Hilfe von Metaanalysen aus den unsicheren Ergebnissen vieler kleiner Studien mit geringen Probandenzahlen ein signifikantes Ergebnis gezogen werden kann (Bucher, 2002; Eisend, 2004; EMA, 2010; Tischler o.J.). Dazu kommt, dass so das Ergebnis aus einem breiteren Spektrum von Patienten gewonnen und somit die Population genauer wiedergegeben wird. Auch Behandlungsunterschiede sind mit Metaanalysen leichter festzustellen (Antes, 1998; Bucher, 2002; EMA, 2010). Metaanalysen können nicht nur aus unsicheren Ergebnissen mehrerer Untersuchungen ein signifikantes Ergebnis herausziehen, sie können auch Studien mit gegensätzlichen Ergebnissen zusammenführen und so zu einer sicheren und eindeutigen Aussage kommen. Das liegt daran, dass nicht nur zusammengetragen, sondern auch eine quantitative Beurteilung vorgenommen wird (Eisend, 2004; Tischler, o.J.). Außerdem sind Metaanalysen replizierbar und objektiv, da sie mit den Daten und Fakten der ausgewählten Studien arbeiten (Eisend, 2004). Des Weiteren

können neben den bereits untersuchten Fragen der ausgewählten Studien weitere Einflussfaktoren auf die vorliegende Problematik getestet werden, die ursprünglich nicht untersucht wurden bzw. untersucht werden konnten (Tischler, o.J.). Dadurch können auch weiterführende Forschungsfragen aufgedeckt und angestoßen werden. Besteht für den Metaanalytiker die Möglichkeit, an unveröffentlichte Studien heranzukommen, so können auch diese Daten einen nicht unerheblichen Beitrag für die Forschung leisten (Tischler, o.J.).

2.2.4 Kritikpunkte an Metaanalysen und deren Lösungen

Bei den Problemen, die sich mit einer Metaanalyse ergeben, gibt es vier Hauptkritikpunkte, die jeder Autor (Beelmann u. Bliesener, 1994; Eysenck, 1994; Egger et al., 1997b; Sharpe, 1997; Brosteanu u. Löffler, 1998; Eisend, 2004; EMA, 2010) nennt.

- Abhängigkeit von den Primärergebnissen
- *Apples and oranges*/Uniformitätsproblem
- *Garbage in, garbage out*
- *File drawer/publication bias*/Publikationsfehler

Bezüglich der Abhängigkeit von Primärstudien gibt es mehrere Punkte, die eine Metaanalyse erschweren oder verfälschen können. Zum einen ist die Auswahl und Umfangseingrenzung der Studien die erste Hürde (Beelmann u. Bliesener, 1994; Eysenck, 1994), die jedoch durch breit angelegte Suchstrategien und durch Einschluss auch von schwachen Studien überwunden werden kann (Beelmann u. Bliesener, 1994). Zum anderen können Fehler in der Übersetzung (Egger et al., 1997b) und fehlende Angaben in der Dokumentation (Beelmann u. Bliesener, 1994) sowie eine generell schlechte Qualität der zugrundeliegenden Untersuchungen ein Problem darstellen (Beelmann u. Bliesener, 1994; Eysenck, 1994). Abhilfe verschaffen kann hier eine zusätzliche bzw. neue Analyse der Primärdaten sowie a priori gestellte Mindestanforderungen an die Studien, um in die Analyse aufgenommen zu werden (Beelmann u. Bliesener, 1994). Schließlich können auch noch Zitierfehler eine Stolperfalle darstellen (Gøtzsche, 1987).

Das Uniformitätsproblem, oder auch *apples and oranges* genannt, beinhaltet, dass in Metaanalysen Ungleiches miteinander verglichen wird. Darunter ist zu verstehen, dass Studien mit nicht identischem Design zusammengeworfen und gepoolt werden (Beelmann u. Bliesener, 1994; Eysenck, 1994; Sharpe, 1997; Brosteanu u. Löffler, 1998; Eisend, 2004; EMA, 2010). Doch auch für diesen Kritikpunkt gibt es eine Lösung. Die wichtigste Voraussetzung, um dieses

Problem aus dem Weg zu schaffen, ist eine möglichst präzise Fragestellung und die Verwendung genau definierter Selektionskriterien (Beelmann u. Bliesener, 1994).

Der Kritikpunkt *garbage in, garbage out* (dt.: Wo man Müll hineinsteckt, kommt auch Müll heraus) beschreibt das Problem, dass Studien unterschiedlicher Qualität miteinander verglichen werden und eine gleiche Bewertung von schwachen und guten Studien vorgenommen wird (Beelmann u. Bliesener, 1994; Eysenck, 1994; Sharpe, 1997; Brosteanu u. Löffler, 1998; Eisend, 2004; EMA, 2010). Dieses Vorgehen verfälscht jedoch das Ergebnis, da schwache Studien eine Metaanalyse weniger beeinflussen sollten als starke. Genau darin liegt auch bereits die Lösung dieser Problematik. Durch die Verwendung von Selektionskriterien können schwache Studien von vornherein von der Metaanalyse ausgeschlossen werden. Jedoch führt der Ausschluss von schwachen Studien gleichzeitig zu einem Informationsverlust, sodass es sinnvoller ist, die einzelnen Studien gewichtet in die Metaanalyse einfließen zu lassen (Eisend, 2004), um dieses Problem zu umgehen.

Der vierte große Kritikpunkt beschreibt Publikationsfehler (sog. *publication bias*) (Easterbrook et al., 1991; Sharpe, 1997; Eisend, 2004). Sie entstehen durch die Tendenz von Wissenschaftlern und Herausgebern, Studien mit einem positiven und signifikanten Ergebnis mit einer weitaus höheren Wahrscheinlichkeit und viel schneller zu veröffentlichen als sogenannte Negativ-Studien (Antes, 1998; Eisend, 2004). Die negativen Studien verbleiben, wie der englische Begriff „*File drawer*“ bildlich beschreibt, in den Schubladen der Forscher. Stützt sich eine Metaanalyse hauptsächlich auf kleine Studien mit positiven Ergebnissen, da eventuelle negative Resultate nicht veröffentlicht wurden, so kann die Schlussfolgerung einen Verzerrungsfehler beinhalten (Egger et al., 1997b). Jedoch gibt es auch für diesen Punkt eine Lösung. So kann mittels einfacher graphischer Tests abgeschätzt werden, wie groß die Wahrscheinlichkeit ist, dass in der vorliegenden Metaanalyse ein Publikationsfehler versteckt liegt. Dazu helfen *Funnel Plots/Graphs* (Egger et al., 1997a; Eisend, 2004; Bucher, 2002) Ein *Funnel Plot* hat im Idealfall die Form eines umgedrehten Trichters. Das liegt daran, dass kleinere Studien aufgrund der größeren Zufallsschwankungen breiter streuen. (siehe Abschnitt 2.2.5.8)

Eine weitere Ursache für Publikationsfehler liegt auch in Studien, die durch Pharmaunternehmen finanziert werden. Sie kommen häufiger zu Ergebnissen, die dem Sponsor zugute kommen, als Forschungen, die von anderen Quellen finanziert werden. Das heißt zwar nicht, dass die Durchführung von Pharma-finanzierten Studien schlechter ist, aber negative Ergebnisse werden oft nicht veröffentlicht und so

entsteht ein Verzerrungseffekt durch die öffentlich nicht bekannten Negativ-Studien (Bekelman et al., 2003; Lexchin et al., 2003).

Die Ausführungen verdeutlichen, dass heute den vier wichtigsten Kritikpunkten entgegengewirkt werden kann und es jeweils gut begründete Verfahren gibt, um diesen Fehlerquellen entgegenzuwirken (Eisend, 2004). Die Qualität einer Metaanalyse hängt also letztendlich von der guten und gewissenhaften Durchführung ab. Auch wenn die Fehler durch geeignete Maßnahmen vermieden werden können, muss sich der Metaanalytiker dennoch im Klaren sein, dass auf jeder einzelnen Stufe der Durchführung Fehler auftreten können (Arlt et al., 2007) und diese müssen ganz bewusst vermieden werden. Außerdem muss bei Metaanalysen, die nur mit kleinen Studien arbeiten, mit einer Überschätzung des Effekts gerechnet werden, da kleine Studien in der Regel von schwacher Qualität sind und an sich bereits den untersuchten Effekt überschätzen (Schulz et al., 1995). Um Kritikern entgegenzuwirken, wurden Qualitätskriterien zur Durchführung und Publikation von Metaanalysen entwickelt (Moher et al., 1999; Bucher, 2002), sodass es nur noch an dem Metaanalytiker selbst liegt, sich auch daran zu halten. Ein Nachteil, dem schwer etwas entgegenzusetzen ist, ist jedoch die Tatsache, dass im Gegensatz zu klinischen Studien und im Gegensatz zu den Richtlinien zur Durchführung, die Fragestellung einer Metaanalyse de facto erst mit der Erkenntnis aus den Daten formuliert wird, was ebenfalls eine Fehlerquelle birgt, denn dadurch kann es zu falsch positiven Ergebnissen kommen (EMA, 2010).

2.2.5 Datenanalyse

Die Statistik einer Metaanalyse umfasst zwei Phasen (Kelley u. Kelley, 2012). In der ersten Phase wird eine statistische Übersicht jeder einzelnen Studie durchgeführt, damit die Ergebnisse vergleichbar werden und miteinander verrechnet werden können. In der zweiten Phase findet die eigentliche Metaanalyse statt. Hier wird aus den Einzelergebnissen das Metaanalysen-Gesamtergebnis berechnet. Dabei steht der Metaanalytiker vor dem Problem, dass jede einzelne Studie auf einem unterschiedlichen Niveau aufgebaut ist und verschiedene Fehler in sich birgt, die jedoch nicht unbedingt denen der anderen Studien gleichen. Aus diesem Grund wird in der ersten Phase die Effektstärke/-größe jeder Studie berechnet, um so die Behandlungseffekte, die zwischen den Studien variieren, zu objektivieren und miteinander vergleichbar zu machen. Somit erfolgt eine quantitative Zusammenfassung dieser statistischen Kennwerte (Effektstärken) der einzelnen Studien. Auf diese Art und Weise wird nicht nur die Objektivität erhöht, sondern gleichzeitig eine geringere Abhängigkeit

von der Power (Teststärke; Wahrscheinlichkeit des Zurückweisens der Nullhypothese) der einzelnen Studien geschaffen, da die Effektstärke ein standardisiertes statistisches Maß ist, deren Berechnung über Mittelwerte und Standardabweichungen erfolgt (Mitte, 2003). Somit kann eine Metaanalyse im Gegensatz zu den Primärstudien eine Aussage über die Größe des Effektes treffen und nicht nur darüber, ob ein Effekt vorhanden ist oder nicht.

2.2.5.1 Berechnung der Effektstärke

Die Effektstärke ist eine dimensionslose Zahl, deren Berechnung durch Mittelwerte und Standardabweichung erfolgt. Es gibt drei verschiedene Methoden, die Effektstärke zu berechnen.

$$\text{Cohen's } d = \frac{\bar{x}_{BG} - \bar{x}_{KG}}{s_{gepoolt}^*} \quad (2.1)$$

(Ellis, 2009a; Saylor Foundation, o.J.)

$$\text{Glass's } \Delta = \frac{\bar{x}_{BG} - \bar{x}_{KG}}{s_{KG}} \quad (2.2)$$

(Ellis, 2009a; Saylor Foundation, o.J.)

$$\text{Hedges' } g = \frac{\bar{x}_{BG} - \bar{x}_{KG}}{s_{gepoolt}} \quad (2.3)$$

(Hedges, 1981; Ellis, 2009a; Saylor Foundation, o.J.)

wobei \bar{x}_{BG} für den Mittelwert der Behandlungsgruppe und \bar{x}_{KG} für den der Kontrollgruppe steht und s für die Standardabweichung.

Aus den Formeln wird ersichtlich, dass der Unterschied lediglich in der Berechnung der Standardabweichung liegt.

Cohen's d wird verwendet, wenn die Varianzen beider Gruppen (BG und KG) homogen sind (Becker, 2000; Saylor Foundation, o.J.). Ist das gegeben, kann $s_{gepoolt}^*$ mit n für die Probandenzahl folgendermaßen berechnet werden:

$$s_{gepoolt}^* = \sqrt{\frac{(n_{BG} - 1)s_{BG}^2 + (n_{KG} - 1)s_{KG}^2}{n_{BG} + n_{KG}}} \quad (2.4)$$

wobei gilt:

$$s_{BG}^2 = \frac{1}{n_{BG} - 1} \sum_{i=1}^{n_{BG}} (x_{BG_i} - \bar{x}_{BG})^2 \quad (2.5)$$

s_{KG}^2 wird analog zu s_{BG}^2 berechnet.

Ist jedoch keine Homogenität bezüglich der Varianz gegeben, eignet sich die Berechnung der Effektstärke mittels Cohen's d nicht. In diesem Fall kann die Effektstärke mit der Gleichung nach Glass berechnet werden. Glass verwendet als Standardabweichung nur die der Kontrollgruppe mit der Begründung, dass die Standardabweichung der Kontrollgruppe unberührt ist von Effekten der Behandlung (Saylor Foundation, o.J.). Aus diesem Grund soll sie die Standardabweichung in der Population genauer reflektieren. Jedoch entsteht durch Glass' Berechnung eine Abhängigkeit von der Stichprobengröße. Je größer die Kontrollgruppe ist, desto mehr ähnelt sie der tatsächlichen Population. Doch sind in einer Studie nur kleine Gruppengrößen vorhanden, hilft die Glass'sche Formel auch nicht weiter. Sind durch das vorliegende Studiendesign beide Probleme (keine homogenen Varianzen und kleine Stichprobengrößen) gegeben, bleibt noch die Möglichkeit die Effektstärke mit der Formel nach Hedges zu berechnen. Hedges' g stellt den am wenigsten verzerrten Schätzer dar. Bei der Berechnung der gepoolten Standardabweichung durch Hedges werden unterschiedliche Gruppengrößen berücksichtigt (Becker, 2000), indem die Standardabweichungen der einzelnen Gruppen durch die Gruppengröße gewichtet werden. Hedges Standardabweichung wird also wie folgt berechnet:

$$s_{gepoolt} = \sqrt{\frac{(n_{BG} - 1)s_{BG}^2 + (n_{KG} - 1)s_{KG}^2}{n_{BG} + n_{KG} - 2}} \quad (2.6)$$

s^2 lässt sich dann wieder genauso berechnen wie bei Cohen (siehe Gleichung 2.5). Bei genauer Betrachtung der Gleichungen fällt auf, dass sich die gepoolten Standardabweichungen von Cohen und Hedges nicht groß unterscheiden. Während Cohen unter der Verwendung von n_{poolt} , poolt Hedges mit $n - 1$. Das liefert eine

genauere Schätzung, vor allem je kleiner die Stichprobengrößen sind. Unabhängig von dieser Tatsache gibt es für die Berechnung von Hedges' g noch die Möglichkeit einer Korrektur für kleine Stichprobenumfänge (Mitte, 2003; Saylor Foundation, o.J.). Dies ist besonders für die vorliegende Arbeit von Bedeutung, da in der Veterinärmedizin viele Studien nur über eine geringe Anzahl an Probanden verfügen. Mit der Korrektur für kleine Stichprobenumfänge ergibt sich Hedges' g_{kor} wie folgt:

$$g_{kor} = g * \left(1 - \frac{3}{4(n_{BG} + n_{KG} - 2) - 1}\right) \quad (2.7)$$

Zur Beurteilung der nun ermittelten Effektstärken werden ihre Werte nach dem Vorschlag von Cohen (1988) in einen kleinen (0,2), mittleren (0,5) bzw. großen (0,8) Effekt eingeteilt (Becker, 2000; Ellis, 2009b; Saylor Foundation, o.J.).

2.2.5.2 Statistische Modelle – allgemein

Es gibt drei verschiedene statistische Modelle, mit denen eine Metaanalyse durchgeführt werden kann. Die Wahl des Modells hängt von den Vorgaben durch die einbezogenen Studien ab. Grundsätzlich haben alle drei die gleiche Grundformel, mit der die Effektstärke genauer definiert wird und von der ausgehend die eigentliche Metaanalyse beginnt.

$$y_i = \theta_i + e_i \quad (2.8)$$

Die Effektstärke wird dargestellt durch y_i ; θ_i beschreibt den studienspezifischen Populationseffekt und e_i den Stichprobenfehler jeweils in der Studie i .

2.2.5.3 Statistische Modelle – „Fixed-effects“-Modell

Das „Fixed-effects“-Modell (FEM) wird in der Praxis am häufigsten verwendet. Bei ihm geht der Statistiker von der Annahme aus, dass die Ergebnisse, die dem Zufall unterliegen, um den Erwartungswert streuen. Ihre Streuung ist dabei umso größer, je kleiner die Studien sind. Dies bedeutet, dass Ergebnisse großer Studien nur gering streuen und somit dem wahren Wert sehr nahe kommen (Timmer u. Rucker, 2008). Das FEM wird dann verwendet, wenn von Seiten der Studien homogene

Effektstärken vorhanden sind. Dies ist dann der Fall, wenn die Variabilität dieser Effektstärken allein vom Stichprobenfehler abhängt (Viechtbauer, 2007b). Ein Nachteil des „Fixed-effects“-Modells ist, dass beim Vorliegen weniger homogener Studien ein sehr kleines Konfidenzintervall berechnet wird, da die Variabilität zwischen den Studien nicht mit in die Berechnung einfließt (Timmer u. Rücker, 2008). Wenn die Abweichungen der Studien also nicht allein auf dem Zufall beruhen, kann dieses Modell nicht angewandt werden. Denn bei heterogenen Effektstärken der Einzelstudien würde man mit dem FEM den berechneten Gesamteffekt überschätzen, was bedeutet, dass das Konfidenzintervall viel zu eng berechnet wird (Timmer u. Rücker, 2008). Dazu kommt als ein weiteres Problem, dass die Gewichtung der Studien im „Fixed-effects“-Modell nicht präzise genug ist und so kleine Studien, die an sich bereits vermehrt von Verzerrungen betroffen sind, zu stark in das Gesamtergebnis einfließen und so zu sehr überbewertet werden und damit das Ergebnis verzerren (Timmer u. Rücker, 2008).

Da im Bereich der Veterinärmedizin hauptsächlich kleine Studien vorhanden sind und nicht von einer absoluten Homogenität der Effektstärken ausgegangen werden kann, soll in dieser Arbeit das „Fixed-effects“-Modell nicht angewandt und deshalb auch nicht genauer beschrieben werden.

2.2.5.4 Statistische Modelle – „Random-effects“-Modell

Anders als das „Fixed-effects“-Modell geht das „Random-effects“-Modell (REM) von heterogenen Effektstärken der Primärstudien aus. Die Heterogenität entsteht durch die zufälligen Schwankungen der Populationseffekte (DerSimonian u. Laird, 1986; Normand, 1999; Viechtbauer, 2007b). Dementsprechend geht das REM davon aus, dass die berechneten Effektstärken der Primärstudien vom eigentlichen Mittelwert abweichen. Dadurch ist zwar klar, dass bei vorliegender Heterogenität besser das REM verwendet wird, jedoch ist nirgends genau definiert, wann die Heterogenität zu groß ist, um eine gepoolte Effektstärke zu berechnen (Blettner et al., 1997). Unabhängig von dieser offenen Frage, verwendet das „Random-effects“-Modell noch eine weitere Berechnung, mit der es der Heterogenität entgegenwirkt. Dabei wird die Varianz zwischen den Studien, zusätzlich zur Varianz der einzelnen Studien, auch noch berücksichtigt (Timmer u. Rücker, 2008). Durch diese genaueren Berechnungen erhält der Metaanalytiker zu seinem Ergebnis ein weiteres Konfidenzintervall und somit eine vorsichtigeren, aber sichere Schätzung des Gesamteffekts (Timmer u. Rücker, 2008). Trotz der Vorteile des REM sollte das FEM nicht einfach als schlechter abgetan werden, da es genau genommen ein Spezialfall des REM ist, bei

dem die Varianz der Effektstärken gleich Null ist (Pahl, 2009).

Nachdem das „Random-effects“-Modell durchgeführt wurde, kann man bei dem Ergebnis nicht mehr von einer Gesamteffektstärke sprechen, da durch das Modell mithilfe der Effektstärken der wahre Behandlungseffekt der Primärstudien berechnet wurde und im Endergebnis daraus der wahre mittlere Effekt. Um diesen sind die einzelnen wahren Effekte normalverteilt (Viechtbauer, 2007a).

Unabhängig davon, dass beim REM Heterogenität vorliegen darf, sollte trotz allem auch noch neben Heterogenitätsanalysen (siehe Abschnitt 2.2.5.7) die Heterogenität mittels Subgruppenanalysen untersucht werden (Pahl, 2009), um so den berechneten Ergebnissen mehr Gewicht zu verleihen oder sie vorsichtiger zu bewerten. Die Subgruppen lassen sich aufgrund von gemeinsamen Studienmerkmalen oder aufgrund gemeinsamer Populationsmerkmale bilden.

2.2.5.4.1 Durchführung des „Random-effects“-Modells Die Durchführung des „Random-effects“-Modells erfolgt nach folgenden Schritten (DerSimonian u. Laird, 1986; DerSimonian u. Kacker, 2007; Pahl, 2009; Kelley u. Kelley, 2012):

Zuerst wird die Effektstärke y_i der Studie i genauer definiert. Sie ist die Summe aus dem wahren Behandlungseffekt θ_i und dem Stichprobenfehler e_i der i -ten Studie. Dies verdeutlicht, dass nun nicht mehr die Effektstärke entscheidend ist und diese auch nicht als Gesamtergebnis berechnet und gesucht wird, sondern genauer noch als diese, der wahre Behandlungseffekt die gesuchte Zielgröße ist.

$$y_i = \theta_i + e_i \quad (2.9)$$

Da der Stichprobenfehler in der Regel nicht angegeben ist, muss er über die Varianz berechnet werden. Die Varianz von e_i entspricht der Stichprobenvarianz σ_i^2 , welche die Varianz innerhalb der einzelnen Primärstudien darstellt. Der Stichprobenfehler entspricht somit per definitionem der Wurzel aus seiner Varianz. Da die Stichprobenvarianz meist auch nicht angegeben ist, kann sie als s_i^2 geschätzt werden.

$$s_i^2 = r_{BG_i}(1 - r_{BG_i})/n_{BG_i} + r_{KG_i}(1 - r_{KG_i})/n_{KG_i} \quad (2.10)$$

Dabei steht n für die Probandenzahl und r für das Verhältnis von Patienten mit einem Ereignis.

Dazu kommt, dass der wahre Behandlungseffekt weiter definiert ist als die Summe aus dem Gesamtbehandlungseffekt (μ), der den durchschnittlichen Populationseffekt widerspiegelt und der Abweichung des Studieneffekts vom Populationsmittel (δ_i).

$$\theta_i = \mu + \delta_i \quad (2.11)$$

Diese Abweichung gibt an, wie stark der Effekt der i -ten Studie vom Gesamtbehandlungseffekt entfernt liegt ($\delta_i = \theta_i - \mu$).

δ_i ist wiederum eine Größe, die aus den Vorgaben der Primärstudien berechnet werden muss. Genau wie beim Stichprobenfehler wird auch δ_i über die Varianz berechnet. Die Varianz von δ_i entspricht der Inter-Studien-Varianz τ^2 . Die Inter-Studien-Varianz, also die Varianz zwischen den einzelnen Studien, ist das Besondere des „Random-effects“-Modells. Denn sie wird nur in diesem Modell berücksichtigt. Die Inter-Studien-Varianz repräsentiert zweierlei. Zum einen den Grad, mit dem der wahre Behandlungseffekt von dem der Studie abweicht und zum anderen den Grad, mit dem die einzelnen Studien verzerrte Einschätzungen des Behandlungseffektes wiedergeben.

Die Inter-Studien-Varianz ist wiederum eine Größe, die nicht angegeben ist und deshalb als t^2 geschätzt werden muss. Für die Schätzung von t^2 gibt es mehrere Möglichkeiten und Herangehensweisen, auf die im folgenden Abschnitt genauer eingegangen wird.

Aus allen gewonnenen Daten lassen sich am Ende der Metaanalyse der gesuchte Gesamtbehandlungseffekt μ als m_w schätzen und auch sein Standardfehler *s.e.*(m_w). w_i steht dabei für die Gleichung $w_i = 1/(t^2 + s_i^2)$. Somit ergibt sich für

den Gesamtbehandlungseffekt folgende Formel:

$$m_w = \frac{\sum_i w_i y_i}{\sum_i w_i} \quad (2.12)$$

Der Standardfehler des Gesamtbehandlungseffekt errechnet sich folgendermaßen:

$$s.e.(m_w) = 1 / \left(\sum_i w_i \right)^{1/2} \quad (2.13)$$

Der große Vorteil des REM ist, dass durch die Berücksichtigung und Berechnung des Standardfehlers und der verschiedenen Varianzen die einzelnen Studien automatisch gewichtet werden und so je nach Qualität in das Endergebnis der Metaanalyse einfließen (DerSimonian u. Kacker, 2006).

2.2.5.4.2 Schätzung der Inter-Studien-Varianz t^2 Für die Schätzung der Inter-Studien-Varianz gibt es verschiedene Methoden (DerSimonian u. Kacker, 2007). Aufgrund dieser unterschiedlichen Methoden erhält der Metaanalytiker bei seiner Berechnung auch leicht unterschiedliche Ergebnisse für den Behandlungseffekt und seinen Standardfehler, je nachdem welche Methode angewandt wird (DerSimonian u. Kacker, 2007).

Kacker hat für alle Methoden eine allgemeingültige Formel entwickelt (DerSimonian u. Kacker, 2007), bei der a_i für die entsprechenden Konstanten der einzelnen Methoden steht und y_w für $y_w = \sum_i a_i y_i / \sum_i a_i$.

$$E\left[\sum_i a_i (y_i - y_w)^2\right] = \sum_i a_i (\tau^2 + \sigma^2) - \sum_i a_i^2 (\tau^2 + \sigma^2) / \sum_i a_i \quad (2.14)$$

Werden nun σ^2 und τ^2 durch ihre Schätzer s^2 und t^2 ersetzt und die Formel nach t^2 aufgelöst, so erhält man die Formel für die allgemeine Berechnung von t^2 .

$$t^2(allg.) = \frac{[\sum_i a_i (y_i - y_w)^2] - [\sum_i a_i s_i^2 - \sum_i a_i^2 s_i^2 / \sum_i a_i]}{[\sum_i a_i - \sum_i a_i^2 / \sum_i a_i]} \quad (2.15)$$

Ausgehend davon gibt es vier Möglichkeiten, a_i zu definieren:

- $a_i = 1/k$ in Cochranes Varianzanalyse ANOVA (1954), mit der $t^2(CA)$ geschätzt wird,
- $a_i = 1/s_i^2$ von DerSimonian und Laird (1986), mit der $t^2(DL)$ geschätzt wird,
- $a_i = 1/(t^2(CA) + s_i^2)$ von DerSimonian und Kacker (2007), mit der $t^2(CA2)$ unter Verwendung von $t^2(CA)$ in zwei Schritten geschätzt wird,
- $a_i = 1/(t^2(DL) + s_i^2)$ von DerSimonian und Kacker (2007), mit der $t^2(DL2)$ unter Verwendung von $t^2(DL)$ ebenfalls in zwei Schritten geschätzt wird.

Werden nun die Konstanten für a_i in die allgemeine Formel eingesetzt, erhält man für jede Methode eine eigene Gleichung, um t^2 zu berechnen. So entstehen folgende Gleichungen:

Cochranes ANOVA (1954) (CA):

$$t^2(CA) = \max \left\{ 0, \frac{1}{k-1} \sum_i (y_i - y_A)^2 - \frac{1}{k} \sum_i s_i^2 \right\} \quad (2.16)$$

mit y_A als das arithmetische Mittel $(1/k) \sum_i y_i$

Wird $t^2(CA)$ in die Gleichungen 2.12 und 2.13 für $t^2(allg.)$ eingesetzt, ergibt sich der nach Cochran (1954) geschätzte Gesamtbehandlungseffekt $m_w(CA)$ und sein Standardfehler $s.e.(m_w(CA))$.

Formel nach DerSimonian und Laird (1986) (DL):

$$t^2(DL) = \max \left\{ 0, \frac{[\sum_i w_{i0} (y_i - y_w(0))^2] - (k-1)}{[\sum_i w_{i0} - \sum_i w_{i0}^2 / \sum_i w_{i0}]} \right\} \quad (2.17)$$

mit $y_w(0) = \sum_i w_{i0} y_i / \sum_i w_{i0}$ und $w_{i0} = 1/s_i^2$.

Wird $t^2(DL)$ in die Gleichungen 2.12 und 2.13 für $t^2(allg.)$ eingesetzt, ergibt sich der nach DerSimonian und Laird (1986) geschätzte Gesamtbehandlungseffekt $m_w(DL)$ und sein Standardfehler $s.e.(m_w(DL))$.

Formel nach DerSimonian und Kacker (2007) (CA2):

$$t^2(CA2) = \max \left\{ 0, \frac{[\sum_i w_{iCA} (y_i - m_w(CA))^2] - [\sum_i w_{iCA} s_i^2 - \sum_i w_{iCA}^2 s_i^2 / \sum_i w_{iCA}]}{[\sum_i w_{iCA} - \sum_i w_{iCA}^2 / \sum_i w_{iCA}]} \right\} \quad (2.18)$$

mit $w_{iCA} = 1/(t^2(CA) + s_i^2)$.

Wird $t^2(CA2)$ in die Gleichungen 2.12 und 2.13 für $t^2(allg.)$ eingesetzt, ergibt sich der nach DerSimonian und Kacker (2007) geschätzte Gesamtbehandlungseffekt $m_w(CA2)$ und sein Standardfehler $s.e.(m_w(CA2))$.

Formel nach DerSimonian und Kacker (2007) (DL2):

$$t^2(DL2) = \max \left\{ 0, \frac{[\sum_i w_{iDL} (y_i - m_w(DL))^2] - [\sum_i w_{iDL} s_i^2 - \sum_i w_{iDL}^2 s_i^2 / \sum_i w_{iDL}]}{[\sum_i w_{iDL} - \sum_i w_{iDL}^2 / \sum_i w_{iDL}]} \right\} \quad (2.19)$$

mit $w_{iDL} = 1/(t^2(DL) + s_i^2)$.

Wird $t^2(DL2)$ in die Gleichungen 2.12 und 2.13 für $t^2(allg.)$ eingesetzt, ergibt sich der nach DerSimonian und Kacker (2007) geschätzte Gesamtbehandlungseffekt $m_w(DL2)$ und sein Standardfehler $s.e.(m_w(DL2))$.

2.2.5.5 Statistische Modelle – Regressionsmodell

Mit dem Regressionsmodell lässt sich die genaueste Metaanalyse durchführen. Denn bei diesem Modell werden zusätzlich Covariablen berücksichtigt, die das Ergebnis der zugrundeliegenden Studien beeinflusst haben könnten. Diese Variablen können zum Beispiel die Betriebsgröße, die Fütterung, das Alter der in der Studie

beobachteten Tiere, das Klima während der Studiendurchführung und vieles mehr ausdrücken. Dadurch bietet das Regressionsmodell zwar den großen Vorteil, ein genaueres Ergebnis zu bekommen, jedoch müssen entsprechend genaue Angaben in jeder der Primärstudien vorhanden sein. Da das Vorhaben, eine Metaanalyse nach dem Regressionsmodell durchzuführen, meist genau an diesem Punkt scheitert, soll es hier nur der Vollständigkeit halber erwähnt werden.

Durch die Verwendung von Covariablen wird in der Grundgleichung 2.8 θ_i ersetzt durch $x_i\beta$, sodass man folgende Gleichung als Ausgangspunkt für das Regressionsmodell erhält (Kelley u. Kelley, 2012):

$$y_i = x_i\beta + \mu_i + e_i \quad (2.20)$$

2.2.5.6 *Forest Plot* zur graphischen Darstellung der Ergebnisse einer Metaanalyse

Ein *Forest Plot* ist eine graphisch dargestellte Übersicht über die einzelnen Studien der Metaanalyse und des Metaanalysen-Ergebnisses. Eine solche Graphik besteht aus einer zentralen aufrechten Linie, welche die Nullhypothese darstellt. Zu dieser Mittellinie kommen noch je Studie eine horizontale Linie mit einem Punkt. Diese Linien veranschaulichen das Konfidenzintervall und der Punkt den Mittelwert bzw. die Effektstärke der entsprechenden Studie. Dabei zeigt die Länge der horizontalen Linie die Genauigkeit der Schätzung. Je länger sie ist, desto ungenauer ist das Ergebnis. Die Genauigkeit hängt wiederum mit der Stichprobengröße der Studie zusammen. Das heisst, je länger die Linie, desto kleiner die Studie (Timmer u. Rücker, 2008). Anhand der Lage der horizontalen Linien kann dann beurteilt werden, ob die Effekte einer Behandlung positiv waren oder nicht und wie sehr sich die einzelnen Ergebnisse der Studien gleichen (Timmer u. Rücker, 2008).

In der nachfolgenden Abbildung ist ein *Forest Plot* dargestellt. Der schwarze aufrechte Balken beschreibt die Nulllinie. Der dazu parallele gestrichelte Balken veranschaulicht genau wie die unausgefüllte Raute den Wert des Gesamteffekts der Metaanalyse. Die kleineren schwarzen Rauten stellen die Effektstärken der in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien dar, zusammen mit ihrem Konfidenzintervall (waagrechte Linie).

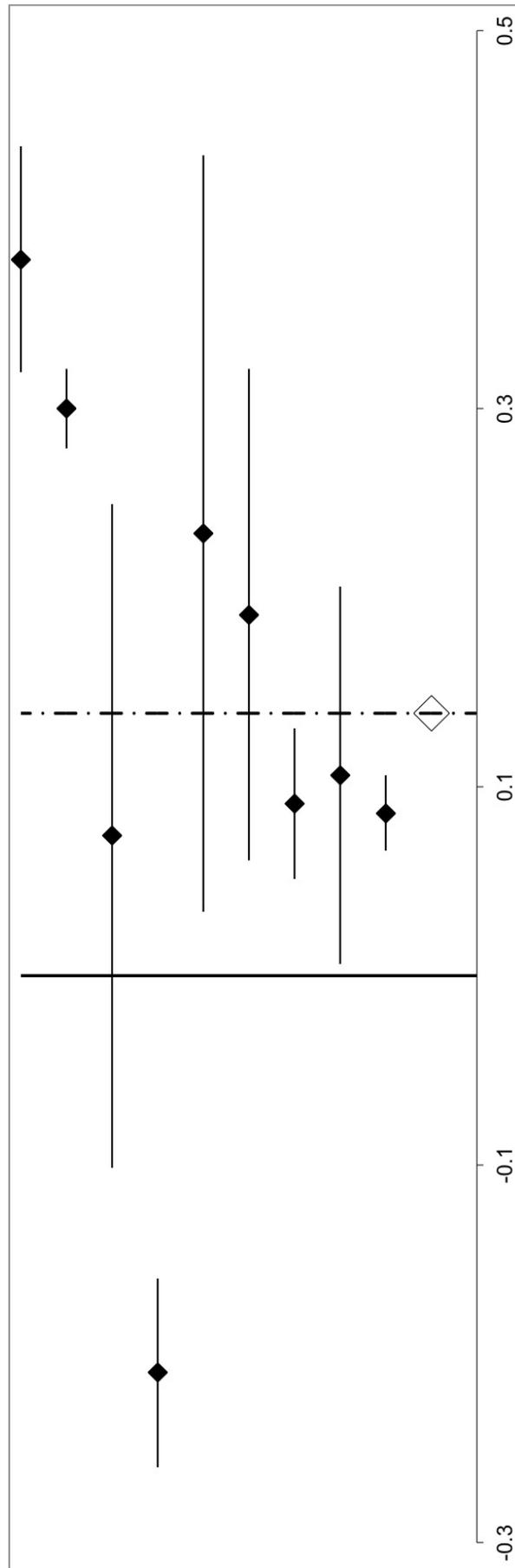


Abbildung 2.2: Beispiel-Forest Plot

Der *Forest Plot* kann mit den bis dahin errechneten Werten leicht angefertigt werden. Die Nullhypothese steht auf dem Wert Null und die Linien und Punkte der einzelnen Studien ergeben sich aus den Effektstärken und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen (KI). Das KI berechnet sich aus der Konstanten 1,96, die sich aufgrund des Signifikanzniveaus von 5 % ergibt, der Standardabweichung (σ) und der Stichprobengröße (n).

$$KI = ES \pm 1,96(\sigma/\sqrt{n}) \quad (2.21)$$

2.2.5.7 Homogenitäts- bzw. Heterogenitätsanalyse

Bereits im oben erwähnten *Forest Plot* kann die Homogenität bzw. Heterogenität der gepoolten Studien abgelesen werden. Daneben lassen sich diese auch mit der Homogenitätsanalyse berechnen. Homogenität ist gegeben, wenn die Stichproben aller verwendeten Studien aus der gleichen Population stammen und gleich behandelt wurden – Heterogenität dann, wenn dies nicht der Fall ist. Das hat zur Folge, dass die Varianz nur so hoch ist, wie aufgrund des Stichprobenfehlers zu erwarten. Dagegen ist bei einer heterogenen Stichprobe die Varianz höher, da die Stichproben aus unterschiedlichen Populationen stammen. Obwohl man sich einig ist, dass es keinen Sinn macht, heterogene Ergebnisse zusammenzufassen, gibt es keine eindeutigen Vorgaben, bis zu welchem Heterogenitätsgrad Studien noch gepoolt werden können bzw. dürfen (Ziegler et al., 2004).

Der Q -Wert der Homogenitätsanalyse berechnet sich wie folgt (DerSimonian u. Laird, 1986):

$$Q = \sum_i w_i (ES_i - \bar{ES})^2 \quad (2.22)$$

Mit der äquivalenten Formel:

$$Q^* = \sum_i w_i (ES_i)^2 - \frac{(\sum_i w_i ES_i)^2}{\sum_i w_i} \quad (2.23)$$

ist die Berechnung meist leichter durchführbar (Magrabi u. Wöstmann, 2011).

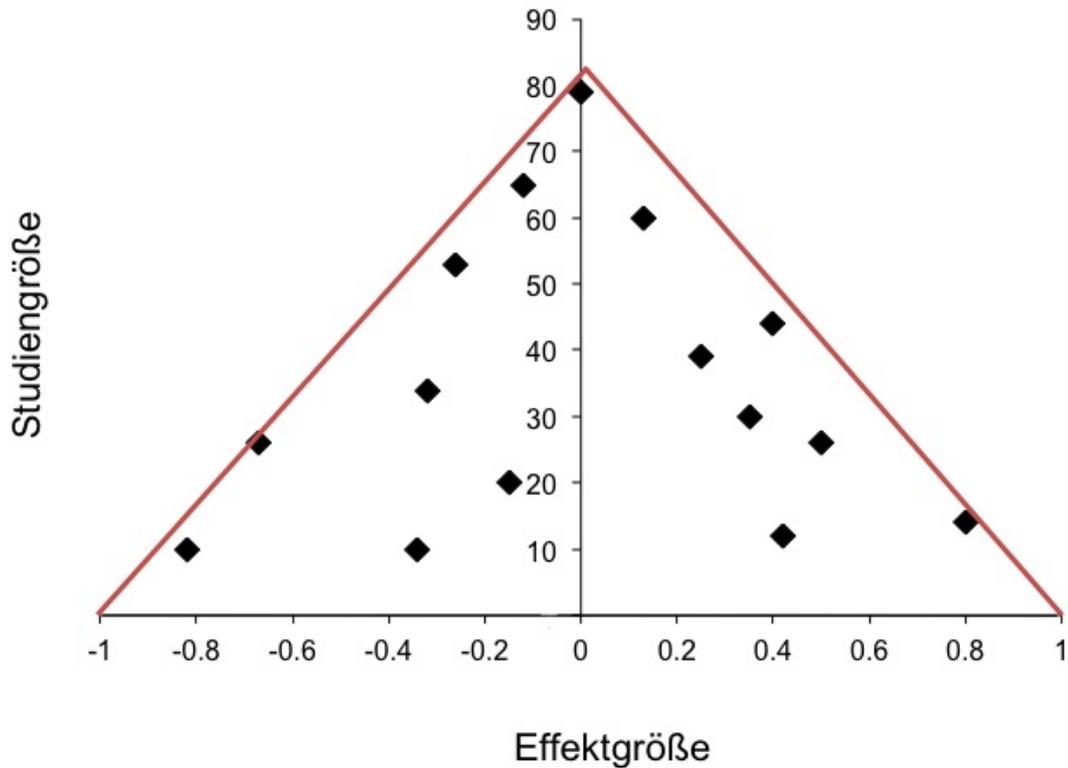
In beiden Formeln steht ES_i für die Effektstärke der i -ten Studie und w_i für den Kehrwert der Varianz. w_i wichtet die einzelnen Effektstärken bei der Berechnung der Homogenität.

Die Beurteilung des Q -Wertes erfolgt über den kritischen Q -Wert (Q_{krit}), der aus der Chi-Quadratverteilung (χ^2) abgelesen wird. Bei einem Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$ und einem Freiheitsgrad von $k - 1$ (k ist die Anzahl der Effektstärken) wird Homogenität angenommen, wenn gilt: $Q \leq Q_{krit}$.

$$Q_{krit} = \chi^2(1 - \alpha; k - 1) \quad (2.24)$$

2.2.5.8 *Funnel Plot* und „Fail-Safe N“ zur Abklärung von Publikationsfehlern (*publication bias*)

Um Publikationsfehler zu erkennen, gibt es die Möglichkeit der graphischen Darstellung durch einen sog. *Funnel Plot* (Egger et al., 1997a; Bucher, 2002; Eisend, 2004). Ist die Literaturrecherche und Auswahl der Studien sorgfältig erfolgt und hatte der Metaanalytiker Zugang zu sämtlichen Daten, so sollte kein Publikationsfehler vorhanden sein. Dies veranschaulicht sich graphisch im *Funnel Plot*, indem jede einzelne Studie in ein Koordinatensystem eingetragen wird. Dabei stellt die y -Achse die Studiengröße dar und die x -Achse die Effektstärke. Sind alle Studien eingetragen und ist kein Publikationsfehler vorhanden, so hat die Abbildung die Form eines umgedrehten Trichters. Diese Form resultiert aus der Tatsache, dass Studien mit kleinen Stichproben aufgrund größerer Zufallsschwankungen breiter streuen. Diese Form eines idealen *Funnel Plots* ist in der folgenden Abbildung dargestellt.

Abbildung 2.3: Idealer *Funnel Plot*

Doch da graphische Darstellungen in sich auch Fehlerquellen bergen, was ihre Interpretation und Genauigkeit betrifft, ist es besser, sich nicht alleine auf sie zu verlassen. Aus diesem Grund ist es sinnvoll, die Einschätzung der Stabilität der Ergebnisse gegenüber möglichen Publikationsfehlern mit Hilfe des sogenannten „Fail-Safe N“ (N steht für *number*) (k_{fail}) zu berechnen (Orwin, 1983). Durch ihn kann eine Aussage darüber getroffen werden, wie viele Studien mit einer Effektstärke gleich Null benötigt würden, um einen beobachteten Effekt in einen kleineren zu verändern. Einfacher ausgedrückt ist es der Wert, der angibt, wie groß die Zahl der noch nicht entdeckten, nicht signifikanten Ergebnisse sein müsste, um die Zahl der entdeckten signifikanten Ergebnisse als Zufallstreffer deklarieren zu können.

$$k_{Fail} = \frac{(\sum_i ES_i)^2}{1,645} - k \quad (2.25)$$

Dabei steht ES für Effektstärke und k für die Anzahl der Studien bzw. Datensätze innerhalb der Metaanalyse. Die Konstante 1,645, ergibt sich aufgrund des Signifikanzniveaus von 5 %.

Um eine Aussage zu der durch die Gleichung gewonnenen dimensionslosen Zahl zu machen, braucht es einen Richtwert. Rosenthal (1984) definiert diesen als $k_{Fail} \geq 5k + 10$. Ist das der Fall, besteht die Möglichkeit eines Publikationsfehlers (Eisend, 2004).

2.2.5.9 Sensitivitätsanalyse

Die Durchführung einer Sensitivitätsanalyse ist sinnvoll, um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen. Im Falle der Überprüfung eines diagnostischen Tests lässt sich die Sensitivitätsanalyse leicht anhand einer Vierfeldertafel durchführen. Damit können konkrete Zahlenwerte berechnet werden (Zamora et al., o.J.). Doch da es in dieser Arbeit um die Therapie einer Krankheit geht, ist die Berechnung der Sensitivität auf diesem Weg nicht möglich. Die Cochrane Collaboration (1993-2013) versteht deshalb unter der Durchführung einer Sensitivitätsanalyse die mehrfache Wiederholung der ursprünglichen Analyse, jedoch unter geänderten Annahmen. So soll überprüft werden, ob und inwiefern sich die Änderungen auf die Ergebnisse auswirken. Solche geänderte Annahmen können zum Beispiel andere Ein- oder Ausschlusskriterien sein. Auf diese Art und Weise ist es möglich, Aussagen über den Einfluss einzelner Studien auf das Ergebnis zu machen (Ziegler et al., 2004). Zur Überprüfung einer Metaanalyse zu therapeutischen Maßnahmen müssen also immer mehrere Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden.

2.3 Krankheitsbild: Dermatitis digitalis

2.3.1 Definition

Bei der Dermatitis digitalis (DD, engl.: digital dermatitis) handelt es sich um eine umschriebene, gewöhnlich in der Ballenfurche lokalisierte, anfangs oberflächliche Hautentzündung, die später in eine ulzerös-granulomatöse Dermatitis übergeht und sich flächenhaft, mitunter bis auf die Zwischenklauenhaut ausdehnt (Dirksen, 2006). Für diese Krankheit existieren eine Vielzahl weiterer Bezeichnungen, wie:

- Papillomatöse Dermatitis digitalis (PDD); engl.: papillomatous digital dermatitis

- Mortellaro'sche Krankheit (benannt nach einem der Erstbeschreiber); engl.: Mortellaro's disease
- Ballenfäule; engl.: heel horn erosion
- Erdbeerkrankheit; engl.: strawberry foot disease
- (hairy) footwarts
- heel warts

Dass es sich vor allem bei PDD und DD um die gleiche Erkrankung handelt, ist spätestens seit 1998 geklärt, da man herausgefunden hat, dass es sich auf histologischer Ebene um dasselbe Krankheitsbild handelt (Read u. Walker, 1998). Im Folgenden soll immer die Bezeichnung Dermatitis digitalis verwendet werden.

Zwar wurde DD bereits 1931 von Wyssmann als „bösesartiges kontagiöses Ballengeschwür“ bzw. als „Fessel-Afterklauen-Geschwür“ beobachtet (Dirksen, 2006), jedoch gelten Cheli und Mortellaro als Entdecker und Erstbeschreiber der Erkrankung. Sie beschrieben die DD 1974 das erste Mal in Italien bei einem Vortrag.

Die DD entsteht hauptsächlich in der Ballenfurche, kann jedoch auch im dorsalen Bereich der Krone und rund um die Afterklauen vorkommen. In ausgedehnten Fällen dehnt sie sich bis in den Zwischenklauenbereich aus und kann dann unter Umständen nur schwer von der Dermatitis interdigitalis unterschieden werden. Das charakteristische Bild ist eine umgrenzte Hautentzündung, die bei längerem Bestehen ulzerös bis granulomatös werden kann. Für die Entstehung braucht es sowohl endogene, als auch exogene Einflüsse, die sich gegenseitig begünstigen und das Eindringen von bakteriellen Krankheitserregern ermöglichen (Dirksen, 2006).

2.3.2 Vorkommen

Nach der Erstbeschreibung von Cheli und Mortellaro (1974) wurde schnell bekannt, dass DD kein lokales Problem ist, sondern weltweit gravierende Schäden verursacht (Dirksen, 2006). In Milchviehbetrieben in Westeuropa und Nordamerika stellt die DD mittlerweile sogar die wichtigste infektiöse Klauenerkrankung dar (Manske et al., 2002). Ein Grund dafür ist häufig die Umstellung von der Anbinde- auf Laufstallhaltung (Sogstad et al., 2005), da hier die Kühe verstärkt den Risikofaktoren ausgesetzt sind (siehe nächste Seite).

Das Ausmaß der Erkrankung in einer Herde wird oft erst bei der Klauenpflege deutlich. In 80-90 % der Fälle sind die Hintergliedmaßen betroffen (Nutter u. Moffitt, 1990; Read u. Walker, 1998; Dirksen, 2006). In der Regel finden sich die Veränderungen bei erwachsenen Tieren, wobei Färsen, die neu in den Bestand kommen, ein höheres Risiko haben, an DD zu erkranken als Kühe aus dem Bestand (Dirksen, 2006). Daneben haben auch laktierende Kühe ein höheres Infektionsrisiko als Trockenstehende (Smits et al., 1992; Read u. Walker, 1998a; Somers et al., 2005). Die höchste Inzidenz für eine DD bedingte Lahmheit besteht in den ersten 100 Tagen post partum, da hier die Kühe ohnehin schon wegen der besonderen Stoffwechselbedingungen naturgemäß stark unter Stress stehen (Nocek, 1996).

2.3.3 Ursache und Pathogenese

Bis heute ist die Ursache der DD noch nicht abschließend geklärt. Sicher ist jedoch, dass der Erkrankung ein multifaktorielles Geschehen zugrunde liegt, bei dem eine infektiöse Komponente Ausschlag gebend ist (Walker et al., 1995; Döpfer et al., 1997; Dirksen, 2006). Dementsprechend verläuft auch die Ausbreitung in der Herde ähnlich der einer Infektionserkrankung (Dirksen, 2006). Neben der infektiösen Komponente spielen aber auch Kuh-, Management- und Umweltfaktoren eine entscheidende Rolle (Rodríguez-Lainz et al., 1996 u. 1999; Argáez-Rodríguez et al., 1997; Somers et al., 2005; Holzhauer et al., 2006).

Risikofaktoren, welche die Entstehung der Krankheit begünstigen, wurden im Laufe der Zeit sehr viele beschrieben, von denen im Folgenden nur die wichtigsten benannt werden sollen (Rodríguez-Lainz et al., 1996 u. 1999; Read u. Walker, 1998; Wells et al., 1999; Dirksen, 2006).

Tabelle 2.4: Risikofaktoren für Dermatitis digitalis

Kuhfaktoren	- Färsen - frühe Laktation/Hochlaktation
Managementfaktoren	- kein/begrenzter Weidegang - unhygienische Stallverhältnisse/nasser Boden - schlechte Klauenhygiene - zu hoher Tierbesatz/zu wenige Liegeboxen - Fütterungsfehler - Zukauf
Umweltfaktoren	- viel Niederschlag bei Weidegang - langanhaltendes/überwiegend feuchtes Wetter

Der Verlauf der Erkrankung folgt immer dem gleichen Muster (Dirksen, 2006): Unabhängig davon, welche ätiologischen Faktoren ausschlaggebend sind, erscheint es wesentlich, dass die betroffene Hautpartie über längere Zeit einem feuchten und sauerstoffarmen Milieu ausgesetzt ist, bei dem sowohl direkte chemische Einflüsse als auch die sich unter solchen Bedingungen vermehrenden Bakterien eine keratolytische Wirkung auf die Dermis ausüben. Dies hat zur Folge, dass der Zusammenhalt des *Stratum corneum* zunehmend gelockert wird. Somit ist es den bakteriellen Erregern möglich, in die die Klaue umgebende Epidermis vorzudringen. Sie erreichen so nicht nur das *Stratum spinosum*, sondern schaffen es auch, die Basalmembran zu überwinden und bis ins *Stratum papillare* vorzudringen. Dieser Vorgang führt zur Hautirritation und zur Entzündung, die sich äußerlich sichtbar je nach Schweregrad in Form von Hyperämie, Parakeratose, Akantose bis hin zu serofibrinösen Ausschwüngen und einer granulomatösen oder gar ulzerativen Dermatitis zeigt. Die Dermatitis bleibt dabei scharf umgrenzt durch einen hyperplastischen weißlichen Wall und kann je nach Ausmaß eine Größe von mehreren Zentimetern erreichen.

Bei der Untersuchung von Abstrichen und Gewebeproben wurde eine Vielzahl von verschiedenen Bakterien gefunden, wobei in der Tiefe der Läsionen vor allem Spirochaeten dominieren, besonders *Treponema spp.* (Dirksen, 2006). Deshalb werden sie auch als der größte und vielleicht wichtigste infektiöse Auslöser der Dermatitis digitalis gesehen (Walker et al., 1995; Demirkan et al., 1999a; Schrank et al., 1999; Stamm et al., 2002). Hier soll nur eine kleine Auswahl der bis jetzt isolierten Bakterien genannt werden, um deren Vielzahl zu veranschaulichen. Die Auflistung erfolgt in alphabetischer Reihenfolge und widerspiegelt nicht die Häufigkeit des Auftretens der einzelnen Bakterien bei DD.

- *Bacteroides spp.* (Ohya et al., 1999)
- *Campylobacter spp.* (Ohya et al., 1999)
- *Fusobacterium spp.* (Ohya et al., 1999)
- *Peptococcus spp.* (Ohya et al., 1999)
- *Guggenheimella bovis* (Schlafer et al., 2008)
- *Treponema brenaborense* (Trott et al., 2003)
- *Treponema denticola* (Rodríguez-Lainz et al., 1996; Demirkan et al., 1998; Trott et al., 2003)
- *Treponema phagedenis* (Rodríguez-Lainz et al., 1996; Demirkan et al., 1998; Trott et al., 2003)

- *Treponema vincentii* (Rodríguez-Lainz et al., 1996; Demirkan et al., 1998; Trott et al., 2003)

Bei Kühen mit aktiven Läsionen lässt sich eine humorale Immunantwort gegen Spirochaeten nachweisen (Walker et al., 1997; Demirkan et al., 1999b; Wells et al., 1999; Trott et al., 2003), wobei die Antikörper mit der Zeit wieder abfallen (Dirksen, 2006).

Dermatitis digitalis ist somit eine der wichtigsten Lahmheitsursachen; sie ist für 20 % aller Lahmheitsfälle verantwortlich (Shearer u. Hernandez, 2000). Dieser hohe Wert ist nicht überraschend, wenn man bedenkt, dass zum Beispiel in den Niederlanden 91-100 % der Herden und innerhalb dieser 21-26 % der Tiere betroffen sind (Holzhauer et al., 2006). Insofern ist diese Krankheit auch von erheblicher ökonomischer Bedeutung. Denn allein eine betroffene Kuh bedeutet einen Verlust bzw. Kosten zwischen \$ 90 und \$ 130 pro Laktation (Esslemont u. Peeler, 1993; Shearer u. Hernandez, 2000). Geht man bei einer Herde mit 100 Kühen von einer Krankheitsinzidenz von 38 % aus, so entstehen dadurch ungefähr Kosten in Höhe von \$ 7.600 pro Jahr (Guard, 1999).

2.3.4 Symptome und Verlauf

DD kann in zwei verschiedenen Formen auftreten: akut oder chronisch. Abhängig davon und auch von der Schwere der Läsion zeigen sich auch die Symptome. In leichten Fällen ist dem betroffenen Tier nichts anzusehen. Es läuft nicht lahm und die betroffenen Klauen werden erst bei der Klauenpflege bemerkt (Dirksen, 2006). Ausgehend davon äußert sich die DD in verschiedenen Nuancen bis hin zur ausgeprägten Stützbeinlahmheit. So können erkrankte Tiere lediglich während des Stehens abwechselnd die infizierten Hintergliedmaßen entlasten oder in der Bewegung durch einen gespannten Gang auffallen (Dirksen, 2006). Je ausgeprägter die Lahmheit, desto weitreichendere Folgen zieht sie nach sich, da die Kühe aufgrund der Lahmheit vermehrt liegen und deshalb seltener zum Futtertisch gehen, um Nahrung aufzunehmen. Dies wiederum spiegelt sich in einer verminderten Milchleistung wieder und ist Auslöser für einen schlechten Ernährungszustand (Dirksen, 2006). Wird in diesem Stadium immer noch nichts unternommen, so kommt es auch zu schlechter Fruchtbarkeit und im ungünstigsten Fall zur Merzung des Tieres. Neuere Untersuchungen haben jedoch ergeben, dass lahme Kühe zwar weniger häufig zum Futtertisch gehen, dort jedoch pro Besuch eine größere Menge an Futter aufnehmen als nicht lahme Kühe (Rehage et al., 2013). Der Unterschied in der Futteraufnahme zwischen lahmen und nicht-lahmen Tieren ist also gering,

genau wie seine Auswirkungen.

Im Klauen- oder Melkstand werden nach Reinigung der Klauen runde oder ovale Herde sichtbar, die scharf abgegrenzt von einem grau-bräunlichen Belag bedeckt sind, der aufgrund der Tiefe der Läsion nach Ablösung zum Blutaustritt führt (Dirksen, 2006). Dazu kommt eine deutliche Schmerzreaktion auf Druck im betroffenen Bereich. Bei diesen Läsionen ist es sehr schwer, eine komplette Heilung zu erreichen, und selbst wenn es zur Heilung kommt, ist die Reinfektionsrate sehr hoch und ein erneutes Auftreten der Läsionen oft zu beobachten (Read u. Walker, 1998; Mumba et al., 1999).

2.3.5 Diagnose

Die Diagnose ist aufgrund der deutlichen Läsionen am Einzeltier einfach zu stellen; eine gezielte Anamnese gibt Auskunft über die Situation im Bestand (Dirksen, 2006). Es braucht dazu keine weiteren Hilfsmittel, wobei ein Klauenstand die Untersuchung erleichtert. Ist der nicht vorhanden, können die Hintergliedmaßen auch im Melkstand mit Hilfe einer guten Lichtquelle untersucht werden.

2.3.6 Differentialdiagnosen

Trotz der oft eindeutigen Läsionen an den Prädilektionsstellen gibt es laut Dirksen (2006) einige Differentialdiagnosen, die beachtet werden sollten:

- Dermatitis interdigitalis (aber vermutlich selbe Ätiologie)
- Ballenhornmazeration
- Zehenhautentzündung in Folge von Erd- oder Kotkrusten
- „Schlempemaue“
- Kron- bzw. Ballenphlegmone
- Pododermatitis septica
- Verätzung
- Verbrennung
- Erfrierung
- Bovine Virusdiarrhoe/Mucosal Disease
- Dermatophilose
- Stephanofilariose

- Trichophytie
- Räude
- ausgeprägter, erworbener Zinkmangel

2.3.7 Behandlung

Obwohl bereits viele Studien und Artikel zur Therapie der DD durchgeführt und veröffentlicht wurden, gibt es immer noch keine generelle Empfehlung für die ideale Therapie der Erkrankung (Koehorst, 2008). Denn die größte Hürde in der Therapie der DD liegt darin, einen ausreichenden Wirkspiegel des eingesetzten Antibiotikums in den tiefen Hautschichten zu erreichen, da sonst die Bakterien, die bis ins *Stratum papillare* vorgedrungen sind, nicht bekämpft werden können (Kamiloglu et al., 2002). Unbehandelt können die Läsionen Monate lang fortbestehen (im Durchschnitt dauert es bis zur Abheilung 70 Tage) (Somers et al., 2005; Losinger, 2006). Neben einem ausreichenden Wirkspiegel des Antibiotikums ist es entscheidend, zusätzlich zur Behandlung die prädisponierenden Faktoren zu beseitigen. Dazu gehört zum Beispiel die Verbesserung der Hygiene im Stall, die Optimierung der Liegebuchten sowie eine ausreichende Anzahl eben dieser, was bedeutet, dass keine Überbelegung herrschen darf. Außerdem sollte eine regelmäßige Klauenpflege selbstverständlich sein und betroffene Kühe müssen umgehend behandelt werden (Wells et al., 1999). Für die Behandlung selbst gibt es mehrere Möglichkeiten (Dirksen, 2006).

- Einzeltierbehandlung

1. Lokale antibakterielle Therapie

Die lokale Behandlung ist bei der DD die Therapie der Wahl. Sie ist sehr effektiv, aber zeitaufwendig. Verwendet werden können nach vorheriger Reinigung entweder Antibiotika (z.B. Chlor- oder Oxytetracyclin (bis 100 mg/ml), Lincomycin (0,6 mg/ml), Thiamphenicol (1,5 g/100 ml)) oder Antiseptika (z.B. Metakresolsulfonsäure-Formaldehyd-Polykondensat 36%ig, feinkristallines Kupfersulfat in weißer Vaseline, mit 10%iger Kupfersulfatlösung angerührte Sulfonamidpaste). Unabhängig vom Präparat sollte die Behandlung mehrmals wiederholt werden.

2. Chirurgische Behandlung

Die chirurgische Behandlung ist sehr zeitaufwendig, verbessert aber die Heilungschancen, wenn gleichzeitig eine lokale antibakterielle Therapie durchgeführt wird. Je nach Schweregrad kann eine radikale Totalexstirpation durchgeführt werden oder lediglich eine Kürretage.

3. Systemische antibakterielle Therapie

Diese Art der Behandlung ist bei der Therapie von DD umstritten, da es unterschiedliche Aussagen bezüglich ihrer Wirkung gibt. Da die lokale Therapie gute Erfolge erzielt, ist eine systemische Behandlung, welche häufig zu einer Wartezeit führt, nach Literaturangaben nicht gerechtfertigt (Dirksen, 2006). Verwendet werden könnten z.B. Procain-Penicillin, Ceftiofur oder Sulfonamide.

- Herdenbehandlung

Herdenbehandlung erfolgt immer mittels Klauenbad. Dabei sollte das Klauenbad mindestens 1,8 m lang und 15 cm tief sein; als Verweildauer werden 30-60 min angegeben. Die Anwendung kann je nach Angaben ein- bis zweimal pro Tag und das ein- oder mehrmals pro Woche (praktischerweise nach dem Melken) durchgeführt werden. Verwendet werden können die verschiedensten Substanzen. Zum Beispiel:

1. Oxytetracyclin (4-10 g/l) (Dirksen, 2006),
2. Lincomycin (150-350 mg/l) (Dirksen, 2006),
3. Lincomycin (83 mg/l) mit Spectinomycin (167 mg/l) (Dirksen, 2006),
4. Dimetridazol (1,25 g/l) (Dirksen, 2006),
5. Kupfersulfatlösung (2,5-10%ig): Wirkt bakteriostatisch durch die Reaktion von Cu^{2+} mit den Protein-Thiol-Gruppen der Zielbakterien (Laven u. Hunt, 2002)
6. Zinksulfatlösung (20%ig) (Dirksen, 2006),
7. Formaldehydlösung (1-2%ig): Reagiert mit Amino-, Carboxyl-, Sulfhydryl-Gruppen von Proteinen und führt so zu Konformationsänderungen in den Zielbakterien (Read u. Walker, 1998).

Für die Anwendung ist es wichtig zu wissen, dass sowohl Formalin, als auch Zink- und Kupfersulfat schädliche Effekte haben können. Alle Stoffe (außer Formalin) akkumulieren in der Umwelt und führen so zu Kontaminationen. Außerdem führen sie durch ihre toxischen Eigenschaften zu respiratorischen und konjunktivalen Irritationen (Collins u. Lineker, 2004; Heck u. Casanova, 2004; Salam u. El-Fadel, 2008; Nielsen u. Wolkoff, 2010).

Obwohl Klauenbäder in großen Herden und bei hoher Prävalenz eine leichtere Präventionsstrategie oder Behandlung ermöglichen, ist ihre Anwendung in der EU rechtlich nicht ganz einfach. So gibt es in der EU derzeit kein Arzneimittel, das

für die Behandlung der DD mittels Klauenbad eine Zulassung besitzt (Kleiminger, 2012). Sollen Klauenbäder unter Verwendung von Arzneimitteln angewandt werden, so muss der zuständige Tierarzt den Therapienotstand feststellen; dabei ist die gesamte Umwidnungskaskade zu berücksichtigen. Es darf nicht vergessen werden, dass dann die automatische Wartezeit von 28 Tagen auf alle essbaren Gewebe und sieben Tage auf Milch vorgeschrieben ist, was die Anwendung bei laktierenden Kühen uninteressant macht. Es gibt jedoch die Möglichkeit, dass der Tierarzt kupfersulfat- und zinkhaltige Klauenbäder zur Herdenprophylaxe verschreibt. In diesem Fall hat er die Möglichkeit, die Wartezeit für essbare Gewebe und Milch auf null Tage fest zu setzen (Kleiminger, 2012). Die ordnungsgemäße Entsorgung muss jedoch in jedem Fall gewährleistet sein. Klauenbäder, die Reinigungs- und Pflegemittel (also keine apothekenpflichtigen Stoffe) enthalten, sind in der EU erlaubt (Kleiminger, 2012). Aufgrund dieser momentan etwas unklaren rechtlichen Situation erscheint es besser, dem Klauenbad eine lokale Therapie vorzuziehen.

2.3.8 Prophylaxe

Aufgrund der Tatsache, dass DD ein multifaktorielles Geschehen ist, bleibt als entscheidender Punkt in der Prophylaxe die Entfernung sämtlicher prädisponierender Faktoren. Nur so kann die Inzidenz vermindert werden, da aufgrund der nicht anhaltenden Immunantwort der Erfolg von Impfungen fraglich ist (Dirksen, 2006).

Kapitel 3

Material und Methoden

3.1 Literatursuche

Um möglichst alle vorhandenen Studien zu erfassen, wurde die Literatursuche breit angelegt. So wurde zum einen in verschiedenen online-Datenbanken mit Hilfe passender Suchbegriffe gesucht. Zum anderen wurden deutschsprachige Zeitschriften per Hand nach dem Thema „Therapie der Dermatitis digitalis“ durchgesehen. Außerdem wurden die gefundenen Studien nach dem Schneeballprinzip geprüft. Das bedeutet, dass die Referenzlisten der gefundenen Studien im Hinblick auf noch unbekannte, aber möglicherweise relevante Studien durchgesehen wurden. Die Auswahl der Studien geschah anhand des Titels bzw. des Abstracts. Erst nach Abschluss der Literatursuche wurden die gefundenen Arbeiten komplett gelesen und bewertet, ob sie für die Teilnahme an einer Metaanalyse in Frage kommen.

Um die einzelnen Studien im Folgenden genau definieren zu können, sollen sie entsprechend dem Harvard-Zitiersystem benannt werden. Werden in einer Studie mehrere verschiedene Experimente durchgeführt, so sollen diese der Reihenfolge nach mit römischen Ziffern bezeichnet werden. Mehrere Datensätze aus einem Experiment sollen mit kleinen Buchstaben analog des Alphabets durchgezählt werden. Auf diese Art und Weise ist eine eindeutige Zuordnung und Identifizierung möglich.

3.1.1 Literatursuche in online-Datenbanken

Die Suche in den online-Datenbanken erfolgte über das Campus-Netz der Justus-Liebig-Universität Gießen. Dadurch war der Zugriff auf Studien der Portale PubMed, MEDPILOT, cabdirect und Google Scholar möglich.

PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) ist eine Einrichtung des *National Center for Biotechnology Information* (NCBI). Diese Literaturdatenbank umfasst ungefähr 19 Millionen Artikel aus bis zu 4.500 medizinischen Fachzeitschriften. In der Datenbank PubMed sind vor allem englischsprachige Artikel hinterlegt. Um die Suche zu vereinfachen und genauer zu gestalten, verwendet die Datenbank die Fachsystematik „*Medical Subject Headings*“, kurz MeSH. Sie ermöglicht eine zusätzliche Inhaltserschließung der Artikel und dadurch eine genauere Suche. So können Artikel mit ähnlichem Inhalt schneller gefunden werden. Eine weitere Hilfe bei der Suche, die nicht nur die Datenbank PubMed ermöglicht, sind die Booleschen Operatoren AND, OR und NOT. Mit ihnen können mehrere Suchbegriffe miteinander verbunden werden, um nach deren Schnittmenge (AND), Vereinigungsmenge (OR) oder Differenzmenge (NOT) zu suchen.

MEDPILOT (<http://www.medpilot.de/>) ist ein Projekt der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) und des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF). Die Datenbank wird von der Deutschen Zentralbibliothek für Medizin (ZB MED) und dem Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) betrieben. MEDPILOT ist eine online-Bibliothek deutschsprachiger Artikel für die Bereiche Medizin und Gesundheit. In dieser Datenbank bietet die Suche mit der Trunkierungsvariablen „*“ eine große Hilfe. Sie ermöglicht die Suche mit dem Wortstamm, sodass eine einzige Suchanfrage genügt, um alle möglichen Treffer zu Begriffen mit ein und demselben Wortstamm zu erhalten. Auf diese Art und Weise bleibt es dem Suchenden erspart, jede mögliche Wortkonstruktion eingeben zu müssen und Gefahr zu laufen, eine wichtige zu vergessen.

Cabdirect (<http://gateway.ovid.com/autologin.cgi>) ist eine Datenbank mit 8,8 Millionen Artikeln, von denen ungefähr 85.000 als Volltextversion zur Verfügung stehen. Die Abstracts der Artikel stehen zwar alle auf Englisch zur Verfügung, jedoch verfügt diese Datenbank über Artikel in 50 verschiedenen Sprachen. Ihre Themengebiete erstrecken sich von Agrarwirtschaft, Umwelt und Veterinärmedizin über angewandte Volkswirtschaft bis hin zur Lebensmittelwissenschaft und Ernährung.

Google Scholar (<http://scholar.google.de/>) ermöglicht im World Wide Web eine ganz allgemeine Suche nach wissenschaftlicher Literatur.

Die Begriffe, mit denen in den einzelnen Datenbanken nach Studien zur The-

rapie der bovinen Dermatitis digitalis gesucht wurde, sind im Folgenden aufgeführt:

PubMed

- ("dermatitis"[MeSH Terms] OR dermatitis[Text Word]) AND ("digitalis"[MeSH Terms] OR digitalis[Text Word]) AND (cattle"[MeSH Terms] OR cattle"[All Fields])
- "dermatitis/drug therapy"[Mesh Terms] AND (cattle"[MeSH Terms] OR kattle"[All Fields])
- dermatitis/veterinary[All Fields] AND (cattle"[MeSH Terms] OR cattle"[All Fields])
- "dermatitis/prevention and control"[Mesh Terms] AND (prevention and control"[Subheading] OR (prevention"[All Fields] AND control"[All Fields]) OR prevention and control"[All Fields] OR control"[All Fields] OR control groups"[MeSH Terms] OR (control"[All Fields] AND "groups"[All Fields]) OR control groups"[All Fields]) AND (cattle"[MeSH Terms] OR cattle"[All Fields])
- ((foot dermatoses"[MeSH Terms] OR (foot"[All Fields] AND "dermatoses"[All Fields]) OR foot dermatoses"[All Fields]) AND ("drug therapy"[MeSH Terms] OR ("drug"[All Fields] AND therapy"[All Fields]) OR "drug therapy"[All Fields] OR ("drug"[All Fields] AND therapies"[All Fields]) OR "drug therapies"[All Fields])) AND (cattle"[MeSH Terms] OR cattle"[All Fields])
- foot dermatoses/veterinary[All Fields] AND (cattle"[MeSH Terms] OR kattle"[All Fields])
- foot dermatoses/therapy"[Mesh Terms] AND (cattle"[MeSH Terms] OR kattle"[All Fields])
- "baths/veterinary"[Mesh Terms]
- "hoof and claw/drug effects"[Mesh Terms]

MEDPILOT

- dermatitis digital* AND cattle
- foot dermatoses AND cattle AND therapy
- baths AND cattle
- mortellaro*
- hairy footwart

- Erdbeerkrankheit
- Ballenfäule

Cabdirect

- digital dermatitis AND therapy
- mortellaro
- hairy footwart AND therapy
- footbath AND veterinary
- papillomatous digital dermatitis
- foot dermatoses AND veterinary
- foot dermatoses AND cattle

Google Scholar

- digital dermatitis
- digital dermatitis AND therapy
- hairy footwarts
- papillomatous digital dermatitis
- foot dermatoses AND cattle
- baths AND veterinary
- baths AND cattle
- Mortellaro
- Erdbeerkrankheit
- Ballenfäule
- Klauenbad

Um den Sucherfolg zu vergrößern, wurde zusätzlich in den einzelnen Datenbanken bei erfolgreicher Suche nach verwandten Artikeln sowie nach weiteren Artikeln der genannten Autoren gesucht.

3.1.2 Literatursuche in deutschsprachigen Fachzeitschriften

Neben der Suche in online-Datenbanken, die größtenteils englischsprachige Literatur zur Verfügung stellen, wurde per Hand in der Bibliothek der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München nach geeigneten Artikeln in deutschsprachigen Fachzeitschriften gesucht. Hierbei wurden die verschiedenen Zeitschriften ab dem Jahrgang 1974 per Hand durchgesehen. Eine Literatursuche erfolgte in folgenden Magazinen:

- Berliner und Münchner Tierärztliche Wochenschrift
- Der Praktische Tierarzt
- Monatshefte für Veterinärmedizin (Jahrgang 1974-1994, da diese Zeitschrift dann in der Tierärztlichen Umschau aufging)
- Schweizer Archiv für Tierheilkunde
- Tierärztliche Praxis
- Tierärztliche Umschau
- Wiener Tierärztliche Monatsschrift
- Zentralblatt für Veterinärmedizin Reihe B

3.1.3 Literatursuche nach dem Schneeballsystem

Schließlich wurden die Literaturangaben aller gefundenen Artikel noch durchsucht, um Artikel, die bis zu diesem Zeitpunkt und mit den oben genannten Methoden noch nicht gefunden wurden, zu ermitteln. Diese Artikel wurden dann mit genaueren Sucheingaben in den verschiedenen Datenbanken ausfindig gemacht. Artikel, die über die online-Datenbanken nicht zur Verfügung standen, wurden von der Bibliothek der Tierärztlichen Hochschule Hannover und dort über den Dokumentlieferdienst „subito“ erhalten.

3.2 Wahl des statistischen Modells

Die Effektstärken (ES) der einzelnen Studien wurden mit Hedges' g berechnet. Denn Hedges' g bringt einige Vorteile mit sich, welche die anderen Methoden zur Berechnung der ES nicht haben. Bei der Berechnung der Effektstärke mit Hedges' g ist es nicht zwingend notwendig, homogene Varianzen zu haben. Dazu kommt, dass durch die Verwendung der gepoolten Standardabweichungen unterschiedliche

Probandenzahlen in der Behandlungs- und Therapiegruppe in den Wert der ES mit einfließen. Ein weiterer Grund für die Entscheidung Hedges' g zu verwenden, liegt in der Möglichkeit der Korrektur für kleine Stichprobenumfänge. Diese Möglichkeit wurde in dieser Arbeit auch genutzt und der Wert von Hedges' g_{kor} wurde als ES herangezogen.

Als Modell für die eigentliche Durchführung der Metaanalyse wurde das „Random-effects“-Modell (REM) verwendet. Da es trotz möglicher Heterogenität zwischen den Studien anwendbar ist und durch die zusätzliche Berechnung der Inter-Studien-Varianz das Ergebnis dem wahren Wert näher kommt. Ein weiterer wichtiger Entscheidungsgrund für das REM ist, dass die einzelnen Studien bei der Berechnung automatisch gewichtet werden. Dadurch haben schwache Studien weniger Einfluss auf das Ergebnis als starke, sodass das Ergebnis wiederum dem wahren Wert näher kommt.

Bei der Durchführung der Metaanalyse wurde die Inter-Studien-Varianz t^2 nach den vier oben beschriebenen Möglichkeiten (Cochranes Varianzanalyse ANOVA (1954): $t^2(CA)$; DerSimonian und Laird (1986): $t^2(DL)$; DerSimonian und Kacker (2007): $t^2(CA2)$; DerSimonian und Kacker (2007): $t^2(DL2)$) berechnet. So konnten die daraus resultierenden vier Endergebnisse der Metaanalyse miteinander verglichen und bewertet werden.

Um am Ende mögliche Fehlerquellen ausschließen zu können und dem Ergebnis mehr Gewicht verleihen zu können, wurden sämtliche Verfahren zur Überprüfung des Metaanalysen-Ergebnisses eingesetzt und durchgeführt. So wurde mittels *Forest Plot* eine graphische Darstellung der Effektstärken aller Studien und deren Gesamteffektstärkenwert gemacht, um bildlich die bis dahin gewonnenen Ergebnisse darstellen und veranschaulichen zu können. Um eine Aussage über die Heterogenität treffen zu können, wurde eine Homogenitätsanalyse angefertigt. Zum Ausschluss von Publikationsfehlern wurden sowohl graphisch ein *Funnel Plot* dargestellt, als auch mathematisch der „Fail-Safe N“ berechnet. Abschließend wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Durch Herauslassen verschiedener Studien wurde deren Einfluss auf das Gesamtergebnis beurteilt. Nach Abarbeitung aller genannten Schritte sollte eine eindeutige Aussage und Wertung des Metaanalysen-Ergebnisses möglich sein.

3.3 Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien für die gefundenen Studien in eine der Metaanalysen waren folgende:

Es wurden nur Studien

- in deutscher oder englischer Sprache,
- ab 1974,
- die neben einer Behandlungsgruppe auch eine Kontrollgruppe ohne Behandlung, mit Placebo-Behandlung oder mit Behandlung durch eine Vergleichstherapie haben,
- deren Behandlung ausschließlich auf Dermatitis digitalis ausgerichtet ist und nicht gleichzeitig andere Erkrankungen behandelt,
- deren Angaben eine Berechnung der Effektstärke und die Durchführung des „Random-effects“-Modells ermöglichen,
- deren Gruppenzuteilung randomisiert stattgefunden hat und deren Durchführung verblindet war,

mit in die Metaanalysen aufgenommen.

Erfüllten die Studien diese Einschlusskriterien, mussten sie im Folgenden noch genauer auf ihr Studiendesign, die Vergleichbarkeit der Untersuchung, die Dauer der Studie, das verwendete Scoring-System, die Rasse der Studientiere und ähnliches geprüft werden, um feststellen zu können, wie aussagekräftig das aus ihnen berechnete Endergebnis ist.

Kapitel 4

Ergebnisse

4.1 Studienübersicht

Bei der beschriebenen Literatursuche konnten 123 Studien anhand ihres Titels und/oder Abstracts zum Thema „Therapie der bovinen Dermatitis digitalis“ gefunden werden. Die Literaturliste dieser Studien ist im Anhang A zu finden. Nachdem diese Studien durchgearbeitet waren, konnten davon 75 Studien als relevant für die Durchführung einer Metaanalyse eingestuft werden. Diese Arbeiten sind im Anhang B aufgeführt. Daneben gibt es im Anhang C eine Liste mit den Studien, die sich aufgrund mehrfacher Veröffentlichungen entsprechen. Um endgültig und genau zu klären, welche Studien sich tatsächlich für die Durchführung einer Metaanalyse eignen, wurden die bereits ausgewählten Studien auf die Erfüllung der geforderten Einschlusskriterien überprüft und die Ergebnisse in den Tabellen der folgenden Seiten dargestellt. Alle Studien erfüllen die ersten beiden geforderten Kriterien. Sie sind entweder in deutscher oder in englischer Sprache veröffentlicht und stammen alle aus dem Zeitraum ab 1974.

Anhand der Therapieart gibt es vier verschiedene Kategorien. Erstens die Behandlung der Dermatitis digitalis durch lokale Therapie, zweitens eine Behandlung mittels Klauenbad, drittens systemische Behandlung der Erkrankung und schließlich viertens die Impfung gegen Dermatitis digitalis. Wobei zu den letzteren beiden keine Metaanalysen durchgeführt werden konnten, da in beiden Fällen zu wenige Studien (nur vier bzw. fünf) vorhanden sind. Dazu kommt, dass in den einzelnen Studien unterschiedliche Wirkstoffe getestet werden, sodass eine Metaanalyse auch aus diesem Grund für die beiden Behandlungsmöglichkeiten nicht in Frage kommt. Aus diesem Grund befinden sich die Tabellen der klinischen Studien zur systemischen Behandlung der Dermatitis digitalis und zur Prophylaxe

der Erkrankung mittels Impfung im Anhang D.

In den Tabellen sind die Studien entsprechend dem Ampelsystem farblich gekennzeichnet, um bereits auf den ersten Blick zu erkennen, welche Studien die geforderten Einschlusskriterien am ehesten erfüllen. Bei genauerer Betrachtung wird schnell ersichtlich, dass nur die wenigsten Studien verblindet durchgeführt wurden. Deshalb ist die Durchführung einer Metaanalyse nur möglich, wenn dieses Kriterium gelockert wird und auch Studien mit nicht verblindetem Design zugelassen werden. Ähnlich verhält es sich mit der randomisierten Gruppeneinteilung. Werden diese Voraussetzungen zugunsten einiger Studien gelockert, muss dies jedoch in die Bewertung des Endergebnisses mit einfließen.

Mit dieser Einschränkung war es möglich Metaanalysen zur lokalen Behandlung und derjenigen mittels Klauenbad durchzuführen. Bei der lokalen Behandlung sind drei Metaanalysen berechenbar. Nämlich für die Behandlung mit Oxytetracyclin, Kupfersulfat und Lincomycin. Bei einer Klauenbadtherapie sind Metaanalysen für die Wirkstoffe Kupfersulfat und Formalin durchführbar. Studien, die dafür in Frage kommen und letztlich auch Teil einer der Metaanalysen sind, sind in den Tabellen ebenfalls kenntlich gemacht.

Die einzelnen Metaanalysen wurden im Folgenden zusammen mit den anschließenden Untersuchungen *Forest Plot*, Homogenitätsanalyse, *Funnel Plot*, „Fail-Safe N“ und Sensitivitätsanalyse nacheinander durchgeführt. Die jeweiligen Ausgangsdaten aus den herangezogenen Studien für die Berechnungen stehen in entsprechenden Tabellen im Anhang E.

Zum besseren Verständnis der nachfolgenden Tabellen, sollen die Abkürzungen und Zeichen kurz erläutert werden:

KG:	Kontrollgruppe	(✓):	teilweise vorhanden
rd.:	randomisiert	p:	p-Wert
vbl.:	verblindet	OR:	Odds Ratio
<i>n</i> :	Probandenzahl je Gruppe	I:	Inzidenz
Erg.:	Ergebnis je Gruppe	DI:	Dermatitis interdigitalis
✓:	vorhanden	HE:	Heel-horn erosion
⚡:	nicht vorhanden	H:	Interdigitalhyperplasie/Limax
✓*:	li. bzw. re. Klaue = Kontrollklaue		

Tabelle 4.1: Klinische Studien zur lokalen Behandlung der Dermatitis digitalis

Autor	nur DD	KG	rd.	vbl.	n/s	Erg.	Arzneimittel/Wirkstoff(e)	Besonderheiten
Britt u. McClure, 1998 I	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Oxytetracyclin, Jod, Alciide, HoofPro+ ^{®a} (Kupfersulfat, Schwefel)	
Moore et al., 2001	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Lincomycin, nicht-antimikrobielle Creme (Kupfersulfat, Peroxid)	mit Verband
Shearer u. Hernandez, 2000	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Oxytetracyclin, Victory ^{®b} (Kupfersulfat, Peroxid)	
Berry et al., 2010 Esch, 2004 I	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Lincomycin, Oxytetracyclin	mit Verband
Holzhauser et al., 2011	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Jodkomplex Intra Hoof-fit Gel ^{®c} (Kupfersulfat, Zink), Oxytetracyclin	z.T. mit Verband
Laven u. Hunt, 2001	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Lincomycin, Valnemulin	
Oelschlaegel et al., 2012	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Honig	z.T. mit Verband
Pospichal u. Kofler, 2003	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Oxytetracyclin, Protexin Hoof-Care ^d [®] (Kupfersulfat, Zink, organ. Säuren)	

^aSSI Corporation, Julesburg (USA)^bkeine Angaben vorhanden^cIntracare, Veghel (Niederlande)^dProbiotics International Ltd., Stoka sub Hamdon, Somerset (UK)

Tabelle 4.2: Fortsetzung I der Tabelle 4.1

Autor	nur DD	KG	rd.	vbl.	n/s	Erg.	Arzneimittel/Wirkstoff(e)	Besonderheiten
Toholj et al., 2012	✓	✓	✓	✓	✓	✓	<u>Kupfersulfat, Oxytetracyclin</u>	chirurgisch, z.T. mit Verband
Silva et al., 2005	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Miothtal-Pearson ^a (pflanzlich)	chirurgisch
Potter u. Burnell, 2010	✓	✓	(✓)	✓	✓	✓	<u>Kupfersulfat-Zink-Gel, Tylosin</u>	mit Verband
Relun et al., 2012	✓	✓	(✓)	✓	✓	✓	Intra Hoof-fit Liquid ^{®b} (Kupfersulfat, Zink)	
Manske et al., 2002 I	mit anderen, aber geteilt	✓*	(✓)	✓	✓	✓	<u>Glutaraldehyd, Oxytetracyclin</u>	mit Verband
Berry u. Maas, 1997 I	✓	✓	✓	✓	✓	✓	<u>Lincomycin, Oxytetracyclin,</u> nicht-antibiotisches Produkt	mit Verband
Esch, 2004 II	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Jodkomplex	mit Verband
Grönlund, 2007	✓	✓	✓	✓	✓	✓	<u>Oxytetracyclin, reacre[®]</u>	mit Verband
Hernandez u. Shearer, 2000	✓	✓	✓	✓	✓	✓	agricura ^c (biolog. Salbe) <u>Oxytetracyclin</u>	Ort der Läsion bestimmt Gruppe
Holzhauser et al., 2008a	✓	✓	✓	✓	✓	✓	<u>Oxytetracyclin</u> (nur im akuten Fall)	Fütterungseinfluss steht im Vordergrund
Komiloğlu et al., 2002	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Ceftiofur, <u>Oxytetracyclin,</u> Salzlösung	z.T. chirurgisch

^aMiothtal, Minertal, Sao Paulo (Brasilien)^bIntracare, Veghel (Niederlande)^cGeorg Fritzmeier GmbH & Co KG, Grosshelfendorf (Deutschland)

Tabelle 4.3: Fortsetzung II der Tabelle 4.1

Autor	nur DD	KG	rd.	vbl.	n's	Erg.	Arzneimittel/Wirkstoff(e)	Besonderheiten
Mumba et al., 1999	✓	✓		✓	✓	✓	<u>Oxytetracyclin</u>	
Read u. Walker, 1998	✓	✓		✓	✓	✓	Formalin, Hydrochlorid-säure, <u>Oxytetracyclin</u>	z.T. chirurgisch, z.T. mit Verband
Lopez-Benavides et al., 2011	✓	(✓)		✓	✓	✓	4Hooves ^{TM a} (quaternäre Ammoniumverbindungen)	
Cramer et al., 2011	✓	✓	✓	(✓)	✓	✓	Tetracyclinhydrochlorid	z.T. mit Verband
Stevančević et al., 2009	✓	✓		✓	✓	(✓ _p)	Chlortetracyclin, Formalin, Kupfersulfat, Peressigsäure, Zinksulfat	chirurgisch, mit Vaseline
Demirkan, 2004	mit DI, (versch. Gr.)	✓		(✓)	(✓)	(✓)	<u>Oxytetracyclin</u> , Salzlösung	z.T. chirurgisch, z.T. mit Klauenschuh
Blowey et al., 1998	✓	✓	✓	✓	(✓)	(✓)	Lincomycin	
Britt u. McClure, 1998 II	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Peressigsäure, Wasserstoffperoxid	
Hernandez et al., 1999	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Oxytetracyclin, Kupfer-sulfat, Wasserstoffperoxid	
Britt et al., 1996	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Oxytetracyclin, Kupfer-sulfat, Natriumchlorid	

^aDeLaval, Glinde (Deutschland)

Tabelle 4.4: Fortsetzung III der Tabelle 4.1

Autor	nur DD	KG	rd.	vbl.	<i>n/s</i>	Erg.	Arzneimittel/Wirkstoff(e)	Besonderheiten
Shahabaddin et al., 2007	✓	✓	✓	✓	✓		Lincomycin, Solka Hoof- gel ^{®a} (Kupfersulfat, Zink)	z.T. mit Verband, z.T. chirurgisch
Döpfer et al., 2008	✓	✓			✓		Hoofcare DA ^b (quaternäre Ammoniumverbindungen)	
Berry et al., 2012	✓	⚡			✓	✓	Lincomycin	mit Verband
Luginbühl u. Kollbrunner, 2000	✓	⚡			✓	✓	verschiedenes	chirurgisch, mit Verband
Nielsen et al., 2009	✓	⚡			✓	✓	Salicylsäure	mit Verband
Nishikawa u. Tauguchi, 2008	✓	⚡			✓	✓	Oxytetracyclin	mit Verband
Schrank u. Gruner, 1989	✓	⚡					verschiedenes	
van Amstel et al., 1995	✓	⚡			✓	✓	Oxytetracyclin	
Vermunt u. Hill, 2004	✓	⚡			✓	✓		chirurgisch mit Verband
Zibae et al., 2011	✓	⚡			✓	✓	Hoofsure Endurance ^c (organ. Säuren)	
Kofler, 1997	mit anderen	⚡			✓		Oxytetracyclin	
Brydl et al., 2004	✓	⚡					Pediline fuit ^d (Aluminiumsulfat, Glutaraldehyd, Kupfersulfat)	Behandlung in zwei Phasen
Cruz et al., 2001 I	✓	⚡			(✓)		Oxytetracyclin mit Formaldehyd	mit Verband

^aKanters Special Products B.V., Lieshout (Niederlande)^bDeLaval, Glinde (Deutschland)^cProvita Animal Health Naturally, Omagh (Nordirland)^dCID Lines, Ieper (Belgien)

Tabelle 4.5: Klinische Studien zur Behandlung der Dermatitis digitalis mittels Klauenbad

Autor	nur DD	KG	rd.	vbl.	n's	Erg.	Arzneimittel/Wirkstoff(e)	Besonderheiten
Thomsen et al., 2008	✓	✓ + ✓*	✓	✓	✓	(✓)	Hoofcare DA ^a (quaternäre Ammoniumverbindungen)	jeweils li bzw. re ohne Behandlung
Manske et al., 2002 II	✓	✓*	✓	✓	✓	✓	Kickstart 2 ^b (Peressigsäure), Virocid ^b (Glutaraldehyd)	
Markovich u. Constable, 2010	✓	✓	✓	✓	✓	✓	HoofPro+ ^{®c} (Kupfersulfat, Schwefel)	
Silva et al., 2005	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Accelerator ^{TM d}	
Teixeira et al., 2010 I	✓	✓	✓	✓	✓	✓	(nicht-antibiotisches Klauenbad ohne Kupfersulfat), Kupfersulfat	
Teixeira et al., 2010 II	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Natriumhypochlorid, Oxytetracyclin	
Relun et al., 2012	✓	✓	(✓)	✓	✓	✓	Dragonhyde ^e (Phenoxyethanol), Formalin	
	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Dragonhyde ^e (Phenoxyethanol), Kupfersulfat	
	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Intra Hoof-fit Bath ^{®f} (Kupfersulfat, Zink)	

^aDeLaval, Glinde (Deutschland)^bCID Lines, Ieper (Belgien)^cSSI Corporation, Julesburg (USA)^dkeine Angaben vorhanden^eT-HEXX Animal Health, Brunchburg (USA)^fIntracare, Veghel (Niederlande)

Tabelle 4.6: Fortsetzung I der Tabelle 4.5

Autor	nur DD	KG	rd.	vbl.	n's	Erg.	Arzneimittel/Wirkstoff(e)	Besonderheiten
Fiedler, 2004	✓	✓		✓	✓	✓	Kovex® Foam ^a (Wasserstoffperoxid, Peressigsäure)	
Holzhauser et al., 2012	✓	✓*		✓	✓	✓	Digiterm+ ^b (Kupfersulfat), Formalin	zusätzlich lokal Chlortetracyclin, wenn nötig
Janowicz et al., 2008	✓	✓*		✓	✓	✓	Hoofcare DA ^c (quaternäre Ammoniumverbindungen), Formalin	
O'Connell et al., 2011	✓	✓		✓	✓	✓	Kupfersulfat	
Speijers et al., 2010 I	✓	✓		✓	✓	✓	Kupfersulfat, Natriumchlorid, Salz	zusätzlich lokal
Speijers et al., 2010 II	✓	✓		✓	✓	✓	Kupfersulfat, Natriumchlorid, Salz	Chlortetracyclin, wenn nötig
Speijers et al., 2010 III	✓	✓		✓	✓	✓	Kupfersulfat, Natriumchlorid, Salz	zusätzlich lokal
Zemljic, 2007	✓	✓		✓	✓	✓	Kovex® Foam ^a (Wasserstoffperoxid, Peressigsäure)	Chlortetracyclin, wenn nötig

^aEcolab, Düsseldorf (Deutschland)^bkeine Angaben vorhanden^cDeLaval, Glinde (Deutschland)

Tabelle 4.7: Fortsetzung II der Tabelle 4.5

Autor	nur DD	KG	rd.	vbl.	n's	Erg.	Arzneimittel/Wirkstoff(e)	Besonderheiten
Logue et al., 2012	✓	✓*			✓	(✓ _p)	Kupfersulfat, Testmaterial	
Laven u. Proven, 2000	✓	(✓)			✓	(✓ _p)	Erythromycin	gleichzeitig lokal
Zemljic, 2004	✓	(✓)			✓	(✓)	Formaldehyd	Tetracyclin
Holzhauser et al., 2006a	✓	✓			✓	(✓ _{OR})	Multikomponenten-Lösung, Formalin, Natronkalk	
Laven, 2006	✓	✓		✓	✓		Erythromycin	
Laven u. Hunt, 2002a	✓	✓	✓	✓	✓		Erythromycin, Formalin, Kupfersulfat, Peressigsäure	
Nowronizan und Zareii, 1998	✓	✓	✓	✓	✓		Lincomycin	
Bergsten et al., 2006 II	mit HE,	✓	✓	✓	✓		Kovex [®] Foam ^a (Wasserstoffperoxid, Peressigsäure)	
Klaas et al., 2008	✓	✓			✓		Kupfersulfat	
Bergsten et al., 2006 I	mit HE, mit IH	✓*			✓		Kupfersulfat	
Relun et al., 2013	✓	✓			✓		Intra Hoof-fit Bath [®] und Intra Hoof-fit Liquid ^{®b} (Kupfersulfat, Zink)	
Gradle et al., 2002	✓	⚡			✓	✓	Victory ^{®c} (Kupfersulfat)	
Roztočil et al., 1988	✓	⚡			✓	✓	Formalin	

^aEcolab, Düsseldorf (Deutschland)^bIntracare, Veghel (Niederlande)^ckeine Angaben vorhanden

Tabelle 4.8: Fortsetzung III der Tabelle 4.5

Autor	nur DD	KG	rd.	vbl.	n's	Erg.	Arzneimittel/Wirkstoff(e)	Besonderheiten
Yeruham u. Perl, 1998	✓	4			✓	✓	Formalin, Natronlauge	
Altenbrunner-Martinek et al., 2007	mit DI	4			✓	✓	Kovex® Foam ^a (Wasserstoffperoxid, Peressigsäure)	
Janowic et al., 2004	mit anderen, aber geteilt	4			✓	✓	Double Action ^b (quaternäre Ammoniumverbindungen)	
Seymour et al., 2004	✓	4			✓	(✓)	Double Action ^b (quaternäre Ammoniumverbindungen)	
Zemljic, 2008	✓	4			✓	(✓ _I)	Kovex® Foam ^a (Wasserstoffperoxid, Peressigsäure), Kupfersulfat	gleichzeitig lokal Oxytetracyclin
Brydl et al., 2004	✓	4			✓		Pediline fuit ^c (Aluminiumsulfat, Glutaraldehyd, Kupfersulfat)	Behandlung in zwei Phasen
Cruz et al., 2001 II	✓	4			(✓)		Oxytetracyclin	
Blowey, 2004	✓	4					Kovex® Foam ^a (Wasserstoffperoxid, Peressigsäure)	
Bell et al., 2004	mit anderen				✓		verschiedenes	generell zu allg.

^aEcolab, Düsseldorf (Deutschland)^b= Hoofcare DA: DeLaval, Glinde (Deutschland)^cCID Lines, Ieper (Belgien)

4.2 Metaanalyse – lokale Behandlung mit Oxytetracyclin

4.2.1 Berechnung der Effektstärken und des Gesamtbehandlungseffektes

Für die Berechnungen im Rahmen einer Metaanalyse zur lokalen Behandlung der Dermatitis digitalis mit Oxytetracyclin konnten 14 Studien mit 22 Datensätzen gefunden werden, die den Anforderungen entsprechen, um in die Metaanalyse aufgenommen zu werden. Mit Hilfe der Daten aus diesen Studien konnte dann über den jeweiligen Mittelwert der Behandlungs- und Kontrollgruppe und über die Schätzung der Standardabweichung Hedges' g berechnet werden. Da jedoch eine Korrektur für kleine Stichprobenumfänge berücksichtigt werden sollte, wurde zusätzlich Hedges' g_{kor} berechnet, das im Folgenden als Effektstärke herangezogen wird. Die Tabelle der folgenden Seite zeigt die Ergebnisse der Berechnung:

Tabelle 4.9: Lokale Behandlung mit Oxytetracyclin: Effektstärken

Autor	\bar{x}_{BG}	s_{BG}^2	\bar{x}_{KG}	s_{KG}^2	$s_{gepoolt}$	g	g_{kor}
Britt u. McClure, 1998 Ia)	0,800	0,044	0,364	0,445	0,505	0,863	0,829
Britt u. McClure, 1998 Ib)	0,800	0,044	0,167	0,758	0,661	0,958	0,922
Britt u. McClure, 1998 Ic)	0,800	0,044	0,500	0,273	0,412	0,728	0,700
Shearer u. Hernandez, 2000	0,800	0,043	0,737	0,073	0,245	0,258	0,252
Berry et al., 2010	0,636	0,145	0,333	0,667	0,482	0,629	0,589
Holzhauer et al., 2011	0,580	0,179	0,915	0,007	0,300	-1,117	-1,112
Pospichal u. Kofler, 2003	0,962	0,002	0,962	0,002	0,039	0,000	0,000
Toholj et al., 2012 a)	0,553	0,206	0,324	0,471	0,575	0,398	0,394
Toholj et al., 2012 b)	0,861	0,020	0,548	0,211	0,329	0,952	0,941
Manske et al., 2002 I	0,870	0,018	0,333	0,455	0,556	0,965	0,954
Berry u. Maas, 1997 I	0,313	0,504	0,500	0,267	0,621	-0,302	-0,294
Grönlund, 2007	1,000	0,000	0,495	0,257	0,489	1,033	1,026
Hernandez u. Shearer, 2000 a1)	1,000	0,000	0,667	0,117	0,279	1,195	1,165
Hernandez u. Shearer, 2000 a2)	1,000	0,000	0,412	0,368	0,476	1,237	1,201
Hernandez u. Shearer, 2000 b1)	0,667	0,117	1,000	0,000	0,279	-1,195	-1,165
Hernandez u. Shearer, 2000 b2)	0,667	0,117	0,412	0,368	0,478	0,534	0,522
Hernandez u. Shearer, 2000 c1)	0,412	0,368	1,000	0,000	0,476	-1,237	-1,201
Hernandez u. Shearer, 2000 c2)	0,412	0,368	0,667	0,117	0,478	-0,534	-0,522
Kamiloglu et al., 2002	0,800	0,044	0,000	1,111	0,760	1,052	1,008
Mumba et al., 1999	0,818	0,036	0,429	0,381	0,407	0,957	0,912
Read u. Walker, 1998	1,000	0,000	1,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Demirkan, 2004	1,000	0,000	0,000	1,111	0,745	1,342	1,285

Die Werte der ES streuen von -1,201 bis 1,285, was die unterschiedlichen Ergebnisse der einzelnen Studien widerspiegelt. Diese Studien kamen also sowohl zu einem positiven Behandlungserfolg durch Oxytetracyclin, als auch zu einem negativen. Mit den Werten der einzelnen ES als Ausgangspunkt konnte nun die Berechnung der eigentlichen Metaanalysen-Ergebnisse stattfinden. Die einzelnen Rechenschritte und -ergebnisse für die vier Methoden zur Schätzung der Inter-Studien-Varianz sind in den folgenden Tabellen aufgeführt:

Tabelle 4.10: Lokale Behandlung mit Oxytetracyclin: Berechnung REM – CA

Autor	y_i	s_i^2	w_i
Britt u. McClure, 1998 Ia)	0,829	0,037	1,551
Britt u. McClure, 1998 Ib)	0,922	0,028	1,574
Britt u. McClure, 1998 Ic)	0,700	0,037	1,552
Shearer u. Hernandez, 2000	0,252	0,021	1,591
Berry et al., 2010	0,589	0,095	1,423
Holzhauer et al., 2011	-1,112	0,004	1,636
Pospichal u. Kofler, 2003	0,000	0,003	1,638
Toholj et al., 2012 a)	0,394	0,013	1,611
Toholj et al., 2012 b)	0,941	0,011	1,616
Manske et al., 2002 I	0,954	0,010	1,619
Berry u. Maas, 1997 I	-0,294	0,029	1,570
Grönlund, 2007	1,026	0,002	1,639
Hernandez u. Shearer, 2000 a1)	1,165	0,011	1,617
Hernandez u. Shearer, 2000 a2)	1,201	0,014	1,608
Hernandez u. Shearer, 2000 b1)	-1,165	0,011	1,617
Hernandez u. Shearer, 2000 b2)	0,522	0,025	1,581
Hernandez u. Shearer, 2000 c1)	-1,201	0,014	1,608
Hernandez u. Shearer, 2000 c2)	-0,522	0,025	1,581
Kamiloğlu et al., 2002	1,008	0,016	1,603
Mumba et al., 1999	0,912	0,049	1,524
Read u. Walker, 1998	0,000	0,000	1,646
Demirkan, 2004	1,285	0,000	1,646

Tabelle 4.11: Lokale Behandlung mit Oxytetracyclin: Berechnung REM – DL

Autor	y_i	s_i^2	w_{i0}	w_i
Britt u. McClure, 1998 Ia)	0,829	0,037	27,000	0,065
Britt u. McClure, 1998 Ib)	0,922	0,028	36,266	0,065
Britt u. McClure, 1998 Ic)	0,700	0,037	27,149	0,065
Shearer u. Hernandez, 2000	0,252	0,021	47,911	0,065
Berry et al., 2010	0,589	0,095	10,514	0,065
Holzhauer et al., 2011	-1,112	0,004	277,983	0,065
Pospichal u. Kofler, 2003	0,000	0,003	351,520	0,065
Toholj et al., 2012 a)	0,394	0,013	77,262	0,065
Toholj et al., 2012 b)	0,941	0,011	88,408	0,065
Manske et al., 2002 I	0,954	0,010	101,321	0,065
Berry u. Maas, 1997 I	-0,294	0,029	34,420	0,065
Grönlund, 2007	1,026	0,002	420,038	0,065
Hernandez u. Shearer, 2000 a1)	1,165	0,011	94,500	0,065
Hernandez u. Shearer, 2000 a2)	1,201	0,014	70,186	0,065
Hernandez u. Shearer, 2000 b1)	-1,165	0,011	94,500	0,065
Hernandez u. Shearer, 2000 b2)	0,522	0,025	40,274	0,065
Hernandez u. Shearer, 2000 c1)	-1,201	0,014	70,186	0,065
Hernandez u. Shearer, 2000 c2)	-0,522	0,025	40,274	0,065
Kamiloğlu et al., 2002	1,008	0,016	62,500	0,065
Mumba et al., 1999	0,912	0,049	20,615	0,065
Read u. Walker, 1998	0,000	0,000	0,000	0,065
Demirkan, 2004	1,285	0,000	0,000	0,065

Tabelle 4.12: Lokale Behandlung mit Oxytetracyclin: Berechnung REM – CA2

Autor	y_i	s_i^2	w_{iCA}	w_i
Britt u. McClure, 1998 Ia)	0,829	0,037	1,551	0,002
Britt u. McClure, 1998 Ib)	0,922	0,028	1,574	0,002
Britt u. McClure, 1998 Ic)	0,700	0,037	1,552	0,002
Shearer u. Hernandez, 2000	0,252	0,021	1,591	0,002
Berry et al., 2010	0,589	0,095	1,423	0,002
Holzhauer et al., 2011	-1,112	0,004	1,636	0,002
Pospichal u. Kofler, 2003	0,000	0,003	1,638	0,002
Toholj et al., 2012 a)	0,394	0,013	1,611	0,002
Toholj et al., 2012 b)	0,941	0,011	1,616	0,002
Manske et al., 2002 I	0,954	0,010	1,619	0,002
Berry u. Maas, 1997 I	-0,294	0,029	1,570	0,002
Grönlund, 2007	1,026	0,002	1,639	0,002
Hernandez u. Shearer, 2000 a1)	1,165	0,011	1,617	0,002
Hernandez u. Shearer, 2000 a2)	1,201	0,014	1,608	0,002
Hernandez u. Shearer, 2000 b1)	-1,165	0,011	1,617	0,002
Hernandez u. Shearer, 2000 b2)	0,522	0,025	1,581	0,002
Hernandez u. Shearer, 2000 c1)	-1,201	0,014	1,608	0,002
Hernandez u. Shearer, 2000 c2)	-0,522	0,025	1,581	0,002
Kamiloğlu et al., 2002	1,008	0,016	1,603	0,002
Mumba et al., 1999	0,912	0,049	1,524	0,002
Read u. Walker, 1998	0,000	0,000	1,646	0,002
Demirkan, 2004	1,285	0,000	1,646	0,002

Tabelle 4.13: Lokale Behandlung mit Oxytetracyclin: Berechnung REM – DL2

Autor	y_i	s_i^2	w_{iDL}	w_i
Britt u. McClure, 1998 Ia)	0,829	0,037	0,002	0,069
Britt u. McClure, 1998 Ib)	0,922	0,028	0,002	0,069
Britt u. McClure, 1998 Ic)	0,700	0,037	0,002	0,069
Shearer u. Hernandez, 2000	0,252	0,021	0,001	0,069
Berry et al., 2010	0,589	0,095	0,006	0,069
Holzhauer et al., 2011	-1,112	0,004	0,000	0,069
Pospichal u. Kofler, 2003	0,000	0,003	0,000	0,069
Toholj et al., 2012 a)	0,394	0,013	0,001	0,069
Toholj et al., 2012 b)	0,941	0,011	0,001	0,069
Manske et al., 2002 I	0,954	0,010	0,001	0,069
Berry u. Maas, 1997 I	-0,294	0,029	0,002	0,069
Grönlund, 2007	1,026	0,002	0,000	0,069
Hernandez u. Shearer, 2000 a1)	1,165	0,011	0,001	0,069
Hernandez u. Shearer, 2000 a2)	1,201	0,014	0,001	0,069
Hernandez u. Shearer, 2000 b1)	-1,165	0,011	0,001	0,069
Hernandez u. Shearer, 2000 b2)	0,522	0,025	0,002	0,069
Hernandez u. Shearer, 2000 c1)	-1,201	0,014	0,001	0,069
Hernandez u. Shearer, 2000 c2)	-0,522	0,025	0,002	0,069
Kamiloğlu et al., 2002	1,008	0,016	0,001	0,069
Mumba et al., 1999	0,912	0,049	0,003	0,069
Read u. Walker, 1998	0,000	0,000	0,000	0,069
Demirkan, 2004	1,285	0,000	0,000	0,069

Mit den Daten der Tabellen ergeben sich die Werte der unterschiedlichen Inter-Studien-Varianzen t^2 :

- $t^2(CA) = 0,608$ ($y_A = 0,382$)
- $t^2(DL) = 15,275$ ($y_w(0) = 0,249$)
- $t^2(CA2) = 462,455$
- $t^2(DL2) = 14,477$

Aus den Werten der Inter-Studien-Varianzen lassen sich noch keine Schlüsse ziehen. Auch die großen Differenzen zwischen den einzelnen Ergebnissen für t^2 haben keinen Aussagewert. Dafür müssen erst der Gesamtbehandlungseffekt m_w und der dazugehörige Standardfehler $s.e.(m_w)$ zu den verschiedenen Inter-Studien-Varianzen berechnet werden. Diese Ergebnisse sind im Folgenden aufgelistet:

- $m_w(CA) = 0,379$ mit $s.e.(m_w(CA)) = 0,169$
- $m_w(DL) = 0,382$ mit $s.e.(m_w(DL)) = 0,834$
- $m_w(CA2) = 0,382$ mit $s.e.(m_w(CA2)) = 4,585$
- $m_w(DL2) = 0,382$ mit $s.e.(m_w(DL2)) = 0,812$

Die Werte für m_w entsprechen sich bei den Berechnungen nach DL, nach CA2 und nach DL2. $m_w(CA)$ ergibt einen Wert, der lediglich um 0,003 darunter liegt. Ein sehr großer Unterschied fällt erst bei den Werten der Standardfehler auf. Nach der Berechnung nach CA ist das Ergebnis der vorangegangenen Metaanalyse ziemlich genau, wobei diese Beobachtung sowohl durch die Berechnung nach DL, als auch nach DL2 nicht bestätigt wird. Beide Methoden schätzen die Ungenauigkeit größer ein. Dies wird bei der Berechnung nach CA2 sogar noch deutlicher, da hier der Standardfehler wesentlich größer ausfällt.

4.2.2 Forest Plot

Der nachfolgende *Forest Plot* dieser Metaanalyse zeigt deutlich die große Streuung der einzelnen Studienergebnisse. Es gibt sowohl Studien mit negativem Ergebnis, als auch solche mit positivem. Letztere überwiegen deutlich. Trotzdem sind auch hier die Werte der einzelnen Studien sehr unterschiedlich, genau wie die Größe der dazugehörigen Konfidenzintervalle. Der Wert der Effektstärke aller Studien liegt im positiven Bereich und bestätigt damit graphisch die Wirkung von Oxytetracyclin bei der lokalen Therapie der Dermatitis digitalis.

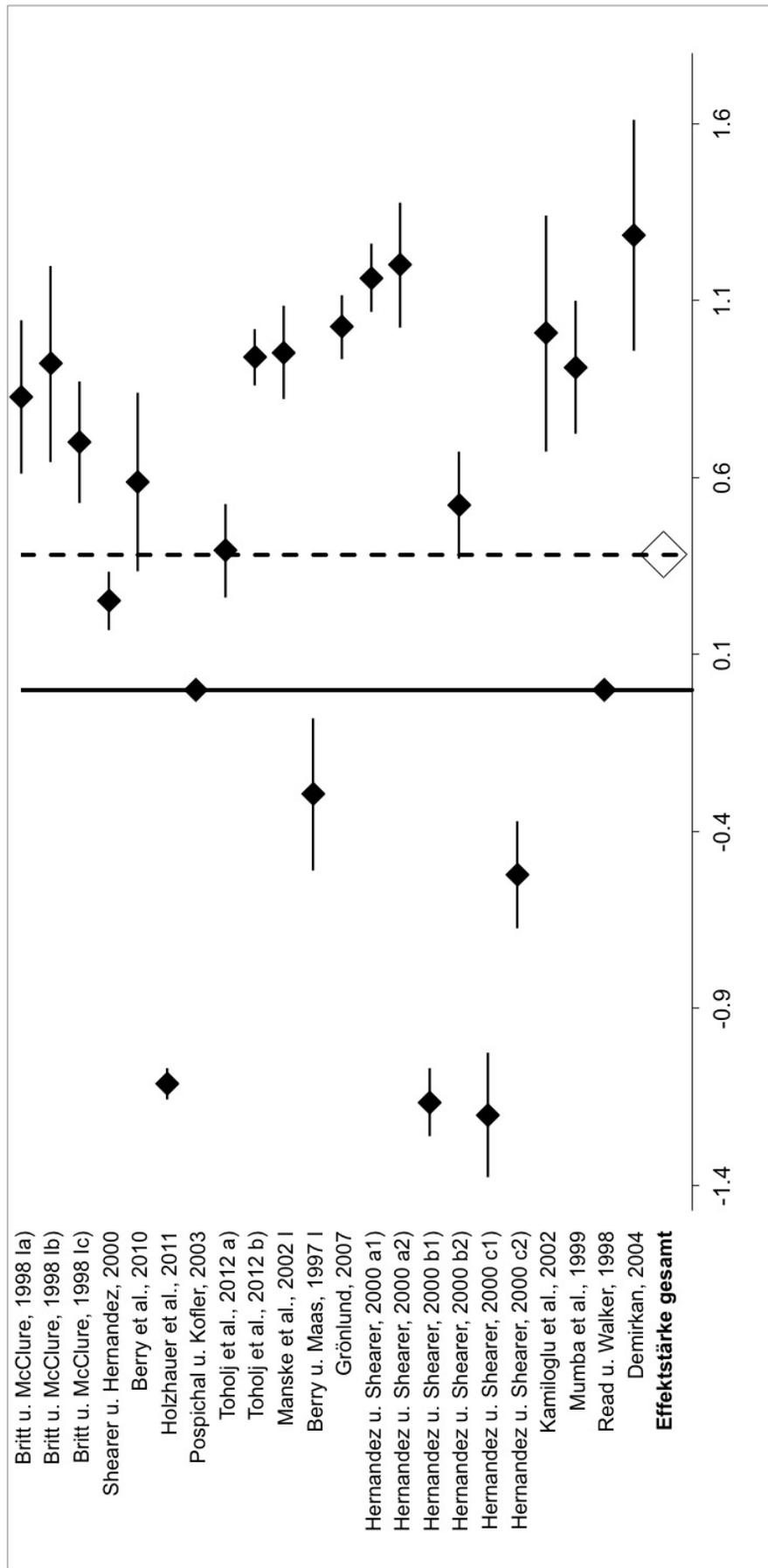
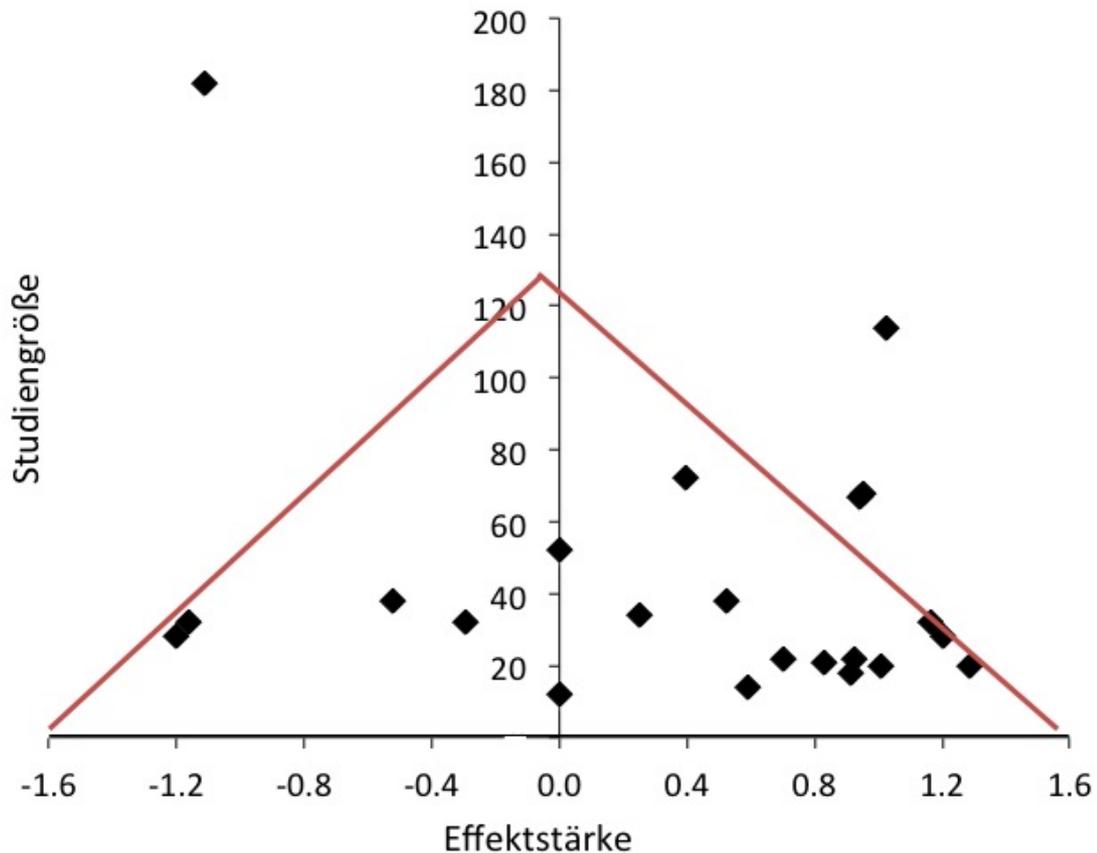


Abbildung 4.1: Lokale Behandlung mit Oxytetracyclin: Forest Plot

4.2.3 Homogenitätsanalyse

Je nachdem welche Formel man anwendet, ergibt sich der Wert 1.475 für Q und 1.462 für Q^* . Also zwei Werte, die sich nicht sehr voneinander unterscheiden. Die Chi-Quadratverteilung ergibt für $Q_{krit} = \chi^2(0,95;21) = 32,67$. Hier ist also deutlich Q bzw. Q^* sind größer als Q_{krit} . Das erlaubt die Schlussfolgerung, dass bei dieser Metaanalyse keine Homogenität vorliegt.

Diese Tatsache verwundert nicht, betrachtet man sich die Designs der einzelnen Studien genauer. So werden die Untersuchungen nicht bei allen Studien an der Rasse Holstein Friesian durchgeführt (Kamiloğlu et al., 2002; Manske et al., 2002 I; Pospichal u. Kofler, 2003; Grönlund, 2007). Dazu kommt, dass zwei Studien (Mumba et al., 1999; Manske et al., 2002 I) nicht in einem Laufstall durchgeführt wurden und somit von anderen Umweltverhältnissen ausgegangen werden kann. Diese Parameter fallen jedoch nicht so sehr ins Gewicht wie die Unterschiede im Behandlungsprotokoll. So reicht in den vorliegenden Studien der Beobachtungszeitraum von 21 bis hin zu 90 Tagen. Ein Teil der Studien arbeitet bei der Behandlung mit Verband, der andere Teil nicht. Durch den Verband entsteht eine längere Einwirkdauer des Therapeutikums und das betroffene Hautareal ist zusätzlich geschützt, was unterschiedliche Voraussetzungen schafft. Der gravierendste Unterschied liegt jedoch in der Häufigkeit und dem Intervall der Behandlung an sich. Viele Studien untersuchen den Erfolg einer einmaligen Behandlung (Read u. Walker, 1998; Berry u. Maas, 1999 I; Pospichal u. Kofler, 2003 (außer in schweren Fällen); Berry et al., 2010; Toholj et al., 2012 b)). Doch einige behandeln ihre Probanden auch zwei oder meist dreimal (Mumba et al., 1999; Kamiloğlu et al., 2002; Manske et al., 2002 I; Pospichal u. Kofler, 2003 (in schweren Fällen); Grönlund, 2007; Holzhauer et al., 2011). Die größten Abweichungen davon finden sich zum einen bei Hernandez und Shearer (2000). Diese haben ein ganz eigenes Behandlungsprotokoll, in dem sie ihre Probanden einmal täglich über fünf Tage behandeln, dann zwei Tage aussetzen, um noch einmal drei Tage lang einmal täglich zu behandeln. Zum anderen bei Britt und McClure (1998 I), die zweimal täglich über einen Zeitraum von 21 Tagen behandeln und dazu noch – im Gegensatz zu allen anderen Autoren – die Klauen vor der Behandlung mit Wasser reinigen. Bei diesen zum Teil erheblichen Unterschieden in den Designs der zugrundeliegenden Studien ist es offensichtlich, dass keine Homogenität vorliegen kann.

4.2.4 *Funnel Plot* und „Fail-Safe N“Abbildung 4.2: Lokale Behandlung mit Oxytetracyclin: *Funnel Plot*

Der *Funnel Plot* mit den 22 Datensätzen der zugrundeliegenden Metaanalyse zeigt, abgesehen von vier Ausreißern (Manske et al., 2002 I; Grönlund, 2007; Holzhauser et al., 2011; Toholj et al., 2012 b)), annähernd die Form eines umgedrehten Trichters. Es fehlt zwar die Spitze des Trichters, jedoch die breite Streuung der Studien mit kleinen Stichprobengrößen ist deutlich sichtbar. Das Fehlen der Spitze kann aber dadurch erklärt werden, dass Studien mit großen Stichprobengrößen schlichtweg fehlen, wie es bei Studien der Veterinärmedizin aus vielerlei Gründen öfter der Fall ist.

Da die graphische Darstellung zu ungenau für eine sichere Aussage ist, soll die Abwesenheit von Publikationsfehlern zusätzlich durch die Berechnung des „Fail-Safe N“ geprüft werden. Bei dieser Metaanalyse ergibt sich für k_{Fail} ein Wert von 21. Als Grenzwert berechnet sich nach der Formel $5k + 10$ der Wert 120. Dieser Wert ist eindeutig größer als 21, weshalb ein Publikationsfehler bei dieser

Metaanalyse ausgeschlossen werden kann. Somit entsprechen sich die Ergebnisse der Graphik und die der Berechnung.

4.2.5 Sensitivitätsanalysen

Werden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse (siehe Tabelle 4.14) miteinander verglichen, so fällt auf, dass sich die Werte nach den Berechnungen von DL, CA2 und DL2 entsprechen. Die Werte nach der Berechnung von CA weichen davon ab, jedoch nur in geringem Maß. Es fällt auch auf, dass die einzelnen Werte, trotz Herauslassen jeweils einer Studie, nur gering vom entsprechenden Wert der Metaanalyse abweichen. Die Differenzen betragen lediglich Werte erst ab der zweiten Stelle nach dem Komma. Dies macht deutlich, dass keine der Studien das Ergebnis der Metaanalyse besonders stark beeinflusst und damit auch nicht in der Lage ist, den Wert des Endergebnisses zu verfälschen.

Tabelle 4.14: Lokale Behandlung mit Oxytetracyclin: Sensitivitätsanalysen

Analyse jeweils ohne	$m_w(CA)$	$m_w(DL)$	$m_w(CA2)$	$m_w(DL2)$
Britt u. McClure, 1998 Ia)	0,358	0,361	0,361	0,361
Britt u. McClure, 1998 Ib)	0,353	0,356	0,356	0,356
Britt u. McClure, 1998 Ic)	0,364	0,367	0,367	0,367
Shearer u. Hernandez, 2000	0,385	0,388	0,388	0,388
Berry et al., 2010	0,370	0,372	0,372	0,372
Holzhauer et al., 2011	0,452	0,453	0,453	0,453
Pospichal u. Kofler, 2003	0,397	0,400	0,400	0,400
Toholj et al., 2012 a)	0,378	0,381	0,381	0,381
Toholj et al., 2012 b)	0,352	0,355	0,355	0,355
Manske et al., 2002 I	0,351	0,355	0,355	0,355
Berry u. Maas, 1997 I	0,410	0,414	0,414	0,414
Grnlund, 2007	0,347	0,351	0,351	0,351
Hernandez u. Shearer, 2000 a1)	0,341	0,345	0,345	0,345
Hernandez u. Shearer, 2000 a2)	0,339	0,343	0,343	0,343
Hernandez u. Shearer, 2000 b1)	0,454	0,456	0,456	0,456
Hernandez u. Shearer, 2000 b2)	0,372	0,375	0,375	0,375
Hernandez u. Shearer, 2000 c1)	0,455	0,457	0,457	0,457
Hernandez u. Shearer, 2000 c2)	0,421	0,425	0,425	0,425
Kamiloglu et al., 2002	0,349	0,352	0,352	0,352
Mumba et al., 1999	0,355	0,357	0,357	0,357
Read u. Walker, 1998	0,398	0,400	0,400	0,400
Demirkan, 2004	0,334	0,339	0,339	0,339

4.3 Metaanalyse – lokale Behandlung mit Kupfersulfat

4.3.1 Berechnung der Effektstärken und des Gesamtbehandlungseffektes

Für die Berechnung einer Metaanalyse zur lokalen Behandlung der Dermatitis digitalis mit Kupfersulfat wurden zwar nur acht Studien gefunden, die den Anforderungen entsprechen, doch aus diesen Studien konnten dreizehn Datensätze gewonnen werden. Es konnten mehr Datensätze als Studien verwendet werden, da in drei Studien (Britt u. McClure, 1998 I; Shearer u. Hernandez, 2000; Toholj et al., 2012) mehrere Versuchsreihen neben- bzw. nacheinander durchgeführt wurden und so die Daten der einzelnen Versuche auch einzeln verwendet werden können. Aus diesen Daten wird nun analog zur vorherigen Metaanalyse Hedges' g_{kor} als Effektstärke berechnet. Die Ergebnisse dazu befinden sich in der nachstehenden Tabelle:

Tabelle 4.15: Lokale Behandlung mit Kupfersulfat: Effektstärken

Autor	\bar{x}_{BG}	s_{BG}^2	\bar{x}_{KG}	s_{KG}^2	$s_{gepoolt}$	g	g_{kor}
Britt u. McClure, 1998 Ia)	0,500	0,273	0,800	0,044	0,412	-0,728	-0,700
Britt u. McClure, 1998 Ib)	0,500	0,273	0,364	0,445	0,596	0,229	0,221
Britt u. McClure, 1998 Ic)	0,500	0,273	0,167	0,758	0,718	0,464	0,448
Moore et al., 2001	0,273	0,545	0,313	0,488	0,719	-0,055	-0,055
Shearer u. Hernandez, 2000 a)	0,737	0,073	0,800	0,043	0,245	-0,258	-0,252
Shearer u. Hernandez, 2000 b)	0,667	0,119	0,800	0,043	0,285	-0,469	-0,456
Shearer u. Hernandez, 2000 c)	0,438	0,338	0,800	0,043	0,442	-0,820	-0,799
Holzhauer et al., 2011	0,915	0,007	0,580	0,179	0,300	1,117	1,112
Pospichal u. Kofler, 2003	0,962	0,002	0,962	0,002	0,039	0,000	0,000
Toholj et al., 2012 a)	0,324	0,471	0,553	0,206	0,575	-0,398	-0,394
Toholj et al., 2012 b)	0,548	0,211	0,861	0,020	0,329	-0,952	-0,941
Potter u. Burnell, 2010	0,100	0,853	0,238	0,610	0,853	-0,162	-0,159
Relun et al., 2012	0,950	0,003	0,840	0,025	0,123	0,888	0,887

Die ES erstrecken sich über einen Bereich von -0,941 bis 1,112, wodurch die unterschiedlichen Ergebnisse der einzelnen Studien erkennbar werden. Ausgehend von diesen Werten konnte nun im nächsten Schritt die eigentliche Metaanalyse durchgeführt werden. Auch bei dieser Metaanalyse wurden die verschiedenen Modelle durchgerechnet. Die Werte dazu stehen in den anschließenden Tabellen:

Tabelle 4.16: Lokale Behandlung mit Kupfersulfat: Berechnung REM – CA

Autor	y_i	s_i^2	w_i
Britt u. McClure, 1998 Ia)	-0,700	0,037	2,464
Britt u. McClure, 1998 Ib)	0,221	0,042	2,433
Britt u. McClure, 1998 Ic)	0,448	0,032	2,491
Moore et al., 2001	-0,055	0,013	2,619
Shearer u. Hernandez, 2000 a)	-0,252	0,021	2,564
Shearer u. Hernandez, 2000 b)	-0,456	0,025	2,534
Shearer u. Hernandez, 2000 c)	-0,799	0,026	2,531
Holzhauer et al., 2011	1,112	0,004	2,683
Pospichal u. Kofler, 2003	0,000	0,003	2,689
Toholj et al., 2012 a)	-0,394	0,013	2,618
Toholj et al., 2012 b)	-0,941	0,011	2,629
Potter u. Burnell, 2010	-0,159	0,013	2,616
Relun et al., 2012	0,887	0,000	2,708

Tabelle 4.17: Lokale Behandlung mit Kupfersulfat: Berechnung REM – DL

Autor	y_i	s_i^2	w_{i0}	w_i
Britt u. McClure, 1998 Ia)	-0,700	0,037	27,149	0,023
Britt u. McClure, 1998 Ib)	0,221	0,042	23,883	0,023
Britt u. McClure, 1998 Ic)	0,448	0,032	30,857	0,023
Moore et al., 2001	-0,055	0,013	78,589	0,023
Shearer u. Hernandez, 2000 a)	-0,252	0,021	47,911	0,023
Shearer u. Hernandez, 2000 b)	-0,456	0,025	39,244	0,023
Shearer u. Hernandez, 2000 c)	-0,799	0,026	38,391	0,023
Holzhauer et al., 2011	1,112	0,004	277,983	0,023
Pospichal u. Kofler, 2003	0,000	0,003	351,520	0,023
Toholj et al., 2012 a)	-0,394	0,013	77,262	0,023
Toholj et al., 2012 b)	-0,941	0,011	88,408	0,023
Potter u. Burnell, 2010	-0,159	0,013	76,113	0,023
Relun et al., 2012	0,887	0,000	5336,943	0,023

Tabelle 4.18: Lokale Behandlung mit Kupfersulfat: Berechnung REM – CA2

Autor	y_i	s_i^2	w_{iCA}	w_i
Britt u. McClure, 1998 Ia)	-0,700	0,037	2,464	0,198
Britt u. McClure, 1998 Ib)	0,221	0,042	2,433	0,198
Britt u. McClure, 1998 Ic)	0,448	0,032	2,491	0,198
Moore et al., 2001	-0,055	0,013	2,619	0,199
Shearer u. Hernandez, 2000 a)	-0,252	0,021	2,564	0,198
Shearer u. Hernandez, 2000 b)	-0,456	0,025	2,534	0,198
Shearer u. Hernandez, 2000 c)	-0,799	0,026	2,531	0,198
Holzhauer et al., 2011	1,112	0,004	2,683	0,199
Pospichal u. Kofler, 2003	0,000	0,003	2,689	0,199
Toholj et al., 2012 a)	-0,394	0,013	2,618	0,199
Toholj et al., 2012 b)	-0,941	0,011	2,629	0,199
Potter u. Burnell, 2010	-0,159	0,013	2,616	0,199
Relun et al., 2012	0,887	0,000	2,708	0,199

Tabelle 4.19: Lokale Behandlung mit Kupfersulfat: Berechnung REM – DL2

Autor	y_i	s_i^2	w_{iDL}	w_i
Britt u. McClure, 1998 Ia)	-0,700	0,037	0,023	0,698
Britt u. McClure, 1998 Ib)	0,221	0,042	0,023	0,695
Britt u. McClure, 1998 Ic)	0,448	0,032	0,023	0,700
Moore et al., 2001	-0,055	0,013	0,023	0,710
Shearer u. Hernandez, 2000 a)	-0,252	0,021	0,023	0,705
Shearer u. Hernandez, 2000 b)	-0,456	0,025	0,023	0,703
Shearer u. Hernandez, 2000 c)	-0,799	0,026	0,023	0,703
Holzhauer et al., 2011	1,112	0,004	0,023	0,714
Pospichal u. Kofler, 2003	0,000	0,003	0,023	0,715
Toholj et al., 2012 a)	-0,394	0,013	0,023	0,709
Toholj et al., 2012 b)	-0,941	0,011	0,023	0,710
Potter u. Burnell, 2010	-0,159	0,013	0,023	0,709
Relun et al., 2012	0,887	0,000	0,023	0,716

Mit Hilfe dieser Zahlen ergeben sich die unterschiedlichen Inter-Studien-Varianzen t^2 :

- $t^2(CA) = 0,369$ ($y_A = -0,084$)
- $t^2(DL) = 42,707$ ($y_w(0) = 0,747$)
- $t^2(CA2) = 5,021$
- $t^2(DL2) = 1,397$

Ausgehend von den verschiedenen Inter-Studien-Varianzen lassen sich die entsprechenden Gesamtbehandlungseffekte m_w und die dazugehörige Standardfehler $s.e.(m_w)$ berechnen:

- $m_w(CA) = -0,077$ mit $s.e.(m_w(CA)) = 0,173$
- $m_w(DL) = -0,084$ mit $s.e.(m_w(DL)) = 1,813$
- $m_w(CA2) = -0,083$ mit $s.e.(m_w(CA2)) = 0,623$
- $m_w(DL2) = -0,082$ mit $s.e.(m_w(DL2)) = 0,330$

Bei dieser Metaanalyse ergeben sich für die einzelnen Modellen unterschiedliche Werte. Jedoch sind die Unterschiede nur sehr gering (0,001-0,007). Im Gegensatz dazu schwanken die Werte der Standardabweichungen stärker. Diesen zu folge ist der Wert der Berechnung nach CA (der niedrigste Wert) am sichersten, der höchste Wert hingegen (Berechnung nach DL) am unsichersten. Die beiden anderen Werte liegen wie zu erwarten dazwischen.

4.3.2 Forest Plot

Der *Forest Plot* dieser Metaanalyse zeigt eine große Streuung der Studienergebnisse. Neben einer Studie, in der sich kein Effekt einer lokalen Behandlung mit Kupfersulfat erkennen lässt (Nulllinie), gibt es nur vier Studien, die einen positiven Therapieeffekt beobachten. Zwei davon erzielen sogar verhältnismäßig hohe Werte. Bei genau diesen beiden sind auch die Konfidenzintervalle auffallend klein, was eine relativ genaue Berechnung des Effektes widerspiegelt. Alle anderen Studien liegen dagegen im negativen Bereich, genau wie der gepoolte Gesamteffekt.

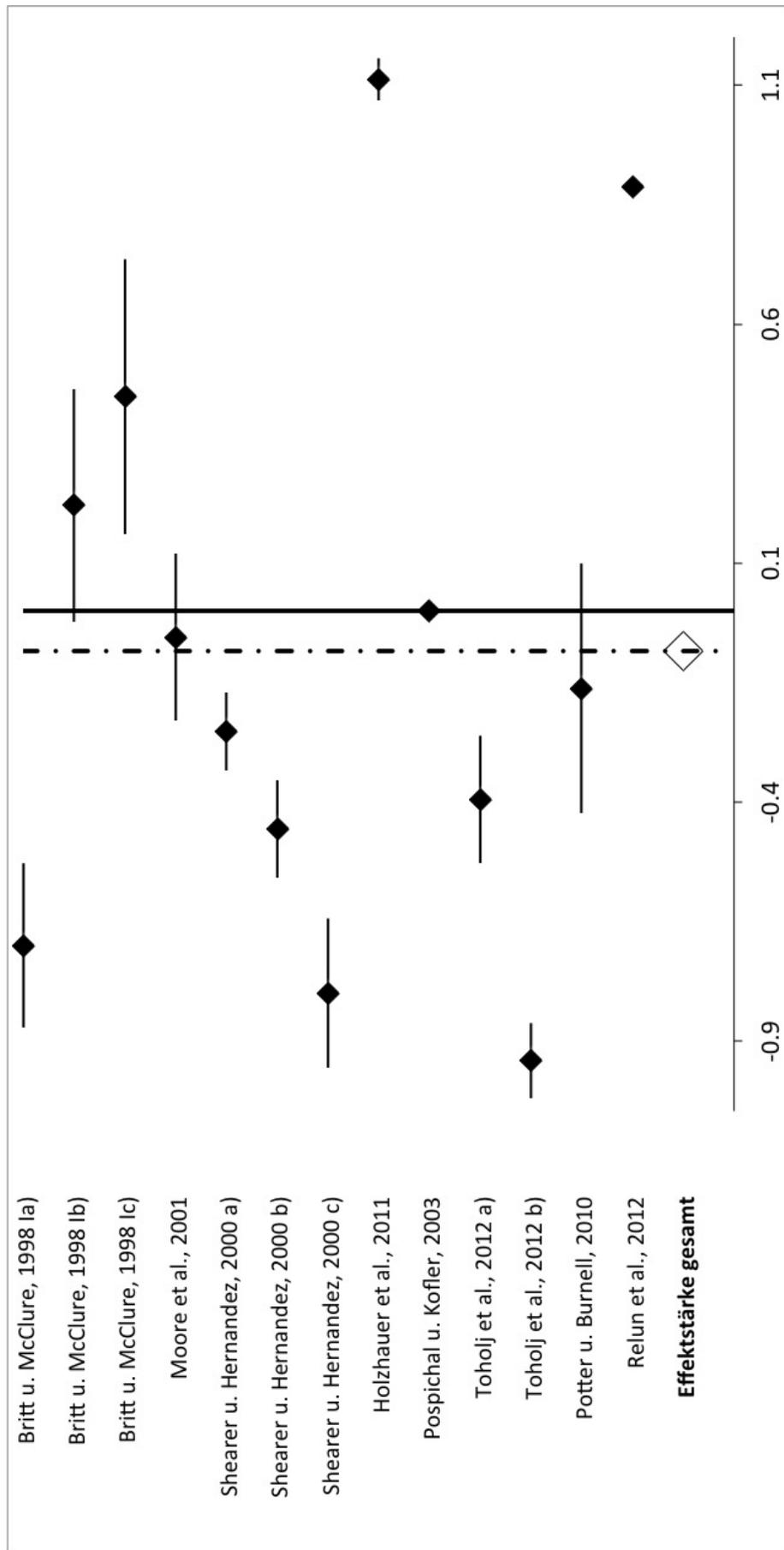


Abbildung 4.3: Lokale Behandlung mit Kupfersulfat: Forest Plot

4.3.3 Homogenitätsanalyse

Bei der Kontrolle, ob im Fall dieser Metaanalyse Homogenität vorliegt oder nicht, ergeben sich für Q der Wert 482 und für Q^* der deutlich kleinere Wert 454. Anhand der Chi-Quadratverteilung gilt für $Q_{krit} = \chi^2(0,95; 12) = 21,03$. Q_{krit} ist damit sehr viel kleiner als Q und auch als Q^* , was bedeutet, dass dieser Metaanalyse ebenfalls keine Homogenität zugrunde liegt.

Auch bei dieser Metaanalyse sind die Gründe genau die gleichen wie bei der vorstehend abgehandelten Metaanalyse zur lokalen Behandlung mit Oxytetracyclin. Die Studiendauer beträgt in diesem Fall bei fünf Studien 21 bzw. 28 Tage, bei einer Studie (Potter u. Burnell, 2010) sieben Tage und bei einer weiteren (Moore et al., 2001) 130 Tage. Drei Studien (Moore et al., 2001; Holzhauer et al., 2011; Toholj et al., 2012 a) u. b)) verwenden einen Verband zur Unterstützung der Einwirkdauer und zum Schutz der betroffenen Klaue. Wichtiger als das ist die Tatsache, dass die Behandlungsprotokolle vollkommen unterschiedlich sind. Während Toholj et al. (2012) eine einmalige Behandlung vorsehen, gestatten Pospichal und Kofler (2003) in schweren Fällen eine zweimalige Wiederholung. Sowohl Moore und Mitarbeiter (2001), als auch Holzhauer und Mitarbeiter (2011) und Britt und McClure (1998 I) sehen von vorne herein eine zwei- bzw. dreimalige Behandlung vor und Shearer und Hernandez (2000) haben ihr ganz eigenes Behandlungsregime. Sie behandeln einmal täglich über fünf Tage, setzen dann zwei Tage aus, um die Behandlung einmal täglich über drei Tage fortzusetzen. Genauso weichen Relun und Mitarbeiter (2012) mit ihrem Behandlungsregime ab, das alle zwei Wochen eine Wiederholung vorsieht. Dazu kommt, dass Pospichal und Kofler (2003) und Relun et al. (2012) nicht nur die Rasse Holstein Friesian als Probanden heranziehen, sondern auch Fleckvieh und deren Kreuzungen und Normande. Daraus wird deutlich, warum die Prüfung auf Homogenität bei dieser Metaanalyse negativ ausfällt.

4.3.4 *Funnel Plot* und „Fail-Safe N“

Obwohl mit 13 Datenpunkten eine Deutung der graphischen Darstellung nicht aussagekräftig und belastbar ist, kann der *Funnel Plot* dieser Metaanalyse die Form eines umgedrehten Trichters errahnen lassen, wenn die Studie von Holzhauer et al. (2011) und diejenige von Relun et al. (2012) als Ausreißer gewertet werden. Vor allem, da Relun et al. (2012) im Vergleich zu allen anderen eine wesentlich größere Stichprobe untersuchen. Jedoch ist diese Aussage auf keinen Fall robust und muss durch die Berechnung des „Fail-Safe N“ bestätigt werden.

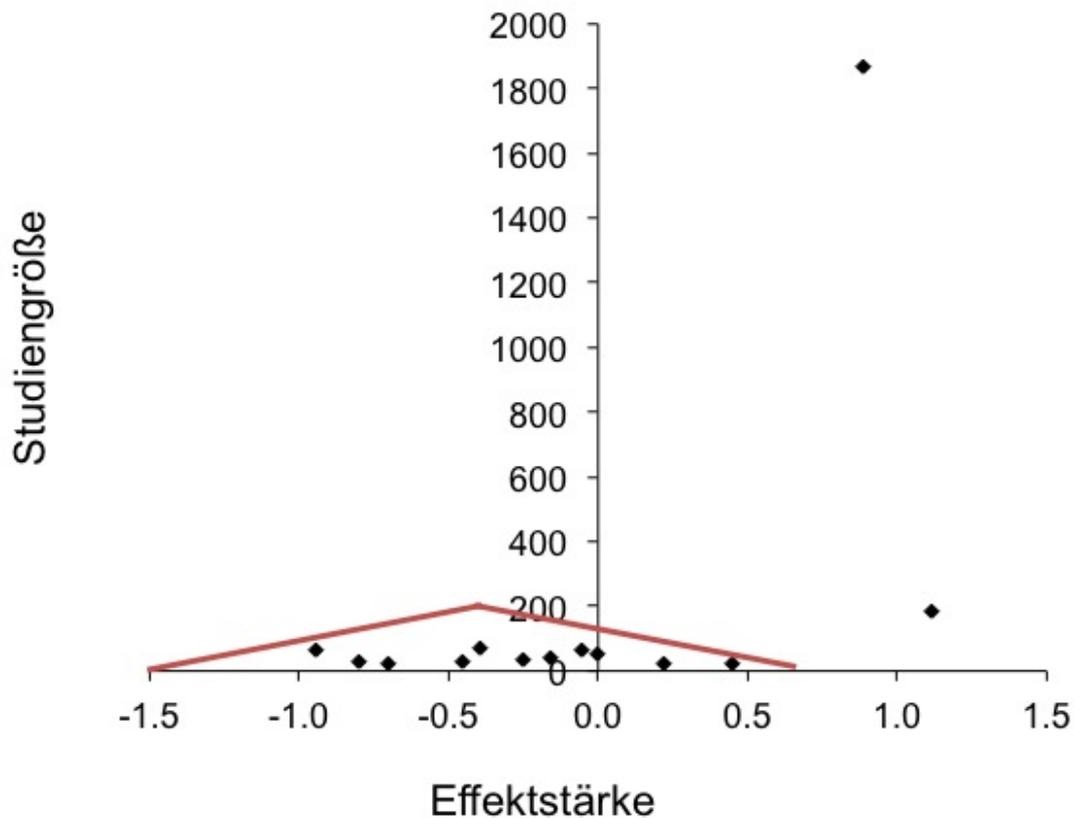


Abbildung 4.4: Lokale Behandlung mit Kupfersulfat: *Funnel Plot*

Der Wert für k_{Fail} liegt im Fall dieser Metaanalyse bei -12 und ist damit deutlich kleiner als 75, was sich bei der Berechnung der Formel $5k + 10$ ergibt. Das bedeutet, dass hier kein Publikationsfehler vorliegt und die mutmaßliche Form des umgedrehten Trichters im *Funnel Plot* nicht getäuscht hat.

4.3.5 Sensitivitätsanalysen

Bei der Betrachtung der Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse (siehe Tabelle 4.20) zeigt sich, dass sich die Werte für m_w bei den Berechnungen nach DL, CA2 und DL2 sehr ähnlich sind. Lediglich die Werte der Berechnung nach CA weichen etwas stärker ab, gehen aber immer in die gleiche Richtung wie die Werte der anderen Methoden. Es fällt auf, dass die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen – egal welche Studie unberücksichtigt bleibt – mehr oder weniger stark vom Wert der Metaanalyse abweichen. Die größte Abweichung fällt bei folgenden Studien auf: Shearer u. Hernandez, 2000 c); Britt u. McClure, 1998 Ia); Holzhauer et al., 2011; Relun et al.,

2012; Toholj et al., 2012 b). Die geringste Abweichung zeigen die Studien von Moore et al., 2001 sowie von Pospichal u. Kofler, 2003. Der Grund für diese unterschiedlich starken Einflüsse liegt in der Heterogenität der zugrunde liegenden Studien. Die verwendeten Studien haben einen so großen Unterschied in ihrer Power, so dass die Gewichtung durch das REM nicht ausreicht, die starken und schwachen Studien ihrer Power entsprechend gleichwertig in die Metaanalyse einfließen zu lassen.

Tabelle 4.20: Lokale Behandlung mit Kupfersulfat: Sensitivitätsanalysen

Analyse jeweils ohne	$m_w(CA)$	$m_w(DL)$	$m_w(CA2)$	$m_w(DL2)$
Britt u. McClure, 1998 Ia)	-0,027	-0,032	-0,032	-0,031
Britt u. McClure, 1998 Ib)	-0,100	-0,109	-0,108	-0,106
Britt u. McClure, 1998 Ic)	-0,119	-0,128	-0,127	-0,125
Moore et al., 2001	-0,078	-0,086	-0,085	-0,084
Shearer u. Hernandez, 2000 a)	-0,062	-0,069	-0,069	-0,068
Shearer u. Hernandez, 2000 b)	-0,046	-0,053	-0,052	-0,051
Shearer u. Hernandez, 2000 c)	-0,018	-0,024	-0,024	-0,022
Holzhauer et al., 2011	-0,180	-0,183	-0,183	-0,182
Pospichal u. Kofler, 2003	-0,083	-0,091	-0,090	-0,089
Toholj et al., 2012 a)	-0,050	-0,058	-0,057	-0,056
Toholj et al., 2012 b)	-0,003	-0,012	-0,011	-0,010
Potter u. Burnell, 2010	-0,070	-0,077	-0,077	-0,075
Relun et al., 2012	-0,161	-0,164	-0,164	-0,164

4.4 Metaanalyse – lokale Behandlung mit Lincomycin

4.4.1 Berechnung der Effektstärken und des Gesamtbehandlungseffektes

Für die Berechnung einer Metaanalyse zur lokalen Behandlung der Dermatitis digitalis mit Lincomycin konnten lediglich vier Studien gefunden werden, die den Anforderungen, für die Aufnahme in die Metaanalyse entsprechen. Trotz der geringen Anzahl an Studien soll im Folgenden eine Metaanalyse durchgeführt werden, deren Ergebnis jedoch in Anbetracht dieser Tatsache nur eingeschränkt gewertet werden darf. Unabhängig davon wurde die Berechnung genau wie bei den vorherigen Metaanalysen durchgeführt. So wurden genauso Hedges' g und g_{kor} berechnet, wobei wiederum g_{kor} als Effektstärke verwendet wird. Die folgende Tabelle stellt dies dar:

Tabelle 4.21: Lokale Behandlung mit Lincomycin: Effektstärken

Autor	\bar{x}_{BG}	s_{BG}^2	\bar{x}_{KG}	s_{KG}^2	$s_{gepoolt}$	g	g_{kor}
Moore et al., 2001	0,727	0,077	0,313	0,488	0,528	0,785	0,776
Berry et al., 2010	0,636	0,145	0,333	0,667	0,482	0,629	0,589
Laven u. Hunt, 2001	0,400	0,386	0,278	0,552	0,691	0,177	0,173
Berry u. Maas, 1997 I	0,500	0,267	0,500	0,267	0,516	0,000	0,000

In diesem Fall bleiben die Werte der ES alle im positiven Bereich und erstrecken sich von 0 bis 0,776. Das heißt, dass diese Werte die Wirkung von Lincomycin alle mehr oder weniger bestätigen. Die nächsten Schritte folgen dem gleichen Pfad wie die der vorherigen Metaanalysen. Hierfür stehen die nachfolgenden Tabellen:

Tabelle 4.22: Lokale Behandlung mit Lincomycin: Berechnung REM – CA

Autor	y_i	s_i^2	w_i
Moore et al., 2001	0,776	0,013	9,967
Berry et al., 2010	0,589	0,095	5,473
Laven u. Hunt, 2001	0,173	0,027	8,715
Berry u. Maas, 1997 I	0,000	0,031	8,414

Tabelle 4.23: Lokale Behandlung mit Lincomycin: Berechnung REM – DL

Autor	y_i	s_i^2	w_{i0}	w_i
Moore et al., 2001	0,776	0,013	78,589	1,618
Berry et al., 2010	0,589	0,095	10,514	1,428
Laven u. Hunt, 2001	0,173	0,027	36,839	1,582
Berry u. Maas, 1997 I	0,000	0,031	32,000	1,571

Tabelle 4.24: Lokale Behandlung mit Lincomycin: Berechnung REM – CA2

Autor	y_i	s_i^2	w_{iCA}	w_i
Moore et al., 2001	0,776	0,013	9,967	2,001
Berry et al., 2010	0,589	0,095	5,473	1,718
Laven u. Hunt, 2001	0,173	0,027	8,715	1,945
Berry u. Maas, 1997 I	0,000	0,031	8,414	1,930

Tabelle 4.25: Lokale Behandlung mit Lincomycin: Berechnung REM – DL2

Autor	y_i	s_i^2	w_{iDL}	w_i
Moore et al., 2001	0,776	0,013	1,618	0,421
Berry et al., 2010	0,589	0,095	1,428	0,407
Laven u. Hunt, 2001	0,173	0,027	1,582	0,419
Berry u. Maas, 1997 I	0,000	0,031	1,571	0,418

Genau wie bei den vorherigen Metaanalysen konnten nun die unterschiedlichen Inter-Studien-Varianzen mit Hilfe dieser Zahlen berechnet werden:

- $t^2(CA) = 0,088$ ($y_A = 0,384$)
- $t^2(DL) = 0,605$ ($y_w(0) = 0,465$)
- $t^2(CA2) = 0,487$
- $t^2(DL2) = 2,362$

Daraus ergibt sich für jedes der Modelle der entsprechende Gesamtbehandlungseffekt m_w und der dazugehörige Standardfehler $s.e.(m_w)$:

- $m_w(CA) = 0,383$ mit $s.e.(m_w(CA)) = 0,175$
- $m_w(DL) = 0,382$ mit $s.e.(m_w(DL)) = 0,402$
- $m_w(CA2) = 0,382$ mit $s.e.(m_w(CA2)) = 0,363$
- $m_w(DL2) = 0,384$ mit $s.e.(m_w(DL2)) = 0,775$

Obwohl die Zahl der eingeschlossenen Studien so gering ist, entsprechen sich die Werte nach den Berechnungen der unterschiedlichen Methoden. Ihr Unterschied beträgt lediglich 0,001 bzw. 0,002. Die unterschiedlichen Werte der Standardfehler

divergieren bei dieser Metaanalyse nicht so sehr wie bei den vorherigen, d.h. bei den Berechnungen der Metaanalysen zur lokalen Behandlung mit Oxytetracyclin und Kupfersulfat. Trotzdem sind ihre Werte unterschiedlich. So ist der Standardfehler nach DL2 am größten und nach CA am kleinsten. Nach DL und nach CA2 hat der Standardfehler annähernd den gleichen Wert. Die Werte der Standardfehler sind jedoch generell eher niedrig, was trotz der geringen Studienzahl für ziemlich genaue Metaanalysen-Ergebnisse spricht.

4.4.2 Forest Plot

Der nachfolgende *Forest Plot* zeigt graphisch die unterschiedlichen Ergebnisse der gepoolten Studien. Alle zeigen entweder keinen Effekt (Nulllinie) durch die Behandlung mit Lincomycin oder einen positiven. Hier fällt jedoch der beobachtete Effekt sehr unterschiedlich stark aus. Die Konfidenzintervalle sind bei allen vier Studien sehr groß und veranschaulichen die Ungenauigkeit der Studien. Der gepoolte Gesamteffekt zeigt wie erwartet auch eine positive Wirkung des Therapeutikums.

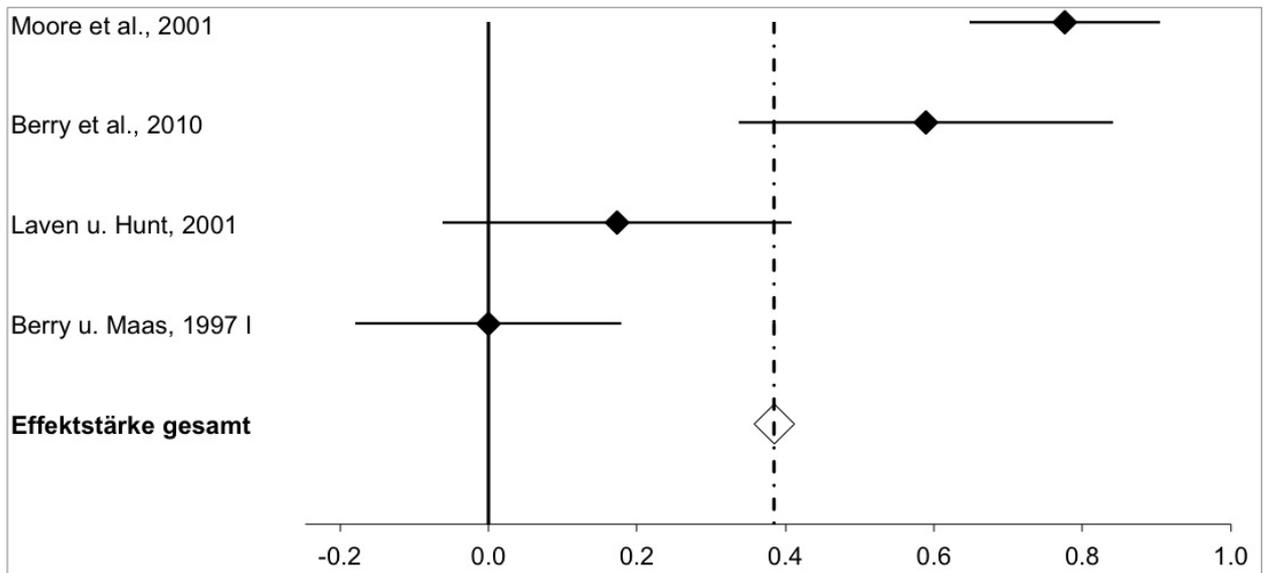


Abbildung 4.5: Lokale Behandlung mit Lincomycin: *Forest Plot*

4.4.3 Homogenitätsanalyse

Bei der Homogenitätsanalyse dieser Metaanalyse ergeben sich für Q der Wert 19 und für Q^* der Wert 18. Q_{krit} ist in diesem Fall wesentlich kleiner und liegt bei 7,81. Dies zeigt, dass auch bei dieser Metaanalyse keine Homogenität vorliegt, da Q_{krit} kleiner ist als Q bzw. Q^* .

Da diese Metaanalyse durch ihre geringe Zahl an teilnehmenden Studien allenfalls als Anhaltspunkt betrachtet werden darf, verwundert es nicht, dass keine Homogenität vorliegt. Zumal die wenigen eingeschlossenen Studien nicht einmal über identisches Studiendesign verfügen. So verwenden, abgesehen von Laven und Hunt (2001), alle anderen zusätzlich zur Behandlung einen Verband, um die Einwirkdauer zu erhöhen und um das betroffene Hautareal zu schützen. Moore et al. (2001) sowie Laven und Hunt (2001) wenden das Präparat zweimal an, während in den anderen beiden Studien nur eine einmalige Behandlung vorgesehen ist. Dazu kommt noch die Studiendauer, die sich von 14 bis hin zu 90 Tagen erstreckt und somit ungleiche Bedingungen schafft. Daraus wird ersichtlich, dass keine Homogenität vorliegen kann.

4.4.4 Funnel Plot und „Fail-Safe N“

Bei nur vier eingeschlossenen Studien ist es schwierig, das Vorhandensein eines Publikationsfehlers graphisch darzustellen und zu interpretieren. Die Abbildung der nachfolgenden Seite zeigt, dass es – wären mehr Studien vorhanden, eventuell zu einer bildlichen Darstellung zumindest eines halben umgedrehten Trichters kommen könnte, würde man die Studie von Moore et al. (2001) als Ausreißer interpretieren. Doch da andere Studien nicht vorhanden sind, bleibt das bloße Spekulation.

Deshalb ist es umso wichtiger, Publikationsfehler rechnerisch auszuschließen. In diesem Fall errechnet sich für k_{Fail} der Wert -3 mit dem dazugehörigen Vergleichswert 30. Das bedeutet, dass k_{Fail} kleiner als 30 ist und somit davon ausgegangen werden kann, dass kein Publikationsfehler vorliegt. Dieses Ergebnis kann jedoch nicht voll gewertet werden in Anbetracht der Tatsache, dass dieser Metaanalyse lediglich vier Studien zugrunde liegen.

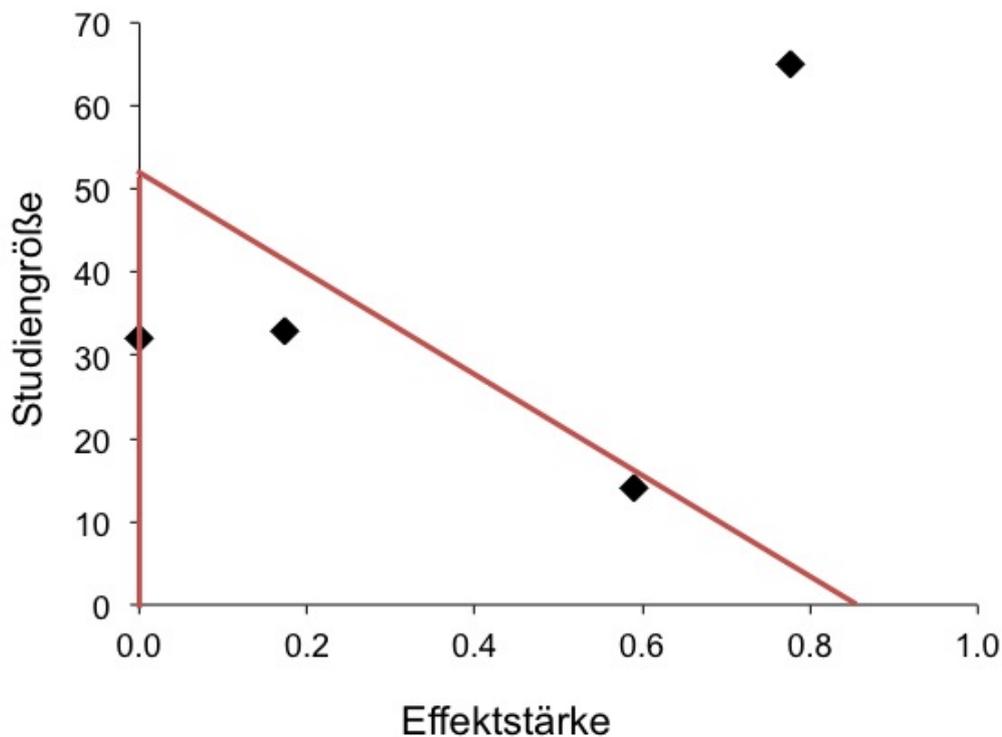


Abbildung 4.6: Lokale Behandlung mit Lincomycin: *Funnel Plot*

4.4.5 Sensitivitätsanalysen

Wie bereits zu Beginn dieser Metaanalyse erwähnt, muss ihr Ergebnis vorsichtig betrachtet werden und kann nur bedingt gewertet werden. Das äußert sich auch in den Ergebnissen der Sensitivitätsanalysen (siehe Tabelle 4.26). Bei der Betrachtung der Ergebnisse der einzelnen Sensitivitätsanalysen nach CA, DL, CA2 und DL2 zeigt sich, dass sich die Werte – je nachdem welche Studie ausgenommen wird – sehr ähnlich sind. Die Werte der einzelnen Sensitivitätsanalysen unterscheiden sich jedoch stark. Angesichts der wenigen eingeschlossenen Studien war dies jedoch zu erwarten. Denn bei nur vier Studien beeinflusst jede einzelne trotz Gewichtung durch die Berechnung mittels REM das Endergebnis maßgeblich. Daraus wird ersichtlich, dass das Ergebnis dieser Metaanalyse einen Aussagewert hat, welcher nicht wesentlich höher ist wie derjenige der Einzelstudien selbst. Diese Metaanalyse darf somit höchstens als Hinweis gewertet werden.

Tabelle 4.26: Lokale Behandlung mit Lincomycin: Sensitivitätsanalysen

Analyse jeweils ohne	$m_w(CA)$	$m_w(DL)$	$m_w(CA2)$	$m_w(DL2)$
Moore et al., 2001	0,209	0,243	0,241	0,251
Berry et al., 2010	0,341	0,320	0,321	0,317
Laven u. Hunt, 2001	0,459	0,454	0,454	0,454
Berry u. Maas, 1997 I	0,516	0,512	0,512	0,512

4.5 Metaanalyse – Klauenbad mit Kupfersulfat

4.5.1 Berechnung der Effektstärken und des Gesamtbehandlungseffektes

Auch bei der Metaanalyse zur Behandlung der bovinen Dermatitis digitalis mittels kupfersulfathaltigem Klauenbad ergeben sich mehr Datensätze mit denen gerechnet werden kann, als Studien vorliegen. So konnten aus sieben Studien aufgrund von mehreren Experimenten pro Studie 14 Datensätze gezogen werden. Daraus sollen nun, wie in den vorangegangenen Metaanalysen, die Effektstärken berechnet werden, deren Ergebnisse in der folgenden Tabelle aufgezeigt sind:

Tabelle 4.27: Klauenbad mit Kupfersulfat: Effektstärken

Autor	\bar{x}_{BG}	s_{BG}^2	\bar{x}_{KG}	s_{KG}^2	$s_{gepoolt}$	g	g_{kor}
Manske et al., 2002 II	0,833	0,029	0,725	0,078	0,244	0,444	0,439
Markovich u. Constable, 2010	0,875	0,016	0,773	0,054	0,185	0,552	0,542
Teixeira et al., 2010 II	0,244	0,586	0,184	0,683	0,796	0,075	0,074
Relun et al., 2012 a)	0,811	0,036	0,840	0,025	0,168	-0,173	-0,173
Relun et al., 2012 b)	0,790	0,044	0,840	0,025	0,179	-0,282	-0,281
Relun et al., 2012 c)	0,981	0,000	0,840	0,025	0,137	1,030	1,029
Relun et al., 2012 d)	0,931	0,005	0,840	0,025	0,140	0,648	0,648
Holzhauer et al., 2012	0,462	0,314	0,636	0,145	0,487	-0,359	-0,346
O'Connell et al., 2011	0,519	0,241	0,774	0,053	0,374	-0,683	-0,674
Speijers et al., 2010 I	0,292	0,524	0,095	0,860	0,825	0,238	0,234
Speijers et al., 2010 II a)	0,423	0,346	0,300	0,544	0,631	0,195	0,191
Speijers et al., 2010 II b)	0,455	0,312	0,400	0,400	0,582	0,094	0,091
Speijers et al., 2010 III a)	0,300	0,516	0,217	0,640	0,763	0,108	0,106
Speijers et al., 2010 III b)	0,286	0,549	0,217	0,640	0,779	0,088	0,086

Bei dieser Metaanalyse ergeben sich ES, die von -0,674 bis 1,029 streuen und die somit die große Bandbreite der erzielten Einzelergebnisse widerspiegeln. Damit soll nun im Folgenden weiter gerechnet werden. Die Daten dazu befinden sich in den Tabellen auf den nachfolgenden Seiten:

Tabelle 4.28: Klauenbad mit Kupfersulfat: Berechnung REM – CA

Autor	y_i	s_i^2	w_i
Manske et al., 2002 II	0,439	0,011	5,317
Markovich u. Constable, 2010	0,542	0,013	5,268
Teixeira et al., 2010 II	0,074	0,008	5,384
Relun et al., 2012 a)	-0,173	0,001	5,624
Relun et al., 2012 b)	-0,281	0,000	5,627
Relun et al., 2012 c)	1,029	0,000	5,635
Relun et al., 2012 d)	0,648	0,000	5,631
Holzhauer et al., 2012	-0,346	0,040	4,599
O’Connell et al., 2011	-0,674	0,015	5,203
Speijers et al., 2010 I	0,234	0,013	5,263
Speijers et al., 2010 II a)	0,191	0,030	4,815
Speijers et al., 2010 II b)	0,091	0,035	4,704
Speijers et al., 2010 III a)	0,106	0,018	5,123
Speijers et al., 2010 III b)	0,086	0,022	5,018

Tabelle 4.29: Klauenbad mit Kupfersulfat: Berechnung REM – DL

Autor	y_i	s_i^2	w_{i0}	w_i
Manske et al., 2002 II	0,439	0,011	92,838	0,168
Markovich u. Constable, 2010	0,542	0,013	79,745	0,168
Teixeira et al., 2010 II	0,074	0,008	118,307	0,168
Relun et al., 2012 a)	-0,173	0,001	1977,475	0,168
Relun et al., 2012 b)	-0,281	0,000	2349,684	0,168
Relun et al., 2012 c)	1,029	0,000	5593,880	0,168
Relun et al., 2012 d)	0,648	0,000	3419,505	0,168
Holzhauer et al., 2012	-0,346	0,040	24,904	0,167
O’Connell et al., 2011	-0,674	0,015	67,178	0,168
Speijers et al., 2010 I	0,234	0,013	78,669	0,168
Speijers et al., 2010 II a)	0,191	0,030	32,908	0,167
Speijers et al., 2010 II b)	0,091	0,035	28,353	0,167
Speijers et al., 2010 III a)	0,106	0,018	55,875	0,168
Speijers et al., 2010 III b)	0,086	0,022	45,508	0,167

Tabelle 4.30: Klauenbad mit Kupfersulfat: Berechnung REM – CA2

Autor	y_i	s_i^2	w_{iCA}	w_i
Manske et al., 2002 II	0,439	0,011	5,317	0,372
Markovich u. Constable, 2010	0,542	0,013	5,268	0,372
Teixeira et al., 2010 II	0,074	0,008	5,384	0,372
Relun et al., 2012 a)	-0,173	0,001	5,624	0,374
Relun et al., 2012 b)	-0,281	0,000	5,627	0,374
Relun et al., 2012 c)	1,029	0,000	5,635	0,374
Relun et al., 2012 d)	0,648	0,000	5,631	0,374
Holzhauer et al., 2012	-0,346	0,040	4,599	0,368
O'Connell et al., 2011	-0,674	0,015	5,203	0,372
Speijers et al., 2010 I	0,234	0,013	5,263	0,372
Speijers et al., 2010 II a)	0,191	0,030	4,815	0,369
Speijers et al., 2010 II b)	0,091	0,035	4,704	0,369
Speijers et al., 2010 III a)	0,106	0,018	5,123	0,371
Speijers et al., 2010 III b)	0,086	0,022	5,018	0,371

Tabelle 4.31: Klauenbad mit Kupfersulfat: Berechnung REM – DL2

Autor	y_i	s_i^2	w_{iDL}	w_i
Manske et al., 2002 II	0,439	0,011	0,168	0,372
Markovich u. Constable, 2010	0,542	0,013	0,168	0,372
Teixeira et al., 2010 II	0,074	0,008	0,168	0,373
Relun et al., 2012 a)	-0,173	0,001	0,168	0,374
Relun et al., 2012 b)	-0,281	0,000	0,168	0,374
Relun et al., 2012 c)	1,029	0,000	0,168	0,374
Relun et al., 2012 d)	0,648	0,000	0,168	0,374
Holzhauer et al., 2012	-0,346	0,040	0,167	0,368
O'Connell et al., 2011	-0,674	0,015	0,168	0,372
Speijers et al., 2010 I	0,234	0,013	0,168	0,372
Speijers et al., 2010 II a)	0,191	0,030	0,167	0,370
Speijers et al., 2010 II b)	0,091	0,035	0,167	0,369
Speijers et al., 2010 III a)	0,106	0,018	0,168	0,372
Speijers et al., 2010 III b)	0,086	0,022	0,167	0,371

Mit Hilfe dieser Zahlen ergeben sich die unterschiedlichen Inter-Studien-Varianzen t^2 :

- $t^2(CA) = 0,177$ ($y_A = 0,140$)
- $t^2(DL) = 5,952$ ($y_w(0) = 0,504$)
- $t^2(CA2) = 2,677$
- $t^2(DL2) = 2,674$

Daraus errechnet sich für jedes der Modelle der entsprechende Gesamtbehandlungseffekt m_w und der dazugehörige Standardfehler $s.e.(m_w)$:

- $m_w(CA) = 0,149$ mit $s.e.(m_w(CA)) = 0,117$
- $m_w(DL) = 0,141$ mit $s.e.(m_w(DL)) = 0,653$
- $m_w(CA2) = 0,141$ mit $s.e.(m_w(CA2)) = 0,438$
- $m_w(DL2) = 0,141$ mit $s.e.(m_w(DL2)) = 0,438$

Im Fall dieser Metaanalyse erzielen die Berechnungen nach DL, CA2 und DL2 die gleichen Werte und auch die Werte der dazugehörigen Standardfehler liegen nahe beieinander. Der Wert nach der Berechnung von CA ist um 0,008 größer. Der dazugehörige Standardfehler ist geringer als derjenige, der anderen Modelle und gibt so eine höhere Genauigkeit des Ergebnisses an.

4.5.2 Forest Plot

Beim *Forest Plot* der Metaanalyse zum Klauenbad mit Kupfersulfat (nächste Seite) liegen die Werte von zwei Dritteln der Studien eng nebeneinander und auch ihre Konfidenzintervalle überlappen sich größtenteils. Deshalb ist es auch nicht verwunderlich, dass der Wert der gesamten Effektstärke genau in diesem Bereich liegt. Lediglich vier Studien zeigen keinen Behandlungserfolg bei der Therapie mit kupfersulfathaltigem Klauenbad. Dagegen gibt es vier Studien, die einen deutlich stärkeren Behandlungseffekt beobachten als die Mehrzahl der Studien im Bereich der Gesamteffektstärke.

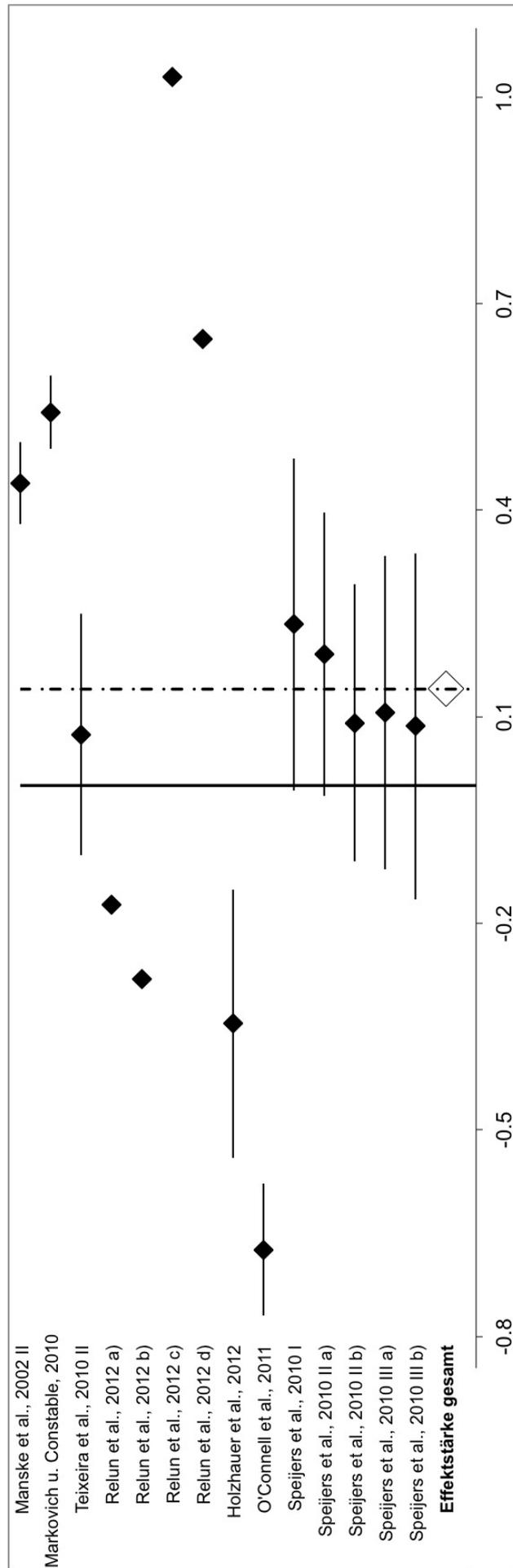


Abbildung 4.7: Klauenbad mit Kupfersulfat: Forest Plot

4.5.3 Homogenitätsanalyse

Bei der Homogenitätsanalyse ergeben sich für Q der Wert 170 und für Q^* der wesentlich kleinere Wert 105. Wie bei allen voran gegangenen Metaanalysen liegt der Wert für $Q_{krit} = \chi^2(0,95; 13)$ mit 22,36 unter diesen Werten, so dass davon ausgegangen werden muss, dass keine Homogenität vorliegt.

Es verwundert nicht, dass die Zahlen belegen, dass keine Homogenität vorliegt. Schon alleine die Studiendauer variiert von vier bis hin zu 16 Wochen. Manske und Mitarbeiter (2002 II) beobachten ihre Probanden sogar über sechs Monate, wobei sie die Behandlung nicht kontinuierlich durchführen, sondern in fünf Perioden mit Intervallen aufteilen, in denen keine Intervention stattfindet. So unterscheidet sich hier nicht nur die Dauer, sondern auch die Methode. Auch Relun et al. (2012) nutzen einen Behandlungs- und Beobachtungszeitraum von sechs Monaten. Einen weiteren Unterschied macht das Behandlungsregime. So variiert die Behandlung von zweimal pro Woche (Teixeira et al., 2010 II), über fünfmal pro Woche (Markovich u. Constable, 2010), viermal pro Woche (Speijers et al., 2010 I-III; O’Connell et al., 2011) oder vier- bzw. sechsmal pro Woche im zwei- oder vier-Wochen-Rhythmus (Speijers et al., 2010 II-III; O’Connell et al., 2011; Relun et al., 2012). Auch die verwendete Konzentration der Kupfersulfatlösung ist nicht immer gleich. So werden zwei-, fünf-, acht- oder zehnprozentige Lösungen verwendet oder eine handelsfertige Lösung, die 0,6% ionisiertes Kupfer enthält (Hoofpro+[®], SSI Corporation, Julesburg (USA)) (Manske et al., 2002 II) und 20 g auf einen Liter des Mittels Intra Hoof-fit Bath[®] (Intracare, Veghel (Niederlande)) (Relun et al., 2012). Ein weiterer Unterschied in der Durchführungen ist, dass die Probanden von Teixeira und Mitarbeitern (2010 II) vor dem eigentlichen Klauenbad durch ein Wasserbad geleitet werden, um die Klauen so vorher zu reinigen. Soweit dies in den Studien überhaupt angegeben ist, erfolgt auch der Austausch der Klauenbadflüssigkeit nicht im selben Intervall. Teixeira et al. (2010 II) sehen einen Wechsel des Klauenbads bereits nach 45 Kühen vor, wohingegen Manske et al. (2002 II) einen Wechsel erst nach drei Tagen bzw. nach 300 Kühen angeben. Als letztes kommt noch dazu, dass Manske et al. (2002 II), sowie Relun et al. (2012), im Gegensatz zu allen anderen, als Probanden nicht oder nicht nur die Rasse Holstein Friesian heranziehen. Es gibt also viele Gründe, die gegen das Vorliegen von Homogenität sprechen.

4.5.4 *Funnel Plot* und „Fail-Safe N“

Bei der vorliegenden Darstellung des *Funnel Plots* zu dieser Metaanalyse ist bereits auf den ersten Blick erkennbar, dass sich aus den vorliegenden Punkten keine Form eines umgedrehten Trichters bilden lässt. Es muss also davon ausgegangen werden, dass hinter der Metaanalyse ein Publikationsfehler steckt. Dies kann jedoch auch täuschen, da durch die vergleichsweise riesige Stichprobengröße der Experimente von Relun et al. (2012) das Bild stark verzerrt wird.

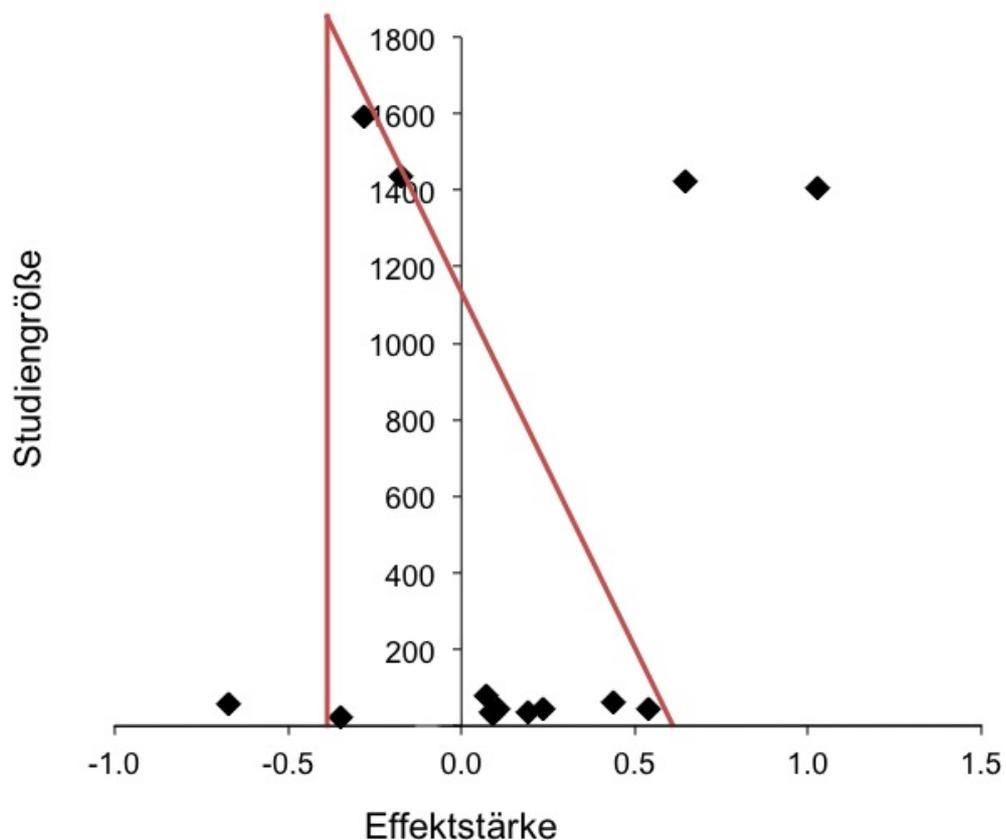


Abbildung 4.8: Klauenbad mit Kupfersulfat: *Funnel Plot*

Deshalb ist es unerlässlich, zusätzlich den „Fail-Safe N“ zu berechnen. Es ergibt sich für k_{Fail} der Wert -12, der deutlich unter dem Wert für $5k + 10 = 80$ liegt. Somit bestätigt sich die Annahme, die Graphik könnte durch die großen Stichprobenumfänge der Experimente von Relun et al. (2012) nur verzerrt sein. Denn die Zahlen geben an, dass kein Publikationsfehler vorliegt.

4.5.5 Sensitivitätsanalysen

Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalysen zeigen ein ähnliches Bild wie die vorherigen. So entsprechen sich die Werte der Berechnungen nach DL, CA2 und DL2 und nur die Werte nach CA weichen leicht ab, zeigen aber die gleiche Tendenz (siehe Tabelle 4.32). In diesem Fall zeigen die Studie von O’Connell et al. aus dem Jahr 2011, von Holzhauer et al. aus dem Jahr 2012 und von Relun et al. aus dem gleichen Jahr den größten Einfluss auf das Metaanalysen-Ergebnis. Der Grund dafür könnte in den langen Beobachtungs- und Behandlungsintervall der Probanden liegen (14 und 16 Wochen bzw. sechs Monate), sowie in der riesigen Stichprobengröße bei Relun et al. (2012). Zwar umfasst die Studie von Manske et al. (2002) mehrere Monate (April bis Oktober), jedoch erfolgt hier die Behandlung in kurzen Perioden, die immer wieder von Perioden ohne Therapie unterbrochen wurden.

Tabelle 4.32: Klauenbad mit Kupfersulfat: Sensitivitätsanalysen

Analyse jeweils ohne	$m_w(CA)$	$m_w(DL)$	$m_w(CA2)$	$m_w(DL2)$
Manske et al., 2002 II	0,127	0,118	0,118	0,118
Markovich u. Constable, 2010	0,119	0,110	0,110	0,110
Teixeira et al., 2010 II	0,155	0,146	0,146	0,146
Relun et al., 2012 a)	0,176	0,165	0,165	0,165
Relun et al., 2012 b)	0,185	0,173	0,174	0,174
Relun et al., 2012 c)	0,076	0,072	0,072	0,072
Relun et al., 2012 d)	0,108	0,102	0,102	0,102
Holzhauer et al., 2012	0,183	0,178	0,178	0,178
O’Connell et al., 2011	0,212	0,203	0,204	0,204
Speijers et al., 2010 I	0,143	0,133	0,134	0,134
Speijers et al., 2010 II a)	0,146	0,137	0,137	0,137
Speijers et al., 2010 II b)	0,153	0,144	0,145	0,145
Speijers et al., 2010 III a)	0,153	0,143	0,144	0,144
Speijers et al., 2010 III b)	0,154	0,145	0,145	0,145

4.6 Metaanalyse – Klauenbad mit Formalin

4.6.1 Berechnung der Effektstärken und des Gesamtbehandlungseffektes

In diesem Fall, nämlich der Metaanalyse zur Behandlung der Dermatitis digitalis mit formalinhaltigen Klauenbädern, konnten wieder nur wenige Studien gefunden werden, die den Anforderungen entsprechen. Deshalb können nur aus vier Studien

Daten gezogen werden, die den folgenden Berechnungen zugrunde liegen. Nichtsdestotrotz wurde die Metaanalyse nach dem selben Muster wie bei den vorherigen Therapieverfahren durchgeführt. Dazu wurden zuerst die Effektstärken in Form von Hedges' g_{kor} berechnet, die in folgender Tabelle zusammengefasst sind:

Tabelle 4.33: Klauenbad mit Formalin: Effektstärken

Autor	\bar{x}_{BG}	s_{BG}^2	\bar{x}_{KG}	s_{KG}^2	$s_{gepoolt}$	g	g_{kor}
Teixeira et al., 2010 I	0,171	0,705	0,310	0,493	0,786	-0,178	-0,176
Holzhauer et al., 2012	0,636	0,145	0,462	0,314	0,487	0,359	0,346
Janowicz et al., 2008	0,952	0,002	0,800	0,042	0,154	0,988	0,971
Zemljic, 2004	0,545	0,216	1,000	0,000	0,321	-1,414	-1,390

Die ES dieser kleinen Metaanalyse erstrecken sich über einen Bereich von -1,390 bis 0,971 und sind Grundlage für die eigentliche Berechnung der Metaanalyse, deren Teilergebnisse in den nachstehenden Tabellen zu finden sind:

Tabelle 4.34: Klauenbad mit Formalin: Berechnung REM – CA

Autor	y_i	s_i^2	w_i
Teixeira et al., 2010 I	-0,176	0,011	1,004
Holzhauer et al., 2012	0,346	0,040	0,975
Janowicz et al., 2008	0,971	0,009	1,006
Zemljic, 2004	-1,390	0,011	1,003

Tabelle 4.35: Klauenbad mit Formalin: Berechnung REM – DL

Autor	y_i	s_i^2	w_{i0}	w_i
Teixeira et al., 2010 I	-0,176	0,011	92,305	0,235
Holzhauer et al., 2012	0,346	0,040	24,904	0,233
Janowicz et al., 2008	0,971	0,009	116,828	0,235
Zemljic, 2004	-1,390	0,011	88,733	0,235

Tabelle 4.36: Klauenbad mit Formalin: Berechnung REM – CA2

Autor	y_i	s_i^2	w_{iCA}	w_i
Teixeira et al., 2010 I	-0,176	0,011	1,004	0,250
Holzhauser et al., 2012	0,346	0,040	0,975	0,248
Janowicz et al., 2008	0,971	0,009	1,006	0,250
Zemljic, 2004	-1,390	0,011	1,003	0,250

Tabelle 4.37: Klauenbad mit Formalin: Berechnung REM – DL2

Autor	y_i	s_i^2	w_{iDL}	w_i
Teixeira et al., 2010 I	-0,176	0,011	0,235	0,250
Holzhauser et al., 2012	0,346	0,040	0,233	0,248
Janowicz et al., 2008	0,971	0,009	0,235	0,250
Zemljic, 2004	-1,390	0,011	0,235	0,250

Daraus ergeben sich die Werte der unterschiedlichen Inter-Studien-Varianzen t^2 :

- $t^2(CA) = 0,985$ ($y_A = -0,062$)
- $t^2(DL) = 4,252$ ($y_w(0) = -0,054$)
- $t^2(CA2) = 3,995$
- $t^2(DL2) = 3,995$

Mit diesen Werten können nun der jeweilige Gesamtbehandlungseffekt m_w und der dazugehörige Standardfehler $s.e.(m_w)$ berechnet werden:

- $m_w(CA) = -0,064$ mit $s.e.(m_w(CA)) = 0,501$
- $m_w(DL) = -0,063$ mit $s.e.(m_w(DL)) = 1,033$
- $m_w(CA2) = -0,063$ mit $s.e.(m_w(CA2)) = 1,002$
- $m_w(DL2) = -0,063$ mit $s.e.(m_w(DL2)) = 1,002$

In diesem Fall folgen die Werte wieder dem bekannten Muster. Die drei Werte der Berechnung nach DL, CA2 und DL2 entsprechen sich genau und der Wert der Berechnung nach CA unterscheidet sich lediglich um 0,001 von den anderen. Die Standardfehler entsprechen sich in ihrem Wert bei den Berechnungen nach CA2

und DL2 genau. Sie sind sehr groß und deuten auf ein ungenaues Metaanalysen-Ergebnis hin. Die anderen beiden weichen davon ab, wobei der Standardfehler zu DL den anderen beiden nahe kommt. Lediglich der Wert des Standardfehlers zu CA ist deutlich kleiner als bei den anderen drei Berechnungsmethoden. Laut der Berechnung nach DL ist das Metaanalysen-Ergebnis stabiler.

4.6.2 Forest Plot

Der nachfolgende *Forest Plot* zu dieser Metaanalyse veranschaulicht die unterschiedlichen Ergebnisse der einbezogenen Studien. Die ES der einzelnen Studien sind so verschieden, dass sich nicht einmal die Konfidenzintervalle der einzelnen Studien überlappen. Die Hälfte der Studien kommt zu einem positiven Effekt bei der Behandlung der Dermatitis digitalis mit einem formalinhaltigen Klauenbad, wohingegen die andere Hälfte einen negativen Effekt beobachtet. Dieser überwiegt und sorgt dafür, dass der Wert der Gesamteffektstärke knapp unter Null liegt.

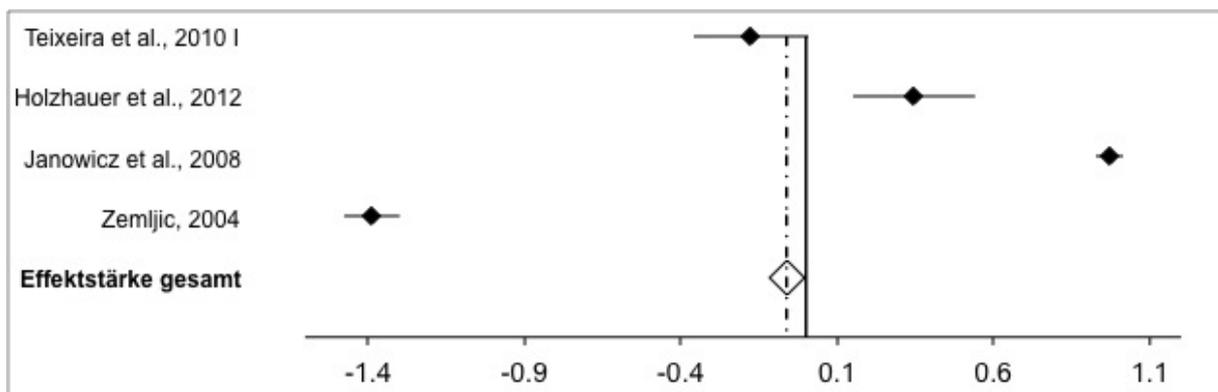


Abbildung 4.9: Klauenbad mit Formalin: *Forest Plot*

4.6.3 Homogenitätsanalyse

Die Homogenitätsanalyse ergibt im Fall dieser Metaanalyse für beide Berechnungen von Q den Wert 284. Für $Q_{krit} = \chi^2(0,95;3)$ ist der Wert wesentlich kleiner und liegt bei 7,81. Somit gilt auch hier eindeutig die Aussage: $Q_{krit} \leq Q$ bzw. Q^* . Was bedeutet, dass auch bei dieser Metaanalyse keine Homogenität vorliegt.

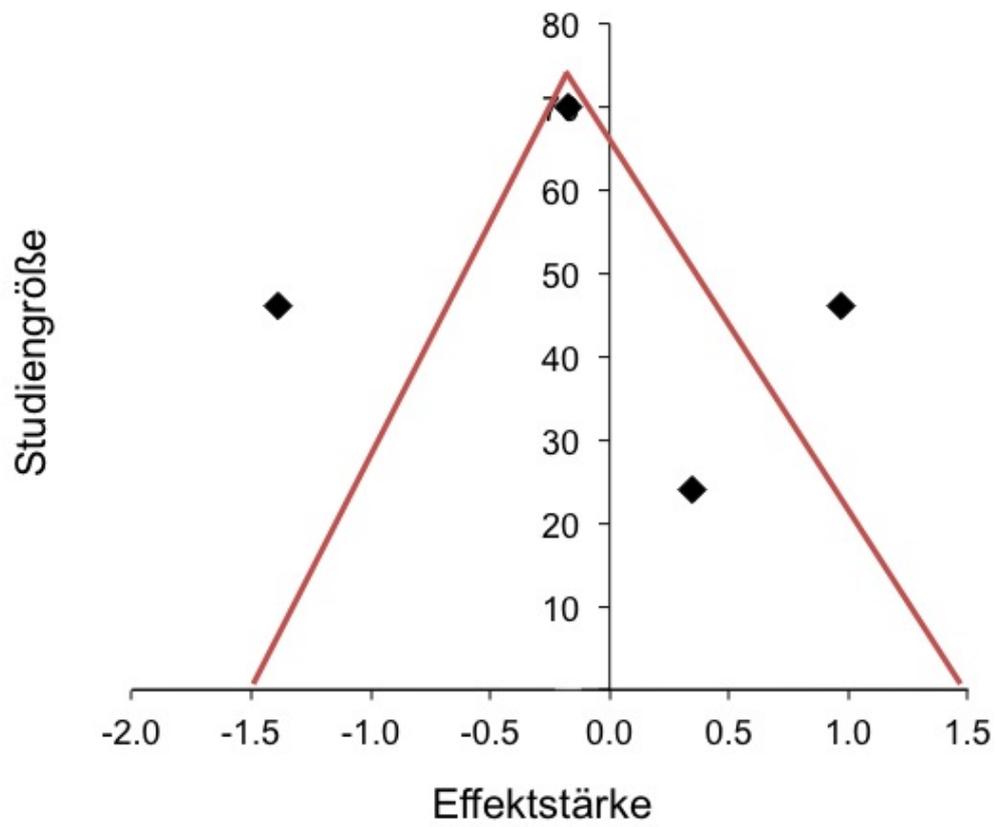
Obwohl bei diesen gepoolten Studien einige Übereinstimmungen vorliegen, gibt es doch genügend Unterschiede, welche als Ursache für die nicht vorhandene Homogenität in Frage kommen. So erfolgen zwar alle Studien an einer Holstein Friesian Herde in Laufstallhaltung, doch sowohl das Behandlungsprotokoll, als auch

die Klauenbadkonzentration und verschiedene Zusatzmaßnahmen unterscheiden sich zum Teil erheblich. So werden Formalinkonzentrationen von drei (Zemljic, 2004), vier (Holzhauer et al., 2012) oder fünf Prozent (Janowicz et al., 2008; Teixeira et al., 2010 II) angewandt und der Beobachtungszeitraum reicht von drei Wochen (Zemljic, 2004) bis hin zu sechs Monaten (Janowicz et al., 2008). Genauso unterschiedlich sind die Behandlungsprotokolle. So gibt es kontinuierlich eine einmal tägliche Behandlung (Janowicz et al., 2008) oder eine zweimalige Anwendung pro Woche (Teixeira et al., 2010 I) oder noch ausgefallener eine Behandlung, die zweimal täglich an einem Tag im vierzehntägigen Abstand wiederholt wird (Holzhauer et al., 2012). Der Wechsel der Klauenbadlösung erfolgt auch nach unterschiedlichen Vorgaben. Teixeira und Mitarbeiter (2012 I) wechselten nach 45 Kühen, wohingegen Janowicz und Mitarbeiter die Lösung täglich erneuert haben. Auch die zusätzlichen Maßnahmen sind in ganz unterschiedlichen Ausprägungen vorhanden. Teixeira et al. (2010 I), sowie Janowicz et al. (2008) lassen ihre Probanden vor dem eigentlichen Klauenbad durch ein Klauenbad mit Wasser laufen, um so die verschmutzten Klauen zu reinigen. Im Gegensatz zu allen anderen erlaubt Zemljic (2004) zusätzlich zum Klauenbad eine lokale Behandlung mit Oxytetracyclin. Also genügend Gründe, welche das Ergebnis der Homogenitätsanalyse erklären.

4.6.4 *Funnel Plot* und „Fail-Safe N“

Aufgrund der geringen Anzahl an Studien, die in diese Metaanalyse eingeschlossen wurden, ist es nicht möglich, eine Aussage über die Freiheit oder das Vorhandensein von Publikationsfehlern mittels graphischer Darstellung zu treffen. Denn mit nur vier Datenpunkten ist es unmöglich, die Form eines umgedrehten Trichters zu definieren (siehe Abb. 4.10, nachfolgende Seite).

Aus diesem Grund ist die Berechnung des „Fail-Safe N“ umso wichtiger, um auf mögliche Publikationsfehler zu prüfen. Für k_{Fail} ergibt sich der Wert -3, der deutlich unter 25 liegt, was sich bei der Berechnung von $5k + 10$ ergibt. Somit sollte auch diese Metaanalyse, genau wie die vorherigen, frei von Publikationsfehlern sein. Jedoch gilt bei dieser sehr kleinen Metaanalyse genau das Gleiche wie bei der Metaanalyse zur lokalen Behandlung mit Lincomycin. Bei so wenig eingeschlossenen Studien ist das Ergebnis nicht aussagekräftig.

Abbildung 4.10: Klauenbad mit Formalin: *Funnel Plot*

4.6.5 Sensitivitätsanalysen

Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalysen (siehe Tabelle 4.38) repräsentieren sich auf gleiche Art und Weise wie die der Sensitivitätsanalysen zur Metaanalyse bei lokaler Behandlung mit Lincomycin. Hier liegen genau die selben Gründe vor. Das heißt, dass auch bei dieser Metaanalyse die Ergebnisse der vier einbezogenen Studien trotz Wichtung sehr großen Einfluss auf das Endergebnis haben und deshalb die Werte der Sensitivitätsanalysen so stark von denen für m_w abweichen. In diesem Fall sind die Unterschiede noch gravierender. Deshalb darf auch das Ergebnis dieser Metaanalyse nicht stärker bewertet werden als das der vorliegenden Einzelstudien. Der Wert der Sensitivitätsanalysen weicht besonders stark ab, wenn die Studie von Zemljic (2004) ausgeschlossen wird. Das bedeutet, dass diese Studie das Metaanalysen-Ergebnis besonders beeinflusst. Der Grund könnte darin liegen, dass der Effektstärkenwert dieser Studie besonders weit von den anderen entfernt liegt (siehe Abbildung 4.9) und somit das Endergebnis besonders stark in eine Richtung zieht.

Tabelle 4.38: Klauenbad mit Formalin: Sensitivitätsanalysen

Analyse jeweils ohne	$m_w(CA)$	$m_w(DL)$	$m_w(CA2)$	$m_w(DL2)$
Teixeira et al., 2010 I	-0,027	-0,026	-0,025	-0,025
Holzhauser et al., 2012	-0,197	-0,198	-0,198	-0,198
Janowicz et al., 2008	-0,414	-0,408	-0,408	-0,408
Zemljic, 2004	0,381	0,381	0,381	0,381

Kapitel 5

Diskussion

Die Dermatitis digitalis ist eine der wichtigsten infektiösen Klauenerkrankungen in unseren Breiten (Manske et al., 2002). Obwohl die DD eine Faktorenerkrankung ist und deshalb neben einer Behandlung die Beseitigung der auslösenden Faktoren eine wichtige Rolle spielt (Rodríguez-Lainz et al., 1996 u. 1999; Argáez-Rodríguez et al., 1997; Sommers et al., 2005; Dirksen, 2006; Holzhauer et al., 2006), ist es wichtig und notwendig, eine gute und effektive Therapie gegen die DD zur Verfügung zu haben. Eine entsprechende Therapie kann nur empfohlen werden, wenn deren Wirksamkeit gemäß den Kriterien der EbM nachgewiesen wurde (Perleth u. Raspe, 2000). Denn die EbM sichert die bestmögliche Behandlung eines Patienten unabhängig vom Ort (Deutsches Cochrane Zentrum, 2013). Aus diesem Grund muss nach Studien mit einer möglichst hohen Evidenz zu diesem Thema gesucht werden (Antes, 1998; Antes et al., 1999). Das bedeutet die Suche nach entsprechenden Metaanalysen oder randomisierten, kontrollierten klinischen Studien. Diese haben die höchste Evidenz (Bassler u. Antes, 2000; Holmes, 2009).

Doch aus Mangel an ausreichend vielen Studien mit geforderter Evidenz stellt sich in der Veterinärmedizin bereits hier die erste Hürde, EbVM erfolgreich durchzuführen. Da in den meisten Fällen schlichtweg ausreichend randomisierte, kontrollierte klinische Studien (RCTs) für die Durchführung fehlen (Murphy, 2009). In dieser Arbeit konnten lediglich neun echte RCTs zur Therapie der Dermatitis digitalis gefunden werden. Nur diese neun beinhalten alle Merkmale, welche RCTs charakterisieren, im Vergleich zu 66 weiteren Arbeiten, die zwar auch zum gleichen Thema durchgeführt wurden, jedoch die Kriterien einer RCT nicht vollständig erfüllen. Aus diesem Grund konnten im vorliegenden Fall nur Metaanalysen durchgeführt werden, indem folgendes wichtiges Einschlusskriterium für die Metaanalyse abgeschwächt wurde. Nämlich die Voraussetzung, dass teilneh-

mende Studien randomisiert und verblindet sein sollen. Beides wichtige Merkmale von RCTs (Greenhalgh, 2000; Lewis u. Warlow, 2004). Diese Einschränkung muss bei der Beurteilung dieser Metaanalysen-Ergebnisse stets mit berücksichtigt werden.

Bei weniger stringenter Handhabung dieses Einschlusskriteriums konnten jedoch fünf Metaanalysen von unterschiedlicher Qualität durchgeführt werden. Metaanalysen zur lokalen Therapie der Dermatitis digitalis mit Oxytetracyclin, Kupfersulfat und Lincomycin und Metaanalysen zur Therapie der Dermatitis digitalis mittels kupfersulfathaltigen und formalinhaltigen Klauenbädern. Diese Metaanalysen ergeben einen positiven Behandlungseffekt bei lokaler Oxytetracyclinanwendung und bei lokaler Anwendung von Lincomycin, wobei letztere Metaanalyse mit nur vier eingeschlossenen Studien eine sehr schwache Metaanalyse darstellt und nicht stärker gewertet werden kann als jede der eingeschlossenen Studien. Außerdem ergab die Behandlung mittels kupfersulfathaltigem Klauenbad eine Verbesserung in der Heilungsrate. Jedoch darf hierbei nicht das Problem der Entsorgung der verwendeten Lösung außer Acht gelassen werden, da eine unsachgemäße Entsorgung erhebliche Umweltprobleme mit sich bringen kann (Collins u. Lineker, 2004; Heck u. Casanova, 2004; Salam u. El-Fadel, 2008; Nielsen u. Wolkoff, 2010). Keinen Therapieerfolg ergaben die Metaanalysen zur Behandlung der DD mit lokaler Kupfersulfatanwendung, was aufgrund der Tatsache, dass sich Klauenbäder mit Kupfersulfatlösung positiv auf die Heilung auswirken sollen, widersprüchlich erscheint. Auch die Therapie mit formalinhaltigem Klauenbad ergibt keinen Therapieerfolg. Hier liegt das gleiche Problem wie bei der Metaanalyse zur lokalen Behandlung mit Lincomycin vor. Eine Metaanalyse mit nur vier eingeschlossenen Studien hat einen sehr geringen Aussagewert und kann höchstens als richtungsweisend angesehen werden, da die einzelnen Studien das Endergebnis zu sehr beeinflussen.

Die Metaanalyse zu Oxytetracyclin ist mit 22 Datenstzen die stärkste Metaanalyse in dieser Arbeit. Abgesehen von der negativ ausfallenden Homogenitätsanalyse sind alle prüfenden Berechnungen positiv, was dafür spricht, dass dies eine gute und aussagekräftige Metaanalyse ist. Ihr Ergebnis hat genügend Aussagekraft und Gewicht. Lediglich die Standardfehler nach den unterschiedlichen Berechnungen der Inter-Studien-Varianz variieren sehr stark. Sie streuen von 0,196 bis 4,585. Somit wird das Ergebnis je nach zugrunde liegender Inter-Studien-Varianz unterschiedlich genau bewertet. Wobei zu berücksichtigen ist, dass ein Standardfehler mit einem Wert von fast fünf sehr groß ist.

Das positive Endergebnis der Metaanalyse zur lokalen Behandlung mit Lincomycin erzielt einen ähnlichen Zahlenwert (0,382-0,384) wie das der Oxytetracyclin-Metaanalyse (0,379/0,382). Unabhängig davon darf die Wirkung der beiden Therapeutika nicht gleich gesetzt werden. Denn die Metaanalyse zur Behandlung mit Lincomycin hat aufgrund ihrer geringen Studienzahl keinen größeren Aussagewert als eine einzelne Studie. Deshalb kann der Effekt der beiden Therapien ausschließlich anhand der Zahlen-Ergebnisse der Metaanalysen nicht verglichen werden. Auch dann nicht, wenn die wesentlich kleineren Standardfehler der Lincomycin-Metaanalyse (0,175-0,402) mitberücksichtigt werden. Der Zahlenwert einer Metaanalyse lässt zwar eine Aussage über die Größe des Effekts zu (Mitte, 2003), jedoch darf die Lincomycin-Metaanalyse aufgrund der geringen Zahl an Studien nicht voll gewertet werden, da hierbei der Effekt mit Sicherheit überschätzt wird.

Der positive Therapieerfolg unter Verwendung von kupfersulfathaltigen Klauenbädern ist anhand der Metaanalysen-Ergebnisse (0,141/0,149) und der niedrigen Standardfehler (0,117-0,653) zwar überzeugend, jedoch darf die umwelttechnische Seite bei dieser Therapieform auf keinen Fall außer Acht gelassen werden. So kommt es bei unsachgemäßer Entsorgung zur Akkumulation des Kupfers in der Umwelt, was wiederum zu einer respiratorischen und konjunktivalen Reizung bei Mensch und Tier führen kann oder bei Schafen gar zur Kupfervergiftung führen kann (Collins u. Lineker, 2004; Heck u. Casanova, 2004; Salam u. El-Fadel, 2008; Nielsen u. Wolkoff, 2010). Zusätzlich erschwert die schwierige rechtliche Stellung der Kupfersulfattherapie als Klauenbad in der EU die Verwendung erheblich (Kleiminger, 2012).

Obwohl die Behandlung der DD mit kupfersulfathaltiger Lösung im Klauenbad erfolgreich angewandt wird, erzielt die Metaanalyse zu lokaler Behandlung mit Kupfersulfat ein negatives Ergebnis (-0,097/-0,102/-0,105). Die Werte sind zwar relativ nahe an null, jedoch ist zum einen die Metaanalyse mit zehn verwendeten Datensätzen glaubwürdig und zum anderen die entsprechenden Standardfehler mit einer Spanne von 0,208 bis 1,938 relativ niedrig. Um das Ergebnis zu verifizieren, sollten jedoch echte RCTs mit großen Fallzahlen durchgeführt und in die Metaanalyse mit aufgenommen werden, so dass ein robustes Metaanalysen-Ergebnis entsteht.

Das negative Ergebnis der Metaanalyse zur Behandlung der DD mit formalinhaltigem Klauenbad (-0,063/-0,064) kann nicht stark gewertet werden, da nur vier Studien gefunden wurden, die den Einschlusskriterien entsprechen. Von diesen

zeigt die eine Hälfte einen positiven und die andere Hälfte einen negativen Effekt, sodass sich ihre Ergebnisse gegenseitig aufheben. Das ist der Grund, warum dieses Metaanalysen-Ergebnis so nahe an null liegt. Für die Beurteilung gilt das Gleiche wie bei der Beurteilung der Lincomycin-Metaanalyse.

Als Konsequenz für die Therapie der bovinen Dermatitis digitalis ergibt sich, dass die Ergebnisse der einzelnen Metaanalysen nur bedingt miteinander vergleichbar sind. Jedoch wird deutlich, dass sich die lokale Behandlung mit Oxytetracyclin am effektivsten erweist; ihr Ergebnis zeigt den deutlichsten und statistisch gesicherten Behandlungserfolg. Wobei dies nicht verwundert, da sich diese Behandlung schon vor der Durchführung dieser Arbeit als Referenzbehandlung etabliert hat und das auch ein Grund ist, warum es zu dieser Behandlungsform verhältnismäßig viele Studien gibt (26). Auch die Behandlung mit kupfersulfathaltigem Klauenbad zeigt einen gesicherten Erfolg, wobei hier die umwelttechnischen und arzneimittelrechtlichen Fragen unberücksichtigt bleiben.

Unabhängig von den Ergebnissen der einzelnen Metaanalysen in dieser Arbeit ergibt sich der Schluss, dass die Durchführung einer Metaanalyse durchaus Vorteile hat, die vor allem dem Praktiker zugute kommen. Wobei zu beachten bleibt, dass sich das Poolen der einzelnen Studien als schwierig gestalten kann, da die Studiendesigns meist sehr unterschiedlich sind. So können nur sehr allgemeine Einschlusskriterien definiert werden und die Unterschiede im Design und der Durchführung müssen unbedingt bei der Bewertung der Ergebnisse mitberücksichtigt und mitdiskutiert werden. Unter Beachtung dieser Punkte ist die Durchführung und Wertung einer Metaanalyse jedoch durchaus sinnvoll und erspart dem Praktiker viel Zeit bei der Anwendung Evidenz-basierter Veterinärmedizin im Alltag.

Soll die Eb(V)M aber vermehrt Einzug in den Praxisalltag erhalten, müssen speziell in der Veterinärmedizin mehr RCTs durchgeführt werden (Murphy, 2002), um so eine gute Grundlage für die Durchführung der EbVM zu haben. Dabei ist nicht nur die damit vorhandene hohe Evidenz (Bassler u. Antes, 2000; Holmes, 2009) entscheidend, sondern auch eine große Fallzahl. Denn nur mit ausreichenden Studiengrößen und einer guten Evidenz kann eine gute Grundlage für eine ebenso gute Metaanalyse geschaffen werden. Es gilt immer, dass eine Metaanalyse nur so gut ist, wie die ihr zugrunde liegenden Studien (Jüni et al., 1999; EMA, 2010). In der Zukunft hat die EbVM nur eine Chance in den Praxen zur Normalität zu werden, wenn dazu die Voraussetzungen weiter optimiert werden und den Praktikern vermehrt gute Metaanalysen an die Hand gegeben werden. So

ist nicht nur dem praktisch tätigen Tierarzt geholfen, sondern auch seinen Patienten.

Die vorliegende Arbeit kommt zu dem Fazit, dass nach gegenwärtigem Kenntnisstand und unter Berücksichtigung der Kriterien der EbVM die optimale Therapie der bovinen Dermatitis digitalis die lokale Behandlung mit Oxytetracyclin darstellt.

Kapitel 6

Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine Metaanalyse zur Therapie der Dermatitis digitalis durchgeführt. Dazu wurden alle Studien, die zu diesem Thema veröffentlichte wurden zusammengetragen. Um möglichst keine Studie zu übersehen, wurde auf verschiedenen Wegen danach gesucht. So wurde zuerst in den vorhandenen medizinischen online-Datenbanken recherchiert. Dazu wurden Hilfsfunktionen der unterschiedlichen Datenbanken genutzt, sowie Boolesche Operatoren, MeSH oder Trunkierungsvariablen. Gesucht wurde in den Datenbanken Pubmed, MEDPILOT, capdirect und Google Scholar. Um keine relevante Literatur zu übersehen, wurde bei erfolgreicher Suche direkt nach verwandten Artikeln und nach weiteren Veröffentlichungen der genannten Autoren zu diesem Thema gesucht. Anschließend wurden per Hand deutschsprachige Zeitschriften ab dem Jahre 1974 nach geeigneten Veröffentlichungen durchgesehen. Dabei wurden die Zeitschriften Berliner und Münchner Tierärztliche Wochenschrift, Der Praktische Tierarzt, Monatshefte für Veterinärmedizin (Jahrgang 1974-1994, da diese Zeitschrift dann in der Tierärztlichen Umschau aufging), Schweizer Archiv für Tierheilkunde, Tierärztliche Praxis, Tierärztliche Umschau, Wiener Tierärztliche Monatsschrift und das Zentralblatt für Veterinärmedizin Reihe B anhand ihres Inhaltsverzeichnisses durchforstet. Um danach sicher zu gehen, dass wirklich keine Studien übersehen wurden, sind sämtliche bereits gefundenen Arbeiten nach dem Schneeballprinzip durchsucht worden. Dies bedeutet, dass die Literaturverzeichnisse nach bis dahin noch unbekanntem Studien überprüft wurden. War dies der Fall, konnte anhand der Angaben nach der entsprechenden Arbeit gesucht werden. Die gefundenen Studien wurden dann mit Hilfe von vorher definierten Einschlusskriterien darauf überprüft, ob sie für die Metaanalysen verwendet werden können. Als Ergebnis dieser Recherche konnten schließlich fünf einzelne Metaanalysen durchgeführt werden: Nämlich zur Therapie der bovinen Dermatitis digitalis durch lokale Behandlung mit Oxytetracyclin,

mit Kupfersulfat und mit Lincomycin sowie zur Therapie der Erkrankung mittels kupfersulfathaltigen bzw. formalinhaltigen Klauenbädern.

Aus den Daten der Studien wurde mit Hilfe der Gleichung von Hedges und deren Korrektur für kleine Stichprobengrößen (g_{kor}) die jeweilige Effektstärke der einzelnen Studien berechnet. Diese Daten wurden anschließend in das „Random-effects“-Modell eingespeist und führten so zum Endergebnis der Metaanalyse. Die entsprechenden Ergebnisse wurden im Folgenden durch weitere graphische Darstellungen und Berechnungen verifiziert und gewichtet. Dazu gehörten die Darstellung der Effektstärken mittels *Forest Plot*, die Durchführung der Homogenitätsanalyse, der Ausschluss von Publikationsfehlern mittels *Funnel Plot* und „Fail-Safe N“, sowie die Berechnung der Sensitivitätsanalysen.

Als Ergebnis dieser Doktorarbeit kann festgestellt werden, dass die Aussagekraft der Metaanalysen zur lokalen Behandlung der bovinen Dermatitis digitalis mit Lincomycin sowie die Klauenbadtherapie mit Formalin aufgrund der nur vier eingeschlossenen Studien zu gering ist, um eine gesicherte Aussage über den Erfolg der Therapie treffen zu können. Die Ergebnisse der anderen Metaanalysen (lokale Behandlung mit Oxytetracyclin sowie lokale Behandlung und Klauenbadtherapie mit Kupfersulfat) sind zwar aussagekräftiger, erfüllen jedoch alle nicht das Kriterium der Homogenität. Dazu kommt, dass bei einigen Sensitivitätsanalysen (bezüglich der Behandlung mit Lincomycin und Formalin) jede einzelne Studie einen zu großen Einfluss auf das Gesamtergebnis hat. So kommen die Metaanalysen zur lokalen Behandlung mit Oxytetracyclin und Kupfersulfat, sowie zur Klauenbadtherapie mit kupfersulfathaltiger Lösung zu einem konkreten Ergebnis. Bezüglich der lokalen Behandlung mit Kupfersulfat konnte kein Therapieerfolg gesichert werden, wohingegen bei der Behandlung mit kupfersulfathaltigem Klauenbad ein Therapieerfolg nachweisbar ist. Dabei ist immer das Umweltproblem mit der Entsorgung und das arzneimittelrechtliche Problem in der Anwendung zu berücksichtigen. Bei der lokalen Behandlung mit Oxytetracyclin ergibt sich dieses Problem nicht und die Metaanalyse dazu zeigt den deutlichsten Behandlungserfolg, der mit dieser Arbeit erneut statistisch belegt wurde.

Kapitel 7

Summary

This study was undertaken to perform a meta-analysis about the therapy of bovine digital dermatitis. Therefore a systematic review of all primary studies published about treatment of this disease was carried out. In order not to miss any single study, a comprehensive literature search in online databases for medicine was done.

To support the search the Boolean operator, MeSH and a truncation variable were used. The literature search covered the following databases: Pubmed, MEDPILOT, cabdirect and Google Scholar. If an article was identified as potentially relevant, the search was expanded to related articles and similar studies from the author(s). Additionally, a manual search was conducted in German-language journals from the year of 1974. These included: Berliner und Münchner Tierärztliche Wochenschrift, Der Praktische Tierarzt, Monatshefte für Veterinärmedizin, Schweizer Archiv für Tierheilkunde, Tierärztliche Praxis, Tierärztliche Umschau, Wiener Tierärztliche Monatsschrift and Zentralblatt für Veterinärmedizin Reihe B.

To make sure that no studies have been overlooked, a pyramid search was done on all the publications already have been found. That means that the bibliography of all these studies were scanned to identify yet unrecognized studies with similar context. By performing this detailed search, it could be ensured that no relevant study was missing. The identified studies were then checked for the selection criteria to be involved in the meta-analysis. Finally, five meta-analyses could be carried out. They cover five different types of treatment of bovine digital dermatitis: (i) local application of oxytetracycline, (ii) copper sulfate or (iii) lincomycin and the treatment with (iv) copper sulfate-based or (v) formalin-based footbaths.

Next the effect size of all involved studies was calculated. Then, the effect size was expressed as Hedges g with small sample size correction, labelled g_{cor} . The transformed data were employed in the „random-effects“-model, which was chosen for the meta-analysis. The results were verified by several graphical and mathematical tests: These are the *Forest Plot* and the homogeneity analysis. Furthermore, to exclude publication bias, a graphical *Funnel Plot* was carried out and the „Fail-safe N“ calculated. Finally sensitivity analyses were implemented to address the robustness of the result.

The results demonstrate that the number of studies included in the meta-analyses about the therapy with lincomycin- or formalin-based footbath was too small to arrive at a clear conclusion. The other meta-analyses are more informative as more individual studies could be included. However, all five meta-analyses did not pass the homogeneity test. Furthermore, the sensitivity analyses of the lincomycin- and the formalin-meta-analyses show that single studies dominate the overall result. The other three meta-analyses come to a clear conclusion: With regard to the local treatment with copper sulfate no beneficial effects could be secured, contrary to the treatment with copper sulfate-based footbaths. But the latter always causes environmental problems with disposal, and within the European Union legal aspects of application have to be considered.

In conclusion, after applying all tests and sensitivity analyses only the meta-analyses concerning the local treatment with oxytetracycline and the treatment with copper sulfate-based footbath showed significant results indicating that these treatments are effective. However, the use copper sulfate containing footbaths leads to the above mentioned problems. In the local treatment with oxytetracycline, this problem is not relevant and the result of this meta-analysis demonstrated also the most significant effect.

Literaturverzeichnis

Albrecht J, Werth VP, Bigby M (2008): The role of case reports in evidence-based practice, with suggestions for improving their reporting. *J Am Acad Dermatol* 60:412-418.

Antes G (2002): EbM praktizieren: Wie erhalte ich die Antwort auf meine Fragen? In: Perleth M, Antes G (Hrsg.), *Evidenzbasierte Medizin. Wissenschaft im Praxisalltag*. Urban und Vogel, München, 19-26.

Antes G (1998): Evidence-based medicine. *Internist* 39:899-908.

Antes G, Galandi D, Bouillon B (1999): What is evidence-based medicine? *Langenbeck's Arch Surg* 384:409-416.

Argáez-Rodríguez FJ, Hird DW, Hernández de Anda J, Read DH, Rodríguez-Lainz A (1997): Papillomatous digital dermatitis on a commercial dairy farm in Mexicali, Mexico: Incidence and effect on reproduction and milk production. *Prev Vet Med* 32:275-286.

Arlt S, Dicty V, Heuwieser W (2007): Metaanalysen in der Veterinärmedizin. Vertragszusammenfassungen. Tagung Deutsche Buiatrische Gesellschaft. Buiatrik am Beginn des 21. Jahrhunderts – aktueller Stand und Perspektiven, Fulda, 44-47.

Arlt S und Heuwieser W (2006): Evidenzbasierte Veterinärmedizin wie kann sie dem Praktiker helfen? Proceedings des 6. Berlin-Brandenburg. Rindertages, Berlin, 75-77.

Bassler D und Antes G (2000): Wie erhalte ich Antworten auf meine Fragen? In: Kunz R, Ollenschläger G, Raspe H, Jonitz G, Kolkmann F (Hrsg.), *Lehrbuch Evidenz-basierte Medizin in Klinik und Praxis*. Deutscher Ärzte-Verlag,

Köln, 89-97.

Becker LA (2000): Effect size (ES). <http://www.bwgriffin.com/gsu/courses/edur9131/content/EffectSizeBecker.pdf> (14.03.2013).

Beelmann A und Bliesener T (1994): Aktuelle Probleme und Strategien der Metaanalyse. *Psychol Rundsch* 45:211-233.

Bekelman JE, Li Y, Gross CP (2003): Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research. A systematic review. *JAMA* 289:454-465.

Blettner M, Schlehofer B, Sauerbrei W (1997): Grenzen von Metaanalysen aus publizierten Daten bei epidemiologischen Fragestellungen. *Soz Praventivmed* 42:95-104.

Brosteanu O und Löffler M (1998): Methoden kontrollierter klinischer Studien. *Internist* 39:909-916.

Bucher HC (2002): Kritische Beurteilung einer Übersichtsarbeit. In: Perleth M, Antes G (Hrsg.), *Evidenzbasierte Medizin. Wissenschaft im Praxisalltag*. Urban und Vogel, München, 56-69.

Burns PB, Rohrich RJ, Chung KC (2011): The levels of evidence and their role in evidence-based medicine. *Plast Reconstr Surg* 128:305-310.

Canadian Task Force Report (1979): The periodic health examination. *CMA Journal* 121:1193-1254.

Cheli R und Mortellaro CM (1974): La dermatite digitale del bovine. Proceedings of the 8th International Conference of the Disease in Cattle. Mailand, Italien, 208-213.

Collins JJ und Lineker GA (2004): A review and meta-analysis fo formaldehyde exposure and leukemia. *Regul Toxicol Pharmacol* 40:81-91.

Cook JL und Cook CR (2009): What is the evidence? *JAVMA* 235:1053-1055.

- Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB (1997): Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med* 126:376-380.
- Demirkan I, Carter SD, Hart CA, Woodward MJ (1999a): Isolation and cultivation of a spirochaete from bovine digital dermatitis. *Vet Rec* 145:497-498.
- Demirkan I, Carter SD, Murray RD, Blowey RW, Woodward MJ (1998): The frequent detection of a treponeme in bovine digital dermatitis by immunocytochemistry and polymerase chain reaction. *Vet Microbiol* 60:285-292.
- Demirkan I, Walker RL, Murray RD, Blowey RW, Carter SD (1999b): Serological evidence of spirochaetal infections associated with digital dermatitis in dairy cattle. *Vet J* 157:69-77.
- DerSimonian R und Kacker R (2007): Random-effects model for meta-analysis of clinical trials: An update. *Contemp Clin Trials* 28:105-114.
- DerSimonian R und Laird N (1986): Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 7:177-188.
- Deutsches Cochrane Zentrum. www.cochrane.de (11.01.2013).
- Dickersin K, Scherer R, Lefebvre C (1994): Identifying relevant studies for systematic reviews. *BMJ* 309:1286-1291.
- Dickersin K, Straus SE, Bero LA (2007): Evidence based medicine: increasing, not dictating, choice. *BMJ* 334:10.
- Dirksen G (2006): Dermatitis digitalis. In: Dirksen G, Gründer HD, Stöber M (Hrsg.), *Innere Chirurgie und Medizin des Rindes*. Parey, Stuttgart, 965-970.
- Döpfer D, Koopmans A, Meijer FA, Szakáll I, Schukken YH, Klee W, Bosma RB, Cornelisse JL, van Asten AJAM, ter Huurne AAHM (1997): Histological and bacteriological evaluation of digital dermatitis in cattle, with special referende to spirochaetes and *Campylobacter faecalis*. *Vet Rec* 140:620-623.
- Drummond MF, Richardson WS, O'Brien BJ, Levine M, Heyland D (1997): Users' guides to the medical literature: XIII. How to use an article on economic analy-

sis of clinical practice. A. Are the results of the study valid? JAMA 277:1552-1557.

Easterbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R, Matthews DR (1991): Publication bias in clinical research. Lancet 337:867-872.

Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C (1997a): Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. BMJ 315:629-634.

Egger M, Zellweger-Zähner T, Schneider M, Junker C, Lengeler C, Antes G (1997b): Language bias in randomised controlled trials published in English and German. Lancet 350:326-329.

Eisend M (2004): Metaanalyse Einführung und kritische Diskussion. Diskussionsbeiträge des Fachbereichs Wirtschaftswissenschaften der Freien Universität Berlin, Betriebswirtschaftliche Reihe, Nr. 2004/8. ISBN 3-935058-77-2.

Ellis PD (2009a): Effect size equations. <http://www.polyu.edu.hk/cpa/polyu/index.php>. Accessed on: http://www.polyu.edu.hk/mm/effectsizefaqs/effect_size_equations2.html (14.03.2013).

Ellis PD (2009b): Thesholds for interpreting effect sizes. <http://www.polyu.edu.hk/cpa/polyu/index.php>. Accessed on: http://www.polyu.edu.hk/mm/effectsizefaqs/thresholds_for_interpreting_effect_sizes2.html (14.03.2013).

EMA (European Medicine Agency) (2010): Guideline on statistical principles for veterinary clinical trials. http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500097081 (11.01.2013).

Esselmont RJ und Peeler EJ (1993): The scope for raising margins in dairy herds by improving fertility and health. Br Vet J 149:537-547.

Evans D (2003): Hierarchy of evidence: a framework for ranking evidence evaluating healthcare interventions. J Clin Nurs 12:77-84.

Eysenck HJ (1994). Meta-analysis and its problems. BMJ 309:789-792.

Glass GV (1976): Primary, secondary, and meta-analysis of research. *Educ Res* 5:3-8.

Gøtzsche P (1987): Reference bias in reports of drug trials. *BMJ* 295:654-656.

Greenhalgh T (2000): Einführung in die Evidence-based Medicine. Kritische Beurteilung klinischer Studien als Basis einer rationalen Medizin. Verlag Hans Huber, 1. Aufl., Bern.

Guard C (1999): Control programs for digital dermatitis. *Dairy Sci Technol* 11:235-241.

Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ (1993): Users' guides to the medical literature: II. How to use an article about therapy or prevention: A. Are the results of the study valid? *JAMA* 270:2598-2601.

Hedges LV (1981): Distribution theory for Glass's estimator of effect size and related estimators. *J Educ Behav Stat* 6:107-128.

Heck d'AH und Casanova M (2004): The implausibility of leukemia induction by formaldehyde: a critical review of biological evidence on distant-site toxicity. *Regul Toxicol Pharmacol* 40:92-106.

Holmes MA (2009): Philosophical foundations of evidence-based medicine for veterinary clinicians. *J Am Vet Med Assoc* 235:1035-1039.

Holzhauser M, Hardenberg C, Bartels CJM, Frankena K (2006): Herd- and cow-level prevalence of digital dermatitis in The Netherlands and associated risk factors. *J Dairy Sci* 89:580-588.

Hróbjartsson A, Forfang E, Haahr MT, Als-Nielsen B, Brorson S (2007): Blinded trials taken to the test: an analysis of randomized clinical trials that report tests for the success of blinding. *Int J Epidemiol* 36:654-663.

Hughes RE (2012): James Lind and the cure of scurvy: an experimental approach. http://journals.cambridge.org/abstract_S0025727300020469 (14.03.2013).

Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL (1994): Users' guides to the medical literature: III. How to use an article about a diagnostic test: B. What are the results and will they help me in caring for my patients? JAMA 271:703-707.

Jüni P, Altman DG, Egger M (2001): Assessing the quality of controlled clinical trials. BMJ 323:42-46.

Jüni P, Witschi A, Bloch R, Egger M (1999): The hazards of scoring the quality of clinical trials for meta-analysis. JAMA 282:1054-1060.

Kamiloğlu A, Demirkan I, Baran V (2002): Comparison of ceftiofour sodium by intravenous regional antibiotherapy and lokal oxytetracycline application for treatment of bovine digital dermatitis. Kafkas Univ Vet Fak Derg 8(2):107-110.

Kelley GA und Kelley KS (2012): Statistical models for meta-analysis: A brief tutorial. World J Methodol 2(4):27-32.

Kleiminger E (2012): Klauenbäder unter rechtlichen Aspekten. Tierärztl Prax 40(G):119-125.

Koehorst MJH (2008): Literature study bovine digital dermatitis. Doctoral thesis, Utrecht Universiteit.

Laven RA und Hunt H (2002): Evaluation of copper sulphate, formalin and peracetic acid in footbaths for treatment of digital dermatitis in cattle. Vet Rec 151:144-146.

Lewis SC und Warlow CP (2004): How to spot bias and other potential problems in randomised controlles trials. J Neurol Neurosurg Psychiatry 75:181-187.

Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O (2003): Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. BMJ 326:1167-1170.

Losinger WC (2006): Economic impacts of reduced milk production associated with papillomatous digital dermatitis in dairy cows in the USA. J Dairy Res 73:244-256.

Lühmann D und Raspe H (2002): Therapeutische und präventive Verfahren: Kritische Beurteilung der Evidenz und ihrer Wirksamkeit. In: Perleth M, Antes G (Hrsg.), Evidenzbasierte Medizin. Wissenschaft im Praxisalltag. Urban und Vogel, München, 38-55.

Lund EM, James KM, Neaton JD (1998): Veterinary randomized clinical trial reporting: a review of the small animal literature. *J Vet Intern Med* 12:57-60.

Magrabi A und Wöstmann M (2011): Integration von Effektstärken. http://www.muenster.de/euroconn/amagrabi/downloads/integration_effektstaerken.pdf (14.03.2013).

Manske T, Hultgren J, Bergsten C (2002): Prevalence and interrelationships of hoof lesions and lameness in Swedish dairy cows. *Prev Vet Med* 54:247-263.

Medizinrecht Stickler. Evidence based medicine – EBM. <http://www.medizinrecht-stickler.at/> (11.01.2013).

Menge H (2003): Langenscheidts Taschenwörterbuch Latein. Langenscheidt KG, 54. Aufl., Berlin.

Mitte K (2003): Eine Meta-Analyse zur Effektivität verschiedener Behandlungsstrategien bei Angststörungen: Ein Vergleich von behavioraler, kognitiv-behavioraler und pharmakologischer Therapie. Diss. phil., Jena.

Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF (1999): Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUORUM statement. *Lancet* 354:1896-1900.

Moher D, Jones A, Lepage L (2001): Use of the CONSORT statement and quality of reports of randomized trials. A comparative before-and-after evaluation. *JAMA* 28:1992-1995.

Mumba T, Döpfer D, Kruitwagen S, Dreher M, Gaastra W, van der Zeijst BAM (1999): Detection of spirochetes by polymerase chain reaction and its relation to the course of digital dermatitis after local antibiotic treatment in dairy cattle. *J Vet Med* 46:117-126.

Murphy A (2002): Applying methodological search filters to CAB abstracts to identify research for evidence-based veterinary medicine. *J Med Libr Assoc* 90:406-410.

Nielsen GD und Wolkoff P (2010): Cancer effects of formaldehyde: a proposal for an indoor air guideline value. *Arch Toxicol* 84:423-446.

Nocek JE (1996): Controlling lameness in dairy cattle: causes, treatments and management for prevention. Proceedings of the 33rd Florida Dairy Production Conference, Gainesville, USA, 63-73.

Normand SLT (1999): Tutorial in biostatistics. Meta-analysis: formulating, evaluationg, combining, and reporting. *Statist Med* 18:321-359.

Nutter WT und Moffitt JA (1990): Digital dermatitis control. *Vet Rec* 126:(Abstract).

Ohya T, Yamaguchi H, Nii Y, Ito H (1999): Isolation of *Campylobacter* from lesions of papillomatous digital dermatitis in dairy cattle. *Vet Rec* 145:316-318.

Orwin RG (1983): A fail-safe N for effect size in meta-analysis. *J Educ Behav Stat* 8:157-159.

Pahl H (2009): Reanalyse und Erweiterung einer Metaanalyse: Kennzeichnung der Subjektivität durch den Stellschraubenansatz. Diplomarbeit, Universität Mannheim.

Perleth M (2002): Evidenzbasierte Medizin: eine Einführung. In: Perleth M, Antes G (Hrsg.), Evidenzbasierte Medizin. Wissenschaft im Praxisalltag. Urban und Vogel, München, 13-18.

Perleth M, Jakubowski E, Busse R (2000): „Best Practice“ im Gesundheitswesen oder warum wir evidenzbasierte Medizin, Leitlinien und Health Technology Assessment brauchen. *ZaeFQ* 94:741-744.

Perleth M und Raspe H (2000): Levels of evidence Was sagen sie wirklich

aus? ZaeFQ 94:699-700.

Perleth M und Raspe H (2002): Evidenzbasierte Medizin: Möglichkeiten und Grenzen. In: Perleth M, Antes G (Hrsg.), Evidenzbasierte Medizin. Wissenschaft im Praxisalltag. Urban und Vogel, München, 118-128.

Raspe H (1996): Evidence based medicine: Modischer Unsinn, alter Wein in neuen Schläuchen oder aktuelle Notwendigkeit. ZaeF 90:553-562.

Raspe H (2005): Konzept und Methoden der Evidenz-basierten Medizin: Besonderheiten, Stärken, Grenzen, Schwächen und Kritik. <http://www.ebm-netzwerk.de/was-ist-ebm/basics/methodik/splitter-allgemein#2005> (11.01.2013).

Raspe H (2000): Theorie, Geschichte und Ethik der Evidenzbasierten Medizin (EbM). In: Kunz R, Ollenschläger G, Rapse H, Jonitz G, Kolkmann FW, Cox M (Hrsg.), Lehrbuch Evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis. Deutscher Ärzte-Verlag, 2. überarb. u. erw. Aufl., Köln, 15-22.

Read DH und Walker RL (1998): Papillomatous digital dermatitis (foot-warts) in California dairy cattle: clinical and gross pathologic findings. J Vet Diagn Invest 10:67-76.

Rehage J, Offinger J, Herdtweck S, Rizk A, Starke A, Heppelmann M, Meyer H, Janßen S, Beyersbach M (2013): Postoperative analgesic efficacy of meloxicam in lame dairy cows undergoing resection of the distal interphalangeal joint. J Dairy Sci 96:866-876.

Ressing M, Blettner M, Klug SJ (2009): Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen. Dtsch Ärztebl 106:456-463.

Rodríguez-Lainz A, Hird DW, Carpenter TE, Read DH (1996): Case-control study of papillomatous digital dermatitis in southern California dairy farms. Prev Vet Med 28:117-313.

Rodríguez-Lainz A, Melendez-Retamal P, Hird DW, Read DH, Walker RL (1999): Farm- and host-level risk factors for papillomatous digital dermatitis in Chilean dairy cattle. Prev Vet Med 42:87-97.

Röckl-Wiedmann I, Kranke P, Porzsolt F, Roewer N (2003): Evidence-basesd Medicine und Anästhesiologie – Sechs Schritte zur Umsetzung in die Praxis. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 38:456-462.

Rosenberg W und Donald A (1995): Evidence based medicine: an approach to clinical problem-solving. *BMJ* 310:1122-1126.

Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS (1996): Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 312:71-72.

Salam D und El-Fadel M (2008): Mobility and availability of copper in agricultural soils irrigated from water treatates with copper sulfat algaecide. *Water Air Soil Pollut* 195:3-13.

Sanderson S, Tatt ID, Higgins JPT (2007): Tools for assessing quality and susceptibility to bias in observational studies in epidemiology: a systematic review and annotated bibliography. *Int J Epidemiol* 36:666-676.

Saylor Foundation (o.J.): Effect size. <http://www.saylor.org/>. Accessed on: <http://saylor.org/site/wp-content/uploads/2011/08/PSYCH202A-6.1.4-Effect-size.pdf> (14.03.2013).

Schlafer S, Nordhoff M, Wyss C, Strub S, Hübner J, Gescher DM, Petrich A, Göbel UB, Moter A (2008): Involvement of *Guggenheimella bovis* in digital dermatitis lesions of dairy cows. *Vet Microbiol* 128:118-125.

Schrank K, Choi BK, Grund S, Moter A, Heuner K, Nattermann H, Böbel UB (1999): *Treponema brennaborensis* sp. nov., a novel spirochaete isolated from a dairy cow suffering from digital dermatitis. *Int J Syst Bacteriol* 49:43-50.

Schulgen G und Schmoor C (2002): Randomisation und Verblindung. In: Schumacher M, Schulgen G (Hrsg.), *Methodik klinischer Studien. Methodische Grundlagen der Planung, Durchführung und Auswertung*. Springer, 3. Aufl., Berlin, 179-189.

Schulz KF, Chalmers I, Hyes RJ, Altman DG (1995): Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials (Abstract). *JAMA* 273:408-412.

Sharpe D (1997): Of apples and oranges, file drawers and garbage: why validity issues in meta-analysis will not go away. *Clin Psychol Rev* 17:881-901.

Shearer JK und Hernandez J (2000): Efficacy of two modified nonantibiotic formulations (Victory) for treatment of papillomatous digital dermatitis in dairy cows. *J Dairy Sci* 83:741-745.

Shelly JH und Baur MP (1999): Paul Martini: the first clinical pharmacologist? *Lancet* 353:1870-1873.

Smits CMJ, Frankena K, Metz JHM, Noordhuizen JPTM (1992): Prevalence of digital disorders in zero-grazing dairy cows. *Livest Prod Sci* 32:231-224.

Soanes C, Hawker S, Elliott J (2006): *Oxford dictionary of current English*. Oxford University Press, 10. Aufl., New York.

Sogstad AM, Fjeldaas T, Østerås O, Forshell KP (2005): Prevalence of claw lesions in Norwegian dairy cattle housed in tie stalls and free stalls. *Prev Vet Med* 70:191-209.

Somers JGCJ, Frankena K, Noordhuizen-Stassen EN, Metz JHM (2005): Risk factors for interdigital dermatitis and heel erosion in dairy cows kept in cubicle houses in The Netherlands. *Prev Vet Med* 71:23-34.

Stamm H und Schwarb TM (1995): Metaanalyse. Eine Einführung. *ZfP* 1(95):5-26.

Stamm LV, Bergen HL, Walker RL (2002): Molecular typing of papillomatous digital dermatitis-associated *Teponema* isolates based on analysis of 16S-23S ribosomal DNA intergenic spacer regions. *J Clin Microbiol* 40:3463-3469.

Stanley R: EBVM (Evidence-based veterinary medicine). <http://researchguides.library.wisc.edu/content.php?pid=44136&sid=1131753> (18.01.2013).

Timmer A und Rucker G (2008): Systematische Übersichtsarbeiten zu Fragen der Therapie und Prävention. *ebm-Netzwerk* 26(8):299-303. <http://www.ebm-netzwerk.de/site/was-ist-ebm/basics/methodik/amt/timmer-ebm-teil-3.pdf>

(14.03.2013).

Tischler J (o.J.): Erstellung von Meta-Analysen. <http://www.bwl.uni-kiel.de/bwlinstitute/grad-kolleg/new/index.php?id=267> (11.01.2013).

Trott DJ, Moeller MR, Zuerner RL, Goff JP, Waters WR, Alt DP, Walker RL, Wannemuehler MJ (2003): Characterization of *Treponema phagedenis*-like spirochaetes isolated from papillomatous digital dermatitis lesions in dairy cattle. *J Clin Microbiol* 41:2522-2529.

Viechtbauer W (2007a): Accounting for heterogeneity via random-effects models and moderator analyses in meta-analysis. *J Psychol* 215(2):104-121.

Viechtbauer W (2007b): Hypothesis tests for population heterogeneity in meta-analysis. *Br J Math Stat Psychol* 60:29-60.

Von Wichert P (2005): Evidenzbasierte Medizin (EbM). Begriff entideologisieren. *Dtsch Ärztebl* 102:1569-1570.

Walker RL, Read DH, Loretz KJ, Nordhausen RW (1995): Spirochetes isolated from dairy cattle with papillomatous digital dermatitis and interdigital dermatitis. *Vet Microbiol* 47:343-355.

Warlow C (2002): Advanced issues in the design and conduct of randomized clinical trials: the bigger the better? *Statist Med* 21:2797-2805.

Weibel ER (2000): Von der Evidenz zur Guideline. *Schweiz Ärzteztg* 81:453-454.

Wells SJ, Garber LP, Wagner BA (1999): Papillomatous digital dermatitis and associated risk factors in US dairy herds. *Prev Vet Med* 38:11-24.

Zamora J, Muriel A, Abaira V (o.J.): Statistical methods. Clinical BioStatistics Unit. ftp://ftp.hrc.es/pub/programas/metadisc/MetaDisc_StatisticalMethods.pdf (07.03.2013).

Ziegler A, Lange S, Bender R (2004): Systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen. *Dtsch Med Wochenschr* 129:T11-T14.

Anhang A

Literatursuche Metaanalysen: Verzeichnis aller Studien

Altenbrunner-Martinek B, Kahrer E, Winter P (2007): Einsatz von Kovex Foam zur Kontrolle der Klauengesundheit in einer Milchviehherde. Wien Tierärztl Mschr 94:16-24.

Arkins S, Hannan J, Sherington J (1986): Effects of formalin footbathing on foot disease and claw quality in dairy cows. Vet Rec 118:580-583.

Bell NJ, Bell MJ, Whay HR, Main DCJ, Knowles TG, Webster AJF (2004): Assessment of prevalence, treatment and control of lameness – related disease in dairy heifers on 30 farms in southwest Britain. Proceedings of the 13th International Symposium and 5th Conference on Lameness in Ruminants, Maribor, Slowenien.

Berger G (1990): Einsatz und Wirksamkeit der intravenösen regionalen Anästhesie bei der Behandlung von Klauenerkrankungen bei Milchkühen. Mh Vet-Med 45:230-234.

Berger G (1979): Klauenerkrankungsrate bei Kühen verschiedener Geotypen unter den Bedingungen der einstreulosen Laufstallhaltung. Mh Vet-Med 34:161-164.

Berger G (1986): Untersuchungen zu möglichen Einflußfaktoren auf die Häufigkeit von Klauenerkrankungen bei Kühen. Mh Vet-Med 41:655-658.

Bergsten C, Hultgren J, Hillström A (2006): Using a footbath with copper sulphate or peracetic foam for the control of digital dermatitis and heel horn

erosion in a dairy herd. Proceedings of the 14th International Symposium and 6th Conference on Lameness in Ruminants, Uruguay, 61-62.

Berry SL und Maas J (1997): Clinical treatment of papillomatous digital dermatitis (footwarts) on dairy cattle. Proceedings of the Hoof Health Conference, New York, USA, 4-7.

Berry SL, Graham TW, Mongini A, Arana M (1999): The efficacy of *Serpens spp.* bacterin combined with topical administration of lincomycin hydrochloride for treatment of papillomatous digital dermatitis (Footwarts) in cows on a dairy in California. The Bov Pract 33:6-11.

Berry SL und Moore DA (2002): Comparison of a topical non-antibiotic cream to lincomycin and no treatment for digital dermatitis. Proceedings of the 12th International Symposium on Lameness in Ruminants Orlando, USA, 369.

Berry SL, Read DH, Walker RL, Hird DW (2002): Etiology, treatment and prospects for vaccination against (papillomatous) digital dermatitis. Proceedings of the 12th International Symposium on Lameness in Ruminants, Orlando, USA, 5-11.

Berry SL, Ertze RA, Read DH, Hird DW (2004): Field evaluation of prophylactic and therapeutic effects of a vaccine against (papillomatous) digital dermatitis of dairy cattle in two California dairies. Proceedings of the 13th International Symposium and 5th Conference on Lameness in Ruminants, Maribor, Slowenien.

Berry SL (2008): A longitudinal study on the transition of digital dermatitis lesions for 11 months after topical treatment with lincomycin HCl using 4 scoring systems. Proceedings of the 15th International Symposium and the 7th Conference on Lameness in Ruminants, Kuopio, Finland, 302-303.

Berry SL, Read DH, Walker RL, Famula TR (2010): Clinical, histologic, and bacteriologic findings in dairy cows with digital dermatitis (footwarts) one month after topical treatment with lincomycin hydrochloride or oxytetracycline hydrochloride. J Am Vet Med Assoc 237:555-560.

Berry SL, Read DH, Famula TR, Mongini A, Döpfer D (2012): Long-term observations on the dynamics of bovine digital dermatitis lesions on a California dairy after topical treatment with lincomycin HCl. Vet J 193:654-658.

Blowey R (2004): Use of a novel foot foam in the control of digital dermatitis. Proceedings of the 13th International Symposium and 5th Conference on Lameness in Ruminants, Maribor, Slowenien.

Blowey RW und Sharp MW (1988): Digital dermatitis in dairy cattle. Vet Rec 122:505-508.

Blowey R, Davis C, Kratzer D, Michanek P, van Oye S, Klupiek C (1998): Local application of lincomycin for treatment of digital dermatitis. Proceedings of the 10th International Symposium on Lameness in Ruminants Lucerne, Schweiz, 276-277.

Brentrup H und Adams W (1990): Klinische Aspekte der Dermatitis digitalis beim Rind. Tierärztl Umsch 45:311-316.

Britt JS, Gaska J, Garrett EF, Konkle D, Mealy M (1996): Comparison of topical application of three products for treatment of papillomatous digital dermatitis in dairy cattle. J Am Vet Med Assoc 209:1134-1136.

Britt JB und McClure J (1998): Field trials with antibiotic and non antibiotic treatments for papillomatous digital dermatitis. The Bov Pract 32:25-28.

Brydl E, Jurkovich V, Könyves L, Tirán AE, Alexov M, Vona F (2004): Treatment of digital dermatitis without using of antibiotics – a clinical trial. Proceedings of the 13th International Symposium and 5th Conference on Lameness in Ruminants, Maribor, Slowenien.

College of Veterinary Medicine, University of Florida, <http://www.vetmed.ufl.edu/>. Shearer JK: Foot rot, foot warts and footbaths, <http://www.healthyhooves.com/pdffiles/footrotwarts&footbaths.pdf> (13.02.2013).

Cook NB, Rieman J, Gomez A, Burgi K (2012): Observations on the design and use of footbaths for the control of infectious hoof disease in dairy cattle. Vet J 193:669-673.

Cramer G, Higginson J, Walter J, Godkin A, Kelton DF (2011): Comparison of the efficacy and safety of two different topical oxytetracycline treatments for

digital dermatitis. Proceedings of the 16th International Symposium and 8th Conference on Lameness in Ruminants, Rotorua, Neuseeland.

Cruz C, Driemeier D, Cerva C, Corbellini LG (2001): Bovine digital dermatitis in southern Brazil. *Vet Rec* 148:576-577.

Demirkan I (2004): Use of hoof boot for the treatment of foot lesions in dairy cows. *Ankara Univ Yet Fak Derg* 51:93-97.

Döpfer D, Lopez Bonavides M, Ingalls W, Hemling T, Cavalcanti G (2008): Transition matrix model to evaluate the effect of a hoofbath used to cure and prevent digital dermatitis in a class-structured populations of cows. Proceedings of the 15th International Symposium and 7th Conference on Lameness in Ruminants, Kuopio, Finland, 183-185.

Döpfer D, Holzhauser M, van Boven M (2012): The dynamics of digital dermatitis in populations of dairy cattle: model-based estimates of transition rates and implications for control. *Vet J* 193:648-653.

Downing TW, Stiglbauer K, Gamroth MJ, Hart J (2010): Case study: use of copper sulfate and zinc sulfate in footbaths on Oregon dairies. *The Professional Animal Scientist* 26:332-334.

Durgun T und Istek Ö (2004): Digital dermatitis in the cow. <http://web.firat.edu.tr/daum/docs/23/06%20S%C4%B1%C4%9F%C4%B1rlarda%20Digital%20Dermatitis%20Taner%20Durgun%20....4%20syf..35-38-%C3%96DEND%C4%B0.doc> (16.02.2013).

Eilers TG (2008): Langzeitbeobachtungen zur Klauengesundheit in vier Milchviehbetrieben im nordwestlichen Niedersachsen unter Berücksichtigung ausgewählter Risikoindikatoren auf Einzeltier- und Herdenebene. *Diss. vet. med.*, Berlin.

Epperson B und Midla L (2007): Copper sulfate for footbaths – issues and alternatives. Proceedings of the Tri-State Dairy Nutrition Conference, 51-54.

Ertze RA, Read DH, Hird DW, Berry SL (2006): Field evaluation of prophylactic and therapeutic effects of a vaccine against (papillomatous) digital dermatitis in dairy cattle on two California dairies. *The Bov Pract* 40:76-82.

Esch M (2004): Untersuchungen zur Wirksamkeit eines Poly-Vinyl-Pyrrolidon (PVP) – Jodkomplexes zur Behandlung der Dermatitis digitalis (D.d.) und zum Bewegungsverhalten von an D.d. erkrankten Milchkühen. Diss. vet. med., München.

Fiedler A (2004): Investigation of the efficacy of the Kovex-foam-system in the decrease of the incidence of dermatitis digitalis; dermatitis interdigitalis and erosio unguulae. Proceedings of the 13th International Symposium and 5th Conference on Lameness in Ruminants, Maribor, Slowenien.

Frankena K, Somers JGCJ, Schouten WGP, van Stek JV, Metz JHM, Stassen EN, Graat EAM (2009): The effect of digital lesions and floor type on locomotion score in Dutch dairy cows. *Prev Vet Med* 88:150-157.

Gradle CD, Felling J, Dee AO (2002): Treatment of digital dermatitis lesions in dairy cows with a novel nonantibiotic formulation in a foot bath. Proceedings of the 12th International Symposium on Lameness in Ruminants, Orlando, USA, 363-365.

Guard C (1999): Control programs for digital dermatitis. *Dairy Technol* 11:235-241.

Grönlund S (2007): Evaluation of the role of a biological medication, reacre[®] agricura, in the treatment of digital dermatitis in dairy cattle. Diss. vet. med., Leipzig.

Hedges J, Blowey RW, Packington AJ, O'Callaghan CJ, Green LE (2001): A longitudinal field trial of the effect of biotin on lameness in dairy cows. *J Dairy Sci* 84:1969-1975.

Hernandez J, Shearer JK, Elliott JB (1999): Comparison of topical application of oxytetracycline and four nonantibiotic solutions for treatment of papillomatous digital dermatitis in dairy cows. *J Am Vet Med Assoc* 214:688-690.

Hernandez J und Shearer JK (2000): Efficacy of oxytetracycline for treatment of papillomatous digital dermatitis lesions on various anatomic locations in dairy cows. *JAVMA* 216:1288-1290.

Holzhauser M, Döpfer D, de Boer J, van Schaik G (2006a): The influence of

different intervention strategies on the incidence of (papillomatous) digital dermatitis. In: Claw health in dairy cows in The Netherlands, Doctoral thesis, Utrecht University, 147-171.

Holzhauer M, Hardenberg C, Bartels CJM, Frankena K (2006b): Herd- and cow-level prevalence of digital dermatitis in The Netherlands and associated risk factors. *J Dairy Sci* 89:580-588.

Holzhauer M, Bartels CJM, Döpfer D, van Schaik G (2008a): Clinical course of digital dermatitis lesions in an endemically infected herd without preventive herd strategies. *Vet J* 177:222-230.

Holzhauer M, Döpfer D, de Boer J, van Schaik G (2008b): Effects of different intervention strategies on the incidence of papillomatous digital dermatitis in dairy cows. *Vet Rec* 162:41-46.

Holzhauer M, Bartels CJ, van Barneveld M, Vulders C, Lam T (2011): Curative effect of topical treatment of digital dermatitis with a gel containing activated copper and zinc chelate. *Vet Rec* 169:555-557.

Holzhauer M, Bartels CJ, Bergsten C, van Riet MMJ, Frankena K, Lam TJGM (2012): The effect of an acidified, ionized copper sulphate solution on digital dermatitis in dairy cows. *Vet J* 193:659-663.

Janowicz P, Bathina H, Durkin J, Hemling T (2004): Foot bathing in the hoof health management. Proceedings of the 13th International Symposium and 5th Conference on Lameness in Ruminants, Maribor, Slovenien.

Janowicz P, Bathina H, Hemling T, Blowey R (2008): The effect of different footbath solutions on hoof health. Proceedings of the 15th International Symposium and Conference on Lameness in Ruminants, Kuopio, Finland, 59-60.

Kamiloğlu A, Demirkan I, Baran V (2002): Comparison of ceftiofur sodium by intravenous regional antibiotherapy and lokal oxytetracycline application for treatment of bovine digital dermatitis. *Kafkas Univ Vet Fak Derg* 8(2):107-110.

Klaas I, Krogh K, Sørensen JT (2008): The effect of two different footbath solutions on digital dermatitis. Proceedings of the 15th International Symposium

and the 7th Conference of Lameness in Ruminants. Kuopio, Finland, 186-189.

Koehorst MJH (2008): Literature study bovine digital dermatitis. Doctoral thesis, Utrecht Universiteit.

Kofler J (1997): Auftreten von Dermatitis digitalis („Mortellaro disease“) in einem Milchviehbestand in Niederösterreich. Wien Tierärztl Mschr 84:254-265.

Kofler J, Pospichal M, Hofmann-Parisot M (2004a): Efficacy of the non-antibiotic Paste Protexin® Hoof-Care for topical treatment of digital dermatitis in dairy cows. J Vet Med 51:447-452.

Kofler J, Pospichal M, Hofmann-Parisot M (2004b): Treatment of digital dermatitis in Austrian dairy cows with the non-antibiotic paste Protexin® hoof care. Proceedings of the 13th International Symposium and 5th Conference on Lameness in Ruminants, Maribor, Slowenien.

Laven RA (2006): Efficacy of systemic cefquinome and erythromycin against digital dermatitis in cattle. Vet Rec 159:19-21.

Laven RA und Hunt H (2001): Comparison of valnemulin and lincomycin in the treatment of digital dermatitis by individually applied topical spray. Vet Rec 149:302-303.

Laven RA und Hunt H (2002a): Evaluation of copper sulphate, formalin and peracetic acid in footbaths for the treatment of digital dermatitis in cattle. Vet Rec 151:144-146.

Laven RA und Hunt H (2002b): The efficacy of non-antibiotic foot-baths in the control of digital dermatitis in the UK. Proceedings of the 12th International Symposium on Lameness in Ruminants Orlando, USA, 366-367.

Laven RA und Lawrence KR (2006): An evaluation of the seasonality of veterinary treatments for lameness in UK dairy cattle. J Dairy Sci 89:3858-3865.

Laven RA und Logue DN (2006): Treatment strategies for digital dermatitis for the UK. Vet J 171:7988.

Laven RA und Proven MJ (2000): Use of an antibiotic footbath in the treatment of bovine digital dermatitis. *Vet Rec* 147:503-506.

Link R und Rath J (1977): Neue Anwendungsmethode von Kupfersulfat zur Klauenbehandlung in Anbindehaltungen. *Mh Vet-Med* 32:336-338.

Logue DN, Gibert T, Parkin T, Thomson S, Taylor DJ (2012): A field evaluation of a footbathing solution for the control of digital dermatitis in cattle. *Vet J* 193:664-668.

Lopez-Benavides MG, Grow HJ, Skender A, Buchalova M, Britten A, Hemling TC (2011): Efficacy of hoof disinfectants under spray application. Proceedings of the 16th International Symposium and 8th Conference on Lameness in Ruminants, Rotorua, Neuseeland.

Luginbühl A und Kollbrunner M (2000): Vermehrtes Auftreten der Dermatitis digitalis des Rindes (Erdbeerfuss) in der Schweiz. *Schweiz Arch Tierheilkd* 142:513-519.

Manske T, Hultgren J, Bergsten C (2002): Topical treatment of digital dermatitis associated with severe heel-horn erosion in a Swedish dairy herd. *Prev Vet Med* 53:215-231.

Markovich T und Constable P (2010): Efficacy of a novel non-antibiotic foot bath solution for treating digital dermatitis in lactating cows. Proceedings of the 26th Congress of the World Association for Buiatrics, Santiago de Chile, Chile.

Metzner M, Schütz W, Pijl R, Klee W (2001): Untersuchungen zur Wirksamkeit von stallspezifischen Vakzinen gegen die Dermatitis digitalis des Rindes. *Tierärztl Prax Ausg G* 29:345-350.

Milnovich GJ, Turner SA, McLennan MW, Trott DJ (2004): Survey for papillomatous digital dermatitis in Australian dairy cattle. *Aust Vet J* 82:223-227.

Moore DA, Berry SL, Truscott ML, Koziy V (2001): Efficacy of a nonantimicrobial cream administered topically for treatment of digital dermatitis in dairy cattle. *J Am Vet Med Assoc* 219:1435-1438.

Mortellaro CM, Romussi S, Scavia G (1994): Preliminary report on the onset and evolution of digital skin diseases in a group of 32 heifers. Proceedings of the 8th International Symposium on Disorders of the Ruminant Digit, Banff, Kanada, 177-179.

Müller EJ und Saschek M (1975): Einfaches Hilfsmittel zu Behandlung der Klauen der Hintergliedmaße des Rindes. Prakt Tierarzt 2:75-77.

Mumba T, Döpfer D, Kruitwagen C, Dreher M, Gaastra W, van der Zijst BAM (1999): Detection of spirochetes by polymerase chain reaction and its relation to the course of digital dermatitis after local antibiotic treatment in dairy cattle. J Vet Med 46:117-126.

NADIS (National animal disease information service) Animal health skills, www.nadis.org.uk. Bell N: Lameness control in dairy herds. Part 5 – digital dermatitis – causes treatment and control. <http://www.nadis.org.uk/bulletins/lameness-control-in-dairy-herds/part-5-digital-dermatitis-causes-treatment-and-control.aspx> (19.02.2013).

Nielsen BH, Thomsen PT, Sørensen JT (2009): A study of duration of digital dermatitis lesions after treatment in a Danish dairy herd. Acta Vet Scand 51:27-31.

Nielsen BH, Thomsen PT, Green LE, Kaler J (2012): A study of the dynamics of digital dermatitis in 742 lactating dairy cows. Prev Vet Med 104:44-52.

Nishikawa A und Taguchi K (2008): Healing of digital dermatitis after a single treatment with topical oxytetracycline in 89 dairy cows. Vet Rec 163:574-576.

Nocek JE (1996): Controlling lameness in dairy cattle: causes, treatment and management for prevention. Proceedings of the 33rd Florida Dairy Production Conference, Gainesville, USA, 63-73.

Nowrouzian I und Zareii S (1998): Comparison of two application forms of Lincomycin HCl for group treatment of digital dermatitis in dairy cows. Proceedings of the 10th International Symposium on Lameness in Ruminants, Lucerne, Schweiz, 287-289.

Nuss K (2006): Footbaths: the solution to digital dermatitis? *Vet J* 171:11-13.

O'Connell NE, Speijers MHM, Finney GA, McBride J, Logue DN (2011): Effectiveness of different copper sulphate footbath regimes in the treatment of digital dermatitis in dairy cows. Proceedings of the 16th International Symposium and 8th Conference on Lameness in Ruminants, Roturua, Neuseeland.

Oelkers B (1996): Investigations on the efficiency of herd specific vaccines against bovine digital dermatitis in two dairy herds (Abstract und Zusammenfassung). Diss. vet. med., Hannover.

Oelschlaegel S, Pieper L, Staufenbiel R, Gruner M, Zeippert L, Pieper B, Koelling-Speer I, Speer K (2012): Floral markers of cornflower (*Centaurea cyanus*) honey and its peroxide antibacterial activity for an alternative treatment of digital dermatitis. *J Agric Food Chem* 60.11811-11820.

Pospichal M und Kofler J (2003): Behandlung der Dermatitis digitalis („Mortellaro Krankheit“) bei Milchkühen mit der nicht-antibiotischen Paste Protexin® Hoof-Care. *Wien Tierärztl Mschr* 90:244-253.

Potter S und Burnell M (2010): Comparison of a non-antibiotic gel with antibiotic powder for the treatment of digital dermatitis. Proceedings of the Cattle Lameness Conference. Sutton Bonington, 51-52.

Randhawa SS, Dua K, Dhaliwal PS, Uppal SK, Singh ST (2008): Effect of formalin footbathing on the prevalence of foot lesions and conformational indices in dairy cattle. *Vet Rec* 163:335-337.

Read DH und Walker RL (1998): Papillomatous digital dermatitis (footwarts) in California dairy cattle: clinical and gross pathologic findings. *J Vet Diagn Invest* 10:67-76.

Read D und Davis UC (2003): Field evaluation of a vaccine against footwarts in dairy cattle. Annual Report of the California Dairy Research Foundation, 12-13.

Relun A, Lehebel A, Bareille N, Guatteo R (2012): Effectiveness of different

regimens of a collective topical treatment using a solution of copper and zinc chelates in the cure of digital dermatitis in dairy farms under field conditions. *J Dairy Sci* 95:3722-3735.

Relun A, Lehebel A, Bruggink M, Bareille N, Guatteo R (2013): Estimation of the relative impact of treatment and herd management practices on prevention of digital dermatitis in French dairy herds. *Prev Vet Med* 110:558-562.

Rodríguez-Lainz A, Hird DW, Carpenter E, Read DH (1996): Case-control study of papillomatous digital dermatitis in southern California dairy farms. *Prev Vet Med* 28:117-131.

Rodríguez-Lainz A, Hird DW, Walker RL, Read DH (1996): Papillomatous digital dermatitis in 458 dairies. *J Am Vet Med Assoc* 209:1464-1467.

Roeder J und Schrank D (1997): Die intravenöse Regionalanästhesie – ein Verfahren zur Verbesserung der diagnostischen und therapeutischen Leistung bei Klauenerkrankungen des Rindes. *Mh Vet-Med* 32:335-336.

Roztočil V, Ulman L, Rusek T, Beránková E (1988): Vorkommen und Bekämpfung von *Dermatitis digitalis* des Rindes in Milchkuh-Großanlagen. *Mh Vet-Med* 43:536-539.

School of Veterinary Medicine. University of Wisconsin – Madison, <http://www.vetmed.wisc.edu/>. Cook NB: Footbath alternatives, http://www.vetmed.wisc.edu/dms/fapm/fapmtools/6lame/footbath_alternatives.pdf (16.02.2013).

Schrank D und Gruner J (1989): *Dermatitis digitalis* (Foot-rot) beim Rind. *Mh Vet-Med* 44:104-106.

Schütz W (2001): Überprüfung der Wirksamkeit stallspezifischer Vakzinen zur Bekämpfung der *Dermatitis digitalis* bei Milchkühen. Diss. vet. med., München.

Seymour J, Durkin J, Bathina H, Hemling T (2002): Footbathing in the management of digital dermatitis. Proceedings of the 128th International Symposium on Lameness in Ruminants, Orlando, USA, 374-376.

Shahabaddin M, Nowrouzian I, Nouri M, Javad SMKS (2007): Clinical assessment of four individual treatment for digital dermatitis in dairy cows. *Iran J Vet Surg* 2:56-60.

Shearer JK und Hernandez J (2000): Efficacy of two modified nonantibiotic formulations (Victory) for treatment of papillomatous digital dermatitis in dairy cows. *J Dairy Sci* 83:741-745.

Silva LAF, Silva CA, Borges JRJ, Fioravanti MCS, Borges GT, Atayde IB (2005): A clinical trial to assess the use of sodium hypochlorite and oxytetracycline on the healing of digital dermatitis lesions in cattle. *Can Vet J* 46:345-348.

Silva LAF, Silva CA, Fioravanti MCS, Borges JRJ, Cunha PHJ, Borges GT, Guimaraes AB (2002): Utilization of sodium hipochloridrate associated with oxytetracycline after surgical procedures for treatment of digital dermatitis in cattle. *Proceeding of the World Buiatrics Congress, Hannover, Deutschland.*

Speijers MHM, Baird LG, Finney GA, McBride J, Kilpatrick DJ, Logue DN, O'Connell NE (2010): Effectiveness of different footbath solutions in the treatment of digital dermatitis in dairy cows. *J Dairy Sci* 93:5782-5791.

Speijers MH, Finney GA, McBride J, Watson S, Logue DN, O'Connell NE (2012): Effectiveness of different footbathing frequencies using copper sulfate in the control of digital dermatitis in dairy cows. *J Dairy Sci* 95:2955-2964.

Stanek C (1977): Häufige orthopädische Krankheiten des Rindes. *Wien Tierärztl Monatsschr* 64(11):322-327.

Stevančević M Toholj B, Lako B, Potkonjak A, Kuljača V (2009): Study on the effectiveness od topical application of antiseptics in the therapy of digital dermatitis in dairy cattle. *Acta Vet (Beogr)* 59:437-446.

Teixeira AGV, Machado VS, Caixeta LS, Pereira RV, Bicalho RC (2010): Efficacy of formalin, copper sulfate, and a commercial footbath product in the control of digital dermatitis. *J Dairy Sci* 93:3628-3634.

The University of Vermont, <http://www.uvm.edu/>. Desnoyers N, Frankland B, Cetner M, Hayford J: An investigation of hairy foot wart treatments and

associated environmental and public health risks, http://www.uvm.edu/~wbowden/Teaching/Risk_Assessment/Resources/Public/Projects/Project_docs2008/Final_Report_Hairy_Foot_Wart.doc (16.02.2013).

Thomsen PT, Sørensen JT, Ersbøll AK (2008): Evaluation of three commercial hoof-care products used in footbaths in Danish dairy herds. *J Dairy Sci* 91:1361-1365.

Toholj B, Stevančević M, Kos J, Smolec O, Potkonjak A, Cincović M, Belić B, Ivetić V, Spasojević J, Stevančević O (2012): Efficiency of different therapeutic protocols in treating digital dermatitis in dairy cows. *Vet Arh* 82(2):133-142.

United States Department of Agriculture. Animal and Plant Health Inspection Service, [http://www.aphis.usda.gov/animal_health/nahms/dairy/](http://www.aphis.usda.gov/animal_health/nahms/dairy/Papillomatous_digital_dermatitis_on_U.S._Dairy_operations). Papillomatous digital dermatitis on U.S. Dairy operations, http://www.aphis.usda.gov/animal_health/nahms/dairy/downloads/dairy96/Dairy_96_dr_DigitalDerm.pdf (19.02.2013).

Van Amstel SR, van Vuuren S, Tutt CLC (1995): Digital dermatitis: report of an outbreak. *J S Afr Vet Assoc* 66(3):177-181.

Vermunt J (2004): Herd lameness – a review, major causal factors, and guidelines for prevention and control. Proceedings of the 13th International Symposium and 5th Conference on Lameness in Ruminants, Maribor, Slovenien.

Vermunt JJ und Hill FI (2004): Papillomatous digital dermatitis in a Holstein-Friesian bull. *N Z Vet J* 52(2):99-101.

Washington State University Extension and WSU College of Veterinary Medicine, <http://extension.wsu.edu/vetextension/Pages/default.aspx>. Hoffman A (2012): Footbaths for the treatment or control of hairy heel warts (digital dermatitis) in dairy herds: summary of seven studies, <http://extension.wsu.edu/vetextension/Documents/Footbaths2012.pdf> (16.02.2013).

Yeruham I und Perl S (1998): Clinical aspects of an outbreak of papillomatous digital dermatitis in a dairy cattle herd. *Tydskr S Afr vet Ver* 69(3):112-115.

Zemljic B (2004): Influence of footbathing on prevalence of digital dermatitis after introduction of diseased animal into healthy dairy herd. Proceedings of the 13th International Symposium and 5th Conference on Lameness in Ruminants, Maribor, Slovenien.

Zemljic B (2007): Impact of different footbath solutions on claw health in dairy herds. Cattle Practice 15:320-322.

Zemljic B (2008): Are there any possibilities to eliminate digital dermatitis from dairy herd? Proceedings of the 15th International Symposium and the 7th Conference on Lameness in Ruminants, Kuopio, Finland, 304-306.

Zibae F, Nowrouzian I, Katouli F, Javad SMKS, Moridpour R (2011): Clinical effectiveness of Provita Hoofsure Endurance on the control of digital dermatitis lesions in dairy cows. Proceedings of the 16th International Symposium and 8th Conference on Lameness in Ruminants, Rotorua, Neuseeland.

Anhang B

Literatursuche Metaanalysen: Verzeichnis der für die Metaanalysen ausgewählten Studien

Altenbrunner-Martinek B, Kahrer E, Winter P (2007): Einsatz von Kovex Foam zur Kontrolle der Klauengesundheit in einer Milchviehherde. Wien Tierärztl Mschr 94:16-24.

Bell NJ, Bell MJ, Whay HR, Main DCJ, Knowles TG, Webster AJF (2004): Assessment of prevalence, treatment and control of lameness – related disease in dairy heifers on 30 farms in southwest Britain. Proceedings of the 13th International Symposium and 5th Conference on Lameness in Ruminants, Maribor, Slowenien.

Bergsten C, Hultgren J, Hillström A (2006): Using a footbath with copper sulphate or peracetic foam for the control of digital dermatitis and heel horn erosion in a dairy herd. Proceedings of the 14th International Symposium and 6th Conference on Lameness in Ruminants, Uruguay, 61-62.

Berry SL und Maas J (1997): Clinical treatment of papillomatous digital dermatitis (footwarts) on dairy cattle. Proceedings of the Hoof Health Conference, New York, USA, 4-7.

Berry SL, Graham TW, Mongini A, Arana M (1999): The efficacy of *Serpens spp.*

bacterin combined with topical administration of lincomycin hydrochloride for treatment of papillomatous digital dermatitis (Footwarts) in cows on a dairy in California. *The Bov Pract* 33:6-11.

Berry SL, Ertze RA, Read DH, Hird DW (2004): Field evaluation of prophylactic and therapeutic effects of a vaccine against (papillomatous) digital dermatitis of dairy cattle in two California dairies. *Proceedings of the 13th International Symposium and 5th Conference on Lameness in Ruminants*, Maribor, Slowenien.

Berry SL, Read DH, Walker RL, Famula TR (2010): Clinical, histologic, and bacteriologic findings in dairy cows with digital dermatitis (footwarts) one month after topical treatment with lincomycin hydrochloride or oxytetracycline hydrochloride. *J Am Vet Med Assoc* 237:555-560.

Berry SL, Read DH, Famula TR, Mongini A, Döpfer D (2012): Long-term observations on the dynamics of bovine digital dermatitis lesions on a California dairy after topical treatment with lincomycin HCl. *Vet J* 193:654-658.

Blowey R, Davis C, Kratzer D, Michanek P, van Oye S, Klupiek C (1998): Local application of lincomycin for treatment of digital dermatitis. *Proceedings of the 10th International Symposium on Lameness in Ruminants* Lucerne, Schweiz, 276-277.

Blowey R (2004): Use of a novel foot foam in the control of digital dermatitis. *Proceedings of the 13th International Symposium and 5th Conference on Lameness in Ruminants*, Maribor, Slowenien.

Britt JS, Gaska J, Garrett EF, Konkle D, Mealy M (1996): Comparison of topical application of three products for treatment of papillomatous digital dermatitis in dairy cattle. *J Am Vet Med Assoc* 209:1134-1136.

Britt JB und McClure J (1998): Field trials with antibiotic and non antibiotic treatments for papillomatous digital dermatitis. *The Bov Pract* 32:25-28.

Brydl E, Jurkovich V, Knyves L, Tirián AE, Alexov M, Vona F (2004): Treatment of digital dermatitis without using of antibiotics – a clinical trial. *Proceedings of the 13th International Symposium and 5th Conference on Lameness in Ruminants*, Maribor, Slowenien.

Cramer G, Higginson J, Walter J, Godkin A, Kelton DF (2011): Comparison of the efficacy and safety of two different topical oxytetracycline treatments for digital dermatitis. Proceedings of the 16th International Symposium and 8th Conference on Lameness in Ruminants, Rotorua, Neuseeland.

Cruz C, Driemeier D, Cerva C, Corbellini LG (2001): Bovine digital dermatitis in southern Brazil. *Vet Rec* 148:576-577.

Demirkan I (2004): Use of hoof boot for the treatment of foot lesions in dairy cows. *Ankara Univ Yet Fak Derg* 51:93-97.

Döpfer D, Lopez Bonavides M, Ingalls W, Hemling T, Cavalcanti G (2008): Transition matrix model to evaluate the effect of a hoofbath used to cure and prevent digital dermatitis in a class-structured populations of cows. Proceedings of the 15th International Symposium and 7th Conference on Lameness in Ruminants, Kuopio, Finland, 183-185.

Esch M (2004): Untersuchungen zur Wirksamkeit eines Poly-Vinyl-Pyrrolidon (PVP) – Jodkomplexes zur Behandlung der Dermatitis digitalis (D.d.) und zum Bewegungsverhalten von an D.d. erkrankten Milchkühen. *Diss. vet. med., München*.

Fiedler A (2004): Investigation of the efficacy of the Kovex-foam-system in the decrease of the incidence of dermatitis digitalis; dermatitis interdigitalis and erosio unguulae. Proceedings of the 13th International Symposium and 5th Conference on Lameness in Ruminants, Maribor, Slowenien.

Gradle CD, Felling J, Dee AO (2002): Treatment of digital dermatitis lesions in dairy cows with a novel nonantibiotic formulation in a foot bath. Proceedings of the 12th International Symposium on Lameness in Ruminants, Orlando, USA, 363-365.

Grönlund S (2007): Evaluation of the role of a biological medication, *reacre*[®] *agricura*, in the treatment of digital dermatitis in dairy cattle. *Diss. vet. med., Leipzig*.

Hernandez J, Shearer JK, Elliott JB (1999): Comparison of topical application of oxytetracycline and four nonantibiotic solutions for treatment of papillomatous

digital dermatitis in dairy cows. *J Am Vet Med Assoc* 214:688-690.

Hernandez J und Shearer JK (2000): Efficacy of oxytetracycline for treatment of papillomatous digital dermatitis lesions on various anatomic locations in dairy cows. *J Am Vet Med Assoc* 216:1288-1290.

Holzhauser M, Döpfer D, de Boer J, van Schaik G (2006a): The influence of different intervention strategies on the incidence of (papillomatous) digital dermatitis. In: *Claw health in dairy cows in The Netherlands*, Doctoral thesis, Utrecht University, 147-171.

Holzhauser M, Bartels CJM, Döpfer D, van Schaik G (2008a): Clinical course of digital dermatitis lesions in an endemically infected herd without preventive herd strategies. *Vet J* 177:222-230.

Holzhauser M, Bartels CJ, van Barneveld M, Vulders C, Lam T (2011): Curative effect of topical treatment of digital dermatitis with a gel containing activated copper and zinc chelate. *Vet Rec* 169:555-557.

Holzhauser M, Bartels CJ, Bergsten C, van Riet MMJ, Frankena K, Lam TJGM (2012): The effect of an acidified, ionized copper sulphate solution on digital dermatitis in dairy cows. *Vet J* 193:659-663.

Janowicz P, Bathina H, Durkin J, Hemling T (2004): Foot bathing in the hoof health management. *Proceedings of the 13th International Symposium and 5th Conference on Lameness in Ruminants*, Maribor, Slowenien.

Janowicz P, Bathina H, Hemling T, Blowey R (2008): The effect of different footbath solutions on hoof health. *Proceedings of the 15th International Symposium and Conference on Lameness in Ruminants*, Kuopio, Finland, 59-60.

Kamiloğlu A, Demirkan I, Baran V (2002): Comparison of ceftiofur sodium by intravenous regional antibiotherapy and lokal oxytetracycline application for treatment of bovine digital dermatitis. *Kafkas Univ Vet Fak Derg* 8(2):107-110.

Klaas I, Krogh K, Sørensen JT (2008): The effect of two different footbath solutions on digital dermatitis. *Proceedings of the 15th International Symposium and the 7th Conference of Lameness in Ruminants*. Kuopio, Finland, 186-189.

Kofler J (1997): Auftreten von Dermatitis digitalis („Mortellaro disease“) in einem Milchviehbestand in Niederösterreich. Wien Tierärztl Mschr 84:254-265.

Kofler J, Pospichal M, Hofmann-Parisot M (2004a): Efficacy of the non-antibiotic Paste Protexin® Hoof-Care for topical treatment of digital dermatitis in dairy cows. J Vet Med 51:447-452.

Laven RA (2006): Efficacy of systemic cefquinome and erythromycin against digital dermatitis in cattle. Vet Rec 159:19-21.

Laven RA und Hunt H (2001): Comparison of valnemulin and lincomycin in the treatment of digital dermatitis by individually applied topical spray. Vet Rec 149:302-303.

Laven RA und Hunt H (2002a): Evaluation of copper sulphate, formalin and peracetic acid in footbaths for the treatment of digital dermatitis in cattle. Vet Rec 151:144-146.

Laven RA und Proven MJ (2000): Use of an antibiotic footbath in the treatment of bovine digital dermatitis. Vet Rec 147:503-506.

Logue DN, Gibert T, Parkin T, Thomson S, Taylor DJ (2012): A field evaluation of a footbathing solution for the control of digital dermatitis in cattle. Vet J 193:664-668.

Lopez-Benavides MG, Grow HJ, Skender A, Buchalova M, Britten A, Hemling TC (2011): Efficacy of hoof disinfectants under spray application. Proceedings of the 16th International Symposium and 8th Conference on Lameness in Ruminants, Rotorua, Neuseeland.

Luginbühl A und Kollbrunner M (2000): Vermehrtes Auftreten der Dermatitis digitalis des Rindes (Erdbeerfuss) in der Schweiz. Schweiz Arch Tierh 142:513-519.

Manske T, Hultgren J, Bergsten C (2002): Topical treatment of digital dermatitis associated with severe heel-horn erosion in a Swedish dairy herd. Prev Vet Med 53:215-231.

Markovich T und Constable P (2010): Efficacy of a novel non-antibiotic foot bath solution for treating digital dermatitis in lactating cows. Proceedings of the 26th Congress of the World Association for Buiatrics, Santiago de Chile, Chile.

Moore DA, Berry SL, Truscott ML, Koziy V (2001): Efficacy of a nonantimicrobial cream administered topically for treatment of digital dermatitis in dairy cattle. *J Am Vet Med Assoc* 219:1435-1438.

Mumba T, Döpfer D, Kruitwagen C, Dreher M, Gaastra W, van der Zwijs BAM (1999): Detection of Spirochetes by polymerase chain reaction and its relation to the course of digital dermatitis after local antibiotic treatment in dairy cattle. *J Vet Med* 46:117-126.

Nielsen BH, Thomsen PT, Sørensen JT (2009): A study of duration of digital dermatitis lesions after treatment in a Danish dairy herd. *Acta Vet Scand* 51:27-31.

Nishikawa A und Taguchi K (2008): Healing of digital dermatitis after a single treatment with topical oxytetracycline in 89 dairy cows. *Vet Rec* 163:574-576.

Nowrouzian I und Zareii S (1998): Comparison of two application forms of Lincomycin HCl for group treatment of digital dermatitis in dairy cows. Proceedings of the 10th International Symposium on Lameness in Ruminants, Lucerne, Schweiz, 287-289.

O'Connell NE, Speijers MHM, Finney GA, McBride J, Logue DN (2011): Effectiveness of different copper sulphate footbath regimes in the treatment of digital dermatitis in dairy cows. Proceedings of the 16th International Symposium and 8th Conference on Lameness in Ruminants, Roturua, Neuseeland.

Oelkers B (1996): Investigations on the efficiency of herd specific vaccines against bovine digital dermatitis in two dairy herds (Abstract und Zusammenfassung). Diss. vet. med., Hannover.

Oelschlaegel S, Pieper L, Staufenbiel R, Gruner M, Zeippert L, Pieper B, Koelling-Speer I, Speer K (2012): Floral markers of cornflower (*Centaurea cyanus*) honey and its peroxide antibacterial activity for an alternative treatment of digital

dermatitis. *J Agric Food Chem* 60:11811-11820.

Pospichal M und Kofler J (2003): Behandlung der Dermatitis digitalis („Mortellaro Krankheit“) bei Milchkühen mit der nicht-antibiotischen Paste Protexin® Hoof-Care. *Wien Tierärztl Mschr* 90:244-253.

Potter S und Burnell M (2010): Comparison of a non-antibiotic gel with antibiotic powder for the treatment of digital dermatitis. *Proceedings of the Cattle Lameness Conference*. Sutton Bonington, 51-52.

Read DH und Walker RL (1998): Papillomatous digital dermatitis (footwarts) in California dairy cattle: clinical and gross pathologic findings. *J Vet Diagn Invest* 10:67-76.

Read D und Davis UC (2003): Field evaluation of a vaccine against footwarts in dairy cattle. *Annual Report of the California Dairy Research Foundation*, 12-13.

Relun A, Lehebel A, Bareille N, Guatteo R (2012): Effectiveness of different regimens of a collective topical treatment using a solution of copper and zinc chelates in the cure of digital dermatitis in dairy farms under field conditions. *J Dairy Sci* 95:3722-3735.

Relun A, Lehebel A, Bruggink M, Bareille N, Guatteo R (2013): Estimation of the relative impact of treatment and herd management practices on prevention of digital dermatitis in French dairy herds. *Prev Vet Med* 110:558-562.

Roztočil V, Ulman L, Rusek T, Beránková E (1988): Vorkommen und Bekämpfung von Dermatitis digitalis des Rindes in Milchkuh-Großanlagen. *Mh Vet-Med* 43:536-539.

Schrank D und Gruner J (1989): Dermatitis digitalis (Foot-rot) beim Rind. *Mh Vet-Med* 44:104-106.

Schütz W (2001): Überprüfung der Wirksamkeit stallspezifischer Vakzinen zur Bekämpfung der Dermatitis digitalis bei Milchkühen. *Diss. vet. med.*, München.

Seymour J, Durkin J, Bathina H, Hemling T (2002): Footbathing in the ma-

nagement of digital dermatitis. Proceedings of the 12th International Symposium on Lameness in Ruminants, Orlando, USA, 374-376.

Shahabaddin M, Nowrouzian I, Nouri M, Javad SMKS (2007): Clinical assessment of four individual treatment for digital dermatitis in dairy cows. *Iran J Vet Surg* 2:56-60.

Shearer JK und Hernandez J (2000): Efficacy of two modified nonantibiotic formulations (Victory) for treatment of papillomatous digital dermatitis in dairy cows. *J Dairy Sci* 83:741-745.

Silva LAF, Silva CA, Borges JRJ, Fioravanti MCS, Borges GT, Atayde IB (2005): A clinical trial to assess the use of sodium hypochlorite and oxytetracycline on the healing of digital dermatitis lesions in cattle. *Can Vet J* 46:345-348.

Speijers MHM, Baird LG, Finney GA, McBride J, Kilpatrick DJ, Logue DN, O'Connell NE (2010): Effectiveness of different footbath solutions in the treatment of digital dermatitis in dairy cows. *J Dairy Sci* 93:5782-5791.

Stevančević M Toholj B, Lako B, Potkonjak A, Kuljača V (2009): Study on the effectiveness of topical application of antiseptics in the therapy of digital dermatitis in dairy cattle. *Acta Vet (Beogr)* 59:437-446.

Teixeira AGV, Machado VS, Caixeta LS, Pereira RV, Bicalho RC (2010): Efficacy of formalin, copper sulfate, and a commercial footbath product in the control of digital dermatitis. *J Dairy Sci* 93:3628-3634.

Thomsen PT, Sørensen JT, Ersbøll AK (2008): Evaluation of three commercial hoof-care products used in footbaths in Danish dairy herds. *J Dairy Sci* 91:1361-1365.

Toholj B, Stevančević M, Kos J, Smolec O, Potkonjak A, Cincović M, Belić B, Ivetić V, Spasojević J, Stevančević O (2012): Efficiency of different therapeutic protocols in treating digital dermatitis in dairy cows. *Vet Arh* 82(2):133-142.

Van Amstel SR, van Vuuren S, Tutt CLC (1995): Digital dermatitis: report of an outbreak. *J S Afr Vet Assoc* 66(3):177-181.

Vermunt JJ und Hill FI (2004): Papillomatous digital dermatitis in a Holstein-Friesian bull. *N Z Vet J* 52(2):99-101.

Yeruham I und Perl S (1998): Clinical aspects of an outbreak of papillomatous digital dermatitis in a dairy cattle herd. *Tydskr S Afr vet Ver* 69(3):112-115.

Zemljic B (2004): Influence of footbathing on prevalence of digital dermatitis after introduction of diseased animal into healthy dairy herd. Proceedings of the 13th International Symposium and 5th Conference on Lameness in Ruminants, Maribor, Slowenien.

Zemljic B (2007): Impact of different footbath solutions on claw health in dairy herds. *Cattle Practice* 15:320-322.

Zemljic B (2008): Are there any possibilities to eliminate digital dermatitis from dairy herd? Proceedings of the 15th International Symposium and the 7th Conference on Lameness in Ruminants, Kuopio, Finland, 304-306.

Zibaee F, Nowrouzian I, Katouli F, Javad SMKS, Moridpour R (2011): Clinical effectiveness of Provita Hoofsure Endurance on the control of digital dermatitis lesions in dairy cows. Proceedings of the 16th International Symposium and 8th Conference on Lameness in Ruminants, Rotorua, Neuseeland.

Anhang C

Literatursuche Metaanalysen: Verzeichnis mehrfach veröffentlichter Studien

Berry SL, Ertze RA, Read DH, Hird DW (2004): Field evaluation of prophylactic and therapeutic effects of a vaccine against (papillomatous) digital dermatitis of dairy cattle in two California dairies. Proceedings of the 13th International Symposium and 5th Conference on Lameness in Ruminants, Maribor, Slowenien.

Ertze RA, Read DH, Hird DW, Berry SL (2006): Field evaluation of prophylactic and therapeutic effects of a vaccine against (papillomatous) digital dermatitis in dairy cattle on two California dairies. The Bov Pract 40:76-82.

Holzhauer M, Döpfer D, de Boer J, van Schaik G (2006a): The influence of different intervention strategies on the incidence of (papillomatous) digital dermatitis. In: Claw health in dairy cows in The Netherlands, Doctoral thesis, Utrecht University, 147-171.

Holzhauer M, Döpfer D, de Boer J, van Schaik G (2008b): Effects of different intervention strategies on the incidence of papillomatous digital dermatitis in dairy cows. Vet Rec 162:41-46.

Laven RA und Hunt H (2002a): Evaluation of copper sulphate, formalin and peracetic acid in footbaths for the treatment of digital dermatitis in cattle. Vet Rec 151:144-146.

Laven RA und Hunt H (2002): The efficacy of non-antibiotic foot-baths in the control of digital dermatitis in the UK. Proceedings of the 12th International Symposium on Lameness in Ruminants Orlando, USA 366-367.

Moore DA, Berry SL, Truscott ML, Koziy V (2001): Efficacy of a nonantimicrobial cream administered topically for treatment of digital dermatitis in dairy cattle. J AM Vet Med Assoc 219:1435-1438.

Berry SL und Moore DA (2002): Comparison of a topical non-antibiotic cream to lincomycin and no treatment for digital dermatitis. Proceedings of the 12th International Symposium on Lameness in Ruminants Orlando, USA, 369.

O'Connell NE, Speijers MHM, Finney GA, McBride J, Logue DN (2011): Effectiveness of different copper sulphate footbath regimes in the treatment of digital dermatitis in dairy cows. Proceedings of the 16th International Symposium and 8th Conference on Lameness in Ruminants, Roturua, Neuseeland.

Speijers MH, Finney GA, McBride J, Watson S, Logue DN, O'Connell NE (2012): Effectiveness of different footbathing frequencies using copper sulfate in the control of digital dermatitis in dairy cows. J Dairy Sci 95:2955-2964.

Pospichal M und Kofler J (2003): Behandlung der Dermatitis digitalis („Mortellaro Krankheit“) bei Milchkühen mit der nicht-antibiotischen Paste Protexin[®] Hoof-Care. Wien Tierärztl Mschr 90:244-253.

Kofler J, Pospichal M, Hofmann-Parisot M (2004): Efficacy of the non-antibiotic

paste Protexin[®] hoof-care for topical treatment of digital dermatitis in dairy cows. *J Vet Med A* 51:447-452.

Kofler J, Pospichal M, Hofmann-Parisot M (2004): Treatment of digital dermatitis in Austrian dairy cows with the non-antibiotic paste Protexin[®] hoof care. Proceedings of the 13th International Symposium and 5th Conference on Lameness in Ruminants, Maribor, Slowenien.

Schütz W (2001): Überprüfung der Wirksamkeit stallspezifischer Vakzinen zur Bekämpfung der Dermatitis digitalis bei Milchkühen. Diss. vet. med., München.

Metzner M, Schütz W, Pijl R, Klee W (2001): Untersuchungen zur Wirksamkeit von stallspezifischen Vakzinen gegen die Dermatitis digitalis des Rindes. *Tierärztl Prax G* 29:345-350.

Silva LAF, Silva CA, Borges JRJ, Fioravanti MCS, Borges GT, Atayde IB (2005): A clinical trial to assess the use of sodium hypochlorite and oxytetracycline on the healing of digital dermatitis lesions in cattle. *Can Vet J* 46:345-348.

Silva LAF, Silva CA, Fioravanti MCS, Borges JRJ, Cunha PHJ, Borges GT, Guimaraes AB (2002): Utilization of sodium hypochloridrate associated with oxytetracycline after surgical procedures for treatment of digital dermatitis in cattle. Proceeding of the World Buiatrics Congress, Hannover, Deutschland.

Anhang D

Tabellen der klinischen Studien zur systemischen Behandlung der Dermatitis digitalis und zur Prophylaxe der Erkrankung mittels Impfung

Erläuterungen zu den Tabellen der folgenden Seiten:

Die Ampelfarben verdeutlichen die mögliche Verwendbarkeit in einer Metaanalyse.

KG: Kontrollgruppe
rd.: randomisiert
vbl.: verblindet
 n : Probandenzahl je Gruppe
Erg.: Ergebnis je Gruppe
✓: vorhanden
✗: nicht vorhanden
(✓): teilweise vorhanden

Tabelle D.1: Klinische Studien zur systemischen Behandlung der Dermatitis digitalis

Autor	nur DD	KG	rd.	vbl.	<i>n</i> 's	Erg.	Wirkstoff(e)
Silva et al., 2005	✓	✓	✓		✓	✓	Oxytetracyclin
Read u. Walker, 1998	✓	✓			✓	✓	Ceftiofur, Procain Penicillin
Laven, 2006	✓	✓	✓		✓		Cefcinom, Erythromycin
Luginbühl u. Kollbrunner, 2000	✓	¼			✓	✓	Chloramphenicol, Oxytetracyclin, Penicillin-Streptomycin, Sulfonamide

Anhang E

Ausgangsdaten der Studien für die Metaanalysen

Tabelle E.1: Lokale Behandlung mit Oxytetracyclin: Ausgangsdaten

Autor	n_{BG}	$geheilt_{BG}$	n_{KG}	$geheilt_{KG}$
Britt u. McClure, 1998 Ia)	10	8	11	4
Britt u. McClure, 1998 Ib)	10	8	12	2
Britt u. McClure, 1998 Ic)	10	8	12	6
Shearer u. Hernandez, 2000	15	12	19	14
Berry et al., 2010	11	7	3	1
Holzhauser et al., 2011	88	51	94	86
Pospichal u. Kofler, 2003	26	25	26	25
Toholj et al., 2012 a)	38	21	34	11
Toholj et al., 2012 b)	36	31	31	17
Manske et al., 2002 I	23	20	45	15
Berry u. Maas, 1997 I	16	5	16	8
Grönlund, 2007	9	9	105	52
Hernandez u. Shearer, 2000 a1)	11	11	21	14
Hernandez u. Shearer, 2000 a2)	11	11	17	7
Hernandez u. Shearer, 2000 b1)	21	14	11	11
Hernandez u. Shearer, 2000 b2)	21	14	17	7
Hernandez u. Shearer, 2000 c1)	17	7	11	11
Hernandez u. Shearer, 2000 c2)	17	7	21	14
Kamiloğlu et al., 2002	10	8	10	0
Mumba et al., 1999	11	9	7	3
Read u. Walker, 1998	4	4	8	8
Demirkan, 2004	10	10	10	0

Tabelle E.2: Lokale Behandlung mit Kupfersulfat: Ausgangsdaten

Autor	n_{BG}	$geheilt_{BG}$	n_{KG}	$geheilt_{KG}$
Britt u. McClure, 1998 Ia)	12	6	10	8
Britt u. McClure, 1998 Ib)	12	6	11	4
Britt u. McClure, 1998 Ic)	12	6	12	2
Moore et al., 2001	33	9	32	10
Shearer u. Hernandez, 2000 a)	19	14	15	12
Shearer u. Hernandez, 2000 b)	15	10	15	12
Shearer u. Hernandez, 2000 c)	16	7	15	12
Holzhauer et al., 2011	94	86	88	51
Pospichal u. Kofler, 2003	26	25	26	25
Toholj et al., 2012 a)	34	11	38	21
Toholj et al., 2012 b)	31	17	36	31
Potter u. Burnell, 2010	20	2	21	5
Relun et al., 2012	837	795	1028	864

Tabelle E.3: Lokale Behandlung mit Lincomycin: Ausgangsdaten

Autor	n_{BG}	$geheilt_{BG}$	n_{KG}	$geheilt_{KG}$
Moore et al., 2001	33	24	32	10
Berry et al., 2010	11	7	3	1
Laven u. Hunt, 2001	15	6	18	5
Berry u. Maas, 1997 I	16	8	16	8

Tabelle E.4: Klauenbad mit Kupfersulfat: Ausgangsdaten

Autor	n_{BG}	$geheilt_{BG}$	n_{KG}	$geheilt_{KG}$
Manske et al., 2002 II	24	20	40	29
Markovich u. Constable, 2010	24	21	22	17
Teixeira et al., 2010 II	41	10	38	7
Relun et al., 2012 a)	408	331	1028	864
Relun et al., 2012 b)	562	444	1028	864
Relun et al., 2012 c)	377	370	1028	864
Relun et al., 2012 d)	394	367	1028	864
Holzhauer et al., 2012	13	6	11	7
O'Connell et al., 2011	27	14	31	24
Speijers et al., 2010 I	24	7	21	2
Speijers et al., 2010 II a)	26	11	10	3
Speijers et al., 2010 II b)	22	10	10	4
Speijers et al., 2010 III a)	20	6	23	5
Speijers et al., 2010 III b)	14	4	23	5

Tabelle E.5: Klauenbad mit Formalin: Ausgangsdaten

Autor	n_{BG}	$geheilt_{BG}$	n_{KG}	$geheilt_{KG}$
Teixeira et al., 2010 I	41	7	29	9
Holzhauer et al., 2012	11	7	13	6
Janowicz et al., 2008	21	20	25	20
Zemljic, 2004	22	12	24	24

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Dr. Klaus Doll für die Überlassung des Themas und die ausgezeichnete Möglichkeit es zu bearbeiten sowie für die vielen Ratschläge und hilfreichen Rückmeldungen bedanken. Besonders bedanken möchte ich mich für die Möglichkeit die Arbeit ortsunabhängig von zu Hause aus zu bearbeiten. Vor allem aber möchte ich mich für die guten Absprachen per E-Mail und Telefon und für die raschen Antworten auf meine Fragen und die schnellen Korrekturen meiner Vorschläge ganz herzlich bedanken.

Mein weiterer Dank gilt meinen Eltern, Renate und Johannes, die mich nicht nur während der Zeit meiner Doktorarbeit unterstützt und gefördert haben. Ihr habt mich immer durch euer vorbehaltloses Vertrauen motiviert und wart für mich da. Ein besonderer Dank gilt meiner Mutter, die sich die Zeit genommen hat, meine Arbeit sorgfältig Korrektur zu lesen.

In gleichem Maße möchte ich mich bei meinen Geschwistern Natascha und Katharina bedanken. Natascha, ich danke dir, dass du mir bei dem Verständnis vieler Quellen geholfen und mich mit wichtigen sachlichen Hinweisen unterstützt hast und ich so inhaltliche und methodische Fragen mit dir diskutieren konnte. Bedanken möchte ich mich auch für deine Unterstützung im Umgang mit dem Computerprogramm LaTeX sowie für deine Hilfe bei der Erstellung der Graphiken. Katharina, dir danke ich für die vielen Telefongespräche, die zu den undenkbarsten Zeiten sein konnten und mir durch die verschiedensten Hochs und Tiefs halfen.

Außerdem möchte ich mich bei meiner besten Freundin, Kathrin Holthoff, bedanken die während der ganzen Zeit immer ein offenes Ohr für mich hatte oder mich einfach nur auf andere Gedanken brachte.

Ein besonderer Dank gilt all denjenigen, die im Verlauf meiner Arbeit immer wieder Interesse zeigten und an deren Entwicklung stets ehrlich Anteil nahmen. In diesem Zusammenhang möchte ich mich vor allem bei Lissy Adel, Heike und Ralf Straußberger und Frau Städler-Mach bedanken.

Zuletzt möchte ich mich auch beim gesamten Team der Tierärztliche Gemeinschaftspraxis W. Laumer und Dr. F. Schaefer bedanken. Sie haben es mir ermöglicht bereits während der Anfertigung meiner Doktorarbeit in der Praxis zu arbeiten und so schon jetzt Erfahrungen für mein späteres Betätigungsfeld zu

sammeln. Für diesen wertvollen Ausgleich zwischen Doktorarbeit und Praxisalltag und das stetige Interesse an meinem Vorankommen möchte ich mich ganz herzlich bedanken. An dieser Stelle möchte ich auch die Gelegenheit nutzen, mich für all das Wissen und die praktischen Tipps im tierärztlichen Alltag zu bedanken, die mir vorbehaltlos weitergegeben werden.

Selbstständigkeitserklärung

„Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.“

Leuzdorf, den 11. Dezember 2013

Tanja Wagner