

Kritische Beurteilung einer «Therapiestudie»

Die kritische Beurteilung und Interpretation klinischer Studien ist wichtig, kann jedoch zeitaufwendig und schwierig sein. In dieser Arbeit möchten wir anhand eines Beispiels und einer Checkliste aufzeigen, wie die Validität und Qualität einer Studie über eine therapeutische Intervention beurteilt werden kann und wie die Resultate sinnvoll interpretiert werden können. Wir stützen uns dabei vorwiegend auf die Vorschläge von Guyatt et al. (1, 2).

Ausgehend von einem Patientenbeispiel wird eine therapeutische Studie beurteilt.

Patientenbeispiel:

Ein 64 jähriger Patient mit Diabetes mellitus Typ II erleidet einen Myokardinfarkt und wird auf der Intensivstation hospitalisiert. Es wird eine Thrombolyse durchgeführt. Bis zur Hospitalisation wurde der Patient mit einem Sulfonylharnstoffpräparat behandelt und der HbA1C Wert betrug 7.4%. Bei Eintritt in die Intensivstation ist der Blutzucker 12.2 mmol/l. Irgendwo, Sie wissen nicht mehr genau wo, haben Sie in einem kurzen Kommentar gelesen, dass Diabetiker mit einem Myokardinfarkt von einer intensiven Insulintherapie profitieren. Es stellt sich also die Frage, ob dieser Patient mit Myokardinfarkt, dessen Diabetes eigentlich gut kontrolliert ist, mit Insulin behandelt werden soll oder nicht. Wird die Prognose des Patienten dadurch verbessert? Falls Zeit und Möglichkeit vorhanden sind, eine Arbeit zu diesem Thema zu suchen, kann folgendermassen vorgegangen werden.

Für die Identifikation von relevanten Studien stehen verschiedene Datenbanken zur Verfügung, auf die zum Teil über das Internet zugegriffen werden kann (siehe Anhang). Mit 3845 Fachzeitschriften ist MEDLINE die grösste Online-Datenbank. Medline ist sehr vollständig, was amerikanische und englische Zeitschriften betrifft. EMBASE (die Excerpta Medica Datenbank) enthält dagegen mehr europäische Zeitschriften. Die im Abonnement auf Compact Disk erhältliche COCHRANE LIBRARY umfasst ein ausgedehntes Register von kontrollierten klinischen Studien und systematischen Übersichtsarbeiten (3).

Da in unserem Beispiel Informationen zu einer therapeutischen Intervention gesucht werden, sind randomisierte, kontrollierte Studien gefragt. Dieser Studientyp garantiert eine möglichst geringe Verzerrung (bias) der Ergebnisse. Therapiestudien ohne adäquate Randomisierung führen oft zu einer irrtümlichen Überschätzung des Therapieerfolges. Dies ist meist auf Selektionseffekte zurückzuführen, zum Beispiel wenn Patienten mit besserer Prognose eher der experimen-

tellen Therapie zugeführt werden, während Patienten mit schlechter Prognose eher der Kontrollgruppe zugeordnet werden.

Unter den Suchbegriffen «randomized-controlled-trial», «Myocardial-Infarction-Mortality», «Insulin-therapeutic-use» und «diabetes-mellitus», welche als Medical Subject Headings (MeSH-Term) im Indexkatalog «Thesaurus» enthalten sind, findet man in MEDLINE über die letzten 5 Jahre 3 Arbeiten. Aus den Zusammenfassungen (abstracts) wird ersichtlich, dass 2 klinisch relevante Arbeiten publiziert wurden (4, 5).

Es wird die DIGAMI Studie (Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) im British Medical Journal gewählt, da dies die Studie mit der längsten Beobachtungszeit ist (5).

Titel der gefundenen Arbeit:

Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. K. Malmberg for DIGAMI; BMJ 1997, 314: 1512–1515.

Tab. 1. Fragen zur kritischen Beurteilung einer Therapiestudie

1. Ist das Studiendesign korrekt?

- Geschah die Patientenzuteilung nach dem Zufallsprinzip?
- Wurde das Randomisierungsschreiben geheimgehalten?

2. Sind die Resultate der Studie valide, d. h. sind sie richtig?

- Wurden alle in die Studie aufgenommenen Patienten in die Schlussevaluation miteinbezogen?
- Wurde eine «intention to treat Analyse» durchgeführt?
- War das Studiendesign einfach- oder doppelblind?
- Wurden die Patienten mit Ausnahme des zu testenden Medikamentes gleich behandelt?
- Waren die Gruppen zu Beginn der Studie vergleichbar?
- Wieviele der «möglichen» Patienten wurden in die Studie aufgenommen?

3. Sind die Resultate klinisch relevant?

- Was ist der primäre Endpunkt oder «outcome-parameter»?
- Wie wurde der Hauptparameter gemessen?
- Was sind die Ergebnisse der Studie und sind sie klinisch relevant?

4. Helfen die Resultate, das Problem oder die Frage beim individuellen Patienten zu lösen?

Diese Publikation kann nun anhand einer Reihe von Fragen kritisch analysiert werden (1, 2, 6, 7).

1. Ist das Studiendesign korrekt?

a. Geschah die Zuteilung der Patienten in die verschiedenen Gruppen (Insulin resp. Standardtherapie) nach dem Zufallsprinzip, d.h. handelt es sich um eine wirklich randomisierte Studie?

In einer randomisierten Studie haben alle Patienten die gleiche Chance, entweder die intensive Insulintherapie oder die Standardtherapie zu erhalten. Damit werden systematische Fehler in der Zuteilung zu den einzelnen Gruppen vermieden. Eine korrekt durchgeführte Randomisierung ist eines der entscheidenden Qualitätsmerkmale einer Therapiestudie. Es ist nachweisbar, dass Studien, in denen die Randomisierung nicht lege artis erfolgte, im Vergleich zu denen mit guter Randomisierung, ausgeprägtere und teilweise sogar falsch positive Therapieresultate zeigten (8–11).

Antwort: Vor der Randomisierung wurden die Patienten aufgrund ihres Risikos und einer vorbestehenden Insulintherapie in 4 Gruppen eingeteilt: Hochrisiko, niedriges Risiko, vorhergehende Insulinbehandlung oder nicht. Als Hochrisikopatienten galten jene, die 2 oder mehr der folgenden Kriterien erfüllten: Alter > 70 Jahre, früher durchgemachter Myokardinfarkt, anamnestic Herzinsuffizienz, Behandlung mit Digoxin bei Studienbeginn. Vor der Randomisierung wurden die Patienten in 4 Gruppen eingeteilt: Hochrisiko, niedriges Risiko, vorhergehende Insulinbehandlung oder nicht. Die Randomisierung erfolgte im Mittel 13 Stunden nach Auftreten der Symptome. Die eine Gruppe der Patienten erhielt nach Spitaleintritt eine Glukose-Insulin-Infusion für mindestens 24 Stunden. Die Dosierung der Insulindosis erfolgte nach einem vorgegebenen Protokoll. Anschliessend erhielten diese Patienten für mindestens 3 Monate täglich 4 subkutane Insulininjektionen, je nach aktuellem Blutzuckerwert. Die Kontrollgruppe wurde nach gängigen Standardmethoden behandelt und erhielt kein Insulin, ausser wenn es klinisch indiziert war.

b. Wurde das Randomisierungsschema geheimgehalten?

Damit eine methodisch saubere Randomisierung durchgeführt werden kann, darf dem Studienpersonal das Randomisierungsschema nicht bekannt sein. Sind die in die Studie involvierten Personen über den Randomisierungsmodus informiert, so haben sie immer noch die Möglichkeit, Patienten nach eigenen Kriterien zu selektionieren, d.h. entweder in die Studie einzuschliessen oder nicht. Die Gruppenzuteilung nach Geburtsdatum, Eintrittstag, Patientennummer oder alternierende Methoden (ein Patient wird in die Studie aufgenommen, der nächste nicht usw.) ist unzulässig. Eine anerkannte Methode ist die telefonische Randomisierung über eine zentrale Stelle oder eine aussenstehende Person.

Antwort: Da die Randomisierung zentral durchgeführt wurde, kann man annehmen, dass die Randomisierungsliste geheim gehalten war. Eine explizite Beschreibung des Randomisierungsprozesses fehlt jedoch.

2. Sind die Resultate der Studie valide?

a. Wurden alle in die Studie aufgenommenen Patienten in die Schlussevaluation miteinbezogen?

Auch Patienten, die zu Beginn in die Studie aufgenommen wurden, aber nicht während der ganzen Beobachtungszeit in der Studie verblieben («drop outs»), sollten in der abschliessenden Auswertung berücksichtigt werden. Die Anzahl und Gründe der Studienabbrüche sollten angegeben werden. Wenn keine drop-outs zu verzeichnen sind, so sollte dies ebenfalls vermerkt werden. Nach den Empfehlungen von Sackett et al. sind Studien mit einer drop-out-Rate von mehr als 20% mit Vorsicht zu interpretieren (6). Konkret bedeutet dies, dass mit zunehmender drop-out-Rate die Validität der Resultate abnimmt.

Antwort: Von 620 in die Studie aufgenommenen Patienten waren keine drop-outs zu verzeichnen. Es war zwar nicht möglich, alle Patienten über die ganze Studiendauer zu kontrollieren, aber am Schluss konnte evaluiert werden, ob die Patienten noch am Leben waren oder nicht.

b. Wurden Patienten in der Gruppe analysiert, in die sie zu Beginn der Studie eingeteilt wurden, d.h. wurde eine «intention to treat-Analyse» durchgeführt?

Zur Vermeidung von Verfälschungen der Resultate müssen Patienten in derjenigen Gruppe analysiert werden, in die sie zu Beginn eingeteilt wurden (2, 13). In einer Studie wird beispielsweise untersucht, ob bei Hausgeburten mehr Komplikationen auftreten als bei Spitalgeburten. Schwangere Frauen, die in der «Hausgeburtsgruppe» sind und im Verlauf der Schwangerschaft Komplikationen entwickeln, die eine Spitalgeburt notwendig machen, müssen in der «Hausgeburtsgruppe» analysiert werden. Ansonsten würden Schwangere mit Komplikationen, die primär der «Hausgeburtsgruppe» zugeteilt wurden, in der «Spitalgeburtgruppe» analysiert und damit das Ergebnis verfälschen. Damit würden die komplizierten Schwangerschaften in der «Spitalgeburtgruppe» akkumulieren.

Antwort: Es wurde eine «intention to treat Analyse» durchgeführt.

c. War das Studiendesign einfach- oder doppelblind?

Wussten weder die Patienten noch die Studienärzte, wer das richtige Medikament und wer das Placebopräparat erhielt? Zur Gewährleistung des doppelblinden Studiendesigns sollten sich die Prüfsubstanz und das Placebopräparat in Farbe, Grösse, Form, Verpackung und Geschmack nicht unterscheiden. Handelt es sich um eine einfach blinde Studie (nur die Patienten wissen nicht, ob sie die Prüfsubstanz oder das Placebopräparat erhalten), so sollte der Grund für die Wahl dieses Studiendesigns angegeben werden. Diese Frage kann wichtig sein, da nicht vollständig verblindete Studien verglichen mit Doppelblindstudien grössere Behandlungseffekte aufweisen können (14).

Antwort: Bei dieser Studienanordnung mit sehr unterschiedlichen Therapieformen (Insulin als Infusion und subkutan versus perorale Einnahme von Antidiabetika) ist es unmöglich, die Therapieform zu verblinden.

d. Wurden die Patienten mit Ausnahme des zu «testenden» Medikamentes gleich behandelt?

Erhielten die Patienten in der vorliegenden Studie neben der Studienmedikation andere Medikamente, die einen Einfluss auf die Prognose haben.

Antwort: Bei etwa gleich vielen Patienten wurde eine Thrombolyse durchgeführt. Die Einnahme von Betablockern, Aspirin und ACE-Hemmern sind in beiden Gruppen gleich verteilt. Allerdings ist die Behandlung des Diabetes mellitus nur für die ersten drei Studienmonate festgelegt. Was anschliessend passiert, ist nicht ganz genau bekannt. Es wird zwar angegeben, wieviele der Patienten mit Insulin behandelt wurden, wie allerdings die anderen Patienten therapiert wurden, wird in der Studie nicht genau angegeben.

e. Waren die beiden Gruppen zu Beginn der Studie vergleichbar?

Dies betrifft Alter, Geschlecht, Dauer und Schweregrad der Erkrankung sowie andere Faktoren, die den Verlauf und die Prognose der untersuchten Erkrankung beeinflussen können. Eine durch Zufall entstandene unterschiedliche Verteilung der prognostischen Faktoren könnte die Resultate verfälschen. (z. B. Alter, Geschlecht, Schweregrad der Erkrankung, Komorbidität usw.)

Antwort: Bezüglich Geschlecht, Alter, Art und Behandlung des Diabetes mellitus, HbA1C-Werten, Hypertonie und Body-mass-Index ergeben sich zwischen den beiden Gruppen zum Zeitpunkt der Randomisierung keine Unterschiede.

f. Wieviele der «möglichen» Patienten wurden in die Studie aufgenommen?

Für die Beantwortung der Frage, ob die Resultate dieser Studie auf Ihren Patienten übertragen werden können, ist dies eine wichtige Frage. Werden viele Patienten, die an der Krankheit leiden, nicht in die Studie aufgenommen, so kann das Resultat nicht ohne weiteres auf die Population der Patienten in einer Arztpraxis übertragen werden. Als Beispiel sei eine der Studien bezüglich Antikoagulation bei Vorhofflimmern erwähnt (5). In den beteiligten Studienzentren wurden während der Patientenrekrutierungsphase 7982 Patienten mit Vorhofflimmern beobachtet. 7444 Patienten, also 93% der Patienten mit Vorhofflimmern, wurden nicht in die Studie aufgenommen. Dies hatte verschiedene Gründe, aber fast die Hälfte wurde aus psychologischen oder sozialen Gründen, wegen Aethylabusus oder Komorbidität nicht aufgenommen. Dies hat zur Folge, dass das Resultat der Studie nicht für alle Patienten mit Vorhofflimmern Gültigkeit hat. Die Reduktion der Schlaganfälle ist für alle Patienten mit vergleichbarem Risikoprofil möglicherweise identisch, aber die Blutungskomplikationen könnten bei einem Patientenkollektiv mit «schlechterer» Compliance oder ausgeprägter Komorbidität höher ausfallen und damit der positive Effekt der Antikoagulation, wie er in dieser Studie nachgewiesen wurde, geschmälert werden.

Antwort: In der beschriebenen Studie wurden von 1240 Patienten mit Diabetes mellitus und Myokardinfarkt 620 in die Studie

aufgenommen. Die Hälfte der Patienten wollte oder konnte nicht teilnehmen, z. B. weil der Wohnort für die Nachkontrollen zu weit vom Studienzentrum entfernt war oder weil sich bei genauerer Überprüfung ein Ausschlusskriterium ergab. Die nichteingeschlossenen Patienten waren mehrheitlich Frauen und auch älter als die Studienpopulation.

Abschliessende Beurteilung der Validität: Das Studiendesign erfüllt die Kriterien einer randomisierten, kontrollierten Studie.

2. Sind die Resultate der Studie klinisch relevant?

a. Was ist der «primäre Endpunkt» oder «outcome-Parameter» der Untersuchung?

Ist der Studienendpunkt («primary endpoint», «outcome parameter») klinisch überhaupt relevant? Beispiele für sicher relevante Parameter sind Mortalität, Morbidität (z.B. Reinfarkt, Herzinsuffizienz), oder die Lebensqualität. Weniger relevante Surrogat- oder Ersatzparameter dagegen sind z. B. eine Abnahme der HbA1C Werte oder eine Verringerung des Nüchternblutzuckerwertes. Dies sind unter Umständen hilfreiche Parameter, klinisch sind sie aber nicht so relevant wie Mortalität, Morbidität und Lebensqualität.

Antwort: Der primäre Endpunkt war die Gesamtmortalität.

b. Wie wurde der Hauptparameter gemessen?

Der Leser sollte jede Untersuchung hinsichtlich der klinischen Relevanz der gemessenen Endpunkte beurteilen und sich fragen, ob die dafür verwendete Messmethode auch geeignet war.

Antwort: Die Mortalität ist ein einfach zu bestimmender Endpunkt.

c. Was sind die Ergebnisse der Untersuchung und sind sie klinisch relevant?

Die Darstellung der Resultate wird von der Art der «outcome-Parameter» bestimmt. Bei Studien mit dem Endpunkt Mortalität werden die Prozentzahlen der überlebenden und verstorbenen Patienten angegeben und miteinander verglichen. Daraus kann die absolute Risikoreduktion errechnet werden (ARR). Die absolute Risikoreduktion ist in der Beurteilung des zu erwartenden Behandlungserfolges ein nützlicher Parameter, da er unmittelbar Aufschluss über den Behandlungsnutzen in Zusammenhang mit dem zu erwartenden Erkrankungsrisiko gibt.

Ein weiterer Wert, der oft angegeben wird, ohne die Angabe weiterer Informationen aber irreführend ist, ist die relative Risikoreduktion (RRR). Ein dritter Parameter, der das Ausmass des Therapieerfolges am anschaulichsten wiedergibt, ist die sogenannte «number needed to treat» (NNT) (16), d.h. wieviel Patienten behandelt werden müssen, um ein Ereignis (in unserem Beispiel einen Todesfall) zu verhindern, das eingetreten wäre, wenn die Patienten eine Standardtherapie erhalten hätten. Die Mortalität betrug während einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 3.4 Jahren in der Gruppe,

die intensiv mit Insulin behandelt wurde, 33%, verglichen mit 44% in der Kontrollgruppe.

Die absolute Risikoreduktion (ARR) ist die arithmetische Differenz der Ereignisrate (Mortalität) zwischen den konventionell (CER) und intensiv behandelten Patienten (EFR).

$$\text{ARR} = (\text{CER} - \text{EER}) = 44\% - 33\% = 11\% \text{ pro 3.4 Jahre}$$

CER control event rate (Ereignisrate in der Placebogruppe resp. Standardtherapie)
EER experimental event rate (Ereignisrate in der Therapiegruppe)

Die relative Risikoreduktion (RRR) ist die proportionale Abnahme der Ereignisraten zwischen den beiden Gruppen und wird folgenderweise errechnet.

$$\text{RRR} = (\text{CER} - \text{EFR}) / \text{CER} = (44\% - 33\%) / 44\% = 25\%$$

Aus der absoluten Risikoreduktion lässt sich die Anzahl Patienten errechnen («number needed to treat»), die mit der intensiven Insulintherapie behandelt werden müssen, um ein Ereignis (Todesfall) zu verhindern.

$$\text{NNT} = 100 / \text{ARR} = 100 / 11 = 9 \text{ pro 3.4 Jahre (wird in ganzen Zahlen angegeben).}$$

Die Wirksamkeit einer Therapie wird oft ausschliesslich relativ (RRR) angegeben. Für die Entscheidungsfindung in der Praxis und die Beurteilung des Risiko-Nutzen Verhältnisses sind absolute Zahlen jedoch aussagekräftiger. Besonders aufschlussreich ist der erwähnte NNT-Wert, d.h. die Anzahl Patienten, die behandelt werden muss, um ein Ereignis zu verhindern. Der NNT-Wert wird stark vom zugrundeliegenden Risiko beeinflusst, d.h. dem Risiko eines Ereignisses, wenn keine Therapie oder Intervention durchgeführt wird. Dies kann anhand von zwei Studien, welche die Wirkung einer Lipidsenkung mit Statinen bei Personen mit Hypercholesterinämie untersuchten illustriert werden. Die 4S Studie wurde bei Patienten mit etablierter koronarer Herzkrankheit (KHK) in Skandinavien durchgeführt (17). In der WOSCOPS Studie (18) wurde die Wirkung bei schottischen Personen ohne manifeste KHK untersucht. Die Beobachtungszeit betrug in beiden Studien rund 5 Jahre. Sowohl in der 4S wie in der WOSCOPS Studie wurde das Risiko eines koronaren Ereignisses um rund 30% reduziert (RRR 30%). Der NNT-Wert betrug für Patienten mit KHK 15 (4S) verglichen mit 43 bei Patienten ohne etablierte KHK (WOSCOPS). In der Hochrisikopopulation mussten somit 15 Patienten während 5 Jahren ein Statin einnehmen, damit ein Patient profitieren konnte, während es bei Personen mit niedrigem Risiko 43 Personen waren. Zu beobachten ist, dass diese NNT Werte nicht direkt auf die Schweizer Bevölkerung übertragen werden können, da die Inzidenz der koronaren Herzkrankheit in der Schweiz niedriger ist als in Nordeuropa.

3. Helfen die Resultate, das Problem beim einzelnen Patienten zu lösen?

a. Können die Resultate auf den im klinischen Szenario geschilderten Patienten übertragen werden?

Unser Patient weist ähnliche Merkmale auf wie diejenigen, die in die Studie aufgenommen wurden. Aufgrund der Risiko-

Tab. 2. Mortalität in den einzelnen Gruppen, klassifiziert nach vorhergehender Insulintherapie und Risiko. Angegeben sind die absolute Risikoreduktion in Prozent (ARR), die number needed to treat (NNT) und der Grad der statistischen Signifikanz (p-Wert).

Subgruppen	ARR pro 3.4 Jahre	NNT pro 3.4 Jahre	p-Wert
kein Insulin – niedriges Risiko	15%	7	0.004
kein Insulin – hohes Risiko	-1%		> 0.2
Insulin – niedriges Risiko	10%	10	> 0.2
Insulin – hohes Risiko	12%	8	> 0.2

stratifizierung fällt der im Szenario beschriebene Patient in die «nicht mit Insulin-behandelte Niedrigrisikogruppe». Die Analyse für diese Patientengruppe ergibt eine absolute Risikoreduktion von 15% (33% in der Kontrollgruppe und 18% in der «Infusionsgruppe») und einen NNT-Wert von 7.

b. Wurden in der Studie alle klinisch relevanten «Outcomes» berücksichtigt?

Die Mortalität ist offensichtlich ein klinisch relevanter Parameter. Ein anderer interessanter Parameter ist die Häufigkeit kardialer Interventionen, einer transluminalen Dilatation (PTCA) oder aortokoronaren Bypassoperation. Während des ersten Jahres wurde bei 13 Patienten in der intensiv behandelten Gruppe und bei 16 in der Kontrollgruppe eine PTCA durchgeführt. Eine aortokoronare Bypassoperation war in der Kontrollgruppe bei 35 und in intensiv behandelten Gruppe bei 33 Patienten notwendig.

4. Helfen die Resultate, das Problem unseres Patienten zu verbessern?

Die Studie zeigt, dass Patienten mit Diabetes mellitus und Myokardinfarkt in der Niedrigrisiko-keine Insulinbehandlung, für die der beschriebene Patient klassifiziert, von einer initialen (24h) Insulintherapie per infusionem und einer anschliessenden Behandlung durch täglich mehrmalige subkutane Insulininjektionen hinsichtlich Mortalität profitiert. 7 Patienten müssen mit dieser Therapieform behandelt werden, um einen Todesfall zu verhindern. In der untersuchten Gesamtpopulation mussten zur Verhinderung eines Todesfalles 9 Patienten behandelt werden.

Die DIGAMI ist eine der ersten Studien, die nachweist, dass eine gute Diabeteseinstellung mittels Insulin nicht nur die mikrovaskulären sondern auch die makrovaskulären Komplikationen verhindert. Nicht ganz geklärt ist die Frage, wie lange die intensive Insulinbehandlung mit vier Injektionen nach der Spitalentlassung verabreicht werden muss. In der Studie war nur die Bedingung gestellt, dass die intensive Therapie über mindestens drei Monate durchgeführt wird. In der Niedrigrisikogruppe, zu der unser Patient gehört, war der Nutzen vor allem während der Hospitalisation am ausgeprägtesten. Aufgrund der Resultate kommen wir zu dem Entschluss, dem nächsten Patienten, falls er zur Niedrig-Risiko-kein Insulin gehört, das in dieser Studie beschriebene Behandlungsschema zu empfehlen. □

Information zur Cochrane Collaboration:
 Internet-Adressen:
 Website <http://hiru.mcmaster.ca/cochrane/default.htm>
 Für den deutschsprachigen Raum:
<http://www.imbi.uni-freiburg.de/cochrane>
<http://www.iawf.unibe.ch/cochrane>

Mailing-Liste:
 email gant@amil.ukl.uni-freiburg.de

The United Kingdom Cochrane Center
 NHS Research and Development
 Programme
 Summertown Pavillon
 Middle Way,
 Oxford, UK
 Telefon: 44-1865-516300
 Fax: 44-1865-516311
 Email: general@cochrane.co.uk

Zeitschriften:
 ACP Journal Club
 zu beziehen bei:
 American College of Physicians
 Independence Mall West
 Sixth Street at Race
 Philadelphia, PA 19106-1572 USA

Evidence Based Medicine
 zu beziehen bei:
 American College of Physicians and
 BMJ Publishing Group
 Tavistock Square
 London WC1H 9JR, UK

Infomed Screen
 Infomed-Verlag
 Postfach 528
 9501 Wil

Computer Software
 Cochrane Library on disk
 Preis: 110 £ Jahresabonnement mit 4 Cd's
 zu beziehen bei:
 BMJ Publishing Group
 PO Box 295
 London WC1H 9TE

Best Evidence (ACP Journal Club 1991 und Evidence-Based Medicine
 December 1995-1996)
 Preis: US\$ 65 für nicht ACP-Mitglieder
 zu beziehen bei: American College of Physicians
 PO Box 7777
 Philadelphia, PA 19175-1140

Broschüre EVIDENCE BASED MEDICINE – Ein Konzept setzt sich durch.
 Herausgegeben von PD Dr. J. Steurer, Zürich. Erhältlich über Verlag Hans

Huber, Postfach, 3000 Bern 9, Telefon 031 300 45 00, E-Mail:
zeitschriften@hanshuber.com.

Alle vorgenannten Zeitschriften, Bücher und CD-ROM können bei folgender Adresse direkt bestellt werden:
 Verlag Hans Huber, Postfach, 3000 Bern 9
 Telefon 031 300 45 00, E-Mail: abonnemente@hanshuber.com.

Bibliographie

1. Guyatt G. H., Sackett D. L., Cook D. J.: Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*, 270, 2598-601, 1993.
2. Guyatt G. H., Sackett D. L., Cook D. J.: Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*, 271, 59-63, 1994.
3. Arbeitsgemeinschaft Cochrane Collaboration. Die Cochrane Collaboration. *Schweiz Arztezeitung*, 77, 117-120, 1996.
4. Malmberg K., Ryden L., Efendic S., Hrlitz J., Nicol P., Waldenström A.: A randomised trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction: effects on one year mortality. *J Am Coll Cardiol*, 26, 57-65, 1995.
5. Malmberg K., for the DIGAMI Study Group. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *BMJ*, 314, 1512-1515, 1997.
6. Sackett D. L., Richardson W. S., Rosenberg W., Haynes R. B.: Evidence-based Medicine. How to practice and teach EBM. New York, Edinburgh, London: Churchill Livingstone, 1997.
7. Crombie L. K.: The Pocket Guide to Critical Appraisal. London: BMJ Publishing Group, 1996.
8. Chalmers T. C., Celano P., Sacks H. S., Smith H. J.: Bias in treatment assignment in controlled clinical trials. *N Engl J Med*, 309, 1358-1361, 1983.
9. Colditz G. A., Miller J. N., Mosteller F.: How study design affects outcomes in comparisons of therapy. *Stat Med*, 8, 441-454, 1989.
10. Emerson J. D., Burdick E., Hoaglin D. C.: An empirical study of the possible relation of treatment differences to quality scores in controlled randomized clinical trials. *Controlled Clin Trials*, 11, 339-352, 1990.
11. Sacks H. S., Chalmers T. C., Smith H. J.: Randomized versus historical assignment in controlled clinical trials. *Am J Med*, 309, 1353-1361, 1983.
12. Newell D. J.: Intention-to-treat analysis: implications for quantitative and qualitative research. *Int J Epidemiol*, 21, 837-841, 1992.
13. Coronary D.: Project, Research, Group. Influence of adherence to treatment and response of cholesterol on mortality in the CDP. *N Engl J Med*, 303, 1038-1041, 1980.
14. Schulz K. F., Chalmers I., Hayes R. J., Altman D. G.: Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA*, 273, 408-412, 1995.
15. Ezekowitz M. D., Bridgers S. L., James K. E., et al.: Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 327, 1406-1412, 1992.
16. Cook R. J., Sackett D. L.: The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect. *BMJ*, 310, 452-454, 1995.
17. Scandinavian S. Survival Study, Group. Randomised trial of cholesterol in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 344, 1383-1389, 1994.
18. Sheperd J., Cobbe S. M., Ford I., et al.: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med*, 333, 1301-1307, 1995.

Korrespondenzadressen: PD Dr. J. Steurer, Medizinische Poliklinik, Departement Innere Medizin, Universitätsspital Zürich, Rämistr. 100, 8091 Zürich

Dr. H. C. Bucher, Medizinische Universitäts-Poliklinik, Kantonsspital Basel, 4031 Basel

Dr. J. G. Schmidt, Allgemeinpraxis & Institut für Klinische Epidemiologie, Furrenmatte 4, 8840 Einsiedeln