

Chr. K. Lackner^{1,3} · Ulrike M. Lewan³ · R. Kerkmann^{1,3} · K. Peter^{2,3} ·

¹Chirurgische Klinik und Poliklinik, Klinikum Innenstadt, ²Klinik für Anaesthesiologie, Klinikum Innenstadt und Großhadern, ³Arbeitskreis Notfallmedizin und Rettungswesen (ANR), Klinikum Innenstadt und Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität München

Wissenschaftliche Erkenntnisse und ihre Publikationskultur auf dem Prüfstand

Evidence-based-medicine

Bedeutung für die Notfallmedizin in Forschung und Praxis

Zum Thema

Seit einigen Jahren zieht das Konzept der „evidence-based medicine“ die Aufmerksamkeit der medizinischen Disziplinen und wissenschaftlichen Fachgesellschaften in immer stärkerem Maß auf sich.

Evidence-based-medicine, kurz EBM, bemüht sich um eine kontinuierliche, kritische Überprüfung der wissenschaftlichen Grundlagen medizinischen Handelns, Lehrens und Forschens mit dem Ziel, die Basis der aktuell besten wissenschaftlichen Erkenntnisse zu nutzen und Ansätze für notwendige neue Forschungsvorhaben zu erarbeiten.

EBM wird als Antipode zu „opinion-based-medicine“ verwendet. Opinion-based-medicine bezeichnet die Übernahme von Autoritätsmeinungen. Die Autoren der EBM, britische und auch kanadische Kliniker und Epidemiologen um David Sackett, verweisen für die philosophische Konzeption des Begriffs evidence-based-medicine auf aufklärerisches Gedankengut im Paris des 19. Jahrhunderts. Die Methode erlaubt eine klare Strukturierung und Evaluation vorhandenen Wissens und regt zur Forschung in Gebieten mit bisher mangelhaften Erkenntnissen an.

Schlüsselwörter

Qualitätsmanagement · Notfallmedizin · Präklinische Forschung · Erkenntnisorientierte Medizin · Studien

Die Bedeutung der wissenschaftlichen Publikation als Brücke zwischen wissenschaftlicher Erkenntnis und klinischer Praxis ist sehr groß. Angesichts der mittlerweile fast unüberschaubaren Quantität an wissenschaftlichen Veröffentlichungen werden die Auswahl und die Identifikation von qualitativ relevanten Studienerkenntnissen für den (prä-)klinisch tätigen Arzt immer wichtiger, schwieriger und zeitkonsumierender.

In diesem Problemkreis zeigt EBM als Filter für valide und erkenntnisorientierte Literatur einen ihrer wichtigsten strategischen Vorteile. Gleichzeitig wird deutlich, daß Erkenntnis ohne profundes klinisches Wissen und pathophysiologische Ausbildung nicht integrierbar ist, sondern allenfalls komplementär auf der Grundlage medizinisch-klinischer Qualifikation wirksam wird.

Die „User’s guides to the medical literature“ der Arbeitsgruppe EBM stellen einen sehr empfehlenswerten Einstieg in diese methodologisch komplexe Thematik dar. Die wissenschaftlichen Beurteilungsprinzipien der EBM auch in die notfallmedizinische Forschung und Praxis einzuführen, ist eine der großen aktuellen Herausforderungen dieser medizinischen Subdisziplin. Die Merkmale der notfallmedizinischen Tätigkeit lassen jedoch insbesondere für die präklinische Ausübung von erkenntnisbasierter Notfallmedizin eine Reihe von Hin-

dernissen erwarten. Die Charakteristika der prähospitalen Betreuung von Notfallpatienten lassen immer wieder eine stringente und kontinuierliche Identifikation nicht zu, zumal der (Not-)Arzt in seiner klinischen Tätigkeit, dem ärztlichen Hauptamt, zeitlich weitgehend ausgelastet ist und sich somit für die aktive Auseinandersetzung mit notfallmedizinischer Forschung nicht selten kein nachhaltiges und persistierendes Interesse etablieren läßt. Durch Hinwendung zur EBM können Patientenkategorien, spezifische Fragestellungen und spezielle Situationen definiert und für diese die tatsächlich relevante wissenschaftliche Literatur gesichtet und weiterführend hierfür notfallmedizinische Forschungsprojekte spezifiziert und initiiert werden, aber auch zeiteffizient die eigene (not-)ärztliche Diagnostik und Therapie einer kritischen Betrachtung unterzogen werden.

Ausgangssituation

Es dürfte kaum eine medizinische Subdisziplin geben, die in den vergangenen

Dr. Chr. K. Lackner
Chirurgische Klinik und Poliklinik,
Arbeitskreis Notfallmedizin und Rettungswesen
(ANR), Klinikum Innenstadt, LMU München,
Nußbaumstraße 20, D-80336 München

Jahrzehnten immer wieder von meinungsorientierter Arbeit bestimmt und geprägt war wie die prähospitalen Notfallmedizin. Dies rührt zum einen aus der Struktur der notärztlichen Einsatzpraxis und zum anderen von der bisherigen Forschungskultur in diesem Teil der Medizin her.

Die tatsächliche notärztliche Praxis wird nicht selten von jungen, manchmal erst vor kurzem approbierten Kollegen ohne wesentliche Betreuung durch ältere und einsatzerfahrene Kollegen am Einsatzort (*cognitive apprenticeship*) zumeist empirisch durchgeführt.

Sobald diese nach einigen Jahren aktiver Notarztstätigkeit und ausreichender Einsatzerfahrung tatsächlich für den notfallmedizinischen Einsatz optimal qualifiziert sind, geben sie diesen Dienst nicht selten zugunsten einer erweiterten klinischen Verantwortung auf.

Aufgrund der bisher kaum stattfindenden Weitergabe der empirisch gewonnenen Fertigkeiten und Kenntnisse an jüngere Kollegen geht immer wieder viel Prozeßqualität verloren.

In diesem Kontext muß auch die gegenwärtige Publikationskultur kritisch betrachtet werden. Während der Aus- und Weiterbildungsphasen ist eine Reihe an Anreizen für qualifizierte Forschung und Publikationsengagement vorhanden.

Nach dem Erreichen des wissenschaftlichen oder akademischen Ziels verglimmt bei manchen Kollegen das wissenschaftliche Engagement und Interesse des (Not-)Arzts an eigenen notfallmedizinischen Forschungsgebieten. Im weiteren Verlauf findet sich der Kollege/die Kollegin sich im Spannungsfeld zwischen organisatorischer, administrativer und klinischer Verantwortung wieder. Dies führt möglicherweise dazu, daß eine Hinwendung zu klinischen Themenkreisen Raum greift, und dieser Medizinwissenschaftler dem ursprüng-

lichen notfallmedizinischen Forschungsbereich verlorengelht.

Unter präklinisch forschenden Medizinerinnen gibt es nur wenige Kollegen, die sich über Jahrzehnte mit gleichbleibendem Engagement der Lösung spezifischer notfallmedizinischer Fragestellungen verschrieben haben. Betrachten wir diese wenigen in ihrem Umfeld, so fällt auf, daß sie im Vergleich zu ihren anglo-amerikanischen Kollegen in vielerlei Hinsicht strategisch benachteiligt sind.

Dies liegt einerseits an der bisweilen schwachen Präsenz deutscher Fachmedien in den verschiedenen Indizes

und im Rahmen des „peer reviewing“. Andererseits scheint die fachliche Wertschätzung der Forschergruppen dies- und jenseits des Atlantik bisweilen nur unidirektional zu sein.

Viele deutsche Forscher orientieren sich an Ergeb-

nissen der anglo-amerikanischen Wissenschaft. Demgegenüber handelt es sich fast um Einzelfälle, wenn sich amerikanische Forschergruppen im Rahmen von Publikationen oder wissenschaftlichen Untersuchungen mit Studienerkenntnissen deutscher Forscher, auch wenn diese in der Lingua franca der Medizin publiziert sind, beschäftigen, auseinandersetzen oder diese zumindest wissenschaftlich diskutieren.

Außerdem stellt man auch immer wieder fest, daß etablierte Verfahrensweisen aus dem anglo-amerikanischen Raum bei uns nicht selten langwierig neu definiert und bewertet werden. Dies hat insbesondere im Bereich

des modernen Qualitätsmanagements der Akutmedizin einige Zeitverzögerungen in der Implementierung verbesserter Strukturen und qualitätssensibler Prozesse mit sich gebracht.

Die amerikanische Medizin hat es frühzeitig verstanden, das System und

die Philosophie des sog. „brain trusting“ als integralen Bestandteil wissenschaftlicher Prozesse und Arbeitsgruppen zu etablieren. Der forschende Teamgeist erhält hierbei zumeist die oberste Priorität. So konnte in den USA und im UK erfolgreich verhindert werden, daß der klinisch tätige Mediziner zwar in der Lage ist, wissenschaftliche Fragen zu stellen, diese aber von anderen Berufsgruppen beantwortet werden.

Exemplarisch sei auf derartige Entwicklungen in der Infekt-, Schock- und Immunforschung verwiesen. Forschung und Fortschritt müssen in der Notfallmedizin als synergetische Effekte verstanden und konsequent zielorientiert umgesetzt werden. Hierzu gehört insbesondere die Vermeidung von Nivellierungen und kostenintensiven Redundanzen. Es scheint indiziert, die vereinzelt vorzufindende konkurrente wissenschaftliche Forschung zu verlassen und an ihrer Stelle eine vertrauensvolle Kommunikation und effiziente Kooperation aufzubauen und zu fördern.

Die Begriffe evidence-based medicine und opinion-based medicine beziehen sich auf unterschiedliche Auffassungen grundlegender wissenschaftlicher Paradigmen.

Opinion-based medicine, meinungsbasierte Medizin, reflektiert die Rezeption, Anwendung und Weitergabe von Wissen unter weitgehender Akzeptanz von Autoritätsmeinungen.

Demgegenüber bemüht sich evidence-based medicine (EBM) um eine permanente, kritische Hinterfragung und Evaluation der Grundlagen (notfall-)medizinischen Handelns in Diagnostik

und Therapie gleichermaßen sowie um eine Weitergabe (notfall-)medizinischen Wissens auf der Basis der besten verfügbaren wissenschaftlichen

Erkenntnisse und schließlich um eine Anregung neuer Forschungsvorhaben zur Beantwortung wichtiger, konkreter medizinischer Problemstellungen.

In Zusammenarbeit von Epidemiologen und Klinikern um David Sackett

„Evidence-based-medicine bemüht sich um kontinuierliche, kritische Überprüfung wissenschaftlicher Grundlagen medizinischen Handelns, Lehrens und Forschens mit dem Ziel, die Basis der aktuell besten wissenschaftlichen Erkenntnisse zu nutzen und Ansätze für notwendige neue Forschungsvorhaben zu erarbeiten.“

„Es dürfte kaum eine medizinische Subdisziplin geben, die in den vergangenen Jahrzehnten immer wieder von meinungsorientierter Arbeit bestimmt und geprägt war wie die prähospitalen Notfallmedizin.“

(<http://cebm.jr2.ox.ac.uk>) entstand zu Beginn der 80er Jahre die Methodenlehre EBM als neuer wissenschaftstheoretischer Ansatz in der Medizin, dessen philosophische Ursprünge auf die Mitte des 19. Jahrhunderts zurückgehen [27].

Die Philosophie der EBM ist lebenslanges, problemzentriertes

Lernen mit dem übergeordneten Ziel,

- für medizinische Informationsdefizite bearbeitbare Fragestellungen zu formulieren,
- die aktuell qualitativ besten wissenschaftlichen Erkenntnisse zu deren Beantwortung auf möglichst effiziente Art aufzufinden und zur Verfügung zu stellen,
- deren Validität und klinische Relevanz kritisch zu beurteilen,
- die Analyseergebnisse in die klinische Praxis zu implementieren und
- die eigene Prozeß- und Ergebnisqualität zu evaluieren [28].

In diesem Zusammenhang entstand unlängst für den Bereich der Notfallmedizin der Spezialbereich evidence-based emergency medicine (EBEM), in welchem prä- und akutklinische Schwerpunkte thematisch im Vordergrund stehen. EBEM ist der Philosophie nach als originäre „Tochter“ bzw. fachbezogene Subdisziplin der EBM zu verstehen und verspricht eine essentielle, zukunftsorientierte Methode der wissenschaftlichen Literaturrezeption in der notfallmedizinischen Praxis und Forschung zu werden.

Wissenschaftliche Publikationen repräsentieren die Brücke zwischen notfallmedizinischer Erkenntnis aus Forschung und präklinischer Praxis. Der Notarzt steht im Spannungsfeld zwischen der zunehmenden Zahl neu erscheinender Artikel mit z. T. widersprüchlichen Ergebnissen und Aussagen und seiner knapp bemessenen Zeit zum Literaturstudium.

Hier droht die Gefahr der Desorientierung bis hin zur Resignation. Daher könnte diesem fundierten, umfassenden System zur kritischen Literaturrezeption eine besondere Bedeutung zukommen.

„Die Philosophie der EBM ist lebenslanges, problemzentriertes Lernen.“

Mit dem „User’s guide to the medical literature“ steht mittlerweile ein wichtiges Instrument zur Bewertung medizinischer Literatur zur Verfügung [2, 5–10, 12–14, 16–18, 20–22, 24, 25, 34].

Inwiefern können nun erkenntnisbasiertes Denken und Handeln die Notfallmedizin verbessern oder belastet EBM nur zusätzlich die praktische notfallmedizinische Berufsausübung?

Die Charakteristika der Notfallmedizin, die traditionell von verschiedenen Fachdisziplinen betreut wird, mit der a priori bestehenden zeitlichen Dringlichkeit der Intervention bei eingeschränkten diagnostischen Möglichkeiten erschweren eine Integration der EBM, zumal der Notfallpatient meist sofort zu behandeln ist [1, 31].

Es ist jedoch ein nur schwer akzeptabler Umstand, daß wissenschaftliche Erkenntnis in der prähospitalen Therapiefor-schung durch randomisierte kontrollierte Studien (RCT) in der Notfallmedizin noch immer eine Rarität ist [11, 15].

Der Bedarf an notfallmedizinischer Forschungsarbeit zeigt sich bereits deutlich bei einer simplen MedLine®-Recherche (1966-8/1998), bei der auf die Suchbegriffe im Text „randomized controlled trial“ and „MJME“ = „emergency medicine“ lediglich 1,5% (!) der notfallmedizinischen Publikationen zutrafen (32 RCT in 2132 notfallmedizinischen Zitationen). Sucht man nach präklinischen (Textwort „prehospital“) RC-Studien, finden sich noch 6 randomisierte kontrollierte Studien, größtenteils zu Themenkreisen der Reanimatologie.

Die mit der präklinischen Studien-durchführung verbundenen methodologischen Schwierigkeiten sind im außer-klinischen Szenario erwiesenermaßen erheblich größer als bei verfügbaren inner-klinischen Forschungsvorhaben. Die Qualität der Ergebnisse aus prähospitalen Studien hängt jedoch ebenso vom Grad des Interesses, der Sorgfalt und Mo-

tivation bei der Studienplanung, -durchführung und dem Follow-up ab.

Die Extrapolation von (tier-)experimentellen oder klinischen Erkenntnissen in die prähospitalen Notfallmedizin hat zwar Tradition, sollte aber keinesfalls der alleinige Weg in die Zukunft der notfallmedizinischen Erkenntnisbildung sein.

In der Praxis bedeutet erkenntnisbasiertes notfallmedizinisches Handeln, klinische Entscheidungen in der Behandlung einzelner Patienten auf der Basis der besten aktuell verfügbaren wissenschaftlichen Erkenntnisse zu treffen. Die tatsächliche wissenschaftliche Erkenntnis ersetzt keineswegs (prä-)klinisches Wissen, sondern sollte zielführend und sachorientiert in die individuelle und konkrete Situation integriert werden [27].

Im Zentrum erkenntnisbasierter Medizin steht stets die optimale Therapie des Individualpatienten. Die passenden wissenschaftlichen Erkenntnisse werden strategisch aufgesucht, ausgewählt und angewendet. Erkenntnisbasierte Medizin bedeutet bestmögliche Evaluation und Integration des aktuellen medizinischen Forschungsstands, aber keineswegs die grundsätzliche Ablehnung auf Erfahrung basierenden Expertenwissens. Zu den hierzu absolut notwendigen Voraussetzungen gehören fundierte (prä-)klinische und grundlegende pathophysiologische Kenntnisse ebenso wie Fertigkeiten im Umgang mit

elektronischen Datenbanken zur Literatur-Recherche. EBM hilft darüber hinaus, die notfallmedizinische Ausbildung entscheidend zu verbessern. Durch die Nachfrage

nach verlässlichen wissenschaftlichen Handlungsempfehlungen in der Medizin können darüber hinaus auch kreative Impulse für neue Forschungsvorhaben induziert werden.

Schließlich unterstützt erkenntnisbasierte Medizin vornehmlich durch ihre epidemiologische Kompetenz ökonomische Analysen (cost-benefit-relations) im Gesundheitssektor.

„Wissenschaftliche Erkenntnis in der prähospitalen Therapiefor-schung durch randomisierte kontrollierte Studien (RCT) ist in der Notfall-medizin noch immer eine Rarität.“

User's guides for the medical literature

Diese Empfehlungen beinhalten 13 einzelne Beiträge über die wichtigsten Publikationsformen von Primär- und integrativen Studien. Die Kernfragen sind in jeder Empfehlung ähnlich. Initial geht es um die tatsächliche Validität der Studienergebnisse, dann um die Einschätzung ihrer Genauigkeit und Relevanz in der klinischen Nutzen-Risiko-(Kosten)-Analyse und schließlich um ihre Anwendbarkeit auf eine konkrete Therapiesituation. Im folgenden soll zunächst kurz die Empfehlung für Therapiestudien dargestellt werden.

Kritische Beurteilung von Studien über Therapie und Prävention

Bei allen Empfehlungen steht vor Beginn der Literatur-Recherche die Formulierung einer strukturierten Frage. Es empfiehlt sich, das Problem in 4 Elemente einzuteilen:

- wird der Patient genau charakterisiert
- die Intervention definiert
- die Vergleichsintervention
- das Ergebnis benannt.

Die Empfehlung sieht primär die Nutzung einer etablierten Datenbank, wie z. B. der MedLine®, in Verbindung mit einer manuellen Recherche der Referenzen vor. Die ausschließliche Suche in primären elektronischen Datenbanken wie MedLine® oder Embase® lässt jedoch nur etwa 2/3 der möglichen Studien zu [1, 23].

Insbesondere im akut- und notfallmedizinischen Bereich ist der Anteil nicht zugänglicher Studien erheblich höher einzuschätzen, da gegenwärtig die Majorität der publizierten Studien nicht in den etablierten Indizes angehörenden Publikationsorganen veröffentlicht wird. Für die Abfrage werden in den Major mesh headings (MJME) die entsprechend relevanten Schlüsselwörter

„Erkenntnisbasierte Medizin unterstützt vornehmlich durch ihre epidemiologische Kompetenz ökonomische Analysen im Gesundheitssektor.“

Tabelle 1

User's guides II A, II B: Bewertung von Studien zu Therapie und Prognose [6, 7]

Studien zu Therapie und Prognose

Sind die Studienergebnisse valide?

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Primäre Empfehlungen | <p>War die Zuteilung der Patienten zu den Gruppen primär randomisiert?
 Wurden alle eingeschlossenen Patienten bei Beendigung der Studie erwähnt und adäquat bewertet?
 War die Nachuntersuchung vollständig?
 (Zumindest >80% der Patienten [28])
 Wurden die Patienten auch in den Gruppen analysiert, welchen sie zugeteilt waren?</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> • Sekundäre Empfehlungen | <p>Hatte die Studie ein (prospektives) blindes Design für Patienten, medizinisches Personal und auswertende Untersucher?
 Waren die Studiengruppen am Anfang der Studie ähnlich (Homogenität)?
 Wurden die Vergleichsgruppen, abgesehen von der Studienintervention, gleich behandelt?</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> • Ergebnisse? | <p>Wie groß war der Therapieeffekt?
 Wie genau war die Einschätzung des Therapieeffekts (Konfidenzintervall)?</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> • Helfen die Ergebnisse bei der Therapie meiner Patienten? | <p>Kann ich die Ergebnisse in meine Therapiekonzepte integrieren?
 Wurden alle klinisch relevanten Ergebnisparameter berücksichtigt?
 Überwiegt der Nutzen der Therapie ihre potentiellen Risiken und Kosten?</p> |

mit dem gewünschten Publikationstyp PT=RCT (randomized controlled trial) oder PT=CCT (controlled clinical trial) kombiniert. Die für die bestehende Fragestellung relevanten Studien werden mit den entsprechenden strategischen Fragen geprüft (Tabelle 1) [6, 7].

Sind die Studienergebnisse valide?

Die Antwort auf diese Frage ist eng mit der methodologischen Stringenz, mit der die Studie durchgeführt wurde, vergesellschaftet. Primäre Empfehlungen sind die Randomisierung und die komplette Auswertung aller in die Studie aufgenommenen Patienten bezüglich ihrer Kollektivzugehörigkeit. Sekundäre,

weiterführende Empfehlungen sind (prospektives) blindes bzw. doppelblindes Design, demographische Ähnlich-

keit der Vergleichsgruppen und gleiche Behandlung der Gruppen außer bezüglich der zu beurteilenden Intervention. Die Nachuntersuchung sollte weitgehend vollständig sein (Follow-up von >80% der Patienten). Bei einem Prozentsatz von weniger als 80% nachuntersuchter Patienten unterliegen die Studienergebnisse häufig dem „worst-case-scenario“ (der Annahme, daß alle verlorenen Patienten das schlimmste vorstellbare Ergebnis hatten). Daher werden beispielsweise in der Zeitschrift „Evidence-Based Medicine“ in der Regel ausschließlich Studien mit >80% Follow-up aufgenommen [28].

Welche Ergebnisse liegen tatsächlich vor?

Zielgröße ist primär der (Therapie-)Effekt der Intervention und eine Darstellung der Genauigkeit bzw. Fehlerbreite.

Zur Darstellung des Therapieeffekts werden häufig einfache arithmetische Formeln von Bezugsgrößen angewandt.

Beispiel: In einer Studie zeigt sich, daß 20 % der Patienten in der Kontrollgruppe (Mortalitätsrisiko X) gegenüber 15 % in der Therapiegruppe (Mortalitätsrisiko Y) versterben. Die absolute Risikoreduktion (ARR) durch die Intervention ergibt sich aus der Differenz zwischen X und Y, also $0,2 - 0,15$, und beträgt $0,05$. Das relative Risiko wird durch den Quotienten aus Y und X ausgedrückt und beträgt hier

$$Y/X = 0,15/0,2 = 0,75 \quad (1)$$

Für derartige dichotome Therapieeffekte wird häufig die relative Risikoreduktion (RRR) bevorzugt. Diese ergibt sich als das Verhältnis vom Mortalitätsrisiko in der Therapiegruppe zu jenem in der Vergleichsgruppe in Prozent, also durch

$$[1 - Y/X] \times 100\% = 25\% \quad (2)$$

Die Therapie senkt demnach das Mortalitätsrisiko um 25% im Vergleich zur Kontrollgruppe. Daraus ergibt sich, daß mit steigender RRR der Therapieeffekt wächst.

Das Ergebnis der Berechnung des Therapieeffekts kann auch bei idealer methodologischer Studienkonzeption niemals der wahre Wert sein. Das Ergebnis kann immer nur ein Näherungswert sein. Die Genauigkeit der Näherung ist von der Größe des zugrundeliegenden Kollektivs abhängig. Neben der Signifikanz (p) empfiehlt es sich, als zusätzliche wichtige Information das Konfidenzintervall (KI) zu berücksichtigen. Zumeist wird ein – willkürlich gewähltes – KI von 95% verwendet. Breite KI zeugen von einer großen Streubreite (Varianz) des Studienergebnisses um den wahren Wert. Je schmaler das KI daher mit zunehmender Kollektivgröße wird, desto genauer ist damit der wahre Wert eingegrenzt. Wenn ein Konfidenzintervall numerisch im weit negativen Bereich liegt und damit für den entsprechenden Prozentsatz von möglichen Ergebnissen eine potentielle Risikohöherung folgt, muß die Studie beson-

ders sorgfältig und kritisch interpretiert werden.

Im Gegensatz zu der Verwendung dichotomer Variablen als Ergebnisparameter einer RCT ist bei der Messung kontinuierlicher Variablen die klinische Bedeutung meist weniger deutlich erkennbar. Welchen tatsächlichen (patho-)physiologischen oder klinischen Wert hat beispielsweise die Blutdrucksteigerung um 10 mmHg für einen hypotonen Patienten? Damit kommen wir zu einer weiteren entscheidenden Frage in der Bewertung von prähospitalen und akutmedizinischen Therapiestudien.

Können die Studienergebnisse zu einer Therapieverbesserung für meinen Patienten führen?

Ob wissenschaftliche Ergebnisse in einer konkreten Therapiesituation anwendbar sind, läßt sich durch Analyse der Ein- und Ausschlußkriterien eingrenzen. Insbesondere Subgruppenanalysen sind stets besonders kritisch zu untersuchen. Falls sie aber einen, wahrscheinlich nicht auf Zufall beruhenden, großen Therapieeffekt zeigen konnten, der auf einzelnen, vorab definierten Gruppen basierte und die Resultate nachvollziehbar sind, können gerade Subgruppenanalysen durch ihre speziellere Aussage möglicherweise trotzdem klinisch relevant sein.

Ob und inwieweit der Therapieeffekt von präklinischer Bedeutung ist, sollte unter Bezugnahme auf die individuelle Gesamtsituation des Patienten entschieden werden. In Fällen, in welchen Effekte anhand eines das klinische Ergebnis substituierenden Parameters gemessen werden, ist die Gefahr einer Fehldeutung besonders groß. Ein Beispiel ist die Prophylaxe letaler Arrhythmien mit Antiarrhythmika. Einige Studien zur eigentlichen Beweisführung in Richtung einer Mortalitätsreduktion zeigten im Gegensatz zum erwarteten Effekt ein potentiell erhöhtes Risiko [3, 33].

Nicht zuletzt müssen der Nutzen und das Risiko der Therapie abgewogen werden. Die Senkung des Mortalitätsrisikos um 25% kann für den einen Patienten außerordentlich bedeutungsvoll, für den anderen nahezu unerheblich sein, wenn sein Mortalitätsrisiko ohnehin sehr klein oder der Effekt mit erheblichen Nebenwirkungen (und/oder Kosten) verbunden ist. Dieses Verhältnis kann mit dem Konzept der Anzahl von Patienten, die therapiert werden muß, um potentiell ein Leben zu retten (NNT, number needed to treat), gut veranschaulicht werden. Die Exaktheit der arithmetischen Formeln sollte jedoch nicht dazu führen, zu vernachlässigen, daß es sich hierbei stets um Schätzungen oder Näherungen handelt. Die NNT ergibt sich aus dem geschätzten Mortalitätsrisiko ohne Therapie (Basisrisiko) und der absoluten Risikoreduktion durch die Therapie (ARR) als deren Kehrwert und wird mit steigendem Basisrisiko (Zeile 2, Tabelle 2) entsprechend kleiner.

In die NNT kann die Häufigkeit von Nebenwirkungen (NW) zur weiterführenden Nutzen-Risiko-Analyse einberechnet werden, indem die NW-Rate mit der NNT multipliziert wird. Tritt in 10% der Therapierten eine NW auf, entspricht die Anzahl der Patienten, bei denen die NW auftritt, um ein Leben zu retten, bei einer NNT von 400 dem Wert von $400 \times 0,1 = 40$. Bei gefährlichen NW ist der Nutzen der Therapie entsprechend kleiner als bei NW, die nicht zu wesentlichen Beeinträchtigungen der Gesundheit führen.

Kritische Beurteilung von Reviews, Overviews und Metaanalysen

In der Praxis der Forschungsrezeption und damit der kritischen Literaturanalyse werden solche Arbeiten immer wichtiger, in welchen Ergebnisse mehrerer Studien in Übersichtsarbeiten wie systematischen Reviews oder Metaanalysen zusammengefaßt werden. Es ist äußerst wichtig, bei der kritischen Analyse integrativer Studien über die Grenzen dieser Unterfangen genau orientiert

Tabelle 2

Vergleich der erforderlichen Anzahl therapierter Patienten zur Rettung eines Lebens bei unterschiedlich hoch geschätzter Basismortalität

Basismortalitätsrisiko X	Relatives Mortalitätsrisiko unter Therapie Y/X	Relative Risikoreduktion RRR 1-Y/X×100%	Mortalitätsrisiko unter Therapie Y	Absolute Risikoreduktion X-Y	NNT 1/(X-Y)
0,01	0,75	25 %	$0,01 \times 0,75 = 0,0075$	$0,01 - 0,0075 = 0,0025$	$1/0,0025 = 400$
0,1	0,75	25 %	$0,1 \times 0,75 = 0,075$	$0,1 - 0,075 = 0,025$	$1/0,025 = 40$

zu sein. Übersichtsarbeiten werden anhand bereits bestehender (und häufig bereits publizierter) Studienergebnisse, also auf weitgehend retrospektiver Basis, durchgeführt. Hinzukommen oft grundlegende Unterschiede in der Art und Größe der zugrundeliegenden Arbeiten. Diesen Differenzen muß auf sehr sorgfältige Weise Rechnung getragen werden.

Gemäß des User's guide [21] wird zunächst anhand der primären Fragen geprüft, ob von den Autoren eine klar definierte Fragestellung untersucht wurde und welche tatsächlichen Kriterien für die Selektion von Studien angewandt wurden. Patientenkollektive, Interventionen und Ergebnisparameter müssen exakt bestimmt worden sein. Darüber hinaus sollten im Methodenteil von Metaanalysen die Kriterien für den Ein- und Ausschluß von Studien genau angegeben werden, um den anzunehmenden systematischen Fehler in der Auswahl von Studien (selection bias) zu minimieren. Die Arbeitsgruppe Klinische Studien um Henry Sacks fordert hierbei eine Liste der eingeschlossenen und auch der abgelehnten Studien, damit sich der Leser ein eigenes Bild von der Studienselektion machen kann [30].

Die sekundären Empfehlungen dienen zur weiterführenden Beurteilung nach 4 Kriterien:

- **Wurden wichtige Studien nicht beachtet?**

Ausgehend von einer Recherche in elektronischen Datenbanken (MedLine®, Embase) fordern die User's guides eine manuelle Suche sowie eine direkte Befragung von publizierenden Forschern, um das Phänomen des „publication bias“, den systematischen Fehler aufgrund der bevorzug-

ten Publikation und Referenzierung positiver Studien, möglichst gering zu halten. Das Ziel, ein vollständiges Bild der zur Verfügung stehenden Evidenz zu erhalten, hat Oxman et al. [20, 21] zu der Empfehlung bewogen, zusätzlich zur manuellen Suche und der Recherche in Datenbanken Forscher und Forschergruppen des jeweiligen Gebiets persönlich nach bisher unveröffentlichten Studien zu befragen. Diese Vorgehensweise ist jedoch sehr umstritten [30]. Studien, die den Revisionsprozeß vor ihrer Publikation durchlaufen haben, bewerten Sacks et al. [29, 30] deutlich höher und warnen insbesondere vor einer Vermischung publizierter und unveröffentlichter Daten in Metaanalysen.

- **Wie wurde die Validität der Studien begutachtet?**

Die Begutachtung von Studien vor der Publikation durch Experten des Faches (peer reviewing) garantiert nicht in jedem Fall, daß eine Studie valide ist [34]. Zur optimalen Validitätsbeurteilung der Studien können die User's guides für primäre Studien oder skalierte quantitative Bewertungssysteme [29, 30] herangezogen werden.

- **Waren die Einschätzungen wiederholbar?**

Um Fehler in der Bewertung der eingeschlossenen Studien zu vermeiden, sollten zumindest 2 Untersucher unabhängig voneinander parallel arbeiten. Der Anteil dissenter Ergebnisse sollte – ebenso wie die Methode der Konsensfindung – obligat angegeben werden.

- **Waren die Ergebnisse der Studien ähnlich?**

In Metaanalysen werden die Studien statistisch auf Homogenität (Übereinstimmung) getestet, um in den Studien gemessene Effekte einschätzen zu können. Je homogener die Studien sind, desto unwahrscheinlicher ist der Zufall die Erklärung für den Effekt (z. B. einer Therapie); sind die Studien signifikant heterogen, muß angenommen werden, daß der Effekt auf Unterschiede z. B. im Studiendesign zurückzuführen ist und nicht auf die Intervention selbst.

Anschließend ist die Ergebnisqualität der Übersichtsarbeit bzw. Metaanalyse zu untersuchen. Zunächst wird analysiert, wie das Gesamtergebnis erzielt wurde. Es ist evident, daß eine einfache, die Vorzeichen nutzende Aufrechnung positiver und negativer Studien aufgrund ihrer potentiellen methodologischen Differenzen, auch wenn sie vermeintlich positiv homogen testen, keine valide statistische Lösung repräsentiert.

Die Gewichtung der einzelnen Studien erfolgt heute zu meist anhand quantitativer Systeme in Verbindung mit speziellen statistischen Methoden für die Metaanalyse; größere Studien erhalten etwa mehr, Studien mit methodischen Mängeln weniger Gewicht in der Gesamtaussage.

Eine Chancengewichtung (Odds-Ratio), die NNT (number needed to treat) und/oder das Ausmaß des Effekts der Intervention (effect size) veranschaulichen das Ergebnis einer Metaanalyse. Der Therapieeffekt läßt sich als

„Die Begutachtung von Studien vor der Publikation durch Experten des Faches (peer reviewing) garantiert nicht in jedem Fall, daß eine Studie valide ist [34].“

Tabelle 3

Kritische Beurteilung einer Metaanalyse zur prähospitalen Effektivität nach EBM

Kriterium	Nichol et al. (1996) Effectiveness of emergency medical services for victims of out-of-hospital cardiac arrest: a metaanalysis. [19]
Sind die Ergebnisse valide?	
• Klare Fragestellung?	Ja – für Patienten mit außerklinischem Herzstillstand die relative Effektivität der Unterschiede in Reaktionszeit, Anteil an Laienreanimation und Gestaltung des RD (1-oder 2-Fahrzeug-Strategie) festzustellen
• Geeignete Selektionskriterien	Ja – 36 Studien (mindestens 100 Patienten, die meisten etwa 300, Selektionskriterien? 3 Studien >3000) aus 41 RD-Systemen in 6 amerikanischen Staaten an insgesamt 23313 Patienten mit Herzstillstand. Klare Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien Eingeschlossen wurden 1-Fahrzeug-Strategie- BLS, BLS-D und ALS sowie Vorausstrategie-BLS+ALS und BLS-D+ALS-Systeme Ausgeschlossen wurden alle anderen RD-Systeme, Studien mit weniger als 100 Patienten, unklarer Anzahl an Herzstillständen und mangelnden Daten zum Überleben bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus Bei Patienten, die mehreren Studien zugrundelagen, wurde die größte Studie gewählt.
• Geringe Wahrscheinlichkeit des Übersehens relevanter Studien?	Ja – umfassende Literatursuche („heart arrest“ als Textwort und MIME „therapy“, „resuscitation“ und „cardiopulmonary resuscitation“ kombiniert mit „prognosis“ oder „survival“) in der MedLine® von 1966-8/1992 und manuelle Referenz-Recherche. Keine persönliche Autorenbefragung und Ausschluß nicht publizierter Studien
• Validität der eingeschlossenen Studien bewertet?	Unbekannt – Es wurde allerdings ein „funnel plot“ mit Feststellung des Einflusses der Kollektiv- auf die Effektgröße zur Einschätzung des „publication bias“ durchgeführt
• Einschätzungen der Studien wiederholbar?	Ja – 2 unabhängige Analysten extrahierten die Daten 2malig
• Ähnliche Ergebnisse der Studien?	Ja – der dem χ^2 -Test ähnliche D-Test (in der Modifikation nach Cook) wurde zur Analyse der Verteilung innerhalb der Studien eingesetzt
Wie sind die Ergebnisse?	
• Was sind die Gesamtergebnisse der Analyse?	Eine signifikante Erhöhung der Überlebensrate bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus war mit der Strategie 1- oder 2-Fahrzeug-System ($p<0,1$) und der Reaktionszeit ($p<0,1$) verbunden. Der negative Einfluß der Laienreanimation ($p=0,4$) wurde wegen des signifikanten Zusammenhangs zwischen der Reaktionszeit und der Laienreanimation ($p=0,2$) als sekundär bewertet
• Wie genau waren die Ergebnisse?	In den analysierten Studien war die Überlebensrate 5,2% in eingleisigen und 10,5% in zweigleisigen Systemen. Der Effekt der Defibrillation konnte wegen Unterschieden in den Studien nicht herausgefiltert werden Eine Verkürzung der durchschnittlichen Reaktionszeit um 1 min resultierte in einer Steigerung der Überlebensrate um 0,4% bzw. 0,7% in ein- bzw. zweigleisigen Systemen. Beim Ausschluß von Ausreißern veränderten sich die Ergebnisse nicht. Die „funnel-plot“- Darstellung zeigte keinen negativen Einfluß des „publication bias“
Sind die Ergebnisse auf meine Problemstellung anwendbar?	
• Können die Ergebnisse mein klinisches Management beeinflussen?	Ja und Nein – Die Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß zweigleisige Systeme zu einer etwa doppelt so hohen Überlebensrate bei der Entlassung aus dem Krankenhaus führen, obwohl die defibrillierenden Systeme nicht unabhängig betrachtet werden konnten. Darüber hinaus zeigte sich eine erwartete Verbesserung des Überlebens bei schnellerer Reaktion und zusätzlicher Laienreanimation. Die Autoren selbst nennen die zugrundeliegenden Daten der Studien suboptimal und fordern methodisch rigorosere Studien, um daraus notfallmedizinische Strategien abzuleiten. Da keine arztbesetzten Systeme untersucht wurden, sind die Ergebnisse jedoch für deutsche Verhältnisse nur tendenziell von Bedeutung
• Wurden alle wichtigen Ergebnisparameter in Betracht gezogen?	Nein – Einziger Ergebnisparameter war die binäre Variable tot oder lebendig bei Beendigung des Krankenhausaufenthalts
• Ist das Nutzen-Risiko-Kosten-Verhältnis überwiegend positiv?	Ja – Die Metaanalyse war ein Teil einer Kosten-Nutzen-Analyse verschiedener RD-Systeme. Die Ergebnisse der Kosten-Nutzen-Analyse wurden andernorts publiziert

Quotient der Studienunterschiede (Differenz zwischen den Ergebnissen der Interventions- und der Kontrollgruppe) und der Standardabweichung abschätzen.

In einem 2. Schritt wird zur Beurteilung der Genauigkeit des Gesamtergebnisses das Konfidenzintervall betrachtet (s. auch Young u. Lewis [37, 38]). Abschließend wird das Resultat der Meta-

analyse unter verschiedenen Aspekten hinsichtlich seiner Relevanz für das klinische Management von individuellen Patienten betrachtet:

1. Können die Ergebnisse die eigenen Therapiekonzepte beeinflussen?
Es ist vorstellbar, daß ein Individualpatient deutlich älter ist als der Durchschnitt der Studienkollektive. Wenn Subgruppenanalysen vorliegen, müssen diese besonders kritisch betrachtet werden, bevor sie tatsächliche klinische Konsequenzen erfahren.
2. Wurden alle möglichen wichtigen Ergebnisparameter in Betracht gezogen?
Es ist zwar für die Darstellung zweckmäßig, die Einflüsse auf ein Ergebnis gesondert zu analysieren, insgesamt sollten jedoch *alle* relevanten Möglichkeiten untersucht werden, da diese als Gesamtbild in der konkreten Therapiesituation von hohem Interesse sind.
3. Übertreffen die Vorteile der Intervention die Risiken und Kosten?
Dieses Kriterium erfordert neben einer quantitativen Einschätzung des Für und Wider einer Intervention v. a. die Einbeziehung des Patienten mit seinen individuellen Wünschen und Bedürfnissen.

Zur Illustration der kritischen Beurteilung einer Metaanalyse soll ein hypothetisches Beispiel dienen: Im Rahmen einer notärztlichen Fortbildung diskutieren Kollegen eines Rettungsdienstbereichs über mögliche Verbesserungen in der Strukturqualität. Ein Kollege zitiert eine Publikation, und es stellt sich die Frage nach der Relevanz der Erkenntnisse einer Studie aus den *Annals of Emergency Medicine* für diesen spezifischen Rettungsdienstbereich.

Die EBM-gestützte Analyse ist in Tabelle 3 beschrieben.

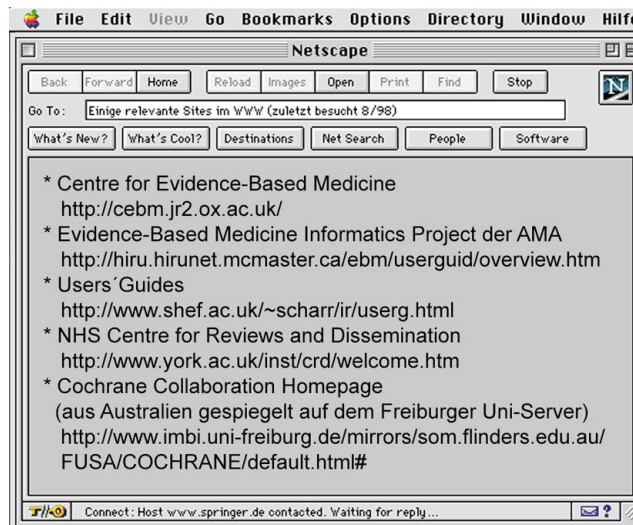


Abb. 1 ◀ Einige relevante Sites im WWW (zuletzt besucht 8/98)

✓ Fazit für die Praxis

Die Beschäftigung mit EBM im Bereich der Notfall- und Akutmedizin kann zu Beginn irritierend sein. Häufig wird dieser methodische Ansatz initial wesentlich mehr Fragen als Antworten aufwerfen. Erst wenn konkrete Erfolge für alle Beteiligten – möglichst in gemeinsamer Arbeit – erzielt werden können, entsteht eine wachsende Sicherheit im Umgang mit wissenschaftlicher Literatur. Das Lernziel permanenter

Selbstkritik in methodisch strenger Weise ist ein besonderes Attribut der erkenntnisbasierten Medizin.

In keinem Fall darf EBM zu einem Rationierungsinstrument degenerieren, sondern muß zur analytischen Detektion wissenschaftlicher Erkenntnisse mit dem Ziel der Verbesserung der Behandlungsqualität für den einzelnen Patienten eingesetzt werden.

Abkürzungen

AMA	American Medical Association
CDSR	Cochrane Database of Systematic Reviews
CI	Konfidenzintervall
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness
EBM	evidence-based medicine
MEDLARS	Medical Literature Analysis and Retrieval System (enthält >40 DB, u. a. Medline®)
MedLine®	MEDLARS online
MJME	major mesh heading
NNT	number needed to treat
OR	Odds-Ratio
PRCT	prospective randomized controlled trial
RCT	randomized controlled trial
RRR	relative risk reduction
URL	uniform resource locator = WWW-Adresse einer Internetseite
WWW	world wide web (Multimedienetz des Internets)

Literatur

1. Dick W, Anhnefeld FW, Encke A, Schuster HP (1996) **Forschung und Ethik in der Notfallmedizin.** *Anaesthesist* 45:413–419
2. Drummond MF, Richardson WS, O'Brien BJ, Levine M, Heyland D for the Evidence-Based Medicine Working Group (1997) **User's guides to the medical literature. XIII. How to use an article on economic analysis of clinical practice. A: Are the results of the study valid?** *JAMA* 277:1552–1557
3. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB et al. (1991) **Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo: The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial.** *N Engl J Med* 324:781–788
4. **Evidence-Based Medicine Informatics Project der AMA, URL im WWW:** <http://hiru.hirunet.mcmaster.ca/ebm/userguid/overview.htm>
5. Guyatt GH, Rennie D (1993) **User's guides to the medical literature. Editorial.** *JAMA* 270:2096–2097
6. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ for the Evidence-Based Medicine Working Group (1993) **User's guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy and prevention. A. Are the results of the study valid?** *JAMA* 270:2598–2601
7. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ for the Evidence-Based Medicine Working Group (1994) **User's guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy and prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients?** *JAMA* 271:59–63
8. Guyatt GH, Sackett DL, Sinclair JC, Hayward R, Cook DJ, Cook RJ for the Evidence-Based Medicine Working Group (1995) **User's guides to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations.** *JAMA* 274:1800–1804
9. Guyatt GH, Naylor CD, Juniper E, Heyland DK, Jaeschke R, Cook DJ for the Evidence-Based Medicine Working Group (1997) **User's guides to the medical literature. XII. How to use articles about health-related quality of life.** *JAMA* 277:1232–1237
10. Hayward RS, Wilson MC, Tunis SR, Bass EB, Guyatt GH for the Evidence-Based Medicine Working Group (1995) **User's guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. A. Are the recommendations valid?** *JAMA* 274:570–574
11. Horwitz RJ (1995) **“Large-scale randomized evidence: large, simple trials and overviews of trials”: discussion: a clinician's perspective on meta-analyses.** *J Clin Epidemiol* 48:41–44
12. Jaeschke R, Guyatt G, Sackett DL for the Evidence-Based Medicine Working Group (1994) **User's guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid?** *JAMA* 271:389–391
13. Jaeschke R, Guyatt G, Sackett DL for the Evidence-Based Medicine Working Group (1994) **User's 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
14. Laupacis A, Wells G, Richardson WS, Tugwell P for the Evidence-Based Medicine Working Group (1994) **User's guides to the medical literature. V. How to use an article about prognosis.** *JAMA* 272:234–237
15. Le Lorier J, Grégoire G, Benhaddad A, Lapierre J, Derderian F (1997) **Discrepancies between meta-analyses and subsequent large randomized, controlled trials.** *N Engl J Med* 337:536–542
16. Levine M, Walter S, Lee H, Haines T, Holbrook A, Moyer V for the Evidence-Based Medicine Working Group (1994) **User's guides to the medical literature. IV. How to use an article about harm.** *JAMA* 271:1615–1619
17. Naylor CD, Guyatt GH for the Evidence-Based Medicine Working Group (1996) **User's guides to the medical literature. X. How to use an article reporting variations in the outcome of health services.** *JAMA* 275:554–558
18. Naylor CD, Guyatt GH for the Evidence-Based Medicine Working Group (1996) **User's guides to the medical literature. XI. How to use an article about a clinical utilization review.** *JAMA* 275:1435–1439
19. Nichol G, Detsky AS, Stiell IG, O'Rourke K, Wells G, Laupacis A (1996) **Effectiveness of emergency medical services for victims of out-of-hospital cardiac arrest: a metaanalysis.** *Ann Emerg Med* 27:700–710
20. Oxman AD, Sackett DL, Guyatt GH for the Evidence-Based Medicine Working Group (1993) **User's guides to the medical literature. I. How to get started.** *JAMA* 270:2093–2095
21. Oxman AD, Cook DJ, Guyatt GH for the Evidence-Based Medicine Working Group (1994) **User's guides to the medical literature. VI. How to use an overview.** *JAMA* 272:1367–1371
22. O'Brien BJ, Heyland D, Richardson WS, Levine M, Drummond MF for the Evidence-Based Medicine Working Group (1997) **User's guides to the medical literature. XIII. How to use an article on economic analysis of clinical practice. B. What are the results and will they help me in caring for my patients?** *JAMA* 277:1802–1806
23. Poynard T, Conn HO (1985) **The retrieval of randomized clinical trials in liver disease from the medical literature. A comparison of MEDLARS and manual methods.** *Control Clin Trials* 6:271–279
24. Richardson WS, Detsky AS for the Evidence-Based Medicine Working Group (1995) **User's guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. A. Are the results of the study valid?** *JAMA* 273:1292–1295
25. Richardson WS, Detsky AS for the Evidence-Based Medicine Working Group (1995) **User's guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. B. What are the results and will they help me in caring for my patients?** *JAMA* 273:1610–1613
26. Rosenthal R (1995) **The “file drawer problem” and tolerance for null results.** *Psychol Bull* 86:638–641
27. Sackett DL, et al. (1996) **Evidence based medicine: what it is and what it isn't.** *BMJ* 312:71–72 (<http://www.herts.ac.uk/lrc/subjects/health/ebm.htm>)
28. Sackett DL, Richardson S, Rosenberg W, Haynes RB (1977) **Evidence-based medicine: how to practise and teach EBM.** Churchill Livingstone, New York
29. Sacks HS, Berrier J, Reitman D, Ancona-Berk VA, Chalmers TC (1987) **Meta-analyses of randomized controlled trials.** *N Engl J Med* 316:450–455
30. Sacks HS, Reitman D, Pagano D, Kupelnick B (1996) **Meta-analysis: an update.** *Mt Sinai J Med* 63:216–224
31. Schuster HP (1991) **Was ist rationale Therapie?** *Med Klin* 86:217–218
32. Spaite DW, Criss EA, Valenzuela TD (1995) **Emergency medical service systems research: problems of the past, challenges of the future.** *Ann Emerg Med* 26:146–151
33. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators (1992) **Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction.** *N Engl J Med* 327:227–233
34. Williamson JW, Goldschmidt PG, Colton T (1986) **The quality of medical literature: analysis of validation assessments.** In: Bailar JC, Mosteller F (eds) *Medical use of statistics.* NEJM Books, Waltham, MA, pp 370–391
35. Wilson MC, Hayward RS, Tunis SR, Bass EB, Guyatt GH for the Evidence-Based Medicine Working Group (1995) **User's guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. B. What are the recommendations and will they help me in caring for my patients?** *JAMA* 274:1630–1632
36. Yonitz G, Ollenschläger G (1998) **Evidence Based Medicine.** *Dtsch Arztebl* 95:231–232
37. Young KD, Lewis RJ (1997) **What is confidence? Part 1: The use and interpretation of confidence intervals.** *Ann Emerg Med* 30:307–310
38. Young KD, Lewis RJ (1997) **What is confidence? Part 2: Detailed definition and determination of confidence intervals.** *Ann Emerg Med* 30:311–318