

Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie

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

AG Versorgungsforschung

Leiter: Prof. Dr. med. Franz Porzsolt

„EbM - Scotland Yard“

**Interne Konsistenz Randomisierter Klinischer Studien zum Thema
Myokardinfarkt**

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

Annika Petra Seibel

Balingen

2018

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

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Franz Porszolt

2. Berichterstatter: Prof. Dr. biol. hum. Benjamin Mayer

Tag der Promotion: 10. Januar 2019

Für Friedrich

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1	Einleitung.....	- 1 -
1.1	Hintergrund der Arbeit	- 1 -
1.2	Datenlage zu potentiellen Fehlerquellen in der Forschung	- 8 -
1.3	Forschung zum Thema Myokardinfarkt.....	- 11 -
1.4	Problemstellung und Forschungsfrage	- 13 -
2	Material und Methodik	- 15 -
2.1	„EbM - Scotland Yard“ - Allgemeines.....	- 15 -
2.2	Angabe der untersuchten Inhaltspunkte und Abschnitte	- 16 -
2.3	Erste Ebene des „EbM - Scotland Yard“ - Modells.....	- 16 -
2.4	Zweite Ebene des „EbM - Scotland Yard“ - Modells.....	- 19 -
2.5	Dritte Ebene des „EbM - Scotland Yard“-Modells	- 21 -
2.6	Literaturrecherche und Auswahl der Studien.....	- 22 -
3	Ergebnisse	- 24 -
3.1	Ergebnis Literaturrecherche, Anzahl der Studien	- 24 -
3.2	Konsistente Studien	- 26 -
3.3	Fraglich konsistente Studien	- 27 -
3.4	Inkonsistente oder lückenhafte Studien.....	- 34 -
3.5	Sowohl fraglich konsistente als auch inkonsistente Studien	- 36 -
3.6	Zusammenhang zwischen Konsistenz und Signifikanz	- 37 -
3.7	Zusammenfassung der Ergebnisse	- 38 -
4	Diskussion.....	- 39 -
4.1	Ergebnisse von „EbM - Scotland Yard“	- 39 -
4.2	Problematik des Primären Endpunktes	- 41 -
4.3	Interpretation der Ergebnisse.....	- 43 -
4.4	Verbindung zwischen Inkonsistenz und Signifikanz der Studienergebnisse	- 45 -
4.5	Limitationen dieser Arbeit	- 46 -
4.6	Ausblick	- 46 -
5	Zusammenfassung.....	- 48 -
6	Literaturverzeichnis.....	- 50 -
7	Anhang	- 63 -

8	Danksagung	- 168 -
9	Lebenslauf	- 169 -

Abkürzungsverzeichnis

BNP	Brain natriuretic Peptide (deutsch: natriuretisches Peptid Typ B)
bspw.	beispielsweise
bzw.	Beziehungsweise
C	consistent (deutsch: konsistent)
ca.	circa
CA	Carcinom (deutsch: bösartige Geschwulst/Tumor)
CK-MB	Creatinkinase Isoform Muscle-Brain
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
d.h.	das heißt
EbM	Evidenz basierte Medizin
EKG	Elektrokardiogramm
et al.	Et alii/aliae/alia (deutsch: und andere)
Etc.	Et cetera (deutsch: und so weiter)
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Internationale Klassifikation von Krankheiten)
ICMJE	International Committee of Medical Journal Editors
ITT-Prinzip	Intention-to-treat-Prinzip
KHK	Koronare Herzkrankheit
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MACE	major adverse cardiovascular events (deutsch: schwere Herz-Kreislauf-Komplikationen)

MAGIC	Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (Studie zum Magenkarzinom)
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (öffentlich zugängliche Datenbank des NCBI)
MI	Myokardinfarkt
N	not consistent (deutsch: nicht konsistent)
NCBI	National Center for Biotechnology Information (deutsch: nationales Zentrum für biotechnologische Informationen)
NEJM	New England Journal of Medicine
NIH	National Institutes of Health (deutsch: Nationales US-Gesundheitsinstitut)
NLM	National Library of Medicine (deutsch: Nationale Bibliothek für Medizin)
NT-proBNP	N-terminales Propeptid BNP
NYHA	New York Heart Association
PCI	percutaneous coronary intervention (deutsch: perkutane Koronarintervention)
Pos.-Nr.	Positionsnummer
Q	questionable (deutsch: fraglich, nicht sicher beurteilbar)
RCT	Randomised Controlled Trial (deutsch: Randomisierte klinische/kontrollierte Studie)
s.	siehe
STEMI	ST- Elevation Myocardial Infarction (deutsch: ST-Hebungs-Infarkt)
u.a.	unter anderem
v.a.	vor allem
USA	United States of America (deutsch: Vereinigte Staaten von Amerika)

WHO	World Health Organization
X	Markierungszeichen für “nicht benötigt”
z.B.	zum Beispiel

1 Einleitung

1.1 Hintergrund der Arbeit

1.1.1 Evidenz basierte Medizin

Der Begriff der Evidenz basierten Medizin (EbM) leitet sich nicht aus dem lateinischen Begriff „evidentia“ für „Veranschaulichung/Ersichtlichkeit/Klarheit“, sondern vom englischen Wort „evidence“ ab, was so viel wie Zeugnis, Aussage, Ergebnis heißt.

Der Gedanke der EbM ist eine patientenorientierte Wissenschaftlichkeit, die klinische Erfahrung und Intuition der Mediziner mit den besten und verlässlichsten klinischen Erkenntnissen aus systematischer Forschung verbinden soll [101]. Die Empfehlung von David Sackett wurde von verschiedenen Wissenschaftlern bestätigt. So wurde erörtert, dass unsere Wertvorstellungen sehr wohl von objektiven wissenschaftlichen Daten geprägt werden, aber letztendlich doch verschieden sind, weil eben auch identische Informationen von verschiedenen Personen unterschiedlich bewertet werden. Diese Unterschiede bestätigen keine Fehler. Sie bestätigen aber, dass nicht nur unser Aussehen und unsere Fähigkeiten, sondern auch unsere Entscheidungen voneinander abweichen.

Die Ursprünge der EbM reichen bis ins Ende des 18. Jahrhunderts zurück, wo William Black mit Kollegen in Großbritannien zum ersten Mal auf den Nutzen der medizinischen Arithmetik als Richtungsweiser für die Zukunft der Therapiemöglichkeiten hingewiesen hatte [13]. Die erste kontrollierte klinische Studie zur Therapie des Skorbutus wurde um 1750 ebenso von einem britischen Arzt durchgeführt [69].

Cochrane brachte in den 1970er zwei wichtige Termini auf: „effectiveness“ und „efficiency“. Er erläuterte die Bedeutung von zwei Schritten, die nötig sind, um eine Balance zwischen Kosten und Gesundheitsgewinn einerseits und andererseits eine Verbesserung bestimmter Maßnahmen für Patienten im alltäglichen Umfeld zu garantieren [21]. „Effectiveness“ bedeutet das Ausmaß einer Verbesserung durch bzw. die Wirksamkeit einer bestimmten Therapie für Patienten unter Routinebedingungen, d.h. im Alltag. „Efficiency“ bedeutet den Quotienten des Nutzens oder des Effekts in Relation zum Aufwand bzw. der Kosten einer bestimmten Therapie. Ein weiterer

wichtiger Begriff ist die „efficacy“. Sie beschreibt die Wirksamkeit einer Therapie oder Maßnahme unter Idealbedingungen, d.h. im standardisierten Setting einer Studie.

Nach Cochrane wurde die Cochrane Collaboration benannt [20], ein Netzwerk von zahlreichen Wissenschaftlern. Diese veröffentlichen auf der medizinischen Datenbank „Cochrane Library“ ausschließlich auf Evidenz und Bias überprüfte, systematische Übersichtsarbeiten.

Ende des 20. Jahrhunderts fasste auch in Deutschland mit der Gründung des EbM-Netzwerkes die EbM Fuß [29] und die Nachfrage nach verlässlichen klinischen Studien steigt konstant [27]. Auch innerhalb des Medizinstudiums nimmt das Lehrangebot für zuverlässige Forschungspräsentation zu. Die Medizinische Fakultät Ulm bspw. hat ein Angebot von Vorlesungen und Seminaren zum Thema EbM, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie in den Ausbildungsplan aufgenommen [57]. Ebenso geht die Bundesärztekammer mit Artikeln wie dem „Plädoyer für die evidenzbasierte Medizin“ [28] oder einer Studie zur Online-Fortbildung für Assistenzärzte zum Thema EbM [11] immer mehr auf diese ein.

Eine verlässliche Berichterstattung ist also unverzichtbar. Dabei gelten zwei Studientypen als besonders zuverlässig und aussagekräftig: randomisierte klinische/kontrollierte Studien (RCTs) und Meta-Analysen und systematische Reviews dieser Studien.

1.1.2 Bedeutung von Randomisierten Kontrollierten/Klinischen Studien

Randomisierte klinische/kontrollierte Studien gelten als der Goldstandard der klinischen Epidemiologie [49]. Randomisiert bedeutet, dass die Patienten nach Zufallsprinzip in eine Therapie- und in eine bzw. mehrere Kontrollgruppe/n eingeteilt werden. Dadurch soll sichergestellt werden, dass unbekannte Einflussgrößen gleichmäßig auf die Vergleichsgruppen verteilt und sogenannte Selektionsbias so gering wie möglich gehalten werden [19]. Dies ist der entscheidende Schritt zur Garantie der internen Validität und zum Nachweis der Effektivität der Intervention in einer klinischen kontrollierten Studie [19, 49]. Kontrolliert bedeutet, dass eine Kontrollgruppe besteht, die sich von der Interventionsgruppe nur durch die Intervention unterscheidet, ein beobachteter Effekt sollte also nur durch die Intervention zu erklären sein.

Der Begriff „Randomised controlled trial“ (RCT) wird in dieser Arbeit sowohl mit randomisierter klinischer als auch randomisierter kontrollierter Studie übersetzt.

RCTs sind die Grundlage für die Therapieleitlinien und Empfehlungen der EbM. Dadurch kommt ihnen eine enorme Wichtigkeit zu. Eine ordentliche, bias-freie und wissenschaftliche Durchführung muss gewährleistet sein [116]. Eine Verbesserung der Darstellung und Durchführung von RCTs stellte das CONSORT-Statement der CONSORT Group dar, welches im Internet frei zugänglich ist [22]. CONSORT bedeutet „Consolidated Standards of Reporting Trials“, das Statement beinhaltet eine Liste mit 25 Stichpunkten und ein Flussdiagramm [104]. Die Checkliste schlägt vor, wie eine Studie aufgebaut, analysiert und interpretiert werden soll; das Flussdiagramm zeigt den Verlauf aller Studienteilnehmer. Die Benutzung dieser Anleitung gilt in vielen medizinischen Journalen als verpflichtend, nicht aber z.B. im New England Journal of Medicine (NEJM). Eine Studie konnte nachweisen, dass das CONSORT Statement mit einer Verbesserung der Berichterstattung von RCTs assoziiert ist [74].

Ebenso zur Verbesserung der Präsentation von Studienpublikationen im Internet trugen die Empfehlungen des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) bei [56]. Die Absicht dieser Institution ist es, Autoren und Editoren Richtlinien und ethische Standards zur Durchführung und Publikation von Studien zu liefern.

1.1.3 Aufbau einer RCT

Im Folgenden wird der ideale Aufbau einer RCT erläutert. Für mehr Informationen wird die Homepage der CONSORT Gruppe [22] empfohlen.

Titel

Im Titel sollte zu erkennen sein, dass die Studie randomisiert und kontrolliert ist. Nur wenn im Titel das Wort „randomisiert“ erscheint, wird garantiert, dass die Studie korrekt in medizinischen Datenbanken erschlossen wird.

Abstract

Der Abstract soll eine wohl strukturierte Zusammenfassung des Studiendesigns, der Methodik, der Ergebnisse und des Fazits sein. Manche Leser entscheiden oft anhand des Abstracts, ob sie den gesamten Artikel lesen. Oft ist nur der Abstract und nicht der

gesamte Text kostenfrei zugänglich, darum ist es wichtig, dass der Abstract ausreichend Informationen über die Studie und deren Durchführung samt Erkenntnissen liefert.

Der Abstract gibt wieder, was im Artikel beschrieben wird. Informationen, die nicht im Text zu finden sind, gehören nicht in den Abstract. Genauso wenig dürfen Ergebnisse aus dem Artikel, ob positive oder negative, nicht unterschlagen werden, da dies zu Fehlinterpretationen der Studie führen könnte. In Tabelle 1 sind alle unverzichtbaren Punkte zusammengefasst.

Tabelle 1 Verfassen eines Abstracts [104]

Die linke Spalte gibt die verschiedenen Punkte innerhalb des Abstracts an, in der rechten Spalte werden die geforderten Inhalte näher beschrieben. Die Tabelle ist eine übersetzte Zusammenfassung des CONSORT-Statements („Consolidated Standards of Reporting Trials“).

Punkt des Abstracts	Beschreibung
Autoren	Kontaktdetails zum verantwortlichen Autor
Studiendesign	Beschreibung des Studiendesigns
Methodik	
Teilnehmer	Einschlusskriterien der Teilnehmer und das Umfeld, in dem die Daten gesammelt wurden
Intervention	Geplante Interventionen für jede Gruppe
Ziel	Spezifisches Ziel oder Hypothese
Endpunkt	Klar definierter primärer Endpunkt für diese Studie
Verblindung	Ob Teilnehmer, Behandler und/oder Studienbeauftragte verblindet wurden
Ergebnisse	
Anzahl Randomisierter	Anzahl der Teilnehmer, die in die jeweilige Gruppe randomisiert wurden
Rekrutierung	Status der Studie
Anzahl Untersuchter	Anzahl der Untersuchten in jeder Gruppe
Endpunkt	Primärer Endpunkt, ein Ergebnis pro Gruppe, die erwartete Effektgröße und ihre Präzision
Schäden	Wichtige unerwünschte Ergebnisse oder Nebenwirkungen
Schlussfolgerungen	Allgemeine Interpretation der Ergebnisse
Studienregistrierung	Registrierungsnummer und Name des Studienregisters
Finanzierung	Quelle der Finanzierung

Einleitung

Die Einleitung soll als frei fließender Text, in dem die Autoren die Beweggründe für die Studie und den wissenschaftlichen Hintergrund des Themas beschreiben, verfasst werden. Jegliche Vor- und Nachteile einer aktiven Intervention und deren Wirkungsweise müssen hier erklärt werden.

Die Deklaration von Helsinki schreibt vor, dass biomedizinische Forschung nur dann betrieben werden darf, wenn die dazu bestehende Literatur bekannt ist und durch die geplante Forschung neue Fragestellungen bearbeitet werden [39]. Deshalb muss zusätzlich die Notwendigkeit der jeweiligen Studie in der Einleitung dargestellt werden.

Der Hintergrund der Studie wird im ersten Abschnitt der Einleitung beschrieben, die Intention der Studie und die Hypothesen-Aufstellung stehen im letzten Abschnitt oder am Ende der Einleitung.

Methodik

Im ersten Teil der Methodik wird das Studiendesign inklusive der Randomisierung vorgestellt. Anschließend folgt die Beschreibung und Formulierung der Auswahlkriterien der Studienteilnehmer. Dies ist sehr wichtig für die externe Validität der Studie, da hier die Verallgemeinerung, Anwendungsmöglichkeit und Relevanz für den klinischen Alltag oder für die Patientengruppe herauszulesen ist. Danach ist die gewissenhafte Beschreibung der Intervention inklusive der Kontrollintervention zu nennen.

Es folgt die Definition vom primären und ggf. sekundären oder mehreren Endpunkten. Der primäre Endpunkt ist das Ergebnis, welches die größte Bedeutung für die jeweilige Interessengruppe hat. Die exakte Definition und Erkennbarkeit machen eine nachfolgende Untersuchung dieser Endpunkte durch andere Studien möglich. Kommt es während der Studie zu Änderungen, müssen diese beschrieben und erläutert werden, da eine Änderung der Endpunkte als sehr risikoreich zu bewerten ist. Möglicherweise wird dadurch die interne Konsistenz einer Studie so verändert, dass sie nicht mehr zu interpretieren ist.

Zuletzt werden, wenn durchgeführt, Subgruppenanalysen und angepasste Analysen vorgestellt, da diese das Risiko bergen, falsche Ergebnisse zu liefern [90].

Ergebnisse

Die Angaben über die Teilnehmer, die in die Studie eingeschlossen wurden, ausgeschieden sind und am Ende ausgewertet wurden, erscheinen am Anfang des Ergebnisabschnitts. Dabei muss jede Gruppe benannt und v.a. ein Ausschluss und Verlust von Teilnehmern innerhalb der Studienlaufzeit genannt werden.

Weiterhin zu nennen ist der wesentliche Teil der Studie, nämlich alle Endpunkte und alle Ergebnisse. Dabei ist wichtig, dass sämtliche Resultate genannt werden und in der Berichterstattung nicht nach Aussagekraft selektiert wird. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse mit Betonung des Unterschieds in den jeweiligen Gruppen (Effektgröße) sollte dargestellt werden. Hierzu eignet sich häufig eine Präsentation mittels Tabelle.

Falls Subgruppenanalysen nach Abschluss des Studienprotokolls durchgeführt werden, müssen diese Ergebnisse gekennzeichnet und beschrieben werden. Zusätzlich muss begründet werden, weshalb diese Subgruppenanalyse überhaupt erfolgte. Das Risiko von falsch-positiven Ergebnissen steigt hierbei [118].

Diskussion

Im Diskussionsteil werden die Einschränkungen der Studie, potentielle Fehlerquellen und Ungenauigkeiten erläutert. Die Einschränkungen beinhalten die Schwachstellen der Studie an sich, der Messungen und der diagnostischen Tests.

Ebenso zu untersuchen ist die externe Validität und Übertragbarkeit der Studie, also das Ausmaß, inwiefern die Erkenntnisse unter anderen Umständen anwendbar sind.

Ein weiterer wichtiger Baustein der Diskussion ist die Interpretation der Ergebnisse und ihr Bezug zu anderen RCTs. Hier sollte unbedingt noch einmal auf sämtliche Endpunkte eingegangen werden. Die Interpretation wird so systematisch wie möglich dargestellt. Sie muss auf einer umfassenden Suche zum jeweiligen Thema und nicht nur auf ausgewählten Studien, die das eigene Ergebnis bestärken, basieren.

Zusätzliches

Studien sollten gleich zu Beginn registriert und mit einer eigenen Studien-Identifikationsnummer ausgewiesen werden. Dabei werden die Basis-Informationen der Studie aufgezeichnet und öffentlich zugänglich gemacht [31, 106]. Die WHO weist darauf

hin, dass die Registrierung einer interventionellen Studie „eine wissenschaftliche, ethische und moralische Verantwortung“ ist [130].

Die CONSORT-Gruppe rät außerdem dazu, die Anfertigung eines Studienprotokolls der kompletten Studie, das öffentlich verfügbar ist, durchzuführen. Dabei ist wichtig, dass die ganze Studie protokolliert wird, da hierbei die Methodik vordefiniert und somit spätere Veränderungen der Methodik und eine selektive Darstellung von Ergebnissen erschwert werden.

1.1.4 Myokardinfarkt

In dieser Arbeit erfolgt eine Überprüfung von RCTs zum Thema Myokardinfarkt.

Der Myokardinfarkt (MI) wird definiert als das Auftreten eines Zelluntergangs durch erhebliche und anhaltende Ischämie des Myokards. Meistens tritt es als akutes Geschehen einer koronaren Herzerkrankung (KHK) mit atherosklerotischen Veränderungen der Herzkranzgefäße auf. Vereinfacht erklärt, kommt es durch die Atherosklerose zur Ablösung oder Ruptur eines Plaques, der die Koronarien verschließt und so zu einer Minderdurchblutung führt. Deutlich seltener sind MI durch andere, obstruierende Mechanismen wie z.B. Koronarspasmen [73].

Das klinische Erscheinungsbild variiert vom „stummen Infarkt“ ohne oder mit wenig Beschwerdesymptomatik bis hin zum fulminanten, akut lebensbedrohlichen Zustand mit Symptomen von Brustenge, ausstrahlenden Schmerzen, Luftnot, vegetativer Symptomatik und kardiogenem Schock [50].

Die Diagnose eines MI wird durch das ischämietypische, klinische Erscheinungsbild in Kombination mit verschiedenen diagnostischen Möglichkeiten gestellt. Laborchemische Veränderungen der herzspezifischen Enzyme (z.B. Troponin, CK-MB), EKG-Veränderungen der ST-Strecke oder ein neu aufgetretener Linksschenkelblock, pathologische Q-Zacken im EKG und in der Bildgebung nachweisbare, neue Wandbewegungsstörungen oder Verlust von gesundem Herzwert und der Nachweis eines intrakoronaren Thrombus in der Angiografie oder Autopsie können einen MI diagnostizieren [117]. In der dritten, universellen Definition des MI [117] sind noch ausführlichere Diagnosekriterien beschrieben, die an dieser Stelle aber den Umfang der Arbeit sprengen würden.

Therapeutische Strategien umfassen die notfallmedizinische Versorgung medikamentöser und supportiver Art zur Schmerzbekämpfung und Verhinderung eines kardiogenen Arrests, schnelle Reperfusion in Form von (primärer) percutaneous coronary intervention (PCI) mit/ohne Stentimplantation und/oder Fibrinolyse und koronare Arterien-Bypass-Chirurgie [128]. Hinzu kommen die Behandlung und Verhinderung weiterer Komplikationen wie z.B. Herzrhythmusstörungen, Herzversagen bis hin zum kardiogenen Schock, mechanische Komplikationen und die langfristige, medikamentöse und ggf. interventionelle Therapie zur Stabilisierung des Patienten und Prävention von Reinfarkten [2, 126].

1.2 Datenlage zu potentiellen Fehlerquellen in der Forschung

1.2.1 Gütekriterien klinischer Studien

Klinische Studien sollen sowohl valide als auch reliabel sein. Vielfältige Fehlerquellen senken dabei die Validität und Zuverlässigkeit der Studien und sollen deshalb so gering wie möglich gehalten werden.

Validität ist das Ausmaß, inwiefern eine Studie wahrheitsgetreu und fehlerfrei ist. Es gibt verschiedene Formen der Validität, wie z.B. die interne Validität, die angibt, in welchem Maße eine Studie fehlerfrei und damit meistens von besserer Qualität ist. Externe Validität bezeichnet hingegen die Übertragbarkeit von bestimmten Ergebnissen auf bestimmte Situationen oder Populationen [18, 127]. Ein hohes Maß an interner Validität korreliert jedoch nicht zwingend mit einer hohen externen Validität.

Reliabilität entspricht der Zuverlässigkeit einer Messung oder Studie, d.h. wie sicher bei einer beliebigen Wiederholung einer Messung dasselbe Ergebnis auftritt [18, 127]. Einen wichtigen Faktor der Reliabilität bildet die interne Konsistenz in Form des sogenannten Cronbachs-Alpha. Es gibt als Maßzahl die interne Konsistenz von Skalen an [23].

1.2.2 Definition von interner Konsistenz

Eine andere Bedeutung wird der internen Konsistenz in wissenschaftlichen Studien beigemessen [92]. Interne Konsistenz bedeutet hier nämlich die Übereinstimmung bestimmter Inhaltspunkte in sämtlichen Abschnitten der Studie. Dies trägt zur internen Validität und Reliabilität einer Studie bei. Konkret heißt das, ob beispielsweise die Angabe der Zielpopulation in Einleitung, Methodik, Diskussion und Abstract identisch ist. Fragliche

Konsistenz und Inkonsistenz in verschiedenen Abschnitten, also fehlende Definitionen oder Nicht-Übereinstimmungen, bergen das Risiko, dass dem Leser wichtige Ergebnisse und Informationen vorenthalten oder Ergebnisse beeinflusst werden.

Der Inhalt dieser Arbeit konzentriert sich auf diese spezielle Bedeutungsform der internen Konsistenz.

1.2.3 Probleme von Inkonsistenzen in der Wissenschaft

Inkonsistenzen in Studien werden immer wieder aufgedeckt [11, 16] und stellen ein ernst zu nehmendes Problem für die Forschung und die EbM dar. Da z.B. Leitlinien durch die beste derzeit vorhandene Evidenz von Fachgesellschaften gebildet werden [49], ist hier besondere Genauigkeit und Verlässlichkeit gefragt. Wenn ein Teil der evidenz-basierten Studien Fehler und Fehlinformationen beinhalten, wird deren Berechtigung als Goldstandard in Frage gestellt. Diskrepanzen zwischen wissenschaftlicher Evidenz und praktischen Entscheidungen können teilweise auf diesen Fehlern beruhen.

Ein Negativbeispiel hierfür ist die „MAGIC-Studie“ von Cunningham et al [24], die zur Bildung der Leitlinie für Magenkarzinome in Deutschland [100] hinzugezogen wurde. In diesem Fall konnte aufgedeckt werden, dass die Studie nicht ausreichend valide hinsichtlich des Ergebnisses, der Studienpopulation und vier weiterer Bereiche war [10]. In anderen Studien wurde die Genauigkeit und Konsistenz von Abstracts und deren Studieninhalten verglichen und dabei Inkonsistenzen aufgedeckt [12, 43, 48, 86, 126]. Auch die Dissertation von Nagel [82] konnte Unklarheiten und Inkonsistenzen in wissenschaftlichen Arbeiten aufdecken. Dies betraf vor allem die Übereinstimmung von Ziel und ausgewählter Endpunkte.

Selbst groß angelegte RCTs haben in der Vergangenheit nicht nur durch Zuverlässigkeit überzeugt. Eine Untersuchung von Kaplan und Irvin [63] ergab, dass seit der Einführung strengerer Kontrollen von RCTs mit einem Budget von mehr als 500.000 US-Dollar pro Jahr die Rate an Studien mit signifikantem Ergebnis extrem verringert wurde. Waren es vor der Einführung der Kontrollen noch 57% Studien mit signifikantem Ergebnis, wurde danach nur noch zu 8% von RCTs mit signifikantem Ergebnis berichtet.

1.2.4 Andere mögliche Fehlerquellen in RCTs

Eine häufig auftretende Fehlerquelle ist das „publication bias“. Dabei handelt es sich um eine Verzerrung der Ergebnisse durch gezielte Publikation von ausschließlich positiven Ergebnissen einer Studie [17, 34, 96]. Studien mit negativen oder unbedeutenden Ergebnissen werden dabei häufig gar nicht erst publiziert [119]. Somit kann es bei systematischen Übersichtsarbeiten zu einer Fehldarstellung kommen, da ausschließlich positive Ergebnisse gesammelt und dargestellt werden. Ein diesem ähnlichen Fehler ist das „reporting bias“. Dabei wird zwar die Studie publiziert, allerdings ebenso mit verzerrten Ergebnissen, da ausschließlich die positiven Ergebnisse berichtet werden.

Protokollverletzungen gelten als eine weitere Fehlerquelle. Sie treten allerdings nicht im Rahmen der Studiendurchführung auf, sondern betreffen die anschließende statistische Auswertung. Das Problem tritt häufig in klinischen Studien auf und bedeutet, dass trotz Randomisierung in eine bestimmte Interventionsgruppe gewisse Teilnehmer die andere Intervention erhielten. Dadurch entstehen je nach Auswertungsmethode unterschiedliche Ergebnisse [91, 103]. Es gibt den Ansatz der „per protocol“-Analyse, bei der nur die Patienten ausgewertet werden, die die vorgesehene Intervention tatsächlich erhielten. Dabei ist allerdings das Risiko gegeben, dass ein Ungleichgewicht der Risikofaktoren auftritt, das eigentlich durch die Randomisierung vermieden werden wollte. Im Gegensatz gibt es aber auch die Möglichkeit, die Teilnehmer ihrer ursprünglich zugeordneten Intervention zuzurechnen, egal welche Intervention sie bekamen. Dies ist das sogenannte „Intention-to-treat“-Prinzip (ITT-Prinzip). Es garantiert die Gleichverteilung der Risiken durch die Randomisierung in der statistischen Auswertung und wird der „per protocol“-Analyse vorgezogen [32, 44, 91, 103].

Eine andere Art von Protokollverletzung und ein Risiko für die Nichteinhaltung der Verlässlichkeit einer Studie ist die Inkonsistenz von Studienprotokollen und den dazugehörigen publizierten Studien. Es wurde mehrfach beobachtet, dass z.B. die primären Endpunkte des Studienprotokolls in der eigentlichen Studie nicht untersucht und berichtet wurden und stattdessen eine selektive Berichterstattung durchgeführt wurde [15, 16].

Risikoreich für die Validität klinischer Studien ist die nachträgliche Definition von Subgruppen und deren Ergebnisanalyse. Dabei werden anhand der beobachteten

Ergebnisse einer Studie oftmals im Nachhinein definierte Gruppen untersucht. Hier besteht ein großes Risiko für falsch-positive Ergebnisse [5, 47, 135]. Eine korrekt durchgeführte Subgruppenanalyse sollte an einer Subgruppe durchgeführt werden, die bereits vor Beginn der Studie aufgrund früherer Studien-Ergebnisse eindeutig definiert wurde.

Ein letztes Beispiel einer Fehlerquelle ist der vorzeitige Stopp klinischer Studien. Dabei wird oft nach einer geplanten Zwischenuntersuchung die Studie im Verlauf frühzeitig beendet. Es erhöht sich das Risiko, dass durch dieses vorzeitige Ende der Effekt einer Intervention, der sich möglicherweise über einen längeren Zeitraum relativiert hätte, überschätzt wird und dem Leser falsch-positive Ergebnisse präsentiert werden [78, 89].

All diese Beispiele und die Problematik der Inkonsistenz verdeutlichen die Notwendigkeit kritischer Hinterfragung von wissenschaftlichen Arbeiten und des gewissenhaften Umgangs mit klinischen Studien. Maßnahmen zur Überprüfung der Verlässlichkeit der Berichterstattung und der Durchführung klinischer Studien sind von Nöten.

1.3 Forschung zum Thema Myokardinfarkt

1.3.1 Medizinisch-Ökonomische Bedeutung des Myokardinfarktes

Laut dem 27. Deutschen Herzbericht der Deutschen Herzstiftung gab es im Jahr 2013 221.013 stationäre Fälle eines akuten MI in Deutschland, was 273,6 Fällen auf 100.000 Einwohner entspricht. Ischämische Herzkrankheiten in Summe machen insgesamt 651.894 oder 807,1 Fälle je 100.000 Einwohner aus [26]. Laut statistischem Bundesamt gab es im Jahre 2014 48.181 Sterbefälle an akutem MI, dieser steht somit auf Platz 2 der Haupttodesursachen der ICD-10 deutschlandweit [111] (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2 Die zehn häufigsten Todesursachen 2014 in Deutschland (nach Angaben des Statistischen Bundesamt, Wiesbaden 2015)

ICD-10 gibt die Betitelung der Krankheiten nach der Internationalen Klassifikation von Krankheiten an. Pos.-Nr. bedeutet Positionsnummer. Die Anzahl der Gestorbenen beinhaltet keine Totgeburten oder gerichtliche Todeserklärungen

Todesursachen Sterbefälle insgesamt 2014 nach den 10 häufigsten Todesursachen der ICD-10			
ICD-10 Pos.-Nr.	Todesursache	Gestorbene	
		Anzahl	Anteil in %
I25	Chronische ischämische Herzkrankheit	69.890	8,0
I21	Akuter Myokardinfarkt	48.181	5,5
C34	Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge	45.049	5,2
I50	Herzinsuffizienz	44.551	5,1
J44	Sonstige chronische obstruktive Lungenkrankheit	27.008	3,1
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	24.867	2,9
I11	Hypertensive Herzkrankheit	22.859	2,6
C50	Bösartige Neubildung der Brustdrüse	17.804	2,1
C18	Bösartige Neubildung des Kolons	16.899	1,9
I64	Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet	16.753	1,9

Gesundheitsökonomisch und epidemiologisch kommt dem MI somit eine sehr große Bedeutung zu und obwohl die Sterbeziffern seit 1990 deutlich rückläufig sind, stellt der MI noch immer ein hohes Gesundheitsrisiko dar [14, 40].

Der Rückgang der Sterbeziffern lässt sich durch eine Reduktion des Rauchens und die Verbesserung der therapeutischen Maßnahmen, wie z.B. die Einführung von Thrombolyse, Notfall-PCI, Medikamenten, Stents und einer Verkürzung der prähospitalen Zeit [26], erklären. Dass der MI trotz der Therapieverbesserungen weiterhin konstanter Spitzenreiter der Todesursachen in Deutschland ist, hat sicherlich auch mit dem demografischen Wandel und der immer älter werdenden Bevölkerung zu tun [42, 70].

1.3.2 Studien zur Therapie des Myokardinfarktes

Der Stellenwert des MI wird deutlich, wenn man eine Suche zu Studien und allgemein zum Myokardinfarkt durchführt. Gibt man „Myokardinfarkt“ in die Suchmaschine Google ein, werden 982.000 Ergebnisse angezeigt [80], beim „Herzinfarkt“ sogar 4.180.000 [51]. Durchsucht man die wissenschaftlichen Datenbanken ohne Filter nach „myocardial

infarction“, werden z.B. in MEDLINE knapp 14.500 Ergebnisse [84], in PubMed sogar fast 225.000 Ergebnisse angezeigt [79].

Die Forschung zum Thema MI wurde in den letzten Jahrzehnten auf Hochtouren betrieben und die Therapieansätze konstant verbessert, was auch den bereits genannten Rückgang an Sterbefällen erklärt. Wichtige Studien in der Geschichte des Myokardinfarktes waren sicherlich die „Scandinavian Simvastatin Survival Study“ zur Senkung des Cholesterins [102], die „GISSI-Studie“ zur Lysetherapie [45] und die „Framingham-Studie“ [25], die kardiovaskuläre Risikofaktoren aufdecken konnte.

Es ist offensichtlich, dass der Myokardinfarkt ein wichtiges Krankheitsbild unserer Gesellschaft ist. Trotz großer Forschungs- und Behandlungsfortschritte wird weiterhin eine verlässliche Forschungsarbeit benötigt, um Verbesserungen in der Primär-, Sekundär- und Tertiärprävention zu erlangen und um ein noch tieferes Verständnis der Pathophysiologie des MI zu erreichen.

1.4 Problemstellung und Forschungsfrage

In den vorigen Abschnitten konnte sowohl die Entwicklung als auch die Bedeutung der EbM als Entscheidungshilfe zur angemessenen Therapie dargestellt werden. Dennoch zeigen Arbeiten, dass eine Dominanz der Intuition und Erfahrung der praktisch tätigen Mediziner noch immer gegenüber Evidenz und Wissenschaftlichkeit vorherrscht.

Gründe hierfür könnten sein, dass wiederholt ungenaue und unzuverlässige Studien publiziert werden, die erst bei genauerem Betrachten erhebliche Inkonsistenzen aufweisen, wie beispielsweise die „MAGIC-Studie“ [24]. Dieses Misstrauen in die Forschung führt auch zu einem Misstrauen in die EbM, da sich diese auf RCTs und deren Metaanalysen beruft. Folglich ist hier besondere Zuverlässigkeit und Konsistenz gefordert, um der EbM in ihrem Ursprungsgedanken gerecht zu werden.

Auf diese Unsicherheit gegenüber Verlässlichkeit und Konsistenz klinischer Forschung will diese Dissertation Bezug nehmen. Jeder Mediziner sollte sich ohne allzu großen zeitlichen Aufwand über die Validität und Reliabilität randomisierter klinischer Studien informieren können, um mit bestem Gewissen Evidenz basierte Medizin anwenden zu können. Ein Werkzeug oder eine Arbeitshilfe zur simplen Untersuchung von randomisierten klinischen Studien auf interne Konsistenz wurde hierfür ausgearbeitet und in dieser Arbeit

angewandt. Die Bezeichnung dieser Entscheidungshilfe lautet „EbM - Scotland Yard“. Einfach und universell für alle Mediziner anwendbar hinterfragt und prüft dieses Modell kritisch die Konsistenz klinischer Studien. Anhand eines simpel durchführbaren Schemas wird untersucht, ob die verschiedenen Abschnitte einer klinischen Studie dasselbe Studienziel, die gleiche Zielgruppe und Intervention sowie denselben Primären Endpunkt wiedergeben und somit intern konsistent sind. Die Konsistenzprüfung wird beispielhaft an RCTs zum Thema „Myokardinfarkt“ durchgeführt. Das Modell „EbM - Scotland Yard“ ist allgemein gehalten und kann auf alle RCTs angewandt werden.

2 Material und Methodik

2.1 „EbM - Scotland Yard“ - Allgemeines

„EbM - Scotland Yard“ ist der Name eines Anwendungsschemas oder Werkzeuges, das randomisierte klinische Studien auf innere Konsistenz testet. Es unterscheidet sich von bisherigen Studien, die gezielt die Qualität und interne Konsistenz des Abstracts anhand der Übereinstimmung des Abstracts mit dem Inhalt der Studie untersucht haben [48, 86]. Eine dieser Arbeit ähnlichere Untersuchung der inhaltlichen Konsistenz von RCTs ist die Dissertation von Nagel [82], hier wurde allerdings nach einem anderen Schema vorgegangen.

Diese Arbeit untersucht die interne Konsistenz einer Studie, indem verglichen wird, ob einzelne Bestandteile der Studie aufeinander abgestimmt sind. Wenn diese Übereinstimmung nicht vorliegt, kann die Studie die gestellten Fragen nicht oder nur erschwert beantworten, da die interne Konsistenz eine notwendige Voraussetzung einer klinischen Studie ist, um Validität zu garantieren.

Zum Vergleich der einzelnen Bestandteile werden im „EbM - Scotland Yard“-Modell Textstellen, die vier bestimmte Inhaltspunkte einer Studie definieren, in vier Abschnitten der Studie aufgesucht. Die Inhaltspunkte und die Abschnitte werden zu Beginn genau definiert. Anschließend werden sie in einer zweiten Untersuchung untereinander oder mit dem Inhaltspunkt der Methodik verglichen, um etwaige Ungleichheiten (Inkonsistenzen) zu untersuchen. So wird bspw. in der ersten Ebene die Textstelle des Ziels in der Einleitung und ebenso im Abstract aufgesucht und wortwörtlich in eine Tabelle kopiert. In der zweiten Ebene kommt es dann zum objektiven Vergleich beider Textstellen und in einer dritten Ebene zur Untersuchung der internen Konsistenz der jeweiligen Inhaltspunkte.

Die einzelnen Arbeitsschritte sind so simpel wie möglich gehalten, damit das Schema ohne großen Zeitaufwand anwendbar ist und so eine Möglichkeit besteht, die Verlässlichkeit von klinischen Studien zu beurteilen. Aufgrund der Dominanz der englischen Sprache in der klinischen Forschung ist das Schema in Englisch verfasst und somit international anwendbar. Das ausformulierte Anwendungsschema im Original ist im Anhang zu finden.

2.2 Angabe der untersuchten Inhaltspunkte und Abschnitte

2.2.1 Die vier untersuchten Inhaltspunkte von „EbM - Scotland Yard“

Das „EbM - Scotland Yard“-Werkzeug hält vier Inhaltspunkte einer Studie für besonders wichtig und aussagekräftig bezüglich der Konsistenz und untersucht diese in der folgenden Arbeit genauer. Es handelt sich um die Zielgruppe, das Ziel, die Intervention und den Primären Endpunkt einer klinischen Studie.

2.2.2 Die vier untersuchten Abschnitte von „EbM - Scotland Yard“

In Kapitel 1.1.3 wurde der Aufbau einer Studie laut CONSORT Statement [104] bereits vorgestellt. Dieses empfiehlt, eine RCT in sieben Abschnitte zu untergliedern: Titel, Abstract, Einleitung, Methodik, Ergebnisse, Diskussion und Zusätzliches. Das „EbM - Scotland Yard“-Schema untersucht nun vier dieser Abschnitte: Abstract, Einleitung (englisch „Introduction“), Methodik (englisch „Methods“) und Diskussion (englisch „Discussion“) einer RCT. Der Titel wurde bewusst nicht mit einbezogen, da hier zwar wichtige Erkenntnisse gewonnen werden können, er aber nicht alle definierten Inhaltspunkte des Schemas beinhalten muss. Auch der Ergebnis-Abschnitt findet bei „EbM - Scotland Yard“ keine spezielle Beachtung, da hier die Präsentation der Ergebnisse ohne Interpretation stattfindet.

2.3 Erste Ebene des „EbM - Scotland Yard“ - Modells

Die erste Ebene des Modells dient zur Orientierung und arbeitet die einzelnen Textstellen der Inhaltspunkte heraus ohne bereits Schlussfolgerungen zur internen Konsistenz der RCT zu ziehen.

2.3.1 Bearbeitungsreihenfolge der vier Abschnitte

Nach der ersten Orientierung folgt das vertiefte und spezifische Lesen der einzelnen Abschnitte und Textstellen. Dabei ist es sinnvoll, jeweils einen Inhaltspunkt nacheinander in allen vier Abschnitten zu untersuchen und die Abschnitte in folgender Reihenfolge zu bearbeiten.

1. **Einleitung:** Hier bekommt der Leser die Einführung in das Thema, den aktuellen Forschungsstand, die Zielsetzung und die Motivation der Studie vorgestellt.

2. **Methodik:** Die Methodik liefert dem Leser detaillierte Informationen zum jeweiligen Inhaltspunkt und ist deshalb an zweiter Stelle der Bearbeitung zur Vertiefung sinnvoll.
3. **Diskussion:** In der Diskussion kann die Reflexion der Ergebnisse in Zusammenschau der aktuellen Forschung untersucht werden. Daher ist es logisch, erst die Einleitung mit der bisherigen Forschung und anschließend die Methodik zu bearbeiten, bevor die Kombination und die Resultate beider untersucht werden.
4. **Abstract:** Zum Abschluss und mit Vorkenntnissen des Papers findet die Untersuchung des Abstracts statt.

2.3.2 Aufsuchen der einzelnen Inhaltspunkte

Für die Inhaltspunkte gibt es keine verpflichtende Reihenfolge, da die Kenntnis derer nicht unbedingt aufeinander aufbaut. Zum besseren Verständnis ist es allerdings ratsam mit dem Ziel der Studie zu beginnen, da es als der Mittelpunkt der Studie angesehen werden kann.

2.3.2.1 Ziel der Studie in Einleitung und Abstract

Idealerweise sollte das Ziel kurz und prägnant gefasst am Ende der Einleitung stehen. Jegliche Angaben des Ziels in der Einleitung werden allerdings als solche anerkannt. Wird die passende Textstelle gefunden, kopiert man diese in das passende Feld der Auswertungstabelle, die Tabelle 3 angibt. Anschließend wird die das Ziel definierende Textstelle im Abstract ermittelt und ebenfalls in die Auswertungstabelle kopiert. Im Methodik- und Diskussionsteil kann das Ziel ebenfalls niedergeschrieben sein, findet aber keine Beachtung in der Ebene 2 des „EbM - Scotland Yard“-Modells und kann deshalb mit „Nicht benötigt“ in den entsprechenden Feldern der Tabelle beschrieben werden.

2.3.2.2 Zielgruppe in Einleitung, Methodik, Diskussion und Abstract

Danach wird nach demselben Muster mit dem Inhaltspunkt „Zielgruppe“ fortgefahren. Die die Zielgruppe beschreibenden Textstellen werden nach der oben vorgeschriebenen Reihenfolge in allen vier Abschnitten aufgesucht und wortwörtlich in die jeweiligen Felder der Tabelle übertragen.

2.3.2.3 Intervention in Einleitung, Methodik, Diskussion und Abstract

Genau wie die Zielgruppe werden auch die die Intervention definierenden Textstellen in allen vier Abschnitten ausgespürt und Wort für Wort in die passenden Felder der Tabelle kopiert.

2.3.2.4 Primärer Endpunkt in Methodik, Diskussion und Abstract

Der Primäre Endpunkt wird idealerweise in Methodik und Abstract ausformuliert zu finden sein und so in die Tabelle kopiert. Im Diskussionsabschnitt sollte er ebenso genannt sein und auch diese Textstelle wird wortwörtlich in die Tabelle übertragen. In der Einleitung findet sich der Primäre Endpunkt nicht und deshalb wird in diesem Tabellenfeld „Nicht benötigt“ angegeben.

Tabelle 3: „EbM – Scotland Yard“ - Auswertungstabelle 1

Die vertikale Achse beschreibt die verschiedenen Inhaltspunkte, welche in den jeweiligen Abschnitten der Randomisierten Klinischen/Kontrollierten Studien (RCTs) überprüft werden. Diese sind in der horizontalen Achse aufgeführt. Die Inhaltspunkte (Ziel/Primärer Endpunkt), die in gewissen Abschnitten der RCT (Methodik & Diskussion / Einleitung) nicht genannt werden müssen, werden mit „Nicht benötigt“ aufgeführt.

		Kopierte Inhaltsbeschreibung aus dem Abschnitt der RCT			
		Einleitung	Methodik	Diskussion	Abstract
Beschreibung des/der ...	Ziele		Nicht benötigt	Nicht benötigt	
	Zielgruppe				
	Intervention				
	Primären Endpunktes	Nicht benötigt			

2.3.2.5 Fehlender Inhaltspunkt in einem der Abschnitte

Sollte in einem der vier Abschnitte die Benennung des jeweiligen Inhaltspunktes fehlen, wird das ebenso in die Auswertungstabelle eingetragen. Dieses Feld wird mit „keine Daten/nicht genau benannt“ aufgeführt.

2.4 Zweite Ebene des „EbM - Scotland Yard“ - Modells

Die zweite Ebene des Modells umfasst einen objektiven Vergleich der kopierten Textstellen der ersten Auswertungstabelle (s. Tabelle 3). Dabei werden Schritt für Schritt die Textstellen der einzelnen Inhaltspunkte in den einzelnen Abschnitten mit denen der Methodik oder untereinander verglichen. Die Vergleichsergebnisse werden in eine zweite Auswertungstabelle (s. Tabelle 4) eingetragen.

Tabelle 4 „EbM - Scotland Yard“-Auswertungstabelle 2

Die verschiedenen Inhaltspunkte der Randomisierten Klinischen/kontrollierten Studie (RCT) sind in der vertikalen Achse dargestellt, die verschiedenen Abschnitte der RCT in der horizontalen Achse. Die einzelnen Abschnitte werden jeweils mit dem in der Methodik aufgeführten Inhaltspunkt verglichen. Je nach Ergebnis wird „C = konsistent“, „Q = fraglich/nicht sicher zu beurteilen“, „N = nicht konsistent“, „X = nicht benötigt“ eingetragen. Der Inhaltspunkt „Ziel“ wird nur in den Abschnitten „Einleitung“ und „Abstract“ verglichen.

... im Vergleich mit Methodik		Kopierte Inhaltsbeschreibung aus dem Abschnitt der RCT		
		Diskussion...	Einleitung ...	Abstract ...
Kopierter Inhaltspunkt im Abschnitt der RCTs	Zielgruppe			
	Intervention			
	Primärer Endpunkt		X	
Vergleich des ...	Ziele	X		

2.4.1 Vergleichsergebnisse „C, Q, N und X“

Die Vergleiche der einzelnen Textstellen werden mit Buchstaben angegeben. Dabei steht „C“ für konsistent (englisch „consistent“) und bedeutet, dass die Textstellen übereinstimmen. „Q“ bedeutet fragliche Konsistenz (englisch „questionable“) und meint, dass die Textstellen nicht sicher zu beurteilen sind. Gründe hierfür werden in der dritten Ebene, bzw. im dritten Arbeitsschritt genannt. „N“ heißt nicht konsistent (englisch „not consistent“) und bedeutet, dass entweder die kopierten Inhaltspunkte nicht miteinander

übereinstimmen oder dass sie in beiden verglichenen Abschnitten nicht genannt wurden. Eine ausführlichere Erläuterung erfolgt auch hier in der weiteren Aufschlüsselung der zweiten Auswertungstabelle. Der Buchstabe „X“ ist in zwei Feldern der „EbM - Scotland Yard“-Auswertungstabelle 2 fest generiert, da diese Informationen nicht aus der ersten Auswertungstabelle benötigt werden. „X“ ist also zu vernachlässigen.

2.4.2 Wahl der Methodik zum Hauptvergleich

Das „EbM - Scotland Yard“-Modell legt den Schwerpunkt auf den Vergleich der einzelnen Inhaltspunkte mit dem der Methodik, da hier die jeweiligen Beschreibungen am exaktesten und detailliertesten ausformuliert sein sollen. Die Angaben des Methodik-Teils stellen sozusagen die Norm der Beurteilung der anderen Inhaltspunkte dar. Eine Ausnahme bildet der Vergleich des Zieles, welcher in 2.4.5 genauer erläutert wird.

2.4.3 Vergleich der Zielgruppe und der Intervention

Die in der „EbM – Scotland Yard“ - Auswertungstabelle 1 kopierten Textstellen der Zielgruppe in Einleitung, Diskussion und Abstract werden nacheinander mit der Zielgruppe der Methodik verglichen. Die Ergebnisse, also ob konsistent/fraglich konsistent/nicht konsistent, werden in die jeweiligen Felder der „EbM - Scotland Yard“-Auswertungstabelle 2 (s. Tabelle 4) eingetragen.

Bei der Intervention geht man nach demselben Muster vor. Die kopierten Angaben der Intervention in Einleitung, Diskussion und Abstract werden mit der Intervention des Methodik-Teils verglichen und die Resultate mit abgekürzten Buchstaben C, Q oder N in die passenden Felder eingetragen.

2.4.4 Vergleich des Primären Endpunktes

Die kopierten Textstellen des Primären Endpunktes der Diskussion und des Abstracts werden mit der Kopie der Methodik verglichen und in die „EbM - Scotland Yard“-Auswertungstabelle 2 eingetragen. Da der Primäre Endpunkt nicht in der Einleitung genannt werden muss, wird in diesem Feld ein „X“ gesetzt.

2.4.5 Vergleich des Ziels

Da in Kapitel 2.3.2 festgelegt wurde, dass das Ziel nur in der Einleitung und im Abstract analysiert werden muss, wird nur die kopierte Textstelle des Ziels zwischen diesen beiden

Abschnitten auf Konsistenz verglichen. Methodik und Diskussion werden vernachlässigt und im Diskussionsfeld mit einem „X“ gekennzeichnet.

2.5 Dritte Ebene des „EbM - Scotland Yard“-Modells

In der dritten Ebene des „EbM - Scotland Yard“-Modells erfolgt die systematische Auswertung der in 2.4 erläuterten Vergleiche der „EbM - Scotland Yard“-Auswertungstabelle 2 (s. Tabelle 4). Dabei geht man deskriptiv vor und gibt die Ergebnisse in absoluten Zahlen und Prozentangaben an. Die Ergebnisse werden in Subgruppen sortiert und innerhalb dieser auf Details und Unterschiede untersucht, welche genau angegeben und beschrieben werden. Die Aufteilung wird in den folgenden Unterpunkten vorgestellt.

2.5.1 Studien, die keiner Untersuchung unterzogen werden

Studien, die keinem Vergleich und keiner Untersuchung unterzogen werden können, sind nicht-englisch- oder nicht-deutsch-sprachige Studien sowie vorgestellte Studienprotokolle von RCTs, die noch in der Zukunft liegen und im Moment der Bearbeitung durch das „EbM - Scotland Yard“-Schema noch keine eigenen Ergebnisse beinhalten. Die Gründe für den Nicht-Miteinbezug müssen angegeben werden. Sie werden in absoluter Zahl und prozentual anteilig der Gesamtstudien angegeben.

2.5.2 Konsistente Studien

Konsistente Studien sind diejenigen, die in allen Feldern der „EbM - Scotland Yard“-Auswertungstabelle 2 (s. Tabelle 4) ein „C“ notiert haben und somit laut dem „EbM - Scotland Yard“-Modell in allen untersuchten Inhaltspunkten konsistent sind. Diese werden in absoluter Zahl und prozentual als Anteil aller untersuchten Studien angegeben.

2.5.3 Fraglich konsistente und nicht sicher zu beurteilende Studien

Fraglich konsistente oder nicht sicher beurteilbare Studien sind diejenigen, die in der „EbM - Scotland Yard“-Auswertungstabelle 2 in einem beliebigen Feld ein „Q“ notiert haben. Außerdem sind alle Studien, die eine fehlende Angabe eines Inhaltspunktes in einem Abschnitt aufweisen, ebenso fraglich konsistent. Diese Studien (Anzahl Y) werden zusätzlich in Untergruppen aufgeteilt und genauer auf diese fragliche Konsistenz untersucht. Sie werden je nach Inhaltspunkt unterteilt:

1. V/Y waren fraglich konsistent bezüglich der Zielgruppe der Studie.

2. W/Y waren fraglich konsistent bezüglich der Intervention der Studie.
3. X/Y waren fraglich konsistent bezüglich des Primären Endpunktes der Studie.
4. Z/Y waren fraglich konsistent bezüglich des Ziels der Studie.

Präsentiert werden diese Ergebnisse in absoluten Zahlen und prozentual als Anteil aller untersuchten Studien, die Untergruppen noch zusätzlich anteilig der fraglichen Studien.

2.5.4 Inkonsistente oder lückenhafte Studien

Mit „N“ werden alle Studien in der „EbM - Scotland Yard“-Auswertungstabelle 2 bezeichnet, die entweder lückenhafte oder inkonsistente Angaben bezüglich der Inhaltspunkte in der „EbM – Scotland Yard“ - Auswertungstabelle 1 machen. Lückenhaft bedeutet, dass der Inhaltspunkt in **allen** Abschnitten fehlt oder nicht explizit genannt wird. Der Terminus „lückenhaft/überall fehlend“ wird nach dem „EbM - Scotland Yard“-Modell der Bedeutung „inkonsistent“ gleichgesetzt. Inkonsistent bedeutet zudem, dass die Inhaltspunkte im Vergleich mit der Methodik oder untereinander nicht übereinstimmen und verschiedene Informationen beinhalten. Auch diese Ergebnisse werden in absoluten Zahlen und prozentual anteilig aller untersuchten Studien angegeben. Eine genaue Erläuterung und Beschreibung der inkonsistenten und lückenhaften Studien wird ebenfalls gegeben, um nachvollziehbar zu machen, welche Gründe für die Abkürzung „N“ gegeben waren.

2.6 Literaturrecherche und Auswahl der Studien

Vor der Untersuchung und Bearbeitung durch die verschiedenen Auswertungstabellen des „EbM - Scotland Yard“-Modells findet eine systematische Literaturrecherche statt. Dazu wird zuerst ein beliebiges Thema von wissenschaftlichem Interesse ausgewählt. Anschließend findet die eigentliche Literaturrecherche statt. Dazu wird ausschließlich die elektronische Meta-Datenbank „PubMed“ benutzt. PubMed ist eine seit 1988 bestehende Sparte der Nationalen Medizinischen Bibliothek (englisch: National Library of Medicine, NLM) des Nationalen Gesundheitsinstituts (englisch: National Institutes of Health, NIH) der USA [83]. Alle Forschungskomponenten des NIH zusammengenommen bilden die größte biomedizinische Forschungseinheit der Welt. PubMed umfasst insgesamt mehr als 27 Millionen Zitate und ist kostenfrei zugänglich.

Die Wahl der Meta-Datenbank PubMed erfolgt aus demselben Grund, der beim Entwurf und der Entwicklung des „EbM - Scotland Yard“-Modells eine wichtige Rolle spielt: Es wird eine elektronische Datenbank gewählt, die öffentlich und somit für jeden Anwender zugänglich ist.

Die Auswahl der Studien erfolgt auf PubMed mit dem ausgewählten Suchbegriff kombiniert mit dem Befehl „[TI]“, der dafür sorgt, dass nur Studien angezeigt werden, die den Suchbegriff in ihrem Titel genannt haben. Danach wird die Suche präzisiert, indem die Filter-Einstellung verändert wird. Hier wählt man die Auswahl von „RCT“ und „free full text“ (deutsch: kostenloser Volltext). Auch hier ist der Gedanke, dass jeder ohne finanziellen Aufwand auf die Studien zugreifen kann. Zusätzlich kann die Suche noch präzisiert werden, indem der Publikationszeitraum eingegrenzt wird.

3 Ergebnisse

Der Ergebnis-Teil dieser Arbeit entspricht der Analyse der „EbM - Scotland Yard“-Auswertungstabelle 2 (s. Tabelle 4), d.h. der dritten Ebene des „EbM - Scotland Yard“-Modells.

3.1 Ergebnis Literaturrecherche, Anzahl der Studien

Die Literaturrecherche auf PubMed fand am 07. Juli 2016 statt. Im Suchfeld wurde der Begriff „myocardial infarction“ (deutsch: Herzinfarkt) kombiniert mit dem Befehl [TI] eingegeben, um alle Studien und Auflistungen, die die Wörterkombination „MI“ in ihrem Titel angeben, anzuzeigen. Dabei konnten 65.961 Studien gefunden werden. Die angezeigten 65.961 Studien konnten um fast 95% auf 4.320 verringert werden, indem der Artikel-Filter „Randomized Controlled Trial“ (deutsch: randomisierte klinische Studie) eingestellt wurde. Diese Anzahl wurde um ein weiteres Drittel auf 1.352 RCTs reduziert, indem zusätzlich der Textverfügbarkeits-Filter auf „Free full text“ (deutsch: kostenloser Volltext) gestellt wurde. Um eine möglichst aktuelle Auswahl an Studien zu erhalten, wurde der Publikationszeitraum auf „2014/06/01 - 2014/12/31“ (deutsch: 01. Juni 2014 bis 31. Dezember 2014) eingegrenzt, was eine Anzahl von 50 Studien ergab.

Das Flussdiagramm in Abbildung 1 gibt den Suchverlauf auf PubMed mit den verschiedenen Filtern und Suchbefehlen und die Aufteilung der Ergebnisse der „EbM - Scotland Yard“-Untersuchung wieder.

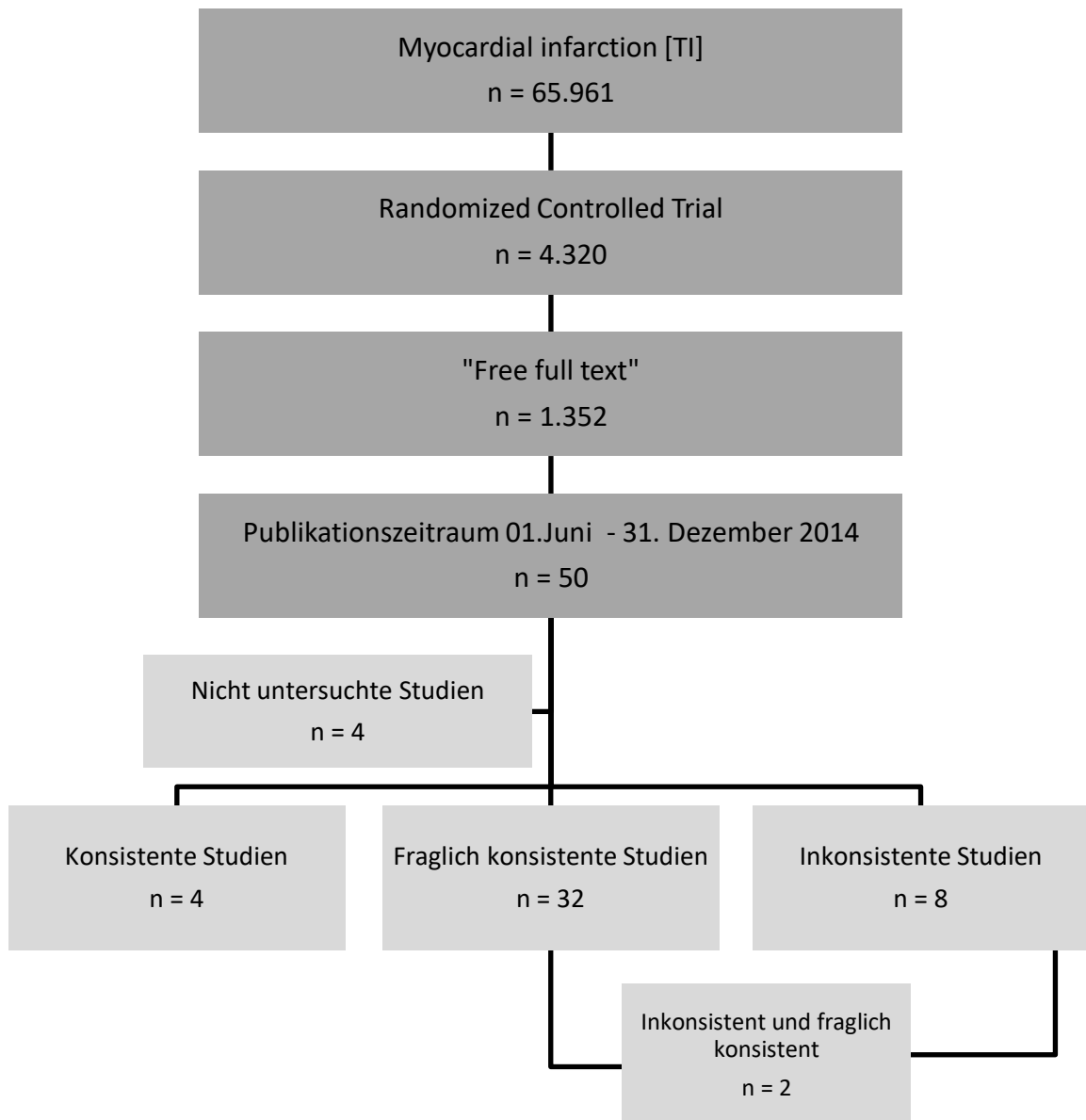


Abbildung 1 Flussdiagramm zur Studienauswahl und -anzahl

Dunkelgrau sind die eingegebenen Suchbefehle und Filter sowie der Publikationszeitraum auf PubMed angegeben. [TI] bezeichnet einen Befehl auf PubMed, durch den in der Suche präzisiert wird, dass das Gesuchte nur im Titel erscheint. Hellgrau sind die Ergebnisse der untersuchten Studien hinterlegt. Die Zahlen geben die absolute Anzahl (n) der jeweiligen Studien an.

3.1.1 Studien, die nicht untersucht wurden

Von den 50 Studien, die zur Untersuchung ausgewählt wurden, wurden vier nicht untersucht, was 8% (4/50) entspricht. Es handelte sich hierbei um eine Studie in chinesischer Sprache [125] und drei Vorstellungen von Studienprotokollen [38, 65, 99].

3.2 Konsistente Studien

Von den untersuchten 46 Studien zeigten vier RCTs in der „EbM – Scotland Yard“ - Auswertungstabelle 1 (s. Tabelle 3) in allen Inhaltspunkten der verschiedenen Abschnitte übereinstimmende Textfelder auf. In der „EbM - Scotland Yard“-Auswertungstabelle 2 (s. Tabelle 4) konnte also in allen auszufüllenden Feldern ein „C“ eingetragen werden. Das sind 8,7% (4/46) der untersuchten Studien. Diese vier RCTs von Atar et al., Jones et al., Räber et al. und Zeymer et al. [6, 61, 94, 137] sind nach dem „EbM - Scotland Yard“-Schema konsistent und beschrieben jeweils dieselben Inhaltspunkte in den einzelnen Abschnitten.

Atar et al. [6] untersuchten den Effekt der Verringerung von Reperfusions-Schäden des Medikamentes „TRO 40303“, ein Porenmodulator auf mitochondrialer Ebene, bei intravenöser Gabe im Vergleich mit einem Placebo während primärer PCI bei STEMI-Patienten. Dabei stießen sie auf nicht-signifikante Ergebnisse beim Primären Endpunkt, der Infarktgröße, gemessen anhand der kardialen Enzyme.

Ebenso nicht-signifikante Ergebnisse berichteten Jones et al. in ihrer Phase-II-Studie [61] über die intra-koronare Gabe von Nitrit während der Reperfusion zur Reduktion der Infarktgröße. Auch hier wurde der Primäre Endpunkt, die Infarktgröße, die anhand der kardialen Enzyme bemessen wurde, nicht signifikant verringert.

Die Studie von Räber et al. [94], eine Subanalyse der „COMFORTABLE AMI“-Studie [93], untersuchte, ob die positiven 1-Jahres-Ergebnisse der „COMFORTABLE AMI“-Studie über den Vergleich von Biolimus-beschichteten Stents mit Bare-Metal-Stents nach primärer PCI auch während Langzeit-Untersuchungen anhielten. Die Primären Endpunkte waren dabei plötzlicher Herztod, Ziel-Gefäß-MI und Ziel-Läsions-Revaskularisierung. Sie konnten dabei auch nach zwei Jahren eine Überlegenheit der Biolimus-beschichteten Stents erkennen, stellten aber klar, dass diese Erkenntnis eher eine Hypothese als ein Ergebnis sei, da es sich um eine nachträgliche Analyse handelte.

Auch bei der Studie von Zeymer et al. [137] handelte es sich um eine vordefinierte Subgruppenanalyse der „EUROMAX“-Studie [112]. Dabei verglichen sie an STEMI-Patienten, die für eine primäre PCI eingeplant waren, die prähospital Gabe von Bivalirudin mit zwei Kontrollgruppen, die einerseits Heparin plus Glykoprotein-Inhibitor

versus Heparin plus Glykoprotein-Inhibitor (notfallmäßig) bekamen. Auch hier wurde anstelle eines Ergebnisses eine Hypothese generiert, da es sich um eine Subgruppenanalyse handelte und diese erst anhand einer eigenen Studie bestätigt werden kann. Diese Hypothese postuliert, dass die prähospital Gabe von Bivalirudin die Primären Endpunkte Tod und schwerwiegende Blutung verringert.

3.3 Fraglich konsistente Studien

Von den 46 untersuchten Studien wiesen 34 Studien teilweise fehlende Textstellen oder mindestens eine Unklarheit in ihren Inhaltspunkten auf. Dies entspricht fast 74% (34/46) der untersuchten Studien dieser Arbeit. Davon gaben 26,5% (9/34) der fraglich konsistenten RCTs signifikante Ergebnisse an. 73,5% (25/34) berichteten nicht-signifikante Ergebnisse.

Insgesamt zeigten sich in den untersuchten 46 Studien 39 Fälle von fraglicher Konsistenz, was Abbildung 2 zeigt. Da sich die Konsistenzuntersuchung auf einzelne Inhaltspunkte bezieht, war es möglich, innerhalb einer Studie sowohl inkonsistente als auch fraglich konsistente Fälle zu ermitteln.

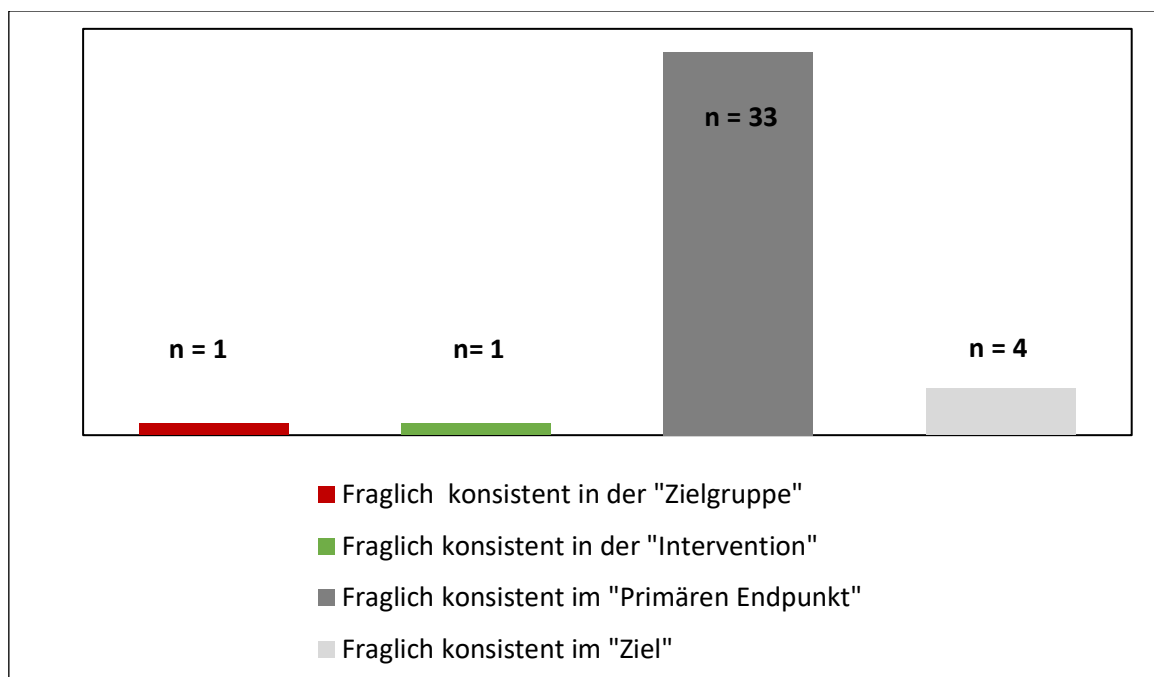


Abbildung 2 Aufteilung der fraglichen Konsistenz

39 Fälle von fraglicher Konsistenz traten in den verschiedenen Inhaltspunkten der untersuchten Studien auf. Die Zahlen geben die absolute Anzahl (n) der jeweiligen fraglichen Konsistenz an. Eine fragliche Konsistenz in der Zielgruppe ist rot dargestellt, die

der Intervention grün, dunkelgrau bezeichnet eine fragliche Konsistenz im Primären Endpunkt, hellgrau eine fragliche Konsistenz im Inhaltspunkt Ziel.

3.3.1 Fraglich konsistent im Inhaltspunkt „Zielgruppe“

Eine Studie machte bei der Angabe der Zielgruppe widersprüchliche Angaben [68], was fast 3% (1/34) der fraglichen und 2,2% (1/46) der untersuchten Studien entspricht. In dieser RCT von Lincoff et al. wurden im Methodik-Teil und im Abstract zwei zu untersuchende Patientengruppen vorgestellt: diejenigen mit anteriorem und die mit inferiorem STEMI. In der Einleitung und Diskussion wurden jedoch jeweils nur die Kohorte mit anteriorem STEMI beschrieben.

3.3.2 Fraglich konsistent im Inhaltspunkt „Intervention“

Fragliche oder nicht sicher beurteilbare Konsistenz bezüglich der Intervention einer RCT konnte in derselben Studie von Lincoff et al. aufgezeigt werden [68]. Das entspricht damit ebenfalls knapp 3% (1/34) der fraglichen und 2,2% (1/46) der untersuchten Studien. Im Abstract wurde zwar die Intervention der anterioren STEMI-Untersuchungsgruppe, nicht aber die der inferioren STEMI-Gruppe beschrieben.

3.3.3 Fraglich konsistent im Inhaltspunkt „Primärer Endpunkt“

Insgesamt 33 Studien verfassten fraglich konsistente Angaben zum Inhaltspunkt „Primärer Endpunkt“, was bedeutet, dass 97% (33/34) der fraglichen und 71,7% (33/46) aller untersuchten 46 RCTs fraglich konsistente Angaben in Bezug auf den „Primären Endpunkt“ aufwiesen. Abbildung 3 (s. unten) zeigt die Verteilung der fraglich konsistenten Primären Endpunkte.

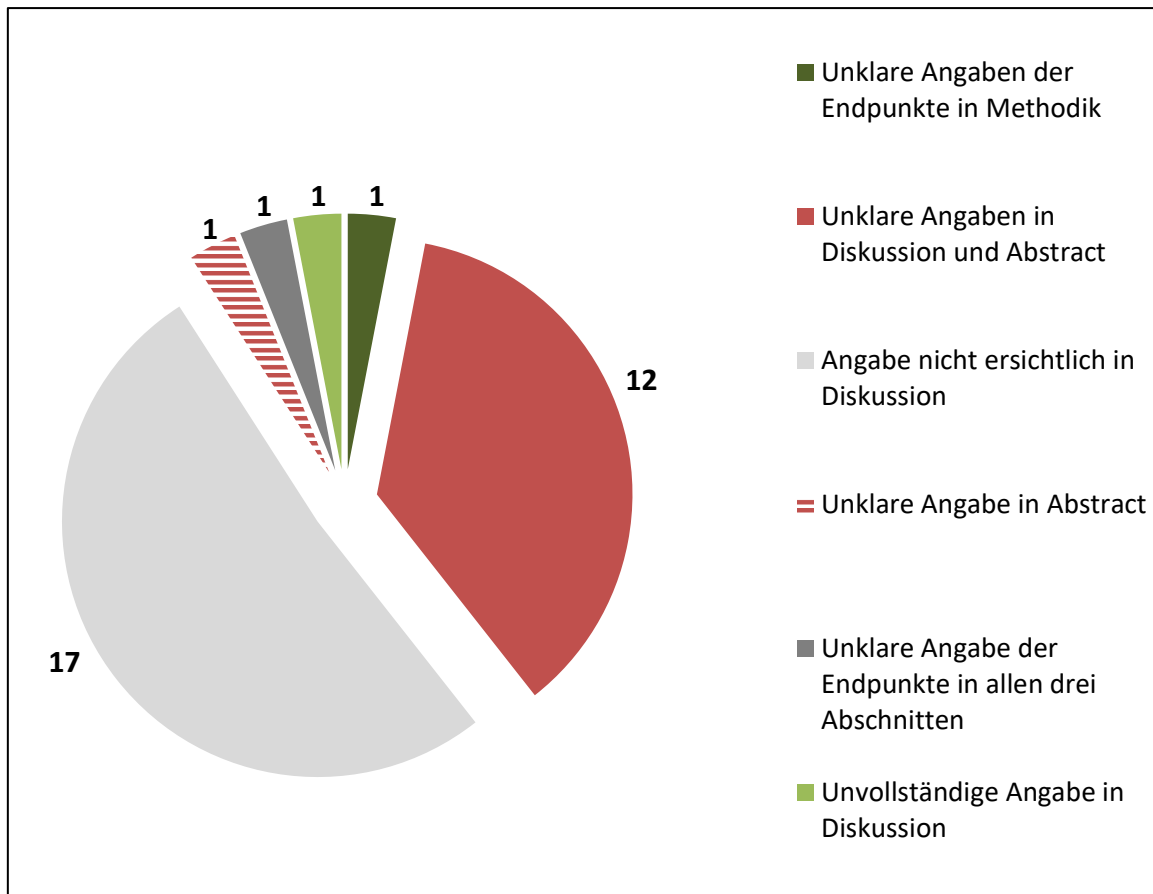


Abbildung 3 Fragliche Konsistenz im Primären Endpunkt

33 Fälle von fraglich konsistenten Angaben in den verschiedenen Abschnitten zum Primären Endpunkt sind dargestellt. Diese sind sortiert nach den Ursachen der fraglichen Konsistenz, die in der Legende genannt und verschieden farblich markiert sind. Die Zahlen am Kreis geben die absolute Anzahl der jeweiligen Gründe an. Mit den drei Abschnitten sind Methodik, Diskussion und Abstract gemeint.

3.3.3.1 Fraglich konsistent in der Angabe des Primären und der Sekundären Endpunkte

Eine, also 3% (1/33) der im Primären Endpunkt fraglich konsistenten Studien und 2,2% (1/46) aller untersuchten Studien, machte im Methodik-Teil keine klaren Angaben bezüglich des Primären und der Sekundären Endpunkte. In dieser RCT von Zeymer et al. [136] wurden zwar verschiedene Endpunkte in der Methodik definiert, allerdings war nicht ersichtlich, welches Primärer Endpunkt und welche Sekundäre Endpunkte waren. Im Abstract und der Diskussion hingegen wurde der Primäre Endpunkt exakt definiert.

3.3.3.2 Angabe des Primären Endpunktes nur im Methodik-Teil

In 12 Studien war der Primäre Endpunkt nur in Methodik, nicht aber in Abstract und Diskussion angegeben. Dies entspricht 63,4% (12/33) der im Primären Endpunkt fraglich

konsistenten und 24% (12/46) aller untersuchten Studien. In diesen 12 Studien wurde zwar im Methodik-Teil der Primäre Endpunkt genau definiert, dieser wurde jedoch im Abstract und der Diskussion nicht beschrieben. Es handelt sich hierbei um die RCTs von Adlbrecht et al., Di Lorenzo et al., Hibbert et al., Ko et al., Luo et al., Nadeau et al., Pizarro et al., Sinnaeve et al., Sinnecker et al., Stone et al., Vigen et al. und Wimmer et al. [3, 30, 52, 64, 71, 81, 88, 107, 108, 114, 124, 132].

3.3.3.3 Primärer Endpunkt im Diskussions-Teil nicht ersichtlich

Bei insgesamt 17 Studien war der Primäre Endpunkt in der Diskussion nicht ersichtlich. Das entspricht 51,5% (17/33) der im Primären Endpunkt fraglich konsistenten und knapp 37% (17/46) aller untersuchten RCTs. In den Abschnitten Methodik und Abstract wurde der Inhaltspunkt Primärer Endpunkt zwar genau und übereinstimmend definiert, nicht aber im Diskussions-Teil. Es handelte sich hierbei um die RCTs von Bangalore et al., Di Lorenzo et al., Fernández-Rodríguez et al., Giugliano et al., Guerchicoff et al., Izawa et al., Lagerqvist et al., Layland et al., Lincoff et al., Mateos et al., Montalescot et al., Roubille et al., Schulz et al., Udell et al., Vidart et al., White et al. und Yang et al. [8, 30, 36, 41, 46, 60, 66-68, 72, 76, 98, 105, 120, 123, 129, 133].

3.3.3.4 Primärer Endpunkt fraglich konsistent in Methodik, Abstract und Diskussion

In einer Studie der fraglich konsistenten Studien war nicht sicher zu erkennen, was der Primäre Endpunkt war [59]. Dies macht 3% (1/33) der im Primären Endpunkt fraglich konsistenten und 2,2% (1/46) aller untersuchten Studien aus. In der RCT von Iqbal et al. wurden im Methodik-Teil die „in-hospital-outcomes“ (deutsch: Ergebnisse, die im Krankenhaus auftreten) mit „MACE“ (major adverse cardiovascular events; deutsch: schwere Herz-Kreislauf-Komplikationen) und „long-term outcomes“ (deutsch: Langzeit-Ergebnisse) mit „all-cause mortality at 30 days and at 1 year“ (deutsch: Sterblichkeit jeder Ursache nach 30 Tagen und nach einem Jahr) definiert. Im Abstract und der Diskussion war zwar von „MACE“ und „all-cause mortality at 1 year“ die Rede, allerdings nicht im Bezug zu Endpunkten oder Outcomes. Nur in der Diskussion wurde in einer Textstelle die Angabe von „primary outcome of all-cause mortality“ gefunden, was dem „long-term outcome“ in dem Abschnitt Methodik entsprach.

3.3.3.5 Primärer Endpunkt im Abstract fehlend

In einer der fraglich konsistenten Studien fehlte der Primäre Endpunkt im Abstract, was 3% (1/33) der im Primären Endpunkt fraglich konsistenten und 2,2% (1/46) aller untersuchten Studien entspricht. In der RCT von Verdecchia et al. [122], die den Zusammenhang der Höhe des Blutdrucks mit Auftreten von MI und Schlaganfällen untersuchte, waren im Methodik- und Diskussions-Teil der Primäre Endpunkt übereinstimmend definiert, im Abstract jedoch nicht aufzufinden.

3.3.3.6 Nicht vollständige Angabe der Primären Endpunkte in der Diskussion

In einer der fraglich konsistenten Studien gab es Unvollständigkeiten in der Nennung der Primären Endpunkte in der Diskussion. Dies entspricht 3% (1/33) der im Primären Endpunkt fraglich konsistenten und 2,2% (1/46) aller untersuchten Studien. In der Studie von Montalescot et al. [75], die die frühe Gabe von Eplerenon bei Patienten mit STEMI ohne Herzversagen untersuchte, wurden in Methodik und Abstract eine Zusammensetzung aus fünf Primären Endpunkten (kardiovaskuläre Mortalität, Rehospitalisierung, prolongierter Krankenhaus-Aufenthalt, verminderte LVEF und erhöhte BNP- oder NT-proBNP-Werte) genannt, in der Diskussion jedoch war nur noch von einem Endpunkt, der Reduktion der BNP-/NT-proBNP-Werte, die Rede.

3.3.4 Fraglich konsistent im Inhaltspunkt „Ziel der Studie“

Bei insgesamt 4 RCTs konnte eine Unklarheit der Definition des Ziels festgestellt werden. Das entspricht 11,8% (4/34) aller fraglich konsistenten und 8,7% (4/46) aller untersuchten Studien.

In der Studie von Verdecchia et al. [122], eine Subgruppenanalyse der KHK-Patienten der ONTARGET-Studie [134], war die Formulierung des Ziels der Studie fraglich zu beurteilen. Der Abstract war ungegliedert und handelte über das sogenannte „J-Kurven-Phänomen“, welches besagt, dass sowohl stark erhöhter als auch erniedrigter Blutdruck negative Auswirkungen für KHK-Patienten habe. Es wurde zwar genannt, dass unklar sei, welche Auswirkung dies auf das Auftreten von MI und Schlaganfällen habe, allerdings war in der Einleitung dieses Studien-Ziel nicht klar definiert.

Die Studie von Lincoff et al. [68] gab in der Einleitung an, dass das Ziel der Studie die Überprüfung der Hypothese sei, intravenös appliziertes Delcasertib reduziere die

Infarktgröße von STEMI-Patienten, die mit primärer PCI therapiert wurden. Im Abstract war dieses Studienziel nicht erwähnt. Es fand sich nur eine allgemeine Aussage über die Wirkung von Delcasertib in Tierversuchen.

Die RCT von Adlbrecht et al. [3] gab in der Einleitung als Ziel der Studie an, einerseits den bisher unbekannten Einfluss auf Mortalität von Reinfarkten bei MI-Patienten und andererseits die Definition von Reinfarkten abhängig vom Zeitpunkt des Reinfarktes (früh versus spät) und von der Lokalisation des Reinfarktes (Infarkt- oder andere Arterie) zu untersuchen. Im Abstract hingegen wurde nur genannt, dass der Einfluss von frühem und spätem Reinfarkt und die Definition des MI auf die anschließende Mortalität untersucht werden soll.

In der RCT von Iqbal et al. [58], einer Subgruppenanalyse einer bestehenden RCT, wurden in der Einleitung zwei Studienziele definiert. Erstes Ziel war, den Einfluss von Eplerenon auf Patienten mit Herzversagen, therapiert mit PCI, zu beurteilen. Das zweite Ziel war die Beurteilung des Einflusses von Eplerenon auf die unerwünschten klinischen Ergebnisse einer PCI-Therapie. Im Abstract jedoch wurde nur eine allgemeine Zielformulierung gemacht, nämlich die Untersuchung des Einflusses von Eplerenon auf die kardiovaskulären Ergebnisse von mit PCI therapierten Patienten. Die Gruppe der Patienten mit Herzversagen wurde nicht nochmals aufgeführt.

3.3.5 Studien mit mehreren fraglich konsistenten Textstellen

Von den 46 untersuchten RCTs und den ausschließlich fraglich konsistenten Studien (n=32) wiesen drei Studien mehrere unklare Textstellen auf.

Das in Abbildung 4 zu findende Diagramm zeigt die Verteilung der fraglich konsistenten Inhaltspunkte an. 29 Studien wiesen einen einzigen fraglich konsistenten Inhaltspunkt auf. Dieser war bei allen der Primäre Endpunkt. Zwei Studien hatten fraglich konsistente Angaben in den zwei Inhaltspunkten „Studienziel“ und „Primärer Endpunkt“ [3, 122]. Eine Studie war in allen vier Inhaltspunkten fraglich konsistent [68]. Studien mit sowohl fraglich konsistenten und inkonsistenten Inhaltspunkten (n=2) werden später vorgestellt (s. 3.5).

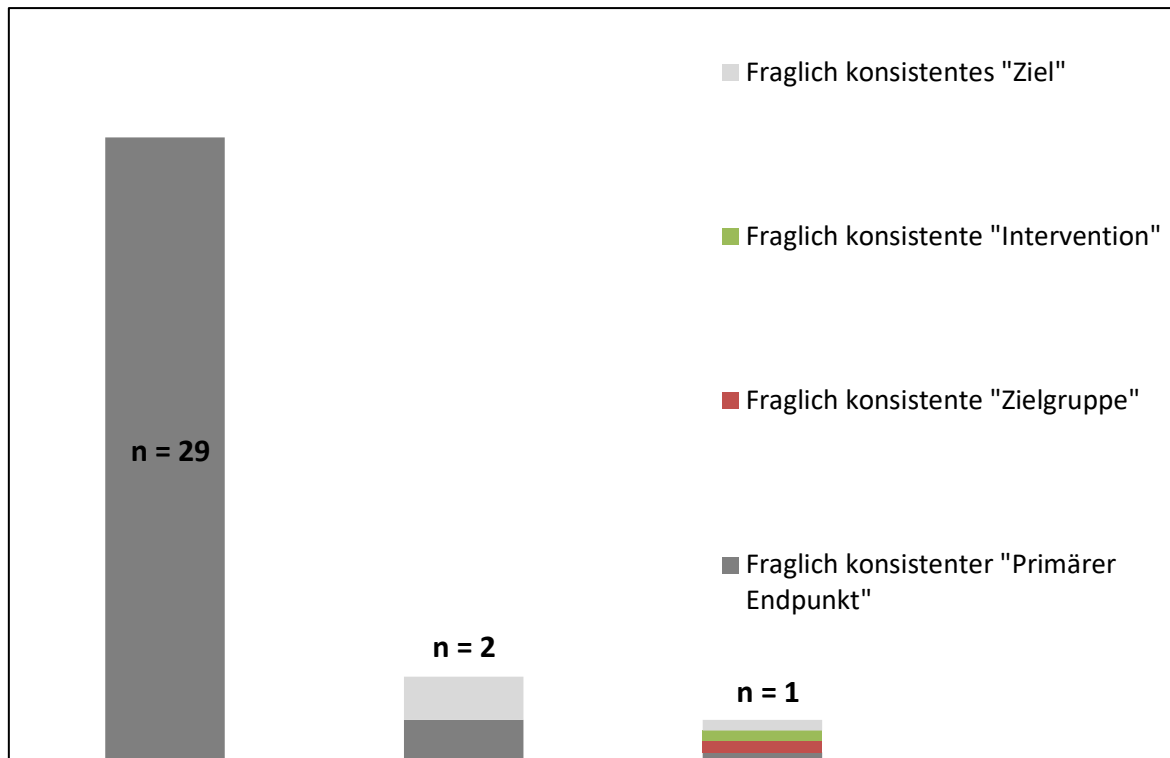


Abbildung 4 Studien mit ausschließlich fraglich konsistenten Inhaltspunkten

In der Legende sind die fraglich konsistenten Inhaltspunkte aufgeführt: in Hellgrau der Inhaltspunkt Ziel, in Grün die Intervention, in Rot die Zielgruppe und in Dunkelgrau der Primäre Endpunkt. n gibt die Anzahl der Studien mit den entsprechenden fraglich konsistenten Inhaltspunkten an.

Die Studie von Verdecchia et al. [122] war, wie in 3.3.4 und 3.3.3.5 bereits aufgeführt, sowohl in der Angabe des Zieles der Studie im Einleitungs-Teil und in der Definition des Primären Endpunktes im Abstract fraglich konsistent. Der Primäre Endpunkt wurde im Abstract dieses Papers, im Gegensatz zu den Textstellen in Methodik und Diskussion, nicht definiert.

Auch das Paper von Adlbrecht et al. [3] hat, wie in 3.3.4 und 3.3.3.2 beschrieben, sowohl fragliche Konsistenz in den Inhaltspunkten Ziel und Primärer Endpunkt aufgezeigt. Das Ziel war im Abstract nur oberflächlich definiert und der Primäre Endpunkt (kombinierter Endpunkt aus Tod, MI, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz Stadium IV nach NYHA), sowohl in Diskussion als auch im Abstract, nicht zu finden.

Im Paper von Lincoff et al. [68] wurden in allen vier Inhaltspunkten Unklarheiten und fragliche Konsistenz aufgedeckt. Einerseits war die Zielgruppe fraglich konsistent wegen

der Nicht-Nennung der inferioren STEMI-Patientengruppe in Einleitung und Diskussion (s. 3.3.1). Ebenso wurde weder die Intervention an der inferioren STEMI-Gruppe, noch die Definition des Studienziels im Abstract vorgestellt (s. 3.3.2 und 3.3.4). Hinzu kommt noch, dass keine Angabe des Primären Endpunktes im Diskussions-Teil gefunden werden konnte (s. 3.3.3.3), was laut Definition des „EbM - Scotland Yard“-Schemas fragliche Konsistenz in diesem Inhaltspunkt bedeutet.

3.4 Inkonsistente oder lückenhafte Studien

Eine Inkonsistenz oder fehlende Angaben trafen für insgesamt 10 RCTs zu; das entspricht 21,7% (10/46) aller untersuchten Studien. Von diesen 10 RCTs gaben 20% (2/10) signifikante Ergebnisse [37, 121] und 80% (8/10) nicht-signifikante Ergebnisse an [46, 53, 54, 58, 62, 110, 131, 138]. Abbildung 5 gibt die Verteilung und die Gründe der Inkonsistenzen an.

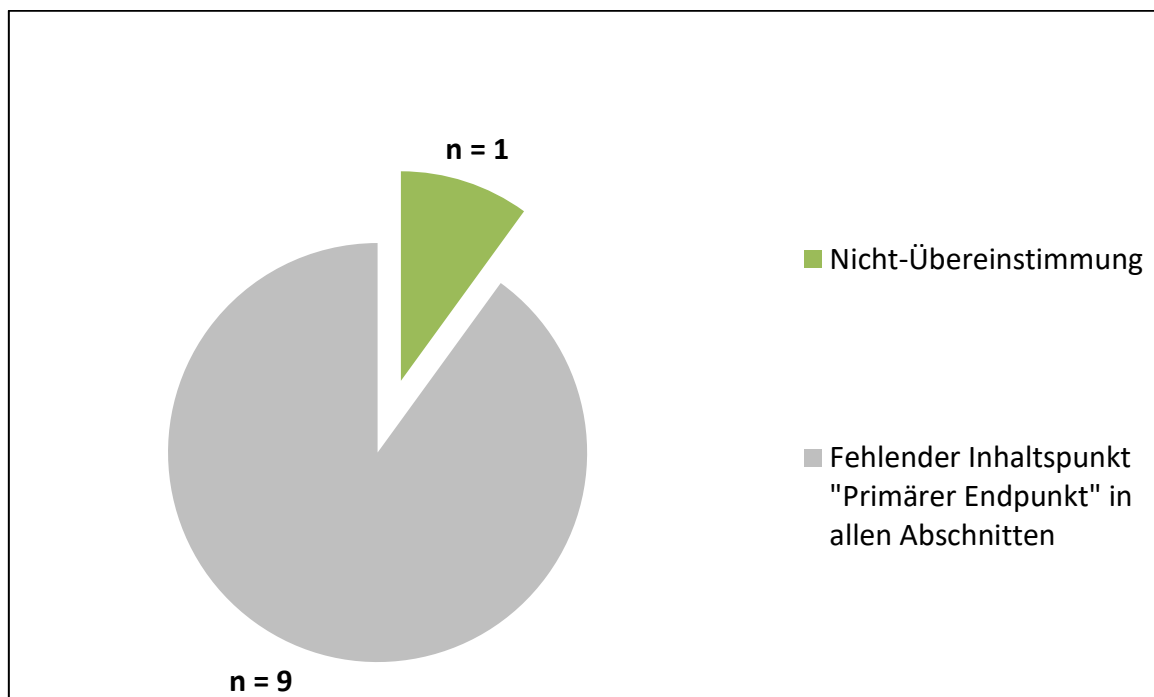


Abbildung 5 Inkonsistenzen in 10 Studien

10 Studien wiesen inkonsistente Angaben in einem Inhaltspunkt auf, welche in der Legende aufgeführt sind. In Grün zeigt sich die Inkonsistenz der Nicht-Übereinstimmung, in Hellgrau die Inkonsistenz durch fehlende Inhaltspunkte in allen Abschnitten. n gibt die absolute Anzahl der jeweiligen Fälle an.

3.4.1 Inkonsistenzen in Form von Nicht-Übereinstimmungen

Bei einer Studie konnte eine Nicht-Übereinstimmung in einem Inhaltspunkt nachgewiesen werden, das entspricht 10% (1/10) der inkonsistenten und 2,2% (1/46) aller untersuchten RCTs. Die Studie über den Einfluss zeitlicher Verzögerung von Reperfusion auf den Erfolg der Reperfusion, die Infarktgröße und die klinischen Ergebnisse von STEMI-Patienten von Guerchicoff et al. [46] zeigte in ihrer Zielgruppe Inkonsistenzen auf. Im Methodikteil war hier von 452 Patienten die Rede, deren Symptombeginn weniger als fünf Stunden vor primärer PCI zurücklag. Dabei wurde darauf hingewiesen, dass diese Studie eine Unterstudie der INFUSE-AMI-Studie [113] sei, welche die gesamten Informationen präziser definiere. Im Abstract hingegen war nur noch von 450 Patienten die Rede, die Differenz von 2 Patienten wurde im gesamten Paper nicht begründet.

3.4.2 Inkonsistenzen durch fehlende Angaben des Primären Endpunktes in allen Abschnitten

Bei neun Studien wurde in keinem der drei vorgegebenen Abschnitte der Primäre Endpunkt genannt. Das entspricht 90% (9/10) der inkonsistenten und 19,6% (9/46) aller untersuchten Studien. Der Primäre Endpunkt konnte weder im Methodik- noch im Diskussionsteil noch im Abstract der RCTs von Fuernau et al., Hoogeveen et al., Husebye et al., Iqbal et al., Jones et al., Van Loon et al., Sonnino et al., Wildgruber et al. und Zhang et al. [37, 53, 54, 58, 62, 110, 121, 131, 138] gefunden werden.

Bei drei dieser Studien, die jeweils Substudien von bestehenden RCTs waren, wurde auf die Endpunkte der Hauptstudien verwiesen, diese aber nirgends im Paper beschrieben. Das betraf zum einen das Paper von Husebye et al. [54], das nur im Fazit auf den Endpunkt der Hauptstudie [55] verwies. Zum zweiten war es die Substudie von Zhang et al. [138], die nur die Endpunkte der „ZESCA“-Hauptstudie angab [35], allerdings keine für die Substudie definierte. Zum dritten war es die Substudie von Sonnino et al. [110], die nur auf den Primären Endpunkt der Hauptstudie [1] verwies und keinen neuen Endpunkt in der Substudie definierte.

Die Substudie der EPHEBUS-Studie [87] von Iqbal et al. [58] erläuterte zwar bei der Ergebnisvorstellung im Abstract, dass keine statistischen Differenzen des primären und sekundären Outcomes zu finden waren, im Paper selber wurden diese aber nirgends definiert.

3.5 Sowohl fraglich konsistente als auch inkonsistente Studien

Von den oben genannten inkonsistenten Studien wiesen zwei dieser zehn Studien zusätzlich noch in einem anderen Inhaltspunkt eine fragliche Konsistenz auf. Abbildung 6 gibt die Verteilung und die Begründung der sowohl fraglich konsistenten als auch inkonsistenten Studien an.

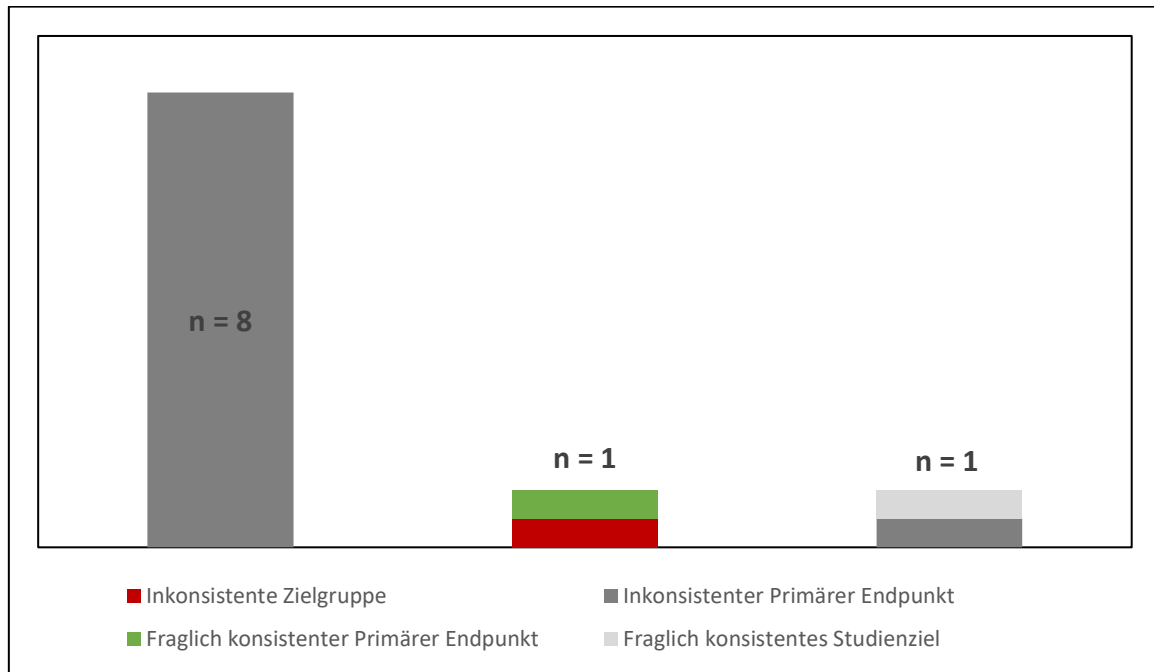


Abbildung 6 Aufteilung aller Studien mit Inkonsistenzen

In Dunkelgrau und Rot sind die inkonsistenten Angaben zu Primärem Endpunkt und Zielgruppe dargestellt. In Grün und Hellgrau finden sich die fraglich konsistenten Angaben zu Primärem Endpunkt sowie Studienziel. n gibt die absolute Anzahl der Studien an.

Die RCT von Guerchicoff et al. [46] wies im Inhaltspunkt „Zielgruppe“ die in 3.4.1 genannte Inkonsistenz über die Anzahl der untersuchten Patienten auf (452 in der Methodik gegenüber 450 im Abstract). Zudem war der Primäre Endpunkt (die Infarktgröße 30 Tage nach Ereignis), nicht im Diskussions-Teil ersichtlich und ergab somit eine fragliche Konsistenz laut dem „EbM - Scotland Yard“-Schema (s. 3.3.3.3).

Das zweite Paper, das sowohl eine Inkonsistenz als auch eine fragliche Konsistenz aufzeigte, war jenes von Iqbal et al. [58]. Wie in 3.4.2 beschrieben, wurde zwar im Abstract vom Primären und Sekundären Endpunkt gesprochen, allerdings ohne dabei eine Definition zu liefern oder diese im Methodik- oder Diskussionsteil zu erläutern. Dies

spiegelt sich im „EbM - Scotland Yard“-Schema in Form einer Inkonsistenz wider. Die fragliche Konsistenz ergab sich, wie in 3.3.4 bereits genannt, durch die Angabe zweier Studienziele in der Einleitung, aber nur einer Nennung im Abstract.

3.6 Zusammenhang zwischen Konsistenz und Signifikanz

Von den 46 untersuchten RCTs haben 11 von signifikanten Ergebnissen berichtet. Das entspricht 23,9%. Die anderen 35 RCTs konnten ihre Primär-Hypothese nicht bestätigen und berichteten über nicht-signifikante Ergebnisse, was 76,1% entspricht.

Das bedeutet, dass von den vier als konsistent angesehenen RCTs keine Studie ein signifikantes Ergebnis berichtete (0%). Bei den 34 fraglich konsistenten Studien konnten neun RCTs [3, 4, 59, 71, 88, 122, 124, 129, 136] signifikante Ergebnisse berichten (26,5%) und von den 8 RCTs mit einer reinen Inkonsistenz berichteten zwei Studien [37, 121] von signifikanten Ergebnissen (25%).

Anders ausgedrückt bedeutet das, dass von den 11 RCTs mit signifikanten Ergebnissen keine Studie nach dem „EbM - Scotland Yard“-Modell konsistent (0%) war. Neun davon gaben eine fragliche Konsistenz (81,8%) und zwei RCTs (18,2%) eine Inkonsistenz an.

Tabelle 5 Zusammenhang zwischen Konsistenz und Signifikanz

Aufschlüsselung der konsistenten, fraglich konsistenten und inkonsistenten Randomisierten Klinischen/Kontrollierten Studien (RCTs) mit signifikanten Ergebnissen. C bedeutet konsistent, Q bedeutet fraglich konsistent und N bedeutet inkonsistent. n gibt die absolute Anzahl der jeweiligen Studien an.

Interne Konsistenz der RCT	Anzahl der Studien mit signifikantem Ergebnis
Konsistent (C)	n = 0
Fraglich konsistent (Q)	n = 9
Inkonsistent (N)	n = 2
Anzahl der RCTs mit signifikantem Ergebnis (Prozentualer Anteil an allen 46 RCTs)	n = 11 (24%)

3.7 Zusammenfassung der Ergebnisse

Um die Ergebnisse nochmals zusammen zu fassen, wird mit Abbildung 7 ein Überblick über alle 50 ursprünglich betrachteten RCTs gegeben.

50 Studien wurden durch die zeitlich eingeschränkte und gefilterte Literaturrecherche ausgewählt. Vier davon wurden wegen sprachlicher Barriere oder weil es sich lediglich um Studienprotokolle, aber keine Ergebnisse der durchgeführten Studien handelte, von der weiteren Untersuchung ausgeschlossen, was 8% (4/50) entspricht. Von den übrigen 46 Studien wiesen - dem „EbM - Scotland Yard“-Schema folgend - acht Studien Inkonsistenzen (16%, 8/50) auf. Zwei Studien zeigten sowohl Inkonsistenzen als auch fragliche Konsistenz (4%, 2/50). 32 Studien waren fraglich konsistent (64%, 32/50). Vier Studien (8%, 4/50) erwiesen sich als konsistent.

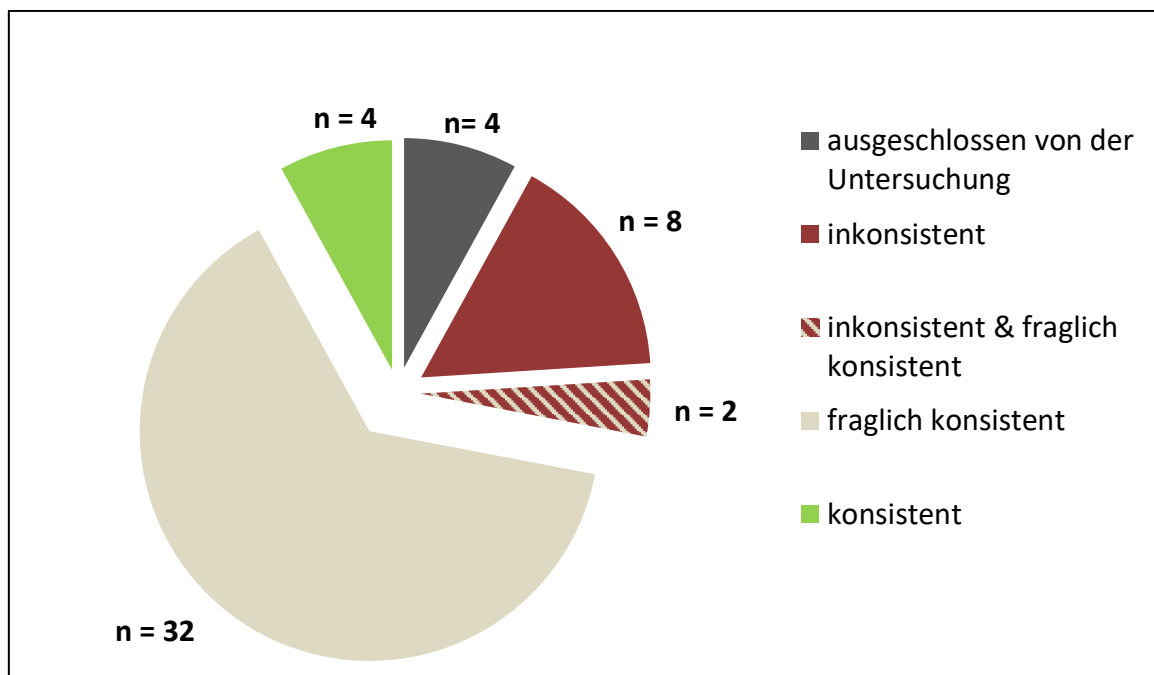


Abbildung 7 Überblick aller 50 untersuchter Studien

Zusammenfassende Darstellung aller 50 Randomisiert Klinischen/Kontrollierten Studien (RCTs) zum Suchbegriff Myokardinfarkt im Publikationszeitraum 01.06.2014 – 31.12.2014. In Dunkelgrau sind die von der weiteren Untersuchung ausgeschlossenen Studien aufgeführt. Rot stellt die Studien mit inkonsistenten Angaben dar. In Rot-Grau-gestreift sind die Studien mit inkonsistenten und fraglich konsistenten Angaben abgebildet. In Hellgrau sind die Studien mit fraglich konsistenten Angaben aufgeführt. Grün zeigt die Studien mit ausschließlich konsistenten Angaben. n gibt die absolute Anzahl der jeweiligen Studien an.

4 Diskussion

Als Goldstandard der klinischen Epidemiologie sind RCTs die Grundlage für die Bildung neuer Therapieleitlinien und üben somit starken Einfluss auf die Behandlung der Patienten aus. Sowohl aus ökonomischer als auch aus ethischer Sicht ist bei der Studiendurchführung und -publikation ein hohes Maß an bias-freier und ordentlicher wissenschaftlicher Arbeit gefordert [116]. Die unzureichende Qualität klinischer Studien ist bereits seit längerem ein bekanntes Problem [7, 33, 77, 115]. Dabei gibt es häufige Fehlerquellen bei der Publikation und Durchführung klinischer Studien.

4.1 Ergebnisse von „EbM - Scotland Yard“

Anhand des „EbM - Scotland Yard“-Modells wurde eine Auswahl von 46 RCTs mit dem Thema „Myokardinfarkt“ im Rahmen einer gezielten und eingegrenzten Literaturrecherche auf der Internetplattform „PubMed“ untersucht und verschiedene Ergebnisse zur Konsistenz der einzelnen Inhaltspunkte ermittelt. Dabei konnten nur vier Studien keinerlei fraglich konsistente oder inkonsistente Angaben und somit durchgehende Konsistenz aufweisen. Das waren nur 8,7% der untersuchten Studien, ein alarmierendes Ergebnis bezüglich der wissenschaftlichen Genauigkeit der Publikation von RCTs.

Die Ergebnisse der Konsistenz-Untersuchung dreier Inhaltspunkte dieser Arbeit, Ziel der Studie, Zielgruppe und Intervention, zeigten weniger Auffälligkeiten.

Von den 46 untersuchten Studien waren die meisten Studien (91,3%) in der Angabe ihres Studienziels in Abstract und Einleitung übereinstimmend. Nur in vier Studien (8,7%) [3, 58, 68, 122] traten fragliche Konsistenzen auf, weil in einem der beiden Abschnitte häufig eine ungenaue oder sehr allgemeine Definition des Ziels zu finden war.

Ähnliche Ergebnisse waren bei der Nennung des Inhaltspunktes Zielgruppe in den Abschnitten Einleitung, Diskussion und Abstract im Vergleich zur Methodik zu finden. 95,7% der untersuchten 46 Studien waren in ihrer Zielgruppe konsistent. Nur eine der 46 untersuchten Studien (2,2%) [68] wies eine fragliche Konsistenz auf, weil in Methodik und Abstract die Zielgruppe ausführlicher und im Vergleich zu Einleitung und Diskussion um eine Patientengruppe erweitert beschrieben war. Eine andere Studie (2,2%) [46] wies

eine Inkonsistenz in ihrer Zielgruppe auf, weil die Anzahl der Teilnehmer in der Methodik mit zwei Patienten weniger als in Abstract und Diskussion angegeben wurde.

Zwei Fehler bezüglich der Zielgruppe sind nach Meinung der Autorin des Öfteren zu finden und dürfen nicht unterschätzt werden. Erstens, nicht in allen Abschnitten der Studie wird von derselben Zielgruppe gesprochen, in der Diskussion wird diese dann auf eine größere Gruppe ausgedehnt. Der zweite Fehler betrifft die Vollständigkeit der Stichprobengröße. Häufig finden sich verschieden große Stichproben in unterschiedlichen Abschnitten einer Publikation. Hier ist zu befürchten, dass Probanden, die das erwartete Ergebnis nicht bestätigt haben, eliminiert wurden. Diese zuletzt genannte Fehlerart sollte nicht unterschätzt werden, da bereits kleinste Variationen in der Probandenzahl das Ergebnis beeinflussen können.

Auch bei der Nennung des Inhaltspunktes der Intervention in den Abschnitten Einleitung, Diskussion und Abstract im Vergleich zur Methodik war in den 46 untersuchten Studien nur eine mit fraglicher Konsistenz aufgefallen (2,2%) [68]. Diese Bewertung war der präziseren Angabe der Intervention im Methodikabschnitt im Vergleich zu den anderen Abschnitten geschuldet.

4.1.1 Beurteilung

Eine mögliche Ursache der Konsistenz dieser Inhaltspunkte ist sicherlich die Aufmerksamkeit der Leser, welche besonders auf Ziel, Zielgruppe und Intervention gerichtet ist. Es liegt auf der Hand, dass die Auswahl einer Studie auf einer bestimmten Problemstellung beruht. Jene Problemstellung wird idealerweise durch die Formulierung des Studienziels bearbeitet und hinterfragt. Es würde es also schon beim Lesen des Abstracts auffallen, dass die Formulierung des Studienziels fehlt. Darum werden Inkonsistenzen und fragliche Konsistenzen dieses Inhaltspunktes ebenso im Haupttext der Arbeit offensichtlich. Frühere Untersuchungen der Genauigkeit von RCTs bestätigen, dass die Angabe des Ziels größtenteils präzise und konsistent ist [9].

Ähnlich verhält es sich mit den Inhaltspunkten Zielgruppe und Intervention. Hier werden die Studien meist gezielt vom Leser ausgewählt, weil eine bestimmte Fragestellung zu einem bestimmten Patientenkollektiv oder einer bestimmten Therapie besteht. Würden Zielgruppe und Intervention der Studie nicht benannt werden oder träten hierbei Unstimmigkeiten auf, wäre dies ebenfalls äußerst auffällig. Da nicht nur die Leser,

sondern insbesondere auch die Editoren medizinischer Fachzeitschriften vor Publikation einen Schwerpunkt auf oben genannte Punkte legen, ist es nachvollziehbar, dass die Autoren der jeweiligen Studie besonders präzise vorgehen. Unschlüssige Angaben werden vor Publikation oftmals korrigiert.

Eine andere Möglichkeit besteht darin, dass Inkonsistenzen in diesen drei Inhaltspunkten viel komplexer und dadurch schwieriger zu entdecken sind. Die Definition dieser Inhaltspunkte kann möglicherweise nicht immer exakt beschrieben werden. Einige Inkonsistenzen könnten damit vom „EbM - Scotland Yard“-Schema nicht erfasst werden.

4.2 Problematik des Primären Endpunktes

Die Ergebnisse der Untersuchung der internen Konsistenz des Primären Endpunktes waren mit Abstand am häufigsten fehlerbehaftet. Der Vergleich des Primären Endpunktes in der Methodik mit denen in Diskussion und Abstract ergab zu 71,7% (33/46) eine fragliche Konsistenz und zu 19,6% eine Inkonsistenz (9/46). Von allen 46 untersuchten Studien zeigten damit mehr als 91% (42/46) eine Ungenauigkeit der Angabe des Primären Endpunkts. Anders ausgedrückt wiesen nur knapp 9% (4/46 Studien) keinerlei Unklarheiten bezüglich des Endpunktes auf. Dieses Ergebnis ist umso alarmierender, weil der Primäre Endpunkt laut CONSORT-Statement als das Ergebnis mit der größten und wichtigsten Aussagekraft überhaupt gilt [104].

Betrachtet man alle Ergebnisse der fraglichen Konsistenz des Primären Endpunktes aus den Abschnitten 3.3.3 und 3.4.2, besteht die Möglichkeit einer genaueren Einteilung in verschiedene „Fehlerqualitäten“.

4.2.1 Fehlende Angaben zum Primären Endpunkt

Der Großteil (39/42, fast 93%) dieser Studien hat gemeinsam, dass durch fehlende Angaben des Primären Endpunktes ein Informationsverlust auftritt. Von diesen 39 Studien wurden zwölf in Abschnitt 3.3.3.2 aufgeführt, weil die einzige, exakte Nennung des Primären Endpunktes im Methodik-Teil vorhanden war. Bei 17 Studien (s. 3.3.3.3) war der Primäre Endpunkt in der Diskussion und bei einer RCT (s. 3.3.3.5) im Abstract nicht benannt. Neun Studien wurden als inkonsistent (s. 3.4.2) eingestuft, weil hier in allen Abschnitten die Erwähnung und exakte Definition des Primären Endpunktes fehlte.

39 Studien wiesen also fehlende und lückenhafte Angaben zum Primären Endpunkt in einem oder mehreren Abschnitten auf. Es wurden zwar Ergebnisse präsentiert, allerdings war unklar, ob diese dem Primären Endpunkt entsprachen oder ob es sich um völlig andere Erkenntnisse der Studie handelte. Die Gefahr dieser speziellen Form von Inkonsistenz besteht darin, dass sie beim Interpretieren der Studie kaum auffällig ist. Die Ergebnisse stellen sich nur bei kritischem Hinterfragen und exaktem Nachlesen als ungenau heraus. Dabei könnte es sich um signifikante Ergebnisse handeln, die während der Studie auffällig wurden, nicht aber die eigentlich zu untersuchenden waren. Um trotzdem positive Ergebnisse zu präsentieren, werden die Endpunkte unpräzise formuliert. Ein präzise definierter Endpunkt ist jedoch mindestens so bedeutend wie eine präzise Definition von Intervention, Zielgruppe und Studienziel. Wenn also an verschiedenen Stellen einer klinischen Studie unklare Angaben des Primären Endpunktes vorliegen, sind die Ergebnisse fraglich valide, verleiten aber dennoch zur Interpretation. Der Leser wird im Unklaren belassen, ob auch tatsächlich untersucht wurde, was in der Methodik angekündigt wurde. Fehlt hingegen jegliche Definition eines Endpunktes, wie es in dieser Arbeit bei neun von 42 Studien der Fall war, sind die Ergebnisse streng genommen nicht verwertbar.

4.2.2 Offene und mehrdeutige Angaben des Primären Endpunktes

Von den 42 Studien mit Konsistenz-Problemen können zwei Studien in die Gruppe der ungenauen bzw. unsicheren Angaben bezüglich des Primären Endpunktes eingeteilt werden. Die in 3.3.3.1 und 3.3.3.6 genannten Studien von Zeymer et al. [136] und Montalescot et al. [75] waren beide in ihren Angaben unpräzise. Zeymer et al. definierten mehrere Endpunkte im Methodik-Teil, allerdings keinen definitiven Primären Endpunkt. In Diskussion und Abstract war dann jedoch von einem exakten Primären Endpunkt die Rede. Auch bei Montalescot et al. wurden in der Methodik fünf Primäre Endpunkte genannt, wohingegen in der Diskussion dann nur noch einer analysiert und interpretiert wurde.

Diese ungenauen und unsicheren Angaben legen eine Willkür der Ergebnispräsentation nahe. Dem Leser wird suggeriert, dass die Studie zu einem exakten Ergebnis kam, welches allerdings bei genauerer Betrachtung unpräzise ist. Es entsteht der Eindruck, dass sich die Autoren durch die Angabe mehrerer Endpunkte im Methodik-Teil die Wahl des

endgültigen Primären Endpunktes offenhielten. Indem erst nach Abschluss der Studie ein Primärer Endpunkt definiert wird, findet eine Beeinflussung der Studienergebnisse statt. Auch dieser Mangel an Präzision führt zu einem Validitätsverlust, welcher eine Interpretation strenggenommen unmöglich macht.

4.2.3 Widersprüchliche Angaben des Primären Endpunktes

Eine Studie (s. 3.3.3.4) enthielt widersprüchliche Angaben in Bezug auf den Primären Endpunkt. Die RCT von Iqbal et al. [59] benannte in ihrem Methodik-Teil keinen Primären Endpunkt, stattdessen verschiedene Angaben zu „longterm-“ und „in-hospital-outcomes“. Im Abstract und in der Diskussion waren zwar Teile dieser Angaben zu finden, allerdings ohne Bezug zum Outcome bzw. Endpunkt der Studie. Nur an einer Textstelle in der Diskussion wurde einmalig der Terminus „primary outcome of all-cause mortality“ benutzt, der teilweise die Angabe des „long-term-outcome“ bestätigte.

Streng genommen liegen hier widersprüchliche und nicht-übereinstimmende Angaben vor, die erneut eine willkürliche Ergebnispräsentation vermuten lassen. Wenn der Endpunkt nicht klar beschrieben ist, aber kein Risiko besteht, unzutreffende Schlussfolgerungen daraus abzuleiten, ist dieser Fehler der internen Konsistenz nicht schwerwiegend. Wenn in den verschiedenen Abschnitten allerdings verschiedene Angaben zu den Endpunkten gemacht werden, wie es in der oben genannten RCT der Fall war, besteht das Risiko einer Verwechslung. Damit sind diese Ergebnisse schwer interpretierbar und fraglich valide. Auch diese Art von Unpräzision birgt das Risiko vom Leser nicht erkannt zu werden, da zwar Ergebnisse präsentiert werden, diese jedoch bei gezielter Kontrolle nicht den Gütekriterien randomisierter klinischer Studien entsprechen.

Der beschriebene Qualitätsmangel und Transparenzverlust traten in dieser Untersuchung v.a. bei den Angaben zum Primären Endpunkt auf. Dies hat zur Folge, dass Ergebnisse präsentiert werden, die schwer zu interpretieren sind. Die interne Konsistenz und somit auch die Validität sind bei lückenhaften, unpräzisen und widersprüchlichen Angaben verringert. Eine Aussagekraft wird so geschmälert.

4.3 Interpretation der Ergebnisse

Die Datenlage über Berichte von Endpunkt-Untersuchungen von RCTs auf interne Konsistenz ist sehr spärlich, was darauf hindeutet, dass dieser Bereich bislang nicht im

Forschungsfokus steht. Dies zeigt eine Problematik auf: Studien, welche einen unmittelbaren Fortschritt oder Mehrwert versprechen, werden generell als wertvoller empfunden als der Nachweis eines systematischen Fehlers, dessen Vermeidung ebenfalls als Fortschritt bewertet werden kann.

Eher zu finden sind Studien, Reviews und Artikel über die Inkonsistenz von Endpunkt-Angaben in Studienprotokollen im Vergleich zu den publizierten Studien. Eine Studie von Chan et al. hat 102 Studien und 122 publizierte Artikel mit deren ursprünglichen Studienprotokollen verglichen und konnte dabei aufzeigen, dass zahlreiche Endpunkte bzw. Outcomes (bis zu 65%) unvollständig widergegeben oder verändert wurden [15]. Diese Inkonsistenz zwischen Studienprotokoll und publizierter Studie konnte ebenso in mehreren, ähnlichen Studien nachgewiesen werden. Dabei fiel auf, dass eine selektive Publikation von statistisch signifikanten Ergebnissen im Gegensatz zu nicht-signifikanten Ergebnissen gehäuft auftrat [15, 34, 95]. Rosati et al. konnten in ihrer Arbeit, einem Vergleich zwischen RCTs der Pädiatrie mit deren Registrierungsprotokollen, ähnliches erkennen. Die Arbeitsgruppe konnte zusätzlich feststellen, dass häufig der Primäre Endpunkt zum Sekundären Endpunkt herabgestuft und generell die Endpunkte missverständlich beschrieben wurden [97]. Obwohl also die Studienprotokolle vor Durchführung der Studie veröffentlicht wurden, liegt noch immer eine hohe Rate an fehlerhafter Berichterstattung vor. Eine andere Studie von Smyth et al. kontaktierte die Autoren und Hauptverantwortlichen jener Studien zur Aufklärung dieses Mangels, erhielt aber nur von ca. einem Drittel der Forscher eine Rückmeldung [109]. Entweder deutet dies auf eine mangelnde Wahrnehmung des Validitäts-Verlustes durch fehlende oder unvollständige Endpunkt-Angaben hin oder das Ergebnis wurde bewusst beeinflusst.

Das Weglassen oder die Veränderung eines Endpunktes ist generell zwar fehlerbehaftet und riskant, darf jedoch mit expliziter Begründung vollzogen werden. Die Änderung des Endpunktes schränkt die Validität einer Studie ein, weil es einen Grund gegeben haben muss, den berichteten Endpunkt gegenüber dem angekündigten Endpunkt zu verändern. Wie erheblich die entstehende Einschränkung ist, lässt sich leider kaum objektivieren.

Eine Erklärung könnte sein, dass die Autoren gezielt nur die positiven Ergebnisse publizierten. Möglicherweise gaben die Forscher und Editoren den statistisch

signifikanten Ergebnissen den Vorzug und vernachlässigten dabei unsichere bzw. nicht aussagekräftige Ergebnisse und Endpunkte.

Ein anderer Grund könnte sein, dass die Interventionsgruppe der Kontrollgruppe unterlegen war. Dadurch ließe sich durch die Studie kein Mehrwert durch eine neue Intervention feststellen.

Das Weglassen oder die lückenhafte Nennung von einem der Endpunkte könnte auch dadurch erklärt werden, dass einer der Endpunkte eine im Vergleich mit den anderen Endpunkten komplett entgegengesetzte Erkenntnisse lieferte und somit eine signifikante Aussage verhindert wird.

Eine andere Erklärung für die Konsistenz-Problematik ist die bereits genannte Fehlerquelle der Subgruppenanalysen. Viele der untersuchten Arbeiten dieser Dissertation waren Substudien von größeren RCTs. Knapp 78% der neun Studien mit fehlender Nennung eines Primären Endpunktes und immerhin 39,4% der 33 Studien mit fraglich konsistentem Primären Endpunkt waren Subgruppenanalysen. Das entspricht knapp der Hälfte (47,6%) aller 42 Fälle mit unklaren Endpunktangaben. Wie bereits genannt, bergen Subgruppenanalysen ein hohes Risiko von falsch-positiven Ergebnissen. Ein Verlust der internen Konsistenz klinischer Studien könnte also mit bereits bekannten Fehlerquellen wie der Subgruppenanalyse korrelieren.

Die abschließende Erkenntnis ist, dass die Fehlerquelle der internen Inkonsistenz wider Erwarten nicht leichter zu vermeiden ist als andere Fehlerquellen. Obwohl zur Einhaltung der internen Konsistenz „nur“ die gleichen Inhaltspunkte durchgängig in der gesamten Arbeit aufzuführen sind, gelingt dies in der Realität insbesondere bei der Nennung des Primären Endpunktes sehr selten. Die Vermeidung von Inkonsistenz hängt also von der Sorgfalt ab, mit der wissenschaftliche Arbeiten verfasst werden.

4.4 Verbindung zwischen Inkonsistenz und Signifikanz der Studienergebnisse

Eine Nebenuntersuchung auf eine mögliche Korrelation zwischen Inkonsistenz und Signifikanz der Studienergebnisse wurde durchgeführt. Fraglich konsistente und inkonsistente Studien bestätigten häufiger ihre Hypothese als konsistente Studien. Damit haben Studien, die in ihrer Aussagekraft und Verlässlichkeit geschmälert waren, öfter signifikante Ergebnisse präsentiert als konsistente Studien.

Es ist also sinnvoll Publikationen mit signifikantem Ergebnis auf ihre interne Konsistenz zu prüfen. Ein signifikantes Ergebnis einer Studie mit interner Konsistenz kann als wissenschaftlich fundierter angesehen werden als das Ergebnis einer RCT mit fraglicher oder fehlender interner Konsistenz.

4.5 Limitationen dieser Arbeit

Eine Schwachstelle dieser Arbeit ist, dass sie das Ergebnis eines einzelnen Untersuchers darstellt. Die ausgewählten RCTs zum Thema „Myokardinfarkt“ sollten durch mehrere unabhängige Untersucher mit Hilfe des „EbM - Scotland Yard“-Modells bearbeitet und die Ergebnisse anschließend miteinander verglichen werden. Nur dadurch können verlässliche und repräsentative Ergebnisse gewonnen werden.

Ein weiterer Punkt ist die mit 46 untersuchten Studien vergleichsweise kleine Fallzahl.

4.6 Ausblick

Aus den Erkenntnissen dieser Arbeit können mehrere Schlussfolgerungen gezogen werden. Die Berichterstattung klinischer Studien, in dieser Dissertation am Beispiel zum Thema Myokardinfarkt, sollte erheblich verbessert werden. Es sollte klargelegt werden, dass eine Studie, die Unklarheiten in Bezug auf den festgelegten Endpunkt aufweist, ihre eigene Aussagekraft reduziert. Vor Publikation sollten speziell die Angaben über den Primären Endpunkt überprüft werden, da hier die häufigste Ursache für Ungenauigkeiten und Widersprüche zu finden ist. Es sollte eine ausreichende interne Konsistenz für den Primären Endpunkt erreicht werden, da dieser ein Ausdruck der klinisch relevantesten Ergebnisse ist und gegen selektive Berichterstattung schützen soll [15].

Zur Sicherung der Validität und als Arbeitshilfe zur Erstellung von RCTs wurden das CONSORT-Statement und die CONSORT-Checklist entwickelt [104]. Dennoch zeigen diese Dissertation und eine Studie von Pearson et al. [85], dass noch weitere Arbeitshilfen oder Werkzeuge benötigt werden, um eine korrekte Berichterstattung zu gewährleisten. Pearson et al. schlagen z.B. ein Register samt Werkzeug vor, um Studien auf vollständige und präzise Outcomes zu untersuchen. Das „EbM - Scotland Yard“-Modell könnte als einfach anwendbares Werkzeug zur Überprüfung der internen Konsistenz einzelner Inhaltspunkte angewandt werden.

Ebenso sollten die Wahrnehmung und die Bedeutung kritischer Hinterfragung der eigenen Forschungsarbeit unter Mediziner*innen verbessert werden. Schon innerhalb der Ausbildung sollte die sachgemäße Interpretation und kritische Hinterfragung der Forschungsarbeit verbessert werden.

Zu überlegen wäre, eine Kontrollinstanz vor Veröffentlichung der Studienergebnisse zu etablieren, um Validität und Reliabilität der Ergebnisse zu garantieren. Ziel muss sein, dass Evidenzbasierte Medizin eines Tages tatsächlich ihren eigentlichen Sinn erfüllt und auf durchgehend reliablen und validen Ergebnissen basiert. Letztendlich ist sie der Schlüssel für eine sachgemäße und bestmögliche Therapie für die Patienten.

5 Zusammenfassung

Diese Dissertation befasst sich mit der internen Konsistenz randomisierter klinischer Studien (RCTs) beispielhaft am Thema „Myokardinfarkt“ (MI). Evidenz basierte Medizin (EbM) verbindet idealerweise die Intuition der Mediziner mit der aktuellsten Forschung und schafft somit eine patientenorientierte Wissenschaftlichkeit. Der Entscheidungsprozess der Mediziner wird allerdings eher durch Intuition und praktische Erfahrung als durch Berücksichtigung der Forschungsergebnisse beeinflusst. Ein Grund hierfür könnte sein, dass die Berichterstattung klinischer Studien häufig unzuverlässig und ungenau ist. RCTs und deren Meta-Analysen gelten in der EbM als Goldstandard der klinischen Forschung, es wird also in hohem Maße Zuverlässigkeit und Validität gefordert. Dazu trägt wesentlich auch die interne Konsistenz bei. Intern konsistent bedeutet, dass bestimmte Inhaltspunkte in allen Abschnitten der Studie gleich definiert und präsentiert werden. Das in dieser Dissertation angewandte „EbM - Scotland Yard“-Prüfschema untersucht auf einfach umzusetzende Weise die interne Konsistenz von RCTs.

Dabei werden im ersten Schritt die Inhaltspunkte Studienziel, Zielgruppe, Intervention und Primärer Endpunkt in den ausgewählten Abschnitten Einleitung, Methodik, Diskussion sowie Abstract aufgesucht und wortwörtlich in eine erste Auswertungstabelle kopiert. In einer zweiten Tabelle werden die Textstellen untereinander oder mit der Methodik verglichen. Sind die Textstellen identisch, wird ein „C“ für konsistent notiert. Sind sie fraglich übereinstimmend oder fehlt eine Angabe teilweise, wird ein „Q“ für fraglich konsistent notiert. Sind die Inhaltspunkte widersprüchlich bzw. in allen Abschnitten fehlend, wird ein „N“ für inkonsistent notiert. Diese Ergebnisse werden in einer dritten Ebene aufgeschlüsselt und deskriptiv erläutert.

Eine gefilterte und im Publikationszeitraum eingeschränkte Literaturrecherche auf PubMed zum Thema MI wurde durchgeführt und ergab 50 RCTs. Vier davon wurden aus verschiedenen Gründen ausgeschlossen. Von den übrigen 46 Studien waren laut „EbM - Scotland Yard“ nur vier Studien konsistent, 32 Studien waren in einem oder mehreren Inhaltspunkten fraglich konsistent, acht Studien waren inkonsistent und zwei Studien sowohl inkonsistent als auch fraglich konsistent. Die Angaben zu Studienziel, Zielgruppe und Intervention waren weitgehend konsistent, eine Ausnahme bildeten sechs fragliche Konsistenzen und eine Inkonsistenz. Grund dafür könnte sein, dass diese Angaben besonders präzise herausgearbeitet waren, da hierauf ein Großteil der Aufmerksamkeit

liegt. Die Konsistenz des Primären Endpunktes erwies sich als Hauptproblem. Bei allen 46 untersuchten Studien traten 33 Fälle von fraglicher Konsistenz und neun Fälle von Inkonsistenz bezüglich des Primären Endpunktes auf. Die Problematik einer fehlenden, offenen bzw. mehrdeutigen sowie einer widersprüchlichen Angabe führten zu einer eingeschränkten Verwertbarkeit der RCTs. Eine Willkür der Ergebnispräsentation wurde suggeriert, eine Validität war strenggenommen nicht mehr gegeben.

In einer Nebenuntersuchung wurde außerdem festgestellt, dass signifikante Ergebnisse nur bei Studien mit teilweise inkonsistenten und fraglich konsistenten Angaben berichtet wurden.

Gründe hierfür könnten u.a. eine selektive Berichterstattung positiver Ergebnisse, eine Unterlegenheit der Interventionsgruppe oder eine fehlende Sorgfalt in der Dokumentation der Studie sein. Die Forschung erfüllt häufig nicht die Aufgabe valide und reliable Ergebnisse zu präsentieren.

Schlussfolgerung dieser Arbeit ist, dass die Berichterstattung von RCTs verbessert werden muss. Vor allem die interne Konsistenz des Primären Endpunktes gilt es zu optimieren. Arbeitshilfen wie das CONSORT-Statement konnten die Berichterstattung zwar schon verbessern, andere Kontrollinstanzen werden jedoch noch benötigt. Vor Publikation könnten die Arbeiten beispielsweise mit dem „EbM - Scotland Yard“-Schema strenger auf ihre interne Konsistenz überprüft werden. Es wird dringend empfohlen konsistente Studieninhalte vorzulegen, da nicht unterschieden werden kann, ob fehlende Informationen auf Unachtsamkeit der Autoren oder auf eine Verzerrung der Ergebnisse zurückzuführen ist.

Diese Dissertation ist noch nicht übertragbar auf RCTs im Allgemeinen, da 46 Studien nicht ausreichend aussagekräftig sind. Sollte sich diese Erkenntnis über die Ungenauigkeit von RCTs allerdings weiter bestätigen, wäre ein großer Teil der Evidenzbasierten Medizin fraglich valide und sie somit in ihrer Aussagekraft erheblich eingeschränkt.

6 Literaturverzeichnis

1. Abbate, A., Kontos, M.C., Abouzaki, N.A., Melchior, R.D., Thomas, C., Van Tassell, B.W., Oddi, C., Carbone, S., Trankle, C.R., Roberts, C.S., Mueller, G.H., Gambill, M.L., Christopher, S., Markley, R., Vetrovec, G.W., Dinarello, C.A., and Biondi-Zoccai, G., Comparative safety of interleukin-1 blockade with anakinra in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (from the VCU-ART and VCU-ART2 pilot studies). *The American Journal of Cardiology* 115: 288-292 (2015).
2. Achenbach, S., Szardien, S., Zeymer, U., Gielen, S., and Hamm, C., Kommentar zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Therapie des akuten Koronarsyndroms ohne persistierende ST-Streckenhebung. *Der Kardiologe* 6: 283-301 (2012).
3. Adlbrecht, C., Huber, K., Reynolds, H.R., Carvalho, A.C., Džavík, V., Steg, P.G., Liu, L., Marino, P., Pearte, C.A., Rankin, J.M., White, H.D., Lamas, G.A., and Hochman, J.S., Effects of timing, location and definition of reinfarction on mortality in patients with totally occluded infarct related arteries late after myocardial infarction. *International Journal of Cardiology* 174: 90-95 (2014).
4. Araszkiwicz, A., Grygier, M., Pyda, M., Rajewska, J., Michalak, M., Lesiak, M., and Grajek, S., Postconditioning reduces enzymatic infarct size and improves microvascular reperfusion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Cardiology* 129: 250-257 (2014).
5. Assmann, S.F., Pocock, S.J., Enos, L.E., and Kasten, L.E., Subgroup analysis and other (mis)uses of baseline data in clinical trials. *Lancet* (London, England) 355: 1064-1069 (2000).
6. Atar, D., Arheden, H., Berdeaux, A., Bonnet, J.-L., Carlsson, M., Clemmensen, P., Cuvier, V., Danchin, N., Dubois-Randé, J.-L., Engblom, H., Erlinge, D., Firat, H., Halvorsen, S., Hansen, H.S., Hauke, W., Heiberg, E., Koul, S., Larsen, A.-I., Le Corvoisier, P., Nordrehaug, J.E., Paganelli, F., Pruss, R.M., Rousseau, H., Schaller, S., Sonou, G., Tuseth, V., Veys, J., Vicaut, E., and Jensen, S.E., Effect of intravenous TRO40303 as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation myocardial infarction: MITOCARE study results. *European Heart Journal* 36: 112-119 (2015).
7. Balasubramanian, S.P., Wiener, M., Alshameeri, Z., Tiruvoipati, R., Elbourne, D., and Reed, M.W., Standards of reporting of randomized controlled trials in general surgery: can we do better? *Annals of Surgery* 244: 663-667 (2006).
8. Bangalore, S., Bhatt, D.L., Steg, P.G., Weber, M.A., Boden, W.E., Hamm, C.W., Montalescot, G., Hsu, A., Fox, K.A.A., and Lincoff, A.M., β -blockers and cardiovascular events in patients with and without myocardial infarction: post hoc analysis from the CHARISMA trial. *Circulation. Cardiovascular Quality and Outcomes* 7: 872-881 (2014).
9. Bath, F.J., Owen, V.E., and Bath, P.M., Quality of full and final publications reporting acute stroke trials: a systematic review. *Stroke* 29: 2203-2210 (1998).
10. Bauer, K., Porzolt, F., and Henne-Bruns, D., Validity of the MAGIC study: sufficient for recommendations? *Hepato-Gastroenterology* 60: 1822-1824 (2013).
11. Bergold, M., Strametz, R., Weinbrenner, S., Khan, K.S., Zamora, J., Moll, P., and Weberschock, T., Evidenzbasierte Medizin online zum ärztlichen Berufsstart– eine

- randomisiert-kontrollierte Studie. Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen 107: 36-43 (2013).
12. Berwanger, O., Ribeiro, R.A., Finkelsztejn, A., Watanabe, M., Suzumura, E.A., Duncan, B.B., Devereaux, P.J., and Cook, D., The quality of reporting of trial abstracts is suboptimal: Survey of major general medical journals. Journal of Clinical Epidemiology 62: 387-392 (2009).
 13. Black, W., <http://www.jameslindlibrary.org/black-w-1788/> (03.09.2018).
 14. Bolognese, L., Changing patterns of ST elevation myocardial infarction epidemiology. American heart journal 160: S1-S3 (2010).
 15. Chan, A.-W., Hróbjartsson, A., Haahr, M.T., Gøtzsche, P.C., and Altman, D.G., Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. JAMA 291: 2457-2465 (2004).
 16. Chan, A.-W., Kroleza-Jerici, K., Schmid, I., and Altman, D.G., Outcome reporting bias in randomized trials funded by the Canadian Institutes of Health Research. CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne 171: 735-740 (2004).
 17. Chan, K.B.Y., Man-Son-Hing, M., Molnar, F.J., and Laupacis, A., How well is the clinical importance of study results reported? An assessment of randomized controlled trials. CMAJ: Canadian Medical Association Journal 165: 1197-1202 (2001).
 18. Cochrane-Glossar, <http://community-archive.cochrane.org/glossary/5#term121> (03.09.2018).
 19. Cochrane-Glossar | Cochrane Deutschland, <https://www.cochrane.de/de/cochrane-glossar> (03.09.2018).
 20. Cochrane | Trusted evidence. Informed decisions. Better health, <http://www.cochrane.org/> (03.09.2018).
 21. Cochrane, A.L., Effectiveness and Efficiency: Random Reflections on Health Services. Public Health 87: 149 (1973).
 22. Consort Statement, <http://www.consort-statement.org/> (27.09.2016).
 23. Cortina, J.M., What is coefficient alpha? An examination of theory and applications. Journal of Applied Psychology 78: 98-104 (1993).
 24. Cunningham, D., Allum, W.H., Stenning, S.P., Thompson, J.N., Van de Velde, C.J.H., Nicolson, M., Scarffe, J.H., Lofts, F.J., Falk, S.J., Iveson, T.J., Smith, D.B., Langley, R.E., Verma, M., Weeden, S., Chua, Y.J., and Magic Trial Participants, n., Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. The New England Journal of Medicine 355: 11-20 (2006).
 25. Dawber, T.R., Meadors, G.F., and Moore, F.E., Epidemiological Approaches to Heart Disease: The Framingham Study. American Journal of Public Health and the Nations Health 41: 279-286 (1951).
 26. Deutscher Herzbericht 2015, <https://www.herzstiftung.de/pdf/presse/herzbericht-2015-dgk-pm-1.pdf> (03.09.2018).
 27. Deutsches Ärzteblatt: Archiv "Evidenzbasierte Medizin: In der Versorgung angekommen, aber noch nicht heimisch", <http://www.aerzteblatt.de/pdf.asp?id=162409> (03.09.2018).
 28. Deutsches Ärzteblatt: Weiterbildung: Plädoyer für die evidenzbasierte Medizin, <http://www.aerzteblatt.de/archiv/127433> (03.09.2018).

29. Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V, <http://www.ebm-netzwerk.de/> (03.09.2018).
30. Di Lorenzo, E., Sauro, R., Varricchio, A., Capasso, M., Lanzillo, T., Manganelli, F., Carbone, G., Lanni, F., Pagliuca, M.R., Stanco, G., Rosato, G., Suryapranata, H., and De Luca, G., Randomized comparison of everolimus-eluting stents and sirolimus-eluting stents in patients with ST elevation myocardial infarction: RACES-MI trial. *JACC. Cardiovascular interventions* 7: 849-856 (2014).
31. Dickersin, K. and Rennie, D., Registering clinical trials. *JAMA* 290: 516-523 (2003).
32. Dodd, S., White, I.R., and Williamson, P., Nonadherence to treatment protocol in published randomised controlled trials: a review. *Trials* 13: 84 (2012).
33. Dulai, S.K., Slobogean, B.L.T., Beauchamp, R.D., and Mulpuri, K., A quality assessment of randomized clinical trials in pediatric orthopaedics. *Journal of Pediatric Orthopedics* 27: 573-581 (2007).
34. Dwan, K., Altman, D.G., Arnaiz, J.A., Bloom, J., Chan, A.-W., Cronin, E., Decullier, E., Easterbrook, P.J., Von Elm, E., Gamble, C., Gherzi, D., Ioannidis, J.P.A., Simes, J., and Williamson, P.R., Systematic review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias. *PloS One* 3: e3081 (2008).
35. Eisenberg, M.J., Grandi, S.M., Gervais, A., O'Loughlin, J., Paradis, G., Rinfret, S., Sarrafzadegan, N., Sharma, S., Lauzon, C., Yadav, R., Pilote, L., and Investigators, Z., Bupropion for smoking cessation in patients hospitalized with acute myocardial infarction: a randomized, placebo-controlled trial. *Journal of the American College of Cardiology* 61: 524-532 (2013).
36. Fernández-Rodríguez, D., Regueiro, A., Brugaletta, S., Martín-Yuste, V., Masotti, M., Cequier, A., Iñíguez, A., Serra, A., Hernández-Antolín, R., Mainar, V., Valgimigli, M., Tsepili, M., den Heijer, P., Bethencourt, A., Vázquez, N., Serruys, P.W., Sabaté, M., and investigators, E., Optimization in stent implantation by manual thrombus aspiration in ST-segment-elevation myocardial infarction: findings from the EXAMINATION trial. *Circulation. Cardiovascular Interventions* 7: 294-300 (2014).
37. Fuernau, G., Pöss, J., Denks, D., Desch, S., Heine, G.H., Eitel, I., Seiler, S., de Waha, S., Ewen, S., Link, A., Schuler, G., Adams, V., Böhm, M., and Thiele, H., Fibroblast growth factor 23 in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: a biomarker substudy of the Intraaortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock II (IABP-SHOCK II) trial. *Critical Care (London, England)* 18: 713 (2014).
38. Gatzoulis, K.A., Tsiachris, D., Arsenos, P., Dilaveris, P., Sideris, S., Simantirakis, E., Efremidis, M., Dages, N., Korantzopoulos, P., Fragkakis, N., Letsas, K., Flevari, P., Vasilikos, V., Sideris, A., Iliodromitis, E., Goudevenos, I., Lekakis, I., Vardas, P., Kallikazaros, I., and Stefanadis, C., Post myocardial infarction risk stratification for sudden cardiac death in patients with preserved ejection fraction: PRESERVE-EF study design. *Hellenic journal of cardiology: HJC = Hellēnikē kardiologikē epitheōrēsē* 55: 361-368 (2014).
39. General Assembly of the World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *Journal of the American College of Dentists* 81: 14-18 (2014).
40. Gerber, Y., Weston, S.A., Jiang, R., and Roger, V.L., The Changing Epidemiology of Myocardial Infarction in Olmsted County, Minnesota, 1995-2012. *The American Journal of Medicine* 128: 144-151 (2015).
41. Giugliano, R.P., Ruff, C.T., Rost, N.S., Silverman, S., Wiviott, S.D., Lowe, C., Deenadayalu, N., Murphy, S.A., Grip, L.T., Betcher, J.M., Duggal, A., Dave, J., Shi,

- M., Mercuri, M., Antman, E.M., Braunwald, E., and Investigators, E.A.-T., Cerebrovascular events in 21 105 patients with atrial fibrillation randomized to edoxaban versus warfarin: Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation* 45: 2372-2378 (2014).
42. Gößwald, A., Schienkiewitz, A., Nowossadeck, E., and Busch, M.A., Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 56: 650-655 (2013).
 43. Gøtzsche, P.C., [Are relative risks and odds ratios in abstracts believable? Secondary publication]. *Ugeskrift for Laeger* 168: 2678-2680 (2006).
 44. Gravel, J., Opatrny, L., and Shapiro, S., The intention-to-treat approach in randomized controlled trials: are authors saying what they do and doing what they say? *Clinical Trials (London, England)* 4: 350-356 (2007).
 45. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI): Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Journal* 1: 397-402 (1986).
 46. Guerchicoff, A., Brener, S.J., Maehara, A., Witzenbichler, B., Fahy, M., Xu, K., Gersh, B.J., Mehran, R., Gibson, C.M., and Stone, G.W., Impact of delay to reperfusion on reperfusion success, infarct size, and clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: the INFUSE-AMI Trial (INFUSE-Anterior Myocardial Infarction). *JACC. Cardiovascular interventions* 7: 733-740 (2014).
 47. Hahn, S., Williamson, P.R., Hutton, J.L., Garner, P., and Flynn, E.V., Assessing the potential for bias in meta-analysis due to selective reporting of subgroup analyses within studies. *Statistics in Medicine* 19: 3325-3336 (2000).
 48. Harris, A.H.S., Standard, S., Brunning, J.L., Casey, S.L., Goldberg, J.H., Oliver, L., Ito, K., and Marshall, J.M., The accuracy of abstracts in psychology journals. *The Journal of Psychology* 136: 141-148 (2002).
 49. Herkner, H. and Müllner, M., *Erfolgreich wissenschaftlich arbeiten in der Klinik*. 3 ed.: SpringerWienNewYork.
 50. Herold, G., *Innere Medizin: eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. 2011, S. 239 - 250.
 51. Herzinfarkt - Google-Suche, https://www.google.de/?gws_rd=ssl#q=herzinfarkt (05.02.2017).
 52. Hibbert, B., Hayley, B., Beanlands, R.S., Le May, M., Davies, R., So, D., Marquis, J.-F., Labinaz, M., Froeschl, M., O'Brien, E.R., Burwash, I.G., Wells, G.A., Pourdjabbar, A., Simard, T., Atkins, H., and Glover, C., Granulocyte colony-stimulating factor therapy for stem cell mobilization following anterior wall myocardial infarction: the CAPITAL STEM MI randomized trial. *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 186: E427-434 (2014).
 53. Hoogeveen, E.K., Geleijnse, J.M., Kromhout, D., Stijnen, T., Gemen, E.F., Kusters, R., and Giltay, E.J., Effect of omega-3 fatty acids on kidney function after myocardial infarction: the Alpha Omega Trial. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 9: 1676-1683 (2014).
 54. Husebye, T., Eritsland, J., Arnesen, H., Bjørnerheim, R., Mangschau, A., Seljeflot, I., and Andersen, G.Ø., Association of interleukin 8 and myocardial recovery in

- patients with ST-elevation myocardial infarction complicated by acute heart failure. *PloS One* 9: e112359 (2014).
55. Husebye, T., Eritsland, J., Müller, C., Sandvik, L., Arnesen, H., Seljeflot, I., Mangschau, A., Bjørnerheim, R., and Andersen, G.Ø., Levosimendan in acute heart failure following primary percutaneous coronary intervention-treated acute ST-elevation myocardial infarction. Results from the LEAF trial: a randomized, placebo-controlled study. *European Journal of Heart Failure* 15: 565-572 (2013).
 56. ICMJE Recommendations ("The Uniform Requirements"), <http://www.icmje.org/about-icmje/faqs/icmje-recommendations/> (03.09.2018).
 57. Informationsbroschüre Universität Ulm, http://fakultaet.medizin.uni-ulm.de/fileadmin/Studiengaenge/Humanmedizin/Informationsbroschuere_HM_W_S1415_web.pdf (03.09.2018).
 58. Iqbal, J., Fay, R., Adlam, D., Squire, I., Parviz, Y., Gunn, J., Pitt, B., and Zannad, F., Effect of eplerenone in percutaneous coronary intervention-treated post-myocardial infarction patients with left ventricular systolic dysfunction: a subanalysis of the EPHESUS trial. *European Journal of Heart Failure* 16: 685-691 (2014).
 59. Iqbal, M.B., Ilsley, C., Kabir, T., Smith, R., Lane, R., Mason, M., Clifford, P., Crake, T., Firoozi, S., Kalra, S., Knight, C., Lim, P., Malik, I.S., Mathur, A., Meier, P., Rakhit, R.D., Redwood, S., Whitbread, M., Bromage, D., Rathod, K., MacCarthy, P., Dalby, M., and London Heart Attack Centre Group, I., Culprit vessel versus multivessel intervention at the time of primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction and multivessel disease: real-world analysis of 3984 patients in London. *Circulation. Cardiovascular Quality and Outcomes* 7: 936-943 (2014).
 60. Izawa, A., Kashima, Y., Miura, T., Ebisawa, S., Kitabayashi, H., Yamamoto, H., Sakurai, S., Kagoshima, M., Tomita, T., Miyashita, Y., Koyama, J., Ikeda, U., and Investigators, A.-A., Assessment of lipophilic vs. hydrophilic statin therapy in acute myocardial infarction – ALPS-AMI study. *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society* 79: 161-168 (2015).
 61. Jones, D.A., Pellaton, C., Velmurugan, S., Rathod, K.S., Andiapen, M., Antoniou, S., van Eijl, S., Webb, A.J., Westwood, M.A., Parmar, M.K., Mathur, A., and Ahluwalia, A., Randomized phase 2 trial of intracoronary nitrite during acute myocardial infarction. *Circulation Research* 116: 437-447 (2015).
 62. Jones, W.S., Clare, R.M., Chiswell, K., Perera, D., French, J.K., Kumar, A.S., Blaxill, J., Pijls, N., Mills, J., Ohman, E.M., and Patel, M.R., The impact of processes of care on myocardial infarct size in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: observations from the CRISP-AMI trial. *Clinical Cardiology* 38: 25-31 (2015).
 63. Kaplan, R.M. and Irvin, V.L., Likelihood of Null Effects of Large NHLBI Clinical Trials Has Increased over Time. *PloS One* 10: e0132382 (2015).
 64. Ko, D.T., Austin, P.C., Tu, J.V., Lee, D.S., Yun, L., and Alter, D.A., Relationship between care gaps and projected life expectancy after acute myocardial infarction. *Circulation. Cardiovascular Quality and Outcomes* 7: 581-588 (2014).
 65. Laake, K., Myhre, P., Nordby, L.M., Seljeflot, I., Abdelnoor, M., Smith, P., Tveit, A., Arnesen, H., and Solheim, S., Effects of ω 3 supplementation in elderly patients with acute myocardial infarction: design of a prospective randomized placebo controlled study. *BMC geriatrics* 14: 74 (2014).

66. Lagerqvist, B., Fröbert, O., Olivecrona, G.K., Gudnason, T., Maeng, M., Alström, P., Andersson, J., Calais, F., Carlsson, J., Collste, O., Götzberg, M., Hårdhammar, P., Ioanes, D., Kallryd, A., Linder, R., Lundin, A., Odenstedt, J., Omerovic, E., Puskas, V., Tödt, T., Zelleröth, E., Östlund, O., and James, S.K., Outcomes 1 year after thrombus aspiration for myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine* 371: 1111-1120 (2014).
67. Layland, J., Oldroyd, K.G., Curzen, N., Sood, A., Balachandran, K., Das, R., Junejo, S., Ahmed, N., Lee, M.M.Y., Shaukat, A., O'Donnell, A., Nam, J., Briggs, A., Henderson, R., McConnachie, A., Berry, C., and investigators, F.N., Fractional flow reserve vs. angiography in guiding management to optimize outcomes in non-ST-segment elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation FAMOUS-NSTEMI randomized trial. *European Heart Journal* 36: 100-111 (2015).
68. Lincoff, A.M., Roe, M., Aylward, P., Galla, J., Rynkiewicz, A., Guetta, V., Zelizko, M., Kleiman, N., White, H., McErlan, E., Erlinge, D., Laine, M., Dos Santos Ferreira, J.M., Goodman, S., Mehta, S., Atar, D., Suryapranata, H., Jensen, S.E., Forster, T., Fernandez-Ortiz, A., Schoors, D., Radke, P., Belli, G., Brennan, D., Bell, G., Krucoff, M., and Investigators, P.A., Inhibition of delta-protein kinase C by delcasertib as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention for acute anterior ST-segment elevation myocardial infarction: results of the PROTECTION AMI Randomized Controlled Trial. *European Heart Journal* 35: 2516-2523 (2014).
69. Lind, J (1753), <http://www.jameslindlibrary.org/lind-j-1753/> (03.09.2018).
70. Löwel, H., Meisinger, C., Heier, M., and Hörmann, A., The population-based acute myocardial infarction (AMI) registry of the MONICA/KORA study region of Augsburg. *Gesundheitswesen (Bundesverband Der Ärzte Des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany))* 67 Suppl 1: S31-37 (2005).
71. Luo, Y., Wang, X., Ye, Z., Lai, Y., Yao, Y., Li, J., and Liu, X., Remedial hydration reduces the incidence of contrast-induced nephropathy and short-term adverse events in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a single-center, randomized trial. *Internal Medicine (Tokyo, Japan)* 53: 2265-2272 (2014).
72. Mateos, A., García-Lunar, I., García-Ruiz, J.M., Pizarro, G., Fernández-Jiménez, R., Huertas, P., García-Álvarez, A., Fernández-Friera, L., Bravo, J., Flores-Arias, J., Barreiro, M.V., Chayán-Zas, L., Corral, E., Fuster, V., Sánchez-Brunete, V., Ibáñez, B., and Investigators, M.-C., Efficacy and safety of out-of-hospital intravenous metoprolol administration in anterior ST-segment elevation acute myocardial infarction: insights from the METOCARD-CNIC trial. *Annals of Emergency Medicine* 65: 318-324 (2015).
73. Mendis, S., Thygesen, K., Kuulasmaa, K., Giampaoli, S., Mähönen, M., Ngu Blackett, K., Lisheng, L., and Writing group on behalf of the participating experts of the, W.H.O.c.f.r.o.W.H.O.d.o.m.i., World Health Organization definition of myocardial infarction: 2008-09 revision. *International Journal of Epidemiology* 40: 139-146 (2011).
74. Moher, D., Jones, A., Lepage, L., and Group, C., Use of the CONSORT statement and quality of reports of randomized trials: a comparative before-and-after evaluation. *JAMA* 285: 1992-1995 (2001).
75. Montalescot, G., Pitt, B., Lopez de Sa, E., Hamm, C.W., Flather, M., Verheugt, F., Shi, H., Turgonyi, E., Orri, M., Vincent, J., Zannad, F., Investigators, R., and Investigators, R., Early eplerenone treatment in patients with acute ST-elevation

- myocardial infarction without heart failure: the Randomized Double-Blind Reminder Study. *European Heart Journal* 35: 2295-2302 (2014).
76. Montalescot, G., van 't Hof, A.W., Lapostolle, F., Silvain, J., Lassen, J.F., Bolognese, L., Cantor, W.J., Cequier, A., Chettibi, M., Goodman, S.G., Hammett, C.J., Huber, K., Janzon, M., Merkely, B., Storey, R.F., Zeymer, U., Stibbe, O., Ecollan, P., Heutz, W.M.J.M., Swahn, E., Collet, J.-P., Willems, F.F., Baradat, C., Licour, M., Tsatsaris, A., Vicaute, E., Hamm, C.W., and Investigators, A., Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine* 371: 1016-1027 (2014).
 77. Montané, E., Vallano, A., Vidal, X., Aguilera, C., and Laporte, J.-R., Reporting randomised clinical trials of analgesics after traumatic or orthopaedic surgery is inadequate: a systematic review. *BMC clinical pharmacology* 10: 2 (2010).
 78. Montori, V.M., Devereaux, P.J., Adhikari, N.K.J., Burns, K.E.A., Eggert, C.H., Briel, M., Lacchetti, C., Leung, T.W., Darling, E., Bryant, D.M., Bucher, H.C., Schünemann, H.J., Meade, M.O., Cook, D.J., Erwin, P.J., Sood, A., Sood, R., Lo, B., Thompson, C.A., Zhou, Q., Mills, E., and Guyatt, G.H., Randomized trials stopped early for benefit: a systematic review. *JAMA* 294: 2203-2209 (2005).
 79. Myocardial infarction - PubMed - NCBI, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=myocardial+infarction> (03.09.2018).
 80. Myokardinfarkt - Google-Suche, https://www.google.de/search?source=hp&q=myokardinfarkt&oq=myokardin&gs_l=psy-ab.1.0.0i131k1j0l9.2004.4780.0.5841.11.10.1.0.0.0.85.630.10.10.0....0...1.1.64.psy-ab..0.11.637...0i10k1.0.q5x7XZeZt4c (27.09.2017).
 81. Nadeau, S.E., Rose, D.K., Dobkin, B., Wu, S.S., Dai, Y.E., Schofield, R., Duncan, P.W., and Team, L.I., Likelihood of myocardial infarction during stroke rehabilitation preceded by cardiovascular screening and an exercise tolerance test: the Locomotor Experience Applied Post-Stroke (LEAPS) trial. *International Journal of Stroke: Official Journal of the International Stroke Society* 9: 1097-1104 (2014).
 82. Nagel, M., ICCT - The Internal Consistency of Clinical Trials - Über die inhaltliche Konsistenz randomisierter klinischer Studien. 2011, Universität Ulm.
 83. NCBI - Our Mission, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/home/about/mission.shtml> (03.09.2018).
 84. Ovid: Search Form, <http://ovidsp.tx.ovid.com/sp-3.23.1b/ovidweb.cgi> (05.02.2017).
 85. Pearson, M. and Peters, J., Outcome reporting bias in evaluations of public health interventions: evidence of impact and the potential role of a study register. *Journal of Epidemiology and Community Health* 66: 286-289 (2012).
 86. Pitkin, R.M., Branagan, M.A., and Burmeister, L.F., Accuracy of data in abstracts of published research articles. *JAMA* 281: 1110-1111 (1999).
 87. Pitt, B., Remme, W., Zannad, F., Neaton, J., Martinez, F., Roniker, B., Bittman, R., Hurley, S., Kleiman, J., Gatlin, M., Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure, E., and Survival Study, I., Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine* 348: 1309-1321 (2003).
 88. Pizarro, G., Fernández-Friera, L., Fuster, V., Fernández-Jiménez, R., García-Ruiz, J.M., García-Álvarez, A., Mateos, A., Barreiro, M.V., Escalera, N., Rodríguez, M.D.,

- de Miguel, A., García-Lunar, I., Parra-Fuertes, J.J., Sánchez-González, J., Pardillos, L., Nieto, B., Jiménez, A., Abejón, R., Bastante, T., Martínez de Vega, V., Cabrera, J.A., López-Melgar, B., Guzman, G., García-Prieto, J., Mirelis, J.G., Zamorano, J.L., Albarrán, A., Goicolea, J., Escaned, J., Pocock, S., Iñiguez, A., Fernández-Ortiz, A., Sánchez-Brunete, V., Macaya, C., and Ibanez, B., Long-term benefit of early pre-reperfusion metoprolol administration in patients with acute myocardial infarction: results from the METOCARD-CNIC trial (Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction). *Journal of the American College of Cardiology* 63: 2356-2362 (2014).
89. Pocock, S. and White, I., Trials stopped early: too good to be true? *Lancet* (London, England) 353: 943-944 (1999).
 90. Pocock, S.J., Hughes, M.D., and Lee, R.J., Statistical Problems in the Reporting of Clinical Trials. *New England Journal of Medicine* 317: 426-432 (1987).
 91. Porta, N., Bonet, C., and Cobo, E., Discordance between reported intention-to-treat and per protocol analyses. *Journal of Clinical Epidemiology* 60: 663-669 (2007).
 92. Porzsolt, F., Grundlagen der Klinischen Ökonomik. 1 ed. PVS Schriftenreihe. Vol. 11. 2011, Berlin: Schriftenreihe Verband der Privatärztlichen Verrechnungsstellen.
 93. Räber, L., Kelbæk, H., Ostojic, M., Ostojic, M., Baumbach, A., Heg, D., Tüller, D., von Birgelen, C., Roffi, M., Moschovitis, A., Khattab, A.A., Wenaweser, P., Bonvini, R., Pedrazzini, G., Kornowski, R., Weber, K., Trelle, S., Lüscher, T.F., Taniwaki, M., Matter, C.M., Meier, B., Jüni, P., Windecker, S., and Investigators, C.A.T., Effect of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer vs bare-metal stents on cardiovascular events among patients with acute myocardial infarction: the COMFORTABLE AMI randomized trial. *JAMA* 308: 777-787 (2012).
 94. Räber, L., Kelbæk, H., Taniwaki, M., Ostojic, M., Heg, D., Baumbach, A., von Birgelen, C., Roffi, M., Tüller, D., Engstrøm, T., Moschovitis, A., Pedrazzini, G., Wenaweser, P., Kornowski, R., Weber, K., Lüscher, T.F., Matter, C.M., Meier, B., Jüni, P., Windecker, S., and Investigators, C.A.T., Biolimus-eluting stents with biodegradable polymer versus bare-metal stents in acute myocardial infarction: two-year clinical results of the COMFORTABLE AMI trial. *Circulation. Cardiovascular Interventions* 7: 355-364 (2014).
 95. Redmond, S., von Elm, E., Blümle, A., Gengler, M., Gsponer, T., and Egger, M., Cohort study of trials submitted to ethics committee identified discrepant reporting of outcomes in publications. *Journal of Clinical Epidemiology* 66: 1367-1375 (2013).
 96. Roest, A.M., de Jonge, P., Williams, C.D., de Vries, Y.A., Schoevers, R.A., and Turner, E.H., Reporting Bias in Clinical Trials Investigating the Efficacy of Second-Generation Antidepressants in the Treatment of Anxiety Disorders: A Report of 2 Meta-analyses. *JAMA psychiatry* 72: 500-510 (2015).
 97. Rosati, P., Porzsolt, F., Ricciotti, G., Testa, G., Inglese, R., Giustini, F., Fiscarelli, E., Zazza, M., Carlino, C., Balassone, V., Fiorito, R., and D'Amico, R., Major discrepancies between what clinical trial registries record and paediatric randomised controlled trials publish. *Trials* 17: (2016).
 98. Roubille, F., Mewton, N., Elbaz, M., Roth, O., Prunier, F., Cung, T.T., Piot, C., Roncalli, J., Rioufol, G., Bonnefoy-Cudraz, E., Wiedemann, J.Y., Furber, A., Jacquemin, L., Willoteaux, S., Abi-Khallil, W., Sanchez, I., Finet, G., Sibellas, F., Ranc, S., Boussaha, I., Croisille, P., and Ovize, M., No post-conditioning in the

- human heart with thrombolysis in myocardial infarction flow 2-3 on admission. European Heart Journal 35: 1675-1682 (2014).
99. Rudd, N., Subiakto, I., Asrar Ul Haq, M., Mutha, V., and Van Gaal, W.J., Use of ivabradine and atorvastatin in emergent orthopedic lower limb surgery and computed tomography coronary plaque imaging and novel biomarkers of cardiovascular stress and lipid metabolism for the study and prevention of perioperative myocardial infarction: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 15: 352 (2014).
 100. S3-Leitlinie Magenkarzinom, https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Magenkarzinom/S3-Magenkarzinom-OL-Langversion.pdf (03.09.2018).
 101. Sackett, D.L., Rosenberg, W.M., Gray, J.A., Haynes, R.B., and Richardson, W.S., Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ : British Medical Journal* 312: 71-72 (1996).
 102. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group, Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Journal The Lancet* 344: 1383-1389 (1994).
 103. Schiffner, R., Schiffner-Rohe, J., Gerstenhauer, M., Hofstädter, F., Landthaler, M., and Stolz, W., Differences in efficacy between intention-to-treat and per-protocol analyses for patients with psoriasis vulgaris and atopic dermatitis: clinical and pharmacoeconomic implications. *The British Journal of Dermatology* 144: 1154-1160 (2001).
 104. Schulz, K.F., Altman, D.G., and Moher, D., CONSORT 2010 Statement: Updated Guidelines for Reporting Parallel Group Randomised Trials. *BMC medicine* 8: 18 (2010).
 105. Schulz, S., Richardt, G., Laugwitz, K.-L., Morath, T., Neudecker, J., Hoppmann, P., Mehran, R., Gershlick, A.H., Tölg, R., Anette Fiedler, K., Abdel-Wahab, M., Kufner, S., Schneider, S., Schunkert, H., Ibrahim, T., Mehilli, J., Kastrati, A., and Bavarian Reperfusion Alternatives Evaluation, I., Prasugrel plus bivalirudin vs. clopidogrel plus heparin in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *European Heart Journal* 35: 2285-2294 (2014).
 106. Simes, R.J., Publication bias: the case for an international registry of clinical trials. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 4: 1529-1541 (1986).
 107. Sinnaeve, P.R., Armstrong, P.W., Gershlick, A.H., Goldstein, P., Wilcox, R., Lambert, Y., Danays, T., Soulat, L., Halvorsen, S., Ortiz, F.R., Vandenberghe, K., Regelin, A., Bluhmki, E., Bogaerts, K., Van de Werf, F., and investigators, S., ST-segment-elevation myocardial infarction patients randomized to a pharmaco-invasive strategy or primary percutaneous coronary intervention: Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction (STREAM) 1-year mortality follow-up. *Circulation* 130: 1139-1145 (2014).
 108. Sinnecker, D., Huster, K.M., Müller, A., Dommasch, M., Hapfelmeier, A., Gebhardt, J., Hnatkova, K., Laugwitz, K.-L., Malik, M., Barthel, P., and Schmidt, G., Sex differences in the non-invasive risk stratification and prognosis after myocardial infarction. *Journal of Electrocardiology* 47: 874-880 (2014).
 109. Smyth, R.M.D., Kirkham, J.J., Jacoby, A., Altman, D.G., Gamble, C., and Williamson, P.R., Frequency and reasons for outcome reporting bias in clinical trials: interviews with trialists. *BMJ (Clinical research ed.)* 342: c7153 (2011).

110. Sonnino, C., Christopher, S., Oddi, C., Toldo, S., Falcao, R.A., Melchior, R.D., Mueller, G.H., Abouzaki, N.A., Varma, A., Gambill, M.L., Van Tassell, B.W., Dinarello, C.A., and Abbate, A., Leukocyte activity in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction treated with anakinra. *Molecular Medicine* (Cambridge, Mass.) 20: 486-489 (2014).
111. Statistisches Bundesamt - Die 10 häufigsten Todesursachen insgesamt, <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/SterbefaelleInsgesamt.html>
112. Steg, P.G., van 't Hof, A., Hamm, C.W., Clemmensen, P., Lapostolle, F., Coste, P., Ten Berg, J., Van Grunsven, P., Eggink, G.J., Nibbe, L., Zeymer, U., Campo dell'Orto, M., Nef, H., Steinmetz, J., Soulat, L., Huber, K., Deliargyris, E.N., Bernstein, D., Schuette, D., Prats, J., Clayton, T., Pocock, S., Hamon, M., Goldstein, P., and Investigators, E., Bivalirudin started during emergency transport for primary PCI. *The New England journal of medicine* 369: 2207-2217 (2013).
113. Stone, G.W., Maehara, A., Witzenbichler, B., Godlewski, J., Parise, H., Dambrink, J.-H.E., Ochala, A., Carlton, T.W., Cristea, E., Wolff, S.D., Brener, S.J., Chowdhary, S., El-Omar, M., Neunteufl, T., Metzger, D.C., Karwoski, T., Dizon, J.M., Mehran, R., Gibson, C.M., and Investigators, f.t.l.-A.M.I., Intracoronary Abciximab and Aspiration Thrombectomy in Patients With Large Anterior Myocardial Infarction: The INFUSE-AMI Randomized Trial. *JAMA* 307: 1817-1826 (2012).
114. Stone, S.G., Serrao, G.W., Mehran, R., Tomey, M.I., Witzenbichler, B., Guagliumi, G., Peruga, J.Z., Brodie, B.R., Dudek, D., Möckel, M., Brener, S.J., Dangas, G., and Stone, G.W., Incidence, predictors, and implications of reinfarction after primary percutaneous coronary intervention in ST-segment-elevation myocardial infarction: the Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction Trial. *Circulation. Cardiovascular Interventions* 7: 543-551 (2014).
115. Strech, D., Soltmann, B., Weikert, B., Bauer, M., and Pfennig, A., Quality of reporting of randomized controlled trials of pharmacologic treatment of bipolar disorders: a systematic review. *The Journal of Clinical Psychiatry* 72: 1214-1221 (2011).
116. Summerskill, W., Collingridge, D., and Frankish, H., Protocols, probity, and publication. *The Lancet* 373: 992 (2009).
117. Thygesen, K., Alpert, J.S., Jaffe, A.S., Simoons, M.L., Chaitman, B.R., White, H.D., Infarction, t.W.G.o.b.o.t.J.E.S.C.A.A.H.A.W.H.F.T.F.f.t.U.D.o.M., Chairpersons, A.T.F.M., Thygesen, K., Alpert, J.S., White, H.D., Subcommittee, B., Jaffe, A.S., Katus, H.A., Apple, F.S., Lindahl, B., Morrow, D.A., Subcommittee, E.C.G., Chaitman, B.R., Clemmensen, P.M., Johanson, P., Hod, H., Subcommittee, I., Underwood, R., Bax, J.J., Bonow, R.O., Pinto, F., Gibbons, R.J., Subcommittee, C., Fox, K.A., Atar, D., Newby, L.K., Galvani, M., Hamm, C.W., Subcommittee, I., Uretsky, B.F., Steg, P.G., Wijns, W., Bassand, J.-P., Menasché, P., Ravkilde, J., amp, T., Subcommittee, R., Ohman, E.M., Antman, E.M., Wallentin, L.C., Armstrong, P.W., Simoons, M.L., Subcommittee, H.F., Januzzi, J.L., Nieminen, M.S., Gheorghiade, M., Filippatos, G., Subcommittee, E., Luepker, R.V., Fortmann, S.P., Rosamond, W.D., Levy, D., Wood, D., Subcommittee, G.P., Smith, S.C., Hu, D., Lopez-Sendon, J.-L., Robertson, R.M., Weaver, D., Tendera, M., Bove, A.A., Parkhomenko, A.N., Vasilieva, E.J., Mendis, S., Guidelines, E.S.C.C.f.P., Bax, J.J., Baumgartner, H., Ceconi, C., Dean, V., Deaton, C., Fagard, R., Funck-Brentano, C.,

- Hasdai, D., Hoes, A., Kirchhof, P., Knuuti, J., Kolh, P., McDonagh, T., Moulin, C., Popescu, B.A., Reiner, Ž., Sechtem, U., Sirnes, P.A., Tendera, M., Torbicki, A., Vahanian, A., Windecker, S., Reviewers, D., Morais, J., Aguiar, C., Almahmeed, W., Arnar, D.O., Barili, F., Bloch, K.D., Bolger, A.F., Bøtker, H.E., Bozkurt, B., Bugiardini, R., Cannon, C., Lemos, J.d., Eberli, F.R., Escobar, E., Hlatky, M., James, S., Kern, K.B., Moliterno, D.J., Mueller, C., Neskovic, A.N., Pieske, B.M., Schulman, S.P., Storey, R.F., Taubert, K.A., Vranckx, P. and Wagner, D.R., Third universal definition of myocardial infarction. *European Heart Journal* 33: 2551-2567 (2012).
118. Tukey, J.W., Some thoughts on clinical trials, especially problems of multiplicity. *Science* 198: 679-684 (1977).
 119. Turner, E.H., Matthews, A.M., Linardatos, E., Tell, R.A., and Rosenthal, R., Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *The New England Journal of Medicine* 358: 252-260 (2008).
 120. Udell, J.A., Braunwald, E., Antman, E.M., Antman, E.M., Murphy, S.A., Montalescot, G., and Wiviott, S.D., Prasugrel versus clopidogrel in patients with ST-segment elevation myocardial infarction according to timing of percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 subgroup analysis (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38). *JACC. Cardiovascular interventions* 7: 604-612 (2014).
 121. van Loon, R.B., Veen, G., Kamp, O., Baur, L.H.B., and van Rossum, A.C., Left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: the influence of viability and revascularization - an echocardiographic substudy of the VIAMI-trial. *Trials* 15: 329 (2014).
 122. Verdecchia, P., Reboldi, G., Angeli, F., Trimarco, B., Mancia, G., Pogue, J., Gao, P., Sleight, P., Teo, K., and Yusuf, S., Systolic and diastolic blood pressure changes in relation with myocardial infarction and stroke in patients with coronary artery disease. *Hypertension* 65: 108-114 (2015).
 123. Vidart, J., Wajner, S.M., Leite, R.S., Manica, A., Schaan, B.D., Larsen, P.R., and Maia, A.L., N-acetylcysteine administration prevents nonthyroidal illness syndrome in patients with acute myocardial infarction: a randomized clinical trial. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 99: 4537-4545 (2014).
 124. Vigen, R., Spertus, J.A., Maddox, T.M., Ho, P.M., Jones, P.G., Arnold, S.V., Masoudi, F.A., and Bradley, S.M., Hospital-level variation in angina and mortality at 1 year after myocardial infarction: insights from the Translational Research Investigating Underlying Disparities in Acute Myocardial Infarction Patients' Health Status (TRIUMPH) Registry. *Circulation. Cardiovascular Quality and Outcomes* 7: 851-856 (2014).
 125. Wang, N., Wang, G.S., Yu, H.Y., Mi, L., Guo, L.J., and Gao, W., [Myocardial protection of remote ischemic postconditioning during primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction]. *Beijing Da Xue Xue Bao. Yi Xue Ban = Journal of Peking University. Health Sciences* 46: 838-843 (2014).
 126. Ward, L.G., Kendrach, M.G., and Price, S.O., Accuracy of abstracts for original research articles in pharmacy journals. *The Annals of Pharmacotherapy* 38: 1173-1177 (2004).
 127. Weiß, C., Basiswissen Medizinische Statistik. 4 ed. Springer - Lehrbuch. 2013: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

128. Werf, F.V.d., Ardissino, D., Betriu, A., Cokkinos, D.V., Falk, E., Fox, K.A.A., Julian, D., Lengyel, M., Neumann, F.-J., Ruzyllo, W., Thygesen, C., Underwood, S.R., Vahanian, A., Verheugt, F.W.A., and Wijns, W., Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal* 24: 28-66 (2003).
129. White, S.K., Frohlich, G.M., Sado, D.M., Maestrini, V., Fontana, M., Treibel, T.A., Tehrani, S., Flett, A.S., Meier, P., Ariti, C., Davies, J.R., Moon, J.C., Yellon, D.M., and Hausenloy, D.J., Remote ischemic conditioning reduces myocardial infarct size and edema in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC. Cardiovascular interventions* 8: 178-188 (2015).
130. WHO Trial Registration, http://www.who.int/ictrp/trial_reg/en/ (03.09.2018).
131. Wildgruber, M., Stadlbauer, T., Rasper, M., Hapfelmeier, A., Zelger, O., Eckstein, H.-H., Halle, M., Rummeny, E.J., and Huber, A.M., Single-dose gadobutrol in comparison with single-dose gadobenate dimeglumine for magnetic resonance imaging of chronic myocardial infarction at 3 T. *Investigative Radiology* 49: 728-734 (2014).
132. Wimmer, N.J., Cohen, D.J., Wasfy, J.H., Rathore, S.S., Mauri, L., and Yeh, R.W., Delay in reperfusion with transradial percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: Might some delays be acceptable? *American Heart Journal* 168: 103-109 (2014).
133. Yang, J.H., Hahn, J.-Y., Song, Y.B., Choi, S.-H., Choi, J.-H., Lee, S.H., Kim, J.H., Ahn, Y.-K., Jeong, M.-H., Choi, D.-J., Park, J.S., Kim, Y.J., Park, H.S., Han, K.-R., Rha, S.W., and Gwon, H.-C., Association of beta-blocker therapy at discharge with clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *JACC. Cardiovascular interventions* 7: 592-601 (2014).
134. Yusuf, S., Teo, K.K., Pogue, J., Dyal, L., Copland, I., Schumacher, H., Dagenais, G., Sleight, P., Anderson, C., and Investigators, O., Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *The New England Journal of Medicine* 358: 1547-1559 (2008).
135. Yusuf, S., Wittes, J., Probstfield, J., and Tyroler, H.A., Analysis and interpretation of treatment effects in subgroups of patients in randomized clinical trials. *JAMA* 266: 93-98 (1991).
136. Zeymer, U., Mochmann, H.-C., Mark, B., Arntz, H.-R., Thiele, H., Diller, F., Montalescot, G., and Zahn, R., Double-blind, randomized, prospective comparison of loading doses of 600 mg clopidogrel versus 60 mg prasugrel in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction scheduled for primary percutaneous intervention: the ETAMI trial (early thienopyridine treatment to improve primary PCI in patients with acute myocardial infarction). *JACC. Cardiovascular interventions* 8: 147-154 (2015).
137. Zeymer, U., van 't Hof, A., Adgey, J., Nibbe, L., Clemmensen, P., Cavallini, C., ten Berg, J., Coste, P., Huber, K., Deliargyris, E.N., Day, J., Bernstein, D., Goldstein, P., Hamm, C., and Steg, P.G., Bivalirudin is superior to heparins alone with bailout GP IIb/IIIa inhibitors in patients with ST-segment elevation myocardial infarction transported emergently for primary percutaneous coronary intervention: a pre-specified analysis from the EUROMAX trial. *European Heart Journal* 35: 2460-2467 (2014).

138. Zhang, D.D.Q., Eisenberg, M.J., Grandi, S.M., Joseph, L., O'Loughlin, J., Paradis, G., Lozano, P., and Filion, K.B., Bupropion, smoking cessation, and health-related quality of life following an acute myocardial infarction. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology = Journal De La Thérapeutique Des Populations Et De La Pharamcologie Clinique* 21: e346-356 (2014).

7 Anhang

“EbM-Scotland Yard” – Schema:

“EBM-Scotland Yard” – Simple tools to unravel scientific mysteries.

Internal Consistency of Randomised Clinical Trials

Before you start the project make sure you have prepared the following items

- Select the scientific topic which you will use for description of the internal consistency.
- Prepare the list of 50 consecutively published RCTs in this topic. Start with the last volume of the year 2014 going backwards.
- Get PDFs of the 50 consecutively published RCTs.
- Prepare an empty table 1 for inclusion of the data that will be extracted word by word from the published RCTs:

Table 1: Describing the goal, target group, intervention and end point of 50 RCTs derived from the ...

Title of journal: RCTs bibliography:		Description copied from the sections of the RCT			
		Introduction	Method	Discussion	Abstract
Description of the	Goal	(1)	(2) Not necessary	(3) Not necessary	(4)
	Target group				
	Intervention				
	Primary endpoint	Not necessary			

Please follow the described steps to complete the project successfully:

Step #1: Go at first to the last paragraph of the introduction of the RCT to identify the goal of the study. If you can't find it there, search through the whole Introduction for it. Copy/paste the goal of the study to area (1) of the table.

Step #2: Check the method section, the discussion and the abstract of the same paper for the goal of the study and copy/paste the words which describe it in area (2), (3), and (4) of the above table. If no data are found which describe the goal of the study type down "not specifically named" in the appropriate area of the table and go to the next step. You possibly won't find the goal in section (2) and (3), which is acceptable and can be described as "not necessary".

Step #3: Apply exactly the procedure described in step #1 and #2 to the target group, intervention, and primary endpoint of the study.

Step #4: If you have problems with decisions please interrupt your work and contact tania.g.thomaz@gmail.com (Brazilian students) or f.porzsolt@gmx.de (international students) for immediate help. Do not continue unless it is clear you will not waste your time.

Step #5: Once Table 1 has been completed compare the consistency of descriptions of the target group, intervention and primary endpoint in the different sections of the scientific papers with the method sections.

After this, compare the described goal in the abstract with the one named in the Introduction.

To make the recoding of the decisions easier for you we suggest to prepare Table 2 to record your assessments of **C** = consistent, **Q** = questionable/not sure, **N** = not consistent. **X** = not necessary.

Table 2 should look like this:

EBM-Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 2

Title of Journal:

RCTs bibliography:

... Compared to Method Section		Description copied from the sections of the RCT		
		Discussion ...	Introduction ...	Abstract ...
Description of the	Target Group			
	Intervention			
	Primary Endpoint		X	
Comparison of the	Goal	X		

C = consistent, **Q** = questionable/not sure, **N** = not consistent, **X** = not necessary

RCT 1:

EBM – Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 1

RCTs bibliography:

Zeymer U, Mochmann HC, Mark B, Arntz HR, Thiele H, Diller F, Montalescot G, Zahn R.

Double-blind, randomized, prospective comparison of loading doses of 600 mg clopidogrel versus 60 mg prasugrel in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction scheduled for primary percutaneous intervention: the ETAMI trial (early thienopyridine treatment to improve primary PCI in patients with acute myocardial infarction).

JACC Cardiovasc Interv. 2015 Jan;8(1 Pt B):147-54

Title of journal:

Journal of the American College of Cardiology Foundation: Cardiovascular Interventions

		Description copied from the sections or the RCT			
		Introduction	Method	Discussion	Abstract
Description of the	Goal	[...], it is necessary to determine if, in patients with acute STEMI, an early administration of a high loading dose of prasugrel in comparison with clopidogrel before planned PPCI improves the speed and intensity of inhibition of platelet aggregation , [...].	The objective of the ETAMI trial was to compare the efficacy of a 60 mg loading dose of prasugrel followed by a 10 mg maintenance dose with a 600 mg loading dose of clopidogrel followed by a 75 mg maintenance dose in patients with acute STEMI scheduled for PPCI with respect to inhibition of platelet aggregation.	ETAMI is the first randomized, double-blind study to compare the pre-PCI administration of loading doses of 600 mg clopidogrel and 60 mg prasugrel in patients with STEMI scheduled for PPCI. The principal result of the study is that prasugrel achieves a faster and more intense inhibition of platelet inhibition than clopidogrel.	This study compared the timing of onset of antiplatelet action after treatment with clopidogrel and prasugrel at first medical contact in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) scheduled for primary percutaneous coronary intervention (PPCI).
	Target Group	[...] patients with acute STEMI [...] before planned PPCI [...].	[...] patients with acute STEMI scheduled for PPCI [...]. The inclusion criteria were: age $\geq$ 18 years and $<$ 75 years, acute STEMI $\geq$ 12 h defined as: 1) angina or equivalent symptoms $>$ 30 min; or 2) ST-segment elevation $\geq$ 2 mm electrocardiogram leads ($\geq$ 2 mm precordial leads, $\geq$ 1 mm limb leads, or ST depression $\geq$ 1 mm pre-cordial leads in posterior myocardial infarction); planned PPCI; legal capacity (including ability to understand the nature, scope, and possible consequences of the study participation); and informed consent.	[...] patients with STEMI scheduled for PPCI .	[...] patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) scheduled for primary percutaneous coronary intervention (PPCI) .

	Intervention	[...] if an early administration of a high loading dose of prasugrel in comparison with clopidogrel before planned PPCI improves the speed and intensity of inhibition of platelet aggregation, [...].	ETAMI (Early Thienopyridine Treatment to Improve Primary PCI in Patients With Acute Myocardial Infarction) was an international, double-blind, randomized, prospective, 2-arm study. [...] Patients in the prasugrel group received a loading dose of 60 mg prasugrel and 8 tablets of clopidogrel placebo , and patients in the clopidogrel group received a loading dose of 600 mg clopidogrel and 6 tablets of prasugrel placebo as early as possible.	ETAMI is the first randomized, double-blind study to compare the pre-PCI administration of loading doses of 600 mg clopidogrel and 60 mg prasugrel in patients with STEMI scheduled for PPCI.	This double-blind, prospective study randomized 62 patients with STEMI scheduled for PPCI in the ambulance or the emergency department to 60 mg prasugrel (n=31) or 600 mg clopidogrel (n=31) .
	Primary Endpoint	Not named.	Platelet reactivity index [in percent]. Patency of the infarcted vessel before and after PCI. Reinfarction. Bleeding complications. Primary aim of the study was a statistical comparison of the PRI measured by VASP phosphorylation 2 h after the initiation of the therapy in the study groups A and B.	We have chosen the VASP-PRI as primary outcome [...].	The primary endpoint was the platelet reactivity index (PRI) measured with the vasodilator-stimulated phosphoprotein assay 2 h after intake of the study medication .

EBM-Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 2

... Compared to Method Section		Description copied from the sections or the RCT		
		Introduction ...	Discussion ...	Abstract ...
Description of the	Goal	C	C	Q
	Target Group	C	C	C
	Intervention	C	C	C
	Primary Endpoint	Q	C	C

C = consistent,

Q = questionable/not sure,

N = not consistent

RCT 2

EBM – Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 1

RCTs bibliography:

Fuernau G, Pöss J, Denks D, Desch S, Heine GH, Eitel I, Seiler S, de Waha S, Ewen S, Link A, Schuler G, Adams V, Böhm M, Thiele H.

Fibroblast growth factor 23 in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: a biomarker substudy of the Intraaortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock II (IABP-SHOCK II) trial.

Crit Care. 2014 Dec 21;18(6):713

Title of journal:

Critical Care

		Description copied from the sections or the RCT			
		Introduction	Method	Discussion	Abstract
Description of the	Goal	[...] to further assess the prognostic association of FGF-23 [fibroblast growth factor 23] in a larger, better characterized population with infarction-related CS included in a prospective, randomized clinical trial and to investigate its relationship to renal function.	For assessment of the association of FGF-23 levels with outcome respect to renal function , [...]. To assess the association between kidney function and increased FGF-23 levels at baseline (> vs.< median), [...].	The present study aimed to validate and extend preliminary findings from a prior study on plasma levels of the phosphaturic hormone FGF-23 in CS [cardiogenic shock]: [...]. [...] increased FGF-23 levels are associated not only with increased short-time (30-day) [...] but also long-term (1-year) mortality. No goals are named, only results.	To assess the predictive role of FGF-23 for clinical outcome in a large cohort of CS patients with and without renal dysfunction.
	Target Group	[...] population with infarction-related CS [...].	[...] patients with CS complicating AMI. (182 patients)	[...] patients with infarction-related CS [...].	[...] cohort of CS patients with and without renal dysfunction. (182 patients)
	Intervention	[...]to further assess the prognostic association of FGF-23 in a larger, better characterized population with infarction-related CS included in a prospective, randomized clinical trial and to investigate its relationship to renal function.	[...] a predefined substudy of the Intraaortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock II trial [...] in patients with CS complicating AMI. [...]From 182 of these patients, blood samples were available [...]. Blood samples were collected under standardized conditions at different, predefined time points (day 1 (day of admission during primary PCI), day 2 and day 3). [...] Plasma levels of creatinine, serum lactate and troponin T were measured by standard institutional laboratory measurements. [...]For outcome analysis, all-cause mortality at	[...] FGF-23 plasma levels in patients with infarction-related CS [...]. [...] increased FGF-23 levels are associated not only with increased short-time (30-day) [...] but also long-term (1-year) mortality. [...] role of FGF-23 appears only to be relevant in patients with impaired renal function, as assessed by the baseline serum	[...] predefined biomarker substudy included 182 patients. Blood sampling was performed in a standardized procedure at three different time points (day 1 (day of admission), day 2 and day 3). Differences in outcome of patients with FGF-23 levels < and > median were compared by log-rank testing . Stepwise logistic regression modeling was performed to identify predictors of death at 30 days

			30 days and 1 year was used. Patients were stratified into two groups according to the median of FGF-23 concentrations at baseline. Log-rank testing was used for outcome assessment. Stepwise logistic regression modeling for short-term (30-day) mortality and Cox-regression modeling for long-term (1-year) mortality were performed. [...] To assess the association between kidney function and increased FGF-23 levels at baseline (> vs. < median), patients were stratified in two groups according to the median of serum creatinine concentrations at baseline [...].	creatinine concentrations.	and Cox regression analysis for time to death during the first year.
	Primary Endpoint	Not named.	Not named.	Not named.	Not named.

EBM – Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 2

... Compared to Method Section		Description copied from the sections or the RCT		
		Introduction ...	Discussion ...	Abstract ...
Description of the	Goal	C	Q	C
	Target Group	C	C	C
	Intervention	Q	C	C
	Primary Endpoint	N	N	N

C = consistent,

Q = questionable/not sure,

N = not consistent

RCT 3:

EBM – Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 1

Title of journal:

Circulation Research

RCTs bibliography:

Jones DA, Pellaton C, Velmurugan S, Rathod KS, Andiapen M, Antoniou S, van Eijl S, Webb AJ, Westwood MA, Parmar MK, Mathur A, Ahluwalia A.

Randomized phase 2 trial of intracoronary nitrite during acute myocardial infarction.

Circ Res. 2015 Jan 30;116(3):437-47.

		Description copied from the sections or the RCT			
		Introduction	Method	Discussion	Abstract
Description of the	Goal	[...] the investigation of the therapeutic potential of nitrite in the treatment of acute STEMI [...].	[...] to determine whether intra-coronary injection of sodium nitrite reduces infarct size in patients with acute STEMI undergoing primary PCI.	[...] intra-coronary administration of nitrite at the time of reperfusion in patients with AMI was not associated with a reduction compared to placebo in the primary outcome measure of infarct size as assessed by cardiac biomarkers.	We investigated whether intra-coronary injection of nitrite during primary percutaneous coronary intervention (PCI) might improve infarct size in ST-elevated myocardial infarction (STEMI)
	Target Group	[Patients with] acute STEMI [...] before balloon inflation at the time of primary PCI.	[...] patients with acute STEMI undergoing primary PCI.	[...] at the time of reperfusion in patients with AMI [...].	[Patients with] ST-elevated myocardial infarction (STEMI) undergoing primary PCI.
	Intervention	[...] where nitrite is delivered locally before balloon inflation [...].	[...] double-blind, randomised, single-centre, placebo-controlled trial [...]. After coronary angiography, patients were randomised (1:1) to a high-dose bolus injection of intra-coronary sodium nitrite (1.8 µmol in 10 mL [=180 µmol/l] of 0.9% NaCl) or placebo (10 mL of 0.9% NaCl) administered prior to balloon inflation.	In our study we gave a bolus dose of nitrite directly into the coronary artery providing a local estimated concentration of ~10 µmol/L and at the very least 3 µmol/L.	Patients undergoing primary PCI (n=80) were randomised to receive intracoronary (10mL) sodium nitrite (1.8µmol) or NaCl (placebo) before balloon inflation.

	Primary Endpoint	([...]) the therapeutic potential of nitrite in the treatment of acute STEMI [...].)	[...] infarct size assessed by measurement of area under the curve (AUC) for creatine kinase (CK) in line with previous studies.	[...] in the primary outcome measure of infarct size as assessed by cardiac biomarkers.	The primary endpoint was infarct size assessed by measuring creatine kinase (CK) release.
--	-------------------------	---	--	--	--

EBM-Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 2

... Compared to Method Section		Description copied from the sections or the RCT		
		Introduction ...	Discussion ...	Abstract ...
Description of the	Goal	C	C	C
	Target Group	C	C	C
	Intervention	Q	N	C
	Primary Endpoint	N	C	C

C = consistent,

Q = questionable/not sure,

N = not consistent

RCT 5:

EBM – Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 1

Title of journal:

Clinical Cardiology

RCTs bibliography:

Jones WS, Clare RM, Chiswell K, Perera D, French JK, Kumar AS, Blaxill J, Pijls N, Mills J, Ohman EM, Patel MR.

The impact of processes of care on myocardial infarct size in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: observations from the CRISP-AMI trial.

Clin Cardiol. 2015 Jan;38(1):25-31.

		Description copied from the sections or the RCT			
		Introduction	Method	Discussion	Abstract
Description of the	Goal	To evaluate the processes of STEMI care and the relationships of these processes with infarct size as measured by cardiac magnetic resonance imaging (cMRI) and outcomes in patients randomized to intra-aortic balloon counterpulsation (IABC) or standard care in the multicenter, international Counterpulsation to Reduce Infarct Size pre-PCI for Acute Myocardial Infarction (CRISP-AMI) clinical trial.	[...] to determine whether a routine strategy of IABC insertion before primary PCI reduced infarct size in patients with acute anterior STEMI [...].	In this analysis of CRISPAMI, we examined the processes of care of STEMI patients who were randomized to IABC+PCI and primary PCI alone.	Processes of STEMI care, incorporating clinical trial enrollment and randomization, in patients undergoing reperfusion with primary PCI in the [...](CRISP-AMI) [trial] will conform to current standards of care.
	Target Group	patients randomized to intra-aortic balloon counterpulsation (IABC) or standard care in the multicenter, international Counterpulsation to Reduce Infarct Size pre-PCI for Acute Myocardial Infarction (CRISP-AMI)clinical trial	[...] patients with acute anterior STEMI Adult patients with ischemic chest pain (within 6 hours of symptom onset) and anterior STEMI with planned primary PCI were included in the study.	[...] patients presenting with STEMI.	A total of 337 patients with anterior STEMI without cardiogenic shock.
	Intervention	Not specifically named.	[...] include total ischemic time (time from symptom onset to first device), symptom onset to first hospital contact, hospital contact to informed consent, hospital contact to randomization, hospital contact to vascular access, and hospital contact to first device.	Not specifically named. (The principal finding of the current study is that reperfusion can occur in a timely fashion while incorporating efforts to obtain informed consent, randomly assign patients to treatment groups, and perform the randomized intervention.)	Processes of care during reperfusion were recorded prospectively and compared between groups.

	Primary Endpoint	Not specifically named.	Not specifically named.	Not specifically named.	Not specifically named.
--	------------------	-------------------------	-------------------------	-------------------------	-------------------------

EBM-Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 2

... Compared to Method Section		Description copied from the sections or the RCT		
		Introduction ...	Discussion ...	Abstract ...
Description of the	Goal	N	N	N
	Target Group	C	C	C
	Intervention	N	N	Q
	Primary Endpoint	N	N	N

C = consistent,

Q = questionable/not sure,

N = not consistent

RCT 6:

EBM – Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 1

Title of journal:

CARDIOLOGY

RCTs bibliography:

Araszkiewicz A, Grygier M, Pyda M, Rajewska J, Michalak M, Lesiak M, Grajek S.

Postconditioning reduces enzymatic infarct size and improves microvascular reperfusion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction.

Cardiology. 2014;129(4):250-7.

		Description copied from the sections or the RCT			
		Introduction	Method	Discussion	Abstract
Description of the	Goal	[...] to test the hypothesis that postconditioning reduces infarct size and improves myocardial reperfusion in early presenters with high-risk STEMI treated with optimal reperfusion therapy.	Considering an expected 30% reduction in infarct size [...].	Not specifically named.	We sought to assess whether postconditioning could reduce infarct size and improve myocardial reperfusion in early presenters with STEMI.
	Target Group	[...] in early presenters with high-risk STEMI treated with optimal reperfusion therapy.	[...] eligible for a primary PCI due to STEMI [...]. [...] age >18 and <80 years, chest pain >30 min and <6 h (preferably <4 h, <6 h only in case of persistent chest pain and ST-segment elevations), ST segment elevation >0.1 mV (>0.2 mV in V 1 –V 3) in two contiguous electrocardiographic (ECG) leads, and a thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) grade 0 flow in the infarct-related artery [...]. Only patients with occlusions in proximal or mid-segments of the left anterior descending and dominant right or dominant circumflex artery participated in the study. Patients with occlusions of small branches or distal segments of coronary arteries were excluded.	[...] high-risk STEMI patients (large myocardial area at risk).	72 STEMI patients treated with primary percutaneous coronary intervention (PCI) [...].

	Intervention	[...] postconditioning [...].	This was a prospective, single-center, randomized, controlled, open-label study. [...] After guide wire placement in the distal part of the vessel, thrombectomy was performed in all patients to avoid distal embolization with the stent or balloon. In the control group, a stent was subsequently implanted with a direct technique whenever possible. In the postconditioning group, a sequence of inflations and deflations of the angioplasty balloon was performed. The balloon was located proximally to the site of the index lesion (to avoid embolization with elements of ruptured plaques). Patients randomized to the postconditioning group underwent four cycles of 60 s of reperfusion followed by 60 s of reocclusion, using reiterative low pressure (4–6 atmospheres) inflation and deflation, beginning 1 min after reperfusion and thrombectomy. Angiographic assessment was performed independently by two experienced angiographers who were blinded to each other's results and to the clinical data. [...] standard 12-lead ECG tracing was obtained on admission and 30 min after the end of PCI. The analysis was done by two experienced cardiologists blinded to the other clinical data.	[...] postconditioning applied during the reperfusion period in high-risk STEMI patients [...].	[...] were randomly assigned to either the postconditioning (n = 35) or the standard PCI group (control group; n = 37). Blood samples were obtained for creatine kinase (CK) and its MB isoform (CK-MB) within 36 h. The angiographic (myocardial blush grade, MBG) and electrocardiographic (ST-segment resolution, STR) data were evaluated and compared between groups.
	Primary Endpoint	(infarct size myocardial perfusion)	infarct size measured by CK release.	(enzymatic infarct size myocardial reperfusion)	(infarct size myocardial reperfusion)

EBM-Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 2

... Compared to Method Section		Description copied from the sections or the RCT		
		Introduction ...	Discussion ...	Abstract ...
Description of the	Goal	C	N	C
	Target Group	C	C	C
	Intervention	C	C	C
	Primary Endpoint	Q	Q	Q

C = consistent,

Q = questionable/not sure,

N = not consistent

RCT 7:

EBM – Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 1

Title of journal:

Circulation Journal

RCTs bibliography:

Izawa A, Kashima Y, Miura T, Ebisawa S, Kitabayashi H, Yamamoto H, Sakurai S, Kagoshima M, Tomita T, Miyashita Y, Koyama J, Ikeda U; ALPS-AMI Investigators.

Assessment of lipophilic vs. hydrophilic statin therapy in acute myocardial infarction – ALPS-AMI study.

Circ J. 2015;79(1):161-8.

		Description copied from the sections or the RCT			
		Introduction	Method	Discussion	Abstract
Description of the	Goal	head-to-head comparison of the efficacy of lipophilic atorvastatin vs. hydrophilic pravastatin at clinical dose	(Head-to head comparison of the efficacy of lipophilic atorvastatin vs. hydrophilic pravastatin at clinical doses [...]. written in another source)	head-to-head comparison of the 2 statin regimens of either hydrophilic pravastatin or lipophilic atorvastatin	compared the efficacy of hydrophilic pravastatin with that of lipophilic atorvastatin in patients with acute myocardial infarction (AMI)
	Target Group	Japanese patients with secondary prevention following AMI	male or female, aged >20 years, serum low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) >70 mg/dl, written informed consent, and percutaneous coronary intervention (PCI) to treat either ST-segment elevation or non-ST-segment elevation AMI done within 96h	patients at the onset of AMI	508 patients (410 men; mean age, 66.0±11.6 years) with AMI
	Intervention	difference between lipophilic atorvastatin and hydrophilic pravastatin according to direct clinical comparison.	to receive either atorvastatin or pravastatin using a minimization approach to ensure that the 2 groups were balanced with respect to age, gender, LDL-C, and hemoglobin A1c (HbA1c).	the 2 statin regimens of either hydrophilic pravastatin or lipophilic atorvastatin	randomly assigned to atorvastatin (n=255) or pravastatin (n=253)

	Primary Endpoint	Not specifically named.	composite of death due to any cause, non-fatal myocardial infarction (MI), non-fatal stroke, congestive heart failure requiring hospital admission, or any type of coronary revascularization occurring at least 28 days after randomization.	Not specifically named.	composite of death due to any cause, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, unstable angina or congestive heart failure requiring hospital admission, or any type of coronary revascularization.
--	------------------	-------------------------	---	-------------------------	--

EBM-Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 2

... Compared to Method Section		Description copied from the sections or the RCT		
		Introduction ...	Discussion ...	Abstract ...
Description of the	Goal	C	C	C
	Target Group	C	C	C
	Intervention	Q	C	C
	Primary Endpoint	N	N	C

C = consistent,

Q = questionable/not sure,

N = not consistent

RCT 8:

EBM – Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 1

Title of journal:

PLOS (Public Library of Science)

RCTs bibliography:

Husebye T, Eritsland J, Arnesen H, Bjørnerheim R, Mangschau A, Seljeflot I, Andersen GØ.

Association of interleukin 8 and myocardial recovery in patients with ST-elevation myocardial infarction complicated by acute heart failure.

PLoS One. 2014 Nov 12;9(11):e112359.

		Description copied from the sections or the RCT			
		Introduction	Method	Discussion	Abstract
Description of the	Goal	to explore the timecourse of the inflammatory response pattern and study possible associations between inflammation and impaired left ventricular (LV) function and myocardial injury.	Not specifically named.	to explore possible associations between inflammatory markers and LV function and myocardial injury in patients developing acute HF following PCI-treated STEMI.	explored the time course and possible associations between levels of inflammatory markers and recovery of impaired left ventricular function as well as levosimendan treatment in STEMI patients in a substudy of the LEvosimendan in Acute heart Failure following myocardial infarction (LEAF) trial
	Target Group	patients with acute HF following PCI-treated STEMI	patients with acute HF (including patients in cardiogenic shock) complicating a primary PCI treated STEMI	patients developing acute HF following PCI-treated STEMI.	A total of 61 patients developing HF within 48 hours after a primary PCI-treated STEMI
	Intervention	Not specifically named.	randomized, double blind, placebocontrolled, single-centre, parallel-group study [...]. Briefly, patients were assigned to a 25 h infusion (0.2 mg/kg/min for one h followed by 0.1 mg/kg/min for 24 h) of levosimendan or placebo. Blood samples were drawn at the time of inclusion, after 25 h, 2 days, 5 days and 6 weeks for routine analyses and for determination of interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP), soluble interleukin-6 receptor (sIL-6R), soluble glycoprotein 130 (sgp130), monocyte chemoattractant protein-	Not specifically named.	randomised doubleblind to a 25 hours infusion of levosimendan or placebo. Levels of IL-6, CRP, sIL-6R, sgp130, MCP-1, IL-8, MMP-9, sICAM-1, sVCAM-1 and TNF-a were measured at inclusion

			1 (MCP-1), interleukin-8 (IL-8), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1), soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) and tumor necrosis factor- α (TNF- α).		
	Primary Endpoint	Not specifically named.	Not specifically named.	Not specifically named.	Not specifically named.

EBM-Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 2

... Compared to Method Section		Description copied from the sections or the RCT		
		Introduction ...	Discussion ...	Abstract ...
Description of the	Goal	Q	Q	Q
	Target Group	C	C	C
	Intervention	N	N	C
	Primary Endpoint	N	N	N

C = consistent,

Q = questionable/not sure,

N = not consistent

RCT 9:

EBM – Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 1

Title of journal:

Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes

RCTs bibliography:

Vigen R, Spertus JA, Maddox TM, Ho PM, Jones PG, Arnold SV, Masoudi FA, Bradley SM.

Hospital-Level Variation in Angina and Mortality at One-Year after Myocardial Infarction: Insights from the Triumph Registry

Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2014 Nov;7(6):851-6.

		Description copied from the sections or the RCT			
		Introduction	Method	Discussion	Abstract
Description of the	Goal	help determine whether the direct measurement of health status among AMI patients identifies a different aspect of the quality of longitudinal care compared with mortality outcomes alone	Not specifically named.	variation in 1-year risk adjusted outcomes of mortality and symptom burden after AMI across hospitals the assessment of patient symptom burden 1 year after AMI	Understanding the relationship between symptoms and longer-term mortality could inform the importance of these outcomes for monitoring quality of care.
	Target Group	AMI patients	AMI patients from 24 U.S. hospitals For inclusion, patients had to have biomarker evidence of AMI and either ≥ 20 minutes of ischemic signs/ symptoms or ST-segment changes on electrocardiogram during the first 24 hours of hospitalization.	In the TRIUMPH study of 24 diverse hospital [, patients] after AMI [...].	4,316 patients with AMI treated at 24 hospitals participating in the TRIUMPH study
	Intervention	[...] evaluated the extent to which one-year mortality and symptom burden following AMI varies among a contemporary cohort of hospitals [...].	Symptom burden was assessed with the Seattle Angina Questionnaire Angina Frequency (SAQ-AF) score and was dichotomized as any angina (SAQ-AF <100) versus no angina (SAQ-AF =100)], given the distribution of scores with a significant proportion of patients having no angina at 1 year and greater ease of clinical interpretation. ¹¹ It was completed by telephone interview 1 year after each patient's AMI admission. All-cause mortality was determined through a query of the Social	1-year riskadjusted outcomes of mortality and symptom burden after AMI across hospitals symptom status captured at 1-year	assessed risk-standardized 1-year symptom burden as measured by the Seattle Angina Questionnaire Angina Frequency score (SAQ-AF) and mortality attributed to the hospital that provided acute AMI care. Median odds ratios (MORs) were employed to assess outcome variation and reflect the relative odds of an outcome for two patients with identical covariates at different, randomly selected, hospitals. We then evaluated the correlation between hospital-level mortality and angina. Finally, we determined

			Security Death Master File as well as by 1-year telephone interviews.		the extent to which variation in mortality and angina was explained by achievement of AMI performance measures
	Primary Endpoint	Not specifically named.	The primary outcomes for this study included symptom burden and mortality at 1-year.	Not specifically named.	Not specifically named.

EBM-Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 2

... Compared to Method Section		Description copied from the sections or the RCT		
		Introduction ...	Discussion ...	Abstract ...
Description of the	Goal	Q	Q	Q
	Target Group	C	C	C
	Intervention	C	C	C
	Primary Endpoint	N	N	N

C = consistent,

Q = questionable/not sure,

N = not consistent

RCT 10:

EBM – Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 1

Title of journal:

Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes

RCTs bibliography:

Iqbal MB, Ilesley C, Kabir T, Smith R, Lane R, Mason M, Clifford P, Crake T, Firoozi S, Kalra S, Knight C, Lim P, Malik IS, Mathur A, Meier P, Rakhit RD, Redwood S, Whitbread M, Bromage D, Rathod K, MacCarthy P, Dalby M; London Heart Attack Centre (HAC) Group Investigators.

Culprit vessel versus multivessel intervention at the time of primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction and multivessel disease: real-world analysis of 3984 patients in London.

Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2014 Nov;7(6):936-43.

		Description copied from the sections or the RCT			
		Introduction	Method	Discussion	Abstract
Description of the	Goal	whether multivessel coronary intervention at the time of PPCI for STEMI is beneficial	to investigate the relationship between CVI versus MVI at the time of PPCI for patients presenting with STEMI and mortality at 1 year	comparing CVI versus MVI in patients with STEMI	comparing a strategy of culprit-vessel intervention (CVI) versus multivessel intervention at the time of primary percutaneous coronary intervention
	Target Group	patients with STEMI undergoing PPCI	patients presenting with STEMI [...]. 3984 patients had multivessel disease	3984 patients with STEMI [undergoing PPCI] and multivessel disease	3984 patients [with ST-segment-elevation myocardial infarction] with multivessel disease undergoing primary percutaneous coronary intervention
	Intervention	compared culprit-vessel intervention (CVI) versus multivessel intervention (MVI)	retrospective observational cohort study [...]. Patients were divided into CVI and MVI groups.	analysis comparing CVI versus MVI	real-world analysis comparing a strategy of culprit-vessel intervention (CVI) versus multivessel intervention

	Primary Endpoint	Not specifically named.	in-hospital outcomes, we analyzed in-hospital major adverse cardiovascular events (MACEs) long-term outcomes, we analyzed all-cause mortality at 30 days and 1 year	(in-hospital MACE and survival at 1 year)	in-hospital major adverse cardiovascular events (MACEs) and all-cause mortality at 1 year
--	-------------------------	-------------------------	--	--	---

EBM-Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 2

... Compared to Method Section		Description copied from the sections or the RCT		
		Introduction ...	Discussion ...	Abstract ...
Description of the	Goal	C	C	C
	Target Group	C	C	C
	Intervention	C	C	C
	Primary Endpoint	N	Q	C

C = consistent,

Q = questionable/not sure,

N = not consistent

RCT 11:

EBM – Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 1

Title of journal:

Hypertension of the American Heart Association

RCTs bibliography:

Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Trimarco B, Mancía G, Pogue J, Gao P, Sleight P, Teo K, Yusuf S.

Systolic and diastolic blood pressure changes in relation with myocardial infarction and stroke in patients with coronary artery disease.

Hypertension. 2015 Jan;65(1):108-14.

		Description copied from the sections or the RCT			
		Introduction	Method	Discussion	Abstract
Description of the	Goal	Not specifically named.	Not specifically named.	understanding on how far BP [blood pressure] should be lowered for several reasons	The effect of BP changes from baseline in relation with the subsequent risk of stroke and myocardial infarction (MI) is unknown.
	Target Group	patients with established CAD enrolled in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET).	patients at high cardiovascular risk without known left ventricular systolic dysfunction or congestive heart failure at entry	Not specifically named.	19 102 patients with coronary artery disease at baseline.
	Intervention	[...] we analyzed the patients with established CAD. [...] restricted the analysis to patients with CAD because coronary autoregulation distal to epicardial stenosis is more likely to be compromised in these patients at low BP values.	a double-blind, placebo-controlled trial . The median follow-up period was 56 months . We allowed continuation of previous background treatments and addition of antihypertensive drugs other than angiotensin-converting enzyme - inhibitors or angiotensin receptor blocker s. Follow-up visits were performed at 6 weeks, at 6 months, and then every 6 months until the last scheduled visit . BP values from baseline to the final protocol visit, or to the visit immediately preceding an event, were considered for the analysis. At each of the visits, we measured BP in duplicate after 3 minutes rest in the sitting position using an automated validated ¹⁷ device (OMRON, model HEM-757).	relationship between the changes in BP from baseline to follow-up and the subsequent outcome, in addition to the analysis of achieved BP done in most previous studies. First, we explored the association between BP and outcome on the basis of formal statistical testing specifically aimed at rejecting the linearity of the relationship, beyond visual inspection of the shape of the curve.	BP entered the analysis as time-varying variable modeled with restricted cubic splines.

	Primary Endpoint	Not specifically named.	Outcomes of the present study were fatal plus nonfatal MI and stroke.	MI and stroke as separate end-points.	Not specifically named.
--	-------------------------	--------------------------------	--	--	--------------------------------

EBM-Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 2

... Compared to Method Section		Description copied from the sections or the RCT		
		Introduction ...	Discussion ...	Abstract ...
Description of the	Goal	N	N	N
	Target Group	C	N	C
	Intervention	Q	C	C
	Primary Endpoint	N	C	N

C = consistent, Q = questionable/not sure, N = not consistent

RCT 12:

EBM – Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 1

Title of journal:

Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology

RCTs bibliography:

Zhang DD, Eisenberg MJ, Grandi SM, Joseph L, O'Loughlin J, Paradis G, Lozano P, Filion KB.

Bupropion, smoking cessation, and health-related quality of life following an acute myocardial infarction.

J Popul Ther Clin Pharmacol. 2014;21(3):e346-56.

		Description copied from the sections or the RCT			
		Introduction	Method	Discussion	Abstract
Description of the	Goal	to examine the effect of bupropion on HRQOL [health related quality of life] among smokers attempting to quit immediately after a MI. (to determine the effect of smoking status on change in HRQOL during the 12 months post-MI and to assess the effect of HRQOL at baseline on the prevalence of subsequent abstinence.)	these objectives [siehe Introduction]S	to examine the effect of bupropion on HRQOL among smokers attempting to quit immediately after a MI.	To examine the effect of bupropion on HRQOL in post-MI patients who are attempting to quit smoking.
	Target Group	smokers attempting to quit immediately after a MI	[A total of 392] patients who were ≥ 18 years old, who were active smokers (having smoked on average ≥ 10 cigarettes per day in the past year), and who suffered a MI with ≥ 24 hours hospitalization were recruited in the trial.	smokers attempting to quit immediately after a MI	392 hospitalized post-MI patients [who are attempting to quit smoking]
	Intervention	bupropion	the ZESCA trial, a multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of bupropion as a pharmacological aid for smoking cessation in patients hospitalized with a MI [...]. randomized to either 9 weeks of bupropion (150 mg once daily for 3 days, then 150 mg twice daily) or placebo .	bupropion as a smoking cessation aid [...]compared with placebo .	data from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [...]. Treatment duration was 9 weeks , and follow-up was 12 months. HRQOL was assessed via the EuroQol-5D (EQ-5D) questionnaire, which includes 5 dimensions (mobility, self-care, daily activities, pain/discomfort, and anxiety/depression). Analyses were

			Telephone follow-ups were conducted at 1 and 2 weeks, and clinic visits were held at 4 and 9 weeks as well as at 6 and 12 months.		restricted to patients (n=225) who completed the EQ-5D at baseline, 6 months, and 12 months.
	Primary Endpoint	Not specifically named.	The primary endpoint of the ZESCA trial was point prevalence smoking abstinence at 12 months	Not specifically named.	Not specifically named.

EBM-Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 2

... Compared to Method Section		Description copied from the sections or the RCT		
		Introduction ...	Discussion ...	Abstract ...
Description of the	Goal	C	C	C
	Target Group	C	C	C
	Intervention	Q	C	C
	Primary Endpoint	N	N	N

C = consistent,

Q = questionable/not sure,

N = not consistent

RCT 13:

EBM – Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 1

Title of journal:

Internal Medicine (The Japanese Society of Internal Medicine Journal)

RCTs bibliography:

Luo Y, Wang X, Ye Z, Lai Y, Yao Y, Li J, Liu X.

Remedial hydration reduces the incidence of contrast-induced nephropathy and short-term adverse events in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a single-center, randomized trial.

Intern Med. 2014;53(20):2265-72.

		Description copied from the sections or the RCT			
		Introduction	Method	Discussion	Abstract
Description of the	Goal	to test the hypothesis that remedial hydration is more effective at inhibiting CIN and has beneficial effects on short-term outcomes	Not specifically named.	Not specifically named.	to investigate whether remedial hydration (RH) reduces the incidence of contrast-induced nephropathy (CIN) and short-term adverse events
	Target Group	STEMI patients undergoing primary PCI	216 consecutive STEMI patients treated with primary PCI	STEMI patients undergoing primary PCI	ST-elevation myocardial infarction (STEMI) patients undergoing primary percutaneous coronary intervention (PCI)
	Intervention	prospective, randomized, open-labeled trial remedial hydration	randomly assigned into two groups: the remedial hydration (RH) group and the no RH group (control group) patients in the RH group received intravenous hydration with 0.9% normal saline at a rate of 1 mL/kg.hr for 12 hours after primary PCI the control group did not receive any hydration liquids	utility of remedial hydration with saline	216 consecutive STEMI patients were prospectively and randomly assigned into two groups: 108 patients in the RH group and 108 patients in the no RH (control) group.
	Primary Endpoint	Not specifically named.	the development of CIN , defined as a 0.5-mg/dL (44 mmol/L) increase in the serum creatinine (SCr) level or 25% increase compared with the baseline value observed within 72 hours after the administration of contrast medium	Not specifically named.	(The rates of CIN and short-term adverse events were analyzed for each group.)

EBM-Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 2

... Compared to Method Section		Description copied from the sections or the RCT		
		Introduction ...	Discussion ...	Abstract ...
Description of the	Goal	N	N	N
	Target Group	C	C	C
	Intervention	C	C	C
	Primary Endpoint	N	N	Q

C = consistent,

Q = questionable/not sure,

N = not consistent

RCT 14:

EBM – Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 1

Title of journal:

Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes

RCTs bibliography:

Bangalore S, Bhatt DL, Steg PG, Weber MA, Boden WE, Hamm CW, Montalescot G, Hsu A, Fox KA, Lincoff AM.

β-blockers and cardiovascular events in patients with and without myocardial infarction: post hoc analysis from the CHARISMA trial.

Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2014 Nov;7(6):872-81.

		Description copied from the sections or the RCT			
		Introduction	Method	Discussion	Abstract
Description of the	Goal	to validate the above findings (the long-term cardiovascular outcomes with β-blocker use in stable outpatients with remote MI, coronary artery disease without MI, or risk factors in the absence of coronary artery disease were no different than when compared with no β-blocker use.). Our hypothesis was that the β-blockers are efficacious at preventing long-term cardiovascular events in patients with a prior MI, but not in patients with coronary artery disease without MI or in those with risk factors alone.	Not specifically named.	the mortality benefit of β-blocker use in post-MI patients without heart failure in the modern era of revascularization/medical therapy is unclear	The long-term efficacy of β-blockers in patients with and without myocardial infarction (MI) is controversial
	Target Group	patients with a prior MI patients with coronary artery disease without MI with risk factors alone	(1) patients with prior MI (prior MI cohort) (2) patients with known atherothrombotic disease (cardiovascular, cerebrovascular, or symptomatic peripheral vascular) but without MI (known atherothrombotic disease cohort) (3) those without known atherothrombotic disease but with risk factors alone (risk factors alone cohort)	14 677 patients without heart failure MI cohort patients with established atherothrombotic disease those with risk factors alone	4772 patients with prior MI 7804 patients with known atherothrombosis 2101 patients with risk factors alone without heart failure (14677 patients in total)

	Intervention	using data from a randomized trial where the outcomes were adjudicated	nonprespecified post hoc analysis from the trial (The Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial was a prospective, randomized trial to evaluate the efficacy and safety of clopidogrel plus aspirin as compared with aspirin alone in patients at high risk for cardiovascular events.) β-Blocker use was at the discretion of the treating physicians. The use of appropriate background therapy (including β-blocker) was emphasized to the investigators by providing international guidelines. Patients were followed up at 1 month, 3 months, and 6 months after study entry and every 6 months thereafter until the end of the trial.	post hoc analysis β-blocker use	post hoc analysis from the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial The cohorts were divided into 2 groups based on baseline β-blocker use.
	Primary Endpoint	(long-term cardiovascular events)	first occurrence of nonfatal MI, stroke (of any cause), or death from cardiovascular causes	Not specifically named.	Primary outcome was a composite of nonfatal MI, stroke, or cardiovascular mortality.

EBM-Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 2

... Compared to Method Section		Description copied from the sections or the RCT		
		Introduction ...	Discussion ...	Abstract ...
Description of the	Goal	N	N	N
	Target Group	C	C	C
	Intervention	C	C	C
	Primary Endpoint	Q	N	C

C = consistent,

Q = questionable/not sure,

N = not consistent

RCT 16:

EBM – Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 1

Title of journal:

Journal of the American College of Cardiology Foundation: Cardiovascular Interventions

RCTs bibliography:

White SK, Frohlich GM, Sado DM, Maestrini V, Fontana M, Treibel TA, Tehrani S, Flett AS, Meier P, Ariti C, Davies JR, Moon JC, Yellon DM, Hausenloy DJ.

Remote ischemic conditioning reduces myocardial infarct size and edema in patients with ST-segment elevation myocardial infarction.

JACC Cardiovasc Interv. 2015 Jan;8(1 Pt B):178-88.

		Description copied from the sections or the RCT			
		Introduction	Method	Discussion	Abstract
Description of the	Goal	to assess the cardioprotective efficacy of RIC [Remote Ischemic Conditioning]	Not specifically named.	Not specifically named.	to determine whether remote ischemic conditioning (RIC) initiated prior to primary percutaneous coronary intervention (PPCI) could reduce myocardial infarct (MI) size
	Target Group	STEMI patients treated by PPCI	Patient inclusion criteria were the following: age 18 to 80 years; presentation within 12 h of onset of chest pain, and ECG showing ST-segment elevation of ≥ 0.1 mV in 2 contiguous leads (≥ 0.2 mV in leads V 1 to V 3); pre-PCI TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) flow grade < 1 .	STEMI patients [with complete occlusion in the infarct-related artery (pre-PPCI TIMI flow grade 0)] treated by PPCI.	197 ST-segment elevation myocardial infarction patients with TIMI flow grade 0 to receive RIC protocols prior to PPCI
	Intervention	RIC [Remote Ischemic Conditioning] CMR [cardiac magnetic resonance]	randomly assigned to either RIC or control protocols on arrival in hospital, and the allocated treatment was initiated prior to PPCI.	RIC PPCI CMR	to receive RIC or control protocols prior to PPCI.
	Primary Endpoint	Not specifically named.	MI size measured by CMR and expressed as a percent of the LV mass.	Not specifically named.	MI size, measured by CMR

EBM-Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 2

... Compared to Method Section		Description copied from the sections or the RCT		
		Introduction ...	Discussion ...	Abstract ...
Description of the	Goal	Q	N	Q
	Target Group	C	C	C
	Intervention	C	C	C
	Primary Endpoint	N	N	C

C = consistent,

Q = questionable/not sure,

N = not consistent

RCT 18:

EBM – Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 1

Title of journal:

European Heart Journal

RCTs bibliography:

Atar D, Arheden H, Berdeaux A, Bonnet JL, Carlsson M, Clemmensen P, Cuvier V, Danchin N, Dubois-Randé JL, Engblom H, Erlinge D, Firat H, Halvorsen S, Hansen HS, Hauke W, Heiberg E, Koul S, Larsen AI, Le Corvoisier P, Nordrehaug JE, Paganelli F, Pruss RM, Rousseau H, Schaller S, Sonou G, Tuseth V, Veys J, Vicaut E, Jensen SE.

Effect of intravenous TRO40303 as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation myocardial infarction: MITOCARE study results.

Eur Heart J. 2015 Jan 7;36(2):112-9.

		Description copied from the sections or the RCT			
		Introduction	Method	Discussion	Abstract
Description of the	Goal	investigating the efficacy and safety of TRO40303 as adjunct to standard cardiac care for the reduction of reperfusion injury	Not specifically named.	Not specifically named.	The efficacy and safety of TRO40303 for the reduction of reperfusion injury
	Target Group	patients who present with early STEMI and undergo primary PCI	Patients >18 years of age with a first time STEMI. Additional inclusion criteria were presentation within 6h of the onset of chest pain, clinical decision to treat with PCI, occlusion of culprit artery with TIMI flow grade 0–1 at time of admission and before PCI, and being of non-child-bearing potential.	patients undergoing primary PCI for STEMI	Patients presenting with STEMI [...] prior to balloon inflation during primary percutaneous coronary intervention
	Intervention	TRO40303 as adjunct to standard cardiac care	prospective, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIa, proof-of-concept study. Randomly assigned to receive either TRO40303 or placebo after coronary angiography, but just before balloon inflation, during PCI	TRO40303 and placebo	randomly received TRO40303 (n=83) or placebo (n=80) via i.v. bolus injection prior to balloon inflation during primary percutaneous coronary intervention in a double-blind manner.

	Primary Endpoint	Not specifically named.	measure, infarct size, was expressed as area under the curve for CK and for TnI calculated over a 3-day period (AUC(0–72))	infarct size as measured by the co-primary endpoints of reduction in AUC(0–72) for the cardiac biomarkers CK and TnI	infarct size expressed as area under the curve (AUC) for creatine kinase (CK) and for troponin I (TnI) over 3 days
--	-------------------------	--------------------------------	--	--	--

EBM-Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 2

... Compared to Method Section		Description copied from the sections or the RCT		
		Introduction ...	Discussion ...	Abstract ...
Description of the	Goal	Q	N	Q
	Target Group	C	C	C
	Intervention	C	C	C
	Primary Endpoint	N	C	C

C = consistent,

Q = questionable/not sure,

N = not consistent

RCT 19:

EBM – Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 1

Title of journal:

European Heart Journal

RCTs bibliography:

Layland J, Oldroyd KG, Curzen N, Sood A, Balachandran K, Das R, Junejo S, Ahmed N, Lee MM, Shaukat A, O'Donnell A, Nam J, Briggs A, Henderson R, McConnachie A, Berry C; FAMOUS–NSTEMI investigators.

Fractional flow reserve vs. angiography in guiding management to optimize outcomes in non-ST segment elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation FAMOUS–NSTEMI randomized trial

Eur Heart J. 2015 Jan 7;36(2):100-11.

		Description copied from the sections or the RCT			
		Introduction	Method	Discussion	Abstract
Description of the	Goal	management decisions in patients with NSTEMI undergoing coronary angiography guided by routine FFR measurement would be feasible and safe, and would provide additive clinical utility compared with standard care based on visual interpretation of the angiogram.	Not specifically named.	we assessed a routine physiological approach combined with coronary angiography to diagnose and treat coronary artery disease in patients with recent NSTEMI undergoing invasive management	assessed the management and outcomes of non-ST segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) patients randomly assigned to fractional flow reserve (FFR)-guided management or angiography-guided standard care
	Target Group	patients with NSTEMI undergoing coronary angiography guided by routine FFR measurement	Patients with a clinical diagnosis of recent NSTEMI and with at least one risk factor for coronary artery disease (e.g. diabetes mellitus) were eligible for randomization if urgent invasive management was planned within 72 h of the index episode of myocardial ischaemia or if there was a history of recurrent ischaemic symptoms within 5 days. The angiographic inclusion criteria required at least one coronary stenosis $\geq 30\%$ severity with normal coronary blood flow [Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) grade III] in which FFR measurement might have a diagnostic value.	coronary artery disease in patients with recent NSTEMI undergoing invasive management.	350 NSTEMI patients with ≥ 1 coronary stenosis $\geq 30\%$ of the lumen diameter assessed visually

	Intervention	coronary angiography guided by routine FFR measurement	FFR measured in all coronary arteries with a lesion of $\geq 30\%$ diameter stenosis that were amenable to instrumentation with a pressure-sensitive coronary guidewire (St Jude Medical, Uppsala). Fractional flow reserve was measured during Fractional flow reserve vs. angiography Coronary hyperaemia induced by i.v. adenosine (140 mg/kg/min). The FFR intervention in this study, including the assessment of adenosine effect, the measurement of FFR, vessel selection, blinding and disclosure of the FFR results, has been previously described. Fractional flow reserve-guided group Fractional flow reserve ≤ 0.80 was an indication for revascularization by PCI or CABG, as appropriate, and FFR ≥ 0.80 was an indication for medical therapy only. Any changes in management strategy following FFR disclosure were prospectively recorded. Angiography-guided group and blinding In patients randomized to the angiography-guided group, FFR was measured in the same way as in the FFR-guided group except that the FFR results were not disclosed.	Compared with an anatomical approach based on visual interpretation of the coronary angiogram (standard care), FFR-guided management	Fractional flow reserve was disclosed to the operator in the FFR-guided group (n%176). Fractional flow reserve was measured but not disclosed in the angiography guided group (n%174). Fractional flow reserve ≤ 0.80 was an indication for revascularization by percutaneous coronary intervention (PCI) or coronary artery bypass surgery (CABG).
	Primary Endpoint	Not specifically named.	The between-group difference in the proportion of patients allocated to medical management . The final treatment decision was made by the clinicians in the cardiac catheter laboratory during the index procedure or shortly afterwards if a multidisciplinary heart team review was indicated.	Not specifically named.	For the primary outcome, the proportion of patients treated initially by medical therapy was higher in the FFR-guided group than in the angiography-guided group

EBM-Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 2

... Compared to Method Section		Description copied from the sections or the RCT		
		Introduction ...	Discussion ...	Abstract ...
Description of the	Goal	N	N	N
	Target Group	C	C	C
	Intervention	C	C	C
	Primary Endpoint	N	N	C

C = consistent,

Q = questionable/not sure,

N = not consistent

RCT 20:

EBM – Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 1

Title of journal:

The New England Journal of Medicine

RCTs bibliography:

Lagerqvist B, Fröbert O, Olivecrona GK, Gudnason T, Maeng M, Alström P, Andersson J, Calais F, Carlsson J, Collste O, Götzberg M, Hårdhammar P, Ioanes D, Kallryd A, Linder R, Lundin A, Odenstedt J, Omerovic E, Puskar V, Tödt T, Zelleröth E, Östlund O, James SK.

Outcomes 1 year after thrombus aspiration for myocardial infarction.

N Engl J Med. 2014 Sep 18;371(12):1111-20.

		Description copied from the sections or the RCT			
		Introduction	Method	Discussion	Abstract
Description of the	Goal	Not specifically named.	Not specifically named.	Not specifically named.	Routine intracoronary thrombus aspiration before primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction has not been proved to reduce short-term mortality.
	Target Group	7244 (STEMI) patients	PCI was planned for the treatment of acute STEMI	patients with an acute STEMI	7244 patients with STEMI
	Intervention	thrombus aspiration (than after) PCI alone	multicenter, prospective, randomized, controlled, openlabel clinical trial comparing routine thrombus aspiration before PCI with PCI alone	thrombus aspiration before PCI, as compared with PCI alone	to undergo manual thrombus aspiration followed by PCI or to undergo PCI alone, in a registry-based, randomized clinical trial
	Primary Endpoint	Not specifically named.	all-cause mortality at 30 days	Not specifically named.	all-cause mortality at 30 days

EBM-Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 2

... Compared to Method Section		Description copied from the sections or the RCT		
		Introduction ...	Discussion ...	Abstract ...
Description of the	Goal	Q	N	Q
	Target Group	C	C	C
	Intervention	C	C	C
	Primary Endpoint	N	N	C

C = consistent,

Q = questionable/not sure,

N = not consistent

RCT 21:

EBM – Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 1

Title of journal:

The New England Journal of Medicine

RCTs bibliography:

Montalescot G, van 't Hof AW, Lapostolle F, Silvain J, Lassen JF, Bolognese L, Cantor WJ, Cequier A, Chettibi M, Goodman SG, Hammett CJ, Huber K, Janzon M, Merkely B, Storey RF, Zeymer U, Stibbe O, Ecollan P, Heutz WM, Swahn E, Collet JP, Willems FF, Baradat C, Licour M, Tsatsaris A, Vicaut E, Hamm CW; ATLANTIC Investigators.

Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction.

N Engl J Med. 2014 Sep 11;371(11):1016-27.

		Description copied from the sections or the RCT			
		Introduction	Method	Discussion	Abstract
Description of the	Goal	to evaluate whether early, in-ambulance administration of ticagrelor could safely improve coronary reperfusion	Not specifically named.	Not specifically named.	Whether prehospital administration of ticagrelor can improve coronary reperfusion and the clinical outcome is unknown.
	Target Group	patients with STEMI transferred for primary PCI.	Eligible patients, identified by ambulance personnel after STEMI had been diagnosed, had a symptom duration of more than 30 minutes but less than 6 hours	before PCI in patients presenting with ongoing STEMI	1862 patients with ongoing STEMI of less than 6 hours' duration
	Intervention	early, in-ambulance administration of ticagrelor	phase 4, international, randomized, double-blind study. Patients were randomly assigned to receive either prehospital (in the ambulance) or in-hospital (in the catheterization laboratory) treatment with ticagrelor, in addition to aspirin and standard care. In the prehospital group, patients received a 180-mg loading dose of ticagrelor before transfer and then a matching placebo in the catheterization laboratory. Patients in the in-hospital group received a placebo before transfer and then a 180-mg loading dose of ticagrelor in the catheterization laboratory. All the patients subsequently received ticagrelor at a dose of 90 mg twice daily for 30 days, with a recommendation that treatment be continued for a total of 12 months.	prehospital administration of ticagrelor a short time before PCI	international, multicenter, randomized, double-blind study comparing prehospital (in the ambulance) versus in-hospital (in the catheterization laboratory) treatment with ticagrelor.

	Primary Endpoint	Not specifically named.	The coprimary end points were the proportion of patients who did not have 70% or greater resolution of ST-segment elevation before PCI and the proportion of patients who did not meet the criteria for TIMI flow grade 3 in the infarct-related artery at angiography before PCI.	the ECG-based primary end point Not specifically named.	coprimary end points were the proportion of patients who did not have a 70% or greater resolution of ST-segment elevation before percutaneous coronary intervention (PCI) and the proportion of patients who did not have Thrombolysis in Myocardial Infarction flow grade 3 in the infarct-related artery at initial angiography.
--	------------------	-------------------------	---	--	---

EBM-Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 2

... Compared to Method Section		Description copied from the sections or the RCT		
		Introduction ...	Discussion ...	Abstract ...
Description of the	Goal	Q	N	Q
	Target Group	C	C	C
	Intervention	C	C	C
	Primary Endpoint	N	Q	C

C = consistent,

Q = questionable/not sure,

N = not consistent

RCT 22:

EBM – Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 1

Title of journal:

Journal of Electrocardiology

RCTs bibliography:

Sinnecker D, Huster KM, Müller A, Dommasch M, Hapfelmeier A, Gebhardt J, Hnatkova K, Laugwitz KL, Malik M, Barthel P, Schmidt G.

Sex differences in the non-invasive risk stratification and prognosis after myocardial infarction.

J Electrocardiol. 2014 Nov-Dec;47(6):874-80.

		Description copied from the sections or the RCT			
		Introduction	Method	Discussion	Abstract
Description of the	Goal	whether the risk prediction in acute MI survivors might be improved by sex-specific predictive models	to assess the association of predictors with mortality to investigate whether sex differences translate into different optimal risk prediction models	to re-assess the mortality risk in contemporarily-treated MI patients of either sex	sex differences in mortality and in the power of risk predictors in contemporarily-treated MI patients
	Target Group	contemporarily-treated MI patients of either sex	patients suffering from acute MI within 4 weeks before enrolment. MI diagnosis was defined as two or more of (i) chest pain for ≥ 20 min, (ii) creatine kinase-MB above the doubled upper normal limit of our laboratory, (iii) ST-segment elevation of 0.1 mV in two or more limb leads and/or 0.2 mV in two or more contiguous precordial leads at the time of hospital admission	contemporarily-treated MI patients of either sex	4141 MI patients (26.5% females)
	Intervention	by sex-specific predictive models re-assessed the mortality risk in contemporarily-treated MI patients of either sex	dealing with sex differences in the outcome (part A), and sex differences in the power of risk predictors (part B) Risk predictors derived from the Holter ECG included mean heart rate, number of ventricular premature complexes per hour, heart rate variability triangular index, heart rate turbulence slope and	mortality predictor by sex-specific predictive models	Effects of sex and age Mortality predictors to create sex-specific predictive models

			onset, heart rate deceleration capacity, and Holter-derived nocturnal respiratory rate. QRS width and corrected QT interval (QTc; calculated according Bazett's formula) were obtained from a standard 12-lead ECGs		
	Primary Endpoint	Not specifically named.	the primary endpoint was all-cause mortality at 30 days and at 5 years	Not specifically named.	Not specifically named.

EBM-Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 2

... Compared to Method Section		Description copied from the sections or the RCT		
		Introduction ...	Discussion ...	Abstract ...
Description of the	Goal	C	C	C
	Target Group	C	C	C
	Intervention	Q	C	C
	Primary Endpoint	N	N	N

C = consistent,

Q = questionable/not sure,

N = not consistent

RCT 23:

EBM – Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 1

Title of journal:

Circulation (American Heart Association Journals)

RCTs bibliography:

Sinnaeve PR, Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Lambert Y, Danays T, Soulat L, Halvorsen S, Ortiz FR, Vandenberghe K, Regelin A, Bluhmki E, Bogaerts K, Van de Werf F; STREAM investigators.

ST-segment-elevation myocardial infarction patients randomized to a pharmaco-invasive strategy or primary percutaneous coronary intervention: Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction (STREAM) 1-year mortality follow-up.

Circulation. 2014 Sep 30;130(14):1139-45.

		Description copied from the sections or the RCT			
		Introduction	Method	Discussion	Abstract
Description of the	Goal	to evaluate 1-year mortality between the 2 treatment strategies in STREAM	Not specifically named.	(without a primary hypothesis)	to determine the effect of these strategies on 1-year mortality
	Target Group	STEMI patients	presented within 3 hours of symptom onset, demonstrated acute STEMI on their qualifying ECG (at least 2 mm in 2 contiguous peripheral or precordial leads), and could not undergo pPCI within 1 hour after first medical contact.	STEMI patients Among the 1792 patients surviving beyond 30 days	ST—segment-elevation myocardial infarction patients presenting within 3 hours after symptom onset 936 of 944 (99.2%) and 941 of 948 (99.3%) patients in the PI and pPCI arm
	Intervention	Not specifically named.	an open-label, prospective, randomized, parallel, comparative, and international multicenter trial All statistical tests were of an exploratory nature. The patients initially treated pharmacologically received tenecteplase coupled with antiplatelet and anticoagulant therapy followed by coronary angiography within 6 to 24 hours. This PI strategy was compared with pPCI performed according to guideline based, best accepted local	STREAM assessed the merits of predominantly prehospital fibrinolysis with contemporary antithrombotic cotherapies followed by a planned angiography or rescue PCI if appropriate in STEMI patients presenting early but unable to undergo primary PCI within 60 minutes, as compared with transport for primary PCI.	a pharmaco-invasive (PI) strategy was compared with primary percutaneous coronary intervention (pPCI) Vital status at 1 year

			practice with early use of concomitant antiplatelet and anticoagulant medications as well as additional discretionary glycoprotein IIb/IIIa antagonists.		
	Primary Endpoint	Not specifically named.	Not specifically named.	Not specifically named.	Not specifically named.

EBM-Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 2

... Compared to Method Section		Description copied from the sections or the RCT		
		Introduction ...	Discussion ...	Abstract ...
Description of the	Goal	Q	N	N
	Target Group	C	Q	C
	Intervention	N	C	C
	Primary Endpoint	N	N	N

C = consistent,

Q = questionable/not sure,

N = not consistent

RCT 24:

EBM – Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 1

Title of journal:

International Journal of Stroke

RCTs bibliography:

Nadeau SE, Rose DK, Dobkin B, Wu SS, Dai YE, Schofield R, Duncan PW; LEAPS Investigative Team.

Likelihood of myocardial infarction during stroke rehabilitation preceded by cardiovascular screening and an exercise tolerance test: the Locomotor Experience Applied Post-Stroke (LEAPS) trial.

Int J Stroke. 2014 Dec;9(8):1097-104.

		Description copied from the sections or the RCT			
		Introduction	Method	Discussion	Abstract
Description of the	Goal	to test the efficacy of screening for cardiovascular disease, combined with an exercise tolerance test, in assuring safety among patients undergoing vigorous rehabilitation for gait impairment	Not specifically named.	Not specifically named.	Test the efficacy of screening for cardiovascular disease and an exercise tolerance test in assuring safety among patients undergoing vigorous rehabilitation for gait impairment
	Target Group	patients undergoing vigorous rehabilitation for gait impairment	Inclusion criteria were age ≥ 18 years; stroke within 45 days and ability to be randomized at 2 months post-stroke; residual paresis in the lower extremity; ability to walk 10 feet with no more than 1-person assistance; ability to follow a three-step command; physician approval for participation; self-selected 10 meter walking speed less than 0.8 m/s; and living in the community by the time of randomization.	patients undergoing gait rehabilitation in rehabilitation clinics	(stroke)patients undergoing vigorous rehabilitation for gait impairment
	Intervention	screening for cardiovascular disease exercise tolerance test (LEAPS employed a cardiovascular screening questionnaire in conjunction with an exercise tolerance test (ETT))	LEAPS trial was a multi-center, single-blind RCT, stratified by walking impairment level at 2-months after onset of stroke (severe, < 0.4 m/s, and moderate, 0.4–<0.8 m/s), with randomization to three protocol intervention groups, early LTP, late LTP, and HEP (proportions 7:7:6)	combination of a cardiovascular screening inventory and the ETT	screened for serious cardiovascular and pulmonary conditions. At 6-weeks post-stroke, they also completed a cardiovascular screening inventory and underwent an exercise tolerance test involving bicycle ergometry. Participants received 36 90-minute sessions of a prescribed physical therapy (3/week), initiated at either 2 months or 6

			LTP and HEP programs were controlled for exercise frequency (90 minute sessions, 3 times per week) and duration (12 to 16 weeks), for a total of 30–36 exercise sessions Participants first completed a cardiovascular screening inventory (Appendix 1) to assess cardiac medical history, cardiac disease risk factors, family cardiac history, and current medications. On the basis of this inventory and a physical examination, a cardiologist determined ETT eligibility. If the ETT was contraindicated, participants were referred to their primary care physician for appropriate follow-up and did not proceed with the trial screening process		months poststroke.
	Primary Endpoint	Not specifically named.	The x220-age).	Not specifically named.	Not specifically named.

EBM-Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 2

... Compared to Method Section		Description copied from the sections or the RCT		
		Introduction ...	Discussion ...	Abstract ...
Description of the	Goal	Q	N	Q
	Target Group	C	C	C
	Intervention	C	C	C
	Primary Endpoint	N	N	N

C = consistent,

Q = questionable/not sure,

N = not consistent

RCT 25:

EBM – Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 1

Title of journal:

The Journal of *Clinical Endocrinology & Metabolism*

RCTs bibliography:

Vidart J, Wajner SM, Leite RS, Manica A, Schaan BD, Larsen PR, Maia AL.

N-acetylcysteine administration prevents nonthyroidal illness syndrome in patients with acute myocardial infarction: a randomized clinical trial.

J Clin Endocrinol Metab. 2014 Dec;99(12):4537-45.

		Description copied from the sections or the RCT			
		Introduction	Method	Discussion	Abstract
Description of the	Goal	whether early iv NAC administration would prevent the changes in thyroid hormone levels that are observed in patients with AMI	to evaluate whether NAC can prevent the thyroid hormone changes as seen in NTIS after an AMI	we planned to determine whether NAC administration could prevent the characteristic thyroid hormonal changes seen in individuals with AM	To investigate whether N-acetylcysteine(NAC),a potent intracellular antioxidant, can prevent NTIS.
	Target Group	patients with AMI	Patients with a diagnosis of AMI within 12 hours of evolution who underwent primary percutaneous coronary intervention	individuals with AMI	patients with acute myocardial infarction
	Intervention	early iv NAC administration thyroid hormone levels	Randomly assigned to the use of NAC or placebo The intervention group received five dose of 1200mg (12mL)of NAC by iv route , the first dose being administered prior to cardiac catheterization and every 12 for 48 hours after the procedure (total dose 6000 mg). Patients randomized to the control group received 0.9% normal saline iv (12mL) , every 12 hours, for 48 hours. Laboratory assessment was performed at baseline (time0) and at 6, 12, 24, 48, and 120 hours after the first NAC administration.	the administration of NAC , a potent intracellular antioxidant the placebo group	Randomized to receive NAC or placebo during 48 hours. Baseline characteristics and blood samples for thyroid hormones and oxidative parameters were collected.

	Primary Endpoint	Not specifically named.	The change in plasma thyroid hormones	Not specifically named.	Variation of serum T3 and rT3 levels
--	-------------------------	--------------------------------	--	--------------------------------	---

EBM-Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 2

... Compared to Method Section		Description copied from the sections or the RCT		
		Introduction ...	Discussion ...	Abstract ...
Description of the	Goal	C	C	C
	Target Group	C	C	C
	Intervention	C	C	C
	Primary Endpoint	N	N	C

C = consistent,

Q = questionable/not sure,

N = not consistent

RCT 26:

EBM – Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 1

Title of journal:

Journal of the American College of Cardiology Foundation: Cardiovascular Interventions

RCTs bibliography:

Di Lorenzo E, Sauro R, Varricchio A, Capasso M, Lanzillo T, Manganeli F, Carbone G, Lanni F, Pagliuca MR, Stanco G, Rosato G, Suryapranata H, De Luca G.

Randomized comparison of everolimus-eluting stents and sirolimus-eluting stents in patients with ST elevation myocardial infarction: RACES-MI trial.

JACC Cardiovasc Interv. 2014 Aug;7(8):849-56.

		Description copied from the sections or the RCT			
		Introduction	Method	Discussion	Abstract
Description of the	Goal	to compare everolimus-eluting stents (EES) with sirolimus-eluting stents (SES) in patients undergoing primary angioplasty for STEMI at short- and long-term follow-up	evaluating the benefits of EES versus SES implantation	comparing EES and SES	to compare everolimus-eluting stents (EES) with sirolimus-eluting stents (SES)
	Target Group	patients undergoing primary angioplasty for STEMI	patients undergoing primary angioplasty for acute STEMI 1) chest pain for more than 30 min; and 2) ST-segment elevation of ≥ 1 mm in ≥ 2 contiguous electrocardiograph leads or with presumably new left bundle branch block.	patients undergoing primary angioplasty for STEMI	STEMI patients admitted within 12 h of symptom onset and undergoing primary angioplasty and stent implantation
	Intervention	stent implantation (with first-generation DES [sirolimus] or new-generation DES [everolimus])	prospective, single-center, randomized trial Stenting procedures were performed according to standard techniques. Open-label randomization was performed in the catheterization laboratory after initial angiography by the treating physician when eligibility criteria were met. A 1:1 computer-generated random sequence, without blocking or stratification, was used. Sealed envelopes indicated the treatment group to which the patients were assigned: SES or EES.	use of DES [drug eluting stent] EES and SES	randomly assigned to SES or EES
	Primary Endpoint	Not specifically named.	major adverse cardiac events (MACE) at 3-year follow-up, defined as combined cardiac death, reinfarction, definite or probable ST, and TVR [target vessel revascularization].	Not specifically named.	a major adverse cardiac event at 3-year follow-up

EBM-Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 2

... Compared to Method Section		Description copied from the sections or the RCT		
		Introduction ...	Discussion ...	Abstract ...
Description of the	Goal	C	C	C
	Target Group	C	C	C
	Intervention	C	C	C
	Primary Endpoint	N	N	C

C = consistent,

Q = questionable/not sure,

N = not consistent

RCT 27:

EBM – Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 1

Title of journal:

Trials

RCTs bibliography:

van Loon RB, Veen G, Kamp O, Baur LH, van Rossum AC.

Left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: the influence of viability and revascularization - an echocardiographic substudy of the VIAMI-trial.

Trials. 2014 Aug 18;15:329.

		Description copied from the sections or the RCT			
		Introduction	Method	Discussion	Abstract
Description of the	Goal	to investigate the influence of viability , demonstrated with LDDE, and the role of early revascularization on the process of LV remodeling	to investigate the influence of revascularization and viability on LV remodeling	investigating the influence of viability and revascularization on LV remodeling	the influence of viability , as demonstrated with low-dose dobutamine echocardiography, and the role of early revascularization on the process of left ventricular (LV) remodeling
	Target Group	after AMI	with a (sub)acute myocardial infarction, who were not treated by primary or rescue angioplasty, and who were stable during the first 48 hours after the acute event	a patient group (after AMI) treated without primary or rescue PCI	224 patients (...) after acute myocardial infarction [who] did not undergo a primary or rescue percutaneous coronary intervention and were stable in the early in-hospital phase.
	Intervention	viability, demonstrated with LDDE early revascularization	retrospectively studied patients [of] a prospective, multicenter, randomized controlled clinical trial underwent LDDE for the detection of viability within 72 hours after AMI [dobutamine was administrated intravenously at doses of 5, 10, and 15 µg/kg/min, for 5 minutes at each dose. When a 10% increase in heart rate was not achieved with 15 µg/kg/min, a 5-minute infusion with 20 µg/kg/min could be used as the final stage of the procedure]. Patients were followed up for 3 years , with the intention to perform an echocardiogram after 3, 6, and 12 months . patients were divided into three new groups: [...] Ninety four patients were classified as viable and were	number of viable segments demonstrated by LDDE revascularization	Retrospectively patients were divided into three new groups: group 1, viable and revascularized before follow-up echocardiogram; group 2, viable, but medically treated ; and group 3, non-viable patients.

			revascularized before their follow-up echocardiogram (group 1). Seventy one patients were also viable, but medically treated without revascularization (group 2). Fifty nine patients were classified as non-viable (group 3).		
	Primary Endpoint	Not specifically named.	Not specifically named.	Not specifically named.	Not specifically named.

EBM-Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 2

... Compared to Method Section		Description copied from the sections or the RCT		
		Introduction ...	Discussion ...	Abstract ...
Description of the	Goal	C	C	C
	Target Group	C	C	C
	Intervention	C	C	C
	Primary Endpoint	N	N	N

C = consistent,

Q = questionable/not sure,

N = not consistent

RCT 28:

EBM – Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 1

Title of journal:

Annals of Emergency Medicine

RCTs bibliography:

Mateos A, García-Lunar I, García-Ruiz JM, Pizarro G, Fernández-Jiménez R, Huertas P, García-Álvarez A, Fernández-Friera L, Bravo J, Flores-Arias J, Barreiro MV, Chayán-Zas L, Corral E, Fuster V, Sánchez-Brunete V, Ibáñez B; METOCARD-CNIC Investigators.

Efficacy and safety of out-of-hospital intravenous metoprolol administration in anterior ST-segment elevation acute myocardial infarction: insights from the METOCARD-CNIC trial.

Ann Emerg Med. 2015 Mar;65(3):318-24.

		Description copied from the sections or the RCT			
		Introduction	Method	Discussion	Abstract
Description of the	Goal	to examine the efficacy (infarct size and left ventricular ejection fraction, the 2 main predictors of long-term mortality after STEMI) and safety (incidence of the prespecified safety major cardiac adverse events at 24 hours) of early intravenous metoprolol in anterior STEMI	Not specifically named.	Not specifically named.	to examine the efficacy and safety of prereperfusion emergency medical services (EMS)–administered intravenous metoprolol
	Target Group	patients with suspected anterior STEMI of Killip class less than or equal to II	Patients eligible were aged 18 to 80 years and with symptoms of ischemic chest pain of less than or equal to 4.5 hours' duration (to ensure anticipated reperfusion by primary percutaneous coronary intervention within 6 hours from symptom onset) and ST-segment elevation greater than or equal to 0.2 mV in 2 or more contiguous precordial leads (V1 to V5).	patients presenting early after symptom onset (6 hours) and undergoing primary percutaneous coronary intervention , and excluded patients with Killip class III to IV during transfer to percutaneous coronary intervention facilities in selected patients (≤4.5 hours Killip class I or II anterior STEMI patients without baseline ECG conduction abnormalities)	anterior ST-segment elevation myocardial infarction patients undergoing eventual primary angioplasty
	Intervention	Prespecified subanalysis [of the METOCARD-CNIC] intravenous metoprolol administration by emergency medical services (EMS) providers	The METOCARD-CNIC was a multicenter, randomized, parallel-group, single-blinded trial This article applies only to the population recruited at the out-of-hospital EMS setting.	intravenous administration of metoprolol during EMS assistance and transfer to the primary percutaneous coronary intervention center	a prespecified subgroup analysis of the Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction trial population patients receiving intravenous metoprolol by EMS and compared them with others treated by EMS

			We performed permuted block randomization, stratifying subjects by 4 variables that have a potential influence on infarct size: time from symptom onset (≤ 1.5 hours; > 1.5 hours), sex, diabetes status, and age (< 60 years; ≥ 60 years). For patients allocated to active treatment, metoprolol tartrate was administered intravenously as previously described (up to 3 boluses of 5 mg 2 minutes apart), with reassessment of pulse rate, PR interval, blood pressure, and lung auscultation after each bolus. Control subjects did not receive any intravenous metoprolol before reperfusion, either from EMS or in the emergency department (ED). We performed cardiac magnetic resonance imaging studies 1 week after STEMI for all patients fulfilling inclusion criteria with enzymatically confirmed STEMI.		but not receiving intravenous metoprolol.
	Primary Endpoint	Not specifically named.	The primary prespecified efficacy outcome was infarct size as quantified by cardiac magnetic resonance 1 week postinfarction. Primary prespecified major cardiac adverse events safety endpoint was predefined as a composite of all-cause mortality, malignant ventricular arrhythmias, advanced atrioventricular block, cardiogenic shock, and reinfarction during the first 24 hours after STEMI.	the prespecified safety composite endpoint	Outcomes included infarct size and left ventricular ejection fraction on cardiac magnetic resonance imaging at 1 week, and safety by measuring the incidence of the predefined combined endpoint (composite of death, malignant ventricular arrhythmias, advanced atrioventricular block, cardiogenic shock, or reinfarction)

EBM-Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 2

... Compared to Method Section		Description copied from the sections or the RCT		
		Introduction ...	Discussion ...	Abstract ...
Description of the	Goal	Q	N	Q
	Target Group	C	C	C
	Intervention	C	C	C
	Primary Endpoint	N	Q	Q

C = consistent,

Q = questionable/not sure,

N = not consistent

RCT 29:

EBM – Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 1

Title of journal:

Molecular Medicine

RCTs bibliography:

Sonnino C, Christopher S, Oddi C, Toldo S, Falcao RA, Melchior RD, Mueller GH, Abouzaki NA, Varma A, Gambill ML, Van Tassell BW, Dinarello CA, Abbate A.

Leukocyte activity in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction treated with anakinra.

Mol Med. 2014 Nov 18;20:486-9.

		Description copied from the sections or the RCT			
		Introduction	Method	Discussion	Abstract
Description of the	Goal	to determine the effects of anakinra on the activity of leukocytes measured ex vivo.	Not specifically named.	Not specifically named.	to determine the effects of anakinra on the activity of leukocytes measured ex vivo .
	Target Group	17 patients with STEMI enrolled in a clinical trial	17 patients [with ST-segment elevation acute myocardial infarction] enrolled for the Virginia Commonwealth University Anakinra Remodeling Trial (2) (VCUART2)	in patients with STEMI	17 patients [with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI)] enrolled in the Virginia Commonwealth University - Anakinra Remodeling Trial (2) (VCU-ART2)
	Intervention	we measured the spontaneous and inducible production ex vivo of IL-6 a key secondary proinflammatory cytokine, in leukocytes of anakinra or placebo (9).	Seven (41%) patients had been randomly assigned to blinded treatment with subcutaneous injections of 100 mg anakinra daily for 14 d and 10 (58%) to matching placebo injections. The whole blood assay was performed at 72 h after admission when the peak inflammatory response during STEMI is seen. Spontaneous IL-6 production reflects cytokine production as affected by the disease severity and the presence of concurrent medications. Additional tubes contained stimulants Escherichia coli LPS (1,000 ng/mL) to activate toll-like receptor (TLR)-4 and heat-killed Staphylococcus epidermidis (5	spontaneous leukocyte activity ex vivo, as revealed by spontaneous IL-6 production one ex vivo time point (72 h) on the basis of the expected peak inflammation IL-6 as a surrogate for leukocyte activity, because it is an easily and reliably assessable secondary cytokine	randomly treated with anakinra (N = 7) or placebo (N = 10). Whole blood was cultured at 37°C for 24 h to measure spontaneous production of IL-6 or stimulated with Escherichia coli lipopolysaccharide (LPS) for toll-like receptor (TLR)-4 or heat-killed Staphylococcus epidermidis (SE) for TLR-2 activation.

			million bacteria per million white blood cells [WBCs]) for TLR-2 activation.		
	Primary Endpoint	Not specifically named.	Not specifically named.	Not specifically named.	Not specifically named.

EBM-Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 2

... Compared to Method Section		Description copied from the sections or the RCT		
		Introduction ...	Discussion ...	Abstract ...
Description of the	Goal	Q	N	Q
	Target Group	C	C	C
	Intervention	C	C	C
	Primary Endpoint	N	N	N

C = consistent,

Q = questionable/not sure,

N = not consistent

RCT 30:

EBM – Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 1

Title of journal:

Clinical Journal of the American Society of Nephrology

RCTs bibliography:

Hoogeveen EK, Geleijnse JM, Kromhout D, Stijnen T, Gemen EF, Kusters R, Giltay EJ.

Effect of omega-3 fatty acids on kidney function after myocardial infarction: the Alpha Omega Trial.

Clin J Am Soc Nephrol. 2014 Oct 7;9(10):1676-83.

		Description copied from the sections or the RCT			
		Introduction	Method	Discussion	Abstract
Description of the	Goal	Goal/Intervention?? the effect of the marine n-3 fatty acids EPA and DHA and plant-derived a-linolenic acid (ALA) on the decline of kidney function	to explore the effect of n-3 fatty acids on the decline of kidney function in the Alpha Omega Trial	effect of an additional amount of 400 mg EPA-DHA per day on kidney function ??	The effect of marine and plant-derived n-3 fatty acids on kidney function
	Target Group	older patients who had had an MI	2344 patients (of) 4837 free-living Dutch patients with a history of MI ages 60–80 years	stable patients after MI patients with a history of MI and a low habitual EPA-DHA intake	2344 patients with history of myocardial infarction ages 60–80 years old
	Intervention	examined in a study ancillary to the Alpha Omega Trial the effect of the marine n-3 fatty acids EPA and DHA and plant-derived a-linolenic acid (ALA) on the decline of kidney function among older patients who had had an MI	Patients were recruited sequentially and randomly assigned to one of four trial margarines for 40 months. For this study, patients were selected in which nonfasting blood was drawn at baseline and after 40 months. Owing to financial constraints, two blood samples were available for only 2344 patients. randomly allocated to a daily intake of approximately 20 g trial margarine that provided a targeted additional daily intake of 400 mg EPA-DHA (ratio of 3:2), a targeted additional daily intake of 2 g ALA, a combination of EPA-DHA and ALA, or placebo.	daily intake by an estimated 398 mg EPA-DHA EPA-DHA plus ALA on placebo ALA	randomized to one of four trial margarines. The patients received an additional targeted amount of 400 mg/d eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid, 2 g/d a-linolenic acid, eicosapentaenoic acid–docosahexaenoic acid plus a-linolenic acid, or placebo for 40 months. Serum cystatin C and serum creatinine were assessed at baseline and after 40 months. Creatinine–cystatin C-based GFR was estimated with the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation.

	Primary Endpoint	Not specifically named.	Not specifically named.	Not specifically named.	Not specifically named.
--	------------------	-------------------------	-------------------------	-------------------------	-------------------------

EBM-Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 2

... Compared to Method Section		Description copied from the sections or the RCT		
		Introduction ...	Discussion ...	Abstract ...
Description of the	Goal	C	Q	C
	Target Group	C	Q	C
	Intervention	C	C	C
	Primary Endpoint	N	N	N

C = consistent,

Q = questionable/not sure,

N = not consistent

RCT 31:

EBM – Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 1

Title of journal:

Journal of the American College of Cardiology Foundation: Cardiovascular Interventions

RCTs bibliography:

Guerchicoff A, Brener SJ, Maehara A, Witzenbichler B, Fahy M, Xu K, Gersh BJ, Mehran R, Gibson CM, Stone GW.

Impact of delay to reperfusion on reperfusion success, infarct size, and clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: the INFUSE-AMI Trial (INFUSE-Anterior Myocardial Infarction).

JACC Cardiovasc Interv. 2014 Jul;7(7):733-40.

		Description copied from the sections or the RCT			
		Introduction	Method	Discussion	Abstract
Description of the	Goal	to evaluate whether the delay from symptom onset to reperfusion affects outcome after primary PCI when these modalities (IntraleSION (IL) abciximab and manual thrombus aspiration) are used and whether the effect is mediated via a larger infarct size (IS)	Not specifically named.	studied the impact of delay to reperfusion on infarct size and clinical outcomes	to study the impact of delay from symptom onset to first coronary device on infarct size and clinical outcomes at 30 days and 1 year
	Target Group	Anterior Myocardial Infarction primary PCI	452 patients with anterior STEMI and an anticipated symptom onset to reperfusion time of <5 h undergoing primary PCI	patients with large anterior STEMI	patients with anterior STEMI undergoing primary percutaneous coronary intervention 280 patients (62%) with <3-h delay and 170 patients (38%) → 450
	Intervention	Using the INFUSE-AMI database to evaluate [...] the delay infarct size (IS), as determined by contrast magnetic resonance (CMR)	452 patients with anterior STEMI and an anticipated symptom onset to reperfusion time of <5 h undergoing primary PCI with bivalirudin anticoagulation were randomized in a 2 × 2 factorial design to an IL abciximab bolus delivered at the site of the infarct lesion via the ClearWay Rx catheter (Atrium Medical, Hudson, New Hampshire) or no abciximab and to thrombus aspiration using the Export catheter (Medtronic, Minneapolis, Minnesota) or no thrombus aspiration. ???	analysis from the INFUSE-AMI Study	The INFUSE-AMI trial (INFUSE-Anterior Myocardial Infarction) randomized patients with anterior STEMI undergoing primary percutaneous coronary intervention with bivalirudin anticoagulation within 5 h of symptom onset to intraleSION (IL) bolus abciximab versus no abciximab and to thrombus aspiration versus no aspiration. Time to reperfusion was classified as <3 versus ≥3 h.

	Primary Endpoint	Not specifically named.	IS, measured at 30 days by CMR and expressed as the percentage of left ventricular (LV) mass in patients assigned to IL abciximab or no abciximab, pooled across strata of thrombus aspiration.	Not specifically named.	contrast magnetic resonance infarct size (IS) (percentage of left ventricular mass) at 30 days
--	-------------------------	-------------------------	---	-------------------------	--

EBM-Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 2

... Compared to Method Section		Description copied from the sections or the RCT		
		Introduction ...	Discussion ...	Abstract ...
Description of the	Goal	Q	Q	Q
	Target Group	C	C	Q
	Intervention	N	N	N
	Primary Endpoint	N	N	C

C = consistent,

Q = questionable/not sure,

N = not consistent

RCT 32:

EBM – Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 1

Title of journal:

American Heart Journal

RCTs bibliography:

Wimmer NJ, Cohen DJ, Wasfy JH, Rathore SS, Mauri L, Yeh RW.

Delay in reperfusion with transradial percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: Might some delays be acceptable?

Am Heart J. 2014 Jul;168(1):103-9.

		Description copied from the sections or the RCT			
		Introduction	Method	Discussion	Abstract
Description of the	Goal	to quantify the potential delay in reperfusion associated with transradial PCI ("transradial delay") that would offset the mortality benefit associated with transradial PCI for STEMI that was observed in RCTs to examine the sensitivity of our findings to a range of assumptions, including substantially more conservative estimates of the mortality benefit of transradial PCI	to quantify the delay in reperfusion associated with transradial PCI (compared with transfemoral PCI) required to offset the mortality benefit observed with transradial PCI when reperfusion times were equivalent	Not specifically named.	to quantify the delay in reperfusion from transradial PCI ("transradial delay") that would need to be introduced to offset the potential mortality benefit of transradial PCI, compared with transfemoral, observed in RCTs
	Target Group	STEMI that was observed in RCTs	primary PCI in patients with STEMI: transradial PCI and transfemoral PCI	compared with transfemoral PCI, to neutralize the mortality benefit of transradial arterial access in STEMI seen in published RCTs	STEMI patients from two RCTs

	Intervention	observed in RCTs developed a decision analytic model comparing two strategies of primary PCI in patients with STEMI: transradial PCI and transfemoral PCI. created a decision tree to estimate 30-day mortality with primary PCI in STEMI created a variable representing the additional time to reperfusion in the transradial arm compared to the transfemoral arm – the transradial delay base case used pooled mortality data from RIFLE STEACS and the RIVAL STEMI sub-study only two studies examined the relationship in a manner allowing estimation of the per-minute increase in mortality associated with delays in reperfusion within 30-days from the index event. One study was derived from National Cardiovascular Data Registry (NCDR) and one was from patients 65 years of age or older from the US Medicare program. For the base case and Medicare case, we conducted analyses to examine the sensitivity of our findings to other assumptions. First, because the magnitude of the mortality difference between transradial and transfemoral PCI observed in trials has been questioned, we conducted a deterministic sensitivity analysis by decreasing the mortality benefit of transradial versus transfemoral PCI. We also conducted analyses where the transradial to transfemoral crossover rate was increased to reflect rates observed in routine practice.	modeling studies These data reflect the best estimates from current data, both randomized and observational.	a decision-analytic model to compare transfemoral and transradial PCI in STEMI. 30-day mortality rates were estimated by pooling STEMI patients from two RCTs comparing transfemoral and transradial PCI. We projected the impact of transradial delay using estimates of the increase in mortality associated with door-to-balloon time delays. Sensitivity analyses were performed to understand the impact of uncertainty in assumptions.	
	Primary Endpoint	Not specifically named.	The model's primary outcome was 30day mortality.	Not specifically named.	Not specifically named.

EBM-Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 2

... Compared to Method Section		Description copied from the sections or the RCT		
		Introduction ...	Discussion ...	Abstract ...
Description of the	Goal	C	N	C
	Target Group	C	C	C
	Intervention	N	Q	C
	Primary Endpoint	N	N	N

C = consistent,

Q = questionable/not sure,

N = not consistent

RCT 33:

EBM – Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 1

Title of journal:

Journal of the American College of Cardiology Foundation: Cardiovascular Interventions

RCTs bibliography:

Udell JA, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Montalescot G, Wiviott SD.

Prasugrel versus clopidogrel in patients with ST-segment elevation myocardial infarction according to timing of percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 subgroup analysis (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38).

JACC Cardiovasc Interv. 2014 Jun;7(6):604-12.

		Description copied from the sections or the RCT			
		Introduction	Method	Discussion	Abstract
Description of the	Goal	to report the efficacy and safety of prasugrel compared with clopidogrel in STEMI patients according to the timing of PCI and to test the hypothesis that the comparisons between clopidogrel and prasugrel would be similar regardless of the timing of PCI	Not specifically named.	Not specifically named.	to evaluate the efficacy of prasugrel versus clopidogrel in ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) by the timing of percutaneous coronary intervention (PCI)
	Target Group	STEMI patients	3,425 patients presented with STEMI and ultimately underwent PCI	patients with STEMI	STEMI patients in the TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38) [treated with primary [...] (and) with secondary PCI]
	Intervention	prasugrel compared with clopidogrel [...] according to the timing of PCI	randomized, multicenter, double-blind, controlled trial 13,608 patients with moderate- to high-risk ACS undergoing planned PCI were randomized to prasugrel (n = 6,813) or clopidogrel (n = 6,795) on a background of aspirin therapy. Among this cohort, 3,425 patients presented with STEMI and ultimately underwent PCI. Patients who were enrolled and underwent PCI within 12 h of symptom onset (n = 2,340) were considered to have received primary PCI (1188 clopidogrel, 1152 prasugrel). Patients who were enrolled and underwent PCI between	secondary analysis of the TRITON-TIMI 38 trial Therapeutic strategies may differ depending on the timing and indication for PCI. ???	randomized to prasugrel or clopidogrel on presentation if primary PCI was intended or later during secondary PCI.

			12 h and 14 days after presentation for demonstrated recurrent myocardial ischemia or as part of routine medical management (n = 1,085(526 clopidogrel, 559 prasugrel)) were considered as having received secondary PCI.	Not specifically named.	
	Primary Endpoint	Not specifically named.	the composite of cardiovascular (CV) death, nonfatal myocardial infarction (MI), or nonfatal stroke at 15 months.	Not specifically named.	was cardiovascular death, myocardial infarction (MI), or stroke.

EBM-Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 2

... Compared to Method Section		Description copied from the sections or the RCT		
		Introduction ...	Discussion ...	Abstract ...
Description of the	Goal	Q	N	Q
	Target Group	C	C	C
	Intervention	Q	Q	C
	Primary Endpoint	N	N	C

C = consistent,

Q = questionable/not sure,

N = not consistent

RCT 34:

EBM – Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 1

Title of journal:

Journal of the American College of Cardiology Foundation: Cardiovascular Interventions

RCTs bibliography:

Yang JH, Hahn JY, Song YB, Choi SH, Choi JH, Lee SH, Kim JH, Ahn YK, Jeong MH, Choi DJ, Park JS, Kim YJ, Park HS, Han KR, Rha SW, Gwon HC.

Association of beta-blocker therapy at discharge with clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention.

JACC Cardiovasc Interv. 2014 Jun;7(6):592-601.

		Description copied from the sections or the RCT			
		Introduction	Method	Discussion	Abstract
Description of the	Goal	investigated the association of beta-blocker therapy at discharge with clinical outcomes in STEMI patients after primary PCI	Not specifically named.	investigated the association of beta-blocker therapy with clinical outcomes in STEMI patients who underwent primary PCI	investigate the association of beta-blocker therapy at discharge with clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) after primary percutaneous coronary intervention (PCI)
	Target Group	STEMI patients after primary PCI	1) consecutive patients 18 years of age or older ; 2) patients with ST-segment elevation >1 mm in at least 2 contiguous leads or presumably new left bundle branch block with elevated cardiac enzymes (troponin or myocardial band fraction of creatine kinase); and 3) patients undergoing primary PCI . Exclusion criteria were: 1) in-hospital death ; and 2) missing beta-blocker information. Among the patients registered, 8,510 were finally included in this analysis.	STEMI patients who underwent primary PCI	STEMI patients undergoing primary PCI who were discharged alive (n = 8,510)
	Intervention	using data from a nationwide, large registry series dedicated to MI	The KAMIR [Korean Acute Myocardial Infarction Registry] is the first nationwide, prospective, multicenter online registry in patients presenting with acute MI from November 2005 to December 2007. The KorMI [Korea Working Group on Myocardial Infarction] is the second nationwide online registry , conducted at 53 university or community hospitals from January 2008 to September 2010. Subjects were divided by use of beta-blockers at discharge into the beta-blocker group and no-beta-blocker group.	using data from large, prospective, multicenter registry series in Korea Beta-blocker therapy at discharge	in nationwide, prospective, multicenter registries classified patients into the beta-blocker group (n = 6,873) and no-beta-blocker group (n = 1,637) according to the use of beta-blockers at discharge

			Primary PCI was defined as percutaneous coronary revascularization within 24 h of symptom onset without antecedent treatment with a fibrinolytic agent as the initial therapy		
	Primary Endpoint	Not specifically named.	The primary outcome was all-cause death during follow-up.	Not specifically named.	The primary outcome was all-cause death.

EBM-Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 2

... Compared to Method Section		Description copied from the sections or the RCT		
		Introduction ...	Discussion ...	Abstract ...
Description of the	Goal	Q	Q	Q
	Target Group	C	C	C
	Intervention	Q	C	C
	Primary Endpoint	N	N	C

C = consistent,

Q = questionable/not sure,

N = not consistent

RCT 35:

EBM – Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 1

Title of journal:

Stroke – Journal of the American Heart Association

RCTs bibliography:

Giugliano RP, Ruff CT, Rost NS, Silverman S, Wiviott SD, Lowe C, Deenadayalu N, Murphy SA, Grip LT, Betcher JM, Duggal A, Dave J, Shi M, Mercuri M, Antman EM, Braunwald E; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators.

Cerebrovascular events in 21 105 patients with atrial fibrillation randomized to edoxaban versus warfarin: Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48.

Stroke. 2014 Aug;45(8):2372-8.

		Description copied from the sections or the RCT			
		Introduction	Method	Discussion	Abstract
Description of the	Goal	provide detailed results on the timing, severity, and subtypes of cerebrovascular events comparing edoxaban with warfarin in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. explore the more modern definition of stroke that includes ischemic cerebrovascular events resolving completely <24 hours, but demonstrating evidence of infarction on brain imaging	Not specifically named.	Not specifically named.	Limited data regarding cerebrovascular events with edoxaban were reported previously.
	Target Group	ENGAGE AF-TIMI 48 trial [21 105 patients with AF at moderate–high risk of stroke] (not in the last part of the introduction, but the second last)	21 105 patients with AF documented on an electric recording within the prior 12 months with a Cardiac Failure, Hypertension, Age, Diabetes Stroke System (CHADS2) risk score ≥2	patients with AF at moderate to high risk of stroke	21 105 patients [with atrial fibrillation at moderate– high stroke risk] participating in Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48 (ENGAGE AF-TIMI 48)
	Intervention	Analysis [of the ENGAGE AF-TIMI 48 trial] comparing edoxaban with warfarin	ENGAGE AF-TIMI 48 was a multinational, double-blinded, doubledummy, randomized, warfarin-controlled trial randomly allocated in a 1:1:1 ratio to warfarin, edoxaban high dose, or edoxaban low dose orally once daily.	analysis of cerebrovascular events in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial comparing 2 dose regimens of edoxaban with warfarin	analyzed the subtypes of cerebrovascular events in 21 105 patients participating in ENGAGE AF-TIMI 48 comparing outcomes among patients randomized to warfarin versus 2 edoxaban regimens (high dose, low dose).

	Primary Endpoint	Not specifically named.	The primary efficacy end point for this prespecified analysis of cerebrovascular events was the first stroke (either ischemic or hemorrhagic) , defined as an abrupt onset of focal neurological deficit (generally in the distribution of a single artery) because of infarction or bleeding with symptoms lasting ≥24 hours or fatal in <24 hours , regardless of findings on brain imaging studies.	Not specifically named.	primary end point for this prespecified analysis of cerebrovascular events was all stroke (ischemic plus hemorrhagic) , defined as an abrupt onset of focal neurological deficit because of infarction or bleeding with symptoms lasting ≥24 hours or fatal in <24 hours .
--	------------------	-------------------------	---	-------------------------	---

EBM-Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 2

... Compared to Method Section		Description copied from the sections or the RCT		
		Introduction ...	Discussion ...	Abstract ...
Description of the	Goal	Q	N	Q
	Target Group	Q	C	C
	Intervention	C	C	C
	Primary Endpoint	N	N	C

C = consistent,

Q = questionable/not sure,

N = not consistent

RCT 36:

EBM – Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 1

Title of journal:

Circulation: Cardiovascular Interventions (American Heart Association Journals)

RCTs bibliography:

Stone SG, Serrao GW, Mehran R, Tomey MI, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, Möckel M, Brener SJ, Dangas G, Stone GW.

Incidence, predictors, and implications of reinfarction after primary percutaneous coronary intervention in ST-segment-elevation myocardial infarction: the Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction Trial.

Circ Cardiovasc Interv. 2014 Aug;7(4):543-51.

		Description copied from the sections or the RCT			
		Introduction	Method	Discussion	Abstract
Description of the	Goal	The incidence, predictors, and consequences of reinfarction with contemporary treatment of STEMI have not been reported.	to determine the independent predictors of reinfarction, cardiac mortality, and all-cause mortality at 3-year follow-up. / Not specifically named.	Not specifically named.	to determine the incidence, predictors, and implications of reinfarction after primary percutaneous coronary intervention in the contemporary era.
	Target Group	contemporary treatment of STEMI	all participants [presenting with STEMI within 12 hours of symptom onset] who underwent primary PCI with stent implantation (n=3202)	patients undergoing primary PCI with stent implantation for STEMI in the HORIZONS-AMI trial	3202 patients undergoing stent implantation for ST-segment-elevation myocardial infarction in the Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONS-AMI) trial
	Intervention	We therefore performed a comprehensive analysis of reinfarction from the Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONS-AMI) trial.	HORIZONS-AMI was a prospective, open-label, 2x2 factorial randomized multicenter trial that enrolled 3602 patients presenting with STEMI [...]. All patients were randomized in a 1:1 ratio to anticoagulation with UFH+GPI versus bivalirudin monotherapy (with provisional GPI use allowed only for refractory ischemic or thrombotic complications). Stents were implanted in a total of 3202 patients, including 3006 patients who were randomized in a 3:1 ratio to Taxus paclitaxel-eluting DES or otherwise identical bare metal stents , and 196 additional patients with lesions excluded from randomization.	large-scale, multinational HORIZONS-AMI trial stent implantation the randomized pharmacological regimen nor stent type treatment with bivalirudin rather than UFH+GPI paclitaxel-eluting stent use	undergoing stent implantation Independent predictors of reinfarction and mortality were identified by Cox proportional hazards modeling. Randomization to bivalirudin versus heparin plus a glycoprotein IIb/ IIIa inhibitor and use of drug-eluting versus bare metal stents

			The baseline characteristics, angiographic and procedural features, and clinical outcomes in patients with versus without reinfarction were examined.		
	Primary Endpoint	Not specifically named.	The primary outcome end points of interest in patients with versus without reinfarction were cardiac mortality and all-cause mortality at 3-year follow-up	Not specifically named.	Not specifically named.

EBM-Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 2

... Compared to Method Section		Description copied from the sections or the RCT		
		Introduction ...	Discussion ...	Abstract ...
Description of the	Goal	Q	N	Q
	Target Group	Q	C	C
	Intervention	Q	C	C
	Primary Endpoint	N	N	N

C = consistent,

Q = questionable/not sure,

N = not consistent

RCT 37:

EBM – Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 1

Title of journal:

Canadian Medical Association Journal

RCTs bibliography:

Hibbert B, Hayley B, Beanlands RS, Le May M, Davies R, So D, Marquis JF, Labinaz M, Froeschl M, O'Brien ER, Burwash IG, Wells GA, Pourdjabbbar A, Simard T, Atkins H, Glover C.

Granulocyte colony-stimulating factor therapy for stem cell mobilization following anterior wall myocardial infarction: the CAPITAL STEM MI randomized trial.

CMAJ. 2014 Aug 5;186(11):E427-34.

		Description copied from the sections or the RCT			
		Introduction	Method	Discussion	Abstract
Description of the	Goal	To clarify the role of G-CSF in promoting left ventricular recovery after acute myocardial infarction	Not specifically named.	to ensure adequate power in investigating the use of G-CSF in patients with moderate left ventricular dysfunction following anterior-wall myocardial infarction	Adequately powered studies [for administration of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) after acute myocardial infarction] involving patients with at least moderate left ventricular dysfunction are lacking.
	Target Group	patients with moderate left ventricular dysfunction following anteriorwall STEMI	presentation with anterior-wall STEMI with ejection fraction less than 45%	patients with moderate left ventricular dysfunction following anterior-wall myocardial infarction	Patients with left ventricular ejection fraction less than 45% after anterior-wall myocardial infarction
	Intervention	an adequately powered randomized clinical trial the role of G-CSF	prospective, randomized clinical study double-blinded and placebocontrolled The intervention consisted of G-CSF (Filgrastim, Amgen, Mississauga, Ont.) administered subcutaneously at a dose of 10 µg/kg daily for 4 days beginning on day 3 or 4 after STEMI.	the use of G-CSF	were treated with G-CSF (10 µg/kg daily for 4 days) or placebo
	Primary Endpoint	Not specifically named.	The primary outcome was left ventricular ejection fraction, as assessed by left ventricular radionuclide angiography at 6months.	?? left ventricular ejection fraction at 6-month follow-up	Not specifically named.

EBM-Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 2

... Compared to Method Section		Description copied from the sections or the RCT		
		Introduction ...	Discussion ...	Abstract ...
Description of the	Goal	N	Q	Q
	Target Group	C	C	C
	Intervention	C	C	C
	Primary Endpoint	N	Q	N

C = consistent,

Q = questionable/not sure,

N = not consistent

RCT 39:

EBM – Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 1

Title of journal:

Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes

RCTs bibliography:

Ko DT, Austin PC, Tu JV, Lee DS, Yun L, Alter DA.

Relationship between care gaps and projected life expectancy after acute myocardial infarction.

Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2014 Jul;7(4):581-8.

		Description copied from the sections or the RCT			
		Introduction	Method	Discussion	Abstract
Description of the	Goal	to examine the extent to which evidence-based care gaps correlate with projected life expectancy among AMI ideal candidates for therapy.	Not specifically named.	to elucidate the importance of projected life expectancy and treatment propensity. ???	evaluated the extent to which treatment care gaps can be explained by a difference in projected life expectancy
	Target Group	AMI ideal candidates for therapy. ??? Patients deemed ideal candidates for treatment based on clinical trial criteria were chosen to mitigate the potential effects of therapeutic contradictions to prescribing pattern.	Only patients who met a clinical diagnosis of myocardial infarction and survived until hospital discharge were included in the study.	Using a population-based cohort of patients who survived myocardial infarction	on acute myocardial infarction patients hospitalized in Ontario, Canada. 7001 acute myocardial infarction patients
	Intervention	Two evidence-based therapies were examined as test-cases: (1) prescription of statins at hospital discharge and (2) acute reperfusion therapy for patients with ST-segment–elevation myocardial infarction.	2 therapies as test cases to gain insights into the relationship between life expectancy and treatment propensity, because we hypothesized that the impact of projected life expectancy may differ between acute and chronic therapy. We chose statin therapy at hospital discharge for patients with myocardial infarction and acute reperfusion therapy (fibrinolytic or primary percutaneous coronary intervention) for patients with ST-segment–elevation myocardial infarction within 12 hours of symptom onset. Projected life expectancy was calculated	evaluating a global measure of projected life expectancy. test cases, which included chronic therapy (statins) and acute therapy (reperfusion). We initially hypothesized that the relationship between projected life expectancy and the receipt of therapies may have differed based on the duration within which therapeutic responsiveness was expected to emerge.	Projected life expectancy was estimated using actual survival data with extrapolation using proportional hazard models adjusting for important covariates. The relationship between projected life expectancy with statins and reperfusion therapy was examined using generalized linear models.

			by incorporating traditional risk-adjustment techniques and estimated average life-spans using a multi-step left-truncated, right-censored survival analysis methodology developed by Mark et al at Duke University.		
	Primary Endpoint	Not named.	time-to-death as the primary outcome ???	Not named.	Not named.

EBM-Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 2

... Compared to Method Section		Description copied from the sections or the RCT		
		Introduction ...	Discussion ...	Abstract ...
Description of the	Goal	Q	Q	Q
	Target Group	Q	C	C
	Intervention	C	C	C
	Primary Endpoint	N	N	N

C = consistent,

Q = questionable/not sure,

N = not consistent

RCT 40:

EBM – Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 1

Title of journal:

Investigative Radiology

RCTs bibliography:

Wildgruber M, Stadlbauer T, Rasper M, Hapfelmeier A, Zelger O, Eckstein HH, Halle M, Rummeny EJ, Huber AM.

Single-dose gadobutrol in comparison with single-dose gadobenate dimeglumine for magnetic resonance imaging of chronic myocardial infarction at 3 T.

Invest Radiol. 2014 Nov;49(11):728-34.

		Description copied from the sections or the RCT			
		Introduction	Method	Discussion	Abstract
Description of the	Goal	to perform an intraindividual comparison of the contrast-to-noise ratio (CNR) values of infarct and remote myocardium as well as infarct and blood after 0.1 mmol/kg gadobutrol versus 0.1 mmol/kg gadobenate dimeglumine on LGE magnetic resonance (MR)	For intraindividual comparison of gadobutrol versus gadobenate dimeglumine	there is not much experience in the current literature concerning a comparison of a singledose gadobutrol and gadobenate at 3.0 T for LGE imaging of myocardial infarction.	to compare the contrast-to-noise ratio (CNR) values of infarct and remote myocardium as well as infarct and blood after application of 0.1 mmol/kg gadobutrol and 0.1 mmol/kg gadobenate dimeglumine on late gadolinium enhancement magnetic resonance (MR) images.
	Target Group	myocardial infarction	20 patients (12 men, 8 women) with chronic Q-wave myocardial infarction (positive electrocardiographic results and evidence of typical biochemical markers in patient history)	chronic myocardial infarction	20 patients (12 men, 8 women; mean age, 67 T 11 years) with known chronic myocardial infarction
	Intervention	0.1 mmol/kg gadobutrol versus 0.1 mmol/kg gadobenate dimeglumine on LGE magnetic resonance (MR) acquired at 3 T in a randomized crossover design	For intraindividual comparison of gadobutrol versus gadobenate dimeglumine, patients were recruited for 2 consecutive MRI examinations within 2 to 28 days. At each visit, 1 of the 2 contrast agents was applied (crossover design) . The permutation randomization of the order of contrast agent application was performed using closed envelopes. The order of contrast agent administration was blinded to the patients.	gadobutrol and gadobenate dimeglumine, for late-gadolinium enhancement of chronic myocardial infarction at 3 T. A field strength of 3 T is becoming more commonly used for clinical MRI examinations	a single-dose gadobutrol and a single-dose gadobenate dimeglumine. Two MR imaging examinations were performed within a period of 28 days in a crossover design. Late gadolinium enhancement imaging was performed 10 minutes after gadolinium administration using a 2-dimensional phase-sensitive inversion recovery gradient echo sequence at 3 T

	Primary Endpoint	Not named.	Not named.	Not named.	Not named.
--	------------------	------------	------------	------------	------------

EBM-Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 2

... Compared to Method Section		Description copied from the sections or the RCT		
		Introduction ...	Discussion ...	Abstract ...
Description of the	Goal	C	C	C
	Target Group	C	C	C
	Intervention	C	C	C
	Primary Endpoint	N	N	N

C = consistent,

Q = questionable/not sure,

N = not consistent

RCT 41:

EBM – Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 1

Title of journal:

Circulation: Cardiovascular Interventions

RCTs bibliography:

Fernández-Rodríguez D, Regueiro A, Brugaletta S, Martín-Yuste V, Masotti M, Cequier A, Iñiguez A, Serra A, Hernández-Antolín R, Mainar V, Valgimigli M, Tsepili M, den Heijer P, Bethencourt A, Vázquez N, Serruys PW, Sabaté M; EXAMINATION investigators.

Optimization in stent implantation by manual thrombus aspiration in ST-segment-elevation myocardial infarction: findings from the EXAMINATION trial.

Circ Cardiovasc Interv. 2014 Jun;7(3):294-300.

		Description copied from the sections or the RCT			
		Introduction	Method	Discussion	Abstract
Description of the	Goal	to investigate the impact of TA (thrombus aspiration) on the immediate angiographic results and on the clinical outcome	Not specifically named.	Not specifically named.	to assess the impact of manual TA on stent implantation during primary percutaneous coronary intervention
	Target Group	STEMI population undergoing primary PCI enrolled in the EXAMINATION trial	1498 patients with STEMI up to 48 hours after the onset of symptoms requiring primary PCI	STEMI	Population of the EXAMINATION trial (n=1498) (patients with) primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction
	Intervention	the impact of TA	The EXAMINATION trial is a multicenter, multinational, prospective, controlled, superiority, all-comer trial that randomized (1:1) 1498 patients with STEMI up to 48 hours after the onset of symptoms requiring primary PCI, to receive a second-generation EES (Xience V; Abbott Vascular, Santa Clara, CA) or a BMS. For the purpose of this substudy, patients enrolled in the EXAMINATION trial were divided into 2 groups according to the use of manual TA (TA group versus nonthrombus aspiration	manual TA was performed ≈2/3 of the patients.	A total of 976 (65.2%) patients were classified into TA group and 522 (34.8%) patients into nonthrombus aspiration group.

			[NTA] group).		
	Primary Endpoint	Not specifically named.	all the end points were evaluated at 2 years. The primary end point of the study was the patient-oriented combined end point of all-cause death, any myocardial infarction (MI), and any revascularization.	Not specifically named.	primary patient-oriented end point (combination of all-cause death, myocardial infarction, and any revascularization) (...) were evaluated at 2 years.

EBM-Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 2

... Compared to Method Section		Description copied from the sections or the RCT		
		Introduction ...	Discussion ...	Abstract ...
Description of the	Goal	Q	N	Q
	Target Group	C	Q	C
	Intervention	C	Q	C
	Primary Endpoint	N	N	C

C = consistent,

Q = questionable/not sure,

N = not consistent

RCT 42:

EBM – Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 1

Title of journal:

European Heart Journal

RCTs bibliography:

Zeymer U, van 't Hof A, Adgey J, Nibbe L, Clemmensen P, Cavallini C, ten Berg J, Coste P, Huber K, Deliargyris EN, Day J, Bernstein D, Goldstein P, Hamm C, Steg PG.

Bivalirudin is superior to heparins alone with bailout GP IIb/IIIa inhibitors in patients with ST-segment elevation myocardial infarction transported emergently for primary percutaneous coronary intervention: a pre-specified analysis from the EUROMAX trial.

Eur Heart J. 2014 Sep 21;35(36):2460-7.

		Description copied from the sections or the RCT			
		Introduction	Method	Discussion	Abstract
Description of the	Goal	to compare bivalirudin to heparins without planned use of GPI	Not specifically named.	Not specifically named.	It is unknown whether this advantage of bivalirudin is observed in comparison with heparins only with GPI used as bailout.
	Target Group	patients with acute myocardial infarction with persistent ST-segment elevation	presenting within 12 h after the onset of symptoms with a presumed diagnosis of ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) . All patients had to be scheduled for angiography with the intention of performing primary PCI within 2h after the first medical contact.	patients with STEMI scheduled for primary PCI	2198 patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) were randomized during transport for primary PC
	Intervention	EUROMAX trial Compare bivalirudin to heparins without planned use of GPI.	In the present pre-specified analysis, we compared outcomes among patients with routine bivalirudin treatment to patients in the control arm according to GPI use (heparin plus routine GPI vs. heparin without routine GPI). In patients randomized to the control arm, the use of a GPI was classified as either 'routine' (treatment of patients before or during angiography but not once PCI has commenced) or 'bailout' (treatment of patients during or after PCI).	pre-specified subgroup analysis of the EUROMAX trial a strategy of upstream bivalirudin with bailout use of GPI compared with a strategy of heparins plus bailout use of GPI and a strategy of heparins plus a routine upstream use of GPI	This pre-specified analysis compared patients receiving bivalirudin (n%1089) with those receiving heparins with routine upstream GPI (n%649) and those receiving heparins only with GPI use restricted to bailout (n%460).

	Primary Endpoint	Not specifically named.	The primary outcome was the composite of death from any cause or protocol major bleeding not related to coronary-artery bypass grafting (CABG) at 30 days.	composite endpoint of death or major bleeding	Primary and principal outcome was the composites of death or non-CABG-related major bleeding at 30 days.
--	------------------	-------------------------	--	---	--

EBM-Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 2

... Compared to Method Section		Description copied from the sections or the RCT		
		Introduction ...	Discussion ...	Abstract ...
Description of the	Goal	Q	N	Q
	Target Group	Q	C	C
	Intervention	C	C	C
	Primary Endpoint	N	C	C

C = consistent,

Q = questionable/not sure,

N = not consistent

RCT 43:

EBM – Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 1

Title of journal:

Circulation: Cardiovascular Interventions

RCTs bibliography:

Räber L, Kelbæk H, Taniwaki M, Ostojic M, Heg D, Baumbach A, von Birgelen C, Roffi M, Tüller D, Engstrøm T, Moschovitis A, Pedrazzini G, Wenaweser P, Kornowski R, Weber K, Lüscher TF, Matter CM, Meier B, Jüni P, Windecker S; COMFORTABLE AMI Trial Investigators.

Biolimus-eluting stents with biodegradable polymer versus bare-metal stents in acute myocardial infarction: two-year clinical results of the COMFORTABLE AMI trial.

Circ Cardiovasc Interv. 2014 Jun;7(3):355-64.

		Description copied from the sections or the RCT			
		Introduction	Method	Discussion	Abstract
Description of the	Goal	to report the long-term clinical outcome of patients included in Comparison of Biolimus Eluted from an Erodible Stent Coating with Bare-Metal Stents in Acute ST-Elevation Myocardial Infarction (COMFORTABLE AMI) trial throughout 2 years and the results of the angiographic substudy performed 13 months after stent implantation	??? Not specifically named. ??? the formal angiographic and intracoronary imaging substudy	reports long-term clinical outcomes of new-generation DES with biodegradable polymer compared with BMS	to determine whether the 1-year differences in major adverse cardiac event between a stent eluting biolimus from a biodegradable polymer and bare-metal stents (BMSs) in the COMFORTABLE trial were sustained during long-term follow-up.
	Target Group	patients included in Comparison of Biolimus Eluted from an Erodible Stent Coating with Bare-Metal Stents in Acute ST-Elevation Myocardial Infarction (COMFORTABLE AMI) trial	patients with STEMI undergoing primary PCI participating the angiographic substudy when the following criteria were fulfilled: age <90 years, hemodynamic stability, preserved renal function (glomerular filtration rate >30 mL/min), thrombolysis in myocardial infarction flow ≥II of the infarct-related artery at the end of the intervention, coronary anatomy suitable for intracoronary imaging, and agreement to undergo angiographic and intracoronary imaging follow-up at 13 months.	patients with STEMI undergoing primary PCI	1161 patients [in the COMFORTABLE trial] A subgroup of 103 patients underwent angiography at 13 months.

	Intervention	Comparison of Biolimus Eluted from an Erodible Stent Coating with Bare-Metal Stents [...] throughout 2 years angiographic substudy performed 13 months after stent implantation	multicenter, randomized, assessor-blind, superiority trial Patients were randomly assigned 1:1 to treatment with stents eluting biolimus from a biodegradable polylactic acid polymer or BMSs of otherwise identical design. Follow-ups were scheduled at 30 days and 1 and 2 years, and patients were questioned about the occurrence of angina, any adverse events, recurrent hospitalizations, and cardiovascular medication intake. Five participating centers were selected as intracoronary imaging centers and recruited patients into the formal angiographic and intracoronary imaging substudy	long-term clinical outcomes of new-generation DES with biodegradable polymer compared with BMS The angiographic results obtained at 13 months in the subgroup of 103 patients revealed...	randomly assigned to biolimus-eluting stent (BES) and BMS at 11 centers, and follow-up rates at 2 years were 96.3% 103 patients underwent angiography at 13 months
	Primary Endpoint	Not specifically named.	prespecified primary end point was the device-oriented composite of cardiac death, target-vessel reinfarction, and ischemia-driven target-lesion revascularization	the composite primary end point of MACEs [?? cardiac death, target-vessel-related reinfarction, and ischemia-driven target-lesion revascularization ??]	primary end point of cardiac death, target-vessel myocardial infarction, and target lesion revascularization

EBM-Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 2

... Compared to Method Section		Description copied from the sections or the RCT		
		Introduction ...	Discussion ...	Abstract ...
Description of the	Goal	Q	Q	Q
	Target Group	C	C	C
	Intervention	C	C	C
	Primary Endpoint	N	Q	C

C = consistent,

Q = questionable/not sure,

N = not consistent

RCT 44:

EBM – Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 1

Title of journal:

European Heart Journal

RCTs bibliography:

Schulz S, Richardt G, Laugwitz KL, Morath T, Neudecker J, Hoppmann P, Mehran R, Gershlick AH, Tölg R, Anette Fiedler K, Abdel-Wahab M, Kufner S, Schneider S, Schunkert H, Ibrahim T, Mehili J, Kastrati A; Bavarian Reperfusion Alternatives Evaluation (BRAVE) 4 Investigators.

Prasugrel plus bivalirudin vs. clopidogrel plus heparin in patients with ST-segment elevation myocardial infarction.

Eur Heart J. 2014 Sep 7;35(34):2285-94.

		Description copied from the sections or the RCT			
		Introduction	Method	Discussion	Abstract
Description of the	Goal	assessing the hypothesis that in STEMI patients with planned primary PCI a strategy based on prasugrel plus bivalirudin is superior to a strategy based on clopidogrel plus unfractionated heparin in terms of net clinical outcomes.	Not specifically named.	to improve the antithrombotic efficacy of adjunct pharmacotherapy during primary PCI by combining bivalirudin with prasugrel. To provide patients with a therapy that is associated with a lower bleeding risk.	Whether prasugrel plus bivalirudin is a superior strategy to unfractionated heparin plus clopidogrel in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) undergoing primary percutaneous coronary intervention (PCI)
	Target Group	in STEMI patients with planned primary PCI	Patients were eligible for enrolment if they were .18 years old, presented with chest pain lasting ≥20 min within 24 h from symptom onset and with ST-segment elevation of ≥0.1 mV in ≥2 adjacent limb leads or ≥0.2 mV in ≥2 contiguous precordial leads or new left bundle branch block and in whom primary PCI was planned.	STEMI patients with planned primary PCI	STEMI patients with planned primary PCI was stopped prematurely after enrolment of 548 of 1240 planned patients
	Intervention	a strategy based on prasugrel plus bivalirudin strategy based on clopidogrel plus unfractionated heparin	An investigator-initiated, randomized, open-label, multicentre trial Therapy with prasugrel plus bivalirudin or clopidogrel plus heparin was administered after randomization at the admitting unit.	We compared a regimen of prasugrel plus bivalirudin with a regimen of clopidogrel plus heparin	investigator-initiated, randomized, open-label, multicentre trial strategy based on prasugrel plus bivalirudin strategy based on clopidogrel plus heparin

	Primary Endpoint	Not specifically named.	The primary endpoint is the composite of all-cause death, recurrent myocardial infarction, unplanned revascularization of the infarct related artery (IRA), definite stent thrombosis, stroke, or major bleeding (non-CABG related, HORIZONS-AMI definition) at 30 days after randomization.	Not specifically named.	the primary composite endpoint of death, myocardial infarction, unplanned revascularization of the infarct related artery, stent thrombosis, stroke, or bleeding
--	------------------	-------------------------	--	-------------------------	--

EBM-Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 2

... Compared to Method Section		Description copied from the sections or the RCT		
		Introduction ...	Discussion ...	Abstract ...
Description of the	Goal	Q	Q	Q
	Target Group	C	C	C
	Intervention	C	C	C
	Primary Endpoint	N	N	C

C = consistent,

Q = questionable/not sure,

N = not consistent

RCT 45:

EBM – Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 1

Title of journal:

European Heart Journal

RCTs bibliography:

Lincoff AM, Roe M, Aylward P, Galla J, Rynkiewicz A, Guetta V, Zelizko M, Kleiman N, White H, McErlean E, Erlinge D, Laine M, Dos Santos Ferreira JM, Goodman S, Mehta S, Atar D, Suryapranata H, Jensen SE, Forster T, Fernandez-Ortiz A, Schoors D, Radke P, Belli G, Brennan D, Bell G, Krucoff M; PROTECTION AMI Investigators.

Inhibition of delta-protein kinase C by delcasertib as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention for acute anterior ST-segment elevation myocardial infarction: results of the PROTECTION AMI Randomized Controlled Trial.

Eur Heart J. 2014 Oct 1;35(37):2516-23.

		Description copied from the sections or the RCT			
		Introduction	Method	Discussion	Abstract
Description of the	Goal	tested the hypothesis that intravenous administration of delcasertib reduces infarct size in patients with anterior STEMI undergoing primary percutaneous coronary intervention (PCI).	Not specifically named.	Tested the effect of selective delta-PKC inhibition with delcasertib on biomarkers of reperfusion injury among patients with acute anterior STEMI undergoing primary PCI.	Not specifically named.
	Target Group	patients with anterior STEMI undergoing primary percutaneous coronary intervention (PCI)	Patients with anterior STEMI served as the primary cohort exploratory cohort of patients with high-risk inferior STEMI	patients with acute anterior STEMI undergoing primary PCI	Patients presenting within 6 h and undergoing primary PCI for anterior (the primary analysis cohort, n¼ 1010 patients) or inferior (an exploratory cohort, capped at 166 patients) STEMI
	Intervention	intravenous administration of delcasertib	PROTECTION AMI was phase II, multicentre, dose-ranging, placebocontrolled, double-blind randomized trial. Patients with anterior STEMI were randomized by interactive telephone system to intravenous infusion of placebo or delcasertib 50, 150, or 450 mg/h. Patients in the exploratory inferior STEMI group were randomized to placebo or delcasertib	phase II dose-ranging study, delcasertib, administered intravenously before and during PCI	Patients with anterior STEMI were randomized to placebo or one of three doses of delcasertib (50, 150, or 450 mg/h) by intravenous infusion initiated before PCI and continued for 2.5 h A multicentre, double-blind trial

			450 mg/h.		
	Primary Endpoint	Not specifically named.	The primary efficacy endpoint was infarct size measured by cardiac enzymes creatine kinase MB fraction (CK-MB) area under the curve (AUC) using curve fitting techniques.	Not specifically named.	primary efficacy endpoint of infarct size measured by creatine kinase MB fraction area under the curve (AUC)

EBM-Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 2

... Compared to Method Section		Description copied from the sections or the RCT		
		Introduction ...	Discussion ...	Abstract ...
Description of the	Goal	Q	Q	N
	Target Group	Q	Q	C
	Intervention	C	C	C
	Primary Endpoint	N	N	C

C = consistent,

Q = questionable/not sure,

N = not consistent

RCT 46:

EBM – Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 1

Title of journal:

European Heart Journal

RCTs bibliography:

Montalescot G, Pitt B, Lopez de Sa E, Hamm CW, Flather M, Verheugt F, Shi H, Turgonyi E, Orri M, Vincent J, Zannad F; REMINDER Investigators; REMINDER Investigators.

Early eplerenone treatment in patients with acute ST-elevation myocardial infarction without heart failure: the Randomized Double-Blind Reminder Study.

Eur Heart J. 2014 Sep 7;35(34):2295-302.

		Description copied from the sections or the RCT			
		Introduction	Method	Discussion	Abstract
Description of the	Goal	to investigate the safety and efficacy of an early initiation of eplerenone, within the first 24 h of symptom onset when acute reperfusion is delivered to patients presenting STEMI without known heart failure.	Not specifically named.	Evaluated the effect of an early addition of eplerenone 25–50 mg once daily to recommended treatment in patients with acute STEMI and no history of heart failure or low left ventricular ejection fraction.	To assess the impact of eplerenone on cardiovascular (CV) outcomes in STEMI without known heart failure, when initiated within 24 h of symptom onset.
	Target Group	patients presenting STEMI without known heart failure	diagnosis of acute STEMI in the absence of a clinical diagnosis of HF.	Patients with acute STEMI and no history of heart failure or low left ventricular ejection fraction	1012 patients with acute STEMI and without a history of heart failure
	Intervention	early initiation of eplerenone, within the first 24 h of symptom onset when acute reperfusion is delivered	REMINDER was a multi-centre, randomized, double-blind, placebo controlled, two-arm, parallel group study. The trial randomized subjects at a 1:1 ratio of active treatment with eplerenone or placebo in addition to standard of care. to receive eplerenone (Inspra, Pfizer) or matching placebo. Eplerenone was started at a dose of 25 mg once daily and was to be increased to 50 mg once daily starting on day 2	Early addition of eplerenone 25–50 mg once daily to recommended treatment	In this randomized, placebo-controlled, double-blind trial [...]to receive either eplerenone (25–50 mg once daily) or placebo in addition to standard therapy.
	Primary Endpoint	Not specifically named.	The primary composite endpoint was the time to first occurrence of cardiovascular (CV) mortality, re-hospitalization, or extended initial hospital stay due to diagnosis of HF or sustained ventricular tachycardia (lasting at least 30s at a rate of 100 bpm or more) or ventricular fibrillation, as well as LVEF equal	(One) Primary endpoint was strongly driven by a reduction of BNP/NT-proBNP	composite of CV mortality, re-hospitalization, or, extended initial hospital stay, due to diagnosis of HF, sustained ventricular tachycardia or fibrillation, ejection fraction ≤40%, or elevated BNP/ NT-proBNP at 1 month or more after randomization.

			or below 40% at 1 month or later post randomization or BNP above 200 pg/mL or NT-proBNP above 450 pg/mL (in patients aged below 50); above 900 pg/mL (age 50–75 years), or above 1800 pg/mL (patients older than 75) after 1 month.		
--	--	--	---	--	--

EBM-Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 2

... Compared to Method Section		Description copied from the sections or the RCT		
		Introduction ...	Discussion ...	Abstract ...
Description of the	Goal	Q	Q	Q
	Target Group	C	C	C
	Intervention	C	C	C
	Primary Endpoint	N	Q	C

C = consistent,

Q = questionable/not sure,

N = not consistent

RCT 47:

EBM – Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 1

Title of journal:

The International Journal of Cardiology

RCTs bibliography:

Adlbrecht C, Huber K, Reynolds HR, Carvalho AC, Džavík V, Steg PG, Liu L, Marino P, Pearte CA, Rankin JM, White HD, Lamas GA, Hochman JS.

Effects of timing, location and definition of reinfarction on mortality in patients with totally occluded infarct related arteries late after myocardial infarction.

Int J Cardiol. 2014 Jun 1;174(1):90-5.

		Description copied from the sections or the RCT			
		Introduction	Method	Discussion	Abstract
Description of the	Goal	to study the consequences of reinfarction in stable patients initially randomized to late percutaneous IRA revascularization of total occlusions with optimal medical therapy or conservative initial optimal medical therapy alone in the subacute phase after an index MI	Not specifically named.	Not specifically named.	evaluated the impact of early and late reinfarction and definition of MI on subsequent mortality.
	Target Group	stable patients [...] in the subacute phase after an index MI	stable patients who had total occlusion of the IRA >24 hours (on calendar days 3–28) after MI 2201 patient OAT cohort	stable post-MI patients with totally occluded IRAs in the subacute phase	stable patients (n=2,201) >24 hours (calendar days 3–28) after myocardial infarction (MI) with totally occluded infarct-related arteries (IRA)
	Intervention	we analyzed long-term follow up data on OAT (occluded artery trial) patients initially randomized to late percutaneous IRA revascularization of total occlusions with optimal medical therapy or conservative initial optimal medical therapy alone	analysis of the 2201 patient OAT cohort randomly assigned to receive optimal medical therapy alone (n=1,100) or with PCI (n=1,101) followed via bi-annual telephone calls for up to 9 years (mean of 6 years)	initially applied management strategy (PCI vs. MED) following the index event	(OAT) randomized stable patients (n=2,201) [...] to percutaneous coronary intervention (PCI) with optimal medical therapy, or optimal medical therapy alone (MED). ?? extended follow-up of up to 9 years.
	Primary Endpoint	Not specifically named.	The combined primary endpoint was death, MI or hospitalization for New York Heart Association (NYHA) class IV HF.	Not specifically named.	Not specifically named.

EBM-Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 2

... Compared to Method Section		Description copied from the sections or the RCT		
		Introduction ...	Discussion ...	Abstract ...
Description of the	Goal	Q	N	Q
	Target Group	C	C	C
	Intervention	C	Q	C
	Primary Endpoint	N	N	N

C = consistent,

Q = questionable/not sure,

N = not consistent

RCT 48:

EBM – Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 1

Title of journal:

European Journal of Heart Failure

RCTs bibliography:

Iqbal J, Fay R, Adlam D, Squire I, Parviz Y, Gunn J, Pitt B, Zannad F.

Effect of eplerenone in percutaneous coronary intervention-treated post-myocardial infarction patients with left ventricular systolic dysfunction: a subanalysis of the EPHESUS trial.

Eur J Heart Fail. 2014 Jun;16(6):685-91.

		Description copied from the sections or the RCT			
		Introduction	Method	Discussion	Abstract
Description of the	Goal	(to evaluate the impact of eplerenone administration in heart failure among patients managed with PCI.) to evaluate the impact of eplerenone upon PCI-related adverse clinical outcomes, including recurrence of angina, the occurrence of acute coronary syndromes, and the need for repeat revascularization	evaluated the effect of eplerenone administration in the PCI-treated subgroup of patients in the EPHESUS trial	Not specifically named.	examined the effects of eplerenone upon cardiovascular outcomes in PCI-treated patients.
	Target Group	Not specifically named. / (patients with AMI and LVSD [...] managed with PCI)	patients with LVSD after AMI. PCI-treated subgroup of patients in the EPHESUS trial. We analysed the PCI-treated (n=1580) vs. non-PCI-treated (n=5052) patients.	patients with AMI and LVSD whether treated with or without PCI in LVSD after AMI, including patients treated with primary PCI.	acute myocardial infarction (AMI) complicated by LV systolic dysfunction (LVSD) 1580 EPHESUS patients were treated with PCI
	Intervention	examine PCI outcomes eplerenone	EPHESUS was a large multicentre, double-blind randomized controlled clinical trial PCI-treated subgroup of patients in the EPHESUS trial. We analysed the PCI-treated (n=1580) vs. non-PCI-treated (n=5052) patients. Furthermore, we compared the baseline characteristics and clinical outcomes in PCI-treated patients in	Eplerenone treated with or without PCI	EPHESUS was a multicentre, double-blind clinical trial 1580 EPHESUS patients were treated with PCI randomized to receive eplerenone (n = 3319) or placebo (n = 3313).

			the eplerenone- (n=799) and placebo- (n=781) treated groups.		
	Primary Endpoint	Not specifically named.	Not specifically named.	Not specifically named.	primary or secondary outcomes of the trial. Eplerenone administration, compared with placebo, in the PCI-treated cohort did not affect PCI-related clinical outcomes, including recurrence of angina, the occurrence of acute coronary syndromes, or the need for further revascularization.

EBM-Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 2

... Compared to Method Section		Description copied from the sections or the RCT		
		Introduction ...	Discussion ...	Abstract ...
Description of the	Goal	Q	N	C
	Target Group	Q	Q	C
	Intervention	C	Q	C

	Primary Endpoint	N	N	N
--	-------------------------	---	---	---

C = consistent,

Q = questionable/not sure,

N = not consistent

RCT 49:

EBM – Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 1

Title of journal:

Journal of the American College of Cardiology

RCTs bibliography:

Pizarro G, Fernández-Friera L, Fuster V, Fernández-Jiménez R, García-Ruiz JM, García-Álvarez A, Mateos A, Barreiro MV, Escalera N, Rodríguez MD, de Miguel A, García-Lunar I, Parra-Fuertes JJ, Sánchez-González J, Pardillos L, Nieto B, Jiménez A, Abejón R, Bastante T, Martínez de Vega V, Cabrera JA, López-Melgar B, Guzman G, García-Prieto J, Mirelis JG, Zamorano JL, Albarrán A, Goicolea J, Escaned J, Pocock S, Iñiguez A, Fernández-Ortiz A, Sánchez-Brunete V, Macaya C, Ibanez B.

Long-term benefit of early pre-reperfusion metoprolol administration in patients with acute myocardial infarction: results from the METOCARD-CNIC trial (Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction).

J Am Coll Cardiol. 2014 Jun 10;63(22):2356-62.

		Description copied from the sections or the RCT			
		Introduction	Method	Discussion	Abstract
Description of the	Goal	present the pre-specified evaluation on long-term LVEF (primary MRI measurement) and the effect on clinical endpoints of the METOCARD-CNIC trial	Not specifically named.	MRI study for the evaluation of the effect of the therapy on long-term validated prognostic parameters	to study the long-term effects of intravenous (IV) metoprolol administration before reperfusion on left ventricular (LV) function and clinical events
	Target Group	(STEMI survivors)	270 patients Inclusion criteria were patient age 18 to 80 years, Killip class ≤II anterior STEMI , and anticipated symptom onset-to-reperfusion time ≤6 h. follow-up MRI 6 months after infarction in all patients except for those who showed no evidence of infarction on baseline MRI	Killip class ≤II patients presenting with systolic blood pressure ≥120 mm Hg, heart rate ≥60 beats/min, and reperused by pPCI within 6 h of infarct onset.	METOCARD-CNIC [...] trial recruited 270 patients with Killip class ≤II anterior STEMI presenting early after symptom onset (<6 h) 202 patients (101 per group) 6 months after STEMI
	Intervention	intravenous (IV) metoprolol before reperfusion long-term LVEF (primary MRI measurement)	METOCARD-CNIC was a multicenter randomized clinical trial to receive IV metoprolol or control group (no metoprolol) before reperfusion follow-up MRI 6 months after infarction	pre-reperfusion IV metoprolol [...] compared with control groups a 6 months MRI study	randomized them to pre-reperfusion IV metoprolol or control group. Long-term magnetic resonance imaging (MRI) was performed on 202 patients (101 per group) 6 months after STEMI.

	Primary Endpoint	clinical endpoints of the METOCARD-CNIC trial	The pre-specified clinical endpoint was the composite of death, readmission because of heart failure, reinfarction, and malignant ventricular arrhythmias	hard clinical endpoints	pre-specified composite of death, heart failure admission, reinfarction, and malignant arrhythmias
--	-------------------------	--	--	--------------------------------	---

EBM-Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 2

... Compared to Method Section		Description copied from the sections or the RCT		
		Introduction ...	Discussion ...	Abstract ...
Description of the	Goal	Q	Q	Q
	Target Group	N	C	C
	Intervention	C	C	C
	Primary Endpoint	N	N	Q

C = consistent,

Q = questionable/not sure,

N = not consistent

RCT 50:

EBM – Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 1

Title of Journal:

European Heart Journal

RCTs bibliography:

Roubille F, Mewton N, Elbaz M, Roth O, Prunier F, Cung TT, Piot C, Roncalli J, Rioufol G, Bonnefoy-Cudraz E, Wiedemann JY, Furber A, Jacquemin L, Willoteaux S, Abi-Khallil W, Sanchez I, Finet G, Sibellas F, Ranc S, Boussaha I, Croisille P, Ovize M.

No post-conditioning in the human heart with thrombolysis in myocardial infarction flow 2-3 on admission.

Eur Heart J. 2014 Jul 1;35(25):1675-82.

		Description copied from the sections or the RCT			
		Introduction	Method	Discussion	Abstract
Description of the	Goal	to assess the effect of delayed mechanical ischaemic PostC on infarct size	Not specifically named.	Not specifically named.	Whether PostC might also be protective in patients with a TIMI 2–3 flow grade on admission (corresponding to a delayed application of the postconditioning algorithm) remains undetermined.
	Target Group	patients with acute STEMI presenting with spontaneous reperfusion of the culprit coronary artery	Male and female patients .18 years of age, presenting within 12 h after chest pain onset, with ST-segment elevation .0.1 mV in two contiguous leads on 12-lead electrocardiogram and referred for PCI were eligible for enrolment. The culprit coronary artery (either the left anterior descending or right coronary artery) had to be patent at the time of PCI with a TIMI flow grade ≥2.	Patients presenting with TIMI flow grade2–3 (equivalent to spontaneous reperfusion) at the time of the hospital admission coronary angiography	patients with a TIMI 2–3 flow grade on admission (corresponding to a delayed application of the postconditioning algorithm)
	Intervention	delayed mechanical ischaemic PostC	multi-centre, prospective, randomized, single-blinded, controlled study. After the patients had given informed consent, they were randomly allocated to either the control or the PostC Group All patients underwent direct stenting of the culprit lesion. After stenting, control patients underwent no further intervention [...]. In PostC patients, the angioplasty balloon was re-inflated four times during 1 min (with a 1 min intervening reperfusion period) within 1	ischaemic post-conditioning	multi-centre, randomized, single-blinded, controlled study, [...] underwent direct stenting of the culprit lesion, followed (PostC group) or not (control group) by four cycles of (1 min inflation/1 min deflation) of the angioplasty balloon to trigger post-conditioning.

			min after direct stenting. [...] Eight minutes after stenting, coronary angiography was performed in both groups to assess coronary patency		
	Primary Endpoint	Not specifically named.	??? The main endpoint was the infarct size reported to the AAR.	Not specifically named.	Infarct size was assessed both by cardiac magnetic resonance at Day5 (primary endpoint)

EBM-Scotland Yard, Internal Consistency of Clinical Trials – Table 2

... Compared to Method Section		Description copied from the sections or the RCT		
		Introduction ...	Discussion ...	Abstract ...
Description of the	Goal	Q	N	Q
	Target Group	C	C	C
	Intervention	C	C	C
	Primary Endpoint	N	N	Q

C = consistent,

Q = questionable/not sure,

N = not consistent

8 Danksagung

Ich möchte mich bei allen bedanken, die mich tatkräftig bei der Durchführung dieser Arbeit unterstützt und damit erst die Fertigstellung ermöglicht haben. Besonders bedanken möchte ich mich bei den folgenden Personen:

An erster Stelle soll hier Professor Porzsolt genannt werden, der mir stets mit unendlicher Geduld für Rückfragen zur Verfügung stand und mit ansteckender Leidenschaft versucht, die medizinische Forschung verlässlicher zu gestalten. Diese Hilfsbereitschaft und Zuverlässigkeit haben mir sehr viel geholfen.

An zweiter Stelle will ich meinen Eltern und meinen Geschwistern danken, die mir sowohl professionell durch Korrekturarbeiten wie auch emotional durch Trost und Motivation durch alle Höhen und Tiefen dieser Arbeit geholfen haben. Liebe Mama, lieber Papa - danke, dass ihr immer für mich da wart und seid und mir überhaupt erst mein Studium, diese Dissertation und meine Zukunft ermöglicht habt. Und vielen Dank euch, Lisa und Friedi, dass ihr mich stets versucht habt aufzubauen! Die Arbeit ist für dich, Friedi!

An dritter Stelle gilt der Dank meiner Freundin Sarah, die mich eisern begleitet und unterstützt hat. Merci vielmals, Schwesterle!

Außerdem bedanken möchte ich mich bei meinen Freundinnen Sabine und Sandra für eine unvergessliche Studienzeit und für die Motivation während des Verfassens der Dissertation. Das Reh springt hoch und weit, trotz fehlender Zeit!

Abschließend gilt der Dank meinem Freund Jonas, der mir sowohl stilistisch als auch anspornend zur Seite stand und ein korrektes Hochdeutsch wiedergeben konnte.

9 Lebenslauf

Angaben zur Person:

Name: **Annika Seibel**

Geburtsdatum: **Balingen, 1990**

Ausbildung

10/2009 – 06/2016 **Universität Ulm – Studium der Humanmedizin**

Notendurchschnitt: 2,5

09/2006 – 06/2009 **Gymnasium Balingen – Allgemeine Hochschulreife**

Notendurchschnitt: 1,5

Praxis-Erfahrung

Seit 07/2018 **Klinikum-Würzburg-Mitte Juliusspital, Würzburg**

Assistenzärztin der Gastroenterologie und Rheumatologie

02/2017 – 06/2018 **Robert-Bosch-Krankenhaus, Stuttgart**

Assistenzärztin der Nephrologie und Allgemeinen Inneren Medizin

12/2015 – 04/2016 **Alb-Fils-Klinikum, Göppingen**

PJ-Tertial der Inneren Medizin

02/2016 – 04/2016 **Alb-Fils-Klinikum, Göppingen**

Studentische Ruf- und Bereitschaftsdienste der Unfallchirurgie

09/2015 – 12/2015	Spital Limmattal, Schlieren (CH) PJ-Tertial der Anästhesie
05/2015 – 09/2015	CHU des Antilles, Martinique (FR) PJ-Tertial der Chirurgie
11/2011 – 12/2014	Klinikum Michelsberg, Ulm Studentische Sitzwache und Pflegehilfe
03/2014	Internistische Gemeinschaftspraxis Dres. Gulde und Teipel, Balingen Famulatur der Inneren Medizin
08/2013	Shanghai East Hospital, Shanghai (CN) Famulatur der Unfallchirurgie und Gynäkologie
03/2013	Allgemeinmedizinische und Internistische Gemeinschaftspraxis Dres. Abt und Schweitzer, Burladingen Famulatur der Inneren Medizin und Allgemeinmedizin
09/2012	Vivantes Klinikum Friedrichshain, Berlin Famulatur der Anästhesie und anästhesiologischen Intensivmedizin
03/2012	Klinikum Schwabing, München Famulatur der Allgemeinchirurgie