COME MISURARE I BENEFICI DEGLI INTERVENTI PREVENTIVI

HOW TO ESTIMATE THE BENEFIT OF PREVENTION

Antonino Cartabellotta
Alberto Notarbartolo
per il Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze (GIMBE)

Università degli Studi di Palermo, Istituto di Medicina Interna e Geriatria, Cattedra di Medicina Interna

INTRODUZIONE. Nel corso dell'ultimo decennio la classe medica ha accettato in maniera entusiastica e poco critica le innovazioni diagnostico-terapeutiche, contribuendo alla diffusione di numerosi interventi sanitari di efficacia non documentata [1]. Tale fenomeno è stato agevolato dalle "seduzioni" dell'industria farmaceutica e dai soffocanti messaggi dei *media* che, presentando ricette magiche per allungare la vita o per migliorarne la qualità, hanno enfatizzato e distorto il concetto di prevenzione ed esaltato la percezione sociale di "una pillola per ogni malattia" [2].

Oggi, la crisi economica dei sistemi sanitari ed il recente diffondersi di una pratica clinica [3,4], e di una politica sanitaria [5,6], basate sulle evidenze scientifiche, impongono l'utilizzo di interventi sanitari la cui efficacia è dimostrata attraverso adeguate sperimentazioni cliniche che, oltre a misurare la natura ed il grado dei benefici - clinici per il paziente e sociali per la comunità - consentano di stimare la frequenza/entità dei possibili rischi.

Nel campo preventivo/terapeutico i trials clinici randomizzati (RCTs) costituiscono lo standard della sperimentazione clinica per valutare l'efficacia di un trattamento [7], ma esistono numerosi fattori che ostacolano l'applicazione dei loro risultati alla pratica clinica. Oltre a quelli conseguenti ai limiti di numerose fonti di aggiornamento - trattati [8], reviews narrative [9] - ed alle difficoltà di accesso alla letteratura biomedica [10], l'interpretazione dei RCTs viene distorta da numerosi fattori, dei quali l'entità dell'evento misurato e le misure utilizzate per riportare l'efficacia costituiscono l'oggetto del nostro lavoro.

L'ENTITÀ DELL'EVENTO MISURATO. Il disegno più elementare di un RCT, prevede l'assegnazione casuale del paziente al trattamento da sperimentare oppure a quello di controllo; i due gruppi di pazienti vengono quindi seguiti nel tempo (*follow-up*) per valutare il beneficio clinico, oltre che gli effetti collaterali, dell'intervento terapeutico.

L'efficacia del trattamento viene stimata misurando nei due gruppi la frequenza degli eventi (*end-point*), che possono essere clinicamente significativi (mortalità, infarto del miocardio, stroke, perdita del visus) oppure surrogati (riduzione della colesterolemia o della pressione arteriosa nelle malattie cardiovascolari, riduzione della pressione intraoculare nel glaucoma, aumento del numero di CD4 nell'infezione da HIV), che vengono spesso utilizzati per l'impossibilità di arruolare un numero elevato di pazienti e/o di effettuare un *follow-up* sufficientemente lungo da rilevare eventi significativi e quindi, in definitiva, per ridurre i costi della sperimentazione clinica.

La validità di un *end-point* surrogato dipende dalla sua capacità di predire l'effetto del trattamento sull'evento clinicamente significativo [11]. Tuttavia, questa condizione è verificabile solo raramente, perché la storia naturale di una malattia è mediata da numerose variabili biologiche spesso sconosciute, di cui quelle mediate dagli *end-points* surrogati possono non essere coinvolte nell'*outcome* della malattia, possono essere influenzate dall'intervento terapeutico in maniera esclusiva oppure non esserlo affatto [12]. Inoltre il trattamento può influenzare l'evento significativo attraverso meccanismi d'azione non riconosciuti ed assolutamente indipendenti dall'*end point* surrogato: ad esempio sembra che l'efficacia delle statine nel ridurre la mortalità in prevenzione primaria e secondaria della cardiopatia ischemica non sia legata esclusivamente al loro effetto ipocolesterolemizzante, ma coinvolga meccanismi differenti [13].

Affidarsi a RCTs che misurano *end-point* surrogati, oltre a non determinare alcun beneficio clinico, può avere conseguenze drammatiche: ad esempio, l'efficacia degli antiaritmici nel post-infarto, suggerita dalla loro capacità di prevenire le anomalie della

depolarizzazione ventricolare in fase acuta [14], è stata clamorosamente smentita da due RCTs [15,16], interrotti perché la mortalità nel gruppo dei pazienti trattati era più elevata rispetto a quella dei controlli.

Purtroppo, anche se l'entità dell'evento misurato è un indice di credibilità della sperimentazione clinica [17], l'autorizzazione ministeriale di molti farmaci è stata concessa sulla scorta di RCTs che hanno misurato eventi surrogati. Inoltre, i metodi utilizzati dalla Commissione Unica del Farmaco per collocare queste molecole in fascia C sono stati troppo spesso oggetto di polemiche, invece che spunto per un'educazione dei pazienti - oltre che degli stessi medici - sull'efficacia degli interventi sanitari.

In definitiva, gli end point surrogati dovrebbero essere utilizzati solo negli studi clinici in fase 2, dove l'efficacia di un trattamento promettente, identificata attraverso i suoi effetti positivi su variabili biologiche, può suggerire l'opportunità di pianificare RCTs su larga scala che misurino eventi clinicamente significativi [12].

METODI UTILIZZATI PER RIPORTARE L'EFFICACIA. Gli autori di un RCT dovrebbero idealmente fornire al clinico diverse informazioni [18]: le misure di efficacia e dei rischi dell'intervento terapeutico, la qualità di vita dei pazienti [19] trattati e non trattati, le conseguenze economiche dei trattamenti alternativi, compreso il "*do nothing*". Tuttavia, tranne rare eccezioni, vengono riportate solo le misure di efficacia, la cui interpretazione è sensibilmente influenzata dal metodo utilizzato: infatti numerosi studi hanno dimostrato che i clinici [20,21,22,23] gli amministratori sanitari [24], oltre che gli stessi pazienti [25], sono più entusiasti nei riguardi di un intervento terapeutico riportato con misure relative [26], che hanno la capacità di enfatizzarne l'efficacia. Questo fenomeno, noto agli psicologi come "effetto *framing*", viene spesso sfruttato dall'industria farmaceutica per presentare ai clinici i benefici di un trattamento.

Esistono numerosi metodi per riportare i risultati di un RCT [27]: il rischio relativo, la riduzione del rischio relativo, l'*odds ratio*, la riduzione del rischio assoluto ed il numero necessario (di pazienti) da trattare per prevenire un evento avverso.

- *Rischio Relativo (RR) e Riduzione del Rischio Relativo (RRR).* Esprimono rispettivamente il rischio dell'evento nel gruppo dei pazienti trattati rispetto ai controlli e la riduzione proporzionale della probabilità di eventi tra i due gruppi. Il limite principale di queste misure, che sono le più utilizzate, è che non forniscono alcuna stima del rischio basale del paziente, per cui l'efficacia di un intervento terapeutico viene sovrastimata se gli eventi nel gruppo di controllo sono molto rari, oppure sottostimata se invece sono molto frequenti.

- *Odds-Ratio (OR).* È una misura generalmente utilizzata negli studi caso-controllo per definire il rischio associato all'esposizione di un determinato agente che talvolta viene utilizzata per misurare gli effetti di un trattamento e soprattutto nelle meta-analisi per cumulare i risultati di RCTs differenti. Rispetto alla RRR possiede qualche vantaggio statistico ma, ha numerosi limiti che interferiscono con la sua applicazione clinica [28].

- *Riduzione del rischio assoluto (RRA).* È la differenza di probabilità di un evento tra il gruppo dei trattati e quello dei controlli e fornisce la stima del rischio basale, ma viene espressa come frazione decimale, difficile da memorizzare ed utilizzare nella pratica clinica.

- *Numero necessario da trattare (NNT).* Rappresenta il numero di pazienti che bisogna trattare per evitare un evento sfavorevole e corrisponde semplicemente all'inverso della RRA.

I promotori della *evidence-based medicine* sottolineano continuamente [27,29,30] la necessità di utilizzare il NNT per misurare l'efficacia di un trattamento, per diverse ragioni: a) è espresso in una misura concreta e trasferibile nella pratica clinica [31]; b) incorpora il rischio basale del paziente; c) può essere utilizzato per esprimere l'entità degli effetti collaterali di un trattamento: il *Number Needed to Harm* (NNH)-è il numero di pazienti da trattare per rilevare un'effetto collaterale, per cui un trattamento è tanto più sicuro quanto maggiore è il NNH; d) consente di stimare i costi, diretti ed indiretti, di un'intervento terapeutico, tanto che il NNT è stato recentemente proposto come misura ideale per graduare la forza delle raccomandazioni cliniche [32]; e) permette di confrontare diversi interventi terapeutici differenti per definire le priorità nella pianificazione della salute pubblica (Tab. I).

Il NNT, in relazione alle misure di efficacia conosciute, può essere calcolato con diversi strumenti: a) quando si dispone dei dati del singolo RCT - numero di pazienti, trattati e controlli, e numero di eventi in ciascun gruppo - è opportuno utilizzare la formula (vedi appendice) oppure un pacchetto statistico [33] di cui esiste una versione gratuita prelevabile da Internet all'indirizzo http://www.liv.ac.uk/-ieb/arcus.html; b) se si conosce solo la RRR si può utilizzare il nomogramma di Chatellier [34]; c) quando la misura di efficacia nota è rappresentata dagli OR, esiste un'apposita tabella [35] che permette di convertirli in NNT.

ALCUNI ESEMPI. Per dimostrare i limiti delle misure di efficacia relative riportiamo i risultati di due recenti RCTs [36,37], che hanno utilizzato rispettivamente la simvastatina e la pravastatina per la prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica.

La Tabella II riporta i risultati dello Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) [36] e dimostra che RR simili corrispondono in realtà a NNT molto diversi. Ad esempio il RR per la mortalità totale e per gli eventi coronarici maggiori sono quasi sovrapponibili, rispettivamente 71% e 70%; in realtà per prevenire un evento coronarico maggiore è sufficiente trattare 15 pazienti, mentre per evitare un decesso bisogna trattarne 30.

La Tabella III riporta i risultati del Cholesterol And Recurrent Events trial (CARE) [37], che ha dimostrato una riduzione degli eventi coronarici fatali e non fatali in soggetti con pregresso infarto del miocardio e valori di colesterolo totale inferiori a 240 mg%. Gli studi X ed Y sono due ipotetici RCTs condotti sullo stesso numero di pazienti, dove rispetto al CARE il numero di eventi - sia nei pazienti trattati che nei controlli - è stato rispettivamente dimezzato e raddoppiato. La RRR risulta identica nei tre studi (23%), ma in realtà la loro significatività clinica è ben diversa, come dimostra il NNT e la diversa ampiezza degli intervalli di confidenza.

GLI INTERVALLI DI CONFIDENZA. L'efficacia di un intervento terapeutico, riportata dai RCTs

Tabella I. Efficacia di alcuni interventi preventivi riportata con il NNT.
Table I. Effectiveness of some preventive intervention reported with NNT.

Patologia/condizione	*Intervento preventivo*	*End-point*	*Follow-up*	*NNT (IC 95%)*
Ipertensione (PAD [a] 90-109 mmHg)	Terapia anti-ipertensiva	Mortalità, stroke, IMA	5.5 anni	128 (45-276)
Ipertensione (PAD 115-129 mmHg)	Terapia anti-ipertensiva	Mortalità, stroke, IMA	1.5 anni	3 (2-4)
Sospetto IMA [b]	Captopril	Mortalità	5 settimane	200 (18-366)
Cirrosi in fase ascitica	Trimetoprim - sulfametossazolo	Peritonite batterica	2 settimane	4 (2-16)
Pazienti sottoposti ad ERCP [c]	Gabesato mesilato	Pancreatite acuta	24 ore	19 (10-90)
Pazienti in trattamento con FANS [d]	Misoprostolo	Complicanze gastrointestinali severe	sei mesi	264 (132-5709)
Eclampsia gravidica	Solfato di magnesio e.v.	Convulsioni	ore	7 (5-11)
Neonati pretermine	Steroidi	Sindrome da distress respiratorio	7 giorni	11 (8-16)

[a] *PAD = pressione arteriosa diastolica.*
[b] *IMA = infarto acuto del miocardio.*
[c] *ERCP = colangiopancreatografia endoscopica retrograda.*
[d] *FANS = farmaci anti-infiammatori non steroidei.*

da Sackett DL et al. [46], modificata

con una delle misure sopra descritte, rappresenta solo una stima puntiforme: infatti, nell'impossibilità di studiare tutti gli individui con determinate caratteristiche, la sperimentazione clinica viene eseguita su un campione rappresentativo della popolazione, per cui i risultati potrebbero essere sensibilmente diversi se lo studio fosse ripetuto su un campione differente.

L'intervallo di confidenza (IC) fornisce una stima della precisione/incertezza dei risultati dello studio a causa di interferenze dovute al campione di popolazione studiato: un IC al 95%, quello più utilizzato, significa che esistono 95 probabilità su 100 che la stima del valore reale, ricavata dal campione studiato, si collochi tra i suoi due estremi.

L'IC, contrariamente a quanto sostengono alcuni [38], non è utile solo quando la differenza tra due trattamenti è statisticamente significativa: infatti alcuni RCTs non raggiungono il fatidico $p < 0,05$ solo per una scarsa numerosità del campione di soggetti studiato. In questi casi un'attenta valutazione del limite superiore dell'IC può suggerire la potenziale importanza clinica anche di RCTs statisticamente negativi [39]; in maniera analoga il limite inferiore dell'IC di RCTs positivi, può parzialmente sminuire la loro significatività clinica [39].

DISCUSSIONE. Il metodo di presentare i risultati dei RCTs influenza notevolmente la percezione dei medici sull'efficacia di un intervento terapeutico [20,21,22,23], e la conversione delle misure relative in NNT è uno dei fattori che potrebbe migliorare la comunicazione tra ricerca e pratica clinica. Purtroppo, dopo 8 anni dalla geniale intuizione di Laupacis e coll [40], il NNT è ancora poco utilizzato per riportare l'efficacia di un trattamento, anche se iniziano a comparire in letteratura i primi esempi [41,42,43,44]. Per diffonderne l'uso, diversi autori [18,28,31,45,46,47], hanno rilevato la necessità di riportare i risultati dei RCTs anche con il NNT e proposto addirittura di rifiutare i lavori che non lo utilizzano [48]; inoltre gli editori di prestigiose riviste internazionali raccomandano di utilizzare misure di efficacia assoluta [49,50], per riportare i risultati dei RCTs, sperando che questo contribuisca alla diffusione di una pratica clinica basata sulle evidenze [51].

Tuttavia, il NNT non è un "numero magico [34]" che può risolvere tutti i problemi correlati al trasferimento dei risultati dei RCTs nella pratica clinica, anche perché esistono alcuni limiti che il medico deve conoscere per ottimizzarne l'utilizzo.

- Combinando il rischio basale del paziente e la RRR in un numero unico, il NNT esprime solo il numero medio di pazienti che il medico deve trattare per evitare un evento avverso, ma non informa sul destino degli altri pazienti [40]: infatti un NNT di 50 può risultare da un trattamento che riduce il RR del 20% in un paziente che ha un rischio basale del 10%, oppure da una RRR del 50% in un paziente con un rischio basale del 5%.

Tabella II. I limiti delle misure di efficacia relative: il 4S [36].
Table II. Limits of relative measures of effectiveness.

End-point	*RR*	*(95% IC)*	*NNT*	*(95% IC)*
Mortalità totale	71	(59-85)	30	(20-64)
Mortalità coronarica	59	(47-74)	29	(20-49)
Eventi coronarici maggiori	70	(62-80)	15	(11-23)
Qualunque end-point secondario	69	(62-77)	12	(9-16)
Chirurgia coronarica/angioplastica	66	(57-76)	17	(13-26)

Tabella III. I limiti delle misure di efficacia relative: confronto del CARE [37] con due ipotetici RCTs..
Table III. Limits of relative measures of effectiveness: comparison of CARE [37] with two ipotetical RCTs.

Studio	*Pazienti*	*Evento*		*Misure di efficacia (95% IC)*	
		Presente	*Assente*	*RRR*	*NNT*
CARE	Trattati	212	1869	23 (9-35)	33 (20-95)
	Controlli	274	1804		
Studio X	Trattati	106	1975	23 (1-40)	67 (34-1355)
	Controlli	137	1941		
Studio Y	Trattati	424	1657	23 (14-31)	16 (12-29)
	Controlli	548	1530		

- Nella maggior parte dei RCTs positivi, il numero di eventi nel gruppo di controllo cresce all'aumentare del follow-up e pertanto l'efficacia di un trattamento stimata con il NNT sarà tanto maggiore quanto più lungo il follow-up: ad esempio, l'efficacia della somministrazione orale di captopril nel post-infarto [52] è molto evidente dopo 42 mesi - NNT 23 (IC 95% 13-122). Più raramente, quando gli eventi nel gruppo di controllo si riducono nel tempo, l'efficacia del trattamento diminuisce all'aumentare del follow-up: ad esempio la somministrazione precoce di captopril in pazienti con sospetto infarto del miocardio riduce la mortalità a 5 settimane - NNT= 200 (IC 95% 18-1366) - mentre ad un anno non esistono differenze significative con il gruppo placebo [53].

- Considerato che la RRR può variare con il tempo, non bisogna estrapolare arbitrariamente il NNT per periodi diversi da quelli del RCT originale: ad esempio, il WOSCOPS [54] ha dimostrato che il trattamento con pravastatina per 5 anni in pazienti di sesso maschile senza storia di cardiopatia ischemica riduce gli episodi di infarto del miocardio non fatali e la mortalità coronarica (RRR 31%). L'efficacia del RCTs misurata in NNT suggerisce che bisogna trattare 42 pazienti per 5 anni per evitare un evento avverso, ma questo non significa che trattare 42 x 5= 208 pazienti in un anno produce lo stesso risultato: infatti dopo un anno la riduzione di eventi nel gruppo dei pazienti trattati non era significativa. Pertanto, il NNT deve risultare sempre dai risultati *long-term* di un RCT e sono questi che devono essere prospettati al paziente, anche perché adattare tali risultati a periodi di tempo più brevi possiede risvolti etici non indifferenti. Analogamente, è impossibile stimare i benefici di proseguire la terapia oltre il periodo sperimentato nei RCTs, anche perché gli studi di sospensione [55]- per ovvie motivazioni commerciali, oltre che etiche - sono poco frequenti.

- Per adattare il NNT al paziente individuale, la RRR viene considerata costante per ogni livello di gravità della malattia, e questo non sempre corrisponde alla realtà. Ad esempio, nell'ISIS-4 [53] la RRR era del 17% in pazienti con un precedente infarto del miocardio (IMA) e solo del 3% in pazienti senza storia di IMA; analogamente nel WOSCOPS [54] la RRR era molto più elevata nei pazienti fumatori ed in quelli con pre-esistenti malattie vascolari.

- Poiché nella popolazione eterogenea di un RCT l'efficacia dell'intervento terapeutico è sensibilmente influenzata dal rischio del paziente individuale - per lo stadio di malattia, per la presenza di fattori di rischio aggiuntivi, ecc. - è utile estrapolare il NNT dall'analisi dei sottogruppi per adattare meglio i risultati del RCT al paziente individuale. Ad esempio Silverstein e coll [56], hanno riportato in maniera entusiastica che il misoprostolo riduce del 40% (IC 95% da 2 a 63) le complicanze gastrointestinali severe da FANS. Tuttavia la significatività clinica di questo RCT viene ridimensionata riportando i risultati con il NNT: infatti bisogna trattare 264 pazienti per sei mesi (IC 95% da 132 a 5.709) per evitare una complicanza gastrointestinale severa. La Tabella IV mostra il NNT calcolato per quelle categorie di pazienti a rischio elevato di complicanze gastrointestinali che ottengono il maggior beneficio dalla profilassi con misoprostolo.

CONCLUSIONI. La certezza che all'aumentare del rischio basale del paziente crescono i benefici di un intervento preventivo [57], ha numerose implicazioni per la pratica clinica oltre che per la programmazione della salute pubblica. Infatti, "trattare i pazienti a basso rischio è una strategia molto rischiosa" [58] perché "il piccolo vantaggio che il singolo individuo può trarre da un programma di prevenzione può essere annullato dal rischio, anche minimo, che implica l'intervento stesso" [59].

Una moderna pratica clinica *evidence-based* richiede

Tabella IV. Numero di pazienti da trattare per sei mesi con misoprostolo per evitare una complicanza gastrointestinale severa [56].
Table IV. NNT, calculated for six months, for preventing serious gastrointestinal complication related to use of NSAID [56].

Pazienti	*Tutte le età*	*Età > 65 anni*	*Età > 75 anni*
Tutti	264	220	300
Con pregressi eventi cardiovascolari	204	142	144
Con pregressa ulcera peptica	52	40	22
Con pregresso episodio di emorragia digestiva	40	32	14

che per valutare adeguatamente l'efficacia di un intervento preventivo/terapeutico il medico deve [60]: a- ricercare RCTs che misurano eventi clinicamente significativi e diffidare da quelli che dimostrano l'efficacia mediante *end-points* surrogati, specialmente se il rischio basale del paziente è molto basso; b- utilizzare criticamente le misure di efficacia assoluta, in particolare il NNT, per stimare gli effetti del trattamento e non fidarsi dei RCTs che presentano i risultati solo con misure relative [61].

Appendice. Formule per calcolare le misure di efficacia di un RCT (vedi testo per maggiori dettagli).

Rischio di sviluppare l'evento: Y = A/(A+B)
(dove A = trattati, evento sì; B = trattati, evento no)

Rischio di sviluppare l'evento: X = C/(C+D)
(dove C = controlli, evento sì; D = controlli, evento no)

Rischio Relativo	*RR= Y/X*
Riduzione del Rischio Relativo	*RRR= [(X-Y)/X] x 100*
Odds Ratio	*OR= (A/B)/(C/D)*
Riduzione del Rischio Assoluto	*RRA= X-Y*
Numero necessario da trattare	*NNT= 1/(X-Y)*

I seguenti membri del GIMBE hanno contribuito alla realizzazione di questo lavoro:
Dott. Scalisi Gabriele, Università degli Studi di Palermo, Istituto di Medicina Interna e Geriatria, Cattedra di Medicina Interna.

BIBLIOGRAFIA

1. HUSTON P. The perils of prevention. *Can Med Assoc J* 1996;154:1463.
2. FEY R, PEARSON N. Statins and coronary heart disease. *Lancet* 1996;347:1389-90.
3. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine: a new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 1992;268:2420-5.
4. CARTABELLOTTA A, MONTALTO G, NOTARBARTOLO A, per il Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze (GIMBE). La medicina basata sulle evidenze: emerge un nuovo modello di pratica clinica. *Ann It Med Int* 1996;11:288-94.
5. HAM C, HUNTER DJ, ROBINSON R. Evidence-based policy-making. *BMJ* 1995;310:71-2.
6. Network Cochrane Italiano. Seconda Riunione Annuale. "Evidenze scientifiche ed attività dei servizi sanitari" Bologna 11-12 ottobre 1996.
7. SACKETT DL, HAYNES RB, GUYATT GH, TUGWELL P. Clinical epidemiology: a basic science for clinical medicine. 2nd ed. Boston, Mass: Little, Brown & Co, 1991.
8. WYATT J. Use and sources of medical knowledge. *Lancet* 1991;338:1368-72.
9. MULROW CD. The medical review article: state of science. *Ann Intern Med* 1987;106:485-88.
10. CARTABELLOTTA A, MONTALTO G, NOTARBARTOLO A, per il Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze (GIMBE). Come usare la letteratura biomedica per risolvere i problemi clinici. *Ann It Med Int* (submitted).
11. PRENTICE RL. Surrogate end-points in clinical trials: definition and operational criteria. *Stat Med* 1989;8:431-40.
12. FLEMING TR, DEMETS DL. Surrogate end points in clinical trials: are we being isled? *Ann Intern Med* 1996;125:605-13.
13. VAUGHAN CJ, MURPHY MB, BICKLEY BM. Statins do more than just lower cholesterol. *Lancet* 1996;348:1079-82.
14. RUBERMAN W, WEINBLATT E, GOLDBERG JD, *et al.* Ventricular premature beats and mortality after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1977;297:750-7.
15. ECIT DS, LIEBSON PR, MITCHELL LB, *et al.* Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991;324:781-8.
16. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators. Effects of antiarrythmic agent moricizine on survival after myocardal infarction. *N Engl J Med* 1992;327:227-33.
17. MARSHALL KG. Prevention. How Much harm? How much benefit? 2. Ten potential pitfalls in determining the clinical significance of benefit. *Can Med Assoc J* 1996;154:1837-41.
18. SACKETT DL, COOK RJ. Understanding clinical trials. *BMJ* 1994;755-6.
19. TESTA MA, SIMONSON DC. Assessment of quality-of-life outcomes. *N Engl J Med* 1996;334:835-40.
20. BOBBIO M, DEMICHELIS B, GIUSTETTO G. Completeness of reporting trial result: effect on physicians' willingness to prescribe. *Lancet* 1994;343:1209-11.
21. NAYLOR CD, CHEN E, STRAUSS B. Measured enthusiasm: does the methods of reporting trial result alter perception of therapeutic effectiveness? *Ann Intern Med* 1992;117:916-21.
22. FORROW L, TAYLOR W, ARNOLD R. Absolutely relative: how research results are summarised can affect treatment decision. *Am J Med* 1992;92:121-4.
23. BUCHER HC, WEINBACHER M, GYR K. Influence of method of reporting study results on decision of physicians to prescribe drugs to lower cholesterol concentration. *BMJ* 1994;309:761-4.
24. FAHEY T, GRIFFITHS S, PETERS TJ. Evidence based purchaising: understanding results of clinical trials and systematic reviews. *BMJ* 1995;311:1056-60.
25. HUX JE, NAYLOR CD. Communicating the benefits of chronic preventive therapy: does the format of efficacy data determine patients' acceptance of treatments? *Med Decis Making* 1995;15:152-7.
26. FEINESTEIN AR. Individous comparison and unmet clinical challenge. *Am J Med* 1992;92:117-20.
27. LAUPACIS A, NAYLOR CD, SACKETT DL. How should the results of clinical trials be presented to clinicians? [editorial]. ACP J Club. 1992 May-Jun:A12-14 (Ann Intern Med. vol 116, suppl 3).
28. SACKETT DL. Down with odds ratio! [EBM Notebook]. Evidence-Based Medicine. 1996 Sep-Oct;6.
29. GUYATT GH, COOK DJ, JAESCHKE R. How should clinicians use the results of randomized trials? [Editorial] ACP J Club 1995;Jan/Feb:A12-13.
30. GUYATT GH, JAESCHKE R, COOK DJ. Applying the findings of clinical trials to individual patients? [Editorial] ACP J Club 1995;Mar/Apr:A12-13.
31. SACKETT DL. Applying overviews and meta-analyses at the bedside. *J Clin Epidemiol* 1995;48:61-6.
32. GUYATT GH, SACKETT DL, SINCLAIR JC *et al*; for the Evidence Based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. *JAMA* 1995;274:1800-4.
33. BUCHAN IE. Number needed to treat. Computer software that can calculate confidence intervals is now available. *BMJ* 1995;310:1269-70.
34. CHATELLIER G, ZAPLETAL E, LEMAITRE D, *et al.* The number need to treat: a clinically useful nomogram in its proper context. *BMJ* 1996; 312:426-9.
35. Calculating NNTs. Bandolier 1997;36:2.
36. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
37. SACKS FM, PFEFFER MA, MOYE LA, *et al.* The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
38. BOBBIO M. Trial Clinici. Torino: Centro Scientifico Editore, 1996:129.
39. GUYATT GH, JAESCHKE R, HEDDEL N, COOK D, SHANNONH, WALTER S. Basic Statistician for clinicians: 2.

Interpreting study results: Confidence Intervals. *Can Med Assoc J* 1995;152:169-73.

40. LAUPACIS A, SACKETT DL, ROBERTS RS. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. *N Engl J Med* 1988;318:1728-33.

41. NOGUERADO A, GARCIA-POLO I, ISASIA T, JIMENEZ ML, BERMUDEZ P, PITA J, GABRIEL R. Early single dose therapy with ofloxacin for empirical treatment of acute gastroenteritis: a randomised, placebo-controlled double-blind clinical trial. *J Antimicrob Chemoth* 1995;36:665-72.

42. West of Scotland Coronary Prevention Group. West of Scotland Coronary Prevention Study: identification of high-risk groups and comparison wtih other cardiovascular intervention trials. *Lancet* 1996;348:1339-42.

43. TRAMER M, MOORE A, MCQUAY H. Omitting nitrous oxide in general anaesthesia: meta-analysis of intraoperative awareness and postoperative emesis in randomized controlled trials. *Brit J Anaesth* 1996;76:186-93.

44. REMBOLD CM, Number needed to treat analysis of the prevention of myocardial infarction and death by antidyslipidemic therapy. *J Fam Pract* 1996;42:577-86.

45. CARTABELLOTTA A, MONTALTO G, NOTARBARTOLO A, per il Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze (GIMBE). Livelli di evidenza scientifica e forza delle raccomandazioni cliniche: dai trials alle linee-guida. *Rec Pro Med* 1997 (in press).

46. SACKETT DL, RICHARDSON WS, ROSEMBERG W, HAYNES RB, SACKETT DL. Evidence-Based Medicine: How to Practice and Teach EBM. London: Churchill Livingstone, 1997,

47. PYÖRÄLÄ K. CHD prevention in clinical practice. *Lancet* 1996;348:s26-8.

48. MARSHALL KG. Prevention. How Much harm? How much benefit? 4. The ethics of informed consent for preventive screening programs. *Can Med Assoc J* 1996;155:377-83.

49. BEGG C, CHO M, EASTWOOD S, HORTON R, MOHER D, OLKIN I, *et al.* Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT Statement. *JAMA* 1996 ;276 :637-9.

50. The Asilomar Working Group on recommendation for reporting of clinical trials in the biomedical literature. Checklist of information for inclusion in reports of clinical trials. *Ann Intern Med* 1996;124:741-3.

51. FREEMANTLE N, MASON JM, HAINES A, ECCLES MP. CONSORT: An important step toward evidence-based health care. *Ann Intern Med* 1997;126:81.83.

52. PFEFFER MA, BRAUNWALD E, MOYÉ LA, BASTA L, BRAUN ED, KADDY TE, *et al.* Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction . Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med* 1992;327:669-77.

53. ISIS4 Collaborative Group. International Study of Infarct Survival 4 (ISIS4): a randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate and intravenous magnesium sulfate in 58050 patients with suspect acute myocardial infarction. *Lancet* 1995;345:669-85.

54. SHEPHERD J, COBBE SM, FORD I, *et al.* Prevention of coronary hearth disease with pravastatin in men with hypercolesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.

55. Medical Research Council Working Party on Mild Hypertension. Course of blood pressure in mild hypertensives after withdrawal of long-term antihypertensive treatment. *BMJ* 1986;293:988-92.

56. SILVERSTEIN FE, GRAHAM DY, SENIOR JR *et al.* Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 1995;123:241-9.

57. LUBSEN J, TIJSSEN JGP. Large trials with simple protocols: indications and controindications. Controlled Clinical Trials 1989;10:151-60S.

58. SMITH GD, EGGER M. Who benefits from medical intervention? *BMJ* 1994;308:72-4.

59. ROSE G. Sick individuals and sick population. *Int J Epidemiol* 1985;14:32-8.

60. CARTABELLOTTA A, per il Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze (GIMBE). Evidence-based medicine e decisioni terapeutiche: come si leggono i trials clinici. Tavola Rotonda: Evidence-Based Medicine (EBM) ed i suoi collegamenti con la Cochrane Collaboration. 9° Corso Avanzato di Medicina Interna. Altavilla Milicia (PA) 5-8/2/1997.

61. MUIR GRAY JA. Evidence-based health care. London: Churchill Livingstone, 1997:86.