

Dat zoek ik op...

Evidence based medicine in de praktijk

JOOST ZAAT

Inleiding

Patiënten lijken mondiger te worden en komen vaker om informatie vragen: 'De specialist heeft behandeling X voorgesteld, maar klopt die ook? Ik heb iets gelezen op internet (of in de Libelle); wat vind je ervan?'

'Nooit iets over gehoord,' is dan meestal de eerste reactie, gevolgd door: 'Ik zal weleens bellen.'

Net als veel huisartsen vraag ik in dergelijke situaties raad aan collega's of aan de specialist.¹⁻³ Maar specialisten kunnen net zomin als huisartsen hun vak echt goed bijhouden en het is maar de vraag waar zij hun antwoord vandaan halen. En het NHG heeft lang niet voor alles een standaard en als er wel een is, levert die soms net niet het gezochte antwoord.

Huisartsen hebben dus veel vragen, maar de ervaring leert dat zij weinig tijd besteden aan het zoeken naar het goede antwoord.^{4,5} Informatie zou daarom onder handbereik moeten zijn. Zoeken naar recente informatie van goede kwaliteit lijkt lastig en ingewikkeld, maar het kan tegenwoordig ook betrekkelijk snel en simpel.

Drie problemen

Hormonale therapie bij postnatale depressie

Mevrouw Zand is tien weken geleden bevallen van haar tweede kind. Jouri huilt veel en houdt haar voortdurend uit de slaap. Ze komt nu, omdat ze het niet meer ziet zitten; ze is kribbig en prikkelbaar, en voelt zich verdrietig; ze herkent de langdurige depressieve stemming die ze ook had na de geboorte van haar dochter, nu drie jaar geleden. Haar schoonmoeder is in huis om het werk te doen; zelf kan ze alleen een beetje op de bank hangen. Ze geeft borstvoeding en wil daar nog een tijd mee doorgaan.

In het gesprek blijkt ze alle symptomen te hebben van een matig ernstige depressie. Alleen maar praten met het maatschappelijk werk, zoals de vorige keer, wil ze niet. De gynaecoloog had bij de nacontrole gezegd dat ze ook hormonen kon ge-

Samenvatting

Zaat J. Dat zoek ik op...

Evidence based medicine in de praktijk. Huisarts Wet 2000;43(7):295-9.

Huisartsen krijgen veel vragen voorgelegd, en vaak is het antwoord niet in standaarden of leerboeken te vinden; in die gevallen zal de huisarts dus elders op zoek moeten naar een antwoord. Dat zoeken kan, onder meer dankzij internet, veel systematischer gebeuren dan met het vertrouwde telefoontje naar de specialist. Gezien de enorme toename van het aantal beschikbare publicaties lijkt dat niet eenvoudig. Met drie casus wordt geïllustreerd hoe met betrekkelijk simpele zoekstrategieën via internet en elektronische databases, zoals de Cochrane Library, toch snel *evidence based* informatie kan worden gevonden.

dr. J.O.M. Zaat, Fluitekruid 13,
1441 XP Purmerend;
e-mail j.zaat@zap.a2000.nl;
<http://www.landauer.net>.

bruiken als ze zo terneergeslagen bleef; ze moest dat maar aan de huisarts vragen.

Ik weet niet goed of hormonale therapie bij depressies in de postnatale periode werkt en of dat beter is dan antidepressiva. Ik beloof dat ik het zal opzoeken.

Vitamine B12 bij vergeetachtigheid

De heer Klasen (56 jaar) maakt zich al jaren zorgen over zijn geheugen. Hij vergeet veel, maar kan zich in het werk als administratieve kracht bij KPN toch redelijk handhaven. Volgens mij valt het dus wel mee. Hij komt nu vragen of hij voor zijn geheugenproblemen geen vitamine B12-prikken kan krijgen. Kort geleden stond er een uitgebreid stuk over in de krant.

'Wat een flauwekul', denk ik, maar het

lijkt me niet verstandig om dat ook zo te zeggen. Ik geloof nooit in vitaminen, maar recent is gebleken dat vitamine B6 een redelijk profylacticum voor migraine is.⁶ Wie weet vergis ik me nu ook wel en in ieder geval kan ik de discussie beter voeren als ik beloof het gewoon uit te zoeken.

Ik vertel dat er – voor zover ik weet – geen enkel middel is dat het geheugen echt verbetert, maar dat ik het zal nagaan.

Experimentele behandeling bij kanker

Mevrouw Van Dam (47 jaar) heeft net een borstsparende operatie en een sentinel-node-procedure gehad voor haar borstcarcinoom. Ze heeft positieve okselklieren. Ze is al bestraald en de specialist heeft nu chemotherapie voorgesteld. Daarbij heeft ze de keus tussen 'een kuur waar ik niet kaal bij word en een met adria of zo iets waarbij dat wel het geval is.' In dat laatste geval gaat het om een nog betrekkelijk experimentele combinatie, die volgens de specialist zeker zo goed zou zijn.

Het is allemaal een beetje snel gegaan en ze komt nu vragen of ik niet kan uitzoeken wat de beste overlevingskansen biedt. Dat kaal worden vindt ze geen probleem.

Drie vragen

Het zijn drie betrekkelijk normale vragen waar noch in de NHG-standaarden, noch in mijn boekenkast direct een antwoord op te vinden is.

Oplossing 1

Hormonale therapie bij postnatale depressie

De vraag over hormonen en depressies lijkt me een probleem waarover vrijwel zeker een of meer randomized controlled trials (RCT's) bestaan. Zoeken in de Cochrane Library zal dan wellicht het snelst zijn.

De Cochrane Library is op twee manieren beschikbaar: de abstracts zijn gratis te raadplegen via internet (*tabel 1*) en de complete versies staan op cd-rom's waar je je op moet abonneren. Omdat ik nu eenmaal de cd-rom's heb, kijk ik daar eerst, met als trefwoord 'postnatal depression'.

Bij een zoekactie krijg je niet alleen Cochrane-reviews en Cochrane-reviews in wording, maar ook een overzicht van reviews die elders zijn gepubliceerd én de bibliografische gegevens van de bekende RCT's over dat onderwerp. Deze gegevens zijn opgenomen in het Cochrane trial-register; het streven is om in dat register alle ooit verrichte RCT's te inventariseren, onder andere via handmatig zoeken.

Er blijken zes complete Cochrane-reviews over postnatale depressie te zijn, waarvan een over hormonale therapie;⁷ daarnaast is er een niet-Cochrane-review en zijn er 40 afzonderlijke RCT's.

De Cochrane-review bevat, ondanks de frequentie van postnatale depressies, maar twee trials, een over norethisterone enanthate per injectie 48 uur post partum en een over hoge doses oestrogenen via een pleister (oestradiol).^{8,9} In het eerste onderzoek deden de vrouwen met de progestagenen direct post partum het slechter op depressieschalen dan de vrouwen met een placebo. In het andere onderzoek verbeterden de vrouwen met oestradiolpleisters meer dan de vrouwen met een placebopleister. De groepen waren niet geheel vergelijkbaar.

In het Cochrane-trial-register, dat ook op de cd-rom staat, vind ik het abstract van dit laatste artikel. Het is een goed opgezet onderzoek, zij het dat een vergelijking met de conventionele therapie met antidepressiva ontbreekt. Maar omdat antidepressiva via de moedermelk aan de baby kunnen worden overgedragen, lijken die al bij voorbaat minder geschikt. Daarom vind ik het geven van pleisters de moeite van het proberen waard, ook al kan de borstvoeding daardoor in theorie teruglopen.

Uitkomst

Mevrouw Zand plakt nu elke week twee pleisters oestradiol 50 mg. Na twee weken voelt ze zich een stuk beter. Ze huult minder en kan het huishouden weer aan.

De borstvoeding is een klein beetje teruggelopen, zodat ze nu een flesvoeding bijgeeft. Na drie maanden zal ze er, net als in de trial, cyclisch progestagenen bij krijgen.

De kern

- Patiënten zullen hun huisarts steeds vaker als 'informatie-makelaar' gaan gebruiken.
- *Evidence based* informatie helpt de patiënt bij het nemen van een afgewogen en rationele beslissing.
- Bij het zoeken naar *evidence based* informatie kan de huisarts veelal volstaan met slechts enkele bronnen.
- Per vraag kost het zoeken van een antwoord tussen de tien minuten en een half uur.
- Zoeken kun je leren, en het is nog leuk ook.

Zoektijd

Het zoeken kostte 3 minuten, het beoordelen van de – in dit geval beknopte – meta-analyse en het abstract ongeveer 10 minuten, en het zoeken en lezen van het abstract van het artikel nog eens 10 minuten.

Oplossing 2

Vitamine B12 bij vergeetachtigheid

Vitamine B12 en het geheugen leek me een ingewikkelder probleem. Een echte trial is bij zo iets triviaals misschien nooit gedaan, zodat de Cochrane-database niet de eerste optie is. Een goed alternatief is in dat geval Medical Smartsearch: een zoekmachine die aan de hand van trefwoorden op internet simultaan op verschillende plaatsen zoekt: in databases met richtlijnen, in databases met systematische reviews (onder andere de Cochrane) en in Medline (tabel 2).

Binnen twee minuten nadat de verbinding tot stand is gekomen, vind ik met het trefwoord 'vitamin B12 and memory' één richtlijn (van het National Guideline Clearing House in de VS), één mogelijke syste-

matische review en 32 onderzoeken in Pubmed. De richtlijn gaat volgens de titel over Alzheimer en is dus niet geschikt. De mogelijke systematische review blijkt na aanklikken van het abstract een verslag van een onderzoek te zijn, en het merendeel van de 32 oorspronkelijke onderzoeken gaat over patiënten met een bewezen Alzheimer of over zeer oude mensen. Ik screen de titels en selecteer vier artikelen waarvan ik het abstract bekijk:

- *Hassing et al.* vonden volgens het abstract bij 90-101-jarigen geen relatie tussen geheugen en vitaminestatus.¹⁰
- *La Rue et al.* onderzochten het verband tussen vitaminespiegels en het geheugen in een prospectief onderzoek bij 137 gezonde bejaarden (66-90 jaar). Er werden zwakke verbanden gevonden tussen voedingsstatus en geheugen: voor abstractievermogen met thiamine, riboflavine, niacine en foliumzuur. Vitamine B12 zou een betere prestatie op het visuele geheugen en abstractievermogen geven.¹¹
- *Riggs et al.* vonden in de grote Boston Normative Aging Study bij 70 mannen van 54-81 jaar een verband tussen een laag vitamine B12-gehalte en ruimtelijk inzicht.¹²
- In een onderzoek in het AMC leverde het suppleren van vitamine B12 bij 26 patiënten met dementie en een laag B12-gehalte geen verbetering van het geheugen op.¹³

Uitkomst

Als meneer Klasen na een week opbelt met de vraag of ik al uitgezocht ben, vertel ik hem dat er enig bewijs is dat vitamine B12 bij oude mensen een verband heeft met sommige aspecten van het geheugen, maar dat het helemaal niet duidelijk is dat het geven van extra vitamine dan ook helpt. Het rumoer in de krant berust dus op niets. Hoewel hij niet begrijpt waarom er dan zulke dingen in de krant staan, laat hij zich betrekkelijk makkelijk overtuigen dat prikken geen zin heeft.

Zoektijd

Het zoeken kostte bij dit probleem minder dan 3 minuten; het doorlezen van titels van richtlijnen en gevonden onderzoeken in Pubmed kostte 15 minuten.

Tabel 1 Fysieke bronnen voor medische informatie

Bron	Kenmerken	Mogelijkheden	Beperkingen	Waar te vinden?
Leerboeken	Verzamelde wijsheid van vaak diverse auteurs met uitgebreide informatie, onder handbereik	Vooral geschikt voor feiten die niet snel veranderen	Evidence based? Bij verschijnen al verouderd en in de praktijk zeker vaak te oud	In boekenkast
Richtlijnen	Neerslag van systematisch verzamelde kennis vertaald naar praktische handelingsadviezen	Praktisch handvat voor handeling bij groepen en individuele patiënten	Niet over alles beschikbaar Actualiteit	In boekenkast (NHG-richtlijnen) Op Internet, b.v. de site van het Integraal Kankercentrum Amsterdam: http://www.ikca.nl/richtlijnen/ Een lijst van adressen is te vinden op: http://www.landauer.net/hulpverl/
Kompassen	Overzicht over diagnostiek en farmacotherapie	Geschikt voor diagnostische vragen en farmacotherapie	Evidence based?	In boekenkast
Tijdschriften waarop de huisarts een abonnement heeft	Verzameling onderzoeksverslagen en nascholingsartikelen	Geschikt voor alle vragen (over 'alles' is wel een artikel)	Toegankelijkheid Betrouwbaarheid hangt af van tijdschrift (gratis bladen) Zoeken van specifieke artikelen veelal moeizaam	Op de stapel
Samenvattende tijdschriften	Verzameling abstracts en commentaren van 'goed' onderzoek, geselecteerd en opgeschreven via een vast protocol	Overzicht over diagnostiek, therapie, prognose; door beperkte omvang redelijk gemakkelijk zoeken	Beschikbaarheid Lang niet over alles	Abonnement, b.v. <i>Evidence-based Medicine</i> of cd-rom <i>Best Evidence</i> ; een deel van de EBM-artikelen is op internet te vinden: http://www.acponline.org/journals/ebm/ebmmenu.htm
Cochrane library	systematische reviews volgens strak protocol	Geschikt voor therapievragen	Alleen therapie, lang niet over alles Beschikbaarheid volledige versie beperkt	Cd-rom (volledige versie) Internet: http://www.cochrane.org

Tabel 2 Zoeken op Internet

Bron	Kenmerken	Mogelijkheden	Beperkingen	Waar?
Medline	Index met artikelen uit 4000 tijdschriften	Geschikt voor vragen over vooral medisch biologische onderwerpen Zoeken via 'clinical queries', MESH-termen, etc.	Vergt vaardigheid in zoeken Niet handig voor 'kleine vragen', gezien de omvang van de database	CD-rom via bibliotheek Pubmed: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/medline.html
Medical Smartsearch	Zoekmachine die tegelijk in richtlijnen-databank van de National Guideline Clearinghouse (VS), Cochrane database en Pubmed zoekt	Geschikt voor vragen over vooral medisch biologische onderwerpen	Afhankelijk van de beperkingen van andere databases, accent op bronnen in de VS	http://smartsearch.uthscsa.edu/cgi-bin/smartsearch.exe
Dare	Databank met gestructureerde samenvattingen van systematische reviews	Ook reviews uit niet-Medline-tijdschriften en 'grijze' literatuur, b.v. over implementatie van kwaliteitsprojecten	Veel, maar toch beperkt aantal onderwerpen Gevonden literatuur niet altijd te krijgen	http://nhscrd.york.ac.uk/
Trip	Zoekmogelijkheid voor practici in Dare, Bandolier, richtlijn-programma's als SIGN en enige tientallen andere EBM-sites	In één keer in veel sites zoeken	Vergelijkbaar met Medical Smartsearch, maar met accent op UK-bronnen, niet in PubMed	http://www.ceres.uwcm.ac.uk/frameset.cfm?section=trip
Algemene zoekmachines			Vaak veel te veel hits en ongewogen informatie	http://www.askjeeves.com/ http://www.google.com/ vele andere

Er zijn veel evidence-based websites, twee mooie verzamelingen zijn:

- de Scharp-pagina (School of Health and Related Research in Sheffield): <http://www.shf.ac.uk/~scharp/ir/netting.html>
- de Wisdom-pagina (een regionaal NHS project met uitvoerige internetfaciliteiten): <http://www.shf.ac.uk/uni/projects/wrp/elibrary.html>

Oplossing 3

Experimentele behandeling bij kanker

De vraag over de chemotherapie hoort eigenlijk op het bord van de behandelend oncoloog, maar mevrouw Van Dam stelt het duidelijk op prijs om nog eens van een onafhankelijk iemand te horen hoe haar kansen liggen. Ik kan haar natuurlijk naar een 'second opinion'-arts sturen,¹⁴ maar ik kan het ook zelf.

Het is een ingewikkeld probleem, al was het maar omdat me niet helder is welke therapie nu eigenlijk standaard is. Meestal bel ik dan gewoon de plaatselijke oncoloog, maar in dit geval zoek ik met enig doorklikken het protocol op de website van het regionale kankercentrum (tabel 1).

Daar leer ik dat bij vrouwen met positieve klieren 2 jaar adjuvante chemotherapie de absolute tienjaarsoverleving met 12,4 procent doet toenemen. Standaard worden er na lumpectomie en bestraling bij vrouwen met positieve klieren zes CMF-kuren (cyclofosfamide, methorexaat en 5-Fluouracil) gegeven.

Omdat het om een mogelijk nog experimenteel onderzoek gaat, besluit ik direct in Medline te gaan zoeken (via PubMed – tabel 2). Eerst zoek ik in het Farmacotherapeutisch kompas op hoe Adriablastine echt heet (doxorubicine). De combinatie 'breastcancer and doxorubicin' levert helaas slechts één onderzoek op. Dat komt doordat het geen 'breastcancer' maar 'breast cancer' is. Het mislukken van een search berust relatief vaak op een taal- of tikfout. Een nieuw begin met 'breast neoplasms' [MeSH Terms] en daar stapsgewijs 'chemotherapy, adjuvant [MeSH Terms]', 'doxorubicin [MeSH Terms]' of 'doxorubicin [Text Word]' en 'randomized

controlled trial [Publication Type]]' aan toegevoegd, resulteert in 95 onderzoeken. Ik wil iets weten over mortaliteit en met de toevoeging 'mortality' breng ik het aantal publicaties terug tot een bijna hanteerbare lijst van 35 artikelen. Een snelle poging om de lijst nog korter te krijgen door ook 'cyclophosphamide' toe te voegen, brengt het aantal publicaties op nul. Geen wonder, want ook dat blijkt verkeerd gespeld. Met 'cyclophos*' wip ik er daarna nog vijf uit.

Eén trial voldoet precies aan de zoekvraag: *Levine et al.* vonden in een gerandomiseerde trial met 710 vrouwen met een mediane follow-up van 59 maanden een gestandaardiseerde vijfjaarsoverleving van 70 procent voor de CMF-groep en van 77 procent voor de groep die met cyclophosphamide, epirubicine en 5-FU (CEF) werd behandeld. In de CEF groep kwamen wel meer opnamen voor een leukopenie voor (8,5% versus 1,1%).¹⁵

Uitkomst

Na een week komt mevrouw Van Dam samen met haar man. Ik vertel haar wat ik heb gevonden en geef de geprinte samenvattingen mee. Daar kan ze dan mee naar de specialist. Zelf vindt ze 10 procent kans op een betere overleving de moeite waard; over de grotere kans op bijwerkingen maakt ze zich geen zorgen.

Na een paar weken hoor ik van haar man dat ze de kuur met adriamycine heeft gekozen en dat het uitstekend gaat.

Zoektijd

Ik was, nadat de verbinding tot stand was gekomen, vijf minuten kwijt aan het zoeken van het standaardprotocol op de IKA-website, twee minuten aan het opzoeken

in het Farmacotherapeutisch kompas, vijftien minuten aan de Pubmed-search en ruim tien minuten aan het beoordelen van de abstracts.

Een paar weken na deze zoekacties belandde een nieuwe uitgave van de BMJ, 'Clinical evidence' in mijn brievenbus, een halfjaarlijkse uitgave met zeer leesbare overzichten, gebaseerd op systematische reviews en onderzoek van goede kwaliteit.¹⁶ Daarin had ik binnen twee minuten kunnen vinden dat er een systematische review is met elf RCT's, waaruit blijkt dat chemotherapie met anthracyclines – de groep waartoe doxorubicine behoort – een significante reductie van het aantal recidieven geeft ten opzichte van CMF-kuren en een bescheiden winst in vijfjaarsoverleving (76% versus 69%, $p=0,002$).¹⁷

Beschouwing

Geen enkele huisarts zal voor een individuele patiënt alle literatuur willen of kunnen lezen. Zoeken voor patiënten is dan ook niet vergelijkbaar met het zoeken van literatuur om daar de ultieme systematische review of richtlijn over te schrijven: afhankelijk van de vraag volstaat vaak een recente goede RCT, review, artikel over een test of over de prognose.¹⁸

In de drie beschreven patiëntenproblemen lukte het om binnen een betrekkelijk beperkt tijdsbestek recente *evidence based* informatie te vinden waarmee zowel de patiënt als de dokter tevreden was. Niet alleen wordt het steeds gemakkelijker om informatie te vinden, maar met de hier beschreven strategieën zijn dokters ook echt in staat om problemen op te lossen. Dat is goed nieuws: de verwachting dat er een

Sites met tips om goed te leren zoeken

Suny Health Sciences; evidence based medicine course
Cursus van het NHS Centre for Evidence-based Medicine
Cursus voor een regionaal huisartsensymposium
Cursus Julius Centrum voor Huisartsgeneeskunde en
Patiëntgebonden onderzoek

<http://courses.hscbklyn.edu/ebm/1toc.htm>
<http://cebmr.jr2.ox.ac.uk/docs/searching.html>
<http://www.landauer.net/symposium>
<http://www.med.uu.nl/HAG/Cursus/literatuuronderzoek.htm>

oplossing bestaat, is immers de beste voorspeller voor een daadwerkelijke zoekactie.¹⁹

Zoeken naar het 'gouden stukje bewijs' is leuk; het prikkelt de nieuwsgierigheid en vaak vind je dingen die je echt niet wist. De helft van je kennis is immers binnen een jaar of tien volstrekt obsoleet. De boeken in mijn boekenkast zijn oud en dat is bij veel huisartsen zo. In een klein onderzoek in de VS lag de gemiddelde ouderdom van boeken bij huisartsen op dertien jaar.²⁰

Als je mogelijk relevante abstracts of artikelen hebt gevonden, moet je ze uiteraard beoordelen. Met slechts enkele kwaliteitscriteria kom je al een heel eind.

- Voor *therapie*vragen gelden kort gezegd de volgende belangrijke overwegingen:
 - is er een dubbelblinde randomized trial met patiënten die op die ene patiënt van mij lijken?
 - is de randomisatie adequaat gebeurd, zijn alle patiënten tot aan het eindpunt gevolgd en is er een relevante uitkomstmaat gekozen?
- Bij *diagnostische* vragen gaat het om de blinde vergelijking van de test met een valide gouden of vergulde standaard bij patiënten in verschillende stadia van de gezochte aandoening.
- Bij *prognostische* vragen gaat het om cohortonderzoek met een voldoende lange follow-upduur, waarbij alle patiënten gevolgd moeten zijn en de uitkomsten zo mogelijk 'blind' zijn vastgelegd.

Van *Greenhalgh* verscheen in de BMJ een serie artikelen over het kritisch lezen van onderzoeksverslagen met handige tips voor verschillende soorten onderzoek²¹ en ook *Sackett et al.* geven adviezen om onderzoek te beoordelen.²²

Huisartsen hebben verschillende leerstijlen, maar van nascholing is bekend dat het

vaak geen zoden aan de dijk zet.^{23,24} Zelf zoeken naar informatie is voor mij een prima manier om bij te blijven; de uitkomst is gebonden aan een direct ervaren probleem of een concrete vraag en bekijft daardoor beter.

Misschien ga ik maar niet meer nascholen, en moet ik met de verzekeraar gaan praten over een apart tarief.

Literatuur

- 1 Tomlin Z, Humphrey C, Rogers S. General practitioners' perceptions of effective health care. *BMJ* 1999;318:1532-5.
- 2 Verhoeven AAH, Boerma EJ, Meyboom-de Jong B. Het gebruik van informatiebronnen door huisartsen; een literatuuroverzicht. *Huisarts Wet* 1996;39:12-5.
- 3 Verhoeven A. Information-seeking by general practitioners [Dissertatie]. Groningen: Rijksuniversiteit Groningen, 1999.
- 4 Ely JW, Osheroff A, Ebell MH, et al. Analysis of questions asked by family doctors regarding patient care. *BMJ* 1999;318:358-61.
- 5 Barrie AR. Questioning behaviour in general practice: a pragmatic study. *BMJ* 1997;315:1512-5.
- 6 Schoenen J, Jacqy J, Lenaerts M. Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis. A randomized controlled trial. *Neurology* 1998;50:466-70.
- 7 Lawrie TA, Herxheimer A, Dalton K. Oestrogens and progestogens for preventing and treating postnatal depression [Cochrane Review]. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software.
- 8 Lawrie TA, Hofmeyr GJ, De Jager M, et al. A double-blind randomised placebo controlled trial of postnatal norethisterone enanthate: the effect on postnatal depression and serum hormones. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:1082-90.
- 9 Gregoire AJP, Kumar R, Everitt B, et al. Transdermal oestrogen for the treatment of severe postnatal depression. *Lancet* 1996;347:930-3.
- 10 Hassing L, Wahlin A, Winblad B, Backman L. Further evidence on the effects of vitamin B12 and folate levels on episodic memory functioning: a population-based study of healthy very old adults. *Biol Psychiatry* 1999;11:1472-80.
- 11 La Rue A, Koehler KM, Wayne SJ, et al. Nutritional status and cognitive functioning in a normally aging sample: a 6-y reassessment. *Am J Clin Nutr* 1997;65:20-9.
- 12 Riggs KM, Spiro A, Tucker K, Rush D. Relations of vitamin B12, vitamin B-6, folate, and homocysteine to cognitive performance in the Normative Aging Study. *Am J Clin Nutr* 1996;63:306-14.
- 13 Teunisse S, Bollen AE, Van Gool WA, Walstra GJ. Dementia and subnormal levels of vitamin B12: effects of replacement therapy on dementia. *J Neurol* 1996;243:522-9.
- 14 Coumou HCH. Ervaringen uit een 'second opinion'-praktijk. Stelselmatige ondersteuning van patiënten bij het nemen van weloverwogen beslissingen over medische interventies. *Huisarts Wet* 1998;41:372-4.
- 15 Levine MN, Bramwell VH, Pritchard KI. Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node positive breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1998;16:2651-8.
- 16 Godlee F, editor. Clinical evidence, issue 1. London: BMJ Publishing Group, 1999.
- 17 Early Breast Cancer Trialists' Group. Polychemotherapy for early breast cancer; an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;352:930-42.
- 18 McKibbon KA, Richardson WS, Walker-Dilks C. Findings answers to well-built questions [EBM-Note]. *Evidence-based Medicine* 1999;4:164-7.
- 19 Gorman PN, Helfland M. Information seeking in primary care: how physicians choose which clinical questions to pursue in which to leave unanswered. *Med Decis Making* 1995;15:113-9.
- 20 Elly JW, Levy BT, Hartz A. What clinical information resources are available in family physicians' offices? *J Fam Practice* 1999;48:135-9.
- 21 Greenhalgh T. How to read a paper. London: BMJ Publishing Group, 1997; de hele serie is te downloaden via <http://www.ucl.ac.uk/primcare-pops/uebpp/uebpp.htm>.
- 22 Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. *Evidence based medicine; how to practice & teach EBM*. New York: Churchill Livingstone, 1997.
- 23 Grimshaw J, Freemantle N, Wallace S. Developing and implementing clinical practice guidelines. *Quality in Health Care* 1995;4:55-64.
- 24 Wensing M, Grol R. Single and combined strategies for implementing changes in primary care: a literature review. *Int J Quality Health Care* 1994;6:115-32.