

- 10 Bekersky I, Fitzsimmons W, Tanase A, Maher RM, Hodosh E, Lawrence I. Nonclinical and early clinical development of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:S17-27.
- 11 Eichenfield LF, Lucky AW, Boguniewicz M, Langley RGB, Cherill R, Marshall, et al. Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:495-504.
- 12 Eichenfield LF, Beck LB. Elidel (pimecrolimus) cream 1%: a non-steroidal topical agent for the treatment of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1153-68.
- 13 Hanifin JM, Ling MR, Langley R, Breneman D, Rafal E. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: Part I, Efficacy. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:S28-38.
- 14 Paller A, Eichenfield LF, Leung DYM, Stewart D, Appell M. A 12-week study of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:S47-57.
- 15 Reitamo S, Rustin M, Ruzicka T, Cambazard F, Kalimo K, Friedmann PS, et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortison butyrate ointment in adult patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:547-55.
- 16 Reitamo S, Van Leent EJ, Ho V, Harper J, Ruzicka T, Kalimo K, et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortison acetate ointment in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:539-46.
- 17 Reitamo S, Harper J, Bos JD, Cambazard F, Bruijnzeel-Koomen C, Van der Valk P, et al. 0.03% Tacrolimus ointment applied once or twice daily is more efficacious than hydrocortison acetate in children with moderate to severe atopic dermatitis: results of a randomized double-blind controlled trial. *Br J Dermatol* 2004;150:554-62.
- 18 Drake L, Prendergast M, Maher R, Breneman D, Korman N, Satoi Y, et al. The impact of tacrolimus ointment on health-related quality of life of adult and pediatric patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:S65-72.
- 19 Wellington K, Jarvis B. Topical pimecrolimus: a review of its clinical potential in the management of atopic dermatitis. *Drugs* 2002;65:817-40.
- 20 Wahn U, Bos JD, Goodfield M, Caputo R, Kapp K, Manjra A, et al. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics* 2002;110:1-8.
- 21 Kapp A, Kapp K, Bingham A, Fölster-Holst R, Ortonne JP, Potter PC, et al. Long-term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a non-steroid anti-inflammatory drug. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:277-84.
- 22 Meurer M, Fölster-Holst R, Wozel G, Weidinger G, Jünger M, Braütigam M. Pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in adults: a six-month study. *Dermatology* 2002;205:271-7.
- 23 Whalley D, Huels J, McKenna SP, Van Assche D. The benefit of pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981) on parent's quality of life in the treatment of pediatric atopic dermatitis. *Pediatrics* 2002;110:1133-6.
- 24 Soter NA, Fleischer AB, Webster GF, Monroe E, Lawrence I. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: Part II, Safety. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:S39-46.
- 25 Fleischer AB, Ling M, Eichenfield L, Satoi Y, Jaracz E, Rico MJ, et al. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis is not associated with an increase in cutaneous infections. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:562-70.
- 26 Kang S, Lucky AW, Pariser D, Lawrence I, Hanifin JM. Long-term safety and efficacy of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in children. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:S58-64.
- 27 Reitamo S, Wollenberg A, Schöpf E, Perrot JL, Marks R, Ruzicka T, et al. Safety and efficacy of 1 year of tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2000;136:999-1006.
- 28 Paller A, Caro I, Weinstein G, Rico MJ and the Tacrolimus Ointment Study Group. Long-term safety and efficacy of tacrolimus ointment in atopic dermatitis patients: open-label study. *Ann Dermatol Venereol* 2002;129:1S247.
- 29 <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/protopic/default.htm>
- 30 Williams H. New treatments for atopic dermatitis. *BMJ* 2002;324:1533-4.
- 31 Ashcroft DM, Dimmock P, Garside R, Stein K, Williams HC. Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2005;330:516.
- 32 Eichenfield LF. Consensus guidelines in diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *Allergy* 2004;59:86-92.

Discussie

Tussen geneeskunde en geneeskunst

De waarde van evidence voor de praktijk

VKY Ho, WJ van der Steen

Inleiding

Geneeskunde, in de brede zin van het woord, omvat medische wetenschap maar ook een praktischelement dat we kunnen benoemen als geneeskunst. Over hoe beide onderdelen zich tot elkaar verhouden, lopen de meningen uiteen.

‘Dokters zijn er niet alleen om een *disease* te diagnosticeren, maar ook de bijbehorende *dis-ease*.’ Met deze (niet goed vertaalbare) woordspeling waarschuwt Horton, hoofdredacteur van *The Lancet*, tegen de overheersing van de praktijk door onderzoek.¹ Volgens Horton is de geneeskunst in de verdrukking geraakt en moeten we

de koers drastisch wijzigen; dokters dreigen in de positie te raken waarin ze niet meer zijn dan ‘bronnen van technische kennis en van technische oplossingen voor ziekte’. Ze gaan in de huidige situatie meer af op uitkomsten van onderzoek dan op verhalen van patiënten.

De kritiek van Horton, verder uitgewerkt in zijn boek *Second opinion. Doctors, diseases and decisions in modern medicine*,² is niet mis. Hij kreeg dan ook commentaar vanuit de medisch-specialistische hoek.³ De kern daarvan was dat artsen over het algemeen juist te weinig wetenschappelijk geschoold zijn om de mogelijkheden en beper-

kingen van wetenschappelijk onderzoek optimaal in te schatten, en dat dit de integratie van medische wetenschap en praktijk in de weg staat.

In dit artikel betogen wij dat goede integratie van wetenschap en praktijk het best te bereiken is met een generalistische aanpak vanuit expertise zoals huisartsen die hebben. De realiteit van de praktijk, waarin we te maken hebben met individuele patiënten, kan daarmee weer een centrale plaats in het medisch-wetenschappelijk onderzoek krijgen. Dit houdt ook in dat we kritisch moeten kijken naar de nu algemeen gepropageerde toepassingen van *evidence-based medicine* (EBM).

Waardering van evidence

Het gebruik van de term *evidence-based medicine* (EBM) lijkt op het eerste gezicht vreemd. Goodman licht dit als volgt toe.⁴ De eis dat klinici zo veel mogelijk gebruikmaken van wetenschappelijk bewijsmateriaal suggereert dat zij dat voorheen niet deden. Laten we ons een gedachte-experiment voorstellen waarbij we vrienden of familieleden die buiten de gezondheidszorg werken, melden dat EBM een omslag in de geneeskunde beoogt waarbij artsen hun handelen in overeenstemming brengen met het beschikbare wetenschappelijke bewijsmateriaal. De hypothese van het experiment is dat ons verwarring of zelfs onbegrip ten deel zal vallen: 'Waar was jullie handelen dan eerst op gebaseerd?'

Goodman komt met de volgende verklaring. Voordat artsen de beschikking kregen over EBM was de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijsmateriaal voor het medisch handelen over het algemeen matig tot slecht: in sommige gevallen zou deze net voldoende zijn geweest om 'artsen van sjamanen te onderscheiden'.⁴

Met EBM kwamen methoden beschikbaar om bewijsmateriaal systematisch te zoeken en te evalueren, en zo te komen tot een 'gewetensvol, expliciet en oordeelkundig gebruik van het huidige beste bewijsmateriaal om beslissingen te nemen over de zorg voor individuele patiënten'. Daarmee zou EBM integratie van individuele klinische expertise met het beste, vanuit systematisch onderzoek beschikbare bewijsmateriaal bevorderen en ook 'quasi-kennis' buiten de deur houden.⁵

Met de intrede van de door EBM gepropageerde *critical appraisal* en 'kwantitatieve synthese'⁶ van wetenschappelijk bewijsmateriaal heeft de moderne geneeskunde tegelijk een strikte hiërarchie van evidence geaccepteerd, waarbij resultaten van meta-analyses en systematisch reviews van gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde trials zich aan de top en casusbeschrijvingen zich aan de

De kern

- ▶ Met een generalistische aanpak zoals huisartsen die hebben, kunnen wetenschap en praktijk goed worden geïntegreerd.
- ▶ Integratie wordt bemoeilijkt doordat *evidence*, wetenschappelijk bewijsmateriaal, met de grootste mate van bewijskracht in de gangbare hiërarchie van evidence-based medicine (EBM) de minste aansluiting bij patiënten in de praktijk geeft, terwijl het bewijsmateriaal waarin de praktijksituatie het meest wordt weerspiegeld het laagst wordt gewaardeerd.
- ▶ Gangbaar trefwoordenonderzoek levert niet alle relevante literatuur op.
- ▶ Financiële belangen, met name van de farmaceutische industrie, staan toepassing van EBM-methoden nogal eens in de weg; inhoudelijke afhankelijkheid van onderzoek blijkt vaak moeilijk te voorkomen.
- ▶ Voor *evidence-based practice* moeten we kunnen beschikken over *practice-based evidence*.

basis bevinden. Maar met een dergelijk model is goede integratie van wetenschap en praktijk lastig te realiseren: de evidence met de grootste mate van bewijskracht in de hiërarchie sluit het minst aan bij patiënten in de praktijk, terwijl het bewijsmateriaal waarin de praktijksituatie het meest wordt weerspiegeld, het laagst wordt gewaardeerd.

De waarde van gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde trials voor de praktijk is beperkt omdat ze daar vaak niet van toepassing zijn: patiënten hebben regelmatig verschillende ziekten tegelijk en ook hun ziektegeschiedenis is vaak ingewikkeld. Deze gegevens zijn alleen al om praktische en financiële redenen niet of nauwelijks op te nemen in onderzoeksopzetten waarmee naar een hoge mate van bewijskracht wordt gestreefd.

Welk soort bewijsmateriaal kan ons dan helpen om tot de beste zorg voor deze patiënten te komen? Analyse van patiëntensubgroepen in trials krijgt terecht meer aandacht:⁷⁻⁹ zo wordt wetenschappelijk onderzoek dichter bij de praktijk gebracht. Maar wij vinden ook casuïstiek onmisbaar. Dokters moeten het vaak hebben van gevalsbeschrijvingen van soortgelijke patiënten, hen bekend uit de eigen praktijk of uit de literatuur. De huisarts als eerstelijnswerker heeft hier een speciale verantwoordelijkheid. Casuïstiek levert huisartsen noodzakelijke aanwijzingen voor wetenschappelijke theorieën die zij nodig hebben om te weten naar welke medisch specialist zij hun patiënten moeten verwijzen. Merkwaardigerwijs ontbreken wetenschappelijke theorieën in de hiërarchie van *evidence*. Dat wil zeggen, ze worden zelden expliciet als bron genoemd, maar spelen impliciet wel degelijk mee in onze beoordeling van evidence voor de praktijk.

Plaats voor casuïstiek

In de inleiding gebruikten we de term *geneeskunst* om te beschrijven wat in de medische praktijk essentieel is. Hieronder valt vanzelfsprekend wat sommigen zouden typeren als 'klinische intuïtie', het 'pluisgevoel' van de dokter. Er zijn legio voorbeelden van

Auteursgegevens

Vereniging van Integrale Kankercentra (VIKC), Programmabureau Richtlijnen & Organisatie oncologische zorg, Postbus 19001, 3501 DA Utrecht; V.K.Y. Ho, medisch bioloog; prof. dr. W.J. van der Steen, bioloog/filosoof te Amstelveen.

Correspondentie: v.ho@vikc.nl

Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

Het artikel is op persoonlijke titel geschreven.

artsen die, vertrouwend op dit pluisgevoel, beslissingen namen tegen de gangbare richtlijnen of anders voorgeschreven handelingen in, maar waarvoor ze achteraf gelijk kregen. Dit pluisgevoel valt aan te leren door veel praktijkervaring op te doen. 'Het is de herkenning van een patroon, vaak gebaseerd op eerdere ervaring. Zo zal een ervaren dokter een patiënt met een "acute buik" al herkennen voordat deze de klachten heeft benoemd en hij de patiënt heeft onderzocht'.¹⁰

Onder geneeskunst valt ook de kunde om kennis in een relevante context te plaatsen. Het gaat dan om de kunde om te bepalen welke soort kennis waarvoor nodig is, en hoe verschillende soorten kennis met elkaar in verbinding kunnen worden gebracht. Maar met de gangbare hiërarchie van bewijskracht wordt het scala van mogelijke kennisbronnen tot een minimum gereduceerd. Het gevolg is dat men de waarde van trials snel overschat en de waarde van casuïstiek onderschat.

Voorbeeld

Om te illustreren welke plaats wetenschappelijke theorieën kunnen innemen, geven wij hier in het kort weer wat wij elders uitgebreider hebben gepubliceerd.¹¹ In de literatuur zijn enkele gevallen bekend van patiënten met psychiatrische stoornissen die spectaculair verbeterden na behandeling met omega-3-vetzuren. Uit twee casussen bleek dat na inname van megadoses van deze vetzuren veel depressie- en schizofreniesymptomen van de betrokken patiënten verdwenen waren.^{12,13} In het eerste geval ging het om een behandelingsresistente depressieve patiënt.

Wat we weten van de rol van de betreffende vetzuren in de hersenen, verklaart wellicht de beschreven gevallen.¹⁴⁻¹⁶ Bekend is dat de omega-3/omega-6-ratio in het gemiddelde westerse dieet te laag is. Dat zou niet alleen psychiatrische stoornissen, maar ook diverse chronische ziekten kunnen bevorderen.¹⁷ Bij patiënten die bijvoorbeeld lijden aan auto-immuunziekten zoals reumatoïde artritis blijkt inname van de vetzuren symptomen te kunnen verlichten.¹⁸

Hoe behandelen we nu een patiënt die chronisch depressief is en bovendien de eerste tekenen vertoont van reumatoïde artritis? Als we gangbare EBM-sporen volgen, dan komen we wellicht uit bij een antidepressivum gecombineerd met een NSAID. Als blijkt dat deze laatste maagklachten geeft, dan valt toevoeging van een maagzuurremming te overwegen.

Misschien is dit toch niet het goede spoor.¹⁹ Een belangrijke vraag is immers of de depressie en de reumatische artritis iets met elkaar te maken hebben. Met een literatuurzoekactie in de medische databases komen we tot verschillende treffers over de onderlinge comorbiditeit van deze aandoeningen. Maar veel verder komen we niet. Wel treffen we af en toe de suggestie dat onderzoek in de psychoneuro-immunologie nader uitsluitsel zou kunnen geven.

Wanneer we onze zoekactie richten op mogelijke oorzakelijke mechanismen van depressie en reumatische artritis afzonderlijk, komen we in beide gevallen omega-3-deficiënties als mogelijke etiologische factor tegen. Het ligt dan ook voor de hand een

behandeling met deze vetzuren uit te proberen. Als deze aanslaat, is er veel gewonnen: de vetzuren hebben, anders dan de eerder genoemde geneesmiddelen, geen bijwerkingen.

Met toepassing van EBM-methoden komen we in dit geval niet verder. We hebben weliswaar wetenschappelijke informatie nodig, maar klinische trials en andere vormen van onderzoek over behandelingen zijn niet genoeg. Kennis over de biochemie van vetzuren is belangrijk, en verder hebben we algemene informatie nodig over voedingsleer, over veel voorkomende tekorten in onze voeding, en over de stand van zaken in de psychoneuro-immunologie. Artsen moeten daarom over de grenzen van het eigen vakgebied heen kunnen kijken. Dit geldt in het bijzonder voor de huisarts. Als de blikrichting aan het begin van de zorgketen verkeerd is, belandt de patiënt in de verkeerde circuits.

Grenzen van evidence

Bij toepassing van EBM-methoden lopen we tegen het probleem op dat niet elk relevant wetenschappelijk onderzoek wordt gepubliceerd. Zo wordt de effectiviteit van medische behandelingen gemakkelijk overschat doordat positieve resultaten vaker in druk verschijnen dan negatieve.

Bovendien wordt wél gepubliceerd onderzoek niet optimaal benut. De gangbare zoekmethoden zijn niet toereikend om verschillende soorten kennis goed met elkaar in verband te brengen. Swanson, die *data-mining* als basis voor *literature-based discovery* gebruikte,²⁰ toonde aan dat veel relevante gepubliceerde informatie bij een normale zoekstrategie met trefwoorden onder de tafel blijft. Hij laat zien hoe EBM-methoden kunnen worden uitgebreid met algoritmen die *unconnected literatures* met elkaar in verbinding brengen. Met zijn methode zou je bij de combinatie van depressie en reumatoïde artritis bijvoorbeeld eerder op het omega-3-spoor komen dan met andere, gangbare methoden.

Met gezond verstand en elementaire kennis van verschillende vakgebieden kunnen we echter ook een heel eind komen.

De patiënt is erbij gebaat, wanneer er verbindingen, zoals die tussen reumatoïde artritis en depressie, waar mogelijk in de eerstelijnszorg worden gelegd. Daarnaast is wetenschappelijk onderzoek in de stijl van Swanson nodig. We hebben methoden nodig die specialismen beter met elkaar verbinden.

Macht als maat voor evidence?

Toepassing van EBM-methoden is problematisch geworden door de grote invloed van de farmaceutische industrie. De industrie is tegenwoordig nodig voor de ondersteuning van het medisch onderzoek (en soms ook van de praktijk, bijvoorbeeld bij de sponsoring van verplichte nascholing). Daar is niets op tegen mits de ondersteuning niet leidt tot inhoudelijke afhankelijkheid. Het is echter niet eenvoudig dit te voorkomen. Dat blijkt bijvoorbeeld uit het gegeven dat door de industrie gesteund onderzoek positievere resultaten over geneesmiddelen oplevert dan onafhankelijk onderzoek.²¹

Healy, psychiater en auteur van verscheidene boeken over de geschiedenis van de psychofarmacologie, beschrijft waar dit toe

kan leiden.²²⁻²⁴ Hij becijfert bijvoorbeeld dat het vaak voorgeschreven antidepressivum fluoxetine alleen al verantwoordelijk is voor ongeveer 20.000 zelfmoorden. Een dergelijk gegeven was zonder rechtszaken moeilijk boven tafel te krijgen, daar het onderzoeksmateriaal van de industrie niet altijd openbaar is. Healy maakt in dit verband melding van *ghostwriters* die, in dienst van de industrie, volgens hem tegenwoordig de helft van de wetenschappelijke artikelen over geneesmiddelen schrijven.

Hoeveel wetenschap?

'In de geneeskunde zijn verreikende methoden ontwikkeld voor de verwerving van kennis, maar dit is ten koste gegaan van evidence verkregen in de arts-patiëntrelatie. Deze wordt nu vaak ondergeëvalueerd omdat de regels van de wetenschappelijke methode "anekdotische" evidence veelal niet toelaten bij de beoordeling van de effectiviteit van behandelingen. De situatie wordt in stand gehouden doordat onderzoekers de arts nauwelijks ondersteunen bij beantwoording van de vraag of evidence van toepassing is op de individuele patiënt".² Horton heeft het hier over twee kenniskloven tussen de medische wetenschap en de medische praktijk: "Kortom, we hebben te maken met twee epistemologische kloven. De eerste kloof bevindt zich tussen de regels van de wetenschappelijke methode en de realiteit van de klinische praktijk; de tweede bevindt zich tussen de verwerving en de toepassing van evidence verkregen volgens deze regels".²

Voor de medische praktijk is meer nodig dan wetenschap. De gangbare idee, impliciet, soms ook expliciet, lijkt echter te zijn dat de praktijk zich moet voegen naar het wetenschappelijk bewijsmateriaal, de evidence: de term *evidence-based practice* spreekt boekdelen. Maar het omgekeerde is van even groot belang. We hebben de praktijk nodig om uit te maken welke wetenschap relevant is. De besluitvorming over relevantie begint uiteraard aan het begin van de zorgketen, waar evidence van algemene aard ontstaat in het contact tussen huisarts en patiënt.

Bij de vergaring van wetenschappelijk bewijsmateriaal geeft toepassing van principes van evidence-based medicine ons weliswaar antwoorden op gerichte vragen, maar we kunnen daaraan niet de vragen ontleen die we moeten stellen: we hebben gezegd *practice-based evidence* nodig voor *evidence-based practice*. Het is aan de huisartsen om deze uitdaging op te pakken.

Literatuur

- 1 Maassen H. Een nieuw kompas. Richard Horton: 'In het hart van de geneeskunde zit een leugen'. Med Contact 2003;58:1850-3.
- 2 Horton R. Second opinion. Doctors, diseases and decisions in modern medicine. London: Granta, 2003.

- 3 Jansen HM. Voorbij de waan van de dag. Wetenschap is onontbeerlijk voor de geneeskunde. Med Contact 2004;59:250-2.
- 4 Goodman KW. Ethics and evidence-based medicine. Fallibility and responsibility in clinical science. Cambridge: Cambridge University Press, 2003.
- 5 Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine. What it is and what it isn't. BMJ 1996;312:71-2.
- 6 Steinberg EP, Luce BR. Evidence based? Caveat emptor! Health Affairs 2005;24:80-92.
- 7 Rothwell PM. Treating individuals 2. Subgroup analysis in randomised controlled trials. Importance, indications, and interpretation. Lancet 2005;365:176-86.
- 8 Rothwell PM, Mehta Z, Howard SC, Gutnikov SA, Warlow CP. Treating individuals 3. From subgroups to individuals: general principles and the example of carotid endarterectomy. Lancet 2005;365:256-65.
- 9 Thompson SG, Higgins JP. Treating individuals 4. Can meta-analysis help target interventions at individuals most likely to benefit? Lancet 2005;365:341-6.
- 10 Van Megchelen P. Pluisgevoel of protocol. Op zoek naar de medische intuïtie. Med Contact 2004;59:1199-201.
- 11 Van der Steen WJ, Ho VKY, Karmelk FJ. Beyond boundaries of biomedicine. Pragmatic perspectives on health and disease. Amsterdam: Rodopi, 2003.
- 12 Puri BK, Counsell SJ, Hamilton G, Richardson AJ, Horrobin DF. Eicosapentaenoic acid in treatment-resistant depression associated with symptom remission, structural brain changes and reduced neuronal phospholipid turnover. Int J Clin Pract 2001;55:560-3.
- 13 Su KP, Shen WW, Huang SY. Omega-3 fatty acids as a psychotherapeutic agent for a pregnant schizophrenic patient. Eur Neuropsychopharmacol 2001;11:295-9.
- 14 Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. Am J Clin Nutr 1991;54:438-63.
- 15 Stoll AL. The omega-3 connection. New York: Simon & Schuster, 2001.
- 16 Calder PC, Grimble RF. Polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity. Eur J Clin Nutr 2002;56Suppl 3:S14-S19.
- 17 Simopoulos AP. Essential fatty acids in health and chronic disease. Am J Clin Nutr 1999;70Suppl:S560-S569.
- 18 Volker D, Fitzgerald P, Major G, Garg M. Efficacy of fish oil concentrate in the treatment of rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2000;27:2343-6.
- 19 Van der Steen WJ, Ho VKY. Drugs versus diets. Disillusions with Dutch health care. Acta Biotheor 2001;49:125-40.
- 20 Swanson DR. Medical literature as a potential source of new knowledge. Bul Med Libr Assoc 1990;78:29-37.
- 21 Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality. Systematic review. BMJ 2003;326:1167-77.
- 22 Healy D. The antidepressant era. Cambridge (Ma): Harvard University Press, 1999.
- 23 Healy D. The creation of psychopharmacology. Cambridge (Ma): Harvard University Press, 2002.
- 24 Healy D. Let them eat Prozac. The unhealthy relationship between the pharmaceutical industry and depression. New York: New York University Press, 2004.