

De evidence arena

Een multilevel perspectief

André Knottnerus

De evidence arena
Een *multilevel* perspectief

André Knottnerus

Afscheidscollege

Universiteit Maastricht, 26 oktober 2018

Hoedo een arena?

“De klus is geklaard!” Dat hoort u mij vandaag niet zeggen. Want kennisbehoefte en kennisontwikkeling zijn en blijven van alle tijden. Veranderende tijden,¹ met nieuwe mensen. Dat is de essentie van wetenschappelijke en maatschappelijke vooruitgang: in kennis, welzijn, en gezondheid.

Een citaat: “Omdat er in de praktijk een positief verband is tussen onzekerheid en de moeilijkheidsgraad van beslissingen, is het begrijpelijk dat men juist in complexe situaties vraagt om uitgewerkte richtlijnen op gezag van de wetenschap. Men vraagt dan meestal te veel. Dit houdt echter allerm minst in dat er geen vruchtbare interactie is tussen onderzoek en praktijk. Integendeel, deze is op veel meer manieren aan de orde dan in deze rede aan de orde kan zijn.” Dat wil zeggen, in mijn rede van 30 jaar geleden.² Nu ik weer een rede mag houden, en nog wat meer ervaring heb opgedaan, kan ik hier weer op inhaken.

Want complexe situaties, richtlijnen, gezag van de wetenschap, en interactie tussen onderzoek en praktijk: het is allemaal niet minder actueel dan toen. En hoewel de interactie die ik ervaren heb meestal vruchtbaar was, heeft de weg van kennis naar vooruitgang - juist waar kennis een verschil kan maken – veel trekken van een strijdtoneel, een arena. Een *evidence* arena, waarin naast kennis en bewijsvoering actoren, factoren en belangen een rol spelen. En waarin behalve creativiteit en betrokkenheid, ook tegenwerking tot de strijdmiddelen behoort. Soms zelfs zien we een ‘evidentie arena’, waarin het niet meer gaat om bewijsvoering maar om het al dan niet accepteren van feiten.^a

^a Waarom spreek in mijn titel niet over ‘evidentie arena’, een volledig Nederlandse term? De reden is dat evidentie slaat op dat wat zo duidelijk is dat het bij voorbaat als waar wordt aangenomen. Evidence, waar het hier om gaat, betekent zowel bewijsmateriaal als bewijsvoering, en dat is in geval van evidentie juist niet meer nodig. Maar in plaats van ‘bewijsvoeringsarena’ geef ik de voorkeur aan het compactere en ook internationaal meer sprekende *evidence* arena.

Ook dat is van alle tijden, want kennis kan behalve welkom ook bedreigend zijn. Bijvoorbeeld voor expansieve ego's en politieke eerzucht. Niet voor niets liet Julius Caesar de beschrijving van de aantallen gesneuvelde Romeinen versus omgebrachte Galliërs niet aan anderen over.³ En niet voor niets sleutelde het Witte Huis – inmiddels ook 'tWitterHuis' te noemen – aan de foto's van de menigte bij Trump's inauguratie.

Kennis kan ook ideologie en geloof benauwen. Denk aan de lang verzwegen kennis over seksueel misbruik door geestelijken. En aan Galilei, die in 1633 levenslang huisarrest kreeg vanwege zijn heliocentrisch wereldbeeld. Zijn naam werd pas in 1992 pauselijk gezuiverd, lang nadat mede dankzij zijn ontdekkingen de Vaticaanse wereldreizen mogelijk waren geworden.

Kennisontwikkeling kan bovendien stuiten op professionele belangen en barrières. Zo werden in de negentiende eeuw de fenomenale vernieuwingen van Semmelweiss in de infectieziektebestrijding tientallen jaren door zijn eigen beroepsgroep tegengehouden. En nog steeds doen talloze innovaties er veel te lang over om hun plek in de zorg verwerven.

Acceptatie van kennis kan, ten slotte, belemmerd worden door menselijke gewoonten en commerciële verdienmodellen. Dat zien we terug in de maatschappelijke weerstand die wetenschappelijke pleidooien voor gezonder en milieubewuster leven steevast oproepen.

De *evidence* arena herkennen we vaak ook in de interactie tussen wetenschap, praktijk en beleid. Een arena waarin ik veel heb mogen beleven en waarover ik iets zal vertellen. Met de focus op gezondheid en zorg, en met enkele voorbeelden uit

wat ik mijn kennispraktijk zou willen noemen. Ik sluit af met wat de *evidence* arena vraagt van de wetenschap, ook kijkend naar vanuit onze vakgroep uitgezette lijnen.

Kennisontkenning, emoties en maatwerk

Kennisontkenning is een *hot* arena-thema. Daarbij gun ik nu even geen tijd aan autoritaire regimes die kennis ontkennen of manipuleren in het belang van zelfhandhaving. Ik laat het bij de opmerking dat hun praktijken niet zozeer een bedreiging zijn van onafhankelijke wetenschap in open samenlevingen, als wel de bevestiging van de noodzaak ervan. Wel moeten we erop bedacht zijn dat behalve het politieke ook het wetenschapsbedrijf ‘vertrold’ kan worden, zoals recent bleek uit de Russische inmenging in het Amerikaanse vaccinatiedebat.⁴ Maar ook dat pleit vooral voor versteviging van de kritische fundamenten ervan.

Dat bereiken we niet als wetenschappers zich - in de dynamiek van het ‘post-truth’ debat – laten meeslepen in een al te simpele tweedeling van erkenners versus ontkenners van feiten. Oxford Dictionaries definieert post-truth, woord van het jaar 2016, als *'relating to or denoting circumstances in which objective facts are less influential in shaping public opinion than appeals to emotion and personal belief'*.⁵ Zeker, dat kán slaan op kennisontkenning waarbij objectieve feiten door emoties en overtuigingen opzij worden geschoven. Maar veel vaker zien we dat feiten niet ontkend worden, maar dat emoties, overtuigingen en waarden de balans doen doorslaan. Ook in het kader van *evidence-informed* besluitvorming⁶. Zo zullen op grond van precies dezelfde *evidence* over de voors en tegens van prostaatoperatie sommigen die ingreep wél willen ondergaan en anderen niet.^{7,8,9}

Ook kennisgebrek en onzekerheid spelen een grote rol. Zo vonden Zwitserse onderzoekers dat burgers, ook de hoogopgeleide, hooguit een derde van de

minimaal noodzakelijke kennis hadden om belangrijke gezondheidsrisico's te kunnen signaleren.¹⁰ Betrouwbare adviseurs zijn dan erg belangrijk.

Die vind je niet onder degenen die de aanzienlijke bijdrage van zuigelingenvaccinatie aan de volksgezondheid ontkennen: de overtuigde vaccinweigeraars.¹¹ Volgens internationale schattingen behoren minder dan 2% van alle ouders tot deze groep. Maar die zendt wel stevige boodschappen uit naar de veel grotere groep die onzeker is en met vragen zit. Boodschappen, doortrokken van onbewezen, angstaanjagende bijwerkingen.^{12,13} Soms doen daaraan personen mee die zich wetenschapper noemen, zoals Andrew Wakefield. Zijn publicaties uit 1999 over een verband tussen vaccinatie en autisme bleken ondeugdelijk en misleidend¹⁴, maar veroorzaakten in de UK wel een gevaarlijke dip in de zuigelingenvaccinatiegraad, tot 80%.¹⁵ En in het decennialang rond 95% scorende Nederland zagen we de afgelopen jaren een zorgelijke daling naar 90,2% volledig gevaccineerde tweejarigen.^{16,17}

Soms nemen antivaccinatie-activisten ook hen die verantwoordelijk zijn voor vaccinatieprogramma's op de korrel. Een citaat uit mijn collectie 2009 wil ik u niet onthouden: "Nederland heeft tegenwoordig een eigen KuKluxClan: Klottnerus-Klink-Coutinho... Hun eerste kruizen staan al te branden in de lusthof van de complementaire geneeskunde, en in tuinen en op balkonnetjes van dié wetenschappers, journalisten en ouders die het vaccinatie-evangelie openlijk in twijfel trekken. Zowel dat van HPV, als van DTP-BMR en alle andere alfabetsoep gifcombi's. Ik stel voor om deze Inquisitiefikken met elkaar te verbinden tot een vreugdevuur dat de arrogantie en de diepe spirituele duisternis in deze lieden kan verlichten"¹⁸

Onder bevindelijk gereformeerden, vooral wonend in de zogenoemde *bible belt* gaat het niet om kennisontkenning, maar om het zwaarder wegen van religieuze opvattingen. Daarnaast zijn er twijfelaars in diverse schakeringen.

De vele subgroepverschillen pleiten allereerst voor meer doelgroepgericht maatwerk via informatieverstrekking, interactieve communicatie¹⁹ en dialoog. En via contextuele *nudging*,^b vooral waar sociale druk een hoofdrol speelt. Zo deed ik tijdens mijn huisartsopleiding, in het polio-epidemiejaar 1978, mee aan “*off-the-record*” vaccinatiesessies. Daarvan maakten vele bezorgde ouders (vooral moeders) met hun kinderen ‘incognito’ gebruik. Want zij vreesden niet God maar de ouderling, of hun echtgenoot.

Ook het inzetten van rolvoorbeelden uit eigen kring kan helpen. Evenals de door kinderartsen opgezette actie #ikvaccineer, want ook in een samenleving waarin eigen verantwoordelijkheid zwaar telt horen velen graag wat artsen zélf doen of hun geliefden adviseren. Ook als toets op geloofwaardigheid.

Maar bij overtuigde vaccinweigeraars zijn zulke interventies kansloos; hun succes is juist een verder dalende vaccinatiegraad. Dan komt de publieke verantwoordelijkheid voor kwetsbare anderen voorop te staan. Naast het belang van adequate groepsimmunitet uit solidariteit met kinderen die voor vaccinatie nog te jong zijn of een contra-indicatie hebben, bestaat daarvoor nog een argument: ook zeer effectieve vaccins bieden niet altijd 100% bescherming aan de wél ingeëntten.²⁰ Bij oplopende besmettingsdruk lopen dan ook gevaccineerden meer risico. En dat kan vervolgens de motivatie voor vaccinatie – ook in de groep van tot nu toe gemotiveerde ouders - verder ondermijnen.

In deze arena is het verdedigbaar om bewust niet gevaccineerde kinderen niet op dezelfde crèches toe te laten als andere kinderen, ook als ultiem motiverend

^b Nudging is het beïnvloeden van het keuzegedrag van mensen door het geven van een duwtje (*nudge*) in de 'goede' richting.

signaal. En dat is nog maar één mogelijkheid uit het tot nu toe on-Nederlandse repertoire van drang of dwang. Maar dit zijn indringende interventies waarbij zich nieuwe onzekerheden voordoen en principiële kanttekeningen te maken zijn. Zo is het niet ondenkbaar dat ze het strijdtoneel juist verharden. Bovendien schuren ze met wat anno nu van mondige burgers verwacht wordt: eigen oordeelsvorming. Tegelijkertijd moet het hoofddoel, een hoge vaccinatiegraad in Nederland, prevaleren.

Mijn conclusie is dat in deze arena dringend behoefte is aan multidisciplinair onderzoek naar doelgroepgeoriënteerde vaccinatiestrategieën. Stevige investering daarin is óók bepalend voor het maatschappelijk nut van het biomedisch vaccinonderzoek.

Vertrouwen in gezondheidszorg en wetenschap

Het succes van die strategieën zal sterk afhangen van het publiek vertrouwen in gezondheidszorg en wetenschap. Daarmee is het gelukkig beter gesteld dan menigeen denkt. Zo bleek in 2016, het jaar van het Brexit referendum, dat Britten vooral vertrouwen hebben in verpleegkundigen (93%), artsen (91%), leraren (88%), rechters (81%), en wetenschappers (80%). Het laagst scoorden journalisten (24%), ministers (20%), en politici in het algemeen (15%).²¹ De Wetenschappelijke Raad voor het Regeringsbeleid (WRR), het Rathenau Instituut en het Sociaal en Cultureel Planbureau (SCP) vonden vergelijkbare patronen voor Nederlandse burgers.^{22,23} Veruit de meeste mensen hebben veel vertrouwen in de wetenschap, ook wat betreft klimaatverandering (65%) en vaccinaties (75%). Informatie van de media en van andere burgers op internet komen een stuk lager uit.

Experts hebben dus een grote verantwoordelijkheid. Maar ze moeten wel onafhankelijk zijn, want bij vermoeden van beïnvloeding en belangenverstrengeling keldert het vertrouwen, en terecht. Het publiek heeft op dit punt een scherpere neus dan sommige andere arena-actoren. De directie van een groot farmaceutisch bedrijf nodigde mij eens uit voor een beraad over toekomstige vaccinbehoeften. Toen ik tekst en uitleg vroeg over de onafhankelijkheid en transparantie daarvan, berichtte men mij: “Uiteraard ben ik eens dat onafhankelijkheid gegarandeerd moet worden (er worden b.v. geen notulen gemaakt, noch uitspraken aan personen vastgelegd).” De vraag werd niet eens begrepen. Producenten moeten beseffen dat juist twijfel aan hún motieven de vaccinatiebereidheid en het publiek vertrouwen in kostbare kennis ondergraaft. Dat wordt er niet beter op als zij, wat bij het vaccin Pandemrix gebeurd lijkt te zijn, niet alle beschikbare veiligheidsgegevens op tafel leggen.²⁴

Evidence chase

In de *evidence* arena gaat het om meer dan erkenning van kennis. Bij de start van de kenniscyclus gaat het juist om kennis die er nog niét is. Niet om wat we weten (de *evidence base*), maar om wat we nog niét weten en welke kennis we wel en niet gaan najagen (*evidence chase*).²⁵ Ik mocht meewerken aan de Nederlandse Wetenschapsagenda van de KNAW,²⁶ de Nationale Wetenschapsagenda²⁷ en de Nationale Onderzoekagenda Huisartsgeneeskunde.²⁸ Alle drie een gewogen mix van bekende kennislacunes, volstrekt nieuwe ideeën, en maatschappelijke kwesties die om wetenschappelijk onderzoek schreeuwen. Binnen een arena-context, waarin prioriteiten worden gesteld en normatieve afwegingen gemaakt, zoals:

1. Hoe moet de verhouding zijn tussen vrije en op maatschappelijke vraagstukken gerichte wetenschap?²⁹ Welke maatschappelijke

- vraagstukken verdienen de meeste aandacht, en hoe betrek je de samenleving daarbij? Daarin hebben de Nederlandse wetenschapsagenda's grote stappen gemaakt, naar inhoud en proces.
2. Hoeveel moet de samenleving in onderzoek en innovatie investeren? Daarin loopt Nederland niét voorop. Wel zien we positieve bewegingen na alle agenda-inspanningen, ook als laat effect van het WRR-rapport *Naar een lerende economie*.³⁰ En voor eerstelijns onderzoek werden de mogelijkheden onlangs verruimd via het onderhandelaarsakkoord huisartsen. Maar als geheel zijn we er nog lang niet. Wat betreft de publieke investeringen dreigt zelfs - met medeneming van de onderzoeksmiddelen uit het regeerakkoord - een voortgaande terugloop: van 0,70% van het bruto binnenlands product in 2017 naar 0,67% in 2020. Daarmee blijven we een bescheiden Europese middenmoter.³¹
 3. In het bijzonder zijn extra inspanningen nodig om '*research market failure*' ofwel '*research-agenda bias*'³² terug te dringen: het achterblijven van onderzoek dat bij gebrek aan publieke middelen privaat lastig financierbaar is. Zo is het gemakkelijker onderzoek te doen naar het introduceren van nieuw geneesmiddelgebruik dan naar het verantwoord afbouwen ervan, hoewel juist dat laatste gezien het toenemende polyfarmacieprobleem onder ouderen cruciaal is. Ons onderzoek uit 1994 naar het verantwoord staken van diuretica³³ bij ouderen – dat wij alleen met uit eigen mond gespaarde middelen konden uitvoeren – is nog steeds een witte raaf.³⁴

Complexiteit en controversie

Een andere arenakwestie is dat sommige vraagstukken te complex zijn om geheel in termen van bewezen kennis te kunnen worden gevat. Dat zien we niet alleen in de alfa- en gammawetenschappen, maar ook in de geneeskunde.

Neem onvoldoende verklaarde klachten, een *wicked problem* in de huisartsgeneeskunde.³⁵ Vanaf de jaren tachtig doet onze groep hier onderzoek naar. We begonnen met moeheid, een klacht die meerdere malen per week per huisartspraktijk gezien wordt. Als goed getrainde onderzoekers richtten wij ons op kleine mozaïekstukjes binnen dit omvangrijke probleem. Zoals de vraag: is onverklaarde moeheid een indicatie voor routine laboratoriumonderzoek? Wij vonden bij deze klacht geen andere uitslagen dan bij een controlegroep.^{36,37} Belangrijker nog was dat bij 55% van de patiënten ook na een jaar geen verklarende diagnose werd gesteld. Bij de andere 45% was het diagnosepalet juist enorm gevarieerd en vaak complex.³⁸ Ruim 20 jaar later rapporteerden collega-onderzoekers vergelijkbare bevindingen.³⁹ Nog steeds hebben we onvoldoende grip op dit type klachten. Daarom scoren oorzaak en behandeling ervan ook hoog in de Nationale Onderzoeksagenda Huisartsgeneeskunde. Daarbij zullen we naar meer precisie moeten: *personalised diagnostics & care*.^{40,41} Dat past goed bij de persoonsgerichte zorg die de huisarts bijna 60 jaar geleden als kernwaarde definieerde.⁴² Tegelijkertijd zal de zorgpraktijk bij deze complexe klachten expertise '*beyond the evidence*' blijven vragen.^{43,44}

Inmiddels is rond ernstige chronische vermoeidheid^{45,46,47} een forse controverse ontstaan. Ik doel op het chronische-vermoeidheidssyndroom, eind jaren tachtig zo genoemd vanwege de beperkte stand van kennis.⁴⁸ Patiëntenorganisaties, vanzelfsprekend behorend tot de primaire actoren op dit terrein, prefereren echter de naam Myalgische Encefalomyelitis, ME, als erkenning van een ernstige aandoening die anders, zo menen zij, ten onrechte zou worden aangemerkt als psychosomatisch. Zij verschillen ook met vooraanstaande Nederlandse onderzoekers van inzicht over de behandelwijze. Deze controverse speelde op

rond het recent op verzoek van de Tweede Kamer uitgebrachte Gezondheidsraadadvies ME/CVS.⁴⁹ Dat deze arena indringend kan zijn heb ik eerder ervaren. In 2005 bracht een Gezondheidsraadcommissie het advies 'Het chronische-vermoeidheidssyndroom' uit. Zij sprak al van een ernstig invaliderende aandoening die niet algemeen als zodanig wordt erkend en waarvan de precieze oorzaken nog niet bekend zijn. Tegelijkertijd signaleerde zij een samenspel van lichamelijke en psychosociale factoren waarbij cognitieve gedragstherapie kan helpen.⁵⁰ Tijdens dit adviesproces ontvingen commissieleden en ikzelf persoonsgerichte mails met dreigende inhoud, toen nog een zeldzaam fenomeen. De patiëntenorganisaties, laat dat duidelijk zijn, hebben zich hiervan direct en onomwonden gedistantieerd. Maar ik heb mij toen wel gerealiseerd hoe groot de druk is die wetenschappers, die niets liever willen dan hun beste kennis inbrengen voor de publieke zaak, moeten kunnen doorstaan. Gelukkig is er vandaag de dag ook een verbindend element: de consensus dat de *evidence* over diagnose en behandeling over dit probleem dringend moet worden uitgebreid.⁵¹

Traagheid en verkokering

Onderzoek leidt tot nieuwe kennis maar dat kan lang duren, en de dagelijkse praktijk kan daar zelden op wachten. Een mooie uitdaging is dan om onderzoek en innovatie gelijk op te laten lopen. Dat was ook de inzet van het medio jaren negentig door de Maastrichtse huisarts Vierhout geïnitieerde programma Gezamenlijk consult van huisarts en specialist in de eerste lijn. Dat werd als promotiestudie binnen onze onderzoekslijnen Diagnostiek op maat^{52,53,54} en Transmurale samenwerking uitgevoerd, samen met Zuid-Limburgse huisartsen en specialisten.⁵⁵ Omdat klachten van het bewegingsapparaat tot de meest voorkomende gezondheidsproblemen behoorden werd begonnen met het gezamenlijk consult huisarts-orthopeed. Gekozen werd voor een *randomised*

controlled trial, een onderzoeksvorm met hoge bewijskracht die nog nauwelijks was gebruikt voor zorginnovatieprojecten. Het resultaat was indrukwekkend. Zonder verlies van zorgkwaliteit en zelfs met betere gezondheidsuitkomsten werd het aantal verwijzingen naar het ziekenhuis gehalveerd.⁵⁶ Op nationale schaal zou dat jaarlijks 40 á 50 miljoen gulden schelen, toen nog veel geld. Zeker als je beseft dat het nog maar één medisch deelgebied betrof. Deze innovatie kreeg internationale navolging, en in onze regio volgden diverse studies met andere specialismen. Maar een fors arenaprobleem was dat telkens na afronding van een promotie de infrastructuur wegviel bij gebrek aan een reguliere financieringsbasis. Pas de laatste jaren raakt deze innovatie breder in de zorg ingebed. Intussen hebben talloze uit te sparen verwijzingen plaatsgevonden en zijn evenzovele patiënten meer belast dan nodig was. De boodschap is: we moeten zorgen voor snellere implementatie van succesvolle innovaties en het doorbreken van verkokerde financiering. Daarvoor is een *multilevel* inspanning nodig. Professionals moeten goed innovatie-onderzoek doen; zorgorganisaties moeten daarin durven investeren; en overheid en verzekeraars moeten zorgen voor innovatiegerichte financieringsmodellen.

Het belang van onafhankelijke kennisinbreng

In sommige arena's wordt naar belangrijke kennis uitgekeken, in andere veel minder.

Medio twintigste eeuw werd bekend dat roken zeer schadelijk is.⁵⁷ Vervolgens werd de kennisontwikkeling over de risico's van meeroken op allerlei manieren tegengewerkt en zelfs gemanipuleerd door de tabaksindustrie.⁵⁸ Die kennisontwikkeling zou immers *game changer* kunnen worden in het maatschappelijk debat over rookverboden. Want het argument 'iedereen moet zelf

bepalen welke gedragsrisico's hij of zij wil lopen' gaat niet meer op als de gezondheid van derden geschaad wordt.

Dit bleek een politiek gevoelige kwestie. Toen de Gezondheidsraad in 2003, twee dagen voor een belangrijk Kamercommissie-overleg over het rookverbod in de horeca, de actuele kennis over meerookrisico's op een rij zette, verweten enkele grote partijen de raad politieke *timing*. De toenmalige minister van VWS, Hans Hoogervorst, vroeg hen toen of zij deze informatie dan liever ná dit debat hadden willen hebben. De vraag stellen was hem beantwoorden. Ik ben hem hier nog steeds erkentelijk voor. Want op momenten als deze, juist als essentiële kennis níet welkom is, is het cruciaal dat politici pal staan voor de rol van onafhankelijke wetenschappelijke advisering en de daarvoor verantwoordelijke instituties.

In deze academische zitting met zoveel onderzoekers past nog een arena-voorbeeld waarin de methodologie centraal staat. Kort voor de eeuwwisseling behandelde de Tweede Kamer het beoogde experiment met het medisch voorschrijven van heroïne aan zeer ernstig verslaafden. Wat betreft het aantal deelnemers waren er grosso modo drie standpunten: 1. *sample size zero* (niet doen), 2. zo weinig mogelijk (vanwege kosten en gevreesde overlast), en 3. zoveel als nodig voor goed onderzoek, uitgewerkt door een onafhankelijk onderzoeksteam en getoetst door de Kerncommissie Ethiek Medisch Onderzoek van de Gezondheidsraad, de voorloper van de CCMO,^c waarvan ik toen voorzitter was. Optie 3 was de inzet van de minister van Volksgezond, Welzijn en Sport, Els Borst. Na stevige discussie en via enkele tussenstappen ging de Kamer daarmee akkoord.

Het experiment kon hierdoor een succes worden, en had veel beleidsimpact.⁵⁹ De vraag is wel of de politiek zich überhaupt over het aantal deelnemers had moeten

^c CCMO: de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek, een zelfstandig bestuursorgaan dat sinds 1999, in het kader van Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO), taken uitvoert voor het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Voorloper van de CCMO was de KEMO, de Kerncommissie Ethiek Medisch Onderzoek van de Gezondheidsraad.

willen uitspreken. Want bepaling van een vereiste steekproefomvang leent zich niet voor meerderheidsbesluiten. De politieke kwestie is: wil je een verantwoord experiment dat de gestelde vragen kan beantwoorden? Zo ja, zet dan in op wat daarvoor methodologisch-wetenschappelijk nodig is en kijk vervolgens naar de praktische voorwaarden. U begrijpt dat ik, ook in dit opzicht, met belangstelling de Kamerbehandeling van het voorgenomen Experiment gesloten cannabisketen volg.⁶⁰

Discussie over ‘evidence-based’

In de evidence arena wordt ook discussie gevoerd over het concept ‘*evidence-based*’ zelf, al sinds het werd geïntroduceerd. Dat is goed want als invloedrijke concepten heilige huisjes worden gaat het, ook in de wetenschap, mis. Maar niet alle commentaren zijn even overtuigend. Zo menen sommigen dat *evidence-based medicine* (EBM) zich alleen baseert op *randomized controlled trials* (RCT’s) en geen oog heeft voor de klinische realiteit en het individu. Zonder iets af te doen aan het belang van RCT’s (waarvan wij er al tientallen jaren vele doen): niets is minder waar. Er is ruimte voor een scala aan methoden, en er is een sterke betrokkenheid op de praktijk.⁶¹ Al in 1996 definieerde Sackett cum suis *evidence-based medicine* als: “*the conscientious, explicit, and judicious use of current best evidence in making decisions about the care of individual patients.*”⁶² En in 1997 introduceerden wij in Maastricht “*medicine-based evidence - studies that include, not ignore, clinical reality*” als noodzakelijke input voor *evidence-based medicine*.⁶³ Denk bijvoorbeeld aan patiënten met veel comorbiditeit, die in het verleden vaak werden uitgesloten van klinisch onderzoek. Om hen goede zorg te kunnen verlenen moeten ook zij in onderzoek worden betrokken.

In de afgelopen decennia zagen we in de context van *evidence-based healthcare* juist ook enorme vooruitgang op het gebied van observationeel-epidemiologisch,⁶⁴ dia-prognostisch,^{65,66} kwalitatief onderzoek, zowel in de geneeskunde als in de public health^{67,68} Maar er is zeker ruimte voor verbetering. Bijvoorbeeld door contextuele factoren beter in het begrip evidence mee te nemen, zoals ik onlangs ook benadrukte op een symposium van de Raad voor Volksgezondheid en Samenleving en KNAW.⁶⁹

We moeten ook verder komen in het debat over ‘intermediaire’ uitkomstmaten, daar waar anders onrealistisch grote studies van vele honderdduizenden deelnemers, of studies met een follow-up duur van tientallen jaren nodig zijn. Ik noem twee voorbeelden van belangrijke vragen die daarbij spelen. Als je aangetoond hebt – zoals wij in Maastricht deden – dat vaccinatie tegen griep werkt, mag je dan nog eens grote aantallen personen een nepvaccin geven om definitief te bewijzen dat zonder vaccinatie ook meer mensen aan griep overlijden?^{70,71} En had je, ondanks de wetenschap dat HPV-vaccinatie voorstadia van baarmoederhalskanker voorkomt,⁷² het vaccin pas tientallen jaren later moeten aanbieden, na afgewacht te hebben of in controlegroepen ook daadwerkelijk meer kanker gaat optreden? Dit nog los van de vraag of zo’n aanpak ook daadwerkelijk haalbaar is, gezien de maatschappelijke dynamiek en doorlopende innovatie.

Een algemeen - niet EBM-specifiek - zorgpunt is de onbalans in beschikbare evidence, veroorzaakt door publicatiebias en achterblijvende kennisinput vanuit gebieden die onaantrekkelijk zijn voor sponsors.⁷³ Denk aan het al genoemde gebrek aan studies over het verantwoord afbouwen van geneesmiddelen, maar ook aan de bescheiden financiering van onderzoek op het gebied van preventie en positieve gezondheid.⁷⁴ Tegelijkertijd moeten we ‘*research waste*’ tegengaan, bijvoorbeeld overmatig - maar wel duur en patiënt- en infrastructuur-belastend -

onderzoek naar ‘me-too’ geneesmiddelen die niet gericht zijn op klinische meerwaarde maar op het meedingen in een aantrekkelijke markt.⁷⁵

Wat vraagt de evidence arena van de wetenschap?

In deze verre van complete rondgang besprak ik wat er zoal kan spelen in de *evidence arena*. Een vaak hectische arena, ingekleurd door zorgen en twijfels, opvattingen en percepties, waarden en belangen. Hoe moet de wetenschap hierin acteren? Tijd voor een ‘*multilevel* perspectief’. Met als ‘*levels*’: het wetenschappelijk ambacht, science for practice, science for policy, en science & society. Ik zal deze, tot slot, nog wat toelichten.

Het wetenschappelijk ambacht

Als de wetenschap te midden van alle hectiek een krachtige rol wil spelen, moet haar ruggengraat stevig en haar inzet geloofwaardig zijn. Basisvoorwaarden daarvoor zijn kwaliteit, integriteit, en onafhankelijkheid.⁷⁶ Basisvoorwaarden die alle onderzoekers moeten waarmaken. Maar dat kunnen zij niet in hun eentje. Ook huisarts-onderzoekers niet, ook al hadden ze daar heel vroeger wel wat moeite mee. Zoals mijn voorganger Kees de Geus het uitdrukte: ‘huisartsen kunnen alles alleen, zelfs samenwerken’.

Daarom moeten wetenschappelijke en onderzoekersopleidingen, rond de genoemde basisvoorwaarden, vanaf het begin een samenwerkingscultuur en – attitude te creëren. Daarin kan individueel talent met groepsprestaties worden verbonden, en interdisciplinaire interactie bevorderd. Dat biedt jonge onderzoekers ook de kans om de best passende route te ontwikkelen.

Dat stond vanaf medio jaren tachtig centraal in de Maastrichtse huisartsonderzoekersopleiding, het gecombineerde huisartsopleiding- en promotietraject (het zogenoemde AIOTHO-model^d),^{77,78} het onderzoeksinstituut ExTra dat later opging in Caphri, de onderzoeksschool CaRe, en het vanuit CaRe geïnitieerde Brisbane-initiatief⁷⁹ en Oxford Primary Care Research Leadership programme.⁸⁰

Waarmaken van kwaliteit kan niet zonder kwaliteitsbeoordeling, ook uit een oogpunt van maatschappelijke verantwoording. Maar daarbij moet de wetenschap, waarin juist betrouwbaarheid en validiteit centraal staan, haar koers niet langer laten bepalen door gebrekkige instrumenten als impactfactoren en citatiescores. In mijn oratie, 30 jaar geleden, zei ik daarover: “..we moeten voorkomen dat het academisch bezig zijn geleid gaat worden door het dagelijks ter hand nemen van de impactkoersen, om te zien op welke bladen we nu het best kunnen mikken of hoe goed of slecht onze collega’s het doen. Het is evident dat dit niets meer te maken zou hebben met een wetenschappelijk klimaat dat is gericht op uitdieping van het eigen vakgebied en uitwisseling hierover met andere betrokkenen. Feedback dient inhoudelijk te zijn, en zich niet te beperken tot behaalde scores. Om nog maar niet te spreken van de nadelige gevolgen van het risicovermijdend gedrag dat kan ontstaan: moeilijk, arbeidsintensief en grootschalig onderzoek dat pas op langere termijn resultaten oplevert wordt steeds minder aantrekkelijk, hoewel juist dit type onderzoek in de huisartsgeneeskunde vaak noodzakelijk is.”

Gelukkig is er nu, mede dankzij Science in Transition,⁸¹ wat aan het veranderen. Getuige de recente voornemens van cOAlition S, een groep van Europese onderzoeksfinanciers inclusief NWO, om de inhoud leidend te laten zijn, in plaats van onverantwoord gebruik van bibliometrische indicatoren.⁸² Daarbij moet naast wetenschappelijke ook maatschappelijke waarde worden meegenomen. Daartoe

^d AIOTHO: arts in opleiding tot huisarts-onderzoeker

initieerde onze onderzoeksschool begin deze eeuw het KNAW-rapport *Societal Impact of Applied Health Research*.⁸³ Dat werd richtinggevende input voor het Nederlandse Standaard Evaluatie (SEP) protocol.

Een niet minder belangrijk arena-agendapunt is de toekomst van het verzamelen en publiceren van wetenschappelijke gegevens. Daarbij moeten onontkoombare dilemma's worden opgelost, zoals (1) het bevorderen van open data versus privacy-waarborgen en het tegengaan van datamisbruik,^{84,85} en (2) het – terecht – aansturen op *open access publishing* versus misbruik daarvan door '*predator journals*' met hun '*predators-in-chief*'.⁸⁶

Science for practice

Om verschil te kunnen maken moet evidence verbonden worden met de praktijk. Daar waar onderzoek vaak moet reduceren tot mozaïekstukjes, moet de terugweg naar het totale verhaal helder zijn. Denk aan het ontrafelen van de klacht moeheid, en het verhaal van de geïntegreerde, generalistische huisartsenzorg.^{2,87,88}

Dat vraagt vaardigheden waarvoor de basis moet worden gelegd in het onderwijs.

Daarom wordt de wetenschappelijke onderbouwing van de huisartsenzorg intensief ingebracht in het basiscurriculum en de huisartsopleiding. In

wetenschapsstages en de opleiding van promovendi wordt dit verder uitgebouwd.

Belangrijk zijn en blijven ook de meer dan 100 - door het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) samen met de vakgroepen huisartsgeneeskunde ontwikkelde - *evidence-based* standaarden voor de praktijk, die de meeste problemen dekken waarmee huisartsen te maken krijgen.⁸⁹ Daarin loopt Nederland internationaal ver

voorop. Hetzelfde geldt voor praktijkautomatisering. Daarin waren de Zuid-Limburgse huisartsen Höppener⁹⁰ (mijn eerste promovendus), Van Schendel,

Guldmond en Eyck in de jaren tachtig fenomenale pioniers. Deze ontwikkeling heeft niet alleen de praktijkvoering en de kwaliteit van zorg enorm versterkt, maar

betekende ook een doorbraak in het wetenschappelijk onderzoek.^{91,92} Uiteindelijk

zijn hiermee *big data-based* patiëntgericht onderzoek, en convergentie van onderzoek en praktijkvoering in beeld gekomen. Zeker voor de gedigitaliseerde academische netwerken van huisartspraktijken, zoals ons sinds 1988 functionerende RNH,⁹³ is dit één van de grootste beloften voor *evidence-based* werken.^{94,95}

Science for policy

In de *evidence* arena is rechtstreekse interactie tussen wetenschap en beleid essentieel, maar niet altijd makkelijk. Ik gaf hiervan enkele voorbeelden. Gelukkig heeft Nederland voor onderzoek en advies voor beleid een uitstekende kennisinfrastructuur. Die moeten we koesteren en doorontwikkelen, inspeland op wat de samenleving beweegt. En met een goede verbinding tussen tijdigheid en degelijkheid, en tussen actualiteit en – juist nu noodzakelijke - langetermijngerichtheid. Dat vraagt om intensieve interactie tussen kennis en beleid, zonder dat aan de wederzijdse onafhankelijkheid wordt getornd.

Dat vereist rolvastheid. De politiek moet niet op de stoel van de wetenschap gaan zitten, maar het omgekeerde geldt ook. Zo moet de wetenschap niet suggereren dat kosten per quality-adjusted life years (QALY's) een objectieve oplossing van financiële prioriteringsdilemma's bieden. Want QALY'S, evenals de kostenberekening ervan, behelzen aannames, waarden, en onzekerheden.⁹⁶ Alleen als deze transparant zijn, kan de politiek op basis van democratische legitimiteit verantwoorde keuzes maken. In algemene zin geldt, dat de wetenschap, goed onderbouwd, voor- en nadelen van relevante opties kan aanreiken, maar dat de politiek beslist.

Science & society

In de *evidence* arena moet de wetenschap duidelijk maken wat zij de samenleving wel en niet te bieden heeft, en openstaan voor vragen en zorgen. Hoe kunnen

burgers kaf van koren scheiden? Is iets veelbelovend of verdichtselsel, en hoe beoordeel je dat op het internet? Te midden van alle digitale dwaalsporen moet de wetenschap manieren ontwikkelen om burgers waar mogelijk houvast te bieden. Maar het is tweerichtingsverkeer. Kijk naar de duizenden goede ideeën die burgers inbrachten in de Nationale Wetenschapsagenda. Enorme creativiteit, die helpt bij het stellen van belangrijke vragen en het vinden van oplossingen.

Goede interactie tussen wetenschap en samenleving staat ook voor publieke verantwoording van de door burgers in de wetenschap geïnvesteerde middelen. Dat is een *conditio sine qua non* voor blijvend maatschappelijk vertrouwen en voortgaande kennisinbreng in de evidence arena.

Een lerende samenleving

Tot slot: de vier *levels* staan niet los van elkaar. Dat zien we in het vaccinatiedebat, waarin kennis, praktijk, wetenschappelijk advies, en publiekscommunicatie tegelijk een rol spelen. En we zien het, bijvoorbeeld, ook terug in het Gezondheidsakkoord Limburg: een nieuwe coalitie vanuit de wetenschap, de volksgezondheid, het onderwijs, het bedrijfsleven en het openbaar bestuur om de hardnekkige achterstand in de (gezonde) levensverwachting in Zuid-Limburg goed te maken.⁹⁷

Het gaat uiteindelijk niet alleen om een lerende academische omgeving, maar om een lerende, zich ontwikkelende samenleving. A 'Learning Society', in de woorden van Nobelprijswinnaar Stiglitz.⁹⁸ En van de WRR, die al twee jaar eerder de contouren schetste voor een lerende economie, in de brede maatschappelijke betekenis daarvan.³⁰

Kansen dankzij anderen

Lang meedoen kan alleen als anderen je daartoe de kans bieden. In mijn geval zovelen dat ik maar een deel van hen kan noemen. Zij reflecteren een *multilevel* speelveld, van samenleving tot werkvloer, met alle verbindingen daartussen.

Allereerst dank ik de besturen van de Universiteit Maastricht, de Faculty of Health, Medicine and Life Sciences, en het Maastricht University Medical Centre voor het vertrouwen dat ik al die jaren van hen kreeg, in al mijn rollen en functies binnen en buiten instelling. En bij de speciale activiteiten die ik voor en met hen heb verricht, zoals de fusie tussen de faculteiten geneeskunde en gezondheidswetenschappen, en het project Working on Europe.

Ik dank de talloze patiënten en vrijwilligers, zonder wie mijn onderzoek niet mogelijk zou zijn geweest. Dat geldt evenzeer voor de vele huisartsen, praktijkassistenten, specialisten, verloskundigen en andere zorgverleners die het Maastrichtse onderzoek droegen en dragen. Jullie bijdragen ondersteunen dat het niet alleen ging over academisering van de eerste lijn maar vooral ook over vermaatschappelijking van de academie.⁹⁹ Hopelijk droeg onze samenwerking een steentje bij aan betere zorg.

Mijn dank gaat ook uit naar de Gezondheidsraad en de WRR, hun leden en stafleden. En naar de adviserende leden van de WRR, de directeuren van de planbureaus. Wat een fascinerende tijden hebben we samen mogen beleven op het snijvlak van wetenschap en beleid, nationaal en internationaal. Het belang van jullie onafhankelijke wetenschappelijk inbreng neemt alleen maar toe, ook gezien de ontwikkelingen in het politieke landschap. Ik heb in toenemende mate gemerkt dat juist ook degenen die in de politieke hitte staan - ministers, departementen, en de beide Kamers der Staten-Generaal – die visie delen.

En dan de KNAW: zij heeft, samen met haar internationale zusterorganisaties, de even mooie als verantwoordelijke taak om de onafhankelijke stem van de

wetenschap te vertegenwoordigen, te versterken, en te verantwoorden. In het belang van de samenleving. Daar blijf ik graag aan meedoen.

Ik ben ZonMW, NWO, KWF Kankerbestrijding, de Nederlandse Hartstichting, en vele andere onderzoeksfinanciers erkentelijk voor de steun ik heb mogen ontvangen. Ik hoop dat u die ook achteraf welbested vindt. In diverse rollen zal ik mij voor u blijven inzetten.

Decennialang heb ik met het RIVM mogen samenwerken, vanuit de Gezondheidsraad, en in het kader van de Commissie van Toezicht, de Volksgezondheid Toekomst Verkenningen, de Staat van Volksgezondheid en Zorg, en – zeer recent - het Chroom-6 onderzoek. In jullie dank ik ook de andere Rijkskennisinstellingen waarmee ik samengewerkt heb. Goed dat jullie het hoofd koel houden.

Met het Nederlands Huisartsen Genootschap heb ik al sinds mijn studententijd een hechte relatie. Veel daarvan kwam samen in het meest recente resultaat daarvan, de Nationale Onderzoeksagenda Huisartsgeneeskunde. Een fascinerende exercitie, met impact.

Over agenda's gesproken: het was een voorrecht dat ik met velen van u hier aanwezig heb mogen meebouwen aan de Nationale Wetenschapsagenda, een unieke innovatie in onderzoeksland.

Met de onderzoeksschool CaRe ben ik vanaf zijn oprichting nauw verbonden. Ik dank alle collega's – directeuren, senior- en junioronderzoekers, promovendi, en ondersteunende staf – van Amsterdam Public Health, Caphri, het NIVEL, en Radboud Institute for Health Sciences voor de boeiende en altijd leerzame samenwerking.

Ook van de samenwerking met talrijke collega's in den lande - op het gebied van de huisartsgeneeskunde, de gezondheidswetenschappen, de epidemiologie en vele andere vakgebieden binnen en buiten het gezondheidsdomein - heb ik genoten en geleerd. Ons land mag zich gelukkig prijzen met een wetenschappelijke community die zo goed in staat is topkwaliteit met de publieke zaak te verbinden.

Dat geldt niet minder voor de collega's in Maastricht, binnen en buiten de FHML, en binnen en buiten Caphri. Waar wel eens sprake was van een arena van vakgebieden – biomedisch, klinisch, eerstelijns-geneeskundig, en gezondheidswetenschappelijk – was dat steeds op weg naar betere, interdisciplinaire inhoud. Juist ook daar waar aan de startstreep de inhoudelijke verschillen het grootst waren.

Mijn promotoren Paul Knipschild en Ferd Sturmans, beiden hier aanwezig, en de overige leden van de tachtiger-jaren vakgroep epidemiologie dank ik voor de stimulerende, internationale scholings- en discussie-arena die zij mij precies op het juiste moment in mijn loopbaan boden. Als wetenschapper profiteer ik hier nog dagelijks van. En als editor van het *Journal of Clinical Epidemiology*, waaraan ik met Alvan Feinstein, Peter Tugwell, Hanny Prick, Kim Luyten, Anneke Germeraad, Mark Spigt, Daniel Kotz, Ludo van Amelsvoort en Martijn Bours mocht en mag werken.

Sinds medio jaren tachtig was de vakgroep huisartsgeneeskunde mijn wetenschappelijke thuisbasis. Een onuitputtelijke bron van vruchtbare wisselwerking, ook in perioden dat ik veel in Den Haag verbleef. En als ik in het buitenland was, bleek menigeen jaloers op de kracht van onze *gang*, een woord dat ik niet hoefde te vertalen.

En dan mijn promovendi en promoti: jullie zijn er altijd weer in geslaagd om, eenmaal op stoom, mij meer te leren dan ik jullie kon leren. Een mooier resultaat kan een promotor zich niet wensen. Voor jullie toekomst, denk aan wat Alvan Feinstein mij zei: *“I have made my career by ignoring the advice of my teachers.”* Wel met goede argumenten graag, dan blijven ook de ouden leren.

Mijn collega-hoogleraren in de vakgroep vanaf de jaren tachtig (Wim Brouwer, Kees de Geus, Harry Crebolder, Richard Grol, Jan van Ree, Geert-Jan Dinant, Frank Buntinx, Onno van Schayck, Job Metsemakers, Jako Burgers, Trudy van der Weijden, Jean Muris, Jochen Cals, en binnenkort – in Frankfurt – Marjan van den Akker) en editor Jelle Stoffers van het European Journal of General Practice: het was geweldig met jullie te werken.

Harry Crebolder, op het moment dat deze tekst ter perse gaat hoop ik van harte dat je er vandaag bij kunt zijn. Je enorme inzet en taaigheid hebben ons, in onze lange samenwerking, al vaker een stuk verder gebracht dan voor mogelijk was gehouden. Yvonne van Leeuwen, wij werkten al samen vóór mijn Maastrichtse periode, in de Initiatiefgroep Praktijkstartende Huisartsen. Die gemeenschappelijke basis heeft zich ook hier uitbetaald.

Zonder Ine Siegelaer, Ellen Breevoort, Hanny Prick, Kim Luyten, Anneke Germeraad, Phia Breevoort, Riny Bodifée, Ad Vissers, Trudy Seegers, Frits Ruijters, Paula Rinkens, Karin Aretz, Silvia Bours, Judith Janssen, Marga van der Aa, Frans van der Horst, Charles Limonard, René Kocken, Huub Ruijters en Edward Steur was ik niet heel ver gekomen. Dank voor het ‘half-woord-genoeg’ teamwork! En mijn bijzondere waardering voor Ine en Ellen voor hun enorme support rond mijn afscheid.

Sharon Straus, Marcel Levi, Patrick Bossuyt, Geert-Jan Dinant, Marjan van den Akker, Trudy van der Weijden, en Jean Muris: *I am so grateful for the fascinating symposium this afternoon. And for your great input to improve the scientists' role in the evidence arena!*

Beste vrienden en vriendinnen hier aanwezig, zelfs teruggaand tot school, de Medische Faculteitsvereniging en de Studentenraad van de Vrije Universiteit, en de International Physicians for the Prevention of Nuclear War (Nobelprijswinaar in 1985): we blijven elkaar treffen. Houden zo!

Dierbare familie, Bart en Karen, Pieter en Annelijn en de elders druk bezige kleine Johannes en Fenna: te midden van ons aller drukke maar boeiende bestaan zaten en zitten jullie op de eerste rij. Dat zal er na vandaag niet minder op worden.

Ria, het vele wat wij met elkaar hebben en doen overstijgt elk mogelijk woord van dank. Laat ik terugvallen op de woorden van Kahlil Gibran die wij 41 jaar geleden uitwisselden: "Staat tezamen, maar niet te dicht bijeen: want de zuilen van de tempel staan ieder op zichzelf, en de eik en de cypres groeien niet in elkanders schaduw."¹⁰⁰

Met dank aan dr. mr. Ria Wolleswinkel voor haar kritisch commentaar op een eerdere versie van deze tekst.

Noten

¹ Bob Dylan. The Times They Are A-Changin'. From the Album *The Times They Are A-Changin'*. Released 1/64

²Knottnerus JA. Dialektiek van het onderzoek in de huisartsgeneeskunde. Oratie Rijksuniversiteit Limburg, 29 september 1988

³ Gaius Iulius Caesar. Commentarii De Bello Gallico. 58-52 v. Chr. Editie Huibregtse PK, 6e druk. Groningen: JB Wolters, 1964.

⁴ Broniatowski DA, Jamison AM, Qi S, AlKulaib L, Chen T, Benton A, Quinn SC, Dredze M. Weaponized Health Communication: Twitter Bots and Russian Trolls Amplify the Vaccine Debate. *Am J Public Health*. 2018 Oct;108(10):1378-1384. doi: 10.2105/AJPH.2018.304567.

⁵ <https://en.oxforddictionaries.com/word-of-the-year/word-of-the-year-2016>

⁶ Knottnerus J A. Principes van beslistkunde. *Nieuw Kompas voor de huisarts* 1984; II-4: 1-15.

⁷ Knottnerus JA, Muyrers PEM, Wolfs GGMC. Benigne prostaathyperplasie: een probleem voor patiënt en huisarts. *Huisarts en Wetenschap* 1989; 32: 420-427

⁸ Wolfs GG, Knottnerus JA, Van der Horst FG, Visser AP, Janknegt RA. Determinants of doctor consultation for micturition problems in an elderly male population. *Eur Urol*. 1998;33(1):1-10.

⁹ Spatafora S1, Casarico A, Fandella A, Galetti C, Hurler R, Mazzini E, Niro C, Perachino M, Sanseverino R, Pappagallo GL; RO.it BPH Guidelines Committee. Evidence-based guidelines for the treatment of lower urinary tract symptoms related to uncomplicated benign prostatic hyperplasia in Italy: updated summary from AURO.it. *Ther Adv Urol*. 2012 Dec;4(6):279-301. doi: 10.1177/1756287212463112.

¹⁰ Lucas M Bachmann, Florian S Gutzwiller, Milo A Puhon, Johann Steurer, Claudia Steurer-Stey, and Gerd Gigerenzer. Do citizens have minimum medical knowledge? A survey. *BMC Med*. 2007; 5: 14.

¹¹ Van Wijhe M. The public health impact of vaccination programmes in the Netherlands. Proefschrift Rijksuniversiteit Groningen, 2018

¹² Tara C Smith, Vaccine Rejection and Hesitancy: A Review and Call to Action. *Open Forum Infect Dis*. 2017 Summer; 4(3): ofx146. Published online 2017 Jul 18. doi: 10.1093/ofid/ofx146

¹³ Leask J, Kinnersley P, Jackson C, Cheater F, Bedford H, Rowles G. Communicating with parents about vaccination: a framework for health professionals. *BMC Pediatr*. 2012 Sep 21;12:154. doi: 10.1186/1471-2431-12-154.

¹⁴ Dyer C. Wakefield was dishonest and irresponsible over MMR research, says GMC. *BMJ*. 2010 Jan 29;340:c593. doi: 10.1136/bmj.c593.

¹⁵ <http://www.qualitywatch.org.uk/indicator/population-vaccination-coverage>

¹⁶ <https://www.volksgezondheidzorg.info/onderwerp/vaccinaties/cijfers-context/trends#node-trend-vaccinatiegraad-zuigelingen>

¹⁷ Vaccinatiegraad en jaarverslag Rijksvaccinatieprogramma Nederland 2017. RIVM Rapport 2018-0008 <https://www.rivm.nl/dsresource?objectid=30c7c6ab-197d-44a0-a901-f9719f916bf9&type=pdf&disposition=inline>

¹⁸ D. Röver. <http://www.wijwordenwakker.org/NL/m4/M22/P646>

¹⁹ Heather MR Ames,1,2 Claire Glenton,1 and Simon Lewin3,4 Parents' and informal caregivers' views and experiences of communication about routine childhood vaccination: a synthesis of qualitative evidence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Feb 7; (2): CD011787. doi: 10.1002/14651858.CD011787.pub2

²⁰ <https://rijksvaccinatieprogramma.nl/vaccinaties>

²¹ <https://www.ipsos-mori.com/researchpublications/publications/1896/Enough-of-Experts-Ipsos-MORI-Veracity-Index-2016.aspx>

²² Will Tiemeijer & Jos de Jonge, Hoeveel vertrouwen hebben Nederlanders in wetenschap?, Den Haag, 2013 Rathenau Instituut.

²³ Eerste kwartaalbericht van 2018 over het Continu Onderzoek Burgerperspectieven (COB).

https://www.scp.nl/Nieuws/Sterk_toegenomen_optimisme_over_Nederland

²⁴ Doshi P. Pandemrix vaccine: why was the public not told of early warning signs? *BMJ*. 2018 Sep 20;362:k3948. doi: 10.1136/bmj.k3948.

²⁵ Knottnerus JA, Knottnerus BJ. Let's make the studies within systematic reviews count. *Lancet*. 2009 May 9;373(9675):1605. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60906-5.

²⁶ De Nederlandse Wetenschapsagenda. Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen. 2011 | ISBN 978-90-6984-627-9

²⁷ Nationale Wetenschapsagenda. <https://wetenschapsagenda.nl/publicatie/nationale-wetenschapsagenda-nederlands/>

²⁸ Nationale Onderzoeksagenda Huisartsgeneeskunde. Nederlands Huisartsen Genootschap, 2018.

https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg_org/uploads/nationale_onderzoeksagenda_huisartsgeneeskunde_2018_0.pdf

²⁹ Knottnerus A. No University without Diversity The Dynamic Ecosystem of Scientific and Social Innovation. In: Beatrice de Graaf, Alexander Rinnooy Kan, Henk Molenaar (eds) . The Dutch National Research Agenda in

Perspective. A Reflection on Research and Science Policy in Practice. Amsterdam University Press, 2017. pp. 209-220.

- ³⁰ Wetenschappelijke Raad voor het Regeringsbeleid. Naar een lerende economie. Investeren in het verdienvermogen van Nederland. Den Haag: WRR, 2013. Rapport nr. 90, 2013. Amsterdam University Press
- ³¹ <https://www.rathenau.nl/nl/kenniseecosysteem/uitgaven-wetenschap-en-innovatie-blijven-achter-bij-ambities>
- ³² research-agenda bias (JCE 2018):
- ³³ de Jonge JW, Knottnerus JA, van Zutphen WM, de Bruijne GA, Struijker Boudier HA Short term effect of withdrawal of diuretic drugs prescribed for ankle oedema. *BMJ*. 1994 Feb 19;308(6927):511-3. PMID: 8136670
- ³⁴ Knottnerus JA, Tugwell P. Research-agenda bias. *J Clin Epidemiol*. 2018 Jun;98:vii-viii. doi: 10.1016/j.jclinepi.2018.04.020.
- ³⁵ Knottnerus, J.A. Onverklaarde chronische klachten. *Tijdschrift voor Gezondheidswetenschappen* 2004;82: 385-386
- ³⁶ Knottnerus JA, Knipschild PG, Wersch IWI van, Sijstermans AHI. Unexplained fatigue and hemoglobin. A primary care study. *Canadian Family Physician* 1986; 32: 1601-4.
- ³⁷ Knottnerus JA, Knipschild PG, van Wersch JW, Sijstermanns AH. [The significance of serum ferritin determination in healthy subjects and in patients with unexplained fatigue in family practice]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1986 Nov 15;130(46):2085-8. [Article in Dutch]
- ³⁸ Knottnerus JA, Starmans R, Vissers A. Diagnostische conclusies van de huisarts naar aanleiding van onverklaarde moeheid. *Huisarts en Wetenschap* 1987; 30: 9-12
- ³⁹ Koch H, van Bokhoven MA, Bindels PJ, van der Weijden T, Dinant GJ, ter Riet G. The course of newly presented unexplained complaints in general practice patients: a prospective cohort study. *Fam Pract*. 2009 Dec;26(6):455-65. doi: 10.1093/fampra/cmp067. Epub 2009 Oct 13.
- ⁴⁰ Knottnerus JA. Challenges in dia-prognostic research. *J Epidemiol Community Health*. 2002 May;56(5):340-1
- ⁴¹ Knottnerus JA, Tugwell P, Tricco AC, McGowan J. From testing to diagnostic strategies and dia-prognostic research. *J Clin Epidemiol*. 2017 Dec;92:1-3. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.11.010
- ⁴² Het Woudschotenrapport. Gerapporteerd door de Commissie Wetenschappelijk Onderzoek (NH Vroege, rapporteur). *Huisarts en Wetenschap* 1966; 9, 385 - 372
- ⁴³ Knottnerus JA, Muller HK. Intercollegiale vergelijking. Oefenen met huisartsen in opleiding. *Medisch Contact* 1986; 41: 574-577
- ⁴⁴ Stolper E, Van de Wiel M, Van Royen P, Van Bokhoven M, Van der Weijden T, Dinant GJ. Gut feelings as a third track in general practitioners' diagnostic reasoning. *J Gen Intern Med*. 2011 Feb;26(2):197-203. doi: 10.1007/s11606-010-1524-5. Epub 2010 Oct 22.
- ⁴⁵ Prins JB, van der Meer JW, Bleijenberg G. Chronic fatigue syndrome. *Lancet*. 2006 Jan 28;367(9507):346-55.
- ⁴⁶ Huibers MJ, Kant IJ, Knottnerus JA, Bleijenberg G, Swaen GM, Kasl SV. Development of the chronic fatigue syndrome in severely fatigued employees: predictors of outcome in the Maastricht cohort study. *J Epidemiol Community Health*. 2004 Oct;58(10):877-82.
- ⁴⁷ Vos-Vromans DC, Smeets RJ, Huijnen IP, Köke AJ, Hitters WM, Rijnders LJ, Pont M, Winkens B, Knottnerus JA. Multidisciplinary rehabilitation treatment versus cognitive behavioural therapy for patients with chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *J Intern Med*. 2016 Mar;279(3):268-82. doi: 10.1111/joim.12402. Epub 2015 Aug 26.
- ⁴⁸ Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, Komaroff AL, Schonberger LB, Strauss SE, Jones JF, Dubois RE, Cunningham-Rundles C, Pahwa S, Tosato G, Zegans LS, Purtilo DT, Browh N, Schooles RT, Brus I. "Chronic fatigue syndrome: A working case definition", *Annals of Internal Medicine* 108:387-389, 1988
- ⁴⁹ Gezondheidsraad ME/CVS. Den Haag, 2018
https://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/grpublication/kernadvies_me_cvs_201807_0.pdf
- ⁵⁰ Gezondheidsraad. Het Chronische-vermoeidheidssyndroom, 2005XXX
- ⁵¹ Jos W.M. van der Meer, Megan E. Roerink en Elise M. van de Putte. GR-rapport over chronische-vermoeidheidssyndroom. Kanttekeningen bij de belangrijkste punten uit GR-rapport ME/CVS. Commentaar. *Ned Tijdschr Geneesk* 2018;162(15): 11-12
- ⁵² Knottnerus JA Interpretation of diagnostic data: an unexplored field in general practice. *J R Coll Gen Pract*. 1985 Jun;35(275):270-4.
- ⁵³ Knottnerus JA, Leffers P. The influence of referral patterns on the characteristics of diagnostic tests. *J Clin Epidemiol*. 1992 Oct;45(10):1143-54
- ⁵⁴ Knottnerus JA. Medical decision making by general practitioners and specialists. *Fam Pract*. 1991 Dec;8(4):305-7
- ⁵⁵ Knottnerus JA. Extramurale en transmurale gezondheidszorg: vruchtbaar onderzoeksveld van RL en azM. *azM Select*, 1993;2: pp19-22.
- ⁵⁶ Vierhout WP1, Knottnerus JA, van Ooij A, Crebolder HF, Pop P, Wesselingh-Megens AM, Beusmans GH. Effectiveness of joint consultation sessions of general practitioners and orthopaedic surgeons for locomotor-system disorders. *Lancet*. 1995 Oct 14;346(8981):990-4.
- ⁵⁷ Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung; preliminary report. *Br Med J*. 1950 Sep 30;2(4682):739-48

- ⁵⁸ The Tobacco Industry Documents. What they are, what they tell us, and how to search them. A practical manual. http://www.who.int/tobacco/communications/TI_manual_content.pdf
- ⁵⁹ van den Brink W1, Hendriks VM, Blanken P, Koeter MW, van Zwieten B, van Ree JM Medical prescription of heroin to treatment resistant heroin addicts: two randomised controlled trials. *BMJ*. 2003 Aug 9;327(7410):310..
- ⁶⁰ Adviescommissie Experiment gesloten cannabisketen. Een experiment met een gesloten cannabisketen. Den Haag, 20 juni 2018. <https://www.rijksoverheid.nl/actueel/nieuws/2018/06/20/advies-experiment-gesloten-coffeeshopketen-aangeboden-aan-ministers>
- ⁶¹ Guyatt G. EBM has not only called out the problems but offered solutions. *J Clin Epidemiol*. 2017 Apr;84:8-10. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.02.004.
- ⁶² Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 1996 Jan 13;312(7023):71-2.
- ⁶³ Knottnerus JA, Dinant GJ. Medicine based evidence, a prerequisite for evidence based medicine. *BMJ*. 1997 Nov 1; 315(7116): 1109–1110.
- ⁶⁴ Knottnerus JA, van der Grinten R. Huisarts en epidemiologie. Utrecht: Bunge, 1994.
- ⁶⁵ Knottnerus JA, Frank Buntinx F. (Eds). The Evidence Base of Clinical Diagnosis: Theory and Methods of Diagnostic Research, 2nd Edition. ISBN: 978-1-405-15787-2. London: BMJ Books 2008
- ⁶⁶ Knottnerus JA. Diagnostic prediction rules: principles, requirements and pitfalls. *Prim Care*. 1995 Jun;22(2):341-63
- ⁶⁷ Cochrane Qualitative & Implementation Methods Group. <https://methods.cochrane.org/qi/>
- ⁶⁸ Knottnerus JA, Tugwell P. Evidence-based medicine: achievements and prospects. *J Clin Epidemiol*. 2017 Apr;84:1-2. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.02.006
- ⁶⁹ Raad voor Volksgezondheid en Samenleving. Verslag symposium 'De toekomst van evidence-based medicine' (EBM) https://www.raadvsv.nl/uploads/docs/Verslag_middaysymposium_De_toekomst_van_evidence-based_medicine_5_juni_2018.pdf
- ⁷⁰ Govaert TM, Thijs CT, Masurel N, Sprenger MJ, Dinant GJ, Knottnerus JA. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA*. 1994 Dec 7;272(21):1661-5.
- ⁷¹ Verhees RAF, Dondorp W, Thijs C, Dinant GJ, Knottnerus JA. Influenza vaccination in the elderly: Is a trial on mortality ethically acceptable? *Vaccine*. 2018 May 17;36(21):2991-2997
- ⁷² Vaccinatie tegen baarmoederhalskanker. Publicatienr 2008/08. Den Haag: Gezondheidsraad; 2008.
- ⁷³ Ioannidis JPA. Hijacked evidence-based medicine: stay the course and throw the pirates overboard. *J Clin Epidemiol*. 2017 Apr;84:11-13. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.02.00
- ⁷⁴ Huber M, Knottnerus JA, Green L, Van der Horst H, Jadad AR, Kromhout D, et al. How should we define health? *BMJ* 2011;343:d4163.
- ⁷⁵ van de Klippe H. Knottnerus JA. Wie betaalt, bepaalt? *Huisarts en Wetenschap* 2010; 53: 683-686
- ⁷⁶ Nederlandse gedragscode wetenschappelijke integriteit, 2018. KNAW, NWO, VSNU, Vereniging Hogescholen, NFU, TO2 Federatie. <https://doi.org/10.17026/dans-2cj-nvwu>. De Engelstalige versie van deze code is te vinden via deze link
- ⁷⁷ Kooij LR, Van Ree JW, Knottnerus A. Opleiding tot huisarts én onderzoeker. *Medisch Contact* 1998;53:1196-8.
- ⁷⁸ Den Engelsens C, Knottnerus B, Dinant G. Het aiothotraject, 15 jaar na de start. *Huisarts Wet* 2014;5:226-30.41
- ⁷⁹ The Brisbane Initiative 2002. <http://www.oxfordleadershipprogramme.co.uk/sites/default/files/public/Wonca%20newletter2004.pdf>
- ⁸⁰ Oxford International Primary Care Leadership Programme <http://www.oxfordleadershipprogramme.co.uk/>
- ⁸¹ Science in Transition. <https://scienceintransition.nl/>
- ⁸² cOAlition S. <https://www.scienceeurope.org/coalition-s/>
- ⁸³ Knottnerus JA, Bouter LM, Bensing J et al. Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences. The Societal Impact of Applied Health Research. Towards a Quality Assessment System. Available at: <http://www.knaw.nl/publicaties/pdf/20021098.pdf>.
- ⁸⁴ Knottnerus JA. Research data as a global public good. *J Clin Epidemiol*. 2016 Feb;70:270-1. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.05.034. Epub 2015 Jul 8.
- ⁸⁵ Bouter LM. Open data are not enough to realize full transparency. *J Clin Epidemiol* 2016 Feb;70:256-7. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.05.032. Epub 2015 Jul 8.
- ⁸⁶ Knottnerus JA. Feiten, kansen, en alternatieven - de betekenis van wetenschappelijke advisering voor beleid - <https://www.wrr.nl/publicaties/toespraken/2017/04/04/afscheidsrede-wrr-symposium-feiten-kansen-en-alternatieven>
- ⁸⁷ Leenen HJJ, Van der Grinten TED, Knottnerus JA, Lamberts H, Van der Maas PJ, Roscam Abbing EW, Klaassen ABM. Rapport van de subcommissie gezondheids-(zorg)wetenschappen. Amsterdam: KNAW, 1991.
- ⁸⁸ Knottnerus JA. Research in general practice. *Lancet* 1996;347:1236-8.
- ⁸⁹ Standaarden Nederlands Huisartsen Genootschap. <https://www.nhg.org/nhg-standaarden>
- ⁹⁰ Höppener P. Automation en scientific research in general practice. University of Maastricht, 1990
- ⁹¹ Metsemakers JFM. Unlocking patient records in general practice for research, medical education and quality assurance: the Registration Network Family Practices, University of Maastricht, 1994

-
- ⁹² Knottnerus JA. Role of the electronic patient record in the development of general practice in The Netherlands. *Methods Inf Med.* 1999 Dec;38(4-5):350-4.
- ⁹³ Metsemakers JF, Höppener P, Knottnerus JA, Kocken RJ, Limonard CB. Computerized health information in The Netherlands: a registration network of family practices. *Br J Gen Pract.* 1992 Mar;42(356):102-6.
- ⁹⁴ Knottnerus JA, Tugwell P. Rapprochement of research and practice. *J Clin Epidemiol.* 2014 Feb;67(2):121-2. doi: 10.1016/j.jclinepi.2013.11.010.
- ⁹⁵ Knottnerus JA Community genetics and community medicine. *Fam Pract.* 2003 Oct;20(5):601-6.
- ⁹⁶ Neeling JND de. Kostenutiliteitsanalyse. PublicatienrA03/01. Den Haag: Gezondheidsraad; 2003.
- ⁹⁷ Gezondheidsakkoord Limburg. <https://www.zuidlimburg.nl/nieuws/artikel/4589/gezondheidsakkoord-limburg.html>
- ⁹⁸ Stiglitz JE, Greenwald BC. *Creating a Learning Society A New Approach to Growth, Development, and Social Progress, Reader's Edition.* New York: Columbia University, 2015
- ⁹⁹ Groot A de, Knottnerus JA. Academisering van de eerste lijn of vermaatschappelijking van de academie? *Medisch Contact* 1982; 37: 37-9. 51
- ¹⁰⁰ Kahlil Gibran. *The Prophet.* 1923