

Prof.dr. P.P.G. van Benthem

**Wetenschappelijk onderzoek gespiegeld:  
van *Evidence-Based Medicine* naar evaluatie  
van zorg**



Universiteit  
Leiden

Bij ons leer je de wereld kennen

Wetenschappelijk onderzoek gespiegeld:  
van *Evidence-Based Medicine* naar evaluatie van zorg

Oratie uitgesproken door

Prof.dr. P.P.G. van Benthem

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar in de

Keel-, Neus- en Oorheelkunde

aan de Universiteit Leiden

op vrijdag 8 april 2016



Universiteit  
Leiden



*Meneer de Rector Magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders,*

### **De spiegel en de KNO**

KNO-artsen en spiegels hebben wat met elkaar. Tot voor kort behoorde de voorhoofdspiegel tot de standaarduitrusting van de KNO-arts, zoals de stethoscoop bij die van de internist hoort. Voor de leek is een plaatje van een persoon in een witte jas pas een dokter, als hij ook nog een voorhoofdspiegel opheeft. Als KNO-artsen zijn we daar natuurlijk trots op. Vele jaren heeft de voorhoofdspiegel ons geholpen met het richten van een gespiegelde bundel licht in oren, neuzen en kelen. In Leiden werd dat in 1863 nog eens uitgebreid beschreven in het proefschrift van Tjalling Halbertsma getiteld 'De keelspiegel en zijne aanwending'. Het vertrouwd zijn met het gebruik van spiegels heeft ons geleerd dat iedere spiegel zijn eigen, unieke eigenschappen heeft. Kijk je in de een dan krijg je een ander beeld terug dan wanneer je in de ander kijkt. Hiervan is slim gebruik gemaakt in spiegelpaleizen op de kermis.

Ditzelfde geldt in overdrachtelijke zin voor het spiegelen van klinisch wetenschappelijk onderzoek. Samen met u wil ik in deze oratie klinisch wetenschappelijk onderzoek, in het bijzonder met betrekking tot de Keel-, Neus- en Oorheelkunde voor enkele spiegels houden en met u eens kijken hoe dat eruit ziet. De eerste spiegel is de spiegel van de geschiedenis.

### **1. De spiegel van de geschiedenis**

#### *De geschiedenis van de geneeskunde*

Op een ochtend in 1685 slaakte de 55 jarige koning Karel II van Engeland plotseling een kreet tijdens het scheren en viel in een soort van toeval op de grond. Hij verloor het bewustzijn, kwam later weer bij, maar bleef in een zorgwekkende toestand. Niet minder dan 14 artsen snelden uit alle hoeken van het koninkrijk toe om de koning te helpen. Het verslag van een van hen, dokter Scarborough gaat hierbij.

De behandeling begon met een aderlating uit de rechterarm, van ruim een halve liter. Daarna werd een snede in een schouder gemaakt om ook daar nog 200 ml bloed af te nemen via het zogenaamde koppen. Vervolgens werden diverse medicijnen toegediend. Eerst een braakmiddel en een laxermiddel, daarna een klysma met een mengsel van antimoon, bitterwater, rotszout, en 11 verschillende kruiden en specerijen. Een volgende stap was het scheren van de hoofdhuid en het blaartrekken op de schedel. Er werd niespoeder toegediend en een poeder van sleutelbloemen om de hersenfunctie te stimuleren. De laxantia werden regelmatig herhaald, afgewisseld met een drank van gestewater, zoethout en amandelen. Tussendoor lieten men de zieke koning wijn, absint en anijs drinken, plus nog wat kruidendranken. Als uitwendige behandeling werden kompressen met duivenmest op de voetzolen gelegd. Het aderlaten en koppen werd op gezette tijden herhaald. Toen de toestand verslechterde probeerde men het nog eens met 40 druppels van een extract van menselijke schedel, met Raleigh's antidotum (een mengsel van kruiden en dierlijke extracten) en tenslotte met bezoarsteen. Toen ook dat niet hielp werd als apotheose een mengsel van Raleigh's antidotum, pareldrank en ammoniak in de keel van de stervende koning gegoten.<sup>1</sup>

Meewarig hoort u allen aan hoe in het verre verleden door onze beroepsgenoten van die tijd met de beste bedoelingen patiënten zijn behandeld, met de dood, post of propter, tot gevolg.

#### *Dokters die zich vragen stelden, de eerste trials*

Gelukkig waren er altijd dokters die zich afvroegen of ze wel op de goede weg waren. Zo vroeg de Belg Jan Baptist Van Helmont (1580-1644) zich in 1643 af wat de toegevoegde waarde van aderlaten nu eigenlijk was bij de behandeling van patiënten met koorts. Hij stelde zijn collega's het volgende voor:

“*Let us take 200 or 500 poor people that have fevers* (hiermee definieerde hij zijn te onderzoeken patiëntenpopulatie). *Let us cast lots, that one half of them may fall to my share, and the others to yours* (een toevallige toewijzing van patiënten aan een onderzoeksgroep, ofwel randomisatie). *I will cure them without blood-letting, but you do as you know* (het vergelijken van een interventie met een controlebehandeling). *We shall see how many funerals both of us shall have* (de primaire uitkomst in beide groepen is sterfte)”. Het voorgestelde onderzoek, dat de eerste suggestie van gerandomiseerde toewijzing van patiënten bevatte, werd helaas nooit uitgevoerd, waarschijnlijk door het vroegtijdig overlijden van Van Helmont. Mogelijk was inclusie van patiënten toen al een probleem. Het protocol werd postuum gepubliceerd in de *Ortus Medicinae* van 1648.

4

De trial die over het algemeen als eerste gerandomiseerde, gecontroleerde klinische studie wordt beschouwd, is meer dan 60 jaar geleden uitgevoerd in Groot Brittannië.<sup>2</sup> De resultaten van Amerikaans dierexperimenteel onderzoek naar de effectiviteit van streptomycine ter bestrijding van longtuberculose waren bemoedigend. Na een tournee van de Amerikaanse onderzoekers in Groot Brittannië, kocht het land 50 kg van het medicijn voor 320.000 US \$. Niet genoeg voor alle Engelse TB patiënten, maar het arme naoorlogse land kon zich niet meer van het dure medicijn veroorloven. Vanwege dit gebrek aan medicatie en de onzekerheid rondom de effectiviteit, werd besloten om de helft van de patiënten te behandelen met streptomycine, waarbij de andere helft als controle diende. De toewijzing gebeurde op basis van een nummer dat zich bevond in een verzegelde enveloppe. Hierdoor weten wij nu dat streptomycine zeer effectief is bij de behandeling van longtuberculose. Wetenschap op basis van onzekerheid over de effectiviteit en gedreven door geldgebrek. We zullen het vaker meemaken.

#### *Van theoretiseren naar empirisch bewijs*

De voorbeelden die ik hier net heb besproken, laten zien dat er steeds meer artsen waren die de behoefte hadden, om door

henzelf of anderen gedane observaties, empirisch te toetsen. Toch duurde het nog even voordat een observatie niet alleen theoretiserend werd onderbouwd op basis van pathofysiologisch gericht onderzoek, maar ook op effectiviteit werd onderzocht aan de hand van gedegen patiëntgebonden onderzoek met klinisch relevante uitkomstmaten. De mijns inziens belangrijkste ontwikkeling die hieraan heeft bijgedragen is de *Evidence-Based Medicine* (EBM) beweging van begin jaren '90 van de vorige eeuw. Ontstaan aan de McMaster University in Canada, onder leiding van David Sackett en zijn *evidence-based working group*.<sup>3</sup> De kern van deze beweging is gelegen in het nemen van klinische beslissingen voor individuele patiënten op basis van het best beschikbare bewijsmateriaal. Dat bewijsmateriaal wordt dan geïntegreerd met de klinische expertise van de dokter en de voorkeuren van de patiënt. In de praktijk van de KNO-arts werkt dit ongeveer als volgt:

Vader komt met zijn dochter Maria van 3 jaar bij de huisarts met een acute oorontsteking. Het is al de zoveelste keer. De huisarts adviseert, geheel volgens de richtlijn, om in eerste instantie te behandelen met pijnstilling in de vorm van paracetamol en maar eens af te wachten. Vader vertelt dat de klachten van pijn en koorts dan langzaam wel weer over gaan, maar hij vraagt zich af of deze keer niet eens een kuurtje antibiotica kan worden voorgeschreven zodat de pijn wat sneller over is. De huisarts vertelt dat dit niet zinvol is.

Aangezien het inmiddels de zoveelste keer is dat Maria een oorontsteking heeft, met gebroken nachten voor het hele gezin tot gevolg, wil vader dit ook eens bespreken met een KNO-arts. De KNO-arts weet dat er nogal wat vergelijkend onderzoek is gedaan naar de behandeling van oorontsteking met antibiotica. Het resultaat van dit onderzoek laat zien dat behandeling van kinderen met een oorontsteking met antibiotica de eerste 24 uur niet minder pijn geeft dan alleen pijnstilling. Na 2-3 dagen ontstaat er een klein verschil: 20 kinderen moeten worden behandeld met anti-

biotica om 1 kind extra pijnvrij te laten zijn in vergelijking met alleen pijnstilling. Na 4-7 dagen is dit getal 16. Helaas zijn er vaak ook bijwerkingen van geneesmiddelen. Naast een mogelijke allergie, krijgt na behandeling van 14 kinderen, 1 kind extra in de antibioticum groep last van fors braken en/of diarree. De KNO-arts zei dan ook tegen vader, u hebt de keuze tussen onrustige nachten vanwege een kind met oorpijn, of onrustige nachten vanwege een kind met braken en/of diarree. Vader en KNO-arts besloten in goed overleg om het door de huisarts voorgestelde beleid te volgen en het maar even bij pijnstilling te laten.

Ongeveer tegelijkertijd met het verschijnen van de artikelenreeks van de *evidence-based working group* in de JAMA die de EBM-methodologie verder definieerde, werd in Groot-Brittannië in 1993 de *Cochrane Collaboration* opgericht. De reeds in 1988 overleden epidemioloog Archie Cochrane, naar wie de *collaboration* vernoemd is, stelde in 1979 “*It is surely a great criticism of our profession that we have not organized a critical summary, by specialty or subspecialty, adapted periodically, of all relevant randomised controlled trials*”. De *Cochrane Collaboration* (CC) stelde zich dan ook tot doel om al het bewijsmateriaal over specifieke medische en chirurgische behandelingen systematisch op te zoeken in de wereldliteratuur en op kwaliteit te beoordelen. Waar mogelijk wordt een statistische synthese van de resultaten, een meta-analyse, verricht. Op deze wijze is een grote database ontstaan van deze zogenaamde systematische reviews, de *Cochrane library*.

Geïnspireerd door EBM en de CC, werd wereldwijd gestart met het ontwikkelen van *evidence-based* richtlijnen. Systematisch wordt bewijsmateriaal verzameld ter beantwoording van specifieke vragen over klinische beslissingen, zoals het aanvragen van diagnostisch tests en instellen van therapie. Het verzamelde bewijsmateriaal wordt op kwaliteit beoordeeld en op basis van niveau van bewijskracht, worden aanbevelingen voor klinisch handelen gedaan. Op deze wijze hoeft niet iedere dokter zelf op zoek naar het best beschikbare bewijsmateriaal voor

de uitoefening van EBM. Enige tijd terug publiceerde *editor* Fiona Godlee een artikel in de *British Medical Journal* (BMJ), waarin zij de belangrijkste ontwikkelingen in 2000 jaar geneeskunde op een rijtje zette.<sup>4</sup> EBM eindigt hierbij op de 13<sup>e</sup> plaats. Voorwaar een hele prestatie voor deze jonge beweging, als je bedenkt dat in dat rijtje ook zaken worden genoemd als de ontdekking van antibiotica, de ontwikkeling van de anesthesiologie en het ontstaan van beeldvorming in de geneeskunde.

Wat hebben we hier nu van geleerd? Het systematisch vergaren van bewijsmateriaal en dat vervolgens kritisch beoordelen op bewijskracht, heeft ons bewust gemaakt van het niveau van bewijsmateriaal dat wordt gepresenteerd in de wereldliteratuur, evenals van de kwaliteit ervan. Als we bijvoorbeeld kijken naar het niveau van bewijs dat wordt gepubliceerd in KNO-tijdschriften, dan is in 1997 en later in 2007 aangetoond dat het hoogste niveau voor het domein therapie, de gerandomiseerd, gecontroleerde studie, in 10 jaar onveranderd maar 2% van het totaal aan publicaties uitmaakt.<sup>5,6</sup> Kijken we vervolgens naar de kwaliteit en relevantie van deze trials, dan concludeert een analyse van 296 gerandomiseerde studies uit de 10 belangrijkste KNO-tijdschriften dat de kwaliteit matig is. Vooral onderdelen als “een voorafgaande pilot studie”, “gebruikte randomisatie techniek”, “een adequate power analyse” en “het berekenen en rapporteren van betrouwbaarheidsintervallen” werden gemist.<sup>7</sup> Door deze matige kwaliteit van onderzoek zijn de adviezen voor de dagelijkse klinische praktijk uit systematisch verzameld bewijsmateriaal, zoals bijvoorbeeld van een richtlijn, vaak niet krachtig genoeg onderbouwd. Om het oneerbiedig te zeggen, *rubbish in, is rubbish out*. Een inventarisatie van de conclusies van alle systematische reviews van de *Cochrane Ear-Nose and Throat disorders group* laat zien dat in 70% van de conclusies van de reviews gesproken wordt over **geen/bepert of onvoldoende bewijsmateriaal** voor de ondersteuning van de onderzochte behandeling. Ook de onderbouwing van aanbevelingen uit richtlijnen is in de helft van de gevallen gebaseerd op een laag niveau van bewijs.<sup>8</sup> En om het nog erger te maken lijkt veel onderzoek niet gespeend van belangenverstrengeling

en manipulatie. Het boek van Ben Goldacre, *Bad Pharma* en het net verschenen boek van de Deen Peter Gøtsche, *Deadly medicine and organised crime*, geven talloze voorbeelden van manipulatie van onderzoek, beïnvloeding van onderzoekers, selectief publiceren van resultaten, het achterhouden van onderzoeksgegevens en nog veel meer. Ik kan ze u aanraden, want ook voor de leek lezen ze als een spannende misdaadroman.

Kortom, het proces waarbij we bij een klinisch probleem even in de literatuur duiken, het meest relevante onderzoek selecteren en dat beoordelen op niveau en kwaliteit van bewijs om dit vervolgens aan de patiënt voor te leggen bij het nemen van een gezamenlijke klinische beslissing, leidt helaas vaak tot teleurstellingen. Dit komt doordat er niet voor iedere klinische beslissing bewijsmateriaal voorhanden is, of door de gebrekkige kwaliteit ervan. Zo is er eens een maand lang bijgehouden hoe vaak een beslissing tot behandelen op de polikliniek KNO in Edinburgh werd ondersteund door bewijsmateriaal uit de wereldliteratuur en wat de kwaliteit ervan was. In 56% was er sprake van enige vorm van bewijsmateriaal ter ondersteuning van de ingezette therapie en in 36% van de gevallen was dit van redelijke tot goede kwaliteit. Het meeste bewijs was er voor medische behandelingen, zoals antibiotica bij oorontsteking. Weinig bewijs was er ter ondersteuning van chirurgisch ingrijpen.<sup>9</sup>

Is het nu zo dat we voor die andere grofweg 44% van onze behandeladviezen maar wat zitten te verzinnen? Nee. Als er geen empirisch bewijs in de literatuur voorhanden is kunnen we terugvallen op de uitgebreide klinische ervaring van onze opleiders. Ook komen we een heel eind met pathofysiologisch redeneren. Vaak blijkt dit een goed alternatief. Dat gaat ongeveer zo:

We gaan even terug naar de vader van Maria die tijdens het consult ook nog vertelde dat oorproblemen in de familie voorkwamen. Zelfs zo erg dat zijn broer een van de eerste was in Nederland die onder leiding van de hooggeleerde Schmidt uit Leiden een middenoorbeluchtungsbusje kreeg.

Hij herinnerde zich dat bij hemzelf veelvuldig de trommelvliezen werden doorgeprikt door de KNO-arts als hij een oorontsteking had, een zogenaamde paracentese. Bij de vraag wat de functie was van dit doorprikken, vertelde zijn toenmalige KNO-arts dat door de oorontsteking pus was opgehoopt in de trommelholte achter het trommelvlies. Na doorprikken van het trommelvlies zou de pus eruit kunnen lopen, wat het genezingsproces zou versnellen en de pijn doen verminderen. De vader van Maria vertelde dat de pijn bij hem dan ook meestal langzaamaan minder werd na een paracentese.

Deze theorie klinkt heel plausibel. Het zal u dan ook niet verbazen dat het tot 1981 heeft geduurd voordat collega Van Buchem, KNO-arts te Tilburg, middels een uitkomstmeting in een gerandomiseerde, gecontroleerde studie heeft laten zien dat deze theorie niet houdt.<sup>10</sup> Het klinische beloop van patiënten lijdende aan een middenoorontsteking was vergelijkbaar, of zij nu wel of niet een paracentese hadden ondergaan. U begrijpt dat de KNO-heelkunde op zijn grondvesten schudde. En als jong KNO-arts in opleiding heb ik genoten van de polemiek in de Lancet en ons eigen Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, waarin intelligente mensen op allerlei manieren probeerden het adagium *ubi pus, ibi evacua* hoog te houden: waar pus zit moet dit worden verwijderd! Maar tegen de kracht van goed uitgevoerd, vergelijkend, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek is niets in te brengen. Binnen een aantal jaren is het aantal kinderen waarvan de oren zijn doorgeprikt voor de indicatie pijn bij acute middenoorontsteking gereduceerd van geschat 150.000 per jaar tot 0. Pathofysiologisch redeneren, overleeft de empirische toets dus niet altijd.

Toen ik eind jaren '90 van de vorige eeuw kennis maakte met de EBM werd ik er onmiddellijk door gegrepen. Samen met de zeergeleerde Verschuur en geholpen door een van de directeuren van het eerste uur van het Dutch Cochrane Center, de hooggeleerde Offringa en de Britse KNO-arts Mr. AH-See, hebben we met veel enthousiasme 14 maal de jaarlijkse work-

shop EBM in de KNO georganiseerd. In die tijd is het mij duidelijk geworden dat er wel heel veel onderzoek is, maar dat dit helaas niet geldt voor alle onderdelen van het vak. En dat als er al onderzoek is, het meestal niet van voldoende kwaliteit is, weinig zeggingskracht heeft, beperkt toepasbaar is en dus onbruikbaar is bij het nemen van klinische beslissingen. In 2014 werd deze crisis beschreven in een artikelenreeks in het toonaangevende tijdschrift *the Lancet*, “*Research: how to increase value and reduce waste*”<sup>11-16</sup> Het beeld dat hierin geschetst wordt is onthutsend. Wereldwijd wordt 240 biljoen US \$ geïnvesteerd in biomedisch onderzoek. Basaal wetenschappelijk onderzoek is hiervan de belangrijkste beneficiant. Deze vorm van onderzoek heeft “...tot grote vooruitgang geleid voor de gezondheid van mensen”. Dat is dan ook de reden dat in Groot-Brittannië en de Verenigde Staten de helft van het onderzoeksgeld besteed wordt aan basaal onderzoek. Echter, bij nadere bestudering blijkt slechts een klein deel hiervan te leiden tot klinische vooruitgang. Een analyse van meer dan 25.000 resultaten van studies die werden gepubliceerd in basaal wetenschappelijke tijdschriften tussen 1979 en 1983 leverde in 101 publicaties een betrouwbare claim op dat de ontdekkingen een duidelijke klinische potentie hadden. Een aanvullende analyse 20 jaar later liet zien dat maar 5 publicaties uiteindelijk hebben geleid tot interventies met een vergunning voor klinisch gebruik en slechts 1 studie heeft geleid tot de ontwikkeling van een interventie die wijdverbreid wordt gebruikt. De schrijvers laten ook zien dat translationeel onderzoek en klinisch toegepast onderzoek potentieel veel gunstigere gezondheids-, sociale en economische effecten hebben dan basaal onderzoek. In Groot-Brittannië, Canada, de Verenigde Staten en Italië heeft er dan ook een herverdeling van subsidies plaatsgevonden ten gunste van toegepast klinisch onderzoek en basaal wetenschappelijk onderzoek **gebaseerd op klinische vraagstellingen**. De hooggeleerde Van der Bom debiteerde hier dan ook een jaar geleden dat “*from bench to bedside*” zou moeten worden omgedraaid in “*from bedside to bench*”.<sup>17</sup> Ik zou daaraan willen toevoegen “... , *and back*”. De Hooggeleerde Mummery wees mij recent op een mooi voorbeeld. Het proces dat is gebruikt voor de

beantwoording van de klinische vraag een nieuw geneesmiddel tegen amyotrofische laterale sclerose (ALS) te ontwikkelen. Een biomedisch model van pluripotente stamcellen (iPSC's) van patiënten lijdend aan deze aandoening werd gebruikt voor de beschrijving van het pathofysiologisch mechanisme van ALS en vervolgens voor de identificatie van een potentieel geneesmiddel dat nu in klinisch onderzoek wordt getest.<sup>18</sup>

## 2. De spiegel van de patiënt

Indien we klinisch onderzoek eens bekijken in de spiegel van de patiënt, dan zien we ook daar problemen. Ian Chalmers en Paul Glasziou rapporteerden hun onderzoeksresultaten over klinisch onderzoek in 2009 en schreven dat de overlap in onderzoeksvragen tussen patiënten en onderzoekers slechts minder dan 3% was.<sup>19</sup> Vragen die patiënten belangrijk vinden komen te weinig aan bod. Zo vonden patiënten die lijden aan reumatoïde artritis onderzoek naar de door hen ervaren vermoeidheid belangrijker dan onderzoek naar de behandeling van pijnklachten met geneesmiddelen, dat de hoofdmoot vormt van reuma onderzoek. Men vond verder dat:

1. meer dan 50% van klinische studies wordt gestart zonder dat er inzicht was in eerdere publicaties in de wereldliteratuur van relevant onderzoek;
2. meer dan 50% van de gepubliceerde studies grote fouten hebben in de onderzoeksopzet, zoals het ontbreken van geblindeerde toewijzing van patiënten bij onderzoeken over interventies, of het blinderen van effectbeoordelaars bij diagnostisch onderzoek;
3. er duidelijke aanwijzingen zijn voor het opzettelijk over- of onder-rapporteren van onderzoekresultaten;
4. van meer dan 50% van de gestarte klinische studies de resultaten niet of slechts gedeeltelijk worden gepubliceerd. Vaak zijn teleurstellende resultaten hiervan de reden, ech-



ter ook bijvoorbeeld het achterhouden van gegevens over vervelende bijwerkingen van behandelingen - voorwaar wetenschappelijk en ethisch verwerpelijk gedrag.

Uiteindelijk concludeerden de auteurs dat vanwege bovengenoemde redenen er ongeveer 85% van het klinisch onderzoek verloren gaat voor de onderbouwing van de klinische praktijk.

*Dit moet echt beter.* Natuurlijk is het zo dat het uitvoeren van relevant, methodologisch goed opgezet onderzoek vele problemen kent en de 0% verlies van klinisch onderzoek nooit gehaald zal worden, maar 85% is maatschappelijk niet te verantwoorden. Veel publiek geld gaat hiermee verloren, maar bovenal is het slecht dat patiënten worden ingesloten in onderzoek dat niet relevant is, of van onvoldoende kwaliteit is, dan wel niet of slechts selectief gepubliceerd wordt.

8 Gelukkig is er veel licht aan het einde van de tunnel, in ieder geval in Nederland. Onderwerpen als kwaliteit van de studie-opzet, systematische beoordeling van al bestaand bewijsmateriaal voorafgaande aan de studie, evenals het raadplegen van bronnen van onderzoek in uitvoering, zijn alle onderdeel van de aanvragen van de meeste subsidiegevers. Echter, een van de belangrijkste vragen die een subsidiegever moet beantwoorden is: Is dit onderzoek voldoende relevant? Een vraag waar veel subsidiegevers mee worstelen, zeker als het gaat om bijvoorbeeld de afweging tussen de mate van voorkomen versus de individuele ziektelast. Onderzoek naar de factoren die een geïndividualiseerde behandeling van hoofd-hals kanker mogelijk maakt met een minder mutilerende behandeling als gevolg *versus* bijvoorbeeld onderzoek naar het in meer of mindere mate verwijderen van neus- en keelamandelen. De ziektelast van de hoofd-hals kankerpatiënten is zeer groot, echter het betreft een hele kleine groep patiënten. Terwijl het verwijderen van neus- en keelamandelen heel veel patiëntjes betreft, maar de ziektelast per patiënt duidelijk lager is. Het kan niet anders dan dat dit dilemma niet door de subsidiegevers, maar door dokters en patiënten samen moet worden opgelost.<sup>20</sup>

### 3. De spiegel van de KNO-vereniging

Kijkend in de spiegel van de Nederlandse vereniging voor Keel-, Neus- en Oorheelkunde en heekunde van het Hoofd-Halsgebied (KNO-vereniging), dan is het **DIT** wat men voor ogen had toen de Vereniging in 2012 besloot een nationale KNO-wetenschapsagenda te ontwikkelen.<sup>21</sup> Het vlak daarvoor verschenen strategisch plan 'Zorg is hoofdzaak' had als een van de belangrijkste conclusies dat de wetenschappelijke vereniging weliswaar verantwoordelijk is voor het onderbouwen van het klinisch handelen van zijn leden, maar eigenlijk nooit een wetenschappelijke agenda had gehad. Daarenboven werd pijnlijk duidelijk dat, ook voor ons vak geldt dat voor veel chirurgische interventies, onvoldoende bekend is over de effectiviteit.

Hoe is de agenda tot stand gekomen? Besloten werd om een inventarisatie van kennishiaten te maken en een werkgroep werd opgericht. Richtlijnen werden uitgeplozen op suggesties voor onderzoek en aanbevelingen die gebaseerd waren op een laag niveau van bewijs. Daarnaast werden de leden van de vereniging en van 8 relevante patiëntenverenigingen geënquêteerd en gevraagd naar kennishiaten die zij in de dagelijkse praktijk ervaren. Op deze wijze ontstond een **longlist** van onzekerheden in klinische besluitvorming binnen de KNO. De **longlist** werd opgedeeld in 8 onderdelen van de KNO-heelkunde. Tijdens een conferentie, waar dokters, patiënten en onderzoekers in een gebalanceerde samenstelling aanwezig waren, werden de onderwerpen eerst per onderdeel en later over alle onderdelen heen geprioriteerd. De werkgroep ging aan het werk met de lijst geprioriteerde kennishiaten en verifieerde of er in de wereldliteratuur inderdaad onvoldoende bewijsmateriaal aanwezig was. Vervolgens werd een top 10 benoemd van uit te voeren klinische toegepast onderzoek. De KNO-wetenschapsagenda.

Tabel 1 Top tien onderwerpen voor klinisch onderzoek.

1. Research on personalised medicine: identification and characterisation of factors that are relevant for the individualisation in the treatment of patients with a squamous cell carcinoma of the head and neck.

2. Research on the long term effects of position therapy in the treatment of patients suffering from obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS).
3. What is the value of MRI-scanning in the follow-up of patients after cholesteatoma surgery? What is the most cost-effective schedule of scanning? What is its value in terms of cost-effectiveness in the work up of an asymmetrical sensorineural hearing loss to exclude a vestibular schwannoma?
4. What is the efficacy of functional sinus surgery as compared to for instance medication in patients suffering from chronic rhinosinusitis.
5. Research on the efficacy of septal surgery, surgery of the turbinate's and nasal valve.
6. How to diagnose laryngopharyngeal reflux and what is the role of proton pump inhibitors in its treatment?
7. Research on diagnosis and epidemiology of paediatric OSAS.
8. What are the specific indications for Mohs surgery and radiotherapy in patients suffering from skin cancer?
9. What is the efficacy of interventions for the treatment of specific categories of dizzy patients?
10. Research on the efficacy of continuous positive airway pressure (CPAP) as compared to combination therapy (surgery, mandibular repositioning apparatus (MRA) or position therapy) in patients suffering from moderate to severe OSAS.

Dat dit onderwerpen waren die echt relevant zijn, bleek wel uit het feit dat binnen een half jaar na het verschijnen van de agenda, 5 van de 8 subsidieaanvragen gebaseerd op onderwerpen van de agenda financiële steun van ZonMw hadden ontvangen. Een honoreringspercentage van slechts 10-15% is over het algemeen meer gebruikelijk. Indien de doelmatigheidsparafrafen van deze aanvragen bij elkaar worden opgeteld, zou in de toekomst een éénmalige investering van ZonMw van ruim 1,5 miljoen € een verlaging van de maatschappelijke kosten tot gevolg hebben van jaarlijks 53 miljoen €. Betere kwaliteit zorg voor minder geld. Bestaat dit echt? En hoe werkt dit dan?

#### 4. De Spiegel van de maatschappij

Om hierachter te komen bekijken we onderzoek in de spiegel van de maatschappij aan de hand van een budgetimpact analyse van de kwaliteitscyclus 'verwijderen van neus- en keelamandelen bij kinderen'. Dat gaat ongeveer zo:

Het verwijderen van neus- en/of keelamandelen bij kinderen is onderwerp van discussie. De internationale praktijkvariatie is groot.<sup>22</sup> Deels wordt dit verklaard uit (culturele) verschillen, zoals voorkeur voor antibiotica boven chirurgie, voorkeuren van patiënten en door het verschil in beschikbaarheid en toegankelijkheid van zorg. Daarnaast speelt de matige kwaliteit van de wetenschappelijke onderbouwing van de indicatiestelling voor deze ingrepen een belangrijke rol.<sup>23,24</sup> Voor kinderen met veel klachten zijn er goed onderbouwde indicaties.<sup>25</sup> Echter, voor kinderen met milde klachten is het de vraag wat een ingreep toevoegt aan een afwachtend beleid. In 2004 werden de resultaten gepubliceerd van een trial die deze vraag in de Nederlandse situatie had onderzocht.<sup>26</sup> Hieruit bleek dat een strategie van een afwachtend beleid leidde tot minder (neus-)keelamandel operaties bij kinderen, met vergelijkbare klinische uitkomsten. Dit heeft de KNO-vereniging ertoe gebracht om een multidisciplinaire, evidence-based richtlijn te ontwikkelen over dit onderwerp.<sup>27</sup> Implementatie bestond uit een landelijke discussiebijeenkomst, voordrachten tijdens de halfjaarlijkse KNO-vergadering en audits tijdens visitaties. Tijdens het richtlijn ontwikkelingsproces identificeerde de richtlijncommissie een belangrijk kennisiaat over de effectiviteit van het verwijderen van de neusamandel alléén. Daar was 140 jaar nadat de hooggeleerde Doyer voor het eerst de neusamandel in Leiden met de nagel van zijn rechter wijsvinger uit de neuskeelholte schraapte, nog geen informatie over. Een klinische trial over dit onderwerp in de Nederlandse situatie werd uitgevoerd.<sup>28</sup> Ook uit deze trial bleek dat een strategie van een afwachtend beleid leidde tot minder neusamandel operaties bij kinderen, bij

vergelijkbare uitkomsten. De eerder genoemde richtlijn werd herzien.

Bovenbeschreven proces is een voorbeeld van een kennis- en kwaliteitscyclus. Innovatief, wetenschappelijk werk initieert het maken van een richtlijn; de richtlijn wordt geïmplementeerd; tijdens het richtlijnontwikkelingsproces worden nieuwe kennisiaten geïdentificeerd; nieuw onderzoek wordt gedaan; de richtlijn wordt herzien. Deze kwaliteitscyclus van de KNO-vereniging heeft geleid tot een afname van het aantal ingrepen. Wij hebben berekend dat gemiddeld over de afgelopen 3 jaar, KNO Nederland jaarlijks 33% minder keelamandel operaties bij kinderen uitvoert en 39% minder operaties van de neusamandel.<sup>29</sup> Dit heeft tot gevolg dat per jaar ruim 4 miljoen € wordt bespaard in het gezondheidszorgbudget (kosten geassocieerd met een operatieve behandeling (in-/verkoopprijs). Vanuit het perspectief van de maatschappelijke kosten, waarbij ook rekening is gehouden met indirecte kosten, wordt een daling van ruim 8 miljoen € per jaar verwacht.<sup>22,30</sup>

10

Tabel 2 Besparingen in 2012-14 ten opzichte van 2009-11.

	Maatschappelijke kosten €/3 jr	Gezondheidszorg budget €/3 jr
neus-keelamandel operatie t.m. 10 jr	-6.914.376	-7.542.706,20
neusamandel operatie	-19.041.036	-5.469.810,30
<b>totaal</b>	<b>-25.955.412</b>	<b>-13.012.516,50</b>

Deze resultaten worden gehaald, dankzij een eenmalige investering voor het doen van het wetenschappelijk onderzoek (2 maal een ZonMw subsidie) en het maken en herzien van de richtlijn (EBRO-traject, financiering door de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten) van ongeveer 1.000.000 €. Een behoorlijke *return on investment*.

In het verlengde hiervan is het maatschappelijk interessant om de doelmatigheidsparagrafen van gehonoreerde subsidieaanvragen die zijn gebaseerd op de KNO-wetenschapsagenda te analyseren. Hieruit blijkt dat er mogelijk 30% minder MRI-scans worden gemaakt ter uitsluiting van een tumor in de brughoek, 6.000 operaties minder aan de neusbijholten worden uitgevoerd, alsmede 3.000 minder neustussenschot operaties en 750 minder ooperaties ter uitsluiting van restant ontsteking na een eerdere operatie. Daarbij kunnen meer dan 86.000 patiënten die lijden aan het zogenaamde obstructieve slaapapneu syndroom een significante en klinisch relevante winst behalen in hun kwaliteit van leven. Zoals ik al eerder voorrekende, zou dit alles gepaard gaan met een daling van de hieraan gerelateerde kosten van ongeveer 53 miljoen € per jaar, na een incidentele investering in onderzoek van iets meer dan 1,5 miljoen € aan subsidiegeld.<sup>31</sup>

## 5. De spiegel van de toekomst

Onderzoekers zijn graag optimistisch over het belang en de impact van hun onderzoek, zowel ten aanzien van kwaliteit als de eventueel te behalen financiële voordelen door kostenreductie. Mogelijk overdrijven zij soms het maatschappelijk belang. Daarnaast kun je de vraag stellen: wordt de zorg altijd goedkoper na het toepassen van de resultaten van klinisch onderzoek? Nee natuurlijk niet. Zo is in 2013 een studie verschenen die het percutaan, transarterieel stenten van de coronair arteriën van het hart vergeleek met het middels open hartchirurgie aanleggen van omleidingen van de coronair arteriën bij patiënten met hartvaatlijden. Geconcludeerd werd dat er meer open hartchirurgie zou moeten plaatsvinden. En dat is natuurlijk duurder.<sup>32</sup>

Om het netto-effect eens goed te bekijken heeft ZonMw een rapport uitgebracht waarin wordt gesteld dat uit analyse van hun doelmatigheidsprogramma blijkt dat iedere € éénmalige subsidie die wordt geïnvesteerd in onderzoek, tot een structurele kostenreductie van jaarlijks 3-8 € leidt.<sup>33</sup> Ook onze analyse

Tabel 3 Gehonoreerde subsidieaanvragen, geschatte effecten op de gezondheidszorg, evenals op vermindering van kosten.

	grant in €	estimated social benefits in €	health outcomes	return investment in €
functional endoscopic sinus surgery	396.516	8.000.000	6.000 operations less	
sleep position training	250.000	35.000.000	86.400 patients increase from 2,4 to 7,8 in QL (FOSQ)	
CE of asymmetrical hearing loss	226.327	5.300.000	30% reduction in MRI-scans (11.000 scans)	
cholesteatoma surgery	210.000	1.500.000	750 operations less	
septoplasty	385.119	9.000.000	3.000 operations less	
subtotal	1.467.962	53.000.000		
research agenda	82.525			
<b>total</b>	<b>1.550.487</b>	<b>53.000.000</b>		<b>51.449.513</b>

van de kwaliteitscyclus ‘verwijderen neus- en keelamandelen bij kinderen’ toont aan dat het inrichten van een kwaliteitscyclus, gebaseerd op nieuwe, wetenschappelijke onderbouwde inzichten kan leiden tot forse besparingen op het macrobudget zorg in een verhouding van 1 incidentele € subsidie voor onderzoek, leidt structureel, jaarlijks tot 4 € minder aan kosten.

Meneer de rector, dames en heren,

De heilige graal is binnen bereik: **innovatief evaluatieonderzoek zorgt voor een steeds betere kwaliteit van zorg, tegen een lagere prijs**. Investeren op grote schaal in evaluatieonderzoek lijkt dan ook een *no-brainer* om maar eens in het jargon te blijven. Is het vliegwiel eenmaal aan 't draaien, dan lijkt er geen einde te komen aan betere zorg voor minder geld. Het heeft iets weg van een *perpetuum mobile*. Maar helaas, zoals eenieder van u weet, bestaat die niet. De praktijk blijkt weer eens spelbreker. Want zoals in het *perpetuum mobile* model geen rekening is gehouden met wrijving, zo is er in ons ‘vliegwiel model’ geen rekening gehouden met het verschil in financiering tussen onderzoek en zorg. Je zou kunnen zeggen dat dit de wrijving is in het vliegwiel ‘betere zorg voor minder geld’.

Hoe zit dat dan?

De investeringen in zorgevaluatieonderzoek en de opbrengsten daarvan zijn beide onderdeel van wat wij de zogenaamde collectieve middelen noemen. De subsidies voor onderzoek komen voor het grootste deel van de overheid. De hierop volgende vermindering van kosten moet echter worden gerealiseerd in het zorgbudget, dat wordt beheerd door de zorgverzekeraars. Gelukkig lijkt ook bij hen sprake van bewustwording. Na een aanvankelijk kritisch geluid, zoals “...premiegeld is niet bedoeld voor onderzoek...”, hebben de gezamenlijke verzekeraars inmiddels toegezegd als co-financier op te treden van zorgevaluatieonderzoek dat is ontwikkeld door de Federatie Medisch Specialisten (FMS) in het project ‘Selectie effectieve en eliminatie niet-effectieve zorg’. Voor een tweede project dat is ontwikkeld, *Leading the change*, is door zorgverzekeraars nog veel meer geld toegezegd. Hoe moeten we in de toekomst hier nu mee nu verder?

Daarop is het volgende bedacht. Een deel van de besparingen, de zogenaamde *shared savings*, die worden gerealiseerd na implementatie van de onderzoeksresultaten, zouden moeten terugvloeien naar nieuw uit te voeren evaluatieonderzoek via

bijvoorbeeld een daarvoor opgericht fonds. Vervolgens worden onderzoeksvoorstellen op relevantie geprioriteerd door dokters met hun patiënten. Op basis van deze prioritering kunnen subsidieaanvragen worden ingediend bij dit fonds. De kwaliteit van de aanvraag zal dan beoordeeld worden door een onafhankelijke partij als bijvoorbeeld ZonMw. In het rapport ‘Strategische verkenning *shared savings*’ van ZonMw, wordt een aantal scenario’s geschetst volgens welke (een deel van) deze besparingen kunnen worden ingezet voor nieuw onderzoek.<sup>34</sup> Indien wij op deze manier met elkaar aan het werk gaan, zal het vliegwieltje van zorgevaluatieonderzoek, betere kwaliteit van zorg voor minder geld aan massa winnen en een grote impact hebben op de kwaliteit en betaalbaarheid van onze zorg. We zullen dan ook niet meer spreken over het doen van zorgevaluatieonderzoek, maar over evaluatie van zorg, als vanzelfsprekend en onlosmakelijk onderdeel van het leveren van zorg. Het is dan ook steeds logischer dat de investering uit premiegelden komt.

De eerlijkheid gebied te zeggen dat dit niet zonder slag of stoot zal gaan. De ziekenhuizen die hun investeringen en financiering op groei hebben gebaseerd krijgen de komende jaren mogelijk te maken met krimp. Zoals ik u al voorrekende, zal de implementatie van de onderzoeksresultaten uit de KNO-wetenschapsagenda in het meest extreme geval leiden tot ongeveer 10.000 minder KNO-operaties per jaar. Een aantal andere wetenschappelijke verenigingen heeft inmiddels hun agenda’s ook klaar. Het is niet onwaarschijnlijk dat ook die zullen leiden tot een scherper indicatiestelling voor interventies. Dit leidt over het algemeen tot minder ingrepen. Meer wetenschappelijke verenigingen zullen volgen. In de ziekenhuizen zal uiteindelijk minder worden geopereerd. Om de ziekenhuizen de mogelijkheid te geven de resultaten van zorgevaluatieonderzoek te kunnen implementeren en financieel gezond te blijven, zullen zorgverzekeraars ook aan hen een deel van de *shared savings* moeten gunnen om de krimp te kunnen financieren en hun organisatie aan te passen. Meerjarige afspraken tussen

ziekenhuizen en verzekeraars lijken hierbij een voorwaarde. Of het aantal dokters minder zal worden is de vraag. Minder opereren betekent meer tijd nemen voor informeren van mensen, bijvoorbeeld waarom nu voor hen die operatie geen optie is. Zij zullen waarschijnlijk ook vaker de specialist bezoeken voor begeleiding en conservatieve therapie. Kortom er zal meer kijken en luistergeld komen en minder geld voor operaties.

Na de invoering van de zorgverzekeringswet lijkt deze zo langzamerhand uitontwikkeld. De nieuwe impuls om ons stelsel toegankelijk, betaalbaar en kwalitatief aan de top te houden zal inhoudelijk moeten zijn. **Evaluatie van zorg als onderdeel van de zorg is hiervan de kern.** Hierbij is het van belang dat er voldoende patiënten meewerken aan zorgevaluaties. Het huidige onderscheid in de gezondheidszorg tussen onderzoek en patiëntenzorg moet daarom opnieuw tegen het licht worden gehouden. Een groep medisch ethici van de gerenommeerde *Johns Hopkins University school of Medicine* uit het Amerikaanse Baltimore bracht recent naar voren dat de scheidslijn tussen patiëntenzorg en onderzoek zal moeten verdwijnen.<sup>35</sup> Mensen die in het ziekenhuis komen, moeten begrijpen dat zij veel meer dan nu zullen participeren in onderzoek gericht op de evaluatie van zorg, aldus deze ethici. Alleen dan kunnen artsen hun kennis verder vergroten, patiënten nog beter behandelen en kosten besparen. Hier zitten nogal wat ethische aspecten aan. Echter, ons zorgstelsel is een nagenoeg gesloten systeem, gebaseerd op solidariteit. Dus ook solidariteit in het participeren in onderzoek en delen in de kwaliteitsverbetering door de resultaten hiervan. Dit maakt overigens nog duidelijker dat (vertegenwoordigers van) patiënten moeten meedoen met het prioriteren van onderzoeksvragen. In het belang van de houdbaarheid van ons zorgstelsel is het goed om deze discussie te starten.

Dames en heren,

De afgelopen 45 minuten heb ik getracht u het spiegelbeeld te schetsen van klinisch wetenschappelijk onderzoek, gericht op

de KNO, zoals dat eruit ziet in het spiegelpaleis van de geschiedenis, de KNO-heelkunde, de patiënt, de maatschappij en de toekomst. Ik heb u meegevoerd van dokters die zichzelf vragen stellen, via de zoektocht naar kwalitatief goed bewijsmateriaal om toe te passen op de individuele patiënt, naar evaluatieonderzoek, leidend via evaluatie van zorg en verandering van financiering van onderzoek, tot verandering van de organisatie van zorg. Allemaal zaken die in eerste aanleg niet zoveel met elkaar te maken lijken te hebben. De verbinding zit in het uitvoeren **relevant, kwalitatief goed onderzoek dat zal leiden tot verbetering van de zorg.**

Zoals u gemerkt hebt ben ik al jaren gefascineerd door deze materie en zal ik mij de komende jaren inspannen om hieraan verder bij te dragen. Ik sluit mij aan bij wat de *Eagles* al zongen: “*You can check out any time you like, but you can never leave*” (*Hotel California*).

## 6. Dankwoord

Mijnheer de Rector, zeer gewaardeerde toehoorders. Graag sluit ik mijn rede af met een dankwoord.

Het College van bestuur van de Universiteit Leiden en de Raad van Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum ben ik dankbaar voor het in mij gestelde vertrouwen.

Mijn voorgangers Jan Grote, Johan Frijns en Gertjan Fleuren dank ik voor hun leiderschap. Het is een voorrecht dat ik op jullie schouders mag staan.

Veel dank ben ik verschuldigd aan de staf, assistenten en medewerkers van de afdeling KNO van het LUMC. Een groep hardwerkende mensen met veel capaciteiten en een groot hart voor de patiënt. Ik ben hartelijk door jullie ontvangen en voel mij verzeild in een warm bad. Samen gaan we mooie en vooral nuttige dingen doen. Ik ben trots op jullie.

Op mijn tocht door de KNO-heelkunde, die voor mij in 1987 in Utrecht begon, hebben vele collega's en vrienden een belangrijke rol gespeeld. Ik kan hier niet iedereen noemen. Maar ik wil eenieder van jullie hartelijk danken voor de inspiratie, de steun en voor het vele plezier dat we samen gehad hebben. In het bijzonder wil ik mijn opleider en promotor, de hooggeleerde Bert Huizing danken. Ook hij startte zijn carrière in Leiden. Postuum dank ik de hooggeleerde Frans Albers. Een van de grootste talenten in de KNO die we in Nederland veel te kort gehad hebben. Hendrik Verschuur, Martin Offringa, kinderarts en *champions league* onderzoeker in Toronto en Kim Ah-See ENT-consultant te Aberdeen dank ik voor de leerzame en plezierige wijze waarop we 14 jaar lang de workshop *Evidence-Based Medicine* in de KNO hebben georganiseerd. Eind jaren '90 van de vorige eeuw als rebelse beweging vanuit schuilkerken begonnen. Dat waren nog eens tijden! Het heeft mijn professionele leven gevormd. De leden van het bestuur van de KNO-vereniging, respectievelijk onder voorzitterschap van Kees Brenkman, René Leemans en Eric Theunissen, dank ik voor de mogelijkheden die ik heb gekregen om als bestuurslid de gedachten over strategie en wetenschap ook tot wasdom te laten komen. Ik hoor de penningmeesters nog kreunen. Teus van Barneveld dank ik voor de hulp bij het ontwikkelen van de KNO-wetenschapsagenda. Wat ben jij met je team toch veel waard voor de Federatie Medisch Specialisten. Mijn maatschap uit Apeldoorn te weten, Folkert Buis, Jan Antvelink, Paul Runding, Tjasse bruintjes, Raphael Hemler en Kees Langenhuijsen dank ik voor de steun en ruimte die ik gekregen heb om mij te ontwikkelen. Het is een maatschap zoals die hoort te zijn. Jullie staan hier ook.

Studenten, assistenten en promovendi, jullie zijn de toekomst. Het is mijn wens dat ik velen van jullie kan inspireren de goede dingen te doen, hard te werken, je persoonlijk te ontwikkelen en plezier te hebben onderweg. Dat laatste, heb ik gemerkt, hebben jullie overigens al snel onder de knie. En terecht. Het is de beste garantie voor een gelukkig heden en een mooie toekomst.

Mijn laatste woorden van dank zijn voor mijn familie. Niet iedereen heeft het voorrecht zijn ouders en schoonouders in goede gezondheid op de voorste bank te zien glunderen. Ik ben jullie veel dank verschuldigd voor de onvoorwaardelijke steun, jullie inspiratie en enthousiasme.

Toen ik voor het eerst melding maakte aan mijn zonen Joris, David en Tobias dat ik misschien wel hoogleraar zou worden, was de eerste reactie: papa, leraar zijn is niet cool. Aan mij de taak om aan jullie te laten zien dat hoogleraar zijn wel cool is. Wat heb ik met jullie toch een rijk bestaan.

Lieve Sarah. Het feit dat ik regelmatig een handvol voedings-supplementen slik, die mij door jou in volle overtuiging liefdevol worden aangereikt, terwijl er voor de werkzaamheid nauwelijks *evidence* is, beschouw ik als een terugkerende liefdesverklaring van mij aan jou. Jij bent voor mij een anker. Regelmatig kritisch, maar altijd constructief, ben je mijn coach, maatje en nog veel meer. Weten dat jij aan mijn zijde staat, is de belangrijkste voorwaarde voor het slagen van mijn plannen. Heel veel dank.

Mijnheer de rector, dames en heren, tot slot dank ik u allen voor uw aandacht,

Ik heb gezegd.

## Literatuur

1. Else Borst-Eilers, Geneeskunde op recept, oratie UvA, 11 februari, 1993.
2. Medical Research Council. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. *BMJ* 1948; II: 373-5.
3. Guyatt GH, Evidence-Based Medicine working group. Evidence-Based Medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA*. 1992; 268: 2420-5.
4. Godlee F, Milestones on the long road to knowledge. *BMJ* 2007; 334 (Suppl 1): s2.
5. Maran AG, Molony NC, Armstrong MW, Ah-See, KW, *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 22 (2): 152-7, 1997 Apr.
6. Sharp S, Harvey RJ, Burton MJ, *Otolaryngology - Head and Neck surgery* 2007;137: S61-S65.
7. Ah-See KW, Molony NC, Clinical trials in ENT: How good are they. *JLO*, 1998; 112(5):4 60-3.
8. Tricoci P, Allen JM, Kramer JM et al., Scientific evidence underlying the ACC/AHA clinical practice guidelines. *JAMA*, 2009; 301(8): 831-841.
9. Kelly G, Leeds, UK (personal communication Mr. Ah-See K).
10. Van Buchem FL, Dunk JH, Van 't Hof MA, Therapy of acute otitis media: myringotomy, antibiotics, or neither? A double-blind study in children. *Lancet*. 1981 Oct 24; 2(8252): 883-7.
11. Chalmers I, Bracken MB, Djulbegovic B, Garattini S, Grant J, Gülmezoglu AM et al., How to increase value and reduce waste when research priorities are set. *Lancet* 2014; 383: 156-65.
12. Ioannidis JP, Greenland S, Hlatky MA, Khoury MJ, Macleod MR, Moher D et al., Increasing value and reducing waste in research design, conduct, and analysis. *Lancet* 2014; 383: 166-75.
13. Al-Shahi Salman R, Beller E, Kagan J, Hemminki E, Phillips RS, Savulescu J et al., Increasing value and reducing waste in biomedical research regulation and management. *Lancet* 2014; 383: 176-85.
14. Chan AW, Song F, Vickers A, Jefferson T, Dickersin K, Gøtzsche PC et al., Increasing value and reducing waste: addressing inaccessible research. *Lancet* 2014; 383: 257-66.
15. Glasziou P, Altman DG, Bossuyt P, Boutron I, Clarke M, Julious S et al., Reducing waste from incomplete or unusable reports of biomedical research. *Lancet* 2014; 383: 267-76.
16. Macleod MR, Michie S, Roberts I, Dirnagl U, Chalmers I, Ioannidis JP et al., Biomedical research: increasing value, reducing waste. *Lancet* 2014; 383: 101-4
17. Van der Bom JG, Waar is de beste dokter? Oratie, Universiteit Leiden, 23 januari, 2015.
18. McNeish J, Gardner JP, Wainger BJ, Woolf CJ, Eggen K, From Dish to Bedside: Lessons Learned While Translating Findings from a Stem Cell Model of Disease to a Clinical Trial. *Cell Stem Cell* 2015; 17: 8-10.
19. Chalmers I, Glasziou P, Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. *Lancet* 2009; 374: 86-89.
20. Chalmers I, Atkinson P, Fenton M, Firkins L, Crowe S, Cowan K, Tackling treatment uncertainties together: the evolution of the James Lind Initiative, 2003-2013. *J R Soc Med*. 2013; 106(12): 482-91.
21. Van Benthem PPG, Van Barneveld TA, De KNO-wetenschapsagenda, NvKNO, 2013.
22. Buskens W, Van Staaij B, Van den Akker E, Hoes AW, Schilder AG, Adenotonsillectomy or afwachtend beleid in patients with mild to moderate symptoms of throat infections or adenotonsillar hypertrophy: a randomized comparison of costs and effects. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007; 133: 1083-8.
23. Van den Aardweg MTA, Schilder AGM, Herkert E, Boonacker CW, Rovers MM, Adenoidectomy for otitis media in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD007810. DOI: 10.1002/14651858.CD007810.pub2.
24. Van Staaij BK, Van den Akker EH, Van der Heijden GJ, Schilder AG, Hoes AW, Adenotonsillectomy for upper



respiratory infections: evidence based?. Arch Dis Child. 2005 Jan; 90(1): 19-25.

- 16
25. Paradise JL, Bluestone CD, Ruth MD, Colborn DK, Bernard BS, Taylor FH et al., Efficacy of tonsillectomy for recurrent throat infection in severely affected children. N Engl J Med. 1984; 310: 675-83.
  26. Van Staaij BK, Van den Akker EH, Rovers MM, Hordijk GJ, Hoes AW, Schilder AG, Effectiveness of adenotonsillectomy in children with mild symptoms of throat infections or adenotonsillar hypertrophy: open, randomised controlled trial. BMJ. 2004; 329: 7467: 651.
  27. Richtlijn Ziekten van Adenoïd en Tonsillen in de tweede lijn (2007). www.kwaliteitskoepel.nl.
  28. Van den Aardweg MT, Boonacker CW, Rovers MM, Hoes AW, Schilder AG, Effectiveness of adenoïdectomy in children with recurrent upper respiratory tract infections: open randomised controlled trial. BMJ 2011; 343: 5154.
  29. Van Benthem PPG, Van Barneveld TA, De kwaliteitscyclus 'verwijderen van de neusamandel en/of de keelamandelen bij kinderen'; gevolgen voor aantallen, gezondheidszorg budget en maatschappelijke kosten. (will be submitted to NTvG)
  30. Boonacker CW, Van den Aardweg MT, Broos PH, Hoes AW, Schilder AG, Rovers MM, Immediate adenoïdectomy vs initial watchful waiting strategy in children with recurrent upper respiratory tract infections: an economic evaluation. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2013; 139: 129-33.
  31. Van Benthem PPG, Van Barneveld TA, Increasing value, reducing waste: the Dutch Ear, Nose and Throat research agenda. (submitted to the Lancet)
  32. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP et al., Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60141-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60141-5). *The Lancet*, 2013; 381; 9867: 629-638.
  33. Kostenbesparingen door onderzoek en innovatie in de zorg, ZonMw, 2013.
  34. Strategische verkenning shared savings, ZonMw, sept 2013.
  35. Mildred Z. Solomon and Ann C. Bonham, "Ethical Oversight of Research on Patient Care," Ethical Oversight of Learning Health Care Systems, Hastings Center Report Special Report 2013; 43;1: S2-S3.

## PROF.DR. PETER PAUL G. VAN BENTHEM



- 1980-1987 Studie geneeskunde Erasmus Universiteit Rotterdam
- 1987-1992 Opleiding tot KNO-arts Academisch Ziekenhuis Utrecht
- 1992 Proefschrift '*histophysiological studies of the inner ear with emphasis on endolymphatic hydrops*'
- 1993-1997 Parttime staflid Universitair Medisch Centrum Utrecht
- 2002-2003 Voorzitter medische staf, Gelre ziekenhuizen, Apeldoorn,
- 2007-2012 Bestuurslid Nederlandse vereniging voor Keel-Neus- Oorheelkunde en Heelkunde van het Hoofd-Halsgebied (portefeuille strategie en wetenschap).
- 1993-2015 Lid maatschap KNO-artsen, Gelre Ziekenhuizen, Apeldoorn (voorzitter en opleider)
- 2015-heden Hoogleraar Keel-, Neus- en Oorheelkunde Universiteit Leiden en hoofd van de afdeling KNO van het Leids Universitair Medisch Centrum

Peter Paul van Benthem studeerde geneeskunde aan de Erasmus Universiteit Rotterdam. Delen van zijn studie heeft hij doorlopen aan de Yale University, Université de Grenoble en de University of Cambridge. Na zijn studie heeft hij zijn opleiding tot KNO-arts gevolgd aan het toenmalige Academisch Ziekenhuis Utrecht. Tijdens zijn opleiding heeft hij wetenschappelijk werk verricht aan een dierproefmodel voor de ziekte van Menière. Hierop is hij gepromoveerd. Vervolgens is hij toegetreden tot de maatschap KNO-artsen in Apeldoorn. In combinatie met een parttime aanstelling aan het UMCU, heeft hij zich verdiept in de halschirurgie, vooral gericht op operaties aan de glandula parotis. Dit werd gecombineerd met anatomisch onderzoek naar het verloop van de nervus facialis in de glandula parotis, evenals onderzoek naar diagnostiek en chirurgie van afwijkingen in de glandula parotis. Vanaf het begin van de jaren '90 is hij geboeid door de *evidence-based medicine* en was mede-initiator van de workshop '*Evidence-based medicine* in de KNO'. De laatste jaren heeft hij zich vooral ingezet voor zorg en wetenschappelijk onderzoek van de duizelige patiënt. In het bijzonder patiënten die lijden aan de ziekte van Menière. Hij gaf leiding aan het tot stand komen van de landelijke KNO-wetenschapsagenda, die samen met patiëntenverenigingen is ontwikkeld. Hiervoor ontving hij de erepenning van de Nederlandse vereniging voor Keel-Neus-Oorheelkunde en heelkunde van het Hoofd-Halsgebied. Hij is onder andere lid van de 'Stuurgroep Zorgevaluatie' van de Federatie van Medisch Specialisten, van de programmacommissie 'Kwaliteit van Zorg' van ZonMw en van het regionaal tuchtcollege te Zwolle.



Universiteit  
Leiden