

De evidence arena – een multilevelperspectief

André Knottnerus

De interactie tussen wetenschap, praktijk en beleid heeft, juist waar kennis een verschil kan maken, veel trekken van een arena. In deze evidence arena spelen niet alleen kennis en bewijsvoering, maar ook actoren en belangen een rol. Scheidend hoogleraar Knottnerus illustreert dit aan de hand van thema's uit zijn 'kennispraktijk': omgaan met kennis en onzekerheid, vertrouwen en onafhankelijkheid, keuzes rond de verwerving van nieuwe kennis, traagheid in het inbouwen daarvan in de zorg en de discussie rond het begrip 'evidencebased'.

In de evidence arena moet de wetenschap een brede blik hebben en verantwoordelijkheid nemen op verschillende niveaus: haar ambacht, de praktijk, het beleid en de maatschappij.

Vruchtbare interactie tussen wetenschap en huisartsgeneeskunde is cruciaal voor goede gezondheidszorg. Daar hoort bij dat we een scherp oog hebben voor de spanningsvelden die inherent zijn aan de huisartsgeneeskundige wetenschap, bijvoorbeeld tussen de integrale benadering van de huisarts enerzijds en de gereduceerde optiek van de onderzoeker anderzijds. Dertig jaar nadat ik hiervoor aandacht vroeg, is de interactie tussen wetenschap en praktijk nog intensiever geworden en zijn de spanningsvelden niet minder voelbaar.¹ Je kunt zeggen dat de weg van kennis naar vooruitgang, juist waar kennis een verschil kan maken, trekken heeft van een strijdtoneel, een arena. Een *evidence arena* waarin, naast kennis en bewijsvoering, actoren en belangen een rol spelen.



De interactie tussen wetenschap, praktijk en beleid is te zien als een evidence arena.

Foto: Hollandse Hoogte

DE KERN

- De interactie tussen wetenschap, praktijk en beleid is te zien als een evidence arena waarin niet alleen kennis en bewijsvoering, maar ook actoren en belangen een rol spelen.
- In de evidence arena gaat het om kennis en onzekerheid, vertrouwen en onafhankelijkheid, keuzes bij de verwerking van nieuwe kennis, traagheid in de zorginnovatie en discussies rond het begrip 'evidencebased'.
- De wetenschap moet in deze arena verantwoordelijkheid nemen op verschillende niveaus, te weten: haar ambacht, de praktijk, het beleid en de maatschappij.

Aan de hand van diverse thema's waarmee ik in mijn 'kennispraktijk' te maken kreeg, bespreek ik wat er zoal in die arena speelt en hoe de wetenschap haar rol daarin richting praktijk en samenleving kan waarmaken.

KENNIS, EMOTIES EN ONZEKERHEID

Oxford Dictionaries definieert het woord van het jaar 2016, *post-truth*, als volgt:

*'... relating to or denoting circumstances in which objective facts are less influential in shaping public opinion than appeals to emotion and personal belief.'*²

Voor huisartsen was dat geen nieuws, want zij zijn er allang mee vertrouwd dat, ook in het kader van *evidence-informed* besluitvorming, emoties en persoonlijke voorkeuren de balans kunnen doen doorslaan.³ Zo zullen op grond van dezelfde evidence over de voors en tegens van prostaatoperatie sommigen die ingreep wél willen ondergaan en anderen niet.^{4,5} Ook kennisgebrek en onzekerheid spelen een belangrijke rol. Want veel mensen, al dan niet hoogopgeleid, beschikken niet over de minimaal noodzakelijke kennis over belangrijke gezondheidsrisico's en aandoeningen.⁶ Betrouwbare adviseurs, zoals huisartsen, zijn dan belangrijk. Dat geldt te meer als zich onbetrouwbare raadgevers opdringen. Denk bijvoorbeeld aan degenen die de belangrijke bijdrage van zuigelingenvaccinatie aan de volksgezondheid ontkennen.⁷ Volgens internationale schattingen behoort minder dan 2% van alle ouders hiertoe, maar deze groep zendt wel stevige boodschappen uit over onbewezen angstaanjagende bijwerkingen naar de veel grotere groep (zo'n 20 tot 50%) die met vragen zit.^{8,9} Juist in zo'n arena vol twijfel kunnen huisartsen vanuit hun vertrouwenspositie houvast bieden.

VERTROUWEN EN ONAFHANKELIJKHEID

Daarbij helpt het als mensen een algemeen vertrouwen hebben in de gezondheidszorg en de wetenschap. Daarmee is het gelukkig beter gesteld dan vaak gedacht. Men heeft een stuk

meer vertrouwen in verpleegkundigen, artsen en wetenschappers dan in bijvoorbeeld journalisten, bedrijven en politici.^{10,11} Specifiek voor vaccinaties blijkt dat de meeste mensen veel meer vertrouwen hebben in de wetenschap dan in informatie van de media en van andere burgers op internet.¹² Gezondheidsdeskundigen hebben dus een grote verantwoordelijkheid. Maar bij (vermoeden van) beïnvloeding en belangenverstrengeling keldert het publiek vertrouwen, zeker als commerciële belangen in beeld komen. Sommige actoren hebben daarin een lange weg te gaan. Zo nodigde een grote farmaceutische firma mij enkele jaren geleden uit voor een beraad over toekomstige vaccinbehoeften. Toen ik uitleg vroeg over de onafhankelijkheid en transparantie van dat beraad liet men weten dat onafhankelijkheid gegarandeerd was omdat de Chatham House Rule gold (geen koppeling van uitspraken aan personen) en er geen notulen gemaakt zouden worden. Het begrip onafhankelijkheid werd niet eens begrepen!

Ook politici hebben soms moeite met onafhankelijke kennisinbreng. Toen de Gezondheidsraad in 2003 vlak voor een belangrijk overleg van de Kamercommissie over het rookverbod in de horeca de risico's van meer roken op een rij zette, verweeten enkele 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. Als essentiële kennis politiek niet welkom is, is onafhankelijke wetenschappelijke advisering extra cruciaal.

EVIDENCE BASE EN EVIDENCE CHASE

In de *evidence arena* gaat het behalve om het goed benutten van beschikbare kennis ook om het verwerven van kennis die er nog niet is. Onze *evidence base* kan immers slechts blijven floreren door een krachtige *evidence chase*.¹³ Daarom is de Nationale Onderzoeksagenda Huisartsgeneeskunde ook zo belangrijk.^{14,15} Het is mooi dat daarvoor in 2018 extra middelen beschikbaar zijn gekomen via het Onderhandelaarsakkoord Huisartsenzorg. Daarmee kan ook *research-agenda bias* worden tegengegaan: het achterblijven van onderzoek dat zonder publieke middelen nauwelijks of niet financieerbaar is.¹⁶ Denk aan alledaagse kwalen, preventie en positieve gezondheid.¹⁷ En aan het verantwoord staken van geneesmiddelen, waarvoor – anders dan voor het introduceren van nieuwe geneesmiddelen – private onderzoeksfinanciering ontbreekt. Trials gericht op het afbouwen van geneesmiddelen bij ouderen zijn dan ook nog steeds witte raven.^{18,19}

Naast het initiëren van belangrijk nieuw onderzoek moeten we ook *research waste* tegengaan. Bijvoorbeeld patiënt- en infrastructuurbelastend onderzoek naar 'me too'-geneesmiddelen, die niet gericht zijn op klinische meerwaarde maar vooral op het meedingen in een aantrekkelijke markt.²⁰

COMPLEXITEIT EN MOZAÏEKSTUKJES

Een andere arenakwestie is dat sommige vraagstukken te complex zijn om geheel in termen van bewezen kennis te kunnen worden gevat.

Neem onvoldoende verklaarde klachten, een *wicked problem* in de huisartsgeneeskunde.²¹ Om zulke complexe problemen zinvol te kunnen onderzoeken, moeten deze eerst worden ontleed in mozaïekstukjes, zoals de vraag: is onverklaarde moeheid een indicatie voor routine laboratoriumonderzoek? In de jaren tachtig vonden wij bij patiënten met deze klacht geen andere uitslagen dan bij een controlegroep zonder moeheid of vergelijkbare klachten.^{22,23} Niet minder belangrijk was dat bij de meeste patiënten ook na een jaar geen verklarende diagnose was gesteld. Bij anderen was het diagnosepalet juist gevarieerd en complex.²⁴ Ruim twintig jaar later rapporteerden collega-onderzoekers vergelijkbare bevindingen.²⁵ En nog steeds hebben we onvoldoende grip op dit type klachten. Daarom scoren ze hoog in de Nationale Onderzoeksagenda Huisartsgeneeskunde. We zullen daarbij naar meer precisie moeten, in het kader van *personalised diagnostics and care*, zonder het totaalplaatje van de persoon uit het oog te verliezen.²⁶ Geen simpele opgave, maar een die helemaal past bij de huisartsgeneeskundige kernwaarde persoonsgerichte zorg.²⁷ Tegelijkertijd blijft, zeker bij dit type klachten, in aanvulling op nieuw verworven kennis het klinisch oordeel een belangrijke rol blijven spelen.^{28,29}

TRAAGHEID EN VERKOKERING

Naast de complexiteit van veel huisartsgeneeskundig onderzoek levert ook de lange duur ervan de nodige uitdagingen op. De dagelijkse praktijk kan er immers niet altijd op wachten. Het is dan mooi als onderzoek en praktijkinnovatie gelijk oplopen. Dat was de kern van het begin jaren negentig geïnitieerde transmurale zorgprogramma ‘Gezamenlijk consult van huisarts en specialist in de eerste lijn’.^{30,31} Gezien de hoge prevalentie van problemen van het bewegingsapparaat werd begonnen met het gezamenlijk consult huisarts-orthopeed. Het resultaat van de daarop gerichte *randomised controlled trial* (RCT), een destijds nog nauwelijks gebruikte onderzoeksvorm in zorginnovatieprojecten, was indrukwekkend. Zonder verlies van zorgkwaliteit en met betere gezondheidsuitkomsten werd het aantal verwijzingen naar het ziekenhuis gehalveerd.³² Deze innovatie kreeg brede navolging vanuit diverse specialismen. Maar een belangrijk arenaprobleem was dat de infrastructuur telkens wegviel na afronding van een promotie-onderzoek, bij gebrek aan een reguliere financieringsbasis. Pas de laatste jaren raakt deze innovatie in de zorg ingebed. Intussen hebben echter talloze onnodige verwijzingen plaatsgevonden en zijn evenzovele patiënten meer belast dan nodig was. Kortom, we moeten toe naar snellere implementatie van effectieve innovaties en naar het doorbreken van verkokerde financiering. Daarvoor is een *multilevel* inspanning nodig: professionals moeten goed innovatie-onderzoek doen, zorgorganisaties moeten daarin investeren, en overheid en verzekeraars moeten zorgen voor innovatiebevorderende financieringsmodellen.

DISCUSSIE OVER EVIDENCE-BASED

De *evidence arena* is ook een plek waar discussie is over het

concept evidencebased zelf, al sinds het werd geïntroduceerd. Dat is goed, want als invloedrijke concepten heilige huisjes worden gaat het mis, ook in de wetenschap. Maar niet alle commentaren zijn even scherp. Zo menen sommigen dat *evidence-based medicine* (EBM) zich alleen baseert op RCT's en geen oog heeft voor de klinische realiteit en het individu. EBM biedt echter ruimte aan een veelheid van methoden en is juist sterk betrokken op de praktijk.³³ Niet voor niets is EBM in 1996 gedefinieerd als ‘*the conscientious, explicit, and judicious use of current best evidence in making decisions about the care of individual patients*’, in 1997 aangevuld met het concept *medicine-based evidence*: ‘*studies that include, not ignore, clinical reality*’.^{34,35} In EBM-context zagen we in de afgelopen decennia ook een aanzienlijke vooruitgang op het gebied van observationeel, diagnostisch en kwalitatief onderzoek.³⁶⁻⁴²

Maar er is zeker behoefte aan verbetering. Denk aan het probleem dat patiënten met multimorbiditeit nog te vaak worden uitgesloten van klinisch onderzoek. Of aan de noodzaak om contextuele factoren beter mee te nemen in het begrip ‘evidence’.⁴³ Ook moeten we beter leren omgaan met ‘intermediaire’ uitkomstmaten. Belangrijke vragen daarbij zijn bijvoorbeeld: mag je, als je aangetoond hebt dat vaccinatie tegen griep werkt, nog eens een zeer groot aantal personen een placebo geven om te toetsen of zonder vaccinatie meer mensen aan griep overlijden?^{44,45} En had de overheid, wetende dat HPV-vaccinatie voorstadia van baarmoederhalskanker voorkómt, het vaccin pas moeten aanbieden na tientallen jaren afgewacht te hebben of in controlegroepen meer kanker optreedt?⁴⁶ En is zo'n langlopende RCT haalbaar, gegeven de maatschappelijke en wetenschappelijke dynamiek en doorlopende innovatie?

Tegelijkertijd moeten we voorkomen dat, onder belangen- en druk, nieuwe interventies ten onrechte of prematuur worden ingevoerd. Een al besproken, niet EBM-specifiek verbeterpunt in dit verband is het tegengaan van *research waste* op terreinen waar veel sponsorbelangen liggen, met daartegenover het juist bevorderen van *evidence input* over belangrijke onderwerpen die voor sponsors onaanvaardbaar zijn.⁴⁷

EEN MULTILEVELPERSPECTIEF

Wat is nu de rol van de wetenschap in zo'n *evidence arena* vol kansen maar ook zorgen, twijfels, opvattingen, waarden en belangen? Zij moet een brede blik hebben en stevig en geloofwaardig inzetten op een ‘multilevelperspectief’, met als *levels* het wetenschappelijke ambacht, *science for practice*, *science for policy* en *science and society*.

Het wetenschappelijke ambacht

Om te midden van alle hectiek haar rol te kunnen vervullen, moet de wetenschap als ambacht een stevige ruggengraat hebben en geloofwaardig zijn. Basisvoorwaarden daarvoor zijn integriteit, kwaliteit en onafhankelijkheid.⁴⁸ Rond deze basisvoorwaarden moeten onderzoekersopleidingen een cultuur en attitude van samenwerking creëren. Dat bevordert

bovendien creatieve interactie en helpt jonge onderzoekers de best passende route te ontwikkelen. Deze benadering stond vanaf medio jaren tachtig centraal in de huisartsonderzoekersopleiding en in het gecombineerde huisartsopleiding- en promotietraject (het aioto-model),^{49,50} en kreeg internationaal navolging.^{51,52}

Dat wetenschappelijke ambacht kan ook niet zonder kwaliteitsbeoordeling. Die mag echter geen dwaalweg zijn. In mijn oratie zei ik daarover:

‘... we moeten voorkomen dat het academisch bezig zijn geleid gaat worden door het dagelijks ter hand nemen van de impactkoersen ... 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.’¹

Gelukkig zijn er inmiddels initiatieven ontwikkeld om bij kwaliteitsbeoordeling de inhoud leidend te laten zijn.^{53,54}

Daarbij moet naast wetenschappelijke ook maatschappelijke waarde worden meegenomen, zoals ook vanuit de huisartsgeneeskunde is voorgesteld.⁵⁵

Science for practice

Maar om echt verschil te kunnen maken moet evidence verbonden worden met de praktijk. Waar het onderzoek die praktijk moet reduceren tot mozaïekstukjes, dient de terugweg richting geïntegreerde, generalistische huisartsenzorg helder te zijn.^{1,56,57} Dat is niet alleen een opdracht voor onderzoekers, maar voor alle betrokken professionals. Daarom is de wetenschappelijke onderbouwing van de huisartsenzorg zo’n cruciaal onderdeel van het basiscurriculum en de huisartsopleiding. Belangrijk daarvoor zijn ook de *evidence-based* NHG-Standaarden, die de meeste problemen dekken waarmee huisartsen te maken krijgen.⁵⁸

Essentieel is ook de praktijkautomatisering, die de interactie tussen wetenschap en praktijk enorm versterkt en deze veel dichterbij elkaar gebracht heeft.⁵⁹⁻⁶¹ Voor de academische praktijknetwerken ligt in het bevorderen van deze convergentie een van de belangrijkste uitdagingen.⁶²⁻⁶⁴

Science for policy

In de *evidence arena* is, zoals eerder geïllustreerd, ook goede interactie tussen wetenschap en beleid essentieel, in het belang van goede en doelmatige zorg. Dat vereist wederzijdse onafhankelijkheid en rolvastheid. De politiek moet dus niet op de stoel van de wetenschap gaan zitten, maar het omgekeerde geldt ook. De wetenschap moet bijvoorbeeld niet suggereren dat kosten per *quality-adjusted life year* (QALY) een objectieve

oplossing bieden voor financiële prioriteringsdilemma’s, want deze behelzen aannames, waarden en onzekerheden.⁶⁵ Alleen als die transparant zijn, kan het beleid verantwoorde keuzes maken.

Science and society

De wetenschap moet, ten slotte, duidelijk maken wat zij de samenleving wel en niet te bieden heeft, en openstaan voor vragen en zorgen. Hoe kunnen burgers het kaf van het koren scheiden? Is iets veelbelovend of is het een verdichtsel, en hoe beoordeel je dat op het internet? Te midden van digitale dwaalsporen moet de wetenschap, zeker ook via de huisarts, burgers houvast bieden en tegelijkertijd openstaan voor tweerichtingsverkeer. Hoe belangrijk en vruchtbaar dat laatste is, bleek uit de vele vragen die burgers en patiëntenorganisaties inbrachten in de Nationale Wetenschapsagenda en de Nationale Onderzoekagenda Huisartsgeneeskunde.

CONCLUSIE

De vier niveaus staan niet los van elkaar, maar zijn nauw verbonden. We zien dat bijvoorbeeld in het vaccinatiedebat, waarin wetenschap, praktijk, onafhankelijk advies en publiekscommunicatie tegelijk een rol spelen. We zien het ook terug in de door vakgroepen, huisartsen, overheid en patiëntenorganisaties gezamenlijk gedragen Nationale Onderzoekagenda Huisartsgeneeskunde, en in coalities vanuit de wetenschap, de volksgezondheid, het onderwijs, het bedrijfsleven en het openbaar bestuur om hardnekkige gezondheidsachterstanden weg te werken.⁶⁶ Want de wetenschap deelt haar arena met heel wat andere spelers.⁶⁷ ■

LITERATUUR

1. Knottnerus JA. Dialectiek van het onderzoek in de huisartsgeneeskunde. Oratie Rijksuniversiteit Limburg. Maastricht, 29 september 1988. [Samenvatting in Huisarts Wet 1988;31:318-26].
2. Oxford Dictionaries Word of the Year 2016. Oxford: Oxford University Press, 2019. <https://languages.oup.com/word-of-the-year/word-of-the-year-2016>, geraadpleegd september 2019.
3. Knottnerus JA. Principes van beslistkunde. Nieuw Kompas voor de Huisarts 1984;II-4:1-15.
4. Blanker MH, Norg RJ, Van der Heide WK. A new approach to patients with lower urinary tract symptoms. Br J Gen Pract 2012;62:344-5.
5. Knottnerus JA, Wolfs GG, Muyrers PE. Benigne prostaathyperplasie: een probleem voor patiënt en huisarts. Huisarts Wet 1989;32:420-7.
6. Bachmann LM, Gutzwiller FS, Puhon MA, Steurer J, Steurer-Stey C, Gigerenzer G. Do citizens have minimum medical knowledge? A survey. BMC Med 2007;5:14.
7. Van Wijhe M. The public health impact of vaccination programmes in the Netherlands [proefschrift]. Groningen: Rijksuniversiteit Groningen, 2018.
8. Smith TC. Vaccine rejection and hesitancy: a review and call to action. Open Forum Infect Dis 2017;4:ofx146.
9. 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;12:154.
10. Skinner G, Clemence M. Trust in professions: veracity index 2017. London: Ipsos MORI, 2017.

11. Tiemeijer W, De Jonge J. Hoeveel vertrouwen hebben Nederlanders in wetenschap? Den Haag: Wetenschappelijke Raad voor het Regeringsbeleid/Rathenau Instituut, 2013.
12. Sterk toegenomen optimisme over Nederland. Den Haag, Sociaal en Cultureel Planbureau, 2018. [https://www.scp.nl/Nieuws, geraadpleegd september 2019](https://www.scp.nl/Nieuws,geraadpleegd%20september%202019).
13. Knottnerus JA, Knottnerus BJ. Let's make the studies within systematic reviews count. *Lancet* 2009;373:1605.
14. Nationale Onderzoeksagenda Huisartsgeneeskunde. Utrecht: Nederlands Huisartsen Genootschap, 2018.
15. Burgers JS, Wittenberg J, Keuken DG, Dekker F, Hohmann FP, Leereveld D, et al. Development of a research agenda for general practice based on knowledge gaps identified in Dutch guidelines and input from 48 stakeholders. *Eur J Gen Pract* 2019;25:19-24.
16. Knottnerus JA, Tugwell P. Research-agenda bias. *J Clin Epidemiol* 2018;98:vii-viii.
17. 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.
18. 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;308:511-3.
19. Walma EP, Hoes AW, Prins A, Boukes FS, Van der Does E. Withdrawing long-term diuretic therapy in the elderly: a study in general practice in The Netherlands. *Fam Med* 1993;25:661-4.
20. Van de Klippe H, Knottnerus JA. Wie betaalt, bepaalt? *Huisarts Wet* 2010;53:683-6.
21. Knottnerus JA. Onverklaarde chronische klachten. *Tijdschrift voor Gezondheidswetenschappen* 2004;82:385-6.
22. Knottnerus JA, Knipschild PG, Wersch JW, Sijstermanns AH. Unexplained fatigue and hemoglobin: a primary care study. *Can Fam Physician* 1986;32:1601-4.
23. Knottnerus JA, Knipschild PG, van Wersch JW, Sijstermanns AH. De betekenis van de ferritinebepaling in serum van gezonden en van patiënten met onverklaarde moeheid in de huisartspraktijk. *Ned Tijdschr Geneesk* 1986;130:2085-8.
24. Knottnerus JA, Starmans R, Vissers A. Diagnostische conclusies van de huisarts naar aanleiding van onverklaarde moeheid. *Huisarts Wet* 1987;30:9-12.
25. 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;26:455-65.
26. Knottnerus JA. Challenges in dia-prognostic research. *J Epidemiol Community Health*. 2002;56:340-1.
27. Vroege NH. Het Woudschoten-rapport. *Huisarts Wet* 1966;9:372-85.
28. Knottnerus JA, Muller HK. Intercollegiale vergelijking: Oefenen met huisartsen in opleiding. *Medisch Contact* 1986;41:574-7
29. 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;26:197-203.
30. Knottnerus JA. Medical decision making by general practitioners and specialists. *Fam Pract* 1991;8:305-7.
31. Knottnerus JA. Extramurale en transmurale gezondheidszorg: vruchtbaar onderzoeksveld van RL en azM. *azM Select* 1993;2:19-22.
32. Vierhout WP, Knottnerus JA, Van Ooij A, Crebolder HF, Pop P, Wesselingh-Megens AM, et al. Effectiveness of joint consultation sessions of general practitioners and orthopaedic surgeons for locomotor-system disorders. *Lancet* 1995;346:990-4.
33. Guyatt G. EBM has not only called out the problems but offered solutions. *J Clin Epidemiol* 2017;84:8-10.
34. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what isn't. *BMJ* 1996;312:71-2.
35. Knottnerus JA, Dinant GJ. Medicine based evidence, a prerequisite for evidence based medicine. *BMJ* 1997;315:1109-10.
36. Knottnerus JA, Van der Grinten R. *Huisarts en epidemiologie*. Utrecht: Bunge, 1994.
37. Knottnerus JA. Interpretation of diagnostic data: an unexplored field in general practice. *J R Coll Gen Pract* 1985;35:270-4.
38. Knottnerus JA, Leffers P. The influence of referral patterns on the characteristics of diagnostic tests. *J Clin Epidemiol* 1992;45:1143-54.
39. Knottnerus JA, Buntinx F, editors. *The evidence base of clinical diagnosis: theory and methods of diagnostic research*. London: BMJ Books, 2008.
40. Knottnerus JA. Diagnostic prediction rules: principles, requirements and pitfalls. *Prim Care* 1995;22:341-63.
41. Cochrane Qualitative & Implementation Methods Group. methods.cochrane.org/qi/, geraadpleegd september 2019.
42. Knottnerus JA, Tugwell P. Evidence-based medicine: achievements and prospects. *J Clin Epidemiol* 2017;84:1-2.
43. Verslag symposium 'De toekomst van evidence-based medicine' (EBM). Den Haag: Raad voor Volksgezondheid en Samenleving, 2018.
44. 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;272:1661-5.
45. Verhees RAF, Dondorp W, Thijs C, Dinant GJ, Knottnerus JA. Influenza vaccination in the elderly: Is a trial on mortality ethically acceptable? *Vaccine* 2018;36:2991-7.
46. Vaccinatie tegen baarmoederhalskanker. *Publicatienr 2008/08*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2008.
47. Ioannidis JPA. Hijacked evidence-based medicine: stay the course and throw the pirates overboard. *J Clin Epidemiol* 2017;84:11-3.
48. KNAW, NFW, NWO, TO2-federatie, Vereniging Hogescholen, VSNU. *Nederlandse gedragscode wetenschappelijke integriteit*. Den Haag: DANS, 2018.
49. Kooij LR, Van Ree JW, Knottnerus A. Opleiding tot huisarts én onderzoeker. *Medisch Contact* 1998;53:1196-8.
50. Den Engelsen C, Knottnerus B, Dinant G. Het aiothotraject, 15 jaar na de start. *Huisarts Wet* 2014;57:226-30.
51. Beasley J, Dinant GJ, Dobbs F, Kochen M, Knottnerus A, Mant D, et al. The Brisbane initiative. *WONCA News* 2004;6:1-3.
52. Oxford International Primary Care Leadership Programme. www.oxfordleadershipprogramme.co.uk, geraadpleegd september 2019.
53. Science in Transition. scienceintransition.nl, geraadpleegd september 2019.
54. cOAlition S. www.coalition-s.org/, geraadpleegd september 2019.
55. Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen. *The societal impact of applied health research: Towards a quality assessment system*. Amsterdam: Council for Medical Sciences, 2002.
56. Leenen HJ, Van der Grinten TE, Knottnerus JA, Lamberts H, Van der Maas PJ, Roscam Abbing EW, et al. *Rapport van de subcommissie gezondheids(zorg)wetenschappen*. Amsterdam: KNAW, 1991.
57. Knottnerus JA. *The Netherlands: Research in general practice*. *Lancet* 1996;347:1236-8.
58. NHG-Standaarden. Utrecht: NHG, 2019. <https://www.nhg.org/nhg-standaarden>, geraadpleegd september 2019.

59. Höppener P. Automatisering en wetenschappelijk onderzoek in de huisartspraktijk: de mogelijkheden en merites van een nieuw instrument [proefschrift]. Maastricht: Rijksuniversiteit Limburg, 1990.
60. Metsemakers JF. Unlocking patient records in general practice for research, medical education and quality assurance: the registration network family practices [proefschrift]. Amsterdam: ThesisPublishers, 1994.
61. 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;42:102-6.
62. Knottnerus JA. Role of the electronic patient record in the development of general practice in The Netherlands. *Methods Inf Med* 1999;38:350-4.
63. Knottnerus JA, Tugwell P. Rapprochement of research and practice. *J Clin Epidemiol* 2014;67:121-2.
64. Knottnerus JA. Community genetics and community medicine. *Fam Pract* 2003;20:601-6.
65. De Neeling JN. Kostenutiliteitsanalyse. Publicatienr. A03/01. Den Haag: Gezondheidsraad, 2003.
66. Gezondheidsakkoord Limburg. <https://www.zuidlimburg.nl>, geraadpleegd september 2019.
67. De Groot A, Knottnerus A. Academisering van de eerste lijn of vermaatschappelijking van de academie? *Medisch Contact* 1982;37:37-9.

Knottnerus JA. De evidence arena – een multilevelperspectief. *Huisarts Wet* 2019;62:DOI:10.1007/s12445-019-0361-y. Universiteit Maastricht, afdeling Huisartsgeneeskunde, Maastricht: Maastricht: prof.dr. J.A. Knottnerus, emeritus hoogleraar Huisartsgeneeskunde, andre.knottnerus@maastrichtuniversity.nl. Mogelijke belangenverstremgeling: niets aangegeven. De auteur is oud-voorzitter van de Gezondheidsraad [2001-2010] en oud-voorzitter van de Wetenschappelijke Raad voor het Regeringsbeleid [2010-2017].

Dit artikel is een samenvatting van de afscheidsrede van prof. Knottnerus als hoogleraar Huisartsgeneeskunde aan de Universiteit Maastricht, gehouden op 26 oktober 2018. Voor de volledige afscheidsrede, zie www.maastrichtuniversity.nl/nl/file/31565.