

Het was mij een waar genoeg

Zwaluwstaartend tussen onderzoek
en bestuur op het terrein van
gezondheid en gezondheidszorg

Terugblik op
een 40-jarige
loopbaan



instituut Beleid & Management Gezondheidszorg



Afscheidscollege 30 maart 2012
Prof.dr. Wilfried Notten

iBMG
1982 | 2012

Erasmus

ERASMUS UNIVERSITEIT ROTTERDAM
INSTITUUT BELEID & MANAGEMENT
GEZONDHEIDSZORG

Het was mij een waar genoegen

Zwaluwstaartend tussen onderzoek en bestuur
op het terrein van gezondheid en gezondheidszorg

Terugblik op een 40-jarige loopbaan

Prof.dr. W.R.F. (Wilfried) Notten

Rede

in verkorte vorm uitgesproken bij het afscheid als hoogleraar
Kennismanagement in de gezondheidszorg en voorzitter / prodecaan
van het instituut Beleid & Management Gezondheidszorg,
Faculteit der Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen,
Erasmus Universiteit Rotterdam, op 30 maart 2012



Colofon

Het was mij een waar genoegen
Zwaluwstaartend tussen onderzoek en bestuur op het terrein
van gezondheid en gezondheidszorg
Terugblik op een 40-jarige loopbaan
Prof.dr. W.R.F. (Wilfried) Notten, 30 maart 2012
978-94-90420-21-5

Oplage:

750

Productiebegeleiding:

Marketing & Communicatie iBMG

Vormgeving en druk:

B&T Ontwerp en advies (www.b-en-t.nl)

Kunstwerk omslag:

'Woman of Wisdom' door Nicholas Mukomberanwa

Het was mij een waar genoeg

Zwaluwstaartend tussen onderzoek
en bestuur op het terrein van
gezondheid en gezondheidszorg

Terugblik op een 40-jarige loopbaan

*Mijnheer de rector magnificus,
Leden van het College van Bestuur,
Zeer gewaardeerde toehoorders,*

Verantwoording

Zwaluwstaartend tussen onderzoek en bestuur is de subtitel die ik aan mijn afscheidsrede heb meegegeven. Daarmee mijn interesse voor deze twee facetten die kenmerkend zijn voor mijn carrière, en in het bijzonder mijn fascinatie voor de wisselwerking tussen beide, tot uitdrukking brengend.

Toen ik in 1972, 40 jaar geleden dus, als net afgestudeerd academicus van de Katholieke Universiteit in Nijmegen aan mijn promotieonderzoek begon, had ik uiteraard geen notie van het pad waarlangs mijn loopbaan zich verder zou ontwikkelen. Zelfs de keuze van het promotieonderwerp; de toxicologie, had weinig gemeen met het domein waarin ik me als student had verdiept, te weten: de chemische cytologie, genetica en exobiologie.

De keuze van deze promotieplaats kende naast een triviale reden – een te verlenen vrijstelling van militaire dienst – ook een meer intrinsieke motivatie. De maatschappelijke belangstelling voor de schadelijke invloeden van chemische stoffen was in de jaren na de Tweede Wereld-

oorlog sterk gegroeid. Gaandeweg begon er ongerustheid te ontstaan over aantasting van de ozonlaag door chloorfluorkoolwaterstoffen en over de zure regens die onze bossen bedreigden. Nieuwsmedia begonnen in toenemende mate aandacht te schenken aan de gevaren van chemische stoffen voor mens en milieu. Er verschenen alarmerende berichten over kankerverwekkende eigenschappen van onder meer roken, asbest en vinylchloride in de internationale pers. Dit soort ontwikkelingen lieten ook mij in die tijd niet onberoerd. En toen zich een promotieonderzoek aandiende met als doel de ontwikkeling van diagnostische testmethoden waarmee effecten als gevolg van blootstelling aan chemische agentia vroegtijdig konden worden opgespoord, was ik tamelijk snel overtuigd dat dit de richting was waarin ik me verder wilde bekwamen. Zo heb ik dus mijn eerste stappen op het pad van de toxicologie gezet. Twee kenmerken van dit onderzoek trokken vooral mijn belangstelling en zijn ook in sterke mate richtinggevend geworden voor mijn verdere carrière, te weten: **toepassingsgerichtheid** en **multidisciplinariteit**. Beide kenmerken zijn bij uitstek maar niet uitsluitend van toepassing op de toxicologie. Centraal binnen de toxicologie staat onderzoek naar de werking van stoffen, met als doel te voorkomen dat mens en milieu hiervan schade ondervinden. Dit ultieme doel van de toxicologie laat onverlet dat het onderzoek een zeer breed spectrum aan activiteiten omvat; van grensverleggend, innovatief onderzoek op het terrein van bijvoorbeeld de toxicogenomics tot toegepast, protocollair contractresearch. Waarmee ik tevens gezegd wil hebben dat toepassingsgerichtheid niet synoniem is aan toegepast! Naast deze stratificatie in diepgang is – zoals gezegd – ook de multidisciplinaire breedte kenmerkend voor de toxicologie. Uiteenlopende specialismen, waaronder biologen, artsen, chemici, epidemiologen en wiskundigen vinden emplooi in de toxicologie. **De toxicoloog bestaat niet.** Interdisciplinaire samenwerking is binnen dit vakgebied een *conditio sine qua non*.

Tot aan het begin van de vorige eeuw was het optreden van beroepsvergiftigingen een tamelijk frequent voorkomend verschijnsel. Aan de preventie ervan werd destijds nauwelijks enige aandacht geschonken. In zijn boek: “Een vergeten hoofdstuk” uit 1898 wijst Domela Nieuwenhuis op de erbarmelijke werkomstandigheden die rond de eeuwwisseling nog vrij algemeen in Nederland konden worden aangetroffen (1). Over de loodwitproducerende bedrijven schreef hij: “Deze soort fabrieken is het laatste toevluchtsoord van wanhopigen op de levenszee die nergens meer uitkomst

zien en als de drenkeling zich vastklemmen aan elken stroohalm". De ergste vormen van loodvergiftiging kwamen veelvuldig voor. In de loop van de twintigste eeuw trad geleidelijk aan verbetering op in de arbeidsomstandigheden waardoor met name acute beroepsvergiftigingen steeds minder optraden. Dit neemt niet weg dat in de loop van de twintigste eeuw het aantal industriële stoffen waarmee werknemers beroepshalve in contact konden komen sterk toenam. Van nog geen 5 procent van de in totaal meer dan 50.000 stoffen waren voldoende toxicologische gegevens voorhanden op grond waarvan gezondheidskundige blootstellinglimieten konden worden vastgesteld. In vrijwel alle bedrijfstakken heeft het gebruik van chemische producten na de Tweede Wereldoorlog een grote vlucht genomen, waardoor uiteindelijk nauwelijks nog een beroepsgroep was aan te wijzen die vrij was van blootstelling aan chemische stoffen. Over de intensiteit van de expositie viel in algemene zin niet meer te zeggen dan dat deze vele malen boven het niveau van de blootstelling aan chemische agentia in milieu en woonomgeving lag.

Begin zeventiger jaren van de vorige eeuw kwam de overheid tot de vaststelling dat:

- Ze onvoldoende inzicht had in de gezondheidsrisico's als gevolg van beroepshalve blootstelling aan chemische stoffen in Nederland.
- Het wettelijke en beleidskader voor een effectieve en preventiegerichte aanpak van deze risico's ontoereikend was.
- Er geen of in elk geval een ontoereikende kennisinfrastructuur voorhanden was op grond waarvan een dergelijk wettelijk kader en hiermee samenhangend beleidsinstrumentarium in Nederland tot ontwikkeling zou kunnen worden gebracht.

Om in deze leemten te voorzien werd mij in aansluiting op het promotieonderzoek, door het ministerie van Sociale Zaken in 1975 de gelegenheid geboden om een beleidsafdeling toxische stoffen alsmede een hieraan verbonden nationaal onderzoeksprogramma op het terrein van de arbeidstoxicologie op te zetten.

Hiermee was de kiem gelegd voor het 3e aspect dat naast toepassingsgerichtheid en multidisciplinariteit in sterke mate richtinggevend is geworden voor mijn verdere carrière, te weten: **management van onderzoek**.

Aanvankelijk bleef het werkveld beperkt tot de toxicologie. Geleidelijk aan verruimde mijn blikveld zich echter naar ook andere determinanten van gezondheid dan chemische agentia; onder meer via het voorzitterschap van de deelwerkgemeenschap Arbeid en Gezondheid van de Nederlandse organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO). Mijn loopbaan bij TNO sinds 1985 en ook een jarenlange inzet ten behoeve van de Raad voor Gezondheidsonderzoek en de Gezondheidsraad hadden een verdere verbreding van mijn interesses en werkzaamheden op het terrein van het gezondheidsonderzoek tot gevolg. Aanvankelijk vooral gericht op preventie, diagnostiek en behandeling, maar uiteindelijk ook het systeem van de zorg omvattend. De verbreding van mijn inhoudelijke betrokkenheid bij het gezondheidsonderzoek liep de afgelopen 25 jaar parallel op met een verschuiving naar een meer bestuurlijke invulling van deze betrokkenheid. Het bestuur of management van onderzoek is een tamelijk breed begrip, waaronder in essentie twee soorten activiteiten zijn te vatten met deels overlappende doelstellingen, te weten: management van onderzoeksgroepen en management van kennis. Vaak vallen beide functionele activiteiten in de aansturing van onderzoek samen. Maar er zijn ook onderzoeksorganisaties waarbij deze functies vanaf een bepaald niveau in het management, separaat zijn belegd. In andere organisaties zoals adviesorganen, waar voornamelijk gebruik wordt gemaakt van resultaten uit elders verricht onderzoek, ligt het accent vooral op kennismanagement. De Gezondheidsraad is hiervan een goed voorbeeld. Tijdens mijn loopbaan heb ik me uitvoerig met beide vormen van management kunnen bezighouden. En met de aldus verworven kennis en ervaring heb ik de laatste 5 jaar leiding mogen geven aan het instituut Beleid & Management Gezondheidszorg (iBMG). Het tijdsbestek van deze afscheidsrede laat het geven van een volledig overzicht van mijn activiteiten niet toe. Ik zal me dus beperken tot enkele karakteristieke facetten hieruit. Voor U is dat wellicht ook maar gelukkig zo!

De verdere inhoud van mijn afscheidsrede is in essentie tweeledig naar inhoud en geplaatst in een bestuurlijke context. Ik begin met het vakgebied van de toxicologie als onderdeel van het gezondheidsonderzoek. In vogelvlucht voer ik U langs enkele belangrijke ontwikkelingen sinds mijn benoeming

tot hoogleraar toxicologie in 1988. Gaandeweg verschuift mijn inhoudelijke contributie aan dit vakgebied naar die van kennismangement.

Het tweede inhoudelijk domein waarop ik zal ingaan, betreft het systeem van de zorg; het werkterrein van het iBMG. Mijn bijdragen hieraan liggen voornamelijk op bestuurlijk vlak in al z'n facetten. Strategieontwikkeling, innovatie en kwaliteit vormden hierbij naast multidisciplinariteit en toepassingsgerichtheid, belangrijke aandachtspunten. Als leidraad voor dit onderdeel van mijn afscheidsrede heb ik gekozen voor kwaliteit. Kwaliteitsverbetering in de zorg is een belangrijk maatschappelijk issue en daarmee tevens een belangrijke drijfveer voor het onderzoek van het iBMG. Dit onderzoek zal omgekeerd natuurlijk zelf ook aan kwaliteitscriteria moeten voldoen. In mijn rede zal ik beide invalshoeken van kwaliteit nader belichten.

Determinanten van gezondheid; het toxicologisch perspectief

“Was ist das nicht Gift ist; All Ding sind Gift und nichts ohn' Gift; allein die Dosis macht, das ein Ding kein Gift ist”, aldus Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim – beter bekend onder de naam Paracelsus. Paracelsus was een Zwitserse arts die leefde van 1493 tot 1541. Hoewel beroemd was hij in zijn tijd ook een tamelijk controversiële arts en theoloog die zich tevens bezig hield met alchemie en astrologie. Het gegeven echter dat hij in Basel ook medische adviezen gaf aan Geert Geerts of te wel Desiderius Erasmus – de naamgever van onze universiteit – zal naar ik aanneem, ongetwijfeld een positieve uitwerking hebben op uw achting voor deze geleerde. Hoe dan ook, Paracelsus was de eerste die het verband legde tussen de hoeveelheid van een stof en het ontstaan van vergiftigingsverschijnselen. Daarmee wordt hij ook wel beschouwd als een van de grondleggers van de moderne toxicologie, waarvan de arbeidstoxicologie een specialisatie vormt.

Op 15 juni 1989 sprak ik ter gelegenheid van mijn benoeming tot bijzonder hoogleraar in de Arbeidstoxicologie aan de universiteit alhier de rede uit: **Uitzicht op inzicht; preventie van beroepsintoxicaties (2)**. Het verwerven van inzicht in de mogelijke gezondheidsgevaaren van de beroepsmatig blootgestelde staat binnen de arbeidstoxicologie centraal. Dit inzicht vormt de noodzakelijke basis voor een verantwoord preventiebeleid dat niet alleen de gezondheidsbescherming en -bewaking van werknemers bij de actuele omgang met chemische stoffen omvat. Het strekt zich tevens uit naar de hieraan voorafgaande fase waarin beslissingen worden genomen over de toe te passen stoffen en de technische inrichting van productie- en verwerkingsprocessen.

De arbeidstoxicologie kent twee aandachtsvelden waarop het onderzoek zich in hoofdzaak concentreert. Het ene aandachtsveld is vooral gericht op onderzoek naar de toxische eigenschappen van chemische stoffen. Dit onderzoek ligt ten grondslag aan het vaststellen van blootstellingsniveaus waarbij geen schade aan de gezondheid is te verwachten. Inzicht in het verband tussen blootstelling en respons staat hierbij centraal. Uit zo'n verband kunnen dan met toepassing van bepaalde onzekerheidsfactoren – ook wel veiligheidsfactoren genoemd – toxicologische advieswaarden voor blootstelling en innamenniveaus worden afgeleid. Deze onzekerheids-

factoren brengen onder meer de ongewisheid in rekening bij de extrapolatie van dier naar mens en die met betrekking tot de verschillen in gevoeligheid tussen de afzonderlijke individuen van de blootgestelde populatie.

Overigens niet alleen bij beroepshalve blootstelling maar evenzeer voor andere wijzen van contact met chemische agentia, zoals via het woonmilieu, drinkwater, medicijngebruik en/of de voeding.

Bij het tweede aandachtsveld staat de ontwikkeling van methoden ter vaststelling van de blootstelling en voor de vroegdiagnostiek van schadelijke effecten centraal. Op basis van de stofgebonden toxicologische en fysisch-chemische eigenschappen alléén kan slechts een globale inschatting worden gemaakt van de potentiële risico's die beroepsmatig blootgestelden zouden kunnen lopen. Naarmate meer gegevens beschikbaar zijn over werkomstandigheden en blootstelling zal een beter oordeel gevormd kunnen worden over de risico's. Meest concreet inzicht in het voorkomen van gezondheidsrisico's wordt verkregen door blootgestelde werknemers via biomonitoring tevens te onderzoeken op belasting met chemische agentia. Uiteindelijk doel is een zodanig inzicht in de gezondheidsrisico's te verkrijgen dat op basis hiervan afdoende maatregelen getroffen kunnen worden ter bescherming van de blootgestelde werknemers tot op het individuele niveau.

De conclusie die ik in mijn eerder genoemde inaugurele rede trok was klip en klaar dat er nog een lange weg te gaan was om dit doel te bereiken. Enkele van de meest prangende problemen die ik in dit verband toen heb benoemd, zijn:

- Van de meer dan 50.000 chemische stoffen waarmee mensen in contact kunnen komen is slechts een zeer ondergeschikt aantal meer of minder uitvoerig op toxische eigenschappen onderzocht.
- Kennis over de extra risico's van meervoudige blootstelling is niet meer dan exemplarisch. Anderzijds is beroepshalve blootstelling aan meerdere stoffen tegelijk eerder regel dan uitzondering. Daarnaast komen werknemers ook buiten de werkplek in contact met chemische agentia. Bij beoordeling van het gezondheidsrisico zou eigenlijk uitgegaan moeten worden van de totale expositie aan chemische agentia van binnen en buiten de werkplek. De mogelijkheden hiertoe zijn echter zeer beperkt.

- Beoordeling van de gezondheidsgevaaren voor de mens op basis van dierexperimentele toxiciteitsgegevens wordt bemoeilijkt door het ontbreken van voldoende kennis over interspecies verschillen.
- Bij beoordeling van gezondheidsrisico's is het van belang dat rekening gehouden wordt met mogelijk extragevoelige individuen of groepen. De kennis over spreidingen in individuele belastbaarheid is echter sterk gelimiteerd.

Met name sinds de Tweede Wereldoorlog is er een groeiend besef ontstaan over de noodzaak voor ontwikkeling en verbetering van toets- en evaluatiemethoden voor een adequate beoordeling van de toxiciteit van chemische agentia. Nationaal en internationaal hebben organisaties als de Food and Drug Administration (FDA) in de Verenigde Staten, de Organisatie voor Economische Samenwerking en Ontwikkeling (OESO) het International Programme on Chemical Safety (IPCS), de Wereld Gezondheidsorganisatie (WHO) en de EU de afgelopen 50 jaar een belangrijke rol gespeeld bij de internationale ontwikkeling en verfijning van een stelsel van dierexperimentele, protocollaire toxiciteitstoetsen. Met een dergelijk stelsel zou de schadelijke werking van stoffen systematisch en op gestandaardiseerde wijze getoetst kunnen worden. Probleem was en is echter het grote aantal stoffen waarvoor zo'n toetsing nodig is. Parallel met de jaarlijks toenemende stroom nieuwe stoffen in de tweede helft van de vorige eeuw groeide ook de maatschappelijke behoefte aan informatie over de mogelijke schadelijke invloeden hiervan. Dit had een verdere uitbreiding en intensivering van de regelgeving voor toxiciteitsonderzoek voor allerlei categorieën van stoffen, waaronder bestrijdingsmiddelen, voedingsadditieven en industriële chemicaliën tot gevolg. Als voorbeeld is in dit verband de recent ingevoerde EU regulering voor de Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH) te noemen (15). Geleidelijk aan is een situatie ontstaan waarbij het gewenste toxiciteitsonderzoek met het bestaande, vaak tijdrovende dierexperimentele protocollaire testsysteem praktisch niet meer goed uitvoerbaar is. Bovendien hebben nieuwe, innovatieve ontwikkelingen in het toxicologisch onderzoek tot vragen en discussies onder toxicologen geleid over de houdbaarheid van het protocollaire testsysteem. Vooral ook vanwege de starheid van dit systeem dat weinig ontvankelijk bleek voor gewenste aanpassingen.

In een reeks van vijf rapporten die is verschenen in de periode van 1996 tot 2008 adviseerde de Gezondheidsraad tot een drastische aanpassing van het bestaande onderzoek- en beoordelingsstelsel van de schadelijke werking van stoffen (3-8). Doel hierbij was een meer gerichte, flexibeler en effectievere beoordelingsprocedure met inbegrip van een doelmatiger gebruik van proefdieren. Deze adviezen zijn gebaseerd op de nieuwste ontwikkelingen en hiervan afgeleide inzichten in de toxicologie en werden opgesteld door een commissie bestaande uit toxicologen en epidemiologen, waarvan ik de eer had om het voorzitterschap te mogen vervullen.

Een belangrijk element in deze advisering betrof het ontwikkelen van een integraal toxiciteitsprofiel voor een chemisch agens dat is gebaseerd op een samenhangende beoordeling van alle beschikbare relevante informatie. Hierbij valt te denken aan onderzoek met proefdieren; *in vitro* en *in situ* onderzoek met dierlijke en humane cellen, weefsels en organen; toxicokinetische en toxicodynamische modellen; structuur-activiteitsrelaties en last but not least casuïstiek en epidemiologie. Een dergelijke benadering die tevens rekening houdt met het werkingsmechanisme van een stof, biedt de beste waarborgen voor een effectieve sturing van het toxiciteitsonderzoek en een optimaal gebruik van de beschikbare gegevens, met in veel gevallen als bijkomend voordeel een reductie in het gebruik van het aantal benodigde proefdieren.

Welke zijn nu die ontwikkelingen in de toxicologie die een meer sophisticated benadering, uitmondend in een integraal toxiciteitsprofiel, mogelijk maken? Om te beginnen is er het brede scala aan *in vitro* technieken dat sinds het einde van de jaren zeventig door de vooruitgang in de celbiologie tot ontwikkeling is gekomen (9-11). *In vitro* technieken zijn vooral geschikt voor een eerste screening van stoffen op toxiciteit. De fysiologie van intacte organismen is dermate complex dat de meeste *in vitro* modellen – met uitzondering van testen voor genotoxiciteit en voor oog- en huidirritatie – momenteel nog in voorspellend vermogen te kort schieten. Het gebruik van proefdieren voor onderzoek naar de toxiciteit van stoffen kan daarom nu nog niet worden vermeden. Dit neemt niet weg dat uitkomsten van onderzoek met cel- en weefselkweken kunnen bijdragen aan een aanzienlijke verbetering van het inzicht in werkingsmechanismen en ze bieden als zodanig mogelijkheden om *in vivo* gegevens beter te interpreteren. Dit geldt eveneens voor het inzicht in interspecies verschillen tussen mens en proefdier bij vergelijkend *in vitro* onderzoek met zowel menselijk als dierlijk materiaal.

Te verwachten valt dat door ontwikkelingen binnen de moleculaire en celbiologie de voorspellende waarde van in vitro methodieken de komende jaren verder zal toenemen. Naast dat hierdoor steeds beter richting gegeven zal kunnen worden aan het benodigde in vivo onderzoek, zal dit ook kunnen resulteren in betere kinetische en dynamische modellen voor onderzoek en beoordeling van de toxische eigenschappen van chemische agentia. Veel effort is en wordt gestoken in de ontwikkeling van zogeheten QSAR (Quantitative Structure Activity Relationship) modellen waarmee men op grond van fysisch-chemische eigenschappen tot uitspraken hoopt te kunnen komen over de toxische werking van stoffen. Ofschoon bruikbare QSAR's voor predictie van acute toxiciteit nog niet zijn ontwikkeld, zijn deze voor huidsensibilisatie en voor genotoxische carcinogenen al wel beschikbaar.

Ook in het in vivo onderzoek met proefdieren staan de ontwikkelingen niet stil. In het 2e rapport uit de reeks: Onderzoek gezondheidsrisico's stoffen: een gerichter benadering, dat in 2001 verscheen (4), worden in dit verband 3 belangrijke ontwikkelingen genoemd, t.w.: het gebruik van genetisch gemodificeerde transgene diermodellen, toepassing van biomarkers en analyse op basis van genexpressie (toxicogenomics).

Op grond van de gememoreerde nieuwe inzichten wordt in laatstgenoemd rapport een doelgerichter en flexibeler stelsel voor onderzoek, inventarisatie en interpretatie van toxiciteitsgegevens geadviseerd, dat aantrekkelijke mogelijkheden biedt voor de aanpak van het zeer grote aantal stoffen waarover nog weinig of niets bekend is.

Expositie vindt in de praktijk zelden plaats aan slechts één afzonderlijke stof. Mensen worden als regel blootgesteld aan een veelheid van stoffen en mengsels; via inademing vanuit het arbeid- en/of woonmilieu, via voeding en al dan niet in combinatie met medicijngebruik, om maar enkele bronnen te noemen. Bij risico-evaluatie is daarom naast het toxiciteitsprofiel van afzonderlijke stoffen tevens rekening te houden met mogelijke interactie-effecten bij blootstelling aan combinaties van stoffen. Beoordeling van de gevolgen van blootstelling aan combinatie van stoffen vormt binnen de toxicologie al sinds de jaren dertig van de vorige eeuw een belangrijk punt van aandacht. Algemeen wordt aangenomen dat de grootte van een eventueel schadelijk effect van blootstelling aan een combinatie van stoffen gerelateerd is aan de niveaus van blootstelling (13). Door Plackett en Hewlett zijn in 1952 combinatiewerkingen onderverdeeld in vier categorieën:

overeenkomstige werking – dus met hetzelfde gezondheidseffect – en verschillende werking; elk met en zonder interactie (12). Op grond van dit classificatiesysteem zijn rekenregels ontwikkeld om effecten van meervoudige blootstelling in maat en getal te kunnen weergeven. Deze rekenregels lenen zich goed voor de rubrieken waarbij geen sprake is van interacties, maar niet wanneer tussen twee of meerdere stoffen interacties op toxicokinetisch en/of toxicodynamisch niveau optreden, resulterend in een versterking of verzwakking van elkaars effecten. Zonder inzicht in onderliggende werkingsmechanismen kon lange tijd de gecombineerde toxiciteit alleen worden vastgesteld op geleide van experimenteel onderzoek waarin combinaties van stoffen werden getest. De afgelopen 10 tot 20 jaar is het onderzoek naar werkingsmechanismen in een stroomversnelling geraakt. Ter illustratie licht ik de gecombineerde toxiciteit van di-ethylether en styreen kort toe. Beide stoffen hebben een verschillende toxische werking. Di-ethylether is hepatotoxisch en styreen een kankerverwekkende agens. De carcinogene werking van styreen wordt niet door styreen zelf maar door een metaboliet van deze stof in het lichaam veroorzaakt. Di-ethylether is in staat om het Cyt. P450 enzym, dat verantwoordelijk is voor deze metabole omzetting, sterk te induceren. Daardoor stijgt de lichaamsconcentratie van de kankerverwekkende metaboliet met een verhoogde kankerverwekkendheid van styreen als gevolg (14).

In het rapport van de Gezondheidsraad over blootstelling aan combinaties van stoffen uit 2002, wordt een handreiking gegeven voor de risico-evaluatie van meervoudige blootstelling (5). Naast een systematiek voor de analyse van de schadelijke werking in termen van overeenkomstig dan wel verschillend; met of zonder interactie, worden hierin methoden aangereikt voor het oplossen van combinatievraagstukken. Te noemen is in dit verband de *physiologically based toxicokinetic modelling* – bekend onder de naam *pbtk-modellering* – waarmee de gevolgen van interacties op toxicokinetisch niveau kunnen worden gekwantificeerd. Het advies is waardevol als poging om de risico-evaluatie van stoffencombinaties te structureren en zeker nuttig voor het stellen van prioriteiten bij de risicobeoordeling, maar biedt geen ultiem antwoord op alle vragen rond de risicobeoordeling van complexe en steeds wisselende blootstellingpatronen zoals deze zich voordoen in de praktijk van alle dag. Daarvoor is verder onderzoek naar werkingsmechanismen en modelontwikkeling nog steeds onontbeerlijk.

De No Observed Adverse Effect Level – ook wel NOAEL genoemd – is het hoogste niveau van blootstelling waarbij geen nadelige effecten zijn gevonden in experimenten met proefdieren, met vrijwilligers dan wel in epidemiologisch onderzoek. Traditioneel speelt binnen de toxicologie de NOAEL een belangrijke rol bij de afleiding van gezondheidskundige advieswaarden voor stoffen. Aan het gebruik van de NOAEL kleven echter een aantal tekortkomingen, waarvan de belangrijkste toch wel de onnauwkeurigheid van deze waarde is. Dat de gezondheidskundige advieswaarde dan toch bescherming biedt is te danken aan de – overigens betrekkelijk arbitrair vastgestelde – onzekerheidsfactoren, die worden toegepast om uit de NOAEL's de gezondheidskundige advieswaarden af te leiden.

De afgelopen 15 jaar is veel onderzoek gedaan naar de bruikbaarheid van de zogenoemde Benchmark-dosis (BMD) benadering als alternatief voor de NOAEL (16, 17). Bij de BMD-methode wordt op grond van beschikbare gegevens en rekening houdend met statistische onzekerheden die aan deze gegevens kleven, het verband bepaald tussen blootstelling en de kans op het optreden van een effect. Vervolgens wordt de BMD afgeleid die overeenkomt met een bepaalde gekozen waarde van die kans; bijvoorbeeld 1% of 10%. Bij de BMD-methode wordt de onzekerheid in de onderzoeksgegevens beter in rekening gebracht en kan zodoende leiden tot gezondheidskundige advieswaarden met een geringere onzekerheid dan die van de NOAEL-methode. Het valt daarom te begrijpen dat in het rapport over de benchmark dosismethode uit 2003, de Gezondheidsraad onomwonden de introductie van de BMD-methode bij de vaststelling van gezondheidskundige advieswaarden aanbeveelt.

Zoals gememoreerd worden bij de bepaling van gezondheidskundige advieswaarden en bij toxicologische risicobeoordelingen, zogeheten onzekerheidsfactoren toegepast. Zulke factoren zijn bedoeld om te compenseren voor verschillen tussen proefdieren en mens, voor verschillen in gevoeligheid tussen mensen onderling en voor onvolkomenheden in de onderzoeksgegevens. Al in 1954 stelden Lehman en Fitzhugh voor om in het geval van voedseladditieven een totale onzekerheidsfactor van 100 toe te passen (18). In deze factor was rekening gehouden met de mogelijkheid dat de gemiddelde mens 10 maal zo gevoelig zou zijn voor een stof als het gemiddelde proefdier (interspecies) en met de mogelijkheid dat mensen onderling ook een factor 10 in gevoeligheid verschillen (intraspecies). Op deze 10 maal 10 is 100 benadering zijn in de loop der jaren allerlei verfijningen

aangebracht, die te maken hebben met onder meer bepaalde lacunes in de gegevensverzameling en met specifieke toepassingsgebieden, zoals de afleiding van gezondheidkundige advieswaarden voor beroepsmatige blootstelling. In de loop van de jaren tachtig van de vorige eeuw werd door onderzoekers hard gewerkt aan de ontwikkeling van standaardwaarden voor toepassing als onzekerheidsfactoren (19,20). De praktische betekenis van zulke standaard onzekerheidsfactoren laat zich raden, maar gaat voorbij aan de stofspecifieke afwijkingen die met de voortschrijdende inzichten in kinetiek en dynamiek steeds zichtbaarder en begrijpelijker werden. Gaandeweg is onder toxicologen het besef gegroeid dat het wetenschappelijk gezien de voorkeur verdient om dergelijke factoren van geval tot geval te bepalen. In het laatste, in 2008 verschenen afsluitende rapport uit de reeks van toxicologische adviezen van de Gezondheidsraad staat het gebruik van onzekerheidsfactoren centraal (8). Voor de vaststelling van onzekerheidsfactoren wordt ook in dit rapport evenals in de eerdere rapporten, een doelgerichte, stofspecifieke aanpak geadviseerd. Inzet van de beschikbare toxicologische informatie en toepassing van nieuwe, state of the art technieken zoals QSAR's, in vitro technieken, modelleringstechnieken en last but not least probabilistische methodieken waaronder de BMD, vormen hierbij de belangrijkste ingrediënten.

Zoals eerder gememoreerd is het van belang om bij beoordeling van gezondheidsrisico's rekening te houden met een mogelijk verhoogde gevoeligheid voor het betreffende agens. Kenmerken die de gevoeligheid van mensen kunnen verhogen, zijn te rubriceren als:

- Persoonsgebonden zoals geslacht, zwangerschap, leeftijd en genetisch profiel.
- Leefstijlgebonden. Hiertoe behoren kenmerken als voedingspatroon, roken en medicijngebruik.
- Omgevingsgebonden met als voorbeelden fysische agentia, chemische agentia en biologische agentia.

Ook hier geldt dat dit soort kenmerken langs verschillende wegen de gevoeligheid voor agentia kunnen beïnvloeden, maar dat deze wegen in essentie zijn samen te voegen in twee rubrieken, t.w.: inwerkingen op de toxicokinetiek en toxicodynamiek. De wetenschappelijke kennis over

achterliggende oorzaken van een verhoogde gevoeligheid is vooral de afgelopen decennia sterk gegroeid. Op geleide hiervan heeft recent een commissie van de Gezondheidsraad, eveneens onder mijn voorzitterschap, een advies uitgebracht over hoogrisicogroepen (21). Dit advies omvat een beoordelingskader voor de identificatie van groepen met een verhoogd risico en een afwegingskader als handreiking voor de besluitvorming over te treffen preventieve maatregelen. Wat dit advies uniek maakt, is dat hierin niet alleen gekeken wordt naar chemische stoffen, maar ook naar andere determinanten van gezondheid zoals fysische, biologische en zelfs sociaal-economische. Daarnaast biedt dit advies niet alleen een leidraad voor de identificatie van hoogrisicogroepen met als invalshoek het agens. Ook een bepaalde ziekte of aandoening kan het vertrekpunt vormen voor beoordeling van het risico op ziekte of gezondheidsschade en daarmee voor de identificatie van groepen personen met een verhoogd risico.

Terugkerend naar de belangrijkste lacunes in toxicologische kennis zoals ik deze tijdens mijn oratie in 1989 heb benoemd en aan het begin van mijn afscheidsrede nog eens heb samengevat, zou ik willen concluderen dat het onderzoek naar toxische effecten en onderliggende werkingsmechanismen, alsmede de ontwikkeling van nieuwe modellen en analysetechnieken, sindsdien grote vorderingen hebben gemaakt. Dit alles heeft in belangrijke mate bijgedragen aan verbetering van ons inzicht in de giftige werking van chemische agentia en daarmee ook aan verbetering van onze aanpak bij het vaststellen van gezondheidskundige advieswaarden. Ondanks deze progressie in toxicologische kennis moet ik met het inzicht van nu toch concluderen dat een overdosis aan jeugdig enthousiasme en overmoed mij enigszins parten heeft gespeeld bij de keuze van de titel voor mijn oratie: 'Uitzicht op inzicht'. Dit inzicht blijkt toch nog wat verder in de toekomst te liggen dan ik destijds veronderstelde.

Medio jaren zeventig van de vorige eeuw werd in Nederland, ook internationaal gezien, een betrekkelijk uniek systeem voor het vaststellen van grenswaarden in de arbeidssituatie doorgevoerd (22). In essentie betrof dit een drietrapsprocedure. Een werkgroep van deskundigen beoordeelde de toxiciteit van stoffen en kwam op geleide hiervan tot een gezondheidskundig gezien aanvaardbare grenswaarde. Een zgn. MAC-commissie bestaande uit vertegenwoordigers van werkgevers en werknemers woog vervolgens de sociaal-economische consequenties en kwam op basis hiervan met een advies over een haalbare blootstellinglimiet. Deze kon boven, op of beneden de

gezondheidkundig aanvaardbare grenswaarde liggen. De derde stap betrof vaststelling van de geadviseerde blootstellingnorm door de overheid. Een belangrijke initiator en stimulator van deze benadering was Reinier Zielhuis, destijds hoogleraar arbeid- en bedrijfsgeneeskunde aan het Coronel Instituut van de Universiteit van Amsterdam. Ik had het voorrecht om samen met hem en anderen dit systeem te operationaliseren. In de jaren die hierop volgden zijn hierin een aantal wijzigen aangebracht. De werkgroep van deskundigen werd ondergebracht bij de Gezondheidsraad als commissie Gezondheid en Beroepsmatige Blootstelling aan Stoffen (Commissie GBBS). De MAC-commissie verhuisde naar de Sociaal Economische Raad (SER) en heeft daar haar werkzaamheden voortgezet als subcommissie Grenswaarden Stoffen op de Werkplek (GSW). Vanuit de optiek om overeenkomstige expertises, activiteiten en belangenafwegingen zoveel mogelijk te clusteren, zijn deze organisatorische aanpassingen alleszins verdedigbaar. Ontwikkelingen in de Europese regelgeving – met name de invoering van de eerdere genoemde REACH – en aanpassingen in de Arbo-wetgeving, hebben er verder toe geleid dat de ontwikkeling van grenswaarden voor een groot deel van de industriële stoffen tegenwoordig bij de private sector zelf is komen te liggen. De drietrapsprocedure wordt nu alleen ingezet voor het vaststellen van wettelijke grenswaarden. Ofschoon deze beperking mijns inziens valt te betreuren is de rol en positie van de drietrapsprocedure nog alleszins betekenisvol te noemen. Het is om deze reden dat ik vorig jaar volmondig ja heb gezegd op het verzoek om voor de komende jaren het voorzitterschap van de subcommissie GSW te vervullen. Na meer dan 30 jaren ben ik dan uiteindelijk toch weer teruggekeerd in de setting van de beginperiode uit mijn loopbaan.

Kwaliteit van zorg

“Zorg heeft kwaliteitsinstituut dringend nodig”, zo kopte het Financieele Dagblad op 15 november 2010 boven een artikel van Werner Brouwer, Frans Rutten en ondergetekende (23). Dit artikel was een reactie vanuit het iBMG op een eerdere constatering van het Centraal Plan Bureau dat marktwerking in de zorg nog niet geleid heeft tot een betere kwaliteit van zorg. Een constatering die overigens geen verbazing behoeft te wekken. Daarvoor is de tijd nog te kort geweest. Gunstige effecten van marktwerking zijn pas op langere termijn te verwachten. Desalniettemin leek ons een kwaliteitsinstituut zoals eerder dat jaar door de vorige minister van Volksgezondheid aangekondigd een goed idee. Het waarborgen van de zorgkwaliteit is bij uitstek ook een verantwoordelijkheid van de overheid. Deze verantwoordelijkheid kan uiteraard prima worden belegd bij een hiervoor op te richten kwaliteitsinstituut, mits voldoende krachtig toegerust en gepositioneerd. Doel van zo’n kwaliteitsinstituut is dan de kwaliteit van zorg in termen van effectiviteit en doelmatigheid bij een voortschrijdende marktwerking te waarborgen en zo mogelijk te verhogen, met als resultaat; gepaste zorg voor de gebruiker die gekenmerkt wordt door de begrippen noodzakelijk, effectief en doelmatig. Goede richtlijnen voor de medische praktijk zijn hierbij onmisbaar, evenals het monitoren van de kwaliteit in de praktijk. Het is naïef om te veronderstellen dat goede kwaliteit van zorg met de voortschrijdende marktwerking als vanzelf wordt gerealiseerd.

Dit voorbeeld is illustratief voor de ondersteunende en adviserende positie van het iBMG bij vraagstukken op terrein van de gezondheidszorg. In de zorgsector zijn en worden op uiteenlopende niveaus vergaande wijzigingen doorgevoerd met evenzo vergaande consequenties voor de kwaliteit van de geleverde zorg. Deze wijzigingen in ons zorgsysteem vragen om een verantwoorde, wetenschappelijke ondersteuning en begeleiding, alsmede om opleiding- en trainingsprogramma’s voor professionals teneinde hen in staat te stellen om in deze veranderende omstandigheden adequaat te opereren.

Het onderwijsprogramma van het iBMG kent momenteel drie opleidingen:

- Bachelor Gezondheidswetenschappen, Beleid & Management Gezondheidszorg.
- Master Zorgmanagement (Zoma).
- Master Health Economics, Policy & Law (HEPL).

Daarnaast draagt het iBMG bij aan het postinitieel onderwijs voor zorgmanagers en bestuurders via onder meer het Erasmus Centre for Management Development in de zorg: Erasmus CMDz.

De aard en complexiteit van de wijzigingen in het zorgstelsel stellen navenante voorwaarden aan de wetenschappelijke ondersteuning en begeleiding van dit proces. In veel gevallen is een multidisciplinaire aanpak onontbeerlijk. Het iBMG is hiertoe bij uitstek toegerust. Met haar brede kennisbasis bestaande uit onder meer medici, economen, bedrijfskundigen, gezondheidswetenschappers, juristen en sociologen en haar sterke probleemgerichte oriëntatie is het iBMG dicht bij de praktijk van de zorg gepositioneerd. Voor zover aanvullende expertise nodig is waarover het iBMG niet zelf beschikt, zal ze deze van elders halen. Op de eerste plaats natuurlijk de expertise die binnen het Erasmus MC aanwezig is. Maar relevant zijn in dit verband tevens de nauwe samenwerkingsverbanden met andere faculteiten binnen de EUR, zoals de economische en juridische faculteit. Tot de issues binnen het systeem van de zorg waarop het programma van het iBMG is gericht, behoren de macro- en micro-economische efficiënties binnen de zorg; gereguleerde marktwerking in de gezondheidszorg en verbetering van het bestuur en toezicht van zorgorganisaties.

Het programma van het iBMG is de afgelopen jaren meer en meer gefocuseerd geraakt op een drietal thema's. Deze thema's vormen de spil van de onderwijs- en onderzoekactiviteiten waarmee wordt geanticipeerd op de behoeften aan ondersteuning die het gevolg zijn van de veranderende omgeving waarmee de zorg te maken heeft.

Deze drie thema's zijn:

1. Marktordening en stelselinrichting

Binnen dit thema wordt onderzoek verricht naar de inrichting en de verandering van het gezondheidszorgstelsel. De relatie tussen de financiën, doelmatigheid en kwaliteit in de gezondheidszorg staat hierbij centraal. Het onderzoek bestudeert gereguleerde concurrentie vanuit een economisch, juridisch – en politiek – bestuurlijk perspectief en in relatie tot doelmatigheid en toegankelijkheid van en solidariteit in de zorg. Tevens kijkt het iBMG naar de impact van gereguleerde concurrentie op de politiek-bestuurlijke gevolgen voor de overheid en maatschappelijke organisaties. Daarnaast onderzoekt en adviseert het iBMG over de consequenties van een meer marktgeoriënteerde ordening van de gezondheidszorg, in termen van politieke sturing en publieke verantwoording.

2. Kwaliteit en doelmatigheid in de zorg

Het onderzoek binnen dit thema verschaft informatie die de overheid nodig heeft voor beheer van het verstrekkingenpakket en evalueert de wijze waarop pakketbeheer in de praktijk gestalte krijgt. Tevens levert het onderzoek informatie voor zorgverzekeraars, zorginstellingen, zorgverleners en patiënten ter ondersteuning van hun keuzegedrag op de zorgmarkt. Het iBMG ontwikkelt relevante en toegankelijke indicatoren om prestaties te meten, bedrijven te kunnen vergelijken en om de preferenties van patiënten in kaart te brengen. Integrale evaluatie van complexe zorgprogramma's waaronder ketenzorg is een nieuw aandachtsgebied binnen dit thema dat tegelijk verschillende aspecten van de zorg – waaronder kosten-effectiviteit, doelmatigheid, logistiek en financiële prikkels – beschouwt en daardoor complexe evaluatiemodellen vereist. Voor verschillende niveaus van besluitvorming levert health technology assessment informatie op over de effectiviteit en doelmatigheid van geneesmiddelen en medische technologieën, maar dus ook via bijvoorbeeld uitkomstenonderzoek, over de kwaliteit en doelmatigheid van zorg. Tevens genereert het onderzoek informatie over de preferenties van patiënten t.a.v. de inrichting van het zorgstelsel en over het functioneren van pakketbeheer in de praktijk.

3. Management en organisatie van zorgverlening

Management- en organisatievraagstukken die spelen binnen zorgorganisaties en in netwerken van zorgorganisaties rond eerstelijnszorg, tweedelijnszorg en zorg in verpleeghuizen staan centraal binnen dit thema. Ook hier geldt

dat het aantal en de diversiteit aan vraagstukken legio is. De vereiste diepgang in de benodigde expertise stelt tegelijkertijd grenzen aan de breedte van de aanpak en noodzaakt tot het stellen van prioriteiten en het maken van keuzes. Tot de aandachtsvelden van ons instituut in dit kader behoren: kwaliteit en veiligheid van de zorgverlening; zorgketens en zorgprocessen; informatiemanagement; human resource management binnen de zorgsector en last but not least het financiële management van zorgorganisaties, dat in het licht van de toenemende marktwerking een hoge prioriteit heeft gekregen.

Een aantal aandachtspunten loopt dwars door alle drie de thema's heen. Dit geldt zeker – maar niet alleen – voor zaken als patiëntveiligheid, kosten-effectiviteit en kwaliteit. In het bijzonder de kwaliteit speelt op alle niveaus van zorgverlening; van geneesmiddelenverstrekkingen tot en met de inrichting van de zorg en staat momenteel in het centrum van de politieke en maatschappelijke belangstelling. Dat hierbij de nadruk wordt gelegd op maximale openheid klinkt vanzelfsprekend en is dat naar mijn beleving ook. Maar toch past hierbij een kritische kanttekening die ik zou willen aanduiden met de transparantie paradox. Een jaar geleden kwam een ziekenhuis hier in Rotterdam in het nieuws vanwege sterfgevallen samenhangend met een uitbraak van de Klebsiella bacterie. Het betreffende ziekenhuis zou de zaak veel te lang op z'n beloop hebben gelaten, waarmee overduidelijk zou zijn gebleken dat ziekenhuizen niet langer veilig zijn, zo was de algehele teneur in de media. Onnodig te zeggen dat dit voorval allerwegen een roep om stringente maatregelen, waaronder een meldingsplicht uitlokte. In een artikel in NRC Next van september vorig jaar schetste professor Marc Bonten, hoogleraar microbiologie – en na het Klebsiella incident als extern supervisor aan het betreffende ziekenhuis verbonden – het dilemma tussen een meldingsplicht en maximale transparantie (31). Hij refereerde in dat verband ook aan de ervaringen in Amerikaanse ziekenhuizen. Nadat aldaar voor een aantal ziekenhuisinfecties een meldingsplicht was ingesteld, kwamen ze ineens niet meer voor. Er bleek gewoon een andere diagnose die niet meldingsplichtig is te worden genoteerd. De vraag is of met een uit zijn verband getrokken meldingsplicht, de veiligheid van patiënten wel echt wordt gediend. Maatregelen, waaronder een eventuele meldingsplicht behoren onderdeel te vormen van een kwaliteitsbeleid in de zorg dat professioneel is opgezet en een breed draagvlak kent. Daar wil het iBMG graag ondersteuning bij verlenen. Kwaliteit van het zorgsysteem is dan ook een belangrijk leidmotief voor het onderzoek en tevens het onderwijs van het iBMG.

In opdracht van ZonMw heeft eind 2009 een consortium van drie onderzoeksinstituten bestaande uit IQ healthcare, NIVEL en iBMG een advies uitgebracht over de benodigde kennisontwikkeling ter verbetering van de kwaliteit van zorg in Nederland op zowel macro-, meso- als microniveau. Vanuit verschillende perspectieven belicht, is hierin een breed scala aan thema's in de vorm van een onderzoeksagenda geprioriteerd. Op geleide van dit advies wordt momenteel door het Ministerie Volksgezondheid, Welzijn en Sport in samenspraak met ZonMw een meerjaren onderzoeksprogramma voorbereid.

Natuurlijk is het programma van iBMG met de drie thema's die ik zojuist heb toegelicht, niet statisch. Maatschappelijke en wetenschappelijke overwegingen kunnen aanleiding vormen tot meer of minder verrijkende aanpassingen. Een voorbeeld in dit verband is het Rotterdam Global Health Initiative, het RGHI, dat vorig jaar van start is gegaan. In dit initiatief hebben drie instituten van de Erasmus Universiteit, t.w.: de afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg (MGZ) van Erasmus MC, het International Institute of Social Studies (ISS) en het iBMG hun krachten op het terrein van global health research, educatie en sociale valorisatie gebundeld. Ons gemeenschappelijk doel is om bij te dragen aan het verbeteren van de wereldwijde gezondheidszorg en daarmee de bestaande wereldwijde gezondheidsverschillen te helpen oplossen. Verheugend is dat inmiddels ook andere partijen, waaronder de stad Rotterdam, zich bij dit initiatief hebben aangesloten.

Ik begon het onderdeel "kwaliteit van zorg" in mijn afscheidsrede met het refereren aan een krantenkop in het Financieele Dagblad uit november 2010 over de plannen van de overheid rond een op te richten kwaliteitsinstituut. Kwaliteit van zorg, met als kernthema de ontwikkelingen rond een op te richten kwaliteitsinstituut voor de zorg, vormt tevens het onderwerp van het symposium dat we voor vandaag hebben georganiseerd ter gelegenheid van ons 30-jarig bestaan. Het iBMG is bij uitstek toegerust om dit instituut in haar beoogde taakuitoefening bij te staan. Te noemen valt in dit verband de ondersteuning die iBMG kan leveren bij de ontwikkeling van professionele zorgstandaarden evenals het monitoren van onder meer de effectiviteit en doelmatigheid bij toepassing ervan in de praktijk. Tijdens dit symposium is uitvoerig stilgestaan bij dit onderwerp. Daar valt door mij nu nog weinig aan toe te voegen.

Kwaliteit van onderzoek in de zorg; het iBMG perspectief

Waar ik wel een moment bij stil wil blijven staan, zijn de ontwikkelingen bij iBMG. In het bijzonder die over de afgelopen periode van 5 jaar. Als voorzitter van dit instituut zie ik terug op een bijzonder boeiende en uitdagende periode. iBMG is in vele opzichten uniek te noemen. Niet alleen wat haar multidisciplinariteit en kwaliteit betreft, maar zeker ook vanwege het commitment en enthousiasme van haar medewerkers en studenten.

De ontwikkelingen zijn de afgelopen jaren zeer snel gegaan. Van een instituut met minder dan 90 fte in 2006 groeiden we naar meer dan 160 fte in 2011. Bijna een verdubbeling dus. Voornamelijk dankzij een forse toename van het aantal promovendi naar rond 30% van het totale personele bestand.

De instroom van de aantallen studenten nam in deze periode eveneens explosief toe. Van 472 in 2006 naar 790 in 2011. Het aantal buitenlandse studenten bij de masteropleiding HEPL steeg in die periode van rond 20 naar 30 procent.

Niet alleen in aantallen maar ook in kwaliteit werd forse winst geboekt. Over de periode 2005-2008 lag de kwaliteit van onze wetenschappelijke output – gemeten op geleide van de CWTS score – nog beneden het wereldgemiddelde (=1). In recentere jaren is de zogenaamde Crown indicator gestegen naar een respectabel niveau van 1.62. Op allerlei ranking lijsten nemen onze onderzoekers hoge posities in en ook ons onderwijs scoort in dat soort overzichten vaak op de eerste plaats. Of misschien moet ik wel zeggen 'scoorde'. Wat onze bachelor betreft, zijn wij sinds 2010 door de Wageningse Universiteit van de eerste plaats gestoten.

Het kan helemaal geen kwaad om van tijd tot tijd even stil te staan bij geleverde prestaties en bereikte mijlpalen. En die zijn er legio; teveel om op te noemen. Nog belangrijker is het echter om de ogen open te houden voor mogelijke bedreigingen die het succes kunnen ondermijnen. En die zijn er ook; zowel gelegen in de interne organisatie als vanuit de buitenwereld op ons af komend. Anticiperen op bedreigingen maar ook inspelen op nieuwe kansen kunnen leiden tot noodzakelijke koerswijzigingen en daarmee de basis vormen voor nieuwe successen.

Wat het onderzoek betreft, moge duidelijk zijn dat de economische neergang en daarmee samenhangende bezuinigingen nog jarenlang hun schaduw vooruit zullen werpen op de onderzoeksbudgetten van de overheid. Maar niet alleen de overheidsfinanciering, ook de onderzoeksmiddelen uit de private markt dreigen onder druk te komen staan. De noodzaak tot intensivering van de acquisitie-inspanningen maar vooral ook het exploreren van nieuwe financieringsmogelijkheden, teneinde onze onderzoekspositie in stand te kunnen houden, is daarmee een gegeven. Een verdere oriëntatie op met name internationale financieringsbronnen waaronder die van de EU en de Wereldbank, bijvoorbeeld met ons nieuwe initiatief rond Global Health, is hiervan een logisch gevolg.

Wat het onderwijs betreft, moet worden geconcludeerd dat de inrichting van ons onderwijsbestel toch niet helemaal toegerust blijkt te zijn om de sterk toegenomen instroom aan studenten in de afgelopen jaren, adequaat te accommoderen. Natuurlijk is het verheugend dat zo vele studenten de weg naar onze bachelor- en masteropleidingen weten te vinden. Evenzo goed is het fantastisch dat nagenoeg alle afgestudeerden kort na afronding van hun opleiding een baan weten te vinden. Dit zegt iets over het belang van ons onderwijs voor de zorgsector. Onlangs is een schriftelijke enquête gehouden onder de alumni van het iBMG. De voorlopige resultaten doen haast onrealistisch aan; bijna alle geënquêteerden, dat wil zeggen meer dan 95%, hebben hun opleiding met plezier gedaan; vinden de kwaliteit van de opleidingen goed tot zeer goed en zouden deze bij anderen aanbevelen.

Toch vormt de teruggang in het studierendement bij een deel van onze opleidingen voor ons een punt van zorg en aandacht. Teveel studenten haken vroegtijdig af of doen naar ons oordeel te lang over de opleidingen. Gevoegd bij de maatregel van het kabinet om studenten die te lang over hun studie doen, extra en fors te laten betalen, ligt hier een taak bij het iBMG om dit rendement sterk te verhogen en er voor te zorgen dat studenten binnen de gestelde termijnen afstuderen.

Daarnaast kan de vraag worden gesteld of ons initiële onderwijsprogramma met een bachelor en twee masteropleidingen, de Zoma en de HEPL, wel voldoende toekomstbestendig is. Moet niet verder worden gediversifieerd om nog beter te kunnen aansluiten bij ontwikkelingen in de zorgsector en zullen we niet meer moeten anticiperen op een toenemende diversiteit aan studenten zowel wat vooropleiding als nationaliteit betreft. Moeten we niet

ook ons onderwijspakket versterken met een research-master. En tot slot, moeten we ons bestaande programma postinitiële opleidingen via o.m. Erasmus CMDz niet verder diversifiëren teneinde tegemoet te komen aan bestaande behoeften in de zorgsector aan aanvullende trainingsprogramma's. Dit soort vragen zullen in het strategisch onderwijsplan van het iBMG voor de komende jaren, successievelijk worden aangepakt en in feite is hiermee vorig jaar ook al een begin gemaakt.

Het geheim van de smid

Kwaliteit van zorg vormt een belangrijk leidmotief voor het onderzoek (en onderwijs) van iBMG. Maar evenzeer geldt dat dit onderzoek ook zelf moet voldoen aan kwaliteitscriteria. Toen ik in 2007 werd aangesteld als hoogleraar Kennismanagement in de gezondheidszorg en benoemd tot voorzitter van iBMG was het waarborgen en verder uitbouwen van haar nationaal en internationaal erkende positie als kennisinstituut mijn belangrijkste uitdaging. Kwaliteit van het onderzoek stond hierbij voorop. Maar wat houdt dan die kwaliteit in? Kwaliteit kent meerdere facetten. Wetenschappelijke impact, maatschappelijke relevantie en economische valorisatie staan hierbij als kwaliteitscriteria voorop.

De Nederlandse kennisinfrastructuur heeft een goede reputatie. Op internationale ranglijsten van wetenschappelijke publicaties scoort Nederland onverminderd hoog. De vraag is evenwel hoe het zit met de maatschappelijke betekenis – of valorisatie – van haar wetenschappelijke en technologische positie. Het rapport van de ad hoc commissie Wijffels “De kracht van directe verbindingen”, dat in 2004 verscheen, concludeert dat Nederland lijdt aan een zogenaamde kennisparadox (24). Daarmee bedoelt de commissie dat het onderzoek op zichzelf van uitstekend niveau is maar dat grote delen van de publieke kennisinfrastructuur een relatief beperkte impact hebben op de maatschappelijke en economische waardecreatie in Nederland. Dit geldt eveneens voor het gezondheid- en gezondheidszorgonderzoek zoals al in 1993 werd gesteld in het zgn BAGO advies Deel I van de RGO (25). Dit laatstgenoemde advies heeft aan de basis gelegen van Zorgonderzoek Nederland (ZON) dat later met Medische Wetenschappen van de NWO is gefuseerd tot ZonMw. Een betere afstemming van de publieke kennisinfrastructuur op vragen en behoeften vraagt om directe en dynamische verbindingen tussen aanbieders en gebruikers van kennis en innovatie en stelt daarmee voorwaarden aan de bestuurlijke en organisatorische inrichting, aldus het rapport van de ad hoc commissie Wijffels. Dit geldt evenzeer voor het

management van onderzoek bij een instituut als iBMG met haar sterke oriëntatie op de zorgsector, ingegeven door haar missie om kennis en innovaties optimaal te laten aansluiten bij de behoeften van de diverse geledingen binnen deze sector.

Voor een goed begrip is het zinvol om bij management van onderzoek grosso modo de volgende niveau's te onderscheiden:

- Microniveau: onderzoeksgroepen binnen een researchinstelling.
- Mesoniveau: researchinstututen, faculteiten en universiteiten.
- Macroniveau: organisaties op nationaal en internationaal niveau.

Inzicht in factoren of determinanten die onderzoeksprestaties kunnen beïnvloeden spelen hierbij een belangrijke rol evenals het beschikbaar hebben van een instrumentarium waarmee deze onderzoeksprestaties kunnen worden gemonitord. De aldus verworven inzichten kunnen vervolgens worden ingezet als stuurinformatie bij een verdere optimalisatie van de onderzoeksprestaties. Wetenschappelijke output en kwaliteit en maatschappelijke relevantie zijn hierbij de belangrijkste parameters.

In recent onderzoek van Van der Weijden et al. werden organisatie, management en prestaties van biomedische onderzoeksgroepen bij UMC's en onderzoeksinstituten onderzocht (26; 27). Een breed spectrum aan managerial factoren blijkt het functioneren en het leveren van onderzoeksprestaties te beïnvloeden. Te noemen zijn in dat verband bevindingen over een optimale groeps grootte, het belang van een snelle loopbaanontwikkeling en de impact van diverse managementstijlen en kenmerken, zoals leiderschap, motivatie en communicatie. Een opvallende observatie is echter het ontbreken van een positieve of negatieve relatie tussen de wetenschappelijke en maatschappelijke productiviteit van onderzoeksgroepen. Anders gezegd: wetenschappelijke prestaties nastreven en realiseren en maatschappelijke output voortbrengen blijken elkaar niet te bijten, maar ze versterken elkaar ook niet vanzelf. Indien maatschappelijke impact en valorisatie als belangrijk worden beschouwd, dan is daar aparte inzet op nodig. Een expliciet beleid van de onderzoeksinstelling op dit terrein is belangrijk, omdat onderzoek laat zien dat dit doorwerkt in de activiteiten van onderzoeksgroepen. Financieringstrategieën met gerichte incentives op maatschappelijke output

resulteren in meer maatschappelijke opbrengsten. In dit kader past ook het beleid van iBMG om een deel van de 1e geldstroom expliciet te reserveren voor multidisciplinaire, op de zorgpraktijk georiënteerde innovatieve onderzoeksprojecten. Dit geldt niet alleen voor het financieringsbeleid op het niveau van de instelling maar ook voor financieringstrategieën die op macroniveau, bijvoorbeeld door ZonMw en collectebusfondsen, worden gehanteerd.

Van belang is overigens nog wel om op te merken dat onderzoeksgroepen met een excellente academische status een ander patroon laten zien. Dergelijke topgroepen zijn niet alleen wetenschappelijk gezien top, maar ze blijken gemiddeld ook actiever en diverser te zijn in hun maatschappelijke output (26).

De keuze van wetenschappelijke en maatschappelijke output als parameters voor de kwaliteit van het onderzoek, brengt ons vervolgens bij de vraag hoe deze onderzoeksprestaties kunnen worden geëvalueerd. Universiteiten, onderzoeksinstituten maar ook de overheid hechten steeds meer belang aan de evaluatie van onderzoeksprestaties. De vraag die bij evaluaties toch eerst moet worden beantwoord, is welke doelstellingen men wenst na te streven. Het meten van onderzoeksprestaties dient niet alleen de verantwoordingsfunctie, maar levert ook informatie op voor het evalueren van beleid en het vaststellen van beleidsprioriteiten voor de toekomst. Behn noemt acht verschillende doelstellingen voor prestatiemeting, t.w.: evalueren, controleren, budgetteren, motiveren, overtuigen, vieren, leren en verbeteren (29). Een meting of meetinstrument dat geschikt is voor één van de doelstellingen hoeft dat niet per definitie ook te zijn voor de andere. In Nederland is het gebruik van prestatiemeting vooral toegespitst op beslissingen ten aanzien van de budgettering. In andere landen kan dat heel anders liggen (28). Daar is rekening mee te houden bij vergelijkende studies.

Tevens moet men zich realiseren dat onder onderzoeksprestatie meerdere vormen van prestaties vallen. Jongbloed et al. (29) onderscheiden in dit verband 3 categorieën van onderzoeksprestaties, t.w.:

1. *Outputs* – Dit zijn de expressievormen waarin onderzoeksresultaten worden neergelegd. Te noemen zijn o.m. boeken, wetenschappelijke publicaties, publicaties in vaktijdschriften en krantenartikelen, maar bijvoorbeeld ook het aantal uitgereikte doctoraten.

2. *Outcomes* – Hiertoe worden de bruikbare en tastbare resultaten van het onderzoek gerekend. Bijvoorbeeld een nieuwe theorie; analyse-techniek; ontwerp of een nieuw apparaat.

3. *Impact* – Hierbij gaat het om de bredere wetenschappelijke en sociaal-economische impact van onderzoek vast te stellen. In Nederland is hiervoor een heel systeem van onderzoeksvisitaties en peer reviews ontwikkeld, met actoren als de KNAW, VSNU, de QANU, het NOWT en het CBS.

Veel gebruikte prestatie-indicatoren voor wetenschappelijke prestaties zijn onder meer het aantal publicaties en citaties, impactfactoren, de Hirsch index en omvang van de 2^e geldstroom. Systematisch onderzoek naar de betekenis van deze indicatoren in termen van uitvoerbaarheid c.q. toepasbaarheid, validiteit en betrouwbaarheid is echter nog maar beperkt voorhanden (30). Verder geldt dat niet alle indicatoren voor alle disciplines even acceptabel zijn. Tussen bijvoorbeeld de natuurwetenschappen en maatschappijwetenschappen maar ook met de juridische wetenschappen bestaan aanzienlijke verschillen in publicatieculturen.

De maatschappelijke impact van gezondheidsonderzoek wordt steeds belangrijker gevonden. Methoden en indicatoren om de maatschappelijke betekenis van gezondheidsonderzoek te meten zijn in ontwikkeling; ook aan deze universiteit. Veel gehanteerde parameters in dit verband zijn bijvoorbeeld publicaties in vakbladen, beleidsrapporten, lidmaatschappen van raden en adviescommissies, richtlijnen voor de praktijk en bijdragen in nieuwsmedia. Ook de acquisitiekracht bij financieringsbronnen als ZonMw en collectebusfondsen alsmede 3e geldstroominkomsten worden hiertoe gerekend. Maar de conclusie die moet worden getrokken luidt dat er helaas nog geen gevalideerde set van prestatie-indicatoren voorhanden is op grond waarvan de maatschappelijke output van gezondheidsonderzoek gekwantificeerd kan worden beoordeeld. Een uitzondering hierop vormen tot op zekere hoogte de inkomsten uit bijvoorbeeld octrooien en licenties. Maar bij lang niet alle vormen van gezondheidsonderzoek zijn deze typen van economische valorisatieopbrengsten mogelijk. Eerder in mijn toespraak gaf ik aan dat het nastreven van wetenschappelijke prestaties en het voortbrengen van maatschappelijke output elkaar op zichzelf niet hoeven te bijten. Dit wordt echter anders zodra prestatiemetingen worden gehanteerd als input voor beslissingen ten aanzien van de budgettering. Zolang de

maatschappelijke impact van onderzoek nog niet of onvoldoende kan worden gekwantificeerd en bij de onderzoeksperformance wordt uitgegaan van alleen of hoofdzakelijk wetenschappelijke prestatie-indicatoren, zullen onderzoekers zoals bij iBMG, met een sterke oriëntatie op maatschappelijke zorgvraagstukken, in het nadeel verkeren. Immers; ook voor die onderzoekers geldt dat een dag maar 24 uren telt. En in een steeds competitiever wordende onderzoeksarena waarbij alleen wetenschappelijke prestaties meetellen voor toekenning van onderzoeksfinanciering, kan zich de noodzaak doen gevoelen om aan extra inzet ten behoeve van de publiek-maatschappelijke oriëntatie steeds minder of zelfs geen prioriteit meer te schenken. In feite is deze ontwikkeling bij iBMG al in gang gezet. Binnen de totale stroom aan publicaties van iBMG is het aandeel publicaties in vaktijdschriften de afgelopen 5-10 jaar beduidend afgenomen. Willen we voorkomen dat deze ontwikkeling zich verder doorzet – en ik denk dat dit zo is – dan zal er echt werk moeten worden gemaakt van een gebalanceerd systeem van prestatie-indicatoren voor evenwaardige beoordeling van zowel de wetenschappelijke als maatschappelijke betekenis van het onderzoek, hoe lastig dat ook is. Een systeem waarmee voldoende robuust en gevalideerd de output op de te onderscheiden prestatiedoelen in samenhang kan worden gekwantificeerd, maar tegelijkertijd voldoende differentiatiemogelijkheden biedt om rekening te kunnen houden met disciplinespecifieke omstandigheden.

Wanneer er een goed systeem voor beoordeling van de outputs, outcomes en impact van een onderzoeksgroep beschikbaar is, zou dit de mogelijkheid kunnen openen van een efficiënter systeem voor toedeling van 2^e geldstroom middelen. Deze toedeling vindt nu vooral plaats via honorering van ingediende, afzonderlijke projecten en personele subsidies, een zgn. bottum-up systeem dat gepaard gaat met hoge transactiekosten. Niet alleen vergt de beoordeling van afzonderlijke projecten bij bijvoorbeeld ZonMw een grote inzet van de eigen staf en van de wetenschappers die actief in de beoordeling participeren, maar ook de indieners van projecten en persoonsgebonden subsidies zijn hieraan veel tijd kwijt, terwijl de kans op honorering van de voorstellen steeds geringer wordt. In andere landen, bijvoorbeeld het Verenigd Koninkrijk en Australië, kent men een systeem van langlopende subsidiering van grotere programma's binnen een instituut, die op basis van een grondige analyse worden toegekend, maar anderzijds een grote mate van vrijheid bieden tijdens de looptijd. Wanneer een belangrijk deel van de 2^e geldstroom op die basis zou worden toegekend kunnen de transactie-

kosten naar verwachting aanzienlijk worden teruggebracht en kan een grotere concentratie van kennis en expertise, die essentieel is voor de concurrentiepositie van een klein land als Nederland, worden gerealiseerd.

Dankwoord

Dames en heren; collega's, vrienden en familieleden. Met de titel van mijn afscheidsrede: "Het was mij een waar genoeg", heb ik tot uitdrukking willen brengen dat ik een bevoorrecht mens ben. Ik heb tijdens mijn werkzame leven die dingen kunnen doen die ik ook graag wilde doen: actief zijn op de verbinding van wetenschap en bestuur, van publiek en privaat. Dit in analogie met de wijze waarop Tom van de Grinten zo treffend zijn bijdrage verwoordde in zijn rede bij het afscheid in 2006 (32). Een belangrijk deel van dit genoeg was echter ook gelegen in het enthousiasmeren en motiveren van mensen bij het nastreven van gezamenlijke doelen. Lang niet altijd was de route erheen duidelijk gemarkeerd of het was op z'n minst bezaaid met allerhande obstakels. En juist wanneer zo'n doel schijnbaar niet of moeilijk bereikbaar leek, was de uitdaging en de voldoening van een uiteindelijk welslagen voor mij het grootst.

Het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit ben ik erkentelijk voor mijn benoeringen in 1988 en 2007. In mijn dankwoord wil ik zeker ook de Raad van Bestuur van het Erasmus MC betrekken. Zonder het door Hans Büller en met name Huib Pols in mij gestelde vertrouwen zou de overplaatsing van het iBMG naar de Erasmus Universiteit in 2010 niet zo soepel verlopen zijn. Beste Huib; mijn welgemeende dank voor jouw waardering en betrokkenheid. In dit rijtje past zeker ook Frans Rutten die mij zo'n vijf jaar geleden als buitenstaander de leiding van het iBMG toevertrouwde.

Tijdens de afgelopen 40 jaar hebben velen op uiteenlopende wijzen bijgedragen aan mijn carrièreontwikkeling. Het voert te ver om ieder afzonderlijk hier te bedanken. Voor enkele personen wil ik graag een uitzondering maken, waarbij ik hoop dat niemand zich hierdoor tekort gedaan zal voelen. Om te beginnen mijn promotor Pie Henderson, die mij de eerste stappen op het pad van de wetenschap heeft leren zetten. Mijn dank hiervoor. Paul van der Maas wil ik graag bedanken voor zijn inzet destijds bij de instelling van mijn leerstoel Arbeidstoxicologie binnen zijn afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg. Mijn collega's binnen de verschillende geledingen van TNO maar ook de vele collega's bij NWO, RGO en de Gezondheidsraad ben ik zeer erkentelijk voor de vele inspirerende discussies – door de jaren heen – op het snijvlak van onderzoek en toepassing. In het bijzonder gaat mijn dank uit naar Han Willems waarmee ik 10 jaar lang, vanaf de oprichting, de directie van TNO Preventie en Gezondheid heb

gevormd. Graag memoreer ik ook de plezierige samenwerking met mijn collega's in het Erasmus MC, die uit de andere faculteiten hier op Woudestein, alsmede de Erasmus MC Holding en de EUR Holding.

Zo geleidelijk aan kom ik nu bij ons instituut, het iBMG, waar ik in een open en stimulerende sfeer met gemotiveerde medewerkers en studenten de laatste 5 jaar van mijn loopbaan heb doorgebracht. Kenmerkend was en is de sterke gemeenschapszin die bij iBMG bestaat, met veel ruimte voor een breed scala aan sociale activiteiten naast onderzoek en onderwijs. Mijn collega's in het managementteam; Marieke Veenstra, Roland Bal en Werner Brouwer, later opgevolgd door Erik Schut, Joris van de Klundert en Geert Gerritse, dank ik voor hun vriendschap en het in mij gestelde vertrouwen. Dit laatste geldt evenzo voor de sectieleiders alsook de leden van de BMG-raad. Ik waardeer het zeer dat de aanvankelijke terughoudendheid die in kringen van de sectieleiders jegens mij als relatieve buitenstaander bestond, zo snel na mijn aantreden als voorzitter was verdwenen. En dan last but not least, Werner Brouwer. Aan jou, Werner draag ik graag de leiding van het iBMG over. Ik doe dat met het volste vertrouwen in jouw kwaliteiten als prodecaan en wens jou en het instituut een gouden toekomst toe.

Lieve Nelly; zoals ik ook al memoreerde tijdens mijn oratie in 1989, zou zonder jou dit alles niet mogelijk zijn geweest. En dat is maar al te zeer waar gebleken. Maar met de kennis van nu kan ik ook niet beloven dat jij voor de toekomst de enige afspraak in mijn agenda zult zijn.

Ik dank U voor uw aandacht. Het gaat U allen goed.

Ik heb gezegd.

Literatuur

1. Nieuwenhuis D. Een vergeten hoofdstuk. Ed. S.L. van Looy, Amsterdam (1898).
2. Notten WRF. Uitzicht op inzicht. Preventie van beroepsintoxicaties. Inaugurale rede. Erasmus Universiteit Rotterdam (1989).
3. Gezondheidsraad. Toxicologische advieswaarden voor blootstelling aan stoffen. 1996; publicatie nr. 1996/12.
4. Gezondheidsraad. Onderzoek gezondheidsrisico's stoffen: een gerichtere benadering. 2001; publicatie 2001/24.
5. Gezondheidsraad. Blootstelling aan combinaties van stoffen: een systematiek voor het beoordelen van gezondheidsrisico's. 2002; publicatie nr. 2002/05.
6. Feron VJ, van Vliet PW, Notten WRF. Exposure to combinations of substances: a system for assessing health risks. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 18 (2004) 215-222.
7. Gezondheidsraad. Benchmark-dosismethode: afleiding gezondheidskundige advieswaarden in nieuw perspectief. 2003; publicatie nr. 2003/06.
8. Gezondheidsraad. Onzekerheidsfactoren bij risicobeoordeling. 2008; publicatie nr. 2008/13.
9. Dartel van D. Detection of developmental toxicology using differentiating embryonic stem cells; A transcriptomic approach. Proefschrift UM, 14-11-2011.
10. Spielman H, Bochkov NP, Costa L, e.a.. Alternative testing methodologies for organ toxicity. *Environ. Health Perspect.* 1998; 106: 427-40.
11. Guillouzo A. Liver cell models in in vitro toxicology. *Environ Health Perspect* 1998; 106: 511-32.

12. Plackett RL, and Hewlett PS. Quantal responses to mixtures of poisons. *J. Royal Stat Soc., Series B*, 1952; 14; 143-63.
13. Groten JP, Schoen ED, van Bladeren PJ, e.a.. Subacute toxicity of a mixture of nine chemicals in rats: detecting interactive effects with a fractionated two-level factorial design. *Fundam Appl Toxicol* 1997; 36 (1): 15-29.
14. Lewis DFG. *Cytochromes P450. Structure, function and mechanism.* Londen: Taylor and Francis Ltd, 1996: 159-62.
15. Hofer T, Gerner I, Gundert-Remy U, Liebsch M, Schulte A, Spielmann H, et al.. Animal testing and alternative approaches for the human health risk assessment under the proposed new European chemicals regulation. *Arch Toxicol.* 2004; 78: 549-564.
16. Janssen GB, Pieters MN, Slob W, Evaluation of the applicability of the benchmark approach to new chemicals. RIVM report 601930002, 2002.
17. Benchmark dose workshop: criteria for use of a benchmark dose to estimate a reference dose. *Regulat Toxicol Pharmacol* 1995; 21 (2); 296-306.
18. Luhman AJ, Fitzhugh OG. 100-fold margin of safety. *Association of Food Drug Officials Quarterly Bulletin* 1954: 18: 33-5.
19. World Health Organization. International Programme on Chemical Safety. Chemical specific adjustment factors for interspecies differences and human variability: guidance document for use of data in dose/concentration-response assessment. Geneva: WHO, 2005.
20. Falk-Filipsson A, Hanberg A, Victorin K, e.a.. Assessment factors - Applications in health risk assessment of chemicals. *Environmental Research* 2007: 104: 108-27.
21. Gezondheidsraad. Leidraad voor identificatie en bescherming van hoogrisicogroepen. 2011; publicatie nr. 2011/39.
22. Notten WRF, Zielhuis RL. Permissible levels for occupational exposure. *Int. Arch. Occup. Environm. Hlth.* 1979; 42; 269.

23. Brouwer W, Notten WRF, Rutten F. Zorg heeft kwaliteitsinstituut dringend nodig. Het Financieele Dagblad. 15 november 2010, p. 7.
24. De kracht van directe verbindingen. Rapport ad hoc Commissie Wijffels. Mei 2004.
25. Advies Brede Analyse Gezondheidsonderzoek Deel I. Raad voor het Gezondheidsonderzoek. 1993.
26. Van der Weijden I, Verbree M, Braam R, van den Besselaar P. (2009) Management en prestaties van onderzoeksgroepen. Rathenau Instituut. SciSA rapport 0913A.
27. Van der Weijden I, de Gilder D, Groenewegen P, Klasen E. Implications of managerial control on performance of dutch academic (bio)medical and health research groups. Research Policy, 37 (2008) 1616-1629.
28. Jongbloed B, Salerno C, Huisman J, Vossensteyn H. Research Prestatiemeting: Een internationale vergelijking. 2005, CHEPS, Kenmerk C5BJ1692003.
29. Behn RD. Why measure performance? Different purposes require different measures. 2003; Public Administration Review. Vol. 63, no 5, 586-606.
30. Patel VM, Ashrafian H, Ahmed K, et al.. Journal of the Royal Society of Medicine. 2011; 104 251-261.
31. Bonten M. Een bacterie vang je met speurwerk. Niet met een meldplicht. NRC Next, 31 september 2011, p. 14.
32. Van der Grinten TED. Zorg om Beleid (2006). ISBN 90-77906-35-5 Erasmus Universiteit Rotterdam.



Fotograaf: Levien Willemse

Wilfried R.F. Notten (1947) is per 1 april 2012 emeritus hoogleraar Kennismanagement in de gezondheidszorg bij het instituut Beleid & Management Gezondheidszorg (iBMG) van de Erasmus Universiteit Rotterdam (EUR). Tot 1 januari 2012 was hij tevens voorzitter/prodecaan van het iBMG.

Hij studeerde biologie in Nijmegen en geneeskunde in Leiden. In 1975 promoveerde hij op het proefschrift *D-glucaric acid level as an indication of exposure to xenobiotics*. Naast zijn loopbaan in de toxicologie bij onder meer het Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid en als bijzonder hoogleraar Arbeidstoxicologie bij de EUR, heeft hij zich vooral gespecialiseerd in de organisatie en management van onderzoek, in het bijzonder op het terrein van gezondheid en gezondheidszorg. Hij heeft meer dan tien jaar leiding gegeven aan het gezondheidsonderzoek van TNO. Daarnaast heeft hij een grote verscheidenheid aan maatschappelijke functies vervuld, onder andere bij de Gezondheidsraad, NWO, European Science Foundation en de SER.

In *Het was mij een waar genoegen* schetst Notten zijn fascinatie voor de wisselwerking tussen onderzoek en bestuur; een fascinatie die richtinggevend is geweest voor de ontwikkeling van zijn carrière. Aan de hand van voorbeelden beschrijft hij een aantal uiteenlopende doelen en resultaten die dit heeft opgeleverd. Deze voorbeelden zijn vooral ontleend aan ontwikkelingen in het onderzoek naar enerzijds determinanten van gezondheid en anderzijds het systeem van de zorg. Als leidraad voor dit tweede onderdeel van zijn afscheidsrede heeft hij gekozen voor kwaliteit. Kwaliteitsverbetering in de zorg is een belangrijk issue en daarmee tevens een relevante drijfveer voor het onderzoek op dit terrein. Dit onderzoek zal natuurlijk zelf ook aan kwaliteitscriteria moeten voldoen. Beide invalshoeken van kwaliteit worden nader belicht. Kwaliteit en maatschappelijke impact van gezondheidsonderzoek worden steeds belangrijker gevonden. In contrast hiermee staan de fikse kortingen op de onderzoeksbudgetten van de overheid ten gevolge van de economische recessie. Notten roept op tot een efficiëntere benadering bij toedeling van 2^e geldstroom middelen dan het huidige bottum-up systeem met zijn hoge transactiekosten.



Erasmus Universiteit Rotterdam
instituut Beleid & Management Gezondheidszorg
Burgemeester Oudlaan 50, 3062 PA Rotterdam
Postbus 1738, 3000 DR Rotterdam

Tel. 010 - 408 85 55
E-mail info@bmg.eur.nl
Internet www.bmg.eur.nl

ISBN
978-94-90420-21-5