

- ³⁵ Orr RK, Porter D, Hartman D. Ultrasonography to evaluate adults for appendicitis: decision making based on meta-analysis and probabilistic reasoning. *Acad Emerg Med* 1995;2:644-50.
- ³⁶ Koepsell TD, Inui TS, Farewell VT. Factors affecting perforation in acute appendicitis. *Surg Gynecol Obstet* 1981;153:508-10.
- ³⁷ Chung RS, Diaz JJ, Chari V. Efficacy of routine laparoscopy for the acute abdomen. *Surg Endosc* 1998;12:219-22.
- ³⁸ Coburg AJ, Carus T, Kempf U, Grebe W. Chirurgische Laparoskopie beim akuten Abdomen. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 1998;115:985-7.
- ³⁹ Cox MR, McCall JL, Toouli J, Padbury RTA, Wilson TG, Wattoo DA, et al. Prospective randomized comparison of open versus laparoscopic appendectomy in men. *World J Surg* 1996;20:263-6.
- ⁴⁰ Cuesta MA, Eijssbouts QA, Gordijn RV, Borgstein PJ, Jong D de. Diagnostic laparoscopy in patients with an acute abdomen of uncertain etiology. *Surg Endosc* 1998;12:915-7.
- ⁴¹ Olsen JB, Myren CJ, Haahr PE. Randomized study of the value of laparoscopy before appendicectomy. *Br J Surg* 1993;80:922-3.
- ⁴² Wilcox RT, Traverso LW. Have the evaluation and treatment of acute appendicitis changed with new technology? *Surg Clin North Am* 1997;77:1355-70.
- ⁴³ Tytgat SHAJ, Bakker XR, Butzelaar RMJM. Laparoscopic evaluation of patients with suspected acute appendicitis. *Surg Endosc* 1998;12:918-20.
- ⁴⁴ Dombal FT de. Computers, diagnoses and patients with acute abdominal pain. *Arch Emerg Med* 1992;9:267-70.
- ⁴⁵ Dombal FT de, Clamp SE, Wardle KS. Measuring surgical performance in acute abdominal pain: some reflections from international studies. *Eur J Surg* 1997;163:323-9.

Aanvaard op 31 augustus 1999

De voorwaarden voor invoering en financiering van nieuwe technieken

F.F.H.RUTTEN EN E.W.M.GRIJSEELS

De omgeving van de gezondheidszorg is de laatste 20 jaar sterk veranderd. Aan het eind van de jaren zeventig maakten de door de oliecrisis vertraagde groei van de economie en de sterke stijging van de gezondheidszorg-uitgaven een eind aan de ongebreidelde financiering van de zorg. Het begrip 'kostenbeheersing' verscheen op de politieke agenda en er werd een aantal maatregelen genomen om hier enige greep op te krijgen, waaronder de budgettering. In het spoor van de commissie-Dekker werden er marktelementen in onze gezondheidszorg geïntroduceerd.

Men kan verwachten dat deze ontwikkeling doorzet en dat over enkele jaren verzekeraars volledige verantwoordelijkheid dragen voor de ziektekosten van hun verzekerden en een grote mate van flexibiliteit hebben wat betreft de bepaling van het verstrekkingenpakket en de contractering van de aanbieders daarvan. Dit betekent dat deze laatste steeds beter verantwoording zullen moeten afleggen voor kwaliteit en prijs van hun diensten en producten. Reinhardt spreekt in dat verband van 'een belangrijke verschuiving in de markt van de gezondheidszorg van de aanbodzijde naar de vraagzijde'.¹ Tevens zal de overheid zich steeds sterker inzetten voor een adequate afbakening van het collectief gefinancierde pakket, daartoe onder meer gedwongen door beperkingen in de omvang van de collectieve sector die voortvloeien uit de toetreding tot de Europese Monetaire Unie. De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) heeft in een aantal brieven naar de Tweede Kamer aangegeven dat het doelmatigheids criterium daarbij een doorslaggevende rol moet gaan spelen, zowel bij nationale besluitvorming als op decentraal niveau.² Het

SAMENVATTING

Nieuwe medische technieken zullen in de toekomst minder gemakkelijk worden geïntroduceerd en ingezet in onze gezondheidszorg dan in het verleden. De druk om de gezondheidszorguitgaven te beperken is toegenomen, mede als gevolg van Europese afspraken over adequate financiering van collectieve uitgaven. Dit zal de initiatoren en de producenten van nieuwe technieken kritischer maken ten opzichte van technieken-in-ontwikkeling en hen ertoe brengen vooral technieken met een relatief gunstig kosteneffectiviteitsprofiel te introduceren. Of de nieuwe technieken op grote schaal zullen worden ingezet, zal in toenemende mate afhangen van de partijen op regionaal niveau en van de zorgverleners in de praktijk, die een steeds belangrijker rol zullen krijgen bij de verdeling van middelen in de gezondheidszorg. Daar staat tegenover dat zij steeds meer verantwoording zullen moeten afleggen over hun allocatiebeslissingen, waarbij met name het begrip 'doelmatigheid' voorop komt te staan.

valt evenwel te verwachten dat door de beperkingen in de collectieve sector de omvang van de uit particuliere middelen betaalde gezondheidszorg (afgezien van het altijd al uit particuliere ziektekostenpremies gefinancierde deel) zal toenemen, waarbij de privé-klinieken en de 'bedrijvenpoli's' inmiddels bekende voorbeelden zijn.

Deze ontwikkelingen doen zich in meer of mindere mate ook voor in andere landen en zullen derhalve invloed uitoefenen op de ontwikkeling van medische technieken, zowel in de industrie als in de gezondheidszorg. Betaalbaarheid, of scherper gesteld 'kosteneffectiviteit', wordt een belangrijk criterium bij beslissingen om wel of niet door te gaan met de ontwikkeling van nieuwe producten en behandelingsvormen. Echter, ook de besluitvorming na introductie op de markt van de gezondheidszorg zal nog sterker dan thans beïnvloed worden door een scherpe afweging van baten in termen van gezondheidswinst en kosten.³

Erasmus Universiteit, Institute for Medical Technology Assessment, Postbus 1738, 3000 DR Rotterdam.
Prof.dr.F.F.H.Rutten, econoom; mw.dr.E.W.M.Grijseels, huisarts.
Correspondentieadres: prof.dr.F.F.H.Rutten (e-mail f.rutten@bmg.eur.nl).

In dit artikel gaan wij achtereenvolgens in op de ontwikkeling van medische technieken, (nationale) besluitvorming over financiering en planning, en het gebruik in de dagelijkse praktijk.

DE ONTWIKKELING VAN MEDISCHE TECHNIEKEN

Veelal wordt de medisch-technologische ontwikkeling gezien als een exogene invloed op onze gezondheidszorg. Weisbrod heeft als een der eersten gewezen op de dynamische relaties tussen de (omgeving van) de gezondheidszorg en de ontwikkeling van technieken.⁴ De sterke toename in de financiering van onze zorg heeft destijds naar de sector van 'research and development' (R&D), waarmee zowel de farmaceutische industrie als alle in de gezondheidszorg werkzame bedrijven worden aangeduid, een duidelijk signaal gegeven: 'ontwikkel nieuwe technieken die de kwaliteit van de zorg vergroten, los van eventuele effecten op de kosten'.⁴ De huidige restrictievere omgeving vraagt echter om nieuwe technieken met een gunstig kosteneffectiviteitsprofiel. Men zou zich kunnen voorstellen dat in de toekomst meer dan thans eerder kostenbeheersende (kostenbesparende) dan effectiviteitverhogende technieken zullen worden ontwikkeld.

Beschouwen wij de ontwikkeling van geneesmiddelen, dan zien wij dat de financiële risico's voor de farmaceutische industrie enorm zijn toegenomen. De levenscyclus van de producten is sterk verkort, evenals de periode waarin het gepatenteerde product op de markt is, zodat er steeds minder tijd is om R&D-kosten en andere investeringen terug te verdienen. De industrie wordt zo steeds afhankelijker van enkele succesvolle geneesmiddelen, die op hun beurt weer op een warme belangstelling van de overheidsregulators mogen rekenen. Omdat kosteneffectiviteitoverwegingen in toenemende mate een rol spelen bij beslissingen over de vergoeding van geneesmiddelen,⁵ worden deze overwegingen in toenemende mate gebruikt voor beslissingen om al of niet door te gaan in de verschillende fasen van ontwikkeling van een geneesmiddel. Het lijkt erop dat steeds vaker de ontwikkeling van een product wordt afgebroken omdat men onvoldoende zeker is dat het product in de markt zal kunnen overleven. Wij verwachten op grond hiervan dat het kosteneffectiviteitsprofiel van nieuwe geneesmiddelen in de toekomst zal verbeteren. Voor medische hulpmiddelen kan met een vertraging eenzelfde ontwikkeling worden voorspeld, zeker wanneer een goede marktwerking in deze sector kan worden bevorderd.⁶

FINANCIERING EN PLANNING

Doelmatigheid. Nederland loopt vooraan wanneer het gaat om het betrekken van doelmatigheidscriteria bij de besluitvorming over financiering en planning van de gezondheidszorg.³ Zo gebruikt de Gezondheidsraad dergelijke overwegingen bij zijn advisering. Veel nieuwe ontwikkelingen worden via onderzoek, onder meer gefinancierd uit het fonds Ontwikkelingsgeneeskunde, getoetst op effecten en kosten. Tevens wil men in het jaar 2000 systematisch kosteneffectiviteitsinformatie betrek-

ken bij de besluitvorming over de vergoeding van nieuwe geneesmiddelen die een meerwaarde hebben ten opzichte van bestaande middelen (Geneesmiddelen Vergoedingen Systeem, lijst Ib). De doelmatigheidscriteria worden betrokken bij formele besluiten op nationaal niveau (bijvoorbeeld bij de invoering van een transplantatieprogramma). Voor een belangrijk deel worden de resultaten van doelmatigheidsonderzoek door de zorgverleners in de praktijk zonder verdere regulering geïmplementeerd. Zo worden de resultaten van ontwikkelingsgeneeskundeonderzoeken neergelegd in protocollen en richtlijnen om vervolgens hun toepassing in de praktijk te vinden.

Wetenschappelijk gefundeerde gezondheidszorg. Het voorgaande laat onverlet dat er nog belangrijke drempels bestaan voor een op wetenschappelijke gegevens gebaseerd gezondheidszorgbeleid. In de eerste plaats zijn er nog problemen met het tijdig beschikbaar krijgen en het gebruiken van de relevante informatie over effectiviteit en doelmatigheid van medische technieken. Over de methoden van (economische) evaluatieonderzoeken bestaat internationaal consensus.^{7 8} Onlangs is besloten deze algemeen geaccepteerde methoden toe te passen bij de Nederlandse richtlijnen voor farmacoeconomisch onderzoek van geneesmiddelen, die door een werkgroep onder auspiciën van de Ziekenfondsraad zijn vastgesteld.⁹ In de praktijk zijn er echter nog vele problemen, zowel bij het genereren van betrouwbare informatie als bij de interpretatie door de beleidsmakers.

Wat betreft het eerste kan worden gewezen op de nog steeds schaarse expertise op het terrein van de medische 'technology assessment' (MTA), op de noodzaak tot verdere standaardisering op het terrein van kostenberekening en op problemen bij de extrapolering van resultaten van de ene setting naar de andere (respectievelijk van het ene land naar het andere).¹⁰

Wat betreft de interpretatie van de resultaten van (kosten)effectiviteitsonderzoek ten behoeve van het beleid moet worden gesteld dat hiervoor een goede kennis van de methodologie van evaluatieonderzoek nodig is. Deze is in enkele nationale beleidsorganen nog onvoldoende aanwezig (blijkens een recente nog niet gepubliceerde enquête) en ontbreekt vrijwel geheel op decentraal niveau bij verzekeraars en zorgverlenende organisaties.

Een andere belemmering voor de toepassing van de resultaten van MTA-onderzoek is de bekostigingsstructuur van ons zorgsysteem, die niet altijd uitnodigt om adviezen op grond van kosteneffectiviteitsonderzoek op te volgen; zeker niet wanneer dat de eigen financiële ruimte van de artsen en de ziekenhuismanagers nadelig beïnvloedt.

Verantwoordelijkheid naar zorgverleners in de praktijk. Dat doelmatigheidscriteria soms opzij worden gezet door meer politieke overwegingen illustreert Mulder aan de hand van een aantal voorbeelden, zoals de introductie van longtransplantatie in het verstrekkingenpakket en de vergoeding van de nieuwe geneesmiddelen tegen de ziekte van Alzheimer.¹¹ Het blijft lastig om op

politiek niveau prioriteiten te stellen wat betreft opties voor behandeling. Derhalve mag verwacht worden dat de tendens wordt doorgezet om de verantwoordelijkheid te verschuiven naar de zorgverleners in de praktijk. Dat kan wanneer dezen voldoende worden ondersteund en gedekt door het nationaal beleid. Dat is bovendien logisch, omdat meer te verwachten is van een kosteneffectieve inzet van een ruime set van technieken dan van een beperking van zo'n set (pakketafbakening). Van de nationale overheid mag dan worden verwacht dat heldere kaders worden aangegeven voor de introductie en inzet van nieuwe technieken.

Decentralisering. Resumerend verwachten wij een toenemende tendens tot decentralisering. Deze betreft zowel de besluitvorming over de introductie en de financiering van medische technieken (deze verschuift naar verzekeraars en zorgorganisaties), als ook de besluitvorming over het inzetten ervan (deze verschuift naar de zorgverleners in de praktijk). Daarbij wordt het aspect van de doelmatigheid steeds belangrijker. Dit zal ook van invloed worden op de contractering tussen financiers en zorgorganisaties op decentraal niveau. Zo mag worden verwacht dat over enkele jaren de zorg wordt gefinancierd op basis van afspraken over goed omschreven 'zorgproducten' met een door partijen overeengekomen prijs, die mede gebaseerd is op onderzoek naar de kosteneffectiefste wijze om dergelijke producten te kunnen aanbieden. Ook afspraken over het proces van zorg, bijvoorbeeld met 'managed care'-projecten, zullen onderdeel gaan vormen van dergelijke contractering. De benadrukking van wetenschappelijk gefundeerd gezondheidsbeleid (verantwoorde introductie van technieken en initiële financieringsbeslissing op centraal niveau) die we nu waarnemen, zal dus worden verschoven naar het introduceren van innovaties op decentraal niveau, waar het gaat om een doelmatige inzet van de beschikbare technieken door regionale partijen en zorgverleners.

DE PRAKTIJK VAN DE ZORG

Richtlijnontwikkeling. De belangrijkste bijdrage aan een verdere verhoging van de doelmatigheid van onze gezondheidszorg zal in de dagelijkse praktijk worden geleverd. Beschouwen wij eerst de richtlijnontwikkeling, dan kan worden gesteld dat met de MTA-brief van de minister van VWS van 2 april 1997 een begin gemaakt is met de ontwikkeling van richtlijnen waarin geprobeerd wordt informatie over de kosteneffectiviteit van mogelijke interventies te incorporeren.² Bovendien zal binnen dit zogenaamde Richtlijnenprogramma gepoogd worden over de verschillende richtlijnen heen eenzelfde gestandaardiseerde uitkomst te hanteren. Hiermee wordt de uitkomst onderling vergelijkbaar en dit biedt steun voor de onderbouwing van keuzen ten behoeve van de beleidsmakers. Ook hier bestaat nog een aantal knelpunten. Denk aan het ontbreken van informatie over de effectiviteit in tegenstelling tot werkzaamheid ('efficacy') en de beperkte informatie over kosten.^{12 13} Binnen het Richtlijnenprogramma is inmiddels een groot aantal richtlijnen voor kosteneffectieve zorg gemaakt respec-

tievelijk in ontwikkeling in samenwerking met het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, de Orde van Medische Specialisten, de medisch-wetenschappelijke verenigingen, het Nederlands Huisartsen Genootschap en het Nederlands Paramedisch Instituut.¹⁴ Voorts hebben de Orde van Medisch Specialisten en het CBO een deelprogramma 'Gepast gebruik' gestart ter verbreding van de richtlijnontwikkeling onder de wetenschappelijke verenigingen en ter ontwikkeling van indicatoren voor de beoordeling van een juiste toepassing van richtlijnen. Wat betreft het gebruik van wetenschappelijke informatie in de praktijk en informatie uit richtlijnen en protocollen verwachten wij dat in toenemende mate expertsystemen en interactieve toegang tot geautomatiseerde bestanden zullen worden ingezet, hetgeen de implementatie van richtlijnen ten goede zal komen. Voorts zal het richtlijnenprogramma worden ingepast binnen het algemene kwaliteitsbeleid van de (para)medische beroepsgroepen en instellingen (met bijvoorbeeld lokale protocollen, intercollegiale toetsing, visitatie).

Wat betreft geneesmiddelen zullen naast richtlijnen ziekenhuisformulieren in belang toenemen naarmate de te verwachten nieuwe, zeer kostbare, ziekenhuisgeneesmiddelen extra druk zetten op het ziekenhuisbudget. Waarschijnlijk zal enige centrale regulering met betrekking tot zeer dure middelen nodig blijken teneinde ongelijkheid in de toegang tot de zorg tegen te gaan (denk aan de problemen rond paclitaxel). Het fonds 'Doelmatigheid van geneesmiddelen en hulpmiddelen' van het College voor Zorgvoorzieningen zal onderzoek op dit terrein stimuleren. Het huidige convenant tussen de medische professie en de overheid om gezamenlijk de doelmatigheid in de zorg te bevorderen met de hier genoemde inspanningen van de beroepsgroepen zal waarschijnlijk standhouden, hoewel te verwachten valt dat de lokale financiers hierbij een actieve rol zullen gaan op-eisen. In hoeverre dit net zoals in de Verenigde Staten gepaard zal gaan met allerlei aansporingen om kosteneffectieve inzet van zorgmiddelen te stimuleren valt moeilijk te voorspellen. In ieder geval lijkt het in verband met de mogelijke afloop van honoreringsexperimenten van belang om te waken voor terugkeer naar een bekostigingsstructuur die de implementatie van richtlijnen belemmert.

CONCLUSIE

De tijd waarin nieuwe medische technieken als vanzelf worden geïntroduceerd en een belangrijke toepassing vinden in onze gezondheidszorg ligt achter ons. Het sleutelwoord voor de toekomst is verantwoordingsplicht en dat geldt voor alle partijen die belangen hebben bij de introductie en de inzet van deze technieken. Die verantwoordingsplicht omvat het aantonen van een gunstig kosteneffectiviteitsprofiel in verschillende stadia van de invoering van een techniek: bij de ontwikkeling, bij de introductie in ons gezondheidszorgsysteem, bij het initiële besluit over vergoeding en in de latere fasen van de invoeringscurve. De medische professie speelt daarbij een sleutelrol, ondersteund door de andere disciplines uit het MTA-veld.

ABSTRACT

Conditions for introduction and financing of new technologies. – Introduction and application of new technologies in the Dutch health care system will be less straightforward in the future than they were in the past. The pressure to contain health care expenditure has increased, also because of European agreements about adequate financing of collective spending. This will make initiators and producers of new technologies more critical towards technologies currently in development and urge them to specifically introduce technologies with a relatively favourable cost effectiveness profile. Whether new technologies will be used to a large extent will increasingly depend on the parties in health care at the regional and practice levels, who will assume a more important role in resource allocation in health care. On the other hand, they will be made more accountable for their decisions and will have to demonstrate their contribution to efficiency in health care.

LITERATUUR

- 1 Reinhardt UE. A social contract for 21st century health care: three-tier health care with bounty hunting. *Health Econ* 1996;5:479-99.
- 2 Voortgangsrapportage Medische technology assessment en doelmatigheid van zorg. Brief van de minister van VWS aan de voorzitter van de Tweede Kamer der Staten Generaal. Rijswijk; 1997.
- 3 Elsinga E, Rutten FFH. Economic evaluation in support of national health policy: the case of the Netherlands. *Soc Sci Med* 1997;45: 605-20.

- 4 Weisbrod BA. The health care quadrilemma: an essay on technological change, insurance, quality of care and cost containment. *Journal of Economic Literature* 1991;29:523-52.
- 5 Rutten FFH. Farmaco-economie en de prijzen van geneesmiddelen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996;140:2216-9.
- 6 RVZ Advies. Medische hulpmiddelen. Zoetermeer: Raad voor de Volksgezondheid en Zorg; 1997.
- 7 Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 1997.
- 8 Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC. *Cost-effectiveness in health and medicine*. New York: Oxford University Press; 1996.
- 9 Ziekenfondsraad. Richtlijn voor farmaco-economisch onderzoek. Amstelveen: Ziekenfondsraad; 1999.
- 10 Raad voor Gezondheidsonderzoek (RGO). *Advies Medical technology assessment. Deel 2. Prioriteiten in het MTA-onderzoek*. RGO advies nr 20. Den Haag: RGO; 1999.
- 11 Mulder JH. Lage-kans geneeskunde moet aan banden. *NRC Handelsblad* 9 jan 1999.
- 12 Stehouwer CDA. Beleidsadviezen aan artsen en economische overwegingen daarbij; verdiensten en bezwaren. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:776-8.
- 13 Mason FNMJ, Eccles M, Freemantle N, Drummond M. A framework for incorporating cost-effectiveness in evidence-based clinical practice guidelines. *Health Policy* 1999;47:37-52.
- 14 Casparie AF. Ontwikkeling en implementatie van kosteneffectieve richtlijnen. *Med Contact* 1998;53:88-90.

Aanvaard op 14 september 1999

Capita selecta

Beoordeling van screeningsmammogrammen met behulp van neurale netwerken

N.KARSSEMEIJER, W.J.H.VELDKAMP, G.M.TE BRAKE EN J.H.C.L.HENDRIKS

In de meeste westerse landen is borstkanker de meest voorkomende vorm van kanker bij vrouwen. In Nederland wordt borstkanker jaarlijks bij ongeveer 8500 vrouwen gediagnosticeerd en overlijden er circa 3500 vrouwen aan. Het landelijke bevolkingsonderzoek is erop gericht door mammografie borstkanker in een vroeger stadium op te sporen, waardoor de prognose gemiddeld verbetert en de sterfte daalt. Mammografie is ondanks beperkingen nog steeds de gevoeligste en specifiekste methode die voorhanden is voor grootschalige toepassing. Het probleem bij screening is dat uit een zeer grote populatie zonder afwijkingen een kleine groep met afwijkingen geselecteerd moet worden. Per 1000 vrouwen worden in de eerste ronde gemiddeld 6 carcinomen gevonden en in elke vervolgronde 3,5. Het aantal fout-positieve uitslagen is in de eerste ronde 7 per 1000 en in de vervolgronden 4 per 1000, wat laag is in vergelij-

SAMENVATTING

- Door digitalisatie van de mammografie wordt het mogelijk radiologen in het bevolkingsonderzoek te ondersteunen met computertechnologie bij het opsporen van borstkanker.
 - Dat hieraan behoefte bestaat, blijkt uit onderzoek waarin een grote variabiliteit van de radiologische beoordeling van mammogrammen wordt aangetoond.
 - Daarnaast blijkt retrospectief dat carcinomen vaak al zichtbaar zijn op voorgaande screeningsmammogrammen van patiënten, zelfs voor daartoe 'getrainde' computers.
 - Methoden voor automatische detectie van verdachte patronen in mammogrammen maken veelal gebruik van kunstmatige neurale netwerken. Door het aanbieden van een groot aantal voorbeelden van mammogrammen met tumoren en normaal weefsel kunnen dergelijke netwerken 'leren' om afwijkingen te herkennen.
 - Voor detectie en beoordeling van microcalcificatieclusters heeft de techniek inmiddels zo'n hoge sensitiviteit dat radiologen zich bij het zoeken kunnen richten op een beperkt aantal gebieden die de computer aanwijst.
 - Het ontwikkelen van methoden voor herkenning van tumorshaduwten blijkt aanzienlijk moeilijker te zijn, maar ook op dat terrein is de laatste jaren grote vooruitgang geboekt.
-

Academisch Ziekenhuis, afd. Radiodiagnostiek, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

Dr.ir.N.Karssemeijer, fysisicus; ir.W.J.H.Veldkamp, elektrotechnicus; drs. G.M.te Brake, informaticus; dr.J.H.C.L.Hendriks, radioloog.

Correspondentieadres: dr.ir.N.Karssemeijer.