



De sepsis voorbij

Prof. dr. O.L. Cremer

Intensive Care Centrum
5 november 2021



UMC Utrecht

Mijnheer de Rector Magnificus,
Geachte aanwezigen,
Beste toehoorders ook via de livestream thuis,

De afgelopen paar jaar overleden er in Nederland jaarlijks zo'n 10 duizend mensen aan sepsis, ongeveer vier keer zo veel als in de periode daarvoor [1]. Daarmee zijn we ongeveer terug op het niveau van 1945 [2], het jaar waarin Alexander Fleming zijn nobelprijs ontving voor de ontdekking van penicilline.

Aanvankelijk hadden de slachtoffers slechts milde klachten: een drukkende hoofdpijn, weinig energie, fikse spierpijn, benen als pulp en eten dat naar karton smaakt. Vervelend, maar nog niets om je zorgen over te maken. Meestal herstel je van zoiets immers snel. Echter, met deze ongelukkigen liep het een stuk slechter af dan ze ooit zelf voor mogelijk hadden gehouden. Want hun immuunsysteem bleek niet sterk genoeg om de infectie snel te klaren, waarna de afweerreactie steeds wilder tekeer ging, met grote schade aan het eigen lichaam tot gevolg. Ze ontwikkelden hoge koorts, werden benauwd en raakten langzaam maar zeker uitgeput. Uiteindelijk liepen hun longen vol met vocht of ontstonden er bloedstolsels, waardoor het zuurstofniveau in het bloed zo laag werd dat ze op een intensive care afdeling moesten worden opgenomen om mechanisch beademd en soms ook gedialyseerd te worden. Ongeveer een kwart van hen overleefde dat niet. Het was de grootste uitbraak van sepsis die de wereld in meer dan 100 jaar had gezien. De WHO sprak zelfs van een pandemie.

U weet allemaal waar ik het over heb. Het beeld kent u uit uw eigen professionele ervaring, of uit de media. Toch klinkt dit allemaal wat bevreemdend, of misschien vindt u dit voorbeeld zelfs flauw. Dat komt omdat ik heel bewust de term sepsis heb gebruikt en niet coronavirusinfectie of COVID-19, zoals de ziekte officieel heet. Ik vermoed dat u het woord 'sepsis' ook in geen enkel krantenartikel in de afgelopen twee jaar bent tegengekomen. Toch zijn we met dit voorbeeld direct aangekomen bij de kern van de zaak. Want wat bedoelen we nu eigenlijk als we het woord 'sepsis' in de mond nemen?

Wat bedoelen we precies met de term sepsis?

Het woord zelf stamt al uit de Oudheid en verwijst meer algemeen naar rotting en bederf [3]. Maar artsen gebruikten de term ook als beschrijving van een syndroom dat ze zagen bij patiënten met vieze, ontstoken wonden. Ze wisten maar al te goed dat wanneer dit lokale 'bederf' zich naar de rest van het lichaam zou uitbreiden en de patiënt koorts kreeg of ging ijlen, de kans groot was dat het zou eindigen met de dood.

Lang dacht men dat de oorzaak van sepsis terug te voeren was op het inademen van giftige dampen afkomstig van rottend afval en ontbindende kadavers. Deze dampen werden 'miasma' genoemd. Om te kunnen genezen moest de lucht worden gezuiverd, vandaar dat het dragen van maskers, het verbranden van geurige bloemen en het gebruik van aromatische zalven tot ver in de Middeleeuwen wijdverbreid was. Maar inmiddels weten we natuurlijk dat het in werkelijkheid bacteriën en andere micro-organismen zijn die infectie veroorzaken. Als die vervelende beestjes maar blijven woekeren en uiteindelijk doorbreken naar de bloedbaan ontstaat sepsis, ofwel bloedvergiftiging. Althans dat was de heersende gedachte.

Dit idee veranderde drastisch toen eind jaren 60 voor het eerst patiënten werden beschreven die een zeer ernstige acute longontsteking ontwikkelden terwijl de primaire bron van hun infectie heel ergens anders zat, bijvoorbeeld in de buik. Dit zogenaamde ARDS-beeld kon dus wel haast niet veroorzaakt worden door micro-organismen, maar moest eerder een gevolg zijn van een uit de hand gelopen immuunreactie van het lichaam zelf. Toen op een internationale conferentie in 1991 voor het eerst een formele sepsis definitie werd vastgesteld, werd dan ook een centrale rol toegekend aan de aanwezigheid van een systemisch inflammatoir response syndroom, oftewel SIRS [4].

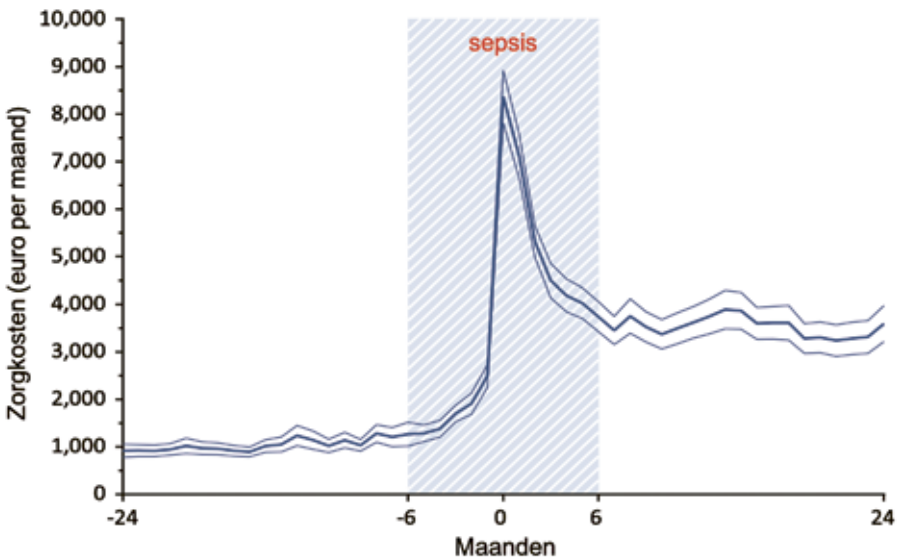
In de jaren hierna werd echter al snel duidelijk dat er belangrijke beperkingen zaten aan die eerste consensus definitie. In de eerste plaats bleken er vele niet-infectieuze ziekten en omstandigheden te zijn die een SIRS-reactie kunnen veroorzaken. Een klassiek voorbeeld is een alveesklierontsteking. Maar ook een grote verwonding —of die nu door een ongeval is ontstaan of door een chirurg toegebracht— en zelfs het leveren van een extreme fysieke inspanning, zoals het lopen van een marathon, kan symptomen geven die hierop lijken. Andersom leidt de aanwezigheid van SIRS lang niet altijd tot ernstige ziekte. Met andere woorden, de definitie uit 1991 was veel te sensitief en veel te weinig specifiek.

Inmiddels zijn we dan ook aangekomen bij een derde consensus definitie uit 2016, waarin sepsis nu meer pragmatisch wordt gedefinieerd als een infectie die zo ernstig verloopt dat het immuunsysteem ontregelt raakt en er orgaandysfuncties ontstaan [5]. Bijvoorbeeld een verminderde nierfunctie of een verstoorde zuurstofopname in de longen, precies dus zoals bij COVID het geval is. Of we hiermee op de keper beschouwd nu echt vooruitgang hebben geboekt om sepsis ook beter te leren begrijpen en behandelen blijft wat mij betreft een vraagteken.

De gevolgen zijn enorm

Wel is het zo dat een consensus definitie helpt om sepsis gevallen beter te kunnen tellen en de gevolgen ervan in kaart te brengen. En die zijn enorm. Ieder jaar zijn er wereldwijd meer dan 49 miljoen gevallen van sepsis en ongeveer 11 miljoen patiënten overlijden eraan [6]. Zo'n getal klinkt wat abstract, maar het is een vijfde van het totaal aantal sterfgevallen in de wereld ieder jaar. Als we ook coronaslachtoffers meerekenen ligt de sterfte zelfs anderhalf keer hoger [7].

In Nederland zal met het stijgen van de gemiddelde leeftijd en het aantal chronische aandoeningen in de bevolking de ziektelast door sepsis alleen maar hoger worden, zo is de verwachting. Die toename wordt vooral veroorzaakt door infecties die opgelopen worden binnen de muren van een gezondheidszorginstelling, in medische termen de nosocomiale infecties. Recente analyses laten zien dat ongeveer een kwart van patiënten die sepsis ontwikkelen in het ziekenhuis komt te overlijden [8] [9]. Als sepsis ook nog gecompliceerd raakt door een lage bloeddruk en verstoorde circulatie —een situatie die we als dokters graag met de term 'shock' aanduiden— is de sterftekans zelfs 40-50%. Echt onacceptabel hoog.



Maar eenmaal de sepsis voorbij, zijn de gevolgen voor hen die de ziekte overleefd hebben niet minder ernstig. Met een simpele analyse van verzekeringsdata, heeft voormalig promovenda Marlies Koster-Brouwer inzichtelijk gemaakt dat het leed dan nog lang niet geleden is. Deze grafiek toont de maandelijks gedeclareerde zorgkosten van patiënten die wegens sepsis op de intensive care werden behandeld en levend zijn ontslagen. Wat blijkt:

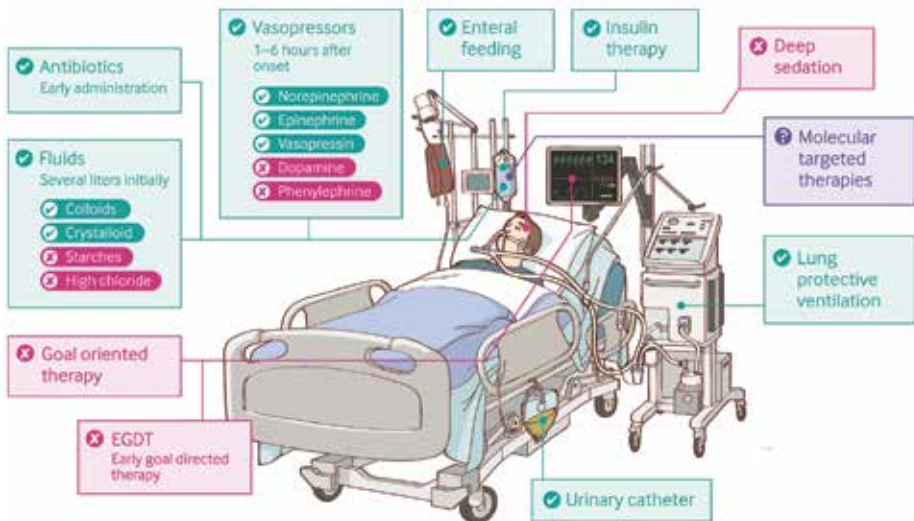
de zorgconsumptie blijft nog langdurig —misschien wel levenslang— meer dan drie keer zo hoog als ooit tevoren [10]. Uit eerdere studies weten we dat dit niet alleen een gevolg is van terugkerende infecties en nieuwe ziekenhuisopnames, maar ook van allerhande functionele problematiek waarvoor extra zorg nodig is.

Naast de algemene spierzwakte die veroorzaakt wordt door bedlegerigheid, verliezen sepsis patiënten vaak vele kilo's spiermassa extra. De zwakte kan dan zo ernstig zijn dat het lijkt alsof je verlamd bent. Dat kan zeer beangstigend zijn. Bovendien is vaak ook het zenuwweefsel aangetast. Die neuropathie kan doordringende zenuwpijnen tot gevolg hebben, welke lang aanhouden en soms nooit helemaal weggaan. Door de ontstekingsreactie tijdens sepsis kunnen ook de hersenen zelf beschadigd raken, waardoor patiënten minder goed kunnen organiseren, plannen en problemen oplossen. Het geheugen laat ze soms in de steek, de aandacht ergens bij houden wordt moeilijker. Tenslotte ontwikkelen veel patiënten na ontslag ook nog psychische klachten zoals angst, slaapstoornissen, depressie en zelfs PTSS. Ons onderzoek naar lange-termijn uitkomsten van IC-behandeling in het UMC Utrecht toont aan dat tenminste een derde van patiënten die sepsis hebben overleefd na een jaar kampt met dit soort klachten [11]. Tegenwoordig wordt deze combinatie van fysieke, cognitieve en mentale problematiek ook wel aangeduid als het post-intensive care syndroom.

Wat (niet) werkt in sepsis

Gelukkig is er in de afgelopen decennia wel veel verbeterd. Zo daalt de kans dat een patiënt met sepsis in het ziekenhuis komt te overlijden in westerse landen ieder jaar met ongeveer 0.4% [12]. Dit komt vooral door verbeteringen in het zorgproces die maken dat sepsis tegenwoordig sneller wordt herkend. Daarnaast is er in de laatste 20 jaar veel aandacht geweest voor het inrichten van adequate zorg rondom kritiek zieke patiënten in het algemeen. Door de oprichting van spoed-interventieteams en andere vormen van 'outreach' zijn intensivisten tegenwoordig veel meer betrokken bij de zorg op verpleegafdelingen dan voorheen. Ook de opvang en resuscitatie van vitaal bedreigde patiënten op een eerstehulpafdeling is inmiddels veel strakker georganiseerd.

Toch is wat we doen bepaald geen 'rocket science'. Sterker nog, als we eens kritisch beschouwen welke interventies die we bij sepsis toepassen nu echt bewezen effectief zijn, dan komen we er maar bekaaid vanaf. Antibiotica werken, al is dat een open deur. Maar verder weten we eigenlijk niet veel meer dan dat het verstandig is om sepsis patiënten met een te lage bloeddruk bloeddrukverhogende medicijnen en extra vocht te geven. Om patiënten die respiratoir uitputten zo voorzichtig mogelijk te beademen. En om patiënten die zelf niet meer kunnen eten sondevoeding en zo nodig wat insuline te geven. Oh ja, en een urinekatheter niet te vergeten. Mocht u zelf ooit met pijn op de borst tegenover een cardioloog zitten, of met een knobbeltje dat u niet vertrouwt tegenover een oncoloog, dan hoop ik niet dat zij u dezelfde behandelopties voorstellen als die wij voor sepsis in de aanbieding hebben.



Nu is het niet zo dat we met lege handen staan omdat we nooit iets hebben uitgeprobeerd. Sinds de jaren 80 zijn meer dan 100 trials gedaan waarin gepoogd werd de immuunreactie tijdens sepsis af te remmen of bij te sturen [13]. Daarvoor zijn aselectieve ontstekingsremmers gebruikt zoals corticosteroiden of ibuprofen, dat u misschien thuis zelf ook wel in uw medicijnlaatje heeft liggen. Daarvoor zijn experimentele blokkers gebruikt van specifieke signaalstoffen zoals TNF- α , endotoxine, verschillende cytokines, diverse stollingsfactoren, enzovoort – stoffen waarvan de meesten van u nog nooit gehoord hebben. Daarvoor zijn van lieverlee tenslotte middelen geprobeerd die bepaalde onderdelen van het immuunsysteem juist weer moesten stimuleren in plaats van remmen, zoals G-CSF en interferon- γ . Echter, tot grote frustratie van veel onderzoekers heeft geen enkele interventie en geen enkel nieuw medicijn de kliniek gehaald.

Ik zal betogen dat het falen van veel onderzoek kan worden verklaard vanuit twee zaken:

1. Onderzoekers gaan onzorgvuldig om met de term sepsis, waardoor het een dekmantel is geworden voor allerlei wezenlijk verschillende ziektebeelden. Hoewel het parapluconcept zijn nut heeft gehad om sepsis als onderwerp op de kaart te zetten en het zorgsysteem op talloze punten te verbeteren, wordt het nu tijd om de term weer af te schaffen.
2. Onderzoekers zijn onvoldoende sceptisch bij het interpreteren van de literatuur, waardoor geld en middelen regelmatig verkeerd worden ingezet. Elke dag opnieuw wordt er een enorme hoeveelheid nutteloos, slecht opgezet of slecht uitgevoerd onderzoek gepubliceerd —‘research waste’ is een treffende term— en het wordt nu tijd om daar eindelijk eens maatregelen tegen te nemen. Maar daarover later meer.

Pathofysiologie voor dummies

Allereerst moet u iets meer weten over de complexe pathofysiologie van sepsis.

Nu zijn er verschillende niveaus waarop we de processen die zich in het lichaam afspeelen tijdens sepsis kunnen bestuderen.

Onderzoekers in duizenden laboratoria wereldwijd houden zich bezig met het ontrafelen van de ingewikkelde netwerken van signaalstofjes die tijdens sepsis worden geactiveerd. Anderen houden zich bezig met basale vragen over het samenspel tussen micro-organismen en het menselijk immuunsysteem. Wij hebben immers geleerd om met veel potentiële indringers een gewapende vrede te onderhouden, een beetje zoals de huidige situatie aan de Noord-Zuid Koreaanse grens. Als er eens een schermutseling plaatsvindt dan verloopt de reactie van ons afweerleger gecontroleerd en lokaal. Hoe komt het dat dit tijdens sepsis zo volstrekt anders is?

Een kenmerk van al dit soort onderzoek is dat het plaatsvindt onder gecontroleerde omstandigheden in een lab. Daarbij kunt u denken aan experimenten in reageerbuisjes, met celkweken, in diersmodellen —meestal muizen of ratten— en heel soms met menselijke vrijwilligers. Maar in alle gevallen blijft dit soort onderzoek ver weg van de rommelige dagelijkse ziekenhuispraktijk.

Hoe verhoudt zich dit nu tot toegepaste wetenschap in echte patiënten? Wanneer wij klinisch epidemiologen onderzoek doen toont deze figuur de op het eerste gezicht veel simpeler keten van oorzaken en gevolgen die onderwerp van studie is. De exacte moleculaire mechanismen zijn nu minder belangrijk, de wetenschappelijke vragen zijn meer praktisch van aard.



Daarbij kan het natuurlijk gaan om de effectiviteit van een nieuwe therapie, iets waarvoor een gerandomiseerde interventiestudie nog steeds als gouden standaard geldt. Maar vaak gaat het ook om andere vragen, die zich simpelweg niet lenen voor een trial. Zoals de kwestie of delirium tijdens sepsis al dan niet oorzakelijk bijdraagt aan een slechte uitkomst van patiënten. Of re-activatie van bepaalde herpesvirussen (net zoals u dat kent van een koortslip) oorzaak of alleen het gevolg is van langdurige beademing op de IC. En of hartschade opgelopen tijdens sepsis ook op lange termijn nog negatieve gevolgen heeft. Allemaal lastig te beantwoorden vragen waarop voormalig promovendi Peter Klein Klouwenberg, David Ong en Jos Frencken hun tanden hebben stukgebeten. Uiteindelijk hebben zij echter door middel van zeer elegante wiskundige analysetechnieken hierop steeds een bevredigend antwoord weten te formuleren.

Andere vragen zijn louter voorspellend van aard. Zo heeft veel epidemiologisch onderzoek als doel om al vroeg tijdens het ziektebeloop een inschatting te maken van de lange-termijn prognose. Belangrijk wanneer we bijvoorbeeld moeten besluiten of het verstandig is om zeer kwetsbare patiënten een zwaar en langdurig intensive care traject aan te bieden. Natuurlijk zijn patiëntkenmerken zoals leeftijd of bijkomende chronische ziekten dan belangrijk. Echter, het wordt steeds duidelijker dat prognoses een stuk betrouwbaarder worden als daar ook metingen van bepaalde signaalstofjes in bloed bij worden betrokken, zogenaamde biomarkers.

Daarnaast bestaat er nog een tweede soort predictievragen, niet gericht op het voorspellen van de ziekte-uitkomst maar op het vaststellen van de aanwezigheid van ziekte zelf. Ook daarbij spelen biomarkers een steeds grotere rol. Ik zal daar later op terugkomen. Echter hiermee heb ik u dan alvast een volledige opsomming kunnen geven van de vier hoofdvragen binnen de klinische epidemiologie. Diagnostisch - wat is er aan de hand? Etiologisch - waardoor komt dat? Prognostisch - hoe loopt dit waarschijnlijk af? En therapeutisch - wat kunnen we eraan doen?

Maar wat maakt dit vakgebied nu zo lastig? En waarom zou een aparte leerstoel 'klinische epidemiologie van sepsis' überhaupt nuttig kunnen zijn? Daarvoor moeten we de dagelijkse praktijk in een ziekenhuis beter beschouwen. Want die is weerbarstig.

Het probleem begint al bij de diagnose sepsis. Infecties zijn vaak lastig vast te stellen, zeker in een vroeg stadium. Het is niet als met zo'n coronazelftests, waarbij u even met een wattenstaafje door de neus gaat en al na een paar minuten een uitslag hebt. Nee, op een intensive care duurt het stellen van een diagnose vaak dagen. Bovendien sluit een negatieve kweek- of andere testuitslag infectie meestal niet uit, terwijl andersom het aantonen van een bacterie, schimmel of virus zelf vaak juist niet bewijzend is voor ziekte. Onderzoek van mijn eigen groep heeft laten zien dat van alle patiënten die vanwege sepsis op een intensive care worden behandeld, 13% in werkelijkheid helemaal geen infectie heeft, terwijl bij een derde die diagnose op zijn best twijfelachtig is [14].

Maar zelfs als het lukt om infectie met zekerheid aan te tonen, blijft het lastig om alles daaraan toe te schrijven. Ik heb al eerder genoemd dat er veel andere aandoeningen en omstandigheden zijn die een ontstekingsbeeld kunnen geven dat op sepsis lijkt. Daarnaast kunnen er allerlei complicaties optreden die helemaal niets met de afweerreactie van het lichaam te maken hebben. Als het hart het opgeeft kan dat een directe uiting zijn van sepsis, maar ook het gevolg van een bijkomend hartinfarct. Als de nieren ermee stoppen kan dat het uitvloeisel zijn van een uit de hand gelopen immuunreactie, maar ook een complicatie van te hoog gedoseerde antibiotica. Mocht een patiënt tenslotte overlijden dan is ook dat zelden toe te schrijven aan de gevolgen van sepsis alléén. Meestal spelen daarbij bewuste keuzes van het behandelteam en de patiënt zelf een rol.

U begrijpt dat het zo behoorlijk lastig wordt om de effectiviteit van welke behandeling dan ook aan te tonen, zeker als we alleen kijken naar grove uitkomsten zoals sterfte. Therapieën waarvan gedacht wordt dat ze tijdens een vroeg stadium mogelijk nuttig zijn, kunnen bovendien juist schade geven als ze te laat worden ingezet. Willen we dus überhaupt hoop koesteren enig nuttig effect te sorteren, dan is het zaak om onze behandeling precies op het juiste moment te starten. En daar dient zich een laatste probleem aan, want het tijdsbeloop waarin de hele cascade van ziekte zich ontvouwt is uiterst variabel. Een hersenvliesontsteking bij kinderen, een gevaarlijke huidinfectie met de beruchte 'vleesetende' bacterie —het zijn voorbeelden van ziektebeelden die zich in de loop van slechts enkele uren dramatisch kunnen ontvouwen. Daar tegenover staat dat infecties met schimmels en andere bijzondere micro-organismen dagen of soms zelfs weken nodig hebben om tot ontwikkeling te komen.

De sepsis voorbij

Daarmee dringt zich de vraag op in hoeverre sepsis als containerbegrip eigenlijk nog wel een nuttig concept is. Er zijn tenminste drie problemen die we veel explicieter moeten gaan onderkennen.

Allereerst moeten we onder ogen zien dat er vele parallelle ketens van oorzaken en gevolgen zijn die samen het lot bepalen van de patiënt. Tegelijk worden nieuwe geneesmiddelen juist zo ontworpen dat ze meestal maar één specifiek molecuul blokkeren, waarvan gedacht wordt dat het een centrale rol speelt bij het reguleren van de immuunreactie tijdens sepsis. Vergelijk het met het doorknippen van een enkel draadje binnen een groot spinnenweb. Het effect daarvan moeten we niet overschatten. Om echt effectief te zijn zullen we op meerdere plekken tegelijk moeten ingrijpen. Dat vergt echter een heel ander ontwerp van klinische studies dan we tot nu toe gewend zijn. Een waarin meerdere behandelingen, volgens een zogenaamd multifactorieel ontwerp, tegelijk en in hun onderlinge samenhang onderzocht kunnen worden.

Daarnaast zullen we nog meer aandacht moeten hebben voor de sterk uiteenlopende verschijningsvormen van sepsis en de verschillen die tussen patiënten bestaan. Om te

begrijpen hoe een bonbon smaakt heeft het immers weinig zin om een doos chocolaatjes in een keukenblender te gooien zonder ze eerst te sorteren, om vervolgens in de resterende smurrie het gehalte aan cacaoboter of melkpoeder te meten. Toch is dit precies wat bij eerder sepsisonderzoek veel is gedaan.

Natuurlijk wordt dit probleem inmiddels door vrijwel iedereen erkend. Pogingen om patiënten op te delen in meer homogene subgroepen zijn dan ook al jaren aan de gang. Dit zogenaamde fenotyperen vereist echter wel dat gedetailleerde gegevens van zeer grote aantallen patiënten netjes worden vastgelegd. Daarmee doel ik niet op hergebruik van data zoals die toevallig opgeslagen liggen in de digitale registratiesystemen van een ziekenhuis, want daarvan weten we dat cruciale gegevens vaak ontbreken of onbetrouwbaar zijn. Nee, daarmee bedoel ik de opbouw van grote cohorten specifiek voor dit soort studies. Dat vraagt om langdurige investeringen in middelen en menskracht, iets dat helaas maar op heel weinig plekken mogelijk blijkt.

Ik ben dan ook dankbaar en trots dat het ons in het UMC Utrecht wel is gelukt om al sinds 2011 aan een database en biobank te bouwen waarin inmiddels meer dan 15 duizend intensive care patiënten zijn geïnccludeerd, samen goed voor bijna 10 duizend episodes van sepsis en een half miljoen ingevroren buisjes bloed. Wij hebben daardoor nu unieke mogelijkheden om heel gericht onderzoek te doen binnen zorgvuldig geselecteerde patiëntgroepen.

Dit is ontzettend belangrijk, want op de lange lijst van mislukte sepsis trials zijn diverse voorbeelden te vinden van behandelingen die overall niet effectief waren, maar bij nadere analyse achteraf voor specifieke subgroepen van patiënten toch wel degelijk nuttig leken [15]. Een gemiste kans.

Het feit dat corticosteroïden bij COVID zo goed werken terwijl hun nut bij andere vormen van longontsteking op zijn best twijfelachtig is biedt veel hoop voor wat met betere fenotypering kan worden bereikt. En inmiddels hebben ook een aantal andere ontstekingsremmers hun nut bij COVID bewezen. Deze successen zijn niet in het minst te danken aan de inmiddels wereldberoemd geworden REMAP-CAP trial waaraan mijn collega Lennie Derde de afgelopen tijd zo hard heeft gewerkt, gesteund door onze promovendi Emma Rademaker, Jelle Haitsma Mulier en vele anderen.

Binnen het MARS consortium, een samenwerkingsverband tussen onze groep en collega's uit het Amsterdam UMC —waarvan sommigen hier vandaag op het podium aanwezig— wordt daarom al langer geprobeerd om sepsis- en ARDS-patiënten zodanig in groepen op te splitsen dat dit aangrijpingspunten oplevert voor behandeling. Daarbij wordt niet alleen gezocht naar verschillen op basis van uiterlijk waarneembare kenmerken, maar wordt als het ware ook 'onder water' gekeken naar het gedrag van genen en eiwitten. Onze hoop en verwachting is dat dit op termijn zal leiden tot meer gepersonaliseerde therapieën.

Hoe dan ook, het staat buiten kijf dat vroeg ingrijpen essentieel is om orgaanfalen en sterfte te kunnen voorkomen. Daarvoor is het stellen van een snelle en betrouwbare diagnose van het grootste belang. Maar dat brengt mij bij een laatste belangrijke tekortkoming van sepsis als containerbegrip. Want hierin zijn twee zeer verschillende vragen hopeloos verstrikt geraakt: een diagnostische en een prognostische.

Als een wat gezette maar verder gezonde man van middelbare leeftijd —hier staat er zo eentje— zich een paar dagen niet lekker voelt en zich vervolgens met hoge koorts en wat kortademig meldt op onze eerste hulp gaat het vooral om die laatste vraag. Dat er waarschijnlijk een infectie speelt is op grond van zelfs dit heel summiere verhaaltje ook voor u wel duidelijk. Veel lastiger is het echter om in te schatten hoe het ziektebeloop zal zijn. Voel ik me na een paracetamolletje misschien al wat beter en kan ik thuis uitzielen, of zet de kortademigheid door en lig ik de komende maand in buikligging op een IC?

Echter, wanneer ik als intensivist bij een patiënt op de chirurgische afdeling in ons ziekenhuis word geroepen die drie dagen geleden is geopereerd vanwege darmkanker, en nu koorts heeft en zich kortademig voelt, is de vraag een heel andere. Heeft deze patiënt een longontsteking opgelopen, of een naadlekkage? Is er misschien sprake van een longembolie of hartinfarct, allebei zaken die ook kortademigheid en koorts kunnen geven? Of is er helemaal niets bijzonders aan de hand en hoort de koorts bij een normale reactie op de operatie en is de kortademigheid het gevolg van een wat te ruim infuus dat de patiënt toen heeft gekregen? Wat we nu nodig hebben is een betrouwbare test die snel onderscheid kan maken tussen infectie, waarvoor antibiotica nodig zijn, en steriele ontsteking. De prognose is nu minder relevant. We houden de patiënt toch wel in de smiezen.

Bij het ontwikkelen van zo'n diagnostische test kunnen verschillende strategieën gevolgd worden. Promovenda Kirsten van de Groep heeft samen met het Nederlandse bedrijf Microbiome onderzoek gedaan naar nieuwe moleculaire technieken om erfelijk materiaal van bacteriën direct in het bloed van patiënten aan te kunnen tonen, zonder dat daarvoor eerst een tijdrovende bloedkweek nodig is. Diana Verboom heeft samen met het Amerikaanse Immunexpress onderzoek gedaan naar genexpressie profielen die mogelijk onderscheid kunnen maken tussen een door infectie gedreven en een steriele ontstekingsreactie. Diede Verlaan is samen met het Zwitserse Abionic recent begonnen aan de evaluatie van een door de alveesklier geproduceerd eiwit dat belooft hetzelfde te kunnen, terwijl Meri Varkila samen met collega's uit de wiskunde en biostatistiek werkt aan mathematische modellen om infecties beter te kunnen diagnosticeren.

Om nog verder stappen vooruit te kunnen zetten zijn we, na veel voorbereidend werk van Nikki de Mul en andere promovendi, vorig jaar in het UMC Utrecht bovendien begonnen met de opbouw van een tweede grootschalig cohort- en biobankonderzoek, ditmaal onder de vlag 'PLUTO'. Hierbij worden patiënten bestudeerd die een grote geplande operatie

moeten ondergaan en op grond daarvan een verhoogd risico lopen om in de dagen daarna een infectie te ontwikkelen. Omdat we binnen PLUTO al gegevens en bloedmonsters van deelnemers verzamelen vóórdát zo'n complicatie optreedt zijn we veel beter in staat om de ontstekingsreactie door de operatie zelf en de infectie van elkaar te onderscheiden. Ook kunnen we veel beter de tijdsrelatie bestuderen tussen het opkomen van bepaalde signaalstofjes in het bloed en het moment van ziek worden.

Laten we in afwachting van die resultaten echter met elkaar vaststellen dat het beter is om de term sepsis maar even niet meer te gebruiken. Het woord roept sterke emoties op, al is dat dan misschien nog nuttig. Vergelijk het met kanker. Mensen rijden daar bergen voor op en zwemmen langs 11 steden. Maar ook dat paraplubegrip helpt een dokter niet om te beslissen wat te doen: opereren, chemo, bestralen, immunotherapie, of misschien maar gewoon afwachten?

Ook sepsis is geen ziekte, dat zal iedereen nu beamen. Maar de verschillen in presentatie en beloop tussen patiënten zijn zo groot dat er zelfs geen archetypisch syndroom aan te wijzen is dat 'generiek' is voor sepsis. De term duidt dus op niets meer dan een hoog-risico subgroep van patiënten met een gekende infectie, zoals een buikvliesontsteking na darmchirurgie, een bloedbaanontsteking na stamceltransplantatie of een longontsteking door het coronavirus. Zodra we dit soort specifieke beelden weer apart gaan onderzoeken wordt de kans om ooit werkzame therapieën te vinden al direct een stuk groter.

De sepsis voorbij

Dat brengt mij op een tweede punt van zorg dat de vooruitgang in het sepsisonderzoek ernstig belemmert, al is dat meer van algemene aard. Want de huidige organisatie van het wetenschappelijke systeem legt druk op de integriteit van onderzoekers. Het afrekenen op aantallen gepubliceerde artikelen, plus de persoonlijke carrièremotieven van wetenschappers, maakt dat de kwaliteit onder druk staat. Daarnaast vindt steeds meer onderzoek plaats in samenwerking met private partijen. Zulke samenwerkingen leveren vaak nuttige resultaten op, maar ze creëren ook potentiële belangenverstrengelingen.

Feit blijft dat nog altijd de grootste beloning lonkt voor de onderzoeker of het bedrijf dat een sensationeel positief resultaat publiceert, zelfs als dat is gebaseerd op methodologisch broddelwerk. Zelfs als dat resultaat later moet worden herroepen. Schandalig eigenlijk, als je bedenkt dat analyses al sinds jaar en dag aantonen dat meer dan de helft van de gepubliceerde wetenschappelijke claims ronduit onjuist is [16].

De oorzaken die hieraan ten grondslag liggen zijn te talrijk om hier uit de doeken te doen, maar hebben te maken met zaken als selectief rapporteren en het geven van een positieve 'spin' aan de resultaten. Ook HARKing wat verwijst naar het bijstellen van een hypothese 'after the results are known' en P-hacking waarbij analyses net zolang worden herhaald totdat resultaten als statistisch significant kunnen worden gepresenteerd zijn praktijken die

veel onderzoekers zullen herkennen. En laten we eerlijk zijn: het zijn zaken waaraan we ons allemaal, bewust of onbewust, wel eens schuldig hebben gemaakt.

Er is een bekend citaat dat het moderne wetenschappelijke bedrijf op een cynische, maar rake wijze samenvat: “There is no cost to getting things wrong; the cost is not getting them published” [17]. Voor een individuele onderzoeker is dat misschien waar, echter voor onze patiënten en de maatschappij zijn er wel degelijk consequenties.

De actualiteit biedt ook hier een paar treffende voorbeelden. Eind vorig jaar kondigde een Leidse startup aan dat een bestaande blaastest, die oorspronkelijk was ontwikkeld om aandoeningen als astma, COPD en kanker op te sporen, ook ingezet kon worden als corona sneltest [18]. Vlug werd een pilotstudie opgezet bij een GGD-teststraat in Amsterdam. De eerste resultaten waren klinkend en het Ministerie van Volksgezondheid besloot meteen om 1.800 apparaten te bestellen, ter waarde van vele miljoenen euro's.

Al die apparaten staan nu ongebruikt in opslag. Wat er misging is niet helemaal duidelijk. Maar de ademtest werd ontwikkeld op een moment dat er maar weinig besmettingen waren. De intelligente software die nodig is om de subtiele moleculaire signaaltjes te analyseren die uit de lucht worden opgepikt wordt dan getraind op uiteindelijk maar een handjevol proefpersonen met corona. Dat is een fundament waarop gemakkelijk luchtkastelen kunnen ontstaan.

deVolkskrant

15 juli 2021

Nederlandse corona-blaastest 'waar heel de wereld jaloers op is' werkt niet goed: GGD weigert gebruik

AD Algemeen Dagblad

05 februari 2021

Hoe artsen en boeven in de ban raakten van die ene 'wonderpil' chloroquine

Helaas is dit voorbeeld niet uniek voor de crisis. Ook startende bedrijfjes die een nieuwe sepsis biomarker ontwikkelen worden vaak door hun investeerders gedwongen om een test alvast in de markt te zetten voordat daar grootschalig onafhankelijk onderzoek naar heeft kunnen plaatsvinden.

Een groter gevaar nog schuilt in onzorgvuldig onderzoek naar behandelingen van ziekte. Ook daarvan biedt de coronapandemie helaas voorbeelden. Fabrikanten en zelfs criminelen die geld verdienen aan de verkoop van niet werkzame HIV-medicijnen, of het antimalariamiddel chloroquine [19]. Presidenten die dat middel ophemelen door zonder kennis van zaken te spreken over 'verbluffende resultaten'. Allemaal gebaseerd op een paar hoopgevende berichten uit China en wat voorlopige observaties bij niet meer dan 20 patiënten uit Frankrijk, die allereerst via YouTube werden gecommuniceerd [20]. Onder die druk zag zelfs de Nederlandse SWAB richtlijncommissie zich uiteindelijk gedwongen om het middel kortdurend in zijn behandeladvies op te nemen.

Nu stonden we natuurlijk met lege handen toen de zorg vorig jaar werd overspoeld. Dus verzachtende omstandigheden waren er genoeg. Maar toch: dit zijn geen onschuldige vergissingen gebleken. Feit is dat de REMAP-CAP trial inmiddels heeft aangetoond dat patiënten die toen met een of beide middelen zijn behandeld onherroepelijk schade is berokkend. Waarschijnlijk is zelfs een op de twintig hierdoor onnodig overleden [21].

Inmiddels wordt de ademtest niet meer ingezet en zijn de HIV- en malariaremmers uit de richtlijnen verdwenen. Hoewel we hier dus feitelijk een goed voorbeeld zien van het zelfcorrigerend vermogen van de wetenschap, fraai is de gang van zaken niet. En efficiënt allerm minst. Geld en middelen werden niet nuttig ingezet, omdat onderzoekers te grote stappen vooruit wilden zetten op te zwakke fundamenten. Zolang bedrijven een groter belang hebben om van hun producten een commercieel succes te maken dan ze kritisch te evalueren, en zolang wetenschappers meer erkenning krijgen voor het scoren van een opzienbarende headline in de krant dan het publiceren van een doorwrochte analyse in een nauwelijks gelezen tijdschrift, zal deze praktijk zich blijven herhalen.

Hoe geraken we nu aan deze enigszins sceptische constatering voorbij? Waar ligt de oplossing?

Oplossingsrichtingen

Wegnemen van de individuele prestatiedrang bij onderzoekers zal nooit helemaal lukken en is ook ongewenst. Onderzoekers worden gedreven door persoonlijke ambitie en er moeten nu eenmaal criteria zijn om ze te beoordelen. Maar er zijn wel maatregelen denkbaar die de situatie kunnen verbeteren, echter die zullen door beleidsmakers van bovenaf moeten worden opgelegd.

Anders dan in de exacte natuurwetenschappen ontbreekt binnen de geneeskunde een onderzoekscultuur waarin werk dat louter gericht is op verificatie of falsificatie van eerdere bevindingen alom gerespecteerd wordt. Fysici doen voortdurend nieuwe experimenten in de stille hoop te bewijzen dat een geldende theorie ergens toch niet helemaal correct blijkt. Dát zou pas een ontdekking zijn. Maar wie van ons heeft ooit kritisch nage trokken of het wel echt zo belangrijk is dat antibiotica altijd binnen een uur gestart worden, zoals de

sepsisrichtlijnen voorschrijven [22]? Terwijl het bewijs hiervoor uitermate zwak is en er ook goede biologische argumenten zijn om soms meer terughoudend te zijn [23]. Toch is dit inmiddels een gepasseerd station.

Nee, beleidsmakers en geldverstrekkers leggen liever de nadruk op innovatie. High-risk/ high-gain, cutting edge, transformative, state of the art projecten – om maar met wat jargon te strooien dat het in een subsidieaanvraag altijd goed doet. Ik wil echter betogen dat er óók budget gereserveerd moet worden louter voor het doen van replicatiestudies. Het is dan ook hoopgevend dat NWO recent een pilotproject in het leven heeft geroepen om meer inzicht te verwerven hoe dat soort werk een plaats kan krijgen binnen hun toekomstige onderzoeksprogramma's [24].

Daarnaast is nog een andere vorm van herwaardering van onderzoek nodig. Een waarbij methodologische kwaliteit expliciet boven het studieresultaat wordt gesteld. Terwijl een MRI-studie zonder betrokkenheid van een radioloog ondenkbaar is, kan een complexe statistische analyse haast door iedereen die de beschikking heeft over een computer met daarop een geschikt softwarepakket worden gedraaid. Dat kost bovendien ook nog eens niets en nodigt dus uit om maar eens wat uit te proberen.

Naarmate een data-analyse complexer wordt, zijn er echter steeds meer subtiele aannames en keuzes te maken. Of die ook allemaal goed doordacht zijn valt voor buitenstaanders achteraf haast niet meer te controleren. Experts die gevraagd worden om het stuk tenslotte te 'peer reviewen' hebben bovendien zelf vaak beperkte methodologische kennis. Sterker nog: statistisch jargon lijkt door auteurs soms haast bewust ingezet te worden om hen te intimideren en het stellen van kritische vragen te ontmoedigen.

De betrouwbaarheid van een onderzoeksresultaat valt of staat daarmee met de betrouwbaarheid van de onderzoeker die de data heeft verzameld, geprepareerd en geanalyseerd – en meestal is dat een junior onderzoeker die een promotietraject aflegt. En hoewel het cursusaanbod voor promovendi tegenwoordig behoorlijk ruim is, blijft het raar dat formele methodologische scholing nog steeds volstrekt vrijblijvend is. Gereserveerde tijd voor dit soort onderwijs is er in ieder geval zelden, geormerkte financiering eigenlijk nooit. Blijkbaar wordt ook een promovendus uiteindelijk zwaarder beoordeeld op het aantal hoofdstukjes in het proefschrift, dan op de wetenschappelijke vorming die hij of zij heeft genoten.

En dat brengt mij weer terug waar ik begonnen was: de publicatiedruk die door veel onderzoekers wordt gevoeld. Die is zeker niet uniek voor ons vakgebied, maar heeft binnen de geneeskunde wel ongekende vormen aangenomen.



Ieder jaar verschijnen er op PubMed bijna 900.000 nieuwe wetenschappelijke artikelen, gepubliceerd in duizenden verschillende biomedische tijdschriften [25]. De meeste daarvan zal ik nooit kennen. Iedere week ontvang ik meermaals een verzoek om weer een manuscript te reviewen. De meeste daarvan weiger ik. Iedere dag ontvang ik e-mails van dubieuze uitgevers met de vraag of ik toch alsjeblieft iets bij ze wil publiceren. Daarvoor heb ik inmiddels een spam box. Het vormt alles bij elkaar een haast niet te beheersen stroom van informatie – en helaas vaak ook desinformatie.

Velen hebben de absurditeit van dit systeem inmiddels erkend. Zo beoogt het Science in Transition initiatief, dat al in 2013 werd ingezet onder onze vorige decaan, om minder te kijken naar aantallen publicaties of hun impact factors en meer naar de maatschappelijke meerwaarde die onderzoek oplevert [26]. Dat gedachtegoed heeft inmiddels geleid tot een nieuw systeem van Erkennen en Waarderen aan onze universiteit, waarbij het de bedoeling is dat meetbare prestatiecijfers zelfs helemaal worden losgelaten ten faveure van een geïnspireerd narratief en waarbij het individu ondergeschikt wordt gemaakt aan het team.

Hoewel ik de idealen en ambities die hieruit spreken van harte toejuich, is daarmee echter nog niet direct helder op welke criteria onderzoekers voortaan dan wél beoordeeld mogen worden [27]. We moeten er in ieder geval voor waken dat de nadruk op maatschappelijke relevantie er niet toe leidt dat we vervallen in andere vormen van scorebordjournalistiek, waarbij we in plaats van wetenschappelijke publicaties dan maar het aantal televisieoptredens van een onderzoeker gaan tellen.

Hoewel de perfecte oplossing dus nog niet is gevonden, ben ik wel ontzettend blij te werken aan een universiteit die zo vooroploopt in haar streven naar een gezondere onderzoekscultuur waarin expliciet erkend wordt dat het produceren van minder publicaties vaak méér waarde heeft.

Tot slot

Dames en heren, ik ben bijna aan het einde gekomen van dit betoog. We hebben in de afgelopen drie kwartier gezien dat er enorme vooruitgang is geboekt in de zorg voor patiënten met sepsis. Toch staan we met lege handen als het gaat om de ontwikkeling van specifieke medicijnen die ons kunnen helpen om een ontspoorde immuunreactie weer onder controle te brengen. De recente successen bij COVID laten echter zien dat dit wel degelijk mogelijk is en stemmen dus hoopvol.

Voor het ontwikkelen van nieuwe therapieën zullen we echter sepsis als containerbegrip moeten loslaten. Ook zullen we de diagnostische vraag duidelijker moeten losknippen van de prognostische.

Bij het evalueren van die nieuwe behandelingen in de klinische praktijk zullen we daarnaast een zekere sepsis moeten betrachten, omdat de ervaring nu eenmaal leert dat veel wetenschappelijke doorbraken later helaas niet reproduceerbaar blijken. Daarom zullen we allemaal actief moeten werken aan het cultiveren van een systeem waarin publicatiedruk en scoringsdrang worden beteugeld.

Dankwoord

Voordat ik afsluit en u wellicht uit uw lijden verlos wil ik de gelegenheid nemen om een aantal mensen te bedanken. Maar ik houd dat heel kort, u kunt gerust zijn. Ik heb de afgelopen jaren met ongelofelijk veel aardige en getalenteerde mensen samengewerkt, binnen het UMC Utrecht, de Universiteit, het Amsterdam UMC en ver daarbuiten. Zij hebben stuk voor stuk veel werk verzet, belangrijke kennis bijgedragen en wijze raad geboden zonder welke geen enkel onderzoek mogelijk was geweest. Maar bij elkaar zijn jullie simpelweg met veel te veel om iedereen bij naam te noemen. En nog belangrijker: om niemand te vergeten.

Daarbij maak ik één uitzondering, voor Marc Bonten, die bij de festiviteiten van vandaag helaas pas wat later kan aansluiten. Wij werken inmiddels al meer dan 10 jaar intensief samen en houden elkaar daarbij, volgens mij, nog steeds op de juiste manier scherp. Ik maak ook een uitzondering voor mijn promovendi Peter, David, Jos, Marlies, Kirsten, Diana, Meri, Emma, Nikki, Jelle, Diede, Lara en Rosa. Jullie te begeleiden en je te zien ontwikkelen maakt deze baan voor mij de moeite waard.

Mijn divisieleiding en in het bijzonder mijn directe collega's binnen de afdeling intensive care verdienen ook een bijzondere vermelding, vooral omdat ze mij al jarenlang in staat

stellen om een gedeelte van mijn werkweek aan onderzoek te besteden terwijl zij intussen het echt belangrijke werk aan bed doen.

Natuurlijk bedank ik ook mijn ouders die mij al mijn hele leven steunen en alle kansen hebben gegeven om mezelf te ontwikkelen, tot aan het spreekgestoelte toe waarop ik nu sta. Dat geldt ook voor mijn moeder, die helaas al in 2005 overleed aan de gevolgen van —u raadt het al— sepsis.

Tenslotte mijn eigen gezinnetje: Catelijne, Bram en Guusje. Ondanks wat ik zojuist allemaal heb verteld, weet dat jullie altijd en onvoorwaardelijk voor mij het allerbelangrijkste blijven.

Ik heb gezegd.

Referenties

1. Ritchie H, Mathieu E, Rodés-Guirao L, Appel C, Giattino C, Ortiz-Ospina E, et al. Coronavirus Pandemic (COVID-19) [Internet]. Our World In Data 2020 [cited 2021 Oct 16]; Available from: <https://ourworldindata.org/covid-deaths>.
2. Armstrong GL, Conn LA, Pinner RW. Trends in infectious disease mortality in the United States during the 20th century. *JAMA* 1999; 281:61–6.
3. Hernández-Botero JS, Florián-Pérez MC. The History of Sepsis from Ancient Egypt to the XIX Century. In: *Sepsis - An Ongoing and Significant Challenge*. London: IntechOpen 2012: 1–31.
4. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101:1644-55.
5. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315:801-10.
6. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet* 2020; 395:200–11.
7. Troeger C. Just how do deaths due to COVID-19 stack up? [Internet]. ThinkGlobalHealth 2021 [cited 2021 Oct 16]; Available from: <https://www.thinkglobalhealth.org/article/just-how-do-deaths-due-covid-19-stack>.
8. Klein Klouwenberg PMC, Ong DSY, Bonten MJM, Cremer OL. Classification of sepsis, severe sepsis and septic shock: the impact of minor variations in data capture and definition of SIRS criteria. *Intensive Care Med* 2012; 38:811–9.
9. Shankar-Hari M, Harrison DA, Rubenfeld GD, Rowan K. Epidemiology of sepsis and septic shock in critical care units: comparison between sepsis-2 and sepsis-3 populations using a national critical care database. *Br J Anaesth* 2017; 119:626–36.
10. Koster-Brouwer ME, van de Groep K, Pasma W, Smeets HM, Slooter AJC, de Lange DW, et al. Chronic healthcare expenditure in survivors of sepsis in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 2016; 42:1–2.

11. Dijkstra-Kersten SMA, Kok L, Kerckhoffs MC, Cremer OL, de Lange DW, van Dijk D, et al. Neuropsychiatric outcome in subgroups of Intensive Care Unit survivors: Implications for after-care. *J Crit Care* 2020; 55:171–6.
12. Luhr R, Cao Y, Söderquist B, Cajander S. Trends in sepsis mortality over time in randomised sepsis trials: a systematic literature review and meta-analysis of mortality in the control arm, 2002-2016. *Crit Care* 2019; 23:241–9.
13. Marshall JC. Why have clinical trials in sepsis failed? *Trends Mol Med* 2014; 20:195–203.
14. Klein Klouwenberg PMC, Cremer OL, van Vught LA, Ong DSY, Frencken JF, Schultz MJ, et al. Likelihood of infection in patients with presumed sepsis at the time of intensive care unit admission: a cohort study. *Crit Care* 2015; 19:319.
15. Cavaillon J-M, Singer M, Skirecki T. Sepsis therapies: learning from 30 years of failure of translational research to propose new leads. *EMBO Mol Med* 2020; 12:e10128.
16. Ioannidis JPA. Why most published research findings are false. *PLoS Med* 2005; 2:e124.
17. Unreliable research: Trouble at the lab [Internet]. *The Economist* 2013 [cited 2021 Oct 16]; Available from: <https://www.economist.com/briefing/2013/10/18/trouble-at-the-lab>.
18. Feenstra W, Keulemans M. Nederlandse corona-blaastest “waar heel de wereld jaloers op is” werkt niet goed: GGD weigert gebruik. *De Volkskrant*, 15 juli 2021.
19. van Houwelingen H, Laconi P. Hoe artsen en boeven in de ban raakten van die ene “wonderpil” chloroquine. *Algemeen Dagblad*, 5 februari 2021.
20. Saag MS. Misguided Use of Hydroxychloroquine for COVID-19: The Infusion of Politics Into Science. *JAMA* 2020; 324:2161–2.
21. Arabi YM, Gordon AC, Derde LPG, Nichol AD, Murthy S, Beidh FA, et al. Lopinavir-ritonavir and hydroxychloroquine for critically ill patients with COVID-19: REMAP-CAP randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2021; 47:867–86.
22. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* 2021; 47:1181-1247.
23. Singer M. Antibiotics for Sepsis: Does Each Hour Really Count, or Is It Incestuous Amplification? *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196:800–2.

24. Replication studies - Improving Reproducibility in the Empirical Sciences [Internet]. KNAW Amsterdam 2018. [cited 2021 Oct 16]; Available from: <https://www.nwo.nl/onderzoeksprogrammas/replicatiestudies>
25. MEDLINE Citation Counts by Year of Publication [Internet]. National Library of Medicine 2020 [cited 2021 Oct 16]; Available from: https://www.nlm.nih.gov/bsd/medline_cit_counts_yr_pub.html.
26. Dijkstra H, Huisman F, Miedema F, Mijndert W. Science in transition: Waarom de wetenschap niet werkt zoals het moet, en wat daaraan te doen is [Internet]. 2013 [cited 2021 Oct 21]; Available from: <https://scienceintransition.nl/>.
27. Nieuwe erkennen en waarderen schaaft Nederlandse wetenschap [Internet]. ScienceGuide 2021 [cited 2021 Oct 16]; Available from: <https://www.scienceguide.nl/2021/07/nieuwe-erkennen-en-waarderen-schaadt-nederlandse-wetenschap/>.

Heidelberglaan 100
3584 CX Utrecht

088 75 555 55
info@umcutrecht.nl

umcutrecht.nl



UMC Utrecht