

Mijnheer de rector, collega's, zeer geachte en gewaardeerde toehoorders,

Ik leg u drie ziektegeschiedenissen voor:

Casus 1.

Een 30-jarige man, die sinds 10 jaar behandeld wordt in verband met de ziekte van Crohn, heeft toenemende klachten en meldt zich daarom vervroegd op de polikliniek. De ziekte bleek van meet af aan moeilijk behandelbaar: in de loop van de jaren werd hij achtereenvolgens met prednison, azathioprine, infliximab, adalimumab, vedolizumab, ustekinumab en methotrexaat behandeld. Omdat dit tenslotte onvoldoende effect sorteerde, werd in nauw overleg met onze chirurgische collega's tot een operatie besloten. Aanvankelijk werd de dikke darm verwijderd omdat de ziekte zich juist daar manifesteerde, maar enige weken na de operatie bleek de ontsteking al weer teruggekeerd te zijn, nu in de dunne darm. Medicamenteus waren de opties uitgeput maar gelukkig hadden wij nog wat achter de hand: de zogenaamde autologe stamceltransplantatie. In nauwe samenwerking met mijn collega Nofel Mahmoud uit het st. Antonius ziekenhuis hebben wij de afgelopen jaren ruime ervaring opgebouwd met zogenaamde autologe stamceltransplantaties voor deze indicatie. In de meeste gevallen kan hiermee een aanzienlijke verbetering worden gerealiseerd, soms ten koste van ernstige bijwerkingen. Helaas hebben verzekeraars, onze goede resultaten ten spijt, besloten om deze behandeling niet op te nemen in het vergoedingssysteem. Gelukkig was onze divisie, de DIGD, bereid de niet onaanzienlijke kosten te dragen. Na een enigszins hobbelig behandeltraject blijkt

bij een recente controle, driekwart jaar later, de ziekte in remissie zonder onderhoudsmedicatie. Kort geleden sprak ik de patient telefonisch: hij vertelde me dat het hem goed gaat en dat hij een dezer dagen zijn motorrijbewijs hoopt te halen.

Casus 2.

In 2010 neem ik de behandeling over van een dan 18-jarige jongeman, met een op die leeftijd al indrukwekkende voorgeschiedenis. Op 10-jarige leeftijd werd de diagnose 'de ziekte van Crohn' gesteld, met betrokkenheid van dikke en dunne darm. Meerdere leden van zijn familie zijn eveneens behept met de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa. In de eerste 8 jaar van de ziekte blijkt, ook bij deze patient, de ziekte moeilijk onder controle te krijgen en is uitgebreide chirurgie noodzakelijk. Na aanvang met het middel vedolizumab komt de ziekte tenslotte in remissie.

Interessant genoeg meldde hij me recent dat zijn neef IPEX blijkt te hebben. Dit is een zeldzame afweerstoornis waarbij regelmatig een chronische darmontsteking wordt gezien. IPEX berust op een mutatie in het FoxP3 gen dat een belangrijke rol speelt bij de ontwikkeling van specifieke afweercellen, de regulatoire T-cellen. Als deze cellen niet goed functioneren kan dit leiden tot een overactief immuunsysteem, hetgeen beschadiging van lichaamseigen weefsel, zoals het darmslijmvlies, tot gevolg kan hebben. Dezelfde mutatie wordt bij deze jongeman gevonden.

Casus 3.

Een 44-jarige vrouw met colitis ulcerosa wordt verwezen vanuit een ander ziekenhuis ter beoordeling van een 4 centimeter grote poliep in het rectum. In ons centrum wordt een scopie verricht, gebruikmakend van methyleen blauw. Over het algemeen wordt aangenomen dat het aanbrengen van deze kleurstof op het slijmvlies de opsporing van voorloperstadia van kanker bevordert. Een zorgvuldige inspectie laat geen andere afwijkingen zien, en we besluiten dat de afwijking in het rectum endoscopisch verwijderd zou moeten kunnen worden. Het is goed te vermelden dat tot recent voor dit soort afwijkingen darmoperaties verricht werden. Enige weken later wordt de afwijking met enige moeite volledig verwijderd door mijn collega Leon Moons, die van dit soort moeilijke procedures zijn core business gemaakt heeft. Bij de eerste controle scopie, maanden later, wordt geen nieuwe afwijking gevonden.

Inflammatory Bowel Diseases

Dames en Heren, deze drie casus schilderen het heterogene spectrum van de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa. Aandoeningen die gerekend worden tot de groep van Inflammatory Bowel Diseases of IBD.

IBD worden gekenmerkt door chronische ontsteking van een kleiner of groter deel van het maag-darmkanaal. In Nederland lijden bijna 100.000 mensen aan deze aandoeningen, die grote consequentie hebben voor het dagelijks leven, voor opleiding, werk, en het gezinsleven. Bovendien zijn het voor het getroffen individu, de gezondheidszorg en de maatschappij kostbare aandoeningen.

Mensen met de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa hebben last van buikpijn en diarree. Hier blijft het echter niet bij. In 2004 liet Itta Minderhoud als een van de

eerste al zien dat ongeveer 40% van hen ook gebukt gaat onder ernstige vermoeidheid en prikkelbare darm-achtige klachten, *ook* als de darmontsteking onder controle is.

Samual Wilks beschrijft in 1859, het jaar waarin Charles Darwin 'On the origin of species' publiceerde, als eerste het beeld colitis ulcerosa. U zult denken dat de eerste beschrijving van de ziekte van Crohn toegeschreven kan worden aan de arts met deze naam, dr. Burrill Crohn, maar u bent abuis: de naamgever van deze aandoening werd *geschoofd* door verschillende wereldberoemde onderzoekers zoals Virchow en Morgagni. Onder de voorlopers van Crohn was ook een zekere J.F. Nuboer. De laatste was chirurg en practiseerde hier, in het UMC Utrecht. Zijn portret hangt in de chirurgengang, op de 4e etage.

Initieel werden deze aandoeningen beschouwd als het jachtgebied van de chirurg, vooral bij gebrek aan medicamenteuze therapeutische opties, hoewel van meet af aan duidelijk was dat chirurgie lang niet altijd een oplossing kon brengen. Een van de eerste werkzame geneesmiddelen was sulfasalazine, een middel dat vooral gebruikt werd bij de behandeling van reumatoïde artritis. Later bleken prednison en andere immuunonderdrukkende geneesmiddelen zoals azathioprine en methotrexaat eveneens effectief.

IBD: nieuwe behandelingen

Met de millenniumwisseling, net op het moment dat ik mijn opleiding als MDL arts afrondde, kwam in snel tempo een aantal nieuwe geneesmiddelen op de markt. Infliximab, adalimumab, en later vedolizumab en ustekinumab. De laatste jaren zijn hier de zogenaamde JAK remmers en S1P1 modulators met de

prozaische namen tofacitinib, filgotinib en ozanimod bijgekomen. Men kan zich afvragen of farmaceutische bedrijven, net als wasmiddel-of autofabrikanten, experts in dienst hebben die betrokken zijn bij de naamgeving van nieuwe geneesmiddelen. Mocht dat niet het geval zijn, dan biedt ik hierbij mijn diensten aan.

IBD zijn systeemziekten: niet alleen de darm raakt ontstoken, maar ook de huid, gewrichten, de ogen, lever en longen kunnen in verschillende combinaties en gradaties betrokken raken in het ziekteproces. Genezing is niet mogelijk.

IBD maakt weer onderdeel uit van een grotere familie, de zogenaamde IMID's: *Immune Mediated Inflammatory Disorders*, waartoe bijvoorbeeld ook reumatoïde artritis en psoriasis behoren. Van oudsher is de interactie tussen de verschillende medische disciplines die zich bezig houden met deze verwante ziektebeelden (dermatologie, reumatologie, MDL-ziekten) niet optimaal. Het unieke Utrechtse initiatief om een IMID-polikliniek op te zetten waar vertegenwoordigers van meer dan 7 verschillende specialismen aan bijdragen, en de samenvoeging van een groot aantal laboratoria tot het *Centre of Translational Immunology* biedt kwalitatief hoogstaande zorg en fantastische kansen om deze aandoeningen beter te doorgronden.

Hoe krijg je IBD?

Het korte antwoord is: wij weten het niet. Over de afgelopen 20 jaar zijn er echter reuze schreden voorwaarts gezet. Er heeft zich een revolutie voorgedaan in het onderzoek naar de rol van de erfelijkheid. Na identificatie van een mutatie in het NOD2 gen in 2001 werden er meer dan 200 additionele erfelijke factoren

ontdekt die geassocieerd zijn met IBD. De hoge initiele verwachtingen dat de kennis van het genetisch profiel van een patient het ziektegedrag of de respons op medicatie zou kunnen voorspellen zijn echter niet bewaarheid.

Een andere revolutie betreft de mogelijkheden om de samenstelling van de darmflora -ook wel het microbioom genoemd-, in zijn volle breedte te analyseren. Recente studies suggereren dat het microbioom bij een indrukwekkend aantal aandoeningen, variërend van het prikkelbare darmsyndroom tot autisme, afwijkt van het microbioom van een gezond persoon. Bij de meeste aandoeningen wordt een verminderde diversiteit gezien. Men zou dit kunnen vergelijken met de (planten)soorten-armoede die optreedt in de Nederlandse natuurgebieden als er teveel stikstof geproduceerd wordt. In hoeverre deze microbioom/ziekte-associaties werkelijk een rol spelen bij het *ontstaan* van deze aandoeningen, of dat ze het *gevolg* daarvan zijn (feitelijk een kip of ei discussie) is veelal niet duidelijk, hoewel er interessante waarnemingen gedaan zijn die zouden kunnen wijzen op causaliteit.

De derde revolutie, die op zijn minst zo belangrijk is als de explosieve kennis-toename van de erfelijkheid en het microbioom, betreft het voortschrijdend inzicht in de immunologie. Vooral technieken die de zorgvuldige en verregaande identificatie van de verschillende immuuncellen mogelijk hebben gemaakt en die de werking en interactie van deze cellen op weefselniveau kunnen vastleggen hebben een schat aan informatie opgeleverd. Een ieder die zich verdiept in het functioneren van het immuunsysteem wordt overvallen door een diepe

bewondering voor de uitzonderlijke complexiteit van dit fijnzinnig afgestemde systeem.

Stelt u zich voor: de darm uitgespannen, als plat oppervlak. Een oppervlakte van 32m², zo groot als een gemiddeld, nog net, betaalbaar appartement in Amsterdam. Enerzijds moet het slijmvlies van de darm doorlatend -permeabel- zijn om voedingsstoffen, water en mineralen op te kunnen nemen, anderszijds moet het een robuuste barriere vormen die alle vriendelijke, maar vooral ook minder vriendelijke bacterieën buiten de deur kan houden. Om een idee te geven: het gaat om grofweg 100 triljoen bacterieën, een 1 met 15 nullen. Wellicht zegt het u meer in kilo's: gemiddeld genomen ongeveer 1 tot 1.5 kg.

Dit kwetsbare systeem blijft in balans door de robuuste barriere die de verschillende verdedigingslagen van het slijmvlies vormen, maar vooral ook door de aanwezigheid van een leger van deels tot de tanden gewapende immuuncellen die, indien hiertoe geroepen, in een oogwenk indringers de nek kunnen omdraaien. De darm herbergt niet voor niets het meest omvangrijke immuunsysteem van het lichaam.

De hypothese, nu, is dat een combinatie van erfelijke factoren, noem het aanleg, en 1 of meer uitlokkende factoren eerder in het leven, kunnen leiden tot de ontwikkeling van IBD.

In geval van IBD kan er merkwaardig genoeg sprake zijn van te veel of te weinig afweer. Er zijn aanwijzingen dat bij een deel van de IBD patiënten de afweer te kort schiet. Bijvoorbeeld: mutaties die een rol spelen bij de herkenning of het doden van microorganismen worden vaker gezien bij IBD. Zeldzame

aandoeningen die gekenmerkt worden door een verminderd functionerend immuunsysteem zoals 'common variable immunodeficiency' of de aandoening IPEX (ik verwijs naar de 2e patientencasus) kunnen ook vergezeld gaan van chronische ontsteking van de darm. Er zijn echter ook voorbeelden van genmutaties die juist een overactief immuunsysteem met zich meebrengen en die in relatie met IBD vaker worden waargenomen. In deze gevallen kan het immuunsysteem overdreven reageren op de aanwezigheid van een relatief onschuldige bacterie en hiermee een ontsteking in gang zetten. Om het allemaal nog wat ingewikkelder te maken lijkt het zo te zijn dat vroeg in het ziektebeloop de afweer ondermaats is, terwijl dit later, in een latere fase van de ziekte, weer kan doorschieten.

Recent immunologisch onderzoek van twee promovendi, Lianne Lutter en David Hoytema van Konijnenburg, uitgevoerd in het laboratorium van Femke van Wijk, onderstreept nog eens de complexiteit van het immuunsysteem. De werking en de rol van min of meer identieke immuuncellen blijkt sterk afhankelijk te zijn van hun localisatie in het slijmvlies: ogenschijnlijk identieke T-cellen in de submucosa en het epitheel, soms maar 1 cellaag van elkaar verwijderd, kunnen volstrekt anders reageren op prikkels uit de darm.

Ik denk dat de ontstaansgeschiedenis van IBD zich het best laat illustreren aan het Zwitserse kaas principe . Het uit meerdere lagen bestaande verdedigingsmechanisme van de darm verschilt per individu en is nooit volledig dekkend: er bestaan altijd kleinere of grotere defecten -de gaten in de kaas-. Bij patiënten met aanleg voor dergelijke aandoeningen zijn de gaten groter of

talrijker dan gebruikelijk. Dit resulteert niet altijd in ziekte: pas als om wat voor reden dan ook, de gaten van de verschillende verdedigingsmechanismen opgelijnd zijn kan, in aanwezigheid van een trigger, een uitlokkende factor, de ziekte ontstaan.

IBD studielijnen in het UMC Utrecht

Ik leg u een drietal, naar mijn idee, uiterst relevante studievragen voor, waarop wij in Utrecht een antwoord op proberen te geven.

1. Waarom krijgt iemand IBD en is dit te voorkomen?
2. Hoe kunnen we IBD beter behandelen?
3. Kunnen we het coloncarcinoom, dat relatief vaak voorkomt bij patiënten met een chronische dikke darm ontsteking, voorkomen?

Studievraag 1; waarom krijgt iemand IBD en is dit te voorkomen?

Voorkomen van ziektes, dus preventie, is een onderwerp dat het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport na aan het hart ligt. In het *Nationale Preventieakkoord* ligt het focus echter vooral op overgewicht, roken en alcoholmisbruik. NWO/ZonMW stellen jaarlijks 38 miljoen euro beschikbaar voor onderzoek in het kader hiervan. Natuurlijk moeten we adipositas bestrijden en het aantal rokers of veeldrinkers drastisch beperken, maar de ambitie kan aanzienlijk naar boven worden bijgesteld. Zowel de omvang van de subsidiepot als het spectrum van aandoeningen moet verruimd worden. IMIDs horen hier een stevige plaats te krijgen. Op jaarbasis geven we in Nederland aan de zorg voor IBD, reumatoïde artritis en psoriasis meer dan 1.5 miljard euro uit.

Mirthe van der Valk en, enige jaren later, Mirjam Severs en Mike van der Have, hebben als onderdeel van hun promotieonderzoek in de periode 2014 -2017 laten zien dat het grootste deel van deze, zogenaamde *directe*, zorgkosten veroorzaakt wordt door zogenaamde dure geneesmiddelen. Als hierbij de *indirecte* kosten worden opgeteld -vooral kosten samenhangend met arbeidsongeschiktheid- dan komen hier nog vele honderden miljoenen bij.

Het mag daarom duidelijk zijn dat preventie van IBD, of het moduleren van het ziektebeloop, potentieel een enorme bijdrage kan leveren aan de reductie van de zorgkosten. Veel belangrijker vanuit het perspectief van de patient is echter de mogelijkheid om een leven te leiden dat vrij is van klachten, dat de persoon in kwestie dezelfde mogelijkheden en kansen biedt als iemand die geen IBD heeft.

Ik ben vaak onder de indruk van het doorzettingsvermogen, de veerkracht en positiviteit van patienten. Dit is met afstand de krachtigste motivatie om als arts en onderzoeker naar oplossingen te zoeken, zowel in de spreekkamer als in het laboratorium.

Is preventie mogelijk? Op dit moment weten we dit niet, alhoewel er aanwijzingen zijn dat vroegtijdige behandeling kan resulteren in een milder beloop van de ziekte op termijn. Een probleem is dat ten tijde van de diagnosestelling er vaak al een onomkeerbare situatie ontstaan is, zowel in de immunologische balans als daar waar het gaat om anatomische of functionele schade van de darm, zodat zelfs de meest effectieve behandeling geen werkelijk

herstel teweeg kan brengen. We zouden dus bij het vroegste begin van de ziekte, ver voordat zich symptomen voordoen, moeten ingrijpen.

Fiona van Schaik heeft, gebruikmakend van de enorme Europese EPIC database, al in 2013 laten zien dat een panel van serologische parameters, vele jaren voordat de ziekte zich manifesteert, individuen kan identificeren met een verhoogd risico. Deze bevindingen onderbouwen het concept dat het eerste begin van de ziekte vele jaren voor de diagnosestelling gezocht moet worden. Helaas zijn deze 'biomarkers' niet gevoelig genoeg om op een betrouwbare wijze individuen met een verhoogd risico op te sporen.

Wat precies de aanzet geeft tot het ontstaan van IBD weten we niet. De enorme toename in het voorkomen van IBD over de laatste 30 jaar doet vermoeden dat omgevingsfactoren een doorslaggevende rol spelen. Veel onderzoek naar omgevingsfactoren spitst zich toe op voeding, maar ook hygiëne, blootstelling aan geneesmiddelen zoals antibiotica op jonge leeftijd, en roken lijken geassocieerd met het optreden van IBD, later in het leven.

Jorrit Opstelten heeft in zijn proefschrift de rol van luchtvervuiling en vitamine D-tekort in dit verband onderzocht in een groot Europees cohort van aanvankelijk gezonde personen bij wie vele jaren later de diagnose IBD gesteld werd. Hij kon geen directe verbanden aantonen. Zijn vondst dat zuivel producten wel een beschermend effect lijken te hebben, vooral waar het de ziekte van Crohn betreft, is overigens nog niet opgepikt door de Joris Driepinters van het ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit.

Om te exploreren wat er nu werkelijk mis gaat in de vroegste fase van IBD moeten we die personen die geen klachten hebben maar die wel na verloop van tijd de ziekte ontwikkelen nauwkeurig onderzoeken. Hoe kunnen we deze individuen identificeren als ze nog geen symptomen ontwikkeld hebben? Men zou langdurig gezonde personen met een verhoogd risico kunnen vervolgen tot zij de ziekte ontwikkelen, bijvoorbeeld familieleden van patiënten met IBD. Voor deze strategie is gekozen in Canada: de zogenaamde GEM studie. Wij kozen voor een andere aanpak: wij onderzochten IBD tweelingparen. Als 1 helft van een tweeling IBD heeft, is de kans op het ontwikkelen van IBD in de niet-aangedane tweelinghelft, vooral bij eeniige tweelingen, sterk verhoogd, tot wel 50%.

Eelco Brand, die een groot aandeel gehad heeft in de Utrechtse IBD tweeling studie, liet zien dat het microbiom in gezonde tweelinghelften veel meer lijkt op het microbiom van IBD patiënten dan dat van gezonde controles. Dit zou een aanwijzing kunnen zijn dat een veranderd microbiom een oorzakelijke factor zou kunnen zijn in het ziekteproces. Het onderzoek is nog lang niet afgerond: de rol van specifieke immuuncellen wordt op dit moment geanalyseerd en binnenkort hopen we de eerste resultaten betreffende de bijdrage van schimmels en specifieke antilichamen in de darm te kunnen presenteren. Ongetwijfeld zal dit alles meer licht werpen op de vroegste fase van IBD en mogelijk aanknopingspunten bieden voor preventie.

Hoe kunnen we IBD beter behandelen?

Het mag iedereen duidelijk zijn dat de medische wetenschap de afgelopen decaden een ongelooflijk sprong voorwaarts heeft gemaakt. AIDS was tijdens mijn opleidingsjaren een gevreesde, dodelijke ziekte, maar is een chronische aandoening geworden. Indrukwekkende ontwikkelingen in de oncologie, als bijvoorbeeld noem ik de introductie van de immunotherapie, hebben genezingspercentages omhoog gestuwd. De Corona pandemie heeft wellicht nog het best laten zien wat de huidige wetenschap vermag: 2 dagen na ontvangst van de keelwat van een van de eerste patienten in Wuhan werd de volledige genetische code van het COVID19 virus vastgesteld. In enkele maanden kwamen sneltesten beschikbaar, en in iets meer dan een jaar werden de eerste vaccinaties gegeven. Een verbluffende prestatie, vergelijkbaar met de maanlanding door Neil Armstrong.

Ook de behandeling van chronische aandoeningen, zoals IBD, is verbeterd. Het arsenaal van geneesmiddelen is fors uitgebreid, en er zijn ten opzichte van 10 jaar geleden minder operaties en opnames nodig. De genezing van IBD blijft echter een utopie en een belangrijk deel van onze patiënten ondervindt nog steeds een forse afname van kwaliteit van leven, problemen bij opleiding en op het werk.

Hiervoor zijn diverse redenen te benoemen, maar een van de belangrijkste is ongetwijfeld de complexiteit en heterogeniteit van IBD. Het is daarom niet waarschijnlijk dat er een geneesmiddel zal voldoen aan het criterium 'one size fits all'. Opvallend is dat voor alle nieuwe geneesmiddelen die de laatste 20 jaar

de kliniek hebben bereikt geldt, dat ze bij niet meer dan de helft van de patienten een relevante verbetering van de klinische situatie bewerkstelligen. Op zijn zachtst gezegd teleurstellend. Op dit moment zijn we niet in staat om te voorspellen of de patiënt die tegenover ons zit op de polikliniek zal reageren op het geneesmiddel dat wij willen voorschrijven. Daarom wordt door middel van een uitermate onwetenschappelijke 'try and error' strategie het ene na het andere medicament in de strijd geworpen, totdat er iets van een respons wordt verkregen.

Wij –en daar zijn we zeker niet uniek in- hebben ons voorgenomen om zogenaamde biomarkers te identificeren. Zo'n biomarker of specifieke biologische indicator moet de uitkomst van de behandeling kunnen voorspellen en dus de behandelaar kunnen ondersteunen bij het maken van de beste medicatie keus.

Op dit moment is Victor Rijnierse, voortbouwend op het werk van Hans-Paul Schultheiss, doende een cohort samen te stellen met dit doel. Dit onderzoek beoogt een voorspeller te vinden voor de respons op het middel vedolizumab bij patienten met de ziekte van Crohn. Een ander onderzoek, dat binnenkort aanvang zal nemen, dient een vergelijkbaar doel, maar dan voor het middel filgotinib bij patienten met colitis ulcerosa. Dit onderzoek wordt verricht door Jonas Louwers. Dit soort translationeel onderzoek vindt plaats in nauwe samenwerking tussen onze kliniek en het eerder genoemde *Center for Translational Immunology*. Ik prijs me gelukkig dat ik fantastische sparringpartners gevonden heb in professor Femke van Wijk, en dr. Yvonne Vercoulen, zonder wie dit soort onderzoek niet mogelijk zou zijn.

De derde studielijn betreft het voorkomen en voorkomen van darmkanker bij patiënten met een chronische ontsteking van de darm.

Dat chronische ontsteking aanleiding kan geven tot het ontstaan van kwaadaardige aandoeningen is iets wat we maar al te goed kennen in de Maag Darm en Leverziekten. Chronische leverontsteking kan leverkanker veroorzaken, galwegontsteking galwegcarcinoom, chronische ontsteking van de slokdarm slokdarmcarcinoom, en alveesklierontsteking pancreascarcinoom. De mechanismen zijn nog niet volledig opgehelderd, maar epidemiologische uitkomsten spreken voor zich. Aanvankelijk werd aangenomen dat het cumulatieve risico -de kans dat iemand met colitis ergens in zijn of haar leven een coloncarcinoom ontwikkeld- kon oplopen tot 30%. Dat is extreem hoog: ter vergelijking: in de Nederlandse bevolking, ligt dit risico zes keer lager, zo'n 5%

Maurice Lutgens heeft in een veel geciteerd artikel laten zien dat het gemiddelde risico op colitis-geassocieerd dikke darmkanker op dit moment ongeveer 1.7x groter is dan dat van de achtergrondpopulatie. Dit vertaalt zich naar een cumulatief risico van ongeveer 8,5%. Dat is veel lager dan aanvankelijk gerapporteerd, maar is nog steeds zodanig verhoogd dat extra surveillance voor deze patiëntengroep aangewezen is. De uitdaging is om de surveillance frequentie toe te snijden op het individuele risico van de patiënt. Dit risico kan namelijk sterk van persoon tot persoon sterk variëren.

Juist dit was het onderwerp van de promotie-trajecten van Erik Mooiweer, Joren ten Hove en Remi Mahmoud. Deze hebben in meerdere studies gezorgd voor een

stevig fundament waarop de aanstaande revisie van de huidige richtlijnen gebouwd kan worden. Het sluitstuk van de promotie van Anouk Wijnands, een alles omvattend beslismodel, zal de kapstok hiervoor vormen.

Onderwijs en opleiding

Naast wetenschappelijk onderzoek beschouw ik het delen van kennis en het aanleren van vaardigheden, dus onderwijs en opleiding, als mijn belangrijkste andere academische taken. Als opleider voor het specialisme MDL ziekten en als coördinator van een deel van het onderwijs voor 2e jaars geneeskunde studenten heb ik hier met veel plezier mijn bijdrage aan kunnen leveren. De positie van het onderwijs is in het UMC Utrecht tot mijn grote genoegen steviger geworden. Er zijn carriere paden voor getalenteerde docenten en de waardering voor goed docentschap is toegenomen, hoewel -naar mijn idee- dit nog steeds beter kan.

Mijn ingeving -10 jaar geleden- om Marten Otten te vragen medecoördinator te worden van het onderwijs heeft de organisatie veel gebracht. Wij hebben samen diverse verbeteringen en innovaties doorgevoerd, met een focus op research, wetenschapsfilosofie, live endoscopy en het onvolprezen 'chat the expert' uurtje, waar het onderwijs nog steeds de vruchten van plukt. Op dit moment wordt opnieuw nagedacht over de organisatie en inhoud van het geneeskunde curriculum.

De geneeskunde studie, nu grotendeels een beroepsopleiding, zou een sterker academische profiel moeten krijgen met veel meer ruimte voor wetenschap. Ook wetenschapsfilosofie verdient een steviger positie in het curriculum. Dit geldt overigens niet alleen voor de studie geneeskunde. Iedere Nederlander dient wat mij betreft al op de basisschool kennis te nemen van wetenschappelijke principes en bijvoorbeeld nagedacht te hebben over de vragen 'wat is kennis, wat zijn waarheden of feiten', *juist nu*. Dit, en niet het nieuwe, door minister Dijkgraaf op te richten '*Nationaal centrum voor wetenschapscommunicatie*', zal naar mijn stellige overtuiging leiden tot beter begrip en draagvlak voor onderzoek, wetenschappelijke nuanceringen en vertalingen van wetenschap naar beleid.

Het opleiderschap deel ik de laatste jaren met mijn college Durk de Vries, die binnenkort het stokje zal overnemen. Ik heb groot vertrouwen in zijn educatieve vaardigheden, bevologenheid en hart voor opleiding en onderwijs. Niet overmeld moet de rol van Ada van de Lustgraaf blijven, de spin in het MDL opleidings- en het onderwijsweb.

Dankwoord

Graag bedank ik een aantal sleutelfiguren die voor mij van groot belang zijn geweest en richting gegeven hebben aan mijn carrière.

De afdeling maagdarm en leverziekten is onder leiding van prof. Frank Vleggaar de afgelopen jaren tot grote bloei gekomen met een solide brede basis en toch een duidelijk focus op oncologie en IBD. Geen geringe prestatie in tijden van COVID19 en strategische veranderingen. De huidige structuur heeft het mij

mogelijk gemaakt mijn wetenschappelijke en klinische interesses verder te ontwikkelen in een uiterst collegiale werkomgeving. Ik ben hem, en de rest van de staf hier dankbaar voor.

Ik dank de Divisieleiding in de personen van professor Carlo Gaillard en professor Floris Lafeber, de vice decaan, prof. Berent Prakken en de raad van bestuur in de personen van professor Arno Hoes en Margriet Schneider voor het in mij gestelde vertrouwen.

Ik ben er trots op dat ik mij een van de oprichters van het Initiative on Crohn en Colitis (het ICC) mag noemen. Dit is een Nederlands -aanvankelijk academisch- netwerk van IBD-geïnteresseerden dat 20 jaar geleden een belangrijke basis gelegd heeft onder wetenschappelijke en klinische samenwerking. Het ICC, dat sterk gegroeid is, floreert en speelt een grote rol binnen en buiten de Nederlandse grenzen. De samenwerking, het onderling vertrouwen en de vriendschap met ICC'ers van het eerste uur: Ad van Bodegraven, Gerard Dijkstra, Daan Hommes, Maurice Russel, Ruud van Hogezaand, Janneke van der Woude en Dirk de Jong heb ik zeer gewaardeerd en hebben een belangrijke rol gespeeld in mijn werkende leven.

Ik dank hiernaast ook mijn leermeesters: inspirerende opleiders zoals de professoren Joost Hoekstra, Hans Nortier, Andre Smout en Gerard van Berge Henegouwen en mijn co-promotoren Sweder van Asbeck en Jaap Koningsberger.

Veel van mijn werkzaamheden zijn alleen mogelijk dankzij de intensieve samenwerking op de werkvloer. Hierbij wil ik vooral mijn directe IBD-collega's Herma Fidder, Fiona van Schaik, Meike Hirdes en Nynke Boontje, noemen.

Intensieve samenwerking met de afdeling chirurgie is voor het leveren van excellente IBD zorg essentieel. De complexiteit van de academische IBD-pathologie vraagt om ervaring, toewijding en voldoende blootstelling. Ik prijs me gelukkig dat we hiervoor kunnen leunen op de expertise van chirurgen Milan Richir en Vincent Meij. De keuzes die in Nederland, vooral in universitaire ziekenhuizen, gemaakt worden waar het gaat om het prioriteren van specifieke ziektebeelden voor chirurgische behandeling, resulteert in onacceptabele wachttijden voor andere patiënten groepen; dat geldt ook voor onze IBD patiënten. De gevolgen van deze strategische beslissingen worden nog eens uitvergroot door de effecten van de COVID pandemie en de schaarste aan operatie-assistenten. Het leidt geen twijfel dat hier in de nabije toekomst nog enkele harde noten gekraakt moeten worden.

Ik dank hiernaast ook alle patiënten die hun vertrouwen in mij en onze afdeling stellen, en die belangeloos participeren in studies. Weliswaar put ik veel voldoening uit onderwijs en wetenschap, maar mijn dagelijkse werkzaamheden zouden een stuk armer zijn als ik mijn spreekuren zou moeten missen.

Tenslotte kom ik bij des poedels kern, zoals Goethe dit zou zeggen: mijn ouders die in veel opzichten een voorbeeld waren, en mij -zonder het uitoefenen van welke druk dan ook- gestimuleerd hebben om me verder te ontwikkelen. Mijn recent overleden moeder zou graag vooraan gezeten hebben. Mijn vader is gelukkig wel present. Ik denk nog wel eens terug aan zijn goed bedoelde woorden, lang geleden -voordat ik ging studeren-, dat, mocht mijn geneeskunde

studie in het slop geraken, ik wellicht nog carrière kon maken in de loodgieterij of groenvoorziening.

Mijn lieve echtgenote Christine: jij hebt me over de afgelopen decennia op de juiste momenten -en dat waren er achteraf veel- bijgestuurd en ondersteund. Ik kan en kon altijd op je rekenen, mijn ankerpunt in deze woelige wereld.

Tenslotte onze kinderen, dochter Lotte, zoon Philip. Klaarblijkelijk hebben wij -zonder dat dit de bedoeling was- ons enthousiasme en liefde voor het vak overgebracht op jullie beiden. Wellicht was het anders gelopen als ik jullie niet op kleuterleeftijd een in een weekenddienst gemaakte video van de endoscopische verwijdering van een plastic speelgoedbeest uit de slokdarm had laten zien, we zullen het nooit weten.

Ik heb gezegd