



Samenvatting van het proefschrift

J.E. Kreijne

"Safety and efficacy of Inflammatory Bowel Disease Treatment a challenging balance"

Promotiedatum: 27 januari 2021

Universiteit: Erasmus Universiteit Rotterdam

Promotores:

Prof. dr. C.J. van der Woude

Copromotores:

Dr. A.C. de Vries

Dr. K.H.N. de Boer

Inflammatoire darmziekten (IBD) worden gekenmerkt door chronische ontstekingen die voornamelijk het maagdarmkanaal aantasten. Langdurige, soms levenslange, behandeling met ontstekingsremmende medicijnen is in de meeste patiënten noodzakelijk. Het doel van deze behandelingen zijn het behandelen van opvlammingen van de ziekte en het handhaven van remissie om ziekte gerelateerde complicaties te voorkomen, maar tegelijkertijd om behandeling gerelateerde bijwerkingen en toxiciteit te vermijden. Ondanks aanzienlijke inspanningen is er nog geen manier gevonden om voor elke individuele patiënt de optimale behandelstrategie te selecteren. Door de toenemende therapeutische mogelijkheden en het wisselende ziektebeloop van IBD, wordt dit ook een steeds grotere uitdaging. Voor een gepersonaliseerde behandeling is het van cruciaal belang om de respons op de therapie en bijwerkingen te voorspellen. Dit proefschrift heeft tot doel inzicht te verschaffen in verschillende veiligheidsaspecten, werkzaamheid en mogelijkheden met de huidige immunosuppressieve behandeling bij IBD.

We toonden aan dat het routinematig vaststellen van een alternatief (skewed) thiopurinemetabolisme in de eerste weken na het starten van de behandeling, een voorspeller is van therapiefalen, voornamelijk als gevolg van bijwerkingen. Bovendien toonden we aan dat thiopurine behandeling bij patiënten met deze variatie in thiopurinemetabolisme, naast levertoxiciteit

ook kan leiden tot beenmergtoxiciteit. Ook bleek dat met name patiënten die vanwege bijwerkingen falen op thiopurine monotherapie vooral baat hebben bij optimalisatiestrategie met een lage dosis thiopurine in combinatie met allopurinol (LDTA). We toonden aan dat LDTA-onderhoudsbehandeling bij de helft van de patiënten na 5 jaar werd voortgezet en het staken van de behandeling was meestal het gevolg van ineffectiviteit van LDTA en in veel mindere mate door LDTA-geïnduceerde laboratoriumtoxiciteit. Ook het vaststellen van laboratoriumtoxiciteit tijdens langdurige onderhoudsbehandeling met thiopurine monotherapie heeft weinig klinische impact en leidt zelden tot aanpassingen in de therapie. Daarnaast komen ernstige complicaties die worden toegeschreven aan laboratoriumtoxiciteit, zoals infecties en ziekenhuisopnames, zelden voor en deze complicaties worden niet voorkomen door (streng) monitoring van de bloedwaarden. We concludeerden dat de waarde van routinematige laboratoriummonitoring beperkt is, en de frequentie van deze controles kan worden verlaagd. Adalimumab is een anti-TNF α medicament dat in toenemende mate wordt gebruikt als onderhoudsbehandeling voor IBD. Vrouwen met de ziekte van Crohn vertonen in mindere mate aanhoudende klinische respons dan mannelijke patiënten en ook ervaren ze meer bijwerkingen. Op de lange termijn brengt IBD ook risico's met zich mee. Zo hebben vrouwelijke IBD-patiënten een verhoogd risico op hooggradige cervicale dysplasie en kanker in vergelijking met de algemene vrouwelijke bevolking en dit risico was zelfs nog groter bij roken en langdurige blootstelling aan immunomodulatoren of biologicals. Tot slot hebben we een gerandomiseerde gecontroleerde studie uitgevoerd naar lokale behandeling van proctitis ulcerosa (ontsteking beperkt tot de endeldarm), waarin tacrolimus en beclometason-zetpillen werden vergeleken. Deze geneesmiddelen leiden tot vergelijkbare klinische en endoscopische respons en zijn beiden geschikt als behandeling voor voor 5-ASA-refractaire proctitis. Dit proefschrift draagt bij aan de huidige kennis over veiligheidsaspecten van immunosuppressieve behandeling bij IBD en biedt het verschillende mogelijkheden om IBD-zorg te verbeteren. De bevindingen in dit proefschrift kunnen richtinggevend zijn voor de ontwikkeling van behandelstrategieën 'op maat' die hopelijk werkelijkheid zullen worden in de nabije toekomst.