



## Samenvatting van het proefschrift

J.P.D. Schultheiss

*"Advancing inflammatory bowel diseases care: challenging long-held notions, addressing therapy barriers and exploring fibrotic pathways"*

**Promotiedatum:** 06 november 2025

**Universiteit:** Universiteit Utrecht

**Promotor:**

Prof. dr. Oldenburg

**Copromotor:**

Dr. H.H. Fidder

Inflammatoire darmziekten (IBD), waaronder de ziekte van Crohn (CD) en colitis ulcerosa (UC), zijn chronische aandoeningen met een relapsing-remitting verloop. De introductie van biologische therapieën, met name anti-TNF-middelen, heeft de behandeling van IBD aanzienlijk verbeterd. Toch blijft een groot deel van de patiënten onvoldoende profiteren van deze medicijnen door primaire non-respons, secundair verlies van respons of vroegtijdige beëindiging vanwege andere oorzaken zoals bijwerkingen. In dit proefschrift wordt onderzocht hoe de effectiviteit en duurzaamheid van anti-TNF-therapie bij IBD geoptimaliseerd kan worden.

Binnen een reeks klinische studies werd gekeken naar factoren die het langdurig gebruik van anti-TNF beïnvloeden. Zo bleek dat de kans op staken van anti-TNF-therapie aanzienlijk afneemt bij langere behandelduur. Verder was vrouwelijk geslacht geassocieerd met vroegtijdige stopzetting vanwege bijwerkingen. Daarnaast werd onderzocht wat de impact is van het staken van immunomodulatoren bij patiënten die langdurig succesvol behandeld worden met anti-TNF-combinatietherapie. Hoewel het stoppen van de immunomodulator kan leiden tot meer antistofvorming, werd er niet meer therapiefalen gezien. Verder werd het 'terugswitchen' van biosimilar naar originator infliximab geëvalueerd. Deze stap bleek zelden nodig maar was indien geïndiceerd veilig en effectief.

Therapietrouw is eveneens een belangrijke beïnvloedbare factor voor behandelsucces. Een elektronische injectiecontainer met een digitale reminder liet helaas geen effect zien op terapietrouw.

In een translationeel onderdeel van dit proefschrift werd tenslotte de rol van de chemokine CXCL4 onderzocht in relatie tot fibrosevorming bij de ziekte van Crohn. Verhoogde CXCL4 gen expressie werd aangetoond in patiënten met actieve ontsteking en fibrose. Opvallend waren de CXCL4 deposities in L cellen in de fibrotische en ontstoken biopten. CXCL4 lijkt betrokken bij de pathogenese van fibrose in CD.

De resultaten in dit proefschrift dragen bij aan meer gepersonaliseerde, doelmatige en duurzame inzet van anti-TNF-therapie en bieden nieuwe inzichten in de pathogenese van fibrostenotische CD.