



## Samenvatting van het proefschrift

S. van Genneep

*"Towards optimal care in inflammatory bowel disease - thiopurines, tofacitinib and impact on working life"*

**Promotiedatum:** 7 december 2023

**Universiteit:** Universiteit van Amsterdam

**Promotor:**

Prof. dr. G.R.A.M. D'Haens

**Copromotor:**

Dr. M. Löwenberg

Dr. K.H.N. de Boer

De focus van dit proefschrift ligt op de effectiviteit en veiligheid van 'oude' (thiopurines) en 'nieuwe' (tofacitinib) immunomodulatoren in colitis ulcerosa en op de impact van inflammatoire darmziekten (IBD) op het werklevens van patiënten.

In deel I laten wij zien dat geoptimaliseerde mercaptopurine therapie superieur is aan placebo in het behalen van gecombineerde klinische remissie en endoscopische verbetering na een jaar in colitis ulcerosa patiënten die mesalazine hadden gefaald, ondanks een groot percentage patiënten (45%) dat stopte met mercaptopurine binnen het jaar. De aanwezigheid van thiopurine methyltransferase (TPMT) en nudix hydrolase 15 (NUDT15) gen polymorfismen of van (zeer) hoge levels 6-thioguanine nucleotiden (6-TGN) en 6-methylmercaptopurine (6-MMP) zijn risicofactoren voor thiopurine-geïnduceerde leukopenie, een van de bijwerkingen van thiopurines.

In deel II tonen wij dat tofacitinib, een Janus kinase (JAK) remmer, ook in de dagelijkse praktijk een potente remissie-inductie en onderhoudsbehandeling is voor refractaire colitis ulcerosa patiënten.

Daarnaast werd tofacitinib goed getolereerd. Het merendeel van de colitis ulcerosa patiënten behaalt naast endoscopische respons ook histologische respons en remissie na 8 weken tofacitinib. Tofacitinib zorgt voor een significante daling in STAT1, STAT3 en STAT5 in colon biopten van colitis ulcerosa patiënten. Hele lage STAT1 expressie na 8 weken tofacitinib lijkt geassocieerd met endoscopische respons en histologische remissie. Patiënten met hoge JAK2 expressie vooraf aan de start van tofacitinib hebben mogelijk een hoger risico op non-respons na 8 weken.

Wij zien in deel III dat het grootste deel van de IBD patiënten (53%) enig verlies van arbeidsproductiviteit rapporteert in de afgelopen week. Verlies van arbeidsproductiviteit is vooral het gevolg van presentisme (productiviteitsverlies op het werk). Vermoeidheid is de meest gerapporteerde klacht als oorzaak voor arbeidsproductiviteitsverlies. IBD-gerelateerde problemen hebben een negatieve invloed op de 'kwaliteit van werklevens'. Vermoeidheid, verminderde algemene kwaliteit van leven en arbeidsproductiviteitsverlies zijn geassocieerd met een lagere 'kwaliteit van werklevens' in IBD patiënten.