

STRIDE II Podcast

Dott.ssa Julie Ann Lough (00:06):

Salve e benvenuti nel Podcast di EMG Health. Sono la Dottoressa Julie Ann Lough. Mi occupo di comunicazione scientifica e produzione televisiva e oggi ho il piacere di presentare un podcast sulle malattie infiammatorie intestinali sponsorizzato da Abbvie.

In questo episodio, esploreremo il percorso dalla pubblicazione alla pratica dell'iniziativa di identificazione degli obiettivi terapeutici per le malattie infiammatorie croniche intestinali, nota anche come STRIDE-II. Si uniscono alla conversazione di oggi tre esperti in campo di MICI.

Abbiamo il Prof. Dan Turner, Direttore dell'Istituto di gastroenterologia e nutrizione pediatrica e specialista in malattie infiammatorie croniche intestinali presso il centro medico Shaare Zedek di Gerusalemme in Israele, il Prof. Iris Dotan, Direttrice della Divisione di gastroenterologia presso il centro medico Rabin di Petah Tikva in Israele e il Prof. Dott. in medicina Axel Dignass, che è Direttore del Dipartimento di Medicina e Professore di medicina presso l'ospedale Agaplesion Markus di Francoforte in Germania.

Insieme, esploreranno la creazione delle linee guida treat-to-target, prenderanno in esame le diverse considerazioni per il monitoraggio nella malattia di Crohn e nella colite ulcerosa e riveleranno come implementare le linee guida treat-to-target nella cura dei pazienti.

Benvenuti nel podcast.

Iniziamo! Prima di tutto, mi rivolgo a Lei, Prof. Dotan. Torniamo indietro di qualche anno e parliamo dell'iniziativa originale di identificazione degli obiettivi terapeutici nelle malattie infiammatorie intestinali. Quindi, l'iniziativa STRIDE originale del 2015. Lei ha partecipato a quel lavoro e anche a STRIDE-II. Quali sono stati i risultati principali? E, suppongo, perché abbiamo dovuto rivederlo per aggiornarci su STRIDE-II?

Prof. Dotan (01:47):

Molte grazie per la domanda, Julianne, perché è veramente importante. Quando parliamo di STRIDE-II, infatti, dobbiamo sempre ricordare da dove siamo partiti. Ecco, in realtà l'"identificazione degli obiettivi terapeutici -parte uno" è stata pubblicata nel 2015 dopo che un gruppo di medici della International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Diseases si è riunito nel tentativo di formalizzare raccomandazioni che, di fatto, non esistevano in quella forma fino a quel momento, di formalizzare raccomandazioni in materia di follow-up e obiettivi terapeutici. Quali sono gli obiettivi terapeutici per pazienti affetti da malattie infiammatorie intestinali? Queste naturalmente si basavano sull'opinione degli esperti di procedere e andare avanti vista la crescente disponibilità di più dati e più opzioni e anche di più obiettivi terapeutici, in quanto disponevamo di terapie più avanzate, se vogliamo essere più specifici.

(02:47) Quindi, ad esempio, in STRIDE-II rispetto a STRIDE-I, vi è stata l'aggiunta del tempo alla risposta prevista, alla remissione e alla guarigione endoscopica con diversi trattamenti che sono stati introdotti per incorporare gli obiettivi del trattamento. Quindi, questi erano aspetti importanti che non erano stati inclusi in STRIDE-I. La risposta clinica e la remissione, nonché la normalizzazione della proteina C-reattiva, sono state introdotte come obiettivi immediati e a breve termine. La calprotectina fecale, ad esempio? Avevamo altri sei anni di esperienza. Quindi, la riduzione della calprotectina fecale entro un intervallo accettabile era un obiettivo di trattamento intermedio formale. Gli obiettivi pediatrici, naturalmente, erano molto importanti. Non erano inclusi nel primo report ed erano una parte importante. E naturalmente, la valutazione della qualità di vita nei sei anni intercorsi fra STRIDE-I e STRIDE-II ha garantito che l'opera svolta in STRIDE-II iniziasse molto prima della sua pubblicazione, naturalmente, quindi il ripristino della qualità di vita. Credo che oggi ne riconosciamo tutti l'importanza.

E l'assenza di disabilità è stata aggiunta alle caratteristiche della guarigione endoscopica, ad esempio, come obiettivo a lungo termine.

Dott.ssa Julie Ann Lough (03:59):

Una domanda di approfondimento a cui forse volete rispondere voi, Prof. Dotan o Prof. Dignass o Prof. Turner: nell'opera si parla dell'importanza del dare valore alla qualità di vita. I medici avevano veramente trascurato questo aspetto nei pazienti o la questione è solo che ora abbiamo strumenti migliori per misurare gli esiti di qualità della vita?

Prof. Dotan (04:20):

Sì, è una domanda veramente importante. Non è che i medici l'abbiano trascurata; credo che questa sia la prima cosa che chiediamo a un paziente quando entra in ambulatorio; chiediamo: "Come sta?" Quindi la risposta a "Come sta?" fa parte della qualità di vita e include anche gli esiti riferiti dai pazienti naturalmente, giusto? "Mi sento bene oppure non mi sento bene. Ho due, tre o 12 evacuazioni al giorno e il mio dolore addominale è così e così". Quindi, la qualità di vita è inclusa in tutto ciò, ma naturalmente è molto più di questo e credo che, prima di tutto, riconosciamo maggiormente che esistono disabilità importanti e lo sconvolgimento della qualità di vita nei pazienti con malattie infiammatorie intestinali, la perdita del lavoro, la perdita di giorni lavorativi, la perdita del tempo dedicato allo studio, la perdita di attività in famiglia e di interazioni personali e di qualità di vita in genere, l'affaticamento, l'infelicità, i problemi mentali ed emotivi correlati ad alcuni dei sintomi associati alle malattie infiammatorie intestinali, nonché alcuni dei meccanismi biologici correlati.

(05:37) Quindi, prima di tutto, le nostre conoscenze sono aumentate e, in secondo luogo, siamo un po'... (e in questo siamo ancora lontani dalla perfezione), siamo un po' più bravi a misurare la qualità di vita. Credo anche che disporre di più strumenti per misurare la qualità di vita sia uno dei passi avanti che abbiamo fatto, ma siamo ancora lontani dall'essere arrivati dove, ritengo, dovremmo essere.

Dott.ssa Julie Ann Lough (05:57):

Ottimo. Prof. Turner e Prof. Dignass, avete qualcosa da aggiungere?

Prof. Turner (06:02):

STRIDE-II ha portato la nozione di STRIDE-I al livello successivo, mettendo tutto in prospettiva e nel contesto giusto. Quindi, sì, eliminare l'infiammazione è ancora la parte più importante dell'obiettivo a lungo termine di trattamento dei nostri pazienti. Credo che, col tempo, STRIDE-II metta al centro i pazienti, non solo nel senso di conseguenze a lungo termine dell'infiammazione, ma anche in relazione ai sintomi e a come si sente il paziente.

Prof. Dignass (06:34):

Credo che il nostro modo di affrontare il trattamento sia cambiato significativamente negli ultimi 70 anni. Quindi, oggi abbiamo un approccio più olistico. Osserviamo i pazienti da tutti i diversi punti di vista e questi sono anche i tempi delle decisioni condivise e abbiamo evidenze molto valide e dati molto validi che dimostrano che il punto di vista del paziente e quello del medico a volte sono davvero notevolmente diversi. Quindi, c'è qualcosa di veramente importante nel rapporto rischio/beneficio, di cui ci occupiamo sempre. I pazienti a volte non danno importanza alla guarigione istologica o una guarigione visibile nei dati di laboratorio; vogliono essere in remissione clinica, vogliono essere privi di effetti collaterali del trattamento e vogliono avere la migliore qualità di vita per poter svolgere il proprio lavoro, avere una vita sociale normale; e credo che questo sia un aspetto molto importante che, secondo me, è pienamente visibile nelle nuove linee guida di STRIDE-II. Esistono nuovi obiettivi diversi da raggiungere e credo che siano molto più equilibrati di quanto non fossero nelle precedenti linee guida o raccomandazioni di STRIDE.

Dott.ssa Julie Ann Lough (07:49):

Direi che questo, Prof. Dignass, mi porta alla mia prossima domanda. Parlava di quanto sia importante

che il medico e il paziente collaborino alla gestione di queste condizioni e di quanto sia importante che i pazienti comprendano la direzione intrapresa.

Alcuni degli aspetti di rilievo che sono cambiati in termini di trattamento per la colite ulcerosa e la malattia di Crohn sono nell'ambito dei farmaci biologici e delle piccole molecole. Come stanno cambiando il panorama del trattamento dei pazienti con MICI?

Prof. Dignass (08:21):

Credo che ci sia stato un cambiamento significativo del panorama, che ci ha conferito nuovi strumenti che consentono, ad esempio, di raggiungere la guarigione mucosale, quindi la guarigione endoscopica o perfino la guarigione istologica. Se torniamo indietro di 50, 60 anni, avevamo solo gli steroidi e sappiamo piuttosto bene che, nella maggior parte dei pazienti, possono migliorare i sintomi clinici, che possono far ottenere la risposta clinica, la remissione clinica, ma che solo in una parte molto, molto minima di pazienti si osserva la guarigione endoscopica o perfino la guarigione istologica. Quindi, anche se andiamo indietro fino a poco prima dell'era dei farmaci biologici, abbiamo gli importanti dati provenienti dalla Scandinavia, la coorte di IBSEN, che dimostrano che, se si raggiunge la guarigione mucosale, si ha un decorso della malattia decisamente migliore sia per la malattia di Crohn che per la colite ulcerosa. Ma negli ultimi 20 anni abbiamo avuto degli ottimi studi, credo anzi negli ultimi 10 anni, abbiamo avuto degli ottimi studi che hanno dimostrato che, se manteniamo un monitoraggio più ravvicinato dei pazienti, un controllo più stretto, treat-to-target, possiamo ottenere un po' di più.

(09:30) Quindi, per esempio, uno studio che vorrei evidenziare è lo studio CALM, condotto da Jean-Frederic Colombel, nostro grande amico, che indica che se si hanno pazienti con malattia di Crohn agli stadi iniziali e li si tratta in un ramo (era uno studio randomizzato controllato) con un approccio di controllo più rigoroso (quindi questi pazienti erano monitorati, non solo clinicamente con l'indice dell'attività della malattia di Crohn (CDAI) e gli esiti riferiti dal paziente (PRO), ma anche con il controllo della calprotectina fecale, la proteina C-reattiva (CRP) e questi sono ottimi strumenti che ora abbiamo a disposizione), paragonati ai pazienti che erano trattati solo in base alla normale gestione clinica del tempo (quindi ci si limitava al CDAI e all'uso del prednisolone in questi pazienti); questi pazienti sono stati trattati per un anno intero ed è stato riscontrato un beneficio significativo con migliori esiti a lungo termine, migliore remissione, migliore guarigione endoscopica rispetto ai rami della gestione clinica.

(10:35) Credo che questo fosse lo studio che evidenziava che, se adottiamo questo approccio rigoroso, possiamo ottenere qualcosa di più. Ora, lo studio REACT 2 è ancora in corso, abbiamo avuto anche il trial POCER con adalimumab sulla malattia post-operatoria. Abbiamo dati ancora non pubblicati ma presentati in formato abstract del trial STATUS con ustekinumab, quindi vi sono svariati farmaci biologici con evidenze molto, molto valide che possiamo raggiungere determinati obiettivi e abbiamo molto, molto di più a disposizione, in un futuro molto vicino. Quindi, credo che con le piccole molecole, e parlo degli inibitori JAK, parlo della modulazione del recettore S1P, parlo delle nuove molecole di interleuchina 23 che abbiamo a disposizione, abbiamo un grande armamentario con cui possiamo raggiungere obiettivi che non avremmo potuto raggiungere circa 10 anni o anche 5 anni fa.

Dott.ssa Julie Ann Lough (11:33):

Sembra davvero che tanti di questi nuovi farmaci che stanno arrivando cambino veramente le carte in tavola per le MICI, quindi posso solo immaginare il vostro entusiasmo.

Una delle cose che avete trattato è la comprensione leggermente migliore dei biomarcatori. Anche i miglioramenti nel monitoraggio e nell'individuazione dei metaboliti hanno fatto molta differenza e perché potete decidere quali target possono essere trattati?

Prof. Dignass (12:02):

Sì, direi che la calprotectina non è esattamente una novità, ma così tanti studi clinici hanno dimostrato che è uno strumento facile da usare e piuttosto affidabile per evidenziare l'attività intestinale in modo

relativo, non al 100%, ma in maniera simile a un'endoscopia. Ed è uno strumento non invasivo, quindi mi sembra ottimo. Impieghiamo ancora la vecchia CRP che, a mio parere, è molto utile nei pazienti con malattia di Crohn, ma non tanto nei pazienti con colite ulcerosa, nei quali si può avere una CRP completamente normale, ma un'inflammazione significativa e questi sono due strumenti non invasivi e ritengo molto facili da usare.

Un altro strumento, anch'esso ora incluso nelle linee guida di STRIDE-II, è l'ecografia intestinale. È qualcosa che non è stata discussa nella maggior parte del mondo. C'è in Italia e in Germania, perché la usiamo da oltre 20-30 anni ed è in pratica il nostro esame clinico esteso. Possiamo utilizzarla quotidianamente, perché la eseguono i gastroenterologi ed è uno strumento non invasivo con il quale si può osservare l'inflammazione nella malattia di Crohn, si può perfino vedere l'attività transmurale, si possono vedere complicanze quali la malattia fistolizzante, quali la formazione di ascessi e ritengo che con questi tre strumenti utilizzabili direttamente al letto del paziente e che sono implementati di più in molti paesi di tutto il mondo, abbiamo un armamentario molto, molto migliore per valutare bene i nostri pazienti, perché in STRIDE-I c'era una sola valutazione chiave (c'erano già i PRO), ma c'era molta endoscopia. E l'endoscopia non piace tanto ai nostri pazienti, specialmente a causa della pulizia intestinale, ed è una procedura invasiva.

Dott.ssa Julie Ann Lough (13:53):

Quindi, Prof. Turner, Lei è uno dei primi autori di questa opera molto consistente. Ci faccia immaginare di essere stati presenti e ci illustri quali sono state le sfide nell'ottenere il consenso in questa situazione. Come è riuscito a elaborare tutto il processo di pensiero attuale in campo di MICI per realizzare questa opera straordinaria?

Prof. Turner (14:16):

A dire il vero, all'inizio non immaginavamo che sarebbe stata l'opera che è diventata. Siamo partiti cercando di aggiornare STRIDE-I con l'impegno più limitato di esaminare brevemente la letteratura aggiornata che era stata pubblicata da allora e di offrire alcuni punti salienti. Ma quando Axel ed io siamo tornati dai nostri colleghi dell'Organizzazione Internazionale delle MICI, la IOIBD, il feedback che abbiamo ricevuto è stato che si trattava di un'opera importante che poteva influire sulle cure dei pazienti in tutto il mondo e che dovevamo ripartire da zero e svolgere una vera e propria ricerca della letteratura e rivedere tutti i manoscritti in modo sistematico. Quindi, abbiamo reclutato i quattro fantastici fellow bibliografi che hanno esaminato oltre 11.000 abstract, hanno recuperato le centinaia di manoscritti a pieno testo e tutti i dati per obiettivo, per argomento e per anno e, molto presto, siamo riusciti a vedere l'andamento dei dati pubblicati fino ad oggi e come gli obiettivi convergono. Fatto questo, abbiamo potuto inviare tutti i dati e i risultati della revisione sistematica a tutti i membri dell'IOIBD e abbiamo utilizzato un metodo Delphi circoscritto finché non abbiamo raggiunto il consenso.

(15:50) A questo proposito, la pandemia da COVID-19 ha costituito un vantaggio, perché ci siamo abituati a lavorare con Zoom. Nei precedenti progetti dell'IOIBD erano necessarie discussioni faccia a faccia, ma siamo passati rapidamente a quella che è diventata la normalità per tutti con le riunioni Zoom e questo ci ha aiutati a raggiungere più facilmente il consenso. Quindi, qualche altro dibattito e qualche altro cambiamento in più e siamo arrivati a quel documento. Quando abbiamo visto la revisione sistematica dei fellow, era davvero un'opera consistente. Hanno esaminato così tanti documenti e noi abbiamo deciso di avere un manoscritto più breve con le sole conclusioni, tenendo però l'ampia analisi come materiale integrativo per chi desidera entrare nei dettagli. La revisione della letteratura e il materiale integrativo insieme costituiscono un'opera gigantesca realizzata da quattro fantastici fellow.

Dott.ssa Julie Ann Lough (17:00):

È certamente un'opera molto consistente. Consiglierei a chiunque di leggere le informazioni integrative se si vuole avere un'ottima panoramica di alcune delle cose entusiasmanti che stanno accadendo con l'approccio treat-to-target.

Allora, Prof. Dotan, questo si collega bene con il fatto che Lei ha lavorato allo STRIDE originale e a STRIDE-II e, come diceva, è stato un enorme lavoro di collaborazione. Quando si decide quali obiettivi si proveranno a trattare, cosa rende ideale l'obiettivo a cui puntare nel trattamento dei pazienti con MICI?

Prof. Dotan (17:32):

Credo che un'argomentazione importante sia che il trattamento deve essere rilevante per il paziente e significativo. E che cosa significa significativo? Naturalmente, è facile vedere che gli esiti clinici sono significativi, perché il paziente dice: "Mi sento bene" o "Mi sento meglio" o "Sto migliorando". Quindi, obiettivi clinici quali la frequenza di evacuazione, il dolore addominale, l'emorragia rettale e così via sono importanti. E questi sono piuttosto facili da vedere. E naturalmente, quando c'è remissione clinica, sappiamo già che per i pazienti la remissione clinica (rilevante in modo simile per la malattia di Crohn e per la colite ulcerosa) è associata a ulteriori esiti favorevoli. Quindi, è facile considerare i marcatori clinici come aspetti importanti e come obiettivi. Quando passiamo agli obiettivi endoscopici, una delle differenze è che abbiamo dati che oggi suggeriscono che i pazienti in guarigione endoscopica hanno esiti migliori, che sono rilevanti, di nuovo, a seconda che li si misuri per la colite ulcerosa o la malattia di Crohn, ma in genere si hanno esiti migliori, migliore qualità di vita, meno ricoveri, meno complicanze e meno interventi chirurgici.

(18:46) Ora, alcuni degli obiettivi. Ed è per questo, per esempio, che in STRIDE-II l'istologia e la guarigione istologica nella colite ulcerosa non è ancora dichiarata un esito, ma suggerita come esito, perché ci sono dati emergenti che suggeriscono che sta diventando un obiettivo significativo, specificamente perché è correlata a esiti migliori, ma i dati fino ad oggi sono principalmente retrospettivi, non controllati, il livello della qualità dei dati può essere meno ottimale e così via. Quindi, è così che si scelgono gli obiettivi, ovvero obiettivi significativi, rilevanti per i pazienti, supportati da dati sufficienti a conferma della loro importanza. E credo che non l'abbiamo detto finora, ma quando diciamo "quello è un obiettivo importante", ciò ha delle implicazioni cliniche e forse ne parleremo alla fine. Ma se questo è un obiettivo importante, ciò significa che, se trattiamo il paziente con il farmaco A e non raggiungiamo quell'obiettivo nemmeno dopo l'ottimizzazione, significa che dovrò aggiungere il farmaco B al farmaco A, che dovrò sostituire il farmaco A con il farmaco C e così via. Quindi dire "Questo è un obiettivo" è un'affermazione di grande responsabilità. Pertanto, dobbiamo scegliere gli obiettivi molto attentamente.

Dott.ssa Julie Ann Lough (20:03):

Questo mi porta a riprendere un argomento.

Una delle importanti fonti di informazione sono gli esiti riferiti dai pazienti. I clinici possono fare di più oppure ci sono più strumenti a disposizione per aiutarci a quantificare meglio questi PRO in modo da seguirli molto meglio e di renderli obiettivi di trattamento migliori?

Prof. Dotan (20:22):

Grazie della domanda. Naturalmente, gli esiti riferiti dai pazienti possono essere un po' complessi da quantificare, proprio perché sono un qualcosa di soggettivo. Questa era una delle critiche all'indice di attività della malattia di Crohn che includeva come si sentono i pazienti in generale. Come sotto-dichiarazione, dirò che anche se è soggettivo, è importante includere come si sente il paziente. Oggi abbiamo nuovi strumenti. Abbiamo l'IBD Disk, abbiamo modi di effettuare il follow-up sugli esiti dei pazienti. Abbiamo modi di quantificare e, naturalmente, abbiamo molti dati digitali e raccolti con le app per aiutarci a quantificare esattamente come si sentono i pazienti nel quotidiano. Quindi, penso che il follow-up dei pazienti sia molto utile.

Dott.ssa Julie Ann Lough (21:14):

Allora, veniamo al nocciolo della questione. La colite ulcerosa e la malattia di Crohn sono entrambe classificate come malattie infiammatorie intestinali, ma, visto che la colite ulcerosa colpisce solo

il colon, vi sono obiettivi diversi per l'approccio treat-to-target. Potete spiegare quali sono stati identificati come buoni obiettivi per la malattia di Crohn?

Prof. Dignass (21:34):

Sì, Julie, credo che questo sia molto importante. Consigliamo un endpoint composito o più endpoint compositi, che sono una combinazione di esiti riferiti dai pazienti, guarigione endoscopica, uso dei biomarcatori, qualità di vita e disabilità. E perché abbiamo scelto questi? Anche se gli indici clinici o i PRO a volte sono soggettivi, sono molto, molto importanti, ma sappiamo che c'è anche una sovrapposizione fra MICI e sindrome dell'intestino irritabile (SII) e a volte risulta difficile distinguerle se dovessimo basarci solo sugli esiti riferiti dai pazienti. Dunque, per il Crohn abbiamo il PRO-2, possiamo utilizzare il dolore addominale e la frequenza di evacuazione e l'indice di attività della malattia di Crohn pediatrico (PCDAI) e abbiamo alcune raccomandazioni nel documento, obiettivi da raggiungere. La guarigione endoscopica ci porta a un marcatore più obiettivo ed è stata classificata come obiettivo più a lungo termine, quindi è anch'essa importante e può essere valutata mediante sigmoidoscopia o colonscopia o forse mediante endoscopia capsulare. Ed è molto complicato discutere il punteggio, quindi non entrerà in ulteriori dettagli al riguardo, ma abbiamo anche i biomarcatori e la normalizzazione della CRP è un qualcosa che conosciamo da molto, molto tempo, ma ora la calprotectina fecale ha assunto una posizione di rilievo perché sappiamo che è molto, molto più sensibile in determinate aree e riflette veramente meglio l'infiammazione intestinale. Quindi, si avvicina molto a quel che vediamo nell'endoscopia. La qualità di vita, come già detto, è molto importante per l'approccio olistico al paziente e l'obiettivo finale che vogliamo raggiungere è l'assenza di disabilità e la normalizzazione della qualità di vita correlata alla salute. E poi ci sono alcuni altri aspetti e credo che Iris li abbia già menzionati e ne abbia parlato un po'.

(23:40) Ad esempio, la guarigione transmurale. Questa è estremamente importante per una malattia transmurale, ma svariati anni fa non potevamo nemmeno monitorarla. Ora con la RM, con le ecografie intestinali, possiamo monitorarla, ma non abbiamo ancora dati sufficienti o perfetti per mostrare efficacemente che possiamo raggiungerla, quindi non è stata adottata come obiettivo formale. Ne è stata considerata la valutazione e forse in STRIDE III, grazie ai nuovi dati che otterremo, acquisirà ancora più importanza. E se passiamo all'istologia, al momento non abbiamo neanche nominato l'istologia per la malattia di Crohn. È un obiettivo formale per la colite ulcerosa, ma i dati sulla guarigione istologica, sul miglioramento istologico per la malattia di Crohn erano veramente scarsi e non sapevamo come definirlo. Ed è anche molto complicato, ad esempio, per i pazienti con malattia di Crohn, quando la maggioranza dei pazienti ha la malattia ileale o dell'intestino tenue, e non possiamo neanche raggiungere l'area di cui è importante valutare l'istologia. Quindi, ci saranno ulteriori discussioni nei prossimi anni.

Dott.ssa Julie Ann Lough (24:54):

Prof. Turner, ovviamente abbiamo appena sentito parlare degli obiettivi per il Crohn e di come siano diversi rispetto al trattamento della colite ulcerosa. Quali sono i diversi obiettivi del trattamento dei pazienti con manifestazione di colite ulcerosa?

Prof. Turner (25:08):

Quando abbiamo iniziato la bozza del manoscritto, avevamo due diverse tabelle e cifre, una per la malattia di Crohn e una per la colite ulcerosa, ma abbiamo notato molto presto che molti degli obiettivi alla fine possono essere articolati nello stesso modo. Quindi, la risposta sintomatica, la remissione sintomatica, la calprotectina fecale, la CRP, la VES (velocità di eritrosedimentazione), la guarigione endoscopica... tutti questi sono gli stessi importanti obiettivi per entrambe le malattie. Il modo in cui misuriamo ciascun obiettivo può essere diverso e, pertanto, abbiamo aggiunto una tabella per specificare come definire ciascuno dei concetti nella malattia di Crohn e nella colite ulcerosa. Ad esempio, se si vuole ottenere la guarigione istologica nella colite ulcerosa, la soglia della calprotectina deve essere inferiore a 100 o inferiore a 70. Se si vuole ottenere solo la guarigione endoscopica, Mayo 0 o 1, forse meno di 250 è sufficiente. Nella malattia di Crohn ci sono soglie diverse per differenziare

la guarigione endoscopica dalla guarigione transmurale e ci sono anche dati in merito. E ovviamente la misurazione della risposta sintomatica può essere molto più semplice nella colite ulcerosa rispetto alla malattia di Crohn, perché l'associazione fra sintomi e guarigione endoscopica è molto più stretta nella colite ulcerosa. Grosso modo, questi pazienti saranno in completa remissione clinica nella colite ulcerosa, senza sintomi e un'evacuazione completa al giorno senza sangue. La probabilità che questo paziente abbia al massimo una colite lieve, un sotto-punteggio endoscopico Mayo di 0 o 1 è dell'80%. E se si aggiunge a questo una calprotectina fecale normale, si arriva a quasi al 100% o al 95%. Nel caso della malattia di Crohn, dobbiamo basarci più su marcatori obiettivi, sulla CRP e la VES. Ovviamente, questo non significa che nella colite ulcerosa non osserviamo la VES e la CRP, e non significa che nella malattia di Crohn non ci interessino i sintomi, ma saranno solo l'enfasi e il modo in cui misuriamo la soglia ad essere diversi fra le due malattie e, al margine, come ha già detto Axel, c'è la guarigione endoscopica nella colite ulcerosa, che sembra essere molto significativa per l'esito del paziente di quanto non sia nella malattia di Crohn.

(27:39) Dato che la colite ulcerosa è una malattia più brusca, non è raro vedere un'inflammazione significativa nella colite e poi, due mesi dopo, una mucosa normale, poi si può riscontrare la completa guarigione endoscopica per un anno e poi, di nuovo, un mese dopo, si osserva la mucosa nell'intestino ed è tutto fortemente infiammato. Nella malattia di Crohn si ha un decorso più indolente, quindi si sviluppa più lentamente, l'inflammazione aumenta nel tempo, risponde più lentamente al trattamento. Quindi, il modo di vedere l'obiettivo di trattamento in queste due malattie può essere un po' diverso, sebbene il concetto sia lo stesso.

Dott.ssa Julie Ann Lough (28:22):

Prof. Turner, non ci sarà nulla di simile a un proiettile magico che farà sentire meglio i pazienti da un giorno all'altro. Come possono valutare di nuovo gli obiettivi i medici, regolare i trattamenti di conseguenza ed essere realistici con i pazienti su quanto tempo può passare prima di vedere i risultati?

Prof. Turner (28:38):

Una delle sfide affrontate dai medici quando in STRIDE-I è stata formulata la nozione di guarigione endoscopica era: "Cosa facciamo adesso fra 6 e 12 mesi? Non abbiamo un obiettivo specifico da considerare? Beh, ovviamente lo abbiamo tutti, quindi c'era un piccolo divario fra la pratica clinica e il vero obiettivo globale che veniva proposto. E i diversi obiettivi tempo-dipendenti hanno cercato di rispecchiare ciò che facciamo come medici in clinica. Quando si prescrive un trattamento, per prima cosa, si vuole assistere a una risposta clinica e poi si vuole vedere una remissione clinica. Se un paziente ha tre scariche di diarrea con sangue al giorno, non ci interessa la CRP o il mancato equilibrio della calprotectina. Ovviamente, questo paziente è molto attivo e non stiamo facendo quel che dovremmo, quindi cambieremo il trattamento in base ai sintomi clinici e niente di più, ma questo periodo deve essere molto breve.

(29:42) Sappiamo che, a volte, gli steroidi impiegano tre settimane per agire, ma non si aspettano tre settimane per decidere il trattamento, c'è un'altra fase intermedia che indica una risposta. Quindi dobbiamo vedere una tendenza, dobbiamo vedere che dopo una settimana sta succedendo qualcosa, che c'è una tendenza, che il paziente sta migliorando e, pertanto, aspetteremo un'altra settimana per vedere se arriviamo al punto della remissione clinica dopo due o tre settimane; poi, se dopo una settimana di trattamento con steroidi, non vediamo alcuna risposta, forse dobbiamo fare qualcos'altro o avremo raggiunto quel punto, ma avremo diversi punti temporali, avremo il tempo per la risposta, la risposta clinica, il tempo per la remissione clinica, il tempo per la remissione endoscopica, per la normalizzazione o l'induzione nel valore della calprotectina fecale; ed è un po' più complicato di "guarigione endoscopica sì o no", ma lo faremo comunque in clinica. **(30:41)** Quindi iniziamo un trattamento o un farmaco con il paziente. Diremo al paziente: "Non si preoccupi, ci vorrà una settimana o due prima che si senta meglio". Questo fa parte di quello che facciamo ogni giorno, quindi STRIDE-II ha preso questo scenario clinico quotidiano e l'ha semplicemente tabulato in una cifra più intuitiva o in obiettivi tempo-dipendenti. Abbiamo anche aggiunto un'altra tabella al tempo alla remissione e

alla risposta per ciascuno dei diversi interventi e questa era basata su una revisione sistematica delle evidenze. Inoltre, nel gruppo Delphi, quando chiediamo agli esperti di AD dell'IOIBD, secondo la loro esperienza, quando ci mette ad agire? E speriamo che questa tabella sia utile per i clinici.

Dott.ssa Julie Ann Lough (31:30):

È stato certamente esposto molto chiaramente nel documento. Prima di passare a una discussione generale, voglio porre la mia ultima domanda al Prof. Dotan.

Allora, abbiamo sentito parlare dei target-to-treat consigliati e degli approcci da adottare. Quando si confrontano questi contenuti con il report del primo STRIDE, quale ritiene sia il valore aggiunto chiave? Ad esempio queste linee guida di STRIDE-II come hanno facilitato gli sviluppi in questo campo?

Prof. Dotan (31:55):

Credo che naturalmente siano stati compiuti progressi importanti fra STRIDE-I e STRIDE-II. È incredibile vedere quanti cambiamenti e quante affermazioni aggiornate funzionano. Ma credo che il messaggio chiave da sottolineare, prima di tutto, sia che un importante obiettivo di trattamento è innanzitutto il sollievo sintomatico nella risposta sintomatica. Quello è stato classificato come il più elevato fino ad ora ed è la cosa più importante. Ora vogliamo ottenere la remissione sintomatica e la normalizzazione della proteina C-reattiva, quindi abbassare la calprotectina a un intervallo accettabile e ottenere la crescita normale dei bambini. E credo che ciò vada evidenziato. E, alla fine, gli obiettivi che sono stati scelti oggi sono la guarigione endoscopica, la normalizzazione della qualità di vita e l'assenza di disabilità. Questi sarebbero gli obiettivi a lungo termine. Credo che, prima di tutto, questo sia lo schema come lo vediamo e, naturalmente, questo si può vedere nel manoscritto di STRIDE e naturalmente in ogni presentazione, credo fin da allora, quando discutiamo degli obiettivi di trattamento. Gli aggiornamenti sono effettivamente molto importanti.

(33:07) Se si entra nei dettagli, il tempo alla risposta attesa, e questo è stato appena illustrato dal Prof. Turner, quindi non ci tornerò sopra, ma credo che inserire la tempistica nei nostri obiettivi sia molto importante. Le risposte cliniche erano nella remissione e anche nella normalizzazione della CRP, che è immediata negli obiettivi a breve termine. Ciò significa che dobbiamo usare i farmaci che abbiamo scelto, ma non attendere 6 o 12 mesi per ottenere quelli che sono definiti obiettivi a breve termine. La riduzione della calprotectina fecale a un intervallo accettabile (e si è discusso molto su quale sia un intervallo accettabile), ma prima di tutto, è importante che ci sia una riduzione della calprotectina fecale e questo è stato aggiunto come obiettivo di trattamento intermedio formale; e naturalmente, gli obiettivi pediatrici sono un'aggiunta importante. Il ripristino della qualità di vita e l'assenza di disabilità, per scriverlo in nero su bianco, è un obiettivo di trattamento definito dall'IOIBD. Credo che sia molto importante e non solo per definire la guarigione mucosale; è un obiettivo a lungo termine molto importante. E naturalmente, il suggerimento (già suggerito anche se non affermato) che la guarigione transmurale e la guarigione istologica sono importanti obiettivi di trattamento rispettivamente nella malattia di Crohn e nella colite ulcerosa. Quindi, credo che queste siano aggiunte importanti intercorse fra STRIDE-I e STRIDE-II.

Dott.ssa Julie Ann Lough (34:32):

Abbiamo certamente fatto sostanziali passi avanti. Suppongo che il messaggio chiave per i medici di base e i clinici sia: ci sono obiettivi chiari che potete trattare e poi si tratta di rivedere e rivalutare, rivedere e rivalutare ed essere realistici per quanto riguarda le tempistiche.

Dr. Dotan (34:47):

Assolutamente. Lo ha riassunto così bene e credo che tutti noi dobbiamo sapere che questo non è solo uno schema da discutere, presentare o imparare a memoria, ma, come ha detto Lei, che questo ha implicazioni cliniche importanti e dobbiamo adattare i nostri programmi di trattamento in base a questi obiettivi e, naturalmente, essere realistici. Quindi, non viene richiesto né presupposto che, se

non raggiungiamo un determinato obiettivo a breve termine entro due settimane, dobbiamo cambiare l'intero piano strategico. Credo che dobbiamo evidenziare anche questo. A volte, vediamo pazienti che, nell'arco di pochi mesi, hanno cambiato tre o quattro volte il meccanismo d'azione. Oggi abbiamo svariati meccanismi d'azione, quindi non è necessario, ma ci sono queste linee guida e, di nuovo, sono linee guida importanti, ma sono solo una guida. Quindi, dobbiamo essere realistici, essere pragmatici, ma dobbiamo adattarci a ciò che è importante per i nostri pazienti. E credo che il requisito sia non continuare per sempre ad assumere lo stesso farmaco se non raggiungiamo gli obiettivi. Quindi, le implicazioni cliniche sono molto importanti.

Dott.ssa Julie Ann Lough (35:56):

Ottimo. Abbiamo parlato molto degli obiettivi che possiamo puntare a trattare. Prof. Dotan, non è sempre possibile per molti motivi arrivare esattamente all'approccio treat-to-target. Ossia, se ciò avviene con i pazienti, i medici e i clinici devono abbandonare ogni speranza? Oppure, quali sono le alternative e come facciamo a sapere quando abbiamo fatto abbastanza per i pazienti e forse dobbiamo accettare che non è possibile seguire l'approccio treat-to-target in alcuni pazienti?

Prof. Dotan (36:25):

Questa è una questione estremamente importante, che effettivamente non affrontiamo abbastanza, credo, perché alcuni pazienti sono più difficili da trattare e, per inciso, c'è un'altra iniziativa dell'IOIBD che ora cerca di definire esattamente quali sono questi pazienti difficili da trattare. Ma credo che, come regola generale, non dobbiamo accettare di dover abbandonare ogni speranza e c'è sempre speranza per i pazienti e per il trattamento. Credo che, prima di tutto, dobbiamo riconoscere che i farmaci non sono tutto. E quando dico che i farmaci non sono tutto, dobbiamo parlare della dieta come supporto per i pazienti e come trattamento dei pazienti; c'è più supporto per quella nei pazienti con malattia di Crohn e, naturalmente, è un supporto preliminare e ora ci sono studi su più vasta scala che la valutano in modo più controllato e obiettivo, ma la dieta può sempre essere un trattamento aggiuntivo o un intervento aggiuntivo che potrebbe fare la differenza fra essere quasi arrivati ed essere davvero arrivati all'obiettivo.

(37:30) Dobbiamo sempre ricordare che oggi la chirurgia è un'opzione valida per i pazienti con malattia di Crohn in fase sempre più precoce. E inoltre potenzialmente, per pazienti con colite ulcerosa con esiti un po' più complessi. Quindi, la dieta e la chirurgia da potenzialmente due estremi dello spettro dei farmaci sono interventi importanti. Dobbiamo ricordare che il farmaco di oggi potrebbe far parte dell'armamentario di trattamento di domani. Quindi, se siamo quasi arrivati all'obiettivo, dobbiamo vedere cosa può essere fatto per migliorare la situazione di un paziente, sapendo che in sei mesi o un anno il paziente potrebbe essere idoneo per la sperimentazione clinica di un farmaco aggiuntivo che sarà approvato. C'è sempre speranza anche in termini di farmaci. E, naturalmente, dobbiamo vedere se ci sono fattori correggibili che avevano contribuito al mancato ottenimento del massimo beneficio da parte del paziente dall'intervento che abbiamo suggerito. Ad esempio, il paziente prende farmaci non steroidei? C'è qualcosa nell'ambiente del paziente che rende la situazione non in completa remissione come avremmo voluto? (38:40) E, di nuovo, molte di queste situazioni si devono a farmaci che riconosciamo o a integratori che il paziente assume di cui non siamo a conoscenza o a determinati comportamenti dei pazienti. Quindi, credo che possiamo tenere conto di tutto ciò con un approccio molto globale e olistico. Approccio olistico ai pazienti e, credo che, come affermazione generale, mai dire mai in medicina, ma credo che significhi che è molto importante non abbandonare mai ogni speranza ed è anche importante che i pazienti sappiano che possiamo sempre pensare a un altro approccio.

Dott.ssa Julie Ann Lough (39:16):

Quindi, c'è sempre speranza e ci sono sempre nuovi tentativi o magari modifiche da apportare. Prof. Dignass, alcune delle critiche di questo approccio treat-to-target sono che è molto prescrittivo e poi che forse è troppo semplicistico. Cosa risponde a queste critiche?

Prof. Dignass (39:34):

Credo che sia un tema importante e che i miei cari amici e colleghi Iris e Dan abbiano già toccato molti di questi temi. Alcuni medici che trattano pazienti con MICI vorrebbero avere semplicemente un libro di cucina dove trovare una ricetta, prescrivere i farmaci ed effettuare il monitoraggio, ma, come sappiamo tutti, stiamo parlando delle MICI e non si tratta solo di malattia di Crohn e colite ulcerosa, si tratta anche della colite indeterminata, si tratta di pazienti con manifestazioni extraintestinali, quindi forse è solo un'eccessiva semplificazione. Stiamo parlando di due o tre malattie raggruppate e potrebbero essere forse 50 malattie diverse. E allora perché un paziente con la malattia di Crohn a volte presenta il coinvolgimento del solo intestino tenue, perché il coinvolgimento dell'intestino crasso, perché la malattia fistolizzante? Ritengo che non sia semplice, ma sono molto, molto soddisfatto delle raccomandazioni di STRIDE-II, perché offrono una base per un trattamento individuale e più personalizzato dei nostri pazienti.

(40:36) Abbiamo una buona tempistica, possiamo definire gli obiettivi, abbiamo obiettivi tempo-dipendenti, possiamo avere svariati approcci al trattamento e al monitoraggio dei pazienti e credo che sarebbe ancora meglio e ancora più bello se potessimo dire di cominciare con un farmaco X e quindi usare il farmaco Y oppure usare una combinazione di X e Y e, se non funziona, farlo nell'altro modo, ma stiamo parlando di evidenze, di dati clinici, e non disponiamo di questi dati al momento e credo che nessuno al mondo sia in grado di dire quale sia la sequenza ideale e in quale combinazione, e questo rende tutto così complicato. Ma credo che, al momento, abbiamo raggiunto il giusto equilibrio. Ed è davvero un suggerimento utile perché, come ho già detto prima, vedo che tanti pazienti sono stati trattati nello stesso anno con otto trattamenti diversi.

(41:37) Nessuno di essi è stato realmente valutato e, al momento, quando vedo il paziente in ambulatorio, non mi sento di chiedere: "Qualcosa ha funzionato? Non ha funzionato?" Perché i trattamenti non sono stati valutati di nuovo. Gli obiettivi sono stati raggiunti o no? Neanche il paziente lo sa; ad esempio, una domanda che faccio sempre al paziente è: "Allora, ha notato qualche miglioramento?" "Sì, sono stato meglio, ma mi hanno detto che c'è ancora un po' di sangue nelle feci." E ciò che, credo, sia veramente utile di queste raccomandazioni è che si possono usare nella pratica clinica quotidiana. E credo che sia un importante vantaggio rispetto a STRIDE-I, perché ricordo che, inizialmente, quando queste sono state presentate, c'erano queste endoscopie ogni tre mesi e tutti dicevano: "È ridicolo". Come si fa a sottoporre un paziente a endoscopia ogni tre mesi? Ora, con questi obiettivi diversi, con i diversi approcci al monitoraggio, il monitoraggio non invasivo, credo che le raccomandazioni di STRIDE offrano qualcosa di veramente utile per lo specialista che ha esperienza nel trattare pazienti con MICI. Non è un qualcosa di adatto al medico di base che visita un paziente con MICI all'anno, perché non c'è l'esperienza di quali farmaci si possono usare e in quale sequenza.

Dott.ssa Julie Ann Lough (42:52):

Credo che sia probabilmente un bel punto su cui chiudere, il fatto che queste sono linee guida valide, non sono una "taglia unica", perché i pazienti con MICI sono unici per il modo in cui si manifesta la loro malattia, per il modo in cui la affrontano e per la loro qualità di vita. E il fatto che, come Lei diceva, Prof. Dotan, c'è sempre speranza, ci sono opzioni, se un farmaco non funziona per l'obiettivo, ora abbiamo obiettivi più pratici. Quindi, non abbiamo motivo di fare endoscopie invasive sui pazienti più spesso, siamo in grado di stabilire obiettivi facilmente accessibili e mirare a quelli. E poi ci sono le opzioni di rivedere l'approccio: "Se quello non funziona, forse devo regolare il farmaco e provare a fare le cose in modo leggermente diverso", quindi è un buon manuale da utilizzare in termini di linee guida.

C'è una domanda finale che vorrei fare a tutti voi: due di voi hanno accennato alla possibilità di uno STRIDE-III. Che cos'è nel campo delle MICI al momento che vi entusiasma di più e quali risposte vorreste ricevere alle grandi domande in STRIDE-III? Cominciamo dal Prof. Turner.

Prof. Turner (43:59):

In tutta onestà, nell'era di STRIDE-II non siamo molto bravi a prevedere la malattia. Ed è per questo

che ce ne siamo allontanati per dirigerci verso obiettivi che si avvicinano più alla valutazione della risposta al trattamento. Credo che se riusciamo ad affinare quest'arte, magari con l'apprendimento automatico, con diverse -omiche, un'analisi più profonda dei campioni che otteniamo, i biomarcatori, che offrono un approccio integrativo, che valutano con più precisione chi ha risposto e chi risponderà al prossimo farmaco, questo può affinare molto il modo in cui mettiamo gli obiettivi uno dopo l'altro in una sequenza temporale. Potremmo tornare un po' indietro sulla previsione, quindi già all'insorgenza sapremmo meglio quali farmaci prescrivere ai diversi pazienti e, una volta che abbiamo prescritto il farmaco giusto, il tasso di successo sarà più elevato e forse potremo saltare alcuni degli obiettivi intermedi che abbiamo ora, sostituendoli con obiettivi integrativi più sofisticati. E l'altra cosa, naturalmente, è l'istologia e la guarigione transmurale, che però è un cantiere aperto, ma non credo che questo aspetterà fino a STRIDE-III. Credo che, fra un paio d'anni, queste due modalità saranno pronte all'uso.

Dott.ssa Julie Ann Lough:

Prof. Dignass?

Prof. Dignass (45:29):

Direi, per integrare un po' la risposta di Dan, che la previsione della malattia sia molto importante. Credo che un'altra cosa molto importante sia la previsione della risposta a tutti i trattamenti che abbiamo, come nel caso degli oncologi, che possono misurare i marcatori e sapere che il farmaco tale non funzionerà per nulla e che il farmaco tal'altro funzionerà molto, molto meglio. Questo aiuterebbe a prevenire il trattamento dei pazienti con farmaci che non possono funzionare e che possono dare effetti collaterali. Quindi, credo che questo sia molto importante e spero che lo otterremo. Iris ha accennato all'inizio che ci serve il monitoraggio molecolare e, secondo me, migliori strumenti non invasivi per monitorare i nostri pazienti e farlo senza endoscopia. Parlo di Star Trek e siamo nell'anno 2050, 2300... avremo forse a disposizione strumenti grazie ai quali non avremo più bisogno di questi marcatori invasivi.

(46:28) Ci sono già dei dati, ad esempio, di Markus Neurath, Raya Atreya, in cui hanno provato a vedere quali farmaci rispondono meglio. Questo è decisamente troppo complicato. Non si può adottare in un contesto clinico, ma credo che siano i primi passi. E ciò che attendo veramente con ansia è l'analisi dei big data e l'intelligenza artificiale per aiutarci a raccogliere tutti i dati, questi 1100 documenti, 11.000 documenti che useremo per il prossimo STRIDE-III per valutarli, per mettere insieme tutti i dati e, con questo aiuto, implementare determinati algoritmi che renderanno il trattamento molto, molto, molto più facile. E poi, in tutta franchezza, attendo con ansia nuovi farmaci o nuove combinazioni di trattamenti, perché la maggior parte degli obiettivi che vorremmo raggiungere, non riusciamo a raggiungerla per le MICI. Quindi, se passiamo alla psoriasi, è molto semplice, si raggiungono tanti di questi obiettivi nel 90% dei pazienti. Con tutto ciò che abbiamo a disposizione al momento, siamo al 50% o anche meno. E, per esempio, le nuove JAK evidenziano qualcosa, che è significativamente meglio di tutto ciò che abbiamo ora, ma personalmente credo che non sia tutto valido e tutto perfetto, quindi attendo con ansia trattamenti combinati di farmaci, con diversi meccanismi d'azione, sperando che con questi avremo ancora più meccanismi a disposizione per raggiungere davvero gli obiettivi a cui aspiriamo.

Dott.ssa Julie Ann Lough (48:01):

Fantastico. E infine, Prof. Dotan, a cosa aspira di più?

Prof. Dotan (48:04):

Allora, prima di tutto, fra STRIDE-II e STRIDE-III, che ritengo arriverà senza dubbio, prima di tutto dobbiamo vedere dove eravamo in STRIDE-II. Nello specifico, la guarigione istologica e la guarigione transmurale saranno proprio le affermazioni da cui inizieremo in STRIDE-III. Prima di tutto, attendo con ansia di sostenere, di mostrare che se siamo veramente in grado di raggiungere questi obiettivi, gli esiti per i pazienti diventano migliori (questo per prima cosa) e, secondo, a quale prezzo? Qual è

il numero di pazienti che dobbiamo trattare e qual è il numero a cui dobbiamo nuocere e l'esito che offriamo ai nostri pazienti è veramente significativo? Penso che sarà molto emozionante, perché se raggiungiamo la guarigione istologica e la guarigione transmurale nella malattia di Crohn, allora in teoria torniamo a una situazione di intestino normale.

(48:56) Questo si avvicina alla completa guarigione più di quanto non sia mai stato possibile. Se possiamo ottenerlo con i farmaci che esistono adesso in determinate combinazioni o con i farmaci che arriveranno nei prossimi anni, sarà veramente entusiasmante. Inoltre, credo che vedremo sempre più obiettivi basati sul microbioma e sui metaboliti. Ritengo che i farmaci punteranno anche a ottenere una maggiore omeostasi del contenuto dell'intestino, sia che si osservino i campioni fecali o che si osservino le trascrizioni o i campioni mucosali, quindi credo che così si otterranno obiettivi potenzialmente più sofisticati di quelli odierni. Di certo, questi potrebbero essere molto localizzati e probabilmente non rappresentare tutte le aree dell'intestino. Sono certa che affronteremo queste idee nei prossimi anni e parleremo di intervento,

(49:51) quindi naturalmente attendiamo tutti con ansia gli interventi. Non credo che ci saranno proiettili magici. Tuttavia, credo che ci saranno approcci aggiuntivi, ad esempio le terapie di combinazione, importanti nuove molecole piccole e nuovi meccanismi di azione. E come avevo già accennato, sono una grande sostenitrice della dieta come intervento, non solo come supporto nutrizionale, ma anche come intervento che possa essere terapeutico per i pazienti. Attendo con ansia la sua adozione come uno degli interventi che includeremo nella "tabella di STRIDE-III per farci sapere quanto tempo dobbiamo aspettare che l'aggiunta dell'intervento della dieta assista un meccanismo di azione, A o B nei nostri pazienti." Per me, il futuro è molto emozionante.

Dott.ssa Julie Ann Lough (50:38):

E che bel pensiero su cui concludere.

Per riassumere ciò che abbiamo visto di STRIDE-II: ci sono molti obiettivi raggiungibili, che ora sono più accessibili in termini di monitoraggio e forse meno invasivi per i pazienti. L'importanza di rivalutare se il trattamento verso quegli obiettivi sta avvenendo in tempi accettabili e di rivalutare di conseguenza se non lo è per considerare più percorsi, e poi abbiamo le note positive su cui concludere e stanno arrivando alcuni trattamenti molto interessanti e molto probabilmente ci sarà uno STRIDE-III, magari anche uno STRIDE-IV, man mano che comprendiamo sempre più quali sono i percorsi del trattamento delle MICI.

Molte grazie a tutti per aver partecipato con me a questo podcast.

È tutto per questo episodio. Spero che, come me, abbiate trovato la panoramica di oggi dell'implementazione dei risultati di STRIDE-II molto istruttiva.

Grazie a voi Prof. Dan Turner, Prof. Iris Dotan, Prof. Axel Dignass, a tutti voi per il tempo che ci avete dedicato e per le conoscenze che avete trasmesso a tutti i nostri ascoltatori. Se questo episodio vi è interessato, non dimenticate di abbonarvi ovunque ascoltiate i vostri podcast, in modo da non perdere il prossimo. Abbiamo un nuovo episodio ogni venerdì.

Nel frattempo, state al sicuro e in buona salute. Per ora vi saluto.