

STRIDE II Podcast

Dr. Julie Ann Lough (00:06):

Hallo und herzlich willkommen zum EMG-Health-Podcast. Mein Name ist Dr. Julie Ann Lock, ich bin Wissenschaftskommunikatorin und TV-Produzentin, und ich freue mich, Ihnen heute einen von der Firma Abbvie gesponserten Podcast zum Thema chronisch-entzündliche Darmerkrankungen [CED] zu präsentieren.

In dieser Episode verfolgen wir den Weg zur Festlegung von Therapiezielen bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, den sogenannten STRIDE-II-Empfehlungen, und zwar von der Publikation bis zur Umsetzung in der Praxis. Und mit von der Partie bei der heutigen Diskussion sind drei ExpertInnen auf dem Gebiet der CED, und zwar Prof. Dan Turner, Direktor des Instituts für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung am Shaare Zedek Medical Centre in Jerusalem, Israel, und ein Spezialist auf dem Gebiet der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, Prof. Iris Dotan, Direktorin der Abteilung Gastroenterologie am Rabin Medical Centre in Petah Tikva, Israel, und Prof. Dr. med. Axel Dignass, Leiter der medizinischen Abteilung und Professor für Innere Medizin und Gastroenterologie am Agaplesion Markus Krankenhaus in Frankfurt, Deutschland.

Zusammen werden sie der Entstehung der Treat-to-Target-Empfehlungen auf den Grund gehen, die verschiedenen Aspekte der Überwachung bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa diskutieren und uns zeigen, wie die Treat-to-Target-Empfehlungen in der Betreuung der PatientInnen umgesetzt werden können.

Willkommen zu diesem Podcast.

Kommen wir zuerst zu Ihnen, Prof. Dotan. Lassen Sie uns einige Jahre zurückblicken und darüber sprechen, wie die Festlegung von Therapiezielen bei den chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen ursprünglich erfolgte, das heißt, die ursprüngliche STRIDE-Publikation aus dem Jahr 2015. Sie arbeiteten an dieser und an der STRIDE-II-Publikation mit. Was waren die Hauptergebnisse? Und, ich nehme an, wir müssen auf STRIDE-I zurückblicken, wenn wir uns auf den aktuellen Stand von STRIDE-II bringen wollen?

Prof. Dotan (01:47):

Vielen Dank für diese Frage, Julie Ann. Das ist sehr wichtig. Denn, wenn wir über STRIDE-II sprechen, müssen wir immer darüber nachdenken, wo der Ursprung lag. Und die „Festlegung von Therapiezielen Teil I“ geht tatsächlich auf das Jahr 2015 zurück, als eine Gruppe von ÄrztInnen der International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Diseases zusammenkam, im Bestreben, offizielle Empfehlungen zu verfassen, die es damals in dieser Art tatsächlich noch nicht gab, offizielle Empfehlungen für die Überwachung und Therapieziele. Was sind die Therapieziele bei PatientInnen mit einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung? Nun, natürlich basierte dies sowohl auf der Expertenmeinung, dies voranzutreiben, als auch auf der Tatsache, dass aufgrund von fortgeschritteneren Therapien immer mehr Daten, immer mehr Möglichkeiten sowie immer mehr Therapieziele verfügbar wurden.

(02:47) Um es etwas konkreter auszudrücken umfasst STRIDE-II, im Vergleich zu STRIDE-I, zusätzlich die erwartete Zeit bis zum Wirkungseintritt, zur Remission und zur endoskopischen Heilung unter verschiedenen Therapien, was aufgenommen wurde, um die Behandlungsziele miteinzubeziehen. Ein wichtiges Element, das in STRIDE I nicht enthalten war. Klinisches Ansprechen und klinische Remission sowie die Normalisierung des C-reaktiven Proteins wurden als kurzfristige Ziele hinzugefügt. Fäkales Calprotectin, ja? Wir hatten sechs Jahre mehr Erfahrung. Also, die Reduktion des fäkalen Calprotectins, auf einen Wert im akzeptablen Bereich, war ein offizielles Zwischenziel der Behandlung. Ziele in der Pädiatrie, natürlich, sehr wichtig. Diese waren in der ersten Arbeit nicht enthalten – das war ein wichtiger Aspekt. Und natürlich musste die Lebensqualität angesprochen werden, deren Wiederherstellung in

den sechs Jahren, die zwischen STRIDE-I und STRIDE-II lagen - wobei natürlich die Arbeit an STRIDE-II lange vor der entsprechenden Publikation begann - an Bedeutung gewonnen hat. Heute, denke ich, sind wir uns alle über deren Wichtigkeit einig. Und bei den Langzeitzielen wurde beispielsweise „Behinderungsfreiheit“ (keine Einschränkungen) zur endoskopischen Heilung hinzugefügt.

Dr. Julie Ann Lough (03:59):

Eine Anschlussfrage an Sie, Prof. Dotan, oder auch an Sie, Prof. Dignass oder Prof. Turner: Sie haben eben die Wichtigkeit der Einschätzung der Lebensqualität angesprochen. Haben die KlinikerInnen zuvor wirklich darüber hinweggesehen bei ihren PatientInnen, oder haben wir jetzt einfach bessere Tools, um die Therapieerfolge hinsichtlich Lebensqualität zu messen?

Prof. Dotan (04:20):

Eine sehr wichtige Frage, und es ist nicht so, dass ÄrztInnen und KlinikerInnen darüber hinweggesehen haben. Ich denke, es ist das Erste, wonach wir uns bei einer PatientIn erkundigen, wenn er oder sie den Raum betritt. Wir fragen: „Wie geht es Ihnen?“ Und die Antwort auf „Wie geht es Ihnen?“ gibt auch Auskunft über die Lebensqualität, und sie beinhaltet selbstverständlich auch die Einschätzung durch die PatientInnen selbst, nicht wahr? „Es geht mir gut“, oder „Es geht mir nicht gut“. „Ich habe zwei, drei oder zwölf Stuhlgänge täglich und meine Bauchschmerzen sind so und so.“ Das heißt, die Angaben zur Lebensqualität sind darin enthalten. Aber sie umfasst natürlich sehr viel mehr. Und, ich denke, in erster Linie geht es eher darum, deutlicher zum Ausdruck zu bringen, dass eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung bei PatientInnen zu starken Einschränkungen und zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität führen kann - zu Verlust der Arbeit, Arbeitsausfall, Einschränkungen bei der Ausbildung, bei Aktivitäten innerhalb der Familie und bei sozialen Kontakten sowie der Lebensqualität ganz allgemein, zu Müdigkeit, Unglücklichsein, psychischen und emotionalen Problemen, die im Zusammenhang mit gewissen Symptomen der chronisch-entzündlichen Darmerkrankung sowie gewissen damit zusammenhängenden biologischen Mechanismen stehen.

(05:37) Also, erstens wissen wir heute mehr und zweitens können wir die Lebensqualität etwas besser (und gleichwohl immer noch weit weg von perfekt) messen. Auch mehr Tools zur Messung der Lebensqualität zur Verfügung zu haben, denke ich, ist ein Zeichen dafür, dass wir Fortschritte gemacht haben, auch wenn wir immer noch weit davon entfernt sind, wo wir meiner Meinung nach hinmüssen.

Dr. Julie Ann Lough (05:57):

Ausgezeichnet. Prof. Turner und Prof. Dignass: Möchten Sie dem etwas hinzufügen?

Prof. Turner (06:02):

Mit STRIDE-II wurde das Konzept von STRIDE-I auf ein nächstes Level gehoben, und zwar indem alles in die richtige Perspektive und den richtigen Zusammenhang gerückt wurde. Also, ja, die Bekämpfung der Entzündung ist, was das Langzeitziel in der Behandlung unserer PatientInnen betrifft, nach wie vor der wichtigste Aspekt. Ich denke, mit der Zeit wird STRIDE-II die PatientInnen in den Mittelpunkt rücken, nicht nur hinsichtlich der Langzeitfolgen der Entzündung, sondern auch in Bezug auf die Symptome und darauf, wie es den PatientInnen geht.

Prof. Dignass (06:34):

Ich denke, unsere Behandlungsansätze haben sich in den letzten 70 Jahren erheblich verändert. Entsprechend haben wir heute eine ganzheitlichere Herangehensweise. Wir befassen uns mit all den unterschiedlichen Aspekten in Bezug auf die PatientInnen. Zudem befinden wir uns im Zeitalter der partizipativen Entscheidungsfindung und es liegen uns sehr gute Nachweise und sehr gute Daten vor, wonach sich die Sichtweisen der PatientInnen manchmal tatsächlich erheblich von den Sichtweisen der ÄrztInnen unterscheiden. Das heißt, es gibt im Hinblick auf das Nutzen-/Risiko-Verhältnis etwas sehr Wichtiges, worum wir uns immer kümmern. Den PatientInnen sind histologische Heilung oder bestätigende Laborwerte manchmal egal. Sie möchten in klinischer Remission sein, sie möchten eine

Behandlung ohne Nebenwirkungen und sie möchten die beste und größtmögliche Lebensqualität, die es ihnen erlaubt, ihrer Arbeit nachzugehen und normale gesellschaftliche Kontakte zu pflegen. Und, ich denke, das ist etwas sehr Wichtiges und etwas, das in den neuen STRIDE-II-Empfehlungen wirklich zum Ausdruck kommt. Es gibt verschiedene neue Ziele, die es zu erreichen gilt, und ich denke, diese sind viel ausgewogener als in der früheren STRIDE-Leitlinie bzw. STRIDE-Empfehlung.

Dr. Julie Ann Lough (07:49):

Das bringt mich zu meiner nächsten Frage. Prof. Dignass, Sie sprachen darüber, wie wichtig es ist, dass der/die PatientIn und der/die ÄrztIn bei der Bewältigung dieser Erkrankungen zusammenarbeiten und dass die PatientInnen verstehen, wie die Behandlung verläuft und was sie bezweckt.

Einige der großen Veränderungen in Bezug auf die Behandlung von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn betreffen das Gebiet der Biologika und der kleinen Moleküle. Wie verändern diese die Landschaft der Behandlung von PatientInnen mit CED?

Prof. Dignass (08:21):

Ich denke, dadurch, dass uns neue Tools zur Verfügung gestellt wurden, die beispielsweise eine Abheilung der Schleimhaut, also eine endoskopische Heilung, sogar eine histologische Heilung, möglich machen, hat sich die Landschaft entscheidend verändert. Wenn wir 50, 60 Jahre zurückblicken, damals hatten wir nur Steroide. Und wir wissen ziemlich gut, dass diese bei den meisten PatientInnen zu einer Verbesserung der klinischen Symptome führen können, dass klinisches Ansprechen, eine klinische Remission erzielt werden kann, aber nur bei einem sehr, sehr, sehr kleinen Teil der PatientInnen eine endoskopische Heilung oder gar eine histologische Heilung beobachtet wird. Außerdem finde ich, selbst wenn wir auf die Zeit vor der Einführung von Biologika zurückgehen, liegen uns mit der IBSEN-Kohorte aus Skandinavien ausgezeichnete Daten vor, die zeigen, dass das Erreichen einer mukosalen Heilung, sowohl bei Morbus Crohn als auch bei Colitis ulcerosa, zu einem viel besseren Krankheitsverlauf führt. Aber in den letzten 20 Jahren wurden großartige Studien durchgeführt, sogar in den letzten 10 Jahren, denke ich, wurden großartige Studien durchgeführt, die zeigen, dass wir mit einer engeren Überwachung der PatientInnen, einer engmaschigen Kontrolle, mit Treat-to-Target noch ein bisschen mehr erreichen können.

(09:30) Eine Studie, beispielsweise, die ich hervorheben möchte, ist die CALM-Studie, unter der Leitung von Jean-Frederic Colombel, unserem wunderbaren Freund, die zeigt, dass bei PatientInnen mit Morbus Crohn im frühen Stadium, die, im einen Arm (es handelte sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie), unter engmaschigerer Kontrolle behandelt werden – d. h. diese PatientInnen wurden nicht nur klinisch überwacht, mit CDAI [Crohn's Disease Activity Index] und PROs [Patient Reported Outcomes], sondern es wurden auch das fäkale Calprotectin und das CRP [C-reaktives Protein] überwacht, und dies sind großartige Tools, die uns zur Verfügung stehen – und dann mit jenen PatientInnen verglichen werden, die nur die damals geltende klinische Standardbehandlung und -überwachung erhielten, d. h. die Prednisolon-Behandlung und CDAI. Diese PatientInnen wurden über ein Jahr behandelt, und es konnte im Vergleich zum Arm mit der klinischen Standardbehandlung/-überwachung ein signifikanter Nutzen, mit besseren Langzeit-Therapieerfolgen, häufigerer Remission, häufigerer endoskopischer Heilung aufgezeigt werden.

(10:35) Dies ist eine Studie, die meiner Meinung nach zeigt, dass wir mit diesem Ansatz der engmaschigen Kontrolle noch ein bisschen mehr erreichen können. Dann gibt es noch die REACT-2-Studie, die zurzeit noch läuft, und wir hatten die POCER-Studie, auch mit Adalimumab, einschließlich postoperativer Verläufe. Es liegen uns noch nicht veröffentlichte, aber in Abstract-Form präsentierte Daten der STATUS-Studie mit Ustekinumab vor. Es gibt also mehrere Biologika und sehr, sehr gute Hinweise dahingehend, dass wir gewisse Ziele erreichen können, und es wird uns in sehr naher Zukunft noch viel, viel mehr zur Verfügung stehen. Also ich denke dabei an die kleinen Moleküle, ich spreche von den JAK-Hemmern, ich spreche von den S1P-Rezeptor-Modulatoren, ich spreche von den neuen IL-23-Molekülen, die uns zur Verfügung stehen werden. Wir haben ein großes Arsenal, um Ziele zu erreichen, die vor zehn Jahren, oder selbst vor fünf Jahren, noch unerreichbar waren.

Dr. Julie Ann Lough (11:33):

Es scheint wirklich so, dass es sich bei vielen dieser Arzneimittel, die neu an Bord kommen, um echte Gamechanger auf dem Gebiet der CED handelt, und ich kann mir vorstellen, wie aufregend dies sein muss.

Eine Thematik, die Sie angedeutet haben, war, dass wir die Biomarker ein bisschen besser verstehen. Haben auch die verbesserte Überwachung und die bessere Nachweisbarkeit von Metaboliten einen großen Unterschied gemacht, auch hinsichtlich der Entscheidung, welche Ziele behandelt werden können?

Prof. Dignass (12:02):

Ja, ich denke schon. Calprotectin ist nicht wirklich neu, aber es sind so viele klinische Studien durchgeführt worden, die zeigen, dass Calprotectin ein einfaches und ziemlich zuverlässiges Tool ist, um die Entzündungsaktivität im Darm relativ gut zu beurteilen, nicht zu 100 %, aber vergleichbar mit einer Endoskopie. Und es handelt sich um ein nichtinvasives und damit, denke ich, um ein ausgezeichnetes Tool. Wir verwenden immer noch das veraltete CRP, das meiner Meinung nach bei PatientInnen mit Morbus Crohn sehr hilfreich ist, aber nicht unbedingt bei PatientInnen mit Colitis ulcerosa, bei denen der CRP-Wert absolut normal sein kann, obwohl eine beträchtliche Entzündung vorliegt. Und dies sind zwei nichtinvasive und, ich denke, sehr einfach anwendbare Tools.

Ein weiteres Tool, welches in der STRIDE-II-Empfehlung nun ebenfalls enthalten ist, ist der Darmultraschall (Sonografie). Es handelt sich dabei um ein Tool, das in den meisten Teilen der Welt bisher nicht diskutiert wurde. In Italien und Deutschland ist es von Bedeutung, da wir es seit über 20 Jahren, 30 Jahren verwenden, sozusagen als unsere erweiterte klinische Untersuchung. Wir können diese Untersuchung tagtäglich vornehmen, da sie von den Gastroenterologen durchgeführt wird, und es handelt sich um ein nichtinvasives Tool, mit dem die Entzündung bei Morbus Crohn sichtbar gemacht wird. Man kann sogar den transmuralen Befall erkennen, man kann Komplikationen, wie Fisteln und Abszesse, erkennen. Und, ich glaube, mit diesen drei Tools, die am Krankenbett angewendet werden können und nun in vielen Ländern weltweit vermehrt umgesetzt werden, steht uns ein viel, viel besseres Arsenal zur Verfügung, um unsere PatientInnen wirklich zu beurteilen. Denn, STRIDE-I bestand aus einer Hauptbeurteilung (das waren bereits die PROs), aber auch aus vielen Endoskopien, und Endoskopien werden von unseren PatientInnen nicht sehr geschätzt, insbesondere wegen der Darmvorbereitung, und es handelt sich um ein invasives Verfahren.

Dr. Julie Ann Lough (13:53):

So, Prof. Turner, Sie sind einer der Hauptautoren dieser sehr umfangreichen Arbeit. Bitte geben Sie uns einen Einblick in ihren Ablauf und führen Sie uns durch die Herausforderungen bei der Konsensfindung. Wie haben Sie es geschafft, sich durch alle derzeitigen gedanklichen Prozesse auf dem Gebiet der CED durchzuarbeiten, um mit dieser ausgezeichneten Arbeit aufzuwarten?

Prof. Turner (14:16):

Um ehrlich zu sein, hatten wir uns die Arbeit zu Beginn etwas anders vorgestellt. Zu Beginn stand der Versuch, STRIDE-I zu aktualisieren, und zwar mit geringerem Aufwand – einfach kurz die aktuelle, in der Zwischenzeit publizierte Literatur durchsehen und zusammenfassend gewisse wesentliche Punkte hervorheben. Aber als wir, Axel und ich, uns an unsere FreundInnen, an die internationale CED-Organisation, die IOIBD, wandten, erhielten wir das Feedback, dass es sich um eine wichtige Arbeit handle, welche die Behandlung von PatientInnen weltweit beeinflussen könnte, und dass wir der Sache auf den Grund gehen und eine angemessene Literaturrecherche durchführen und alle Manuskripte systematisch durchgehen sollten. Also rekrutierten wir vier herausragende bibliographische KollegInnen, die über 11.000 Abstracts durchgingen und hunderte von Volltextmanuskripten und all die Daten – nach Zielen, und nach Themen, und nach Jahr – abriefen. Und sehr bald gelang es uns, das Muster in den publizierten Daten bis heute zu erkennen, und wie alle Ziele zusammenkommen.

Als dies geschafft war, konnten wir alle Daten und Ergebnisse der systematischen Überprüfung an alle Mitglieder der IOIBD senden, und über eine Art limitierte Delphi-Methode haben wir schließlich einen Konsens erzielt.

(15:50) In dieser Hinsicht war die COVID-19-Pandemie ein Vorteil, da sich die Menschen daran gewöhnten, mit Zoom zu arbeiten. Während frühere Projekte mit der IOIBD persönliche Gespräche erforderten, wechselten wir schnell zu – was schließlich für alle zum Standard wurde – den Zoom-Meetings, was die Konsensfindung erleichterte. So ist schließlich, nach einigen weiteren Debatten und einigen weiteren Gesprächsrunden, dieses Dokument entstanden. Als wir die systematische Überprüfung der KollegInnen sahen, war klar, dass es sich wirklich um eine umfangreiche Arbeit handelte. Sie sind extrem viele Papers durchgegangen, und wir entschieden uns für ein kürzeres Manuskript, das die Quintessenz enthält, und begleitend dazu wurde ein ausführlicher Bericht erstellt für jene, die den Details auf den Grund gehen wollen. So stellt der von den vier herausragenden KollegInnen erstellte Literaturüberblick zusammen mit dem Begleitmaterial eine gigantische Arbeit dar.

Dr. Julie Ann Lough (17:00):

Es ist zweifellos eine sehr umfangreiche Arbeit. Ich würde allen, die sich einen guten Überblick über einige der aufregenden Dinge, die sich rund um das Thema Treat-to-Target abspielen, verschaffen wollen, empfehlen, die ergänzenden Informationen zu lesen.

Dies, Prof. Dotan, bringt auch sehr schön die Tatsache zum Ausdruck, dass Sie an den ursprünglichen STRIDE-Empfehlungen und an STRIDE-II mitgearbeitet haben, und dass es sich, wie Sie sagten, um ein gewaltiges Gemeinschaftswerk handelte. Wenn Sie entscheiden, welches Ziel zu verfolgen bzw. zu behandeln, was macht das ideale Behandlungsziel aus, für das gesamte Kollektiv der CED-PatientInnen?

Prof. Dotan (17:32):

Ich denke, ein bedeutender Punkt muss sein, dass es relevant für die PatientInnen und bedeutsam ist. Und was meinen wir mit „bedeutsam“? Also, es ist einfach nachzuvollziehen, wieso klinische Ergebnisse als bedeutsam erachtet werden, nämlich weil der/die PatientIn sagt: „Es geht mir gut“, oder „Ich fühle mich besser“, oder „Es geht mir besser“. Entsprechend sind klinische Ziele, wie beispielsweise die Stuhlfrequenz, Abdominalschmerzen, Rektalblutungen und so weiter und so fort, wichtig. Also ziemlich einfach zu erkennen. Und natürlich die klinische Remission. Uns ist bereits bekannt, dass bei PatientInnen in klinischer Remission (und das trifft gleichermaßen auf Morbus Crohn und Colitis ulcerosa zu) weitere vorteilhafte Ergebnisse zu beobachten sind. So ist es einfach nachzuvollziehen, wieso klinische Marker wichtig sind und relevante Ziele darstellen. Wenn wir uns den endoskopischen Zielen zuwenden – da gibt es Unterschiede. So gibt es heute Daten, die darauf hinweisen, dass bei PatientInnen mit endoskopischer Heilung erheblich bessere Therapieerfolge beobachtet werden, wieder abhängig davon, ob diese bei PatientInnen mit Colitis ulcerosa oder mit Morbus Crohn untersucht werden, aber es werden im Allgemeinen bessere Therapieerfolge beobachtet, bessere Lebensqualität, weniger Hospitalisationen, weniger Komplikationen und weniger chirurgische Eingriffe.

(18:46) Im Hinblick auf einige der Ziele ist dies ist beispielsweise der Grund, weshalb Histologie bzw. histologische Heilung bei Colitis ulcerosa immer noch nicht als formales Ziel in STRIDE-II aufgenommen wurden, aber aufgrund der jüngsten Daten, die darauf hinweisen, dass sie immer bedeutsamer werden, als zusätzliches Ziel vorgeschlagen wurde, insbesondere aufgrund der Tatsache, dass sie mit besseren Therapieerfolgen im Zusammenhang stehen. Aber bei den derzeit vorliegenden Daten handelt es sich hauptsächlich um retrospektive, nicht kontrollierte Daten mit suboptimalem Qualitätsniveau et cetera. So also wählt man seine Ziele aus: Sie müssen bedeutsam sein, sie müssen relevant für die PatientInnen sein und es müssen genügend Daten vorliegen, dass man sagen kann, es handelt sich um ein wichtiges Ziel. Und, ich denke – wir haben dies bisher noch nicht erwähnt – aber, wenn wir sagen: „Das ist ein wichtiges Ziel“, dann hat es klinische Folgen, und vielleicht werden wir dies zum Schluss diskutieren. Aber, wenn es sich um ein Ziel handelt, das wichtig ist, dann bedeutet dies: Wenn wir

einen PatientInnen mit Arzneimittel A behandelt und das Ziel selbst nach Optimierung nicht erreicht haben, dann bedeutet dies, ich muss Arzneimittel B zu Arzneimittel A hinzufügen, Arzneimittel A durch Arzneimittel C ersetzen und so weiter und so fort. Zu sagen „Das ist ein Ziel“, ist demnach ein sehr verantwortungsvolles „Statement“. Deshalb müssen wir bei unserer Wortwahl sehr vorsichtig sein.

Dr. Julie Ann Lough (20:03):

Das bringt mich zu einer Anschlussfrage.

Einer der wichtigen Punkte, die betrachtet werden, sind die PatientInnen-berichteten Outcomes (PROs). Können KlinikerInnen noch mehr tun oder gibt es weitere Tools, die uns helfen, um diese PROs besser zu quantifizieren, sodass wir sie besser verfolgen und zu einem besseren Behandlungsziel machen könnten?

Prof. Dotan (20:22):

Vielen Dank für diese Frage. Gewiss, die PROs sind hinsichtlich Quantifizierung womöglich etwas komplex, nicht zuletzt, weil es sich um eine subjektive Einschätzung handelt, nicht wahr? Dies war Teil der Kritik bezüglich des CDAI, der das Allgemeinbefinden der PatientInnen beinhaltet. Im Sinne einer Randbemerkung möchte ich sagen, dass es, wenn auch subjektiv, dennoch wichtig ist, miteinzubeziehen, wie sich die PatientInnen fühlen. Heute stehen uns neue Tools zur Verfügung. Wir haben die CED-Disk, uns stehen Wege zur Verfügung, die Therapieerfolge der PatientInnen nachzuverfolgen. Uns stehen Wege zur Quantifizierung zur Verfügung, und natürlich stehen uns viele digitale und App-bezogene Daten zur Verfügung, die uns helfen, auf täglicher Basis zu quantifizieren, wie sich die PatientInnen tatsächlich fühlen. Also, ich denke, diese sind bei der Nachbeobachtung von PatientInnen sehr nützlich.

Dr. Julie Ann Lough (21:14):

Ich möchte nun auf einige der wesentlichen Details eingehen. Sowohl Colitis ulcerosa als auch Morbus Crohn gehören zu den chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, wobei bei Colitis ulcerosa nur der Dickdarm betroffen ist, was im Rahmen des Treat-to-Target-Ansatzes zu unterschiedlichen Zielen führt. Können Sie uns ein bisschen mehr darüber erzählen, welche Ziele bei Morbus Crohn als „gute Ziele“ identifiziert wurden?

Prof. Dignass (21:34):

Ja, Julie, ich denke, das ist sehr wichtig. Wir haben einen zusammengesetzten Endpunkt bzw. zusammengesetzte Endpunkte vorgeschlagen und es handelt sich um eine Kombination aus PROs, dann die die endoskopische Heilung, die Verwendung von Biomarkern sowie Lebensqualität und Einschränkungen. Und wieso haben wir uns für diese entschieden? Klinische Indizes oder PROs sind manchmal subjektiv, sie sind sehr, sehr wichtig, aber wir wissen alle, dass es auch Überlappungen zwischen CED und dem Reizdarmsyndrom gibt, was die Unterscheidung rein aufgrund von PROs manchmal schwierig macht. Also, für Morbus Crohn haben wir die PRO-2, wir haben Bauchschmerzen und Stuhlfrequenz, die wir berücksichtigen, sowie, für Kinder, den PCDAI [Pediatric Crohn's Disease Activity Index], und das Paper enthält einige Empfehlungen, was erreicht werden sollte. Mit der endoskopischen Heilung bewegen wir uns in Richtung eines objektiveren Markers, und er wurde als längerfristiges Ziel eingestuft. Dieser Marker ist ebenfalls wichtig und kann mittels Sigmoidoskopie, oder Koloskopie, oder vielleicht durch Kapselendoskopie beurteilt werden. Die Interpretation des Scores ist sehr kompliziert, weshalb ich da nicht weiter ins Detail gehen werde. Aber wir haben auch die Biomarker, und die Normalisierung des CRP-Werts ist etwas, das uns schon sehr, sehr lange bekannt ist. Aber jetzt, mit dem fäkalen Calprotectin, haben wir wirklich einen großen Fortschritt gemacht, denn wir wissen, dass es in bestimmten Bereichen viel, viel empfindlicher ist und die Entzündung im Darm tatsächlich viel besser reflektiert. Das heißt, es kommt der Endoskopie sehr nahe. Die Lebensqualität ist, wie bereits erwähnt, für die ganzheitliche PatientInnenbetreuung sehr wichtig, und

das ultimative Ziel, das wir anstreben, ist „Behinderungsfreiheit“ (keine Einschränkungen) und damit eine echte Normalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Und dann gibt es noch einige weitere Punkte, und, ich denke, Iris hat einige davon bereits angesprochen bzw. ein wenig diskutiert.

(23:40) Zum Beispiel die transmurale Heilung. Sie ist im Falle eines transmuralen Befalls extrem wichtig, aber vor einigen Jahren konnten wir sie noch nicht einmal wirklich überwachen. Und heute, dank MRT, dank Ultraschall, können wir sie überwachen, aber es liegen uns immer noch nicht genügend und perfekte Daten vor, um tatsächlich zeigen zu können, dass wir dies erreichen können. Deshalb war sie kein offizielles Ziel. Die entsprechende Beurteilung wurde in Betracht gezogen und vielleicht wird sie im Rahmen von STRIDE-III, wenn weitere Daten vorliegen werden, sogar noch wichtiger. Und wenn wir zur Histologie übergehen, die Histologie haben wir bei Morbus Crohn zu diesem Zeitpunkt nicht einmal erwähnt. Sie ist ein offizielles Ziel bei Colitis ulcerosa, aber es lagen in der Tat nur wenige Daten zur histologischen Heilung, zur histologischen Verbesserung bei Morbus Crohn vor und wir wussten nicht, wie wir sie definieren sollten. Außerdem ist es beispielsweise bei PatientInnen mit Morbus Crohn sehr kompliziert, wenn bei der Mehrheit der PatientInnen ein Ileum- oder Dünndarmbefall vorliegt und wir die Bereiche, die histologisch beurteilt werden sollten, nicht einmal erreichen können. Da wird es, denke ich, in den nächsten Jahren noch einiges zu diskutieren geben.

Dr. Julie Ann Lough (24:54):

Prof. Turner, wir haben soeben von den Zielen bei Morbus Crohn gehört und von den Unterschieden zur Behandlung der Colitis ulcerosa. Welches sind also die verschiedenen Behandlungsziele, die bei PatientInnen mit Colitis ulcerosa ins Auge gefasst werden sollten?

Prof. Turner (25:08):

Als wir mit dem Entwurf des Manuskripts begannen, hatten wir zwei verschiedene Tabellen und Abbildungen, je eine für Morbus Crohn und eine für Colitis ulcerosa. Aber wir stellten sehr bald fest, dass viele der Ziele letztendlich auf die gleiche Weise formuliert werden können. So sind das symptomatische Ansprechen, die symptomatische Remission, das fäkale Calprotectin, das CRP, die ESR [Erythrozytensedimentationsrate], die endoskopische Heilung alles Ziele, die bei beiden Erkrankungen gleichermaßen wichtig sind. Hingegen kann die Art und Weise, wie wir die einzelnen Ziele messen, unterschiedlich sein, weshalb wir eine Tabelle hinzufügten, in der angegeben wird, wie die einzelnen Konzepte bei Morbus Crohn bzw. bei Colitis ulcerosa zu definieren sind. Strebt man beispielsweise bei Colitis ulcerosa eine histologische Heilung an, dann liegt der Calprotectin-Grenzwert bei < 100 oder < 70 . Strebt man nur eine endoskopische Heilung (Mayo-Score 0 oder 1) an, dann ist vielleicht < 250 gut genug. Bei Morbus Crohn gibt es unterschiedliche Grenzwerte zur Differenzierung zwischen endoskopischer Heilung und transmuraler Heilung, einschließlich einiger Daten dazu. Und es ist naheliegend, dass die Art und Weise, das symptomatische Ansprechen zu messen, bei Colitis ulcerosa viel einfacher sein kann als bei Morbus Crohn, da bei Colitis ulcerosa Symptome und endoskopische Heilung in einem viel engeren Zusammenhang stehen. Also kann man grob sagen, bei Colitis ulcerosa bedeutet vollständige klinische Remission: keine Symptome, ein geformter Stuhlgang pro Tag ohne Blut. Die Wahrscheinlichkeit, dass bei diesem/dieser PatientIn eine höchstens äußerst milde Colitis, Mayo-Endoskopie-Subscore von 0 oder 1, vorliegt, liegt bei 80 %. Und wenn man dazu noch ein fäkales Calprotectin im Normbereich hinzufügt, dann erhöht sich der Wert auf 100 % oder 95 %. Im Falle von Morbus Crohn sollten wir uns stärker auf objektive Marker, auf das CRP und die ESR, berufen. Nun, das soll nicht heißen, dass wir uns bei Colitis ulcerosa die ESR und das CRP nicht anschauen, und es heißt nicht, dass wir uns bei Morbus Crohn nicht für die Symptome interessieren. Sondern es zeigt einfach, wo der Schwerpunkt liegt und auf welche Art und Weise wir die Grenzwerte bzw. die Normbereiche festlegen, da diese für die beiden Erkrankungen unterschiedlich sind. So scheint, wie Axel bereits erwähnte, die histologische Heilung bei PatientInnen mit Colitis ulcerosa im Hinblick auf den Therapieerfolg bedeutender zu sein als bei Morbus Crohn.

(27:39) Da es sich bei Colitis ulcerosa um eine Erkrankung mit einem abrupteren Verlauf handelt, werden bei Colitis ulcerosa nicht selten deutliche Entzündungen beobachtet, und dann, zwei Monate

später, eine Normalisierung der Schleimhaut, und dann während eines Jahres eine vollständige endoskopische Heilung, und dann, wieder einen Monat später, schaut man sich die Schleimhaut und den Darm an und alles ist stark entzündet. Morbus Crohn zeigt einen indolenteren Verlauf, d. h. er entwickelt sich langsamer, die Entzündung breitet sich mit der Zeit aus, mit langsamerem Ansprechen auf die Behandlung. Entsprechend betrachten wir die Behandlungsziele dieser beiden Erkrankungen vielleicht ein bisschen unterschiedlich, obwohl das Konzept ein und dasselbe ist.

Dr. Julie Ann Lough (28:22):

Prof. Turner, ein Wundermittel, mit dem es PatientInnen über Nacht besser geht, ist nicht in Sicht. Wie können KlinikerInnen eine Neubeurteilung der Ziele vornehmen und ihre Behandlungen entsprechend anpassen, und gegenüber den PatientInnen realistische Prognosen zur Dauer, bis Therapieerfolge sichtbar werden, abgeben?

Prof. Turner (28:38):

Also, eine der Herausforderungen, mit denen ÄrztInnen im Rahmen des STRIDE-I-Konzepts zur endoskopischen Heilung konfrontiert waren, war: Was machen wir jetzt zwischen sechs und 12 Monaten? Haben wir kein spezifisches Ziel, das wir betrachten müssen? Aber natürlich tun wir es alle. Das heißt, es gab eine kleine Lücke zwischen der klinischen Praxis und dem eigentlichen, übergeordneten Ziel, das vorgeschlagen wurde. Und mit den verschiedenen zeitabhängigen Zielen wurde versucht, darzustellen, wie wir als KlinikerInnen in der Praxis vorgehen. Das heißt, wenn man jemanden behandelt, dann möchte man in erster Linie ein klinisches Ansprechen sehen, und dann möchte man eine klinische Remission sehen. Wenn jemand dreimal täglich blutigen Durchfall hat, dann kümmert man sich nicht um das CRP oder ein unausgeglichenes Calprotectin. Bei diesem/dieser PatientIn ist die Erkrankung offensichtlich sehr aktiv und wir tun aktuell nicht, was getan werden muss. Also werden wir die Behandlung, basierend auf den klinischen Symptomen, anpassen, wobei dies sehr schnell passieren muss.

(29:42) Man sagt, dass Steroide manchmal erst nach etwa drei Wochen wirken. Man kann aber nicht drei Wochen abwarten, um eine Entscheidung im Hinblick auf die Behandlung zu treffen. Deshalb erfolgt die Beurteilung des Ansprechens in der Zwischenzeit auf einem anderen Level. Das heißt, man will einen Trend sehen, will sehen, okay, nach einer Woche, es passiert etwas, es gibt einen Trend, dem/der PatientIn geht es besser. Und entsprechend werden wir nicht eine weitere Woche abwarten, um zu sehen, ob wir nach zwei oder drei Wochen den Punkt der klinischen Remission erreichen. Hingegen, wenn nach einer Woche Behandlung mit Steroiden kein Ansprechen zu beobachten ist, dann müssen wir vielleicht etwas anderes versuchen bzw. dann ist man an diesem Punkt angelangt. Aber wir haben mehrere Zeitpunkte: Wir haben die Zeit bis zum klinischen Ansprechen, die Zeit bis zur klinischen Remission, die Zeit bis zur endoskopischen Heilung, bis zur Normalisierung oder zur Reduktion des fäkalen Calprotectin-Werts. Und damit wird es ein bisschen komplizierter als nur: Endoskopische Heilung, ja oder nein? Aber in der klinischen Praxis werden wir es ohnehin tun. **(30:41)** Wenn wir also bei einem/einer PatientIn mit einer medikamentösen Behandlung beginnen, dann werden wir sagen: „Machen Sie sich keine Gedanken, es wird eine bis zwei Wochen dauern, bis Sie sich besser fühlen werden.“ Ich meine, das ist Teil dessen, was wir tagtäglich tun. Das heißt, STRIDE-II hat dieses Szenario aus dem klinischen Alltag genommen und einfach tabellarisch, in intuitiverer Form bzw. in Form von zeitabhängigen Zielen dargestellt. Dieser Darstellung fügten wir eine weitere Tabelle hinzu, mit der Zeit bis zur Remission und bis zum Ansprechen, und zwar für jede der verschiedenen Interventionen. Und diese basierte auf einer systematischen Überprüfung der Fachliteratur, aber auch auf der Delphi-Runde, in der wir die ExpertInnen für Autoimmunerkrankungen der IOIBD fragten, wie viel Zeit ihrer Erfahrung nach bis zum Ansprechen vergeht. Und wir hoffen, diese Tabelle wird den KlinikerInnen helfen.

Dr. Julie Ann Lough (31:30):

Auf jeden Fall wird es in diesem Paper sehr klar dargelegt. Bevor wir zur allgemeinen Diskussion übergehen, meine abschließende Frage an Prof. Dotan:

Wir hörten von den vorgeschlagenen Behandlungszielen und den Ansätzen, die gewählt werden sollten. Wenn Sie diese mit dem ersten STRIDE-Bericht vergleichen, was ist Ihrer Meinung nach der entscheidende Mehrwert? Im Sinne von: inwiefern haben wir mit diesen STRIDE-II-Empfehlungen in diesem Bereich Fortschritte erzielt?

Prof. Dotan (31:55):

Ich denke, STRIDE-II stellt im Vergleich zu STRIDE-I sicherlich einen wichtigen Fortschritt dar. Tatsächlich ist es verblüffend, wie viele Änderungen und aktualisierte „Statements“ Wirkung zeigen. Aber, ich denke, die Hauptaussage, die zuallererst betont werden muss, ist, dass ein erstes und wichtigstes Behandlungsziel die Linderung der Symptome, also symptomatisches Ansprechen, ist. Also dies hat nach wie vor den höchsten Stellenwert und ist am wichtigsten. Und dann wollen wir eine symptomatische Remission und eine Normalisierung des C-reaktiven Proteins, dann eine Reduktion des Calprotectins auf einen Wert im akzeptablen Bereich und, bei Kindern, ein normales Wachstum erreichen. Und dies, denke ich, sollte betont werden. Und, schließlich, die Ziele, die heute gewählt wurden, sind: endoskopische Heilung, die Normalisierung der Lebensqualität und die „Behinderungsfreiheit“ (keine Einschränkungen), wobei es sich bei diesen um Langzeitziele handelt. Also in erster Linie, denke ich, ist dies das Schema aus unserer Sicht, und natürlich kann dieses im STRIDE-Manuskript wiedergefunden werden, sowie natürlich in jeder Präsentation seither, denke ich, in der wir Behandlungsziele besprechen. Die Aktualisierungen sind tatsächlich sehr wichtig.

(33:07) Wenn man auf die Details, die Zeit bis zum erwarteten Ansprechen, eingeht – und darüber hat Prof. Turner gerade gesprochen, weshalb ich nicht darauf zurückkommen werde – aber ich denke, es ist sehr wichtig, Zeitvorgaben für unsere Ziele festzulegen. Bei den kurzfristigen Zielen waren es das klinische Ansprechen, dann die Remission sowie Normalisierung des CRP. Das heißt, wir müssen unsere Arzneimittel einsetzen, um die als „kurzfristig“ definierten Ziele zu erreichen, und nicht sechs oder 12 Monate warten. Die Reduktion des fäkalen Calprotectins auf einen Wert im akzeptablen Bereich – und es wurde stark darüber debattiert, was ein „akzeptabler Bereich“ ist – aber zunächst war wichtig, dass eine Reduktion des fäkalen Calprotectins erreicht wird, was als offizielles intermediäres Ziel einer Behandlung hinzugefügt wurde. Und natürlich waren die Ziele in der Pädiatrie eine wichtige Ergänzung. Festzuschreiben, dass es sich bei der Wiederherstellung der Lebensqualität und der „Behinderungsfreiheit“ (keine Einschränkungen) um ein von der IOIBD definiertes Behandlungsziel handelt, und die wichtigen Langzeitziele nicht auf die Abheilung der Schleimhaut zu beschränken, denke ich, ist sehr wichtig. Und natürlich gehören die transmurale Heilung und die histologische Heilung, die bereits vorgeschlagenen, aber noch nicht offiziell aufgenommenen Empfehlungen, zu den wichtigen Behandlungszielen bei Colitis ulcerosa bzw. Morbus Crohn. Dies, denke ich, sind die sehr wichtigen Ergänzungen im Vergleich zwischen STRIDE-I und STRIDE-II.

Dr. Julie Ann Lough (34:32):

Damit haben wir sicherlich entscheidende Fortschritte erzielt. Ich nehme an, die Kernaussage, die praktizierende ÄrztInnen und KlinikerInnen mit nach Hause nehmen können, würde lauten: Es gibt klare Behandlungsziele und der Rest ist überwachen, neu beurteilen – überwachen, neu beurteilen ... und realistisch sein, was den Zeitrahmen betrifft.

Dr. Dotan (34:47):

Ja, genau. Sie haben es sehr schön zusammengefasst. Und, ich denke, wir müssen uns alle darüber im Klaren sein, dass es sich hierbei nicht einfach um ein Schema handelt, das diskutiert, präsentiert oder auswendig gelernt wird, sondern dass es, wie Sie sagten, wichtige klinische Folgen hat und wir unsere Behandlungsprogramme basierend auf diesen Zielen anpassen und, natürlich, realistisch sein müssen. Also, es gibt keine Anforderungen oder Voraussetzungen, wonach wir den strategischen Plan komplett ändern müssen, sollten wir ein bestimmtes kurzfristiges Ziel nicht innerhalb von zwei Wochen erreichen. Ich denke, dass wir dies ebenfalls betonen müssen. Das heißt, es kommt vor, dass wir PatientInnen haben, bei denen wir den Wirkungsmechanismus innerhalb von einigen Monaten drei- oder viermal ändern. Heute stehen uns mehrere Wirkungsmechanismen zur Verfügung. Aber,

das heißt nicht, dass man so vorgehen muss, sondern dass es diese Empfehlungen gibt. Und, einmal mehr, die Empfehlungen sind eine wichtige Orientierungshilfe, aber eben nur Empfehlungen. Seien Sie also realistisch, seien Sie pragmatisch, aber passen Sie sich auch dem/der PatientIn an bzw. was ihm/ihr wichtig ist. Und, ich denke, es besteht die Anforderung, dass wir eine/n PatientIn nicht „ewig“ mit dem gleichen Arzneimittel behandeln, wenn wir damit unsere Ziele nicht erreichen. Das heißt, die klinischen Folgen sind sehr wichtig.

Dr. Julie Ann Lough (35:56):

Ausgezeichnet. Wir haben sehr viel abgedeckt, was die Ziele betrifft, die wir mit der Behandlung anvisieren können. Prof. Dotan: Aus vielerlei Gründen ist die exakte Umsetzung des Treat-to-Target-Prinzips nicht immer möglich. Ich meine, wenn dies bei einem/r PatientIn der Fall ist, sollten ÄrztInnen und KlinikerInnen alle Hoffnung aufgeben, oder was sind die Alternativen? Und wie wissen wir, wann wir alles für unsere PatientInnen getan haben, und dass wir vielleicht akzeptieren müssen, dass die Umsetzung des Treat-to-Target-Prinzips bei einem/r PatientIn schlicht nicht möglich ist?

Prof. Dotan (36:25):

Das ist in der Tat eine extrem wichtige Frage, mit der wir uns nicht genug auseinandersetzen, denke ich, denn gewisse PatientInnen sind schwieriger zu behandeln. Und es gibt übrigens jetzt eine weitere IOIBD-Initiative, die versucht, exakt zu definieren, welches diese schwer zu behandelnden PatientInnen sind. Aber, ich denke, in der Regel sollten wir nicht akzeptieren, dass wir alle Hoffnung aufgeben sollten, und es gibt immer Hoffnung für die PatientInnen sowie im Hinblick auf die Behandlung. Zuerst müssen wir, denke ich, anerkennen, dass Arzneimittel nicht unsere einzige Option sind. Und wenn ich sage, Arzneimittel sind nicht unsere einzige Option, meine ich, wir müssen die Ernährung, als unterstützende Maßnahme und als Behandlung für die PatientInnen, ansprechen. Es liegen uns dazu mehr Daten bei PatientInnen mit Morbus Crohn vor, und natürlich handelt es sich um vorläufige Daten, und es gibt nun größer angelegte Studien, die kontrollierter und objektiver durchgeführt werden, die wir uns ansehen müssen. Aber die Ernährung kann immer eine zusätzliche Behandlung oder eine zusätzliche Intervention darstellen, die im Hinblick auf den Therapieerfolg den Ausschlag geben kann.

(37:30) Wir müssen immer daran denken, dass der chirurgische Eingriff bei PatientInnen mit Morbus Crohn eine gangbare Option ist, und zwar heute immer früher. Und möglicherweise auch für PatientInnen mit Colitis ulcerosa mit etwas komplexeren Verläufen. Also, die Ernährung und der chirurgische Eingriff als wichtige Interventionen, möglicherweise auf beiden Seiten des Arzneimittelspektrums. Wir müssen daran denken, dass das Arzneimittel von heute Teil des Behandlungsarsenals von morgen sein kann. Wenn wir unser Ziel also fast erreicht haben, müssen wir uns überlegen, was getan werden kann, um die Situation eines/r PatientIn zu verbessern, mit dem Wissen, dass die/der PatientIn in einem halben Jahr oder in einem Jahr möglicherweise für eine klinische Studie mit einem Arzneimittel, das neu zugelassen wird, in Frage kommt. Es gibt also immer Hoffnung, auch was die Arzneimittel betrifft. Und natürlich müssen wir abklären, ob es lenkbare Faktoren gibt, die dazu geführt haben, dass der/die PatientIn von der von uns empfohlenen Intervention nicht optimal profitiert hat und die korrigiert werden können, wie beispielsweise: Nimmt der/die PatientIn nichtsteroidale Entzündungshemmer ein? Gibt es etwas im Umfeld des/der PatientIn, das dazu führt, dass noch keine vollständige Remission eingetreten ist, wie wir sie uns erwünscht hatten? **(38:40)** Und in vielen Fällen kann es sich dabei um Arzneimittel handeln, von denen wir Kenntnis haben, oder um Nahrungsergänzungsmittel, die der/die PatientIn ohne unsere Kenntnis einnimmt, oder um gewisse Verhaltensweisen des/der PatientIn. Ich denke, mit einer sehr umfassenden, einer sehr ganzheitlichen Herangehensweise können wir all dies berücksichtigen. Also, eine ganzheitliche Herangehensweise in der Betreuung der PatientInnen und – dies im Sinne einer allgemeingültigen Aussage – wir sagen niemals nie in der Medizin, denn das würde bedeuten, wir geben alle Hoffnung auf. Und das ist auch sehr wichtig. Und es ist auch für die PatientInnen wichtig, zu wissen, dass es immer etwas gibt, das wir noch in Erwägung ziehen können.

Dr. Julie Ann Lough (39:16):

Also, es gibt immer Hoffnung und es gibt immer einen weiteren Versuch, oder möglicherweise muss eine Anpassung vorgenommen werden. Prof. Dignass, eine der Kritiken an diesem Treat-to-Target-Ansatz besagt, er sei sehr „vorschreibend“, und dann gibt es andere Stimmen, wonach er womöglich zu stark vereinfachend sei. Wie würden Sie dieser Kritik begegnen?

Prof. Dignass (39:34):

Ich denke, das ist ein sehr wichtiger Punkt. Und, ich denke, meine lieben Freunde und Kollegen, Iris und Dan, haben bereits viele dieser Punkte angesprochen. Einige der ÄrztInnen, die PatientInnen mit CED behandeln, hätten gerne ein Kochbuch, in dem sie einfach ein Rezept nachschlagen und dann die Arzneimittelbehandlung und die Überwachung entsprechend durchführen könnten. Aber, wie wir alle wissen, wir sprechen über CED und damit nicht nur über Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, sondern auch über Colitis indeterminata, über PatientInnen mit extraintestinalen Manifestationen, das heißt, möglicherweise ist es sogar eine sehr starke Vereinfachung. Wir sprechen von zwei oder drei Erkrankungen, bei denen es sich um Zusammenschlüsse handelt, sodass wir es möglicherweise mit vielleicht 50 verschiedenen Erkrankungen zu tun haben. Wieso ist also bei einem/einer Morbus-Crohn-PatientIn manchmal nur der Dünndarm betroffen? Wieso ein Dickdarmbefall? Wieso ein Verlauf mit Fistelbildung? Das heißt, ich glaube, es ist nicht so einfach. Ich bin aber dennoch sehr, sehr zufrieden mit den STRIDE-II-Empfehlungen, denn sie bieten eine Grundlage für eine individuelle und personalisiertere Behandlung unserer PatientInnen.

(40:36) So bieten sie einen guten Zeitrahmen, man kann Ziele definieren, es gibt zeitabhängige Ziele, man kann mehrere Ansätze zur Behandlung und Überwachung der PatientInnen wählen. Und noch besser und noch erfreulicher wäre es, denke ich, wenn wir sagen könnten: Beginnen Sie mit Arzneimittel X und dann Arzneimittel Y, oder, behandeln Sie mit einer Kombination von X und Y, und sollte dies nicht helfen, tun Sie es in umgekehrter Reihenfolge. Aber, wir sprechen von Evidenz, von klinischen Daten, und uns liegen diese Daten im Moment nicht vor. Und, ich denke, niemand auf der ganzen Welt ist in der Lage, eine Aussage dahingehend zu machen, welches die perfekte Sequenz sein könnte und mit welcher Kombination, und das macht es so kompliziert. Aber im Moment, denke ich, stimmt die Balance. Und, ich denke, es ist wirklich eine hilfreiche Empfehlung, denn, wie bereits erwähnt, ich sehe viele PatientInnen, die im Laufe eines Jahres acht verschiedene Behandlungen erhielten.

(41:37) Der Zustand keines dieser PatientInnen wurde wirklich beurteilt und wenn ich sie heute in meiner Praxis sehe, kann ich nicht einmal wirklich beurteilen: Hat etwas geholfen? Hat es nicht gewirkt? Und zwar, weil die Behandlungen nicht überprüft/neu beurteilt wurden. Also wurde das Ziel erreicht, oder nicht? Nicht einmal die PatientInnen wissen es. Ich stelle den PatientInnen immer diese eine Frage: „Also, würden Sie sagen, es ist besser geworden?“ „Ja, es ging mir besser, aber man hat mir gesagt, dass immer noch Blut im Stuhl ist.“ Und, ich glaube, diese Empfehlungen sind sehr hilfreich, denn sie können wirklich in der täglichen klinischen Praxis angewendet werden, was meiner Meinung nach gegenüber STRIDE-I einen deutlichen Vorteil darstellt. Denn ich erinnere mich, als diese erstmals präsentiert wurde, mit diesen Endoskopien alle drei Monate, war die allgemeine Reaktion: „Das ist absurd“. Wie kann man eine/n PatientIn alle drei Monate endoskopieren? Jetzt, mit diesen verschiedenen Zielen, den verschiedenen Ansätzen für die nichtinvasive Überwachung, denke ich, bieten die STRIDE-Empfehlungen KlinikerInnen mit Erfahrung in der Behandlung der CED etwas, das ihnen wirklich weiterhilft. Sie sind nicht für AllgemeinmedizinerInnen gedacht, die pro Jahr eine/n PatientIn mit CED sehen, denn ihnen fehlt die Erfahrung, zu wissen, welche Arzneimittel in welcher Sequenz eingesetzt werden können.

Dr. Julie Ann Lough (42:52):

Ich denke, das ist vermutlich ein gutes Votum zum Schluss, dass dies gute Empfehlungen sind, dass es sich nicht um eine „One-size-fits-all“-Strategie handelt. Denn PatientInnen mit CED sind in Bezug auf die Manifestation ihrer Erkrankung, die Art und Weise, wie sie damit fertigwerden und was ihre Lebensqualität betrifft, alle einzigartig. Und, dass es, wie Sie, Prof. Dotan, sagten, immer Hoffnung,

immer eine andere Option gibt, sollte dieses Arzneimittel nicht zum Ziel führen, und dass wir jetzt praxisbezogener Ziele haben. Entsprechend müssen wir PatientInnen nicht häufiger endoskopieren, sondern wir sind in der Lage, leicht erreichbare Ziele festzulegen und diese zu verfolgen. Und dann gibt es Möglichkeiten zur Überprüfung. „Wenn dies nicht hilft, muss ich vielleicht meine Medikation anpassen und einen etwas anderen Ansatz ausprobieren.“ Also ein gutes Handbuch, das als Orientierungshilfe verwendet werden kann.

Ich habe eine letzte Frage an Sie alle, und zwar: Einige von Ihnen erwähnten, dass es wahrscheinlich eine STRIDE-III geben wird. Was finden Sie, auf dem Gebiet der CED, im Moment am spannendsten und welche Kernfragen würden Sie gerne in einer STRIDE-III beantwortet finden? Lassen Sie uns mit Prof. Turner beginnen.

Ich habe eine letzte Frage an Sie alle, und zwar: Einige von Ihnen erwähnten, dass es wahrscheinlich eine STRIDE-III geben wird. Was finden Sie, auf dem Gebiet der CED, im Moment am spannendsten und welche Kernfragen würden Sie gerne in einer

Prof. Turner (43:59):

Ganz offen, derzeit, mit STRIDE-II, hapert es ein bisschen, was die Krankheitsprognose angeht. Deshalb haben wir uns auf Ziele hinbewegt, bei denen es sich eher um eine Beurteilung des Behandlungserfolgs handelt. Ich denke, wir können uns noch besser ausrichten, vielleicht durch maschinelles Lernen, verschiedene „-omics“, noch umfangreichere Analysen der entnommenen Proben, Biomarker, die einen integrativen Ansatz ermöglichen, die noch exakter beurteilen, wer hat angesprochen und wer wird auf das nächste Arzneimittel ansprechen. Damit könnten wir uns in der Art und Weise, wie wir die Ziele, eines nach dem anderen, auf einer Zeitachse festlegen, stark verbessern. Wir werden uns möglicherweise wieder ein wenig mit der Prognose befassen, sodass wir bereits beim ersten Auftreten besser wissen, welchen PatientInnen welche Arzneimittel zu verordnen sind. Und wenn wir das richtige Arzneimittel verordnen, werden wir eine höhere Erfolgsrate erzielen und können vielleicht einige der Zwischenziele, die wir jetzt haben, überspringen und sie durch anspruchsvollere integrative Ziele ersetzen. Und dann natürlich die Histologie und die transmurale Heilung, wobei ich, da ja auch laufend daran gearbeitet wird, nicht davon ausgehe, dass diese bis STRIDE-III auf sich warten lassen werden. Ich denke, diese beiden Modalitäten werden in den nächsten ein bis zwei Jahren für uns bereitstehen.

Dr. Julie Ann Lough:

Prof. Dignass?

Prof. Dignass (45:29):

Ich würde ebenfalls sagen, und damit Dan in seiner Aussage bestärken, , dass die Krankheitsprognose sehr wichtig ist. Und was meiner Meinung nach auch sehr wichtig ist, ist die Prognose des Ansprechens auf alle Behandlungen, die uns zur Verfügung stehen. Wie bei den OnkologInnen, die Marker messen können und entsprechend wissen, dass das eine Arzneimittel keine Wirkung zeigen und ein anderes Arzneimittel viel, viel besser wirken wird. Dies würde helfen, zu verhindern, dass PatientInnen mit Arzneimitteln behandelt werden, die keine Wirkung entfalten können und zu Nebenwirkungen führen. Also das, glaube ich, ist sehr wichtig und darauf bin ich gespannt. Iris erwähnte zu Beginn die Notwendigkeit der molekularen Überwachung und gleichzeitig, denke ich, sind bessere nichtinvasive Tools zur Überwachung der PatientInnen erforderlich, um letztlich auf die Endoskopie verzichten zu können. Ich spreche im Sinne von Raumschiff Enterprise und wir sind im Jahr 2050, 2300 ... wenn uns vielleicht einige Tools zur Verfügung stehen werden, mit denen wir diese invasiven Marker ersetzen können.

(46:28) Es gibt beispielsweise bereits einige Daten von Markus Neurath, Raja Atreya, die untersucht haben, mit welchen Arzneimitteln ein besseres Ansprechen erzielt wird, was viel zu kompliziert ist und im klinischen Umfeld nicht angewendet werden kann, aber ich denke, dies sind die ersten Schritte. Und worauf ich wirklich gespannt bin, ist eine große Datenanalyse, und in diesem Zusammenhang die

künstliche Intelligenz, zur Unterstützung beim Zusammentragen aller Daten aus diesen 1100 Papers, 11.000 Papers, die für die nächste, die STRIDE-III verwendet werden, sowie bei der Beurteilung dieser Daten, beim Zusammenstellen und bei der Implementierung gewisser Algorithmen, um damit die Behandlung viel, viel, viel einfacher zu machen. Und dann, um ganz ehrlich zu sein, bin ich gespannt auf neue Arzneimittelentwicklungen oder neue Kombinationstherapien, denn bis dato können wir die meisten Ziele, die wir bei den CED gerne erreichen würden, noch immer nicht erreichen. Wenn wir uns beispielsweise Psoriasis anschauen, da ist es sehr einfach, da können viele dieser Ziele bei 90 % der PatientInnen erreicht werden. Mit allem, was uns derzeit zur Verfügung steht, sind wir bei 50 % oder sogar darunter. Und zum Beispiel die neuen JAKs [JAK-Hemmer] versprechen signifikant besser zu sein, als alles, was uns derzeit zur Verfügung steht, wobei ich persönlich glaube, dass damit nicht alles gut und perfekt ist. Und deshalb bin ich gespannt auf neue Kombinationstherapien von Arzneimitteln mit unterschiedlichen Wirkungsmechanismen, in der Hoffnung, dass uns damit noch mehr Tools zur Verfügung stehen werden, um die Ziele, die wir erreichen möchten, auch tatsächlich zu erreichen.

Dr. Julie Ann Lough (48:01):

Super. Und last, but not least, Prof. Dotan, worauf sind Sie am meisten gespannt?

Prof. Dotan (48:04):

Also, erstens, zwischen STRIDE-II und STRIDE-III, und meiner Ansicht nach besteht kein Zweifel, dass es eine solche geben wird, denke ich, müssen wir uns zuallererst vor Augen führen, wo wir mit STRIDE-II stehen. Insbesondere müssen wir uns fragen, sind histologische Heilung und transmurale Heilung wirklich die „Statements“, mit denen wir im Rahmen von STRIDE-III beginnen werden? Entsprechend wünsche ich mir in erster Linie Unterstützung, um zu zeigen, ob wir, wenn wir in der Lage sind, diese Ziele zu erreichen, bei den PatientInnen tatsächlich bessere Therapieerfolge erzielen (das ist das Erste) und, zweitens, zu welchem Preis? Also, was ist die Number-needed-to-Treat, was ist die Number-needed-to-Harm, und ist dieser Therapieerfolg für unsere PatientInnen wirklich bedeutsam? Also, ich denke, das wird sehr aufregend, denn wenn wir bei Morbus Crohn histologische Heilung und transmurale Heilung erreichen, dann haben wir theoretisch den Zustand eines normalen Darms wiederhergestellt.

(48:56) Und damit sind wir näher an der Heilung als es bisher jemals möglich war. Also, wenn wir dies mit gewissen Kombinationen von bereits zugelassenen Arzneimitteln oder mit den Arzneimitteln, die in den nächsten Jahren auf den Markt kommen werden, erreichen können, dann wird es extrem spannend. Zudem gehe ich wirklich davon aus, dass wir immer mehr mikrobiombasierte und metabolitenbasierte Ziele sehen werden. Ich denke, wir werden unsere Arzneimittel auch gezielt zur Verbesserung des Gleichgewichts in Bezug auf den Darminhalt einsetzen, sei es, indem wir Stuhlproben, oder Transkriptions-, oder Schleimhautproben untersuchen. Und das wird, denke ich, möglicherweise anspruchsvollere Ziele liefern als wir sie heute haben. Wobei anzunehmen ist, dass diese möglicherweise sehr lokal und nicht repräsentativ für den ganzen Darm sein werden. Ich bin mir sicher, wir werden diese Gedanken in den nächsten Jahren ansprechen und über Interventionen diskutieren, (49:51) denn natürlich sind wir alle gespannt auf Interventionen. Ich glaube nicht, dass darunter Wundermittel sein werden. Nichtsdestotrotz denke ich, dass es zusätzliche Ansätze geben wird, zum Beispiel Kombinationstherapien, wichtige neue kleine Moleküle und neue Wirkungsmechanismen. Und, wie bereits erwähnt, ich bin ein großer Verfechter von Ernährung als eine Intervention, nicht nur als eine unterstützende Maßnahme, sondern auch als eine mögliche therapeutische Intervention für die PatientInnen. Entsprechend hoffe ich, dass dies eine der Interventionen sein wird, die wir im Rahmen von STRIDE-III in eine „Tabelle, die aufzeigt, wie lange bei unseren PatientInnen mit einer zusätzlichen Ernährungsintervention zur Unterstützung von Wirkungsmechanismus A oder B gewartet werden sollte“ aufnehmen werden. Also, ich denke, die Zukunft wird höchst interessant.

Dr. Julie Ann Lough (50:38):

Was für ein großartiges Schlusswort.

Und hier zusammenfassend, was uns STRIDE-II gezeigt hat: Viele der gesetzten Ziele sind nun leichter erreichbar und für die PatientInnen hinsichtlich Überwachung möglicherweise weniger invasiv. Es ist wichtig, zu überprüfen, ob die zielgerichtete Behandlung innerhalb eines akzeptablen Zeitrahmens anspricht und sie entsprechend neu zu beurteilen, wenn dem nicht so ist, und verschiedene Behandlungsansätze in Betracht zu ziehen. Und, als positive Note zum Abschluss: Es sind einige sehr interessante Behandlungen in den Pipelines und es wird aufgrund dessen, dass wir die Behandlungswege bei CED immer besser verstehen, mit großer Wahrscheinlichkeit eine STRIDE-III-, möglicherweise eine STRIDE-IV-Empfehlung geben.

Vielen herzlichen Dank an Sie alle für Ihren Beitrag zu diesem Podcast.

Damit sind wir am Ende dieser Episode angekommen. Ich hoffe, Sie fanden den heutigen Überblick über die Umsetzung von STRIDE-II genauso informativ wie ich.

Also, Ihnen allen, Prof. Dan Turner, Prof. Iris Dotan, Prof Axel Dignass, vielen Dank für Ihre Zeit und die Einblicke, die Sie all unseren ZuhörerInnen gewährt haben. Fanden Sie diese Episode interessant? Dann vergessen Sie nicht, den Podcast zu abonnieren, um die nächste Episode nicht zu verpassen. Es gibt jeden Freitag eine neue Episode.

Bis dann, bleiben Sie gesund und auf Wiederhören.

ABBV-DE-00633-MC

Transkript lokal freigegeben Dezember 2021

englischsprachiger Audiopodcast: ABBV-AA-00309-FM