

ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

FACULTY OF MEDICINE  
UNIVERSITY OF THESSALY 

31<sup>ο</sup> Έτος **Ημέρες Παθολογίας 2023**  
"Διλήμματα στην Κλινική Παθολογία"


Ενοδοχείο  
**Crowne Plaza**  
Αθήνα

ΙΣΤΙΟΡΙΑ  
18 ΜΟΡΙΑ  
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ  
ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΗΣ  
ΕΚΔΟΣΗΣ CME/CPD

30 Μαρτίου έως  
01 Απριλίου  
2023

**ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΙΔΙΟΠΑΘΩΝ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ  
ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ (ΙΦΝΕ) -ΤΙ ΝΕΟΤΕΡΟ;**

A. Μανωλάκης  
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και Πανεπιστημιακή Γαστρεντερολογική  
Κλινική, ΠΠΓΝ Λάρισας

FACULTY OF MEDICINE  
UNIVERSITY OF THESSALY 

**COI**

- Proton SA
- F&M
- Janssen-Cilag
- Petsiavas



# IBD

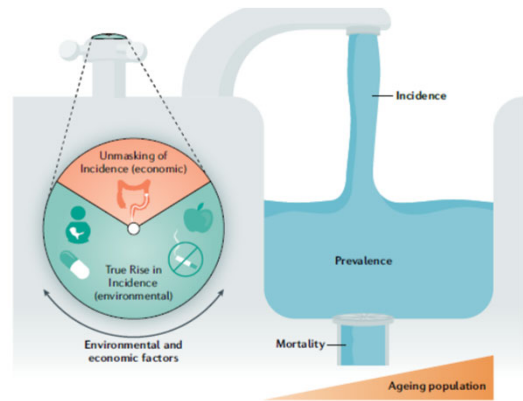
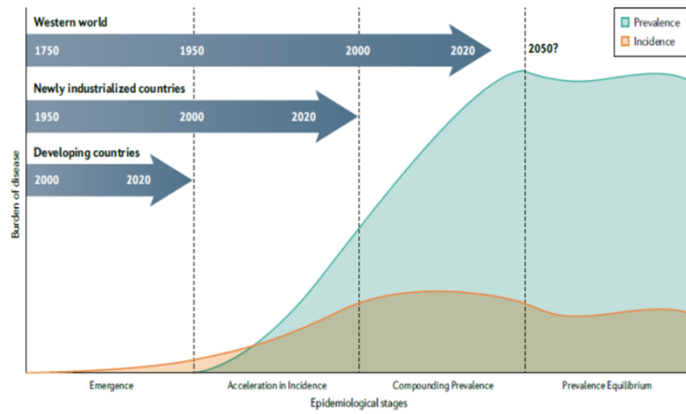


Fig. 3 | The interplay and determinants of IBD incidence, prevalence and mortality. The figure shows the Unmasking of Incidence by economic factors that improve the detection of undiagnosed inflammatory bowel disease (IBD) (for example, access to colonoscopy) and the True Rise in incidence due to westernization of society (for example, smoking) that influence the extent of incidence (water from the tap), which adds to the prevalent population (accumulation of water in the sink). The prevalence level is then affected by the rate of mortality, which is influenced by ageing of the IBD population with complications from longstanding disease, age-related comorbidities and COVID-19.

Artó Kaplan, et al; Nat Rev Gastroenterol 2021



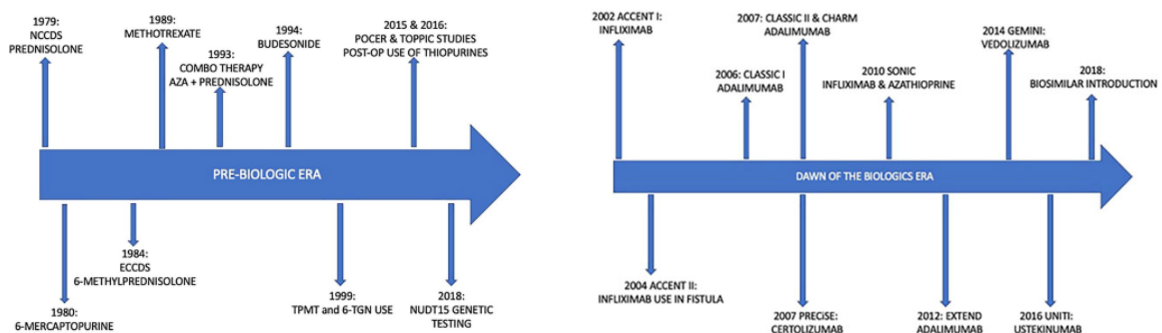
Region	Prevalent IBD population			Increase 2010-2030 (%)
	2010 (0.5%)	2020 (0.75%)	2030 (1%)	
Australia	110,158	192,060	283,930	258
Austria	41,817	66,622	90,170	216
Belgium	54,477	86,535	119,040	219
Canada	170,024	282,630	402,853	237
Denmark	27,738	43,800	60,470	218
Finland	26,816	41,610	56,560	230
France	325,137	505,822	695,090	214
Germany	408,884	620,085	815,200	199*
Greece	55,606	79,987	103,550	186*
Hungary	50,000	72,712	90,920	182*
Ireland	22,800	36,997	52,550	230
Italy	296,387	451,875	591,960	200
Netherlands	83,077	129,975	177,390	214
New Zealand	21,753	37,282	53,420	246
Norway	24,446	40,665	58,540	239
Portugal	52,865	76,462	98,320	186*
Spain	232,884	350,332	462,740	199*
Sweden	46,890	77,392	109,330	233
Switzerland	39,124	64,807	91,450	234
UK	313,831	504,180	702,770	224
USA	1,546,630	2,489,362	3,544,480	229

Artó Kaplan, et al; Nat Rev Gastroenterol 2021



## Μέτωπα εξέλιξης στη θεραπεία των ΙΦΝΕ

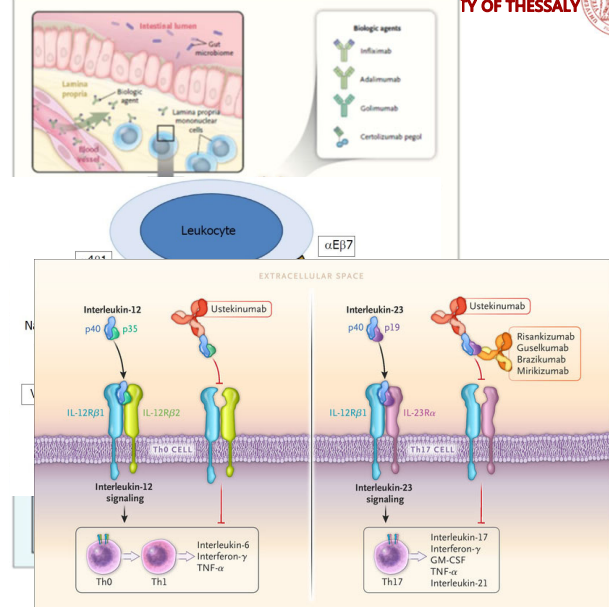
- Νέοι οδοί χορήγησης για καθιερωμένα φάρμακα
- Νεότερα φάρμακα
- Νεότερη συνδυαστική θεραπεία
- Σχέδιο δράσης για ανάπτυξη νέων θεραπειών
- Πρόληψη/αντιμετώπιση επιπλοκών





## ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

- (I) anti-tumor necrosis factor-alpha (διαλυτός & διαμεμβρανικός TNF-α) μονοκλωνικά αντισώματα, infliximab, adalimumab, certolizumab, golimumab
- (II) anti-integrin πχ α4β7 αποκλεισμό διακίνησης λεμφοκυττάρων στο έντερο vedolizumab (EK&CD), natalizumab (CD)
- (III) anti-interleukin (IL) μονοκλωνικό αντίσωμα με στόχο την υπομονάδα p40 της IL-12 και IL-23 (ustekinumab) ή την υπομονάδα p19 της IL-23 (risankizumab).

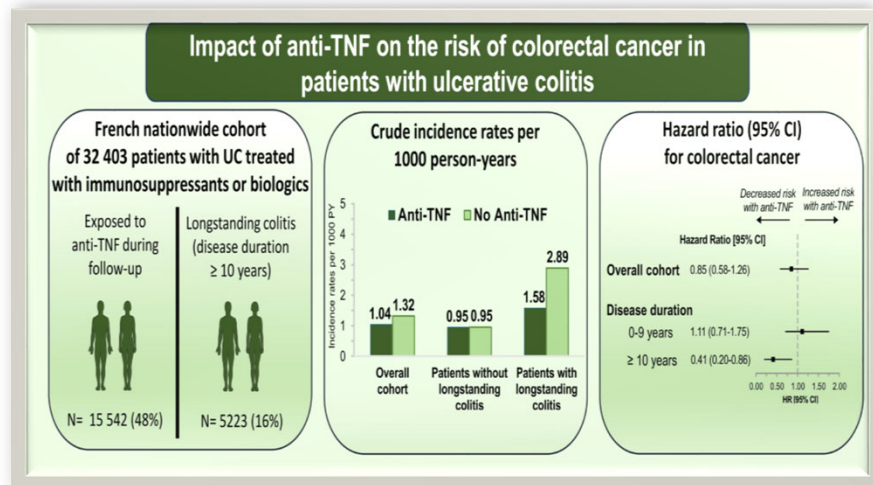


Nielsen, et al; N Engl J Med 2013— Park, et al; WJG 2018—Baumgart, et al; N Engl J Med 2021



## ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

- Επαγωγή και διατήρηση ύφεσης-Μείωση ανάγκης για corti
- Βαθιά ύφεση (deep remission): παρατεταμένη κλινική, ενδοσκοπική και ιστολογική
- Έλεγχος εντερικών (και συρίγγια) - εξωεντερικών εκδηλώσεων
- Σημαντική επίδραση στη φυσική πορεία της νόσου (πχ στένωση)
- Στενή παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες (έλεγχος πριν την έναρξη της θεραπείας)
- Κόστος –Ανάπτυξη και ευρεία κυκλοφορία βιο-ομοειδών (bio-similar)
- Λόγω iv χορήγησης-Κυκλικές επισκέψεις, παραμονή για έγχυση
- Το όφελος υπερβαίνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες



Charkaoui M, et al; JCC 2021



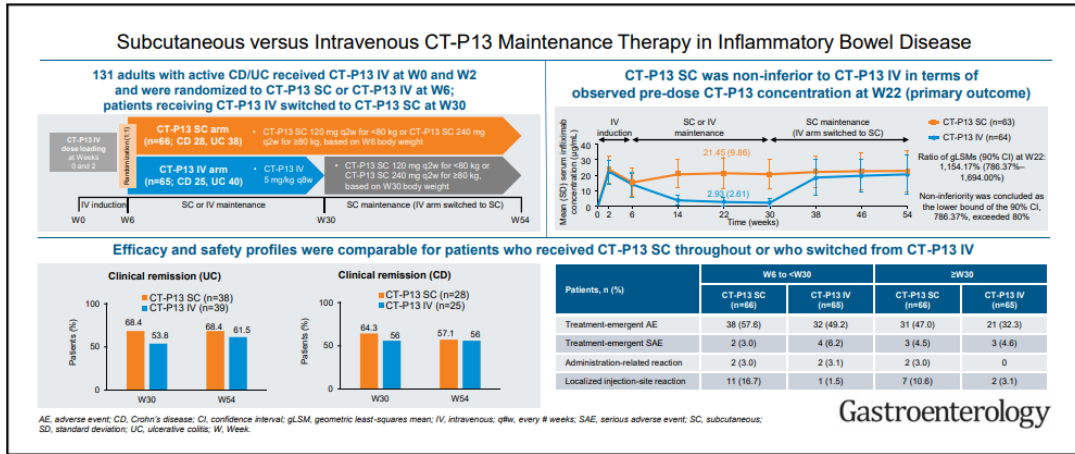
## ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

- Η χορήγηση βιολογικών παραγόντων:
  - Εντός 3 ετών από τη διάγνωση μειώνει την ανάγκη για χειρουργική επέμβαση και την εξέλιξη της νόσου στο μισό
  - Εντός 2 ετών από τη διάγνωση αυξάνει την πιθανότητα επίτευξης βλεννογονικής επούλωσης
  - Εντός έτους από τη διάγνωση αυξάνει κατά δύο φορές την πιθανότητα επίτευξης κλινικής ύφεσης
  - 1η επιλογή σε οξεία βαριά ΕΚ, εξωεντερικές, εγκυμοσύνη, περιεδρική CD



**Randomized Controlled Trial: Subcutaneous vs Intravenous Infliximab CT-P13 Maintenance in Inflammatory Bowel Disease**

Stefan Schreiber,<sup>1,4</sup> Shomron Ben-Horin,<sup>2,4</sup> Jaroslaw Leszczyszyn,<sup>3</sup> Robert Dudkowiak,<sup>3,4</sup> Adi Lahat,<sup>2</sup> Beata Gawdis-Wojnarska,<sup>5</sup> Aldis Pukitis,<sup>6</sup> Marek Horynski,<sup>7</sup> Katalin Farkas,<sup>8</sup> Jaroslaw Kierkus,<sup>9</sup> Maciej Kowalski,<sup>10</sup> Sang Joon Lee,<sup>11</sup> Sung Hyun Kim,<sup>12</sup> Jee Hye Suh,<sup>12</sup> Mi Rim Kim,<sup>12</sup> Seul Gi Lee,<sup>13</sup> Byong Duk Ye,<sup>14</sup> and Walter Reinisch<sup>12</sup>



Schreiber, et al; Gastroenterology 2021



- Έως 1/3 ασθενών με ΙΦΝΕ , primary non-responders (anti-TNF)
- Responders, 25–40% 2γενή απώλεια ανταπόκρισης μετά 12μο και 20%/έτος

## UK PANTS STUDY

Ασθενείς με νόσο Crohn

IFX = 955, ADA = 655

Πρωτογενής μη ανταπόκριση εβδομάδα 14

• 23.8%

Μη ανταπόκριση εβδομάδα 54

• 63.5%

Ανάπτυξη αντισωμάτων

Infliximab

• 62.8%

Adalimumab

• 28.5%

Kennedy, et al; Lancet Gastro Hepatol 2019-Shmais, et al; Inflamm Intest Dis 2022



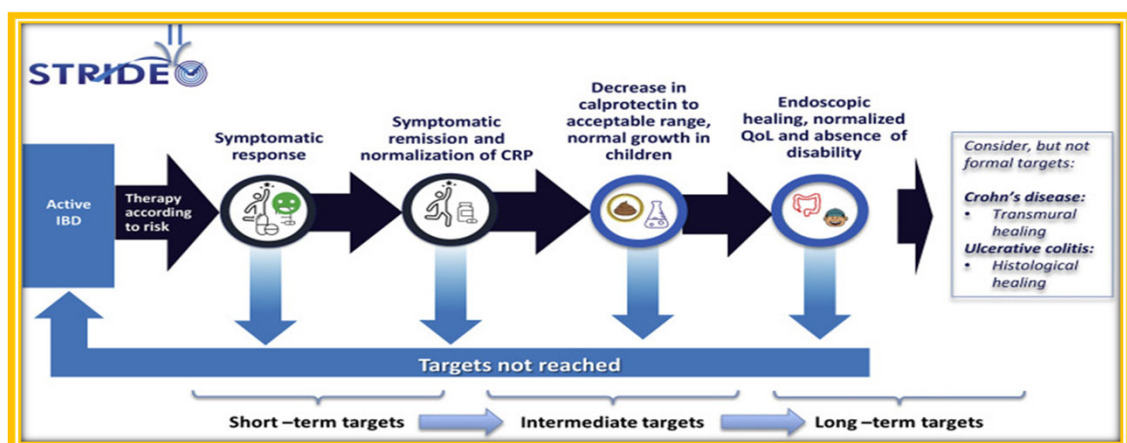
## Therapeutic Drug monitoring (TDM)

- Επίπεδα φαρμάκου στον ορό και anti-drug antibodies (ADAs)
- Βελτιστοποίηση δοσολογικού σχήματος (συχνότητα-δόση)
- Proactive-reactive (απώλεια ανταπόκρισης)
- Proactive, Trough levels IFX, μικρότερη πιθανότητα υποτροπής (TAXIT study)
- Βαριά ΕΚ, penetrating CD
- Ομοίως, TDM για αποκλιμάκωση θεραπειάς σε ασθενείς με ύφεση

Genaro, et al; Am J Transl Res 2021-- Vande Castele, et al; Gastroenterology 2015—Amiot, et al; Clin Gastroenterol Hepatol 2016



## TREAT TO TARGET - STRIDE



Adaptation from Turner D, et al. *Gastroenterology*. 2021;160:1570-1583 „courtesy of Dr N. Viazis



## Safety...

Summary of adverse events associated with each class of biologic/small molecule

	Infections	Opportunistic infections	Malignancies	Immunologic issues	Thrombosis	Metabolic disorders
Thiopurine/Anti-TNF combo	++	++	+	+	-	+
Tofacitinib	+	+	N/A	-	+	+
Anti-TNF monotherapy	+	++	+	++	-	+
Vedolizumab	+/-	-	N/A	+	-	+/-
Ustekinumab	+/-	-	N/A	+	-	-

Queiroz, et al; Curr Opin Gastroenterol 2020

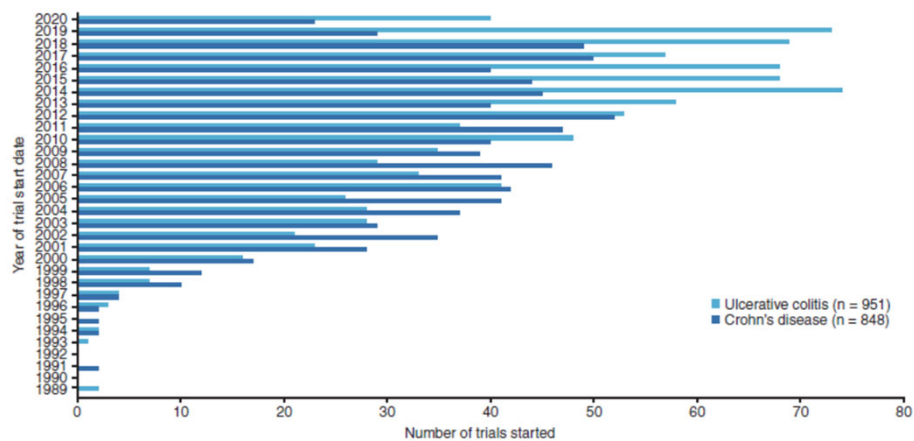


FIGURE 1 Number of Crohn's disease and ulcerative colitis clinical trials initiated annually based on data obtained from the Trialstrove database. All trials with an "actual start date" listed were included

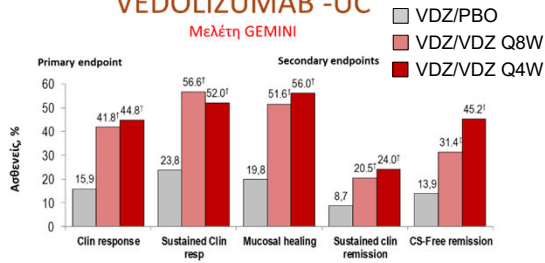
Schreiber, et al; Aliment Pharmacol Ther 2022





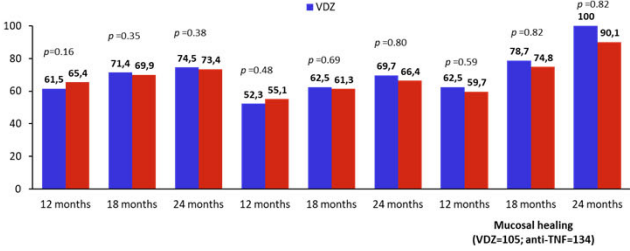
### VEDOLIZUMAB -UC

Μελέτη GEMINI

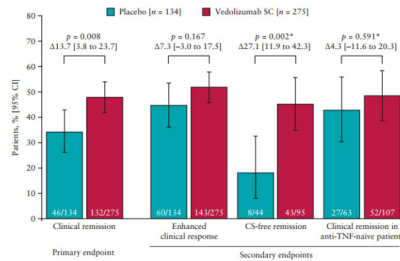
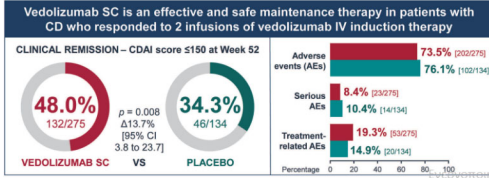
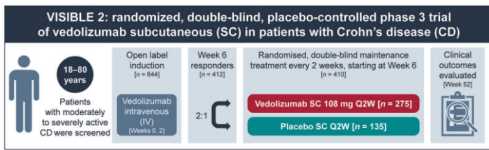


### VEDOLIZUMAB – EVOLVE STUDY

VDZ παράρσιμα κλινική ύφεση -επούλωση με anti-TNFs σε bio-naive CD



Feagan, et al; N Engl J Med 2013—Bressler, et al; JCC 2019



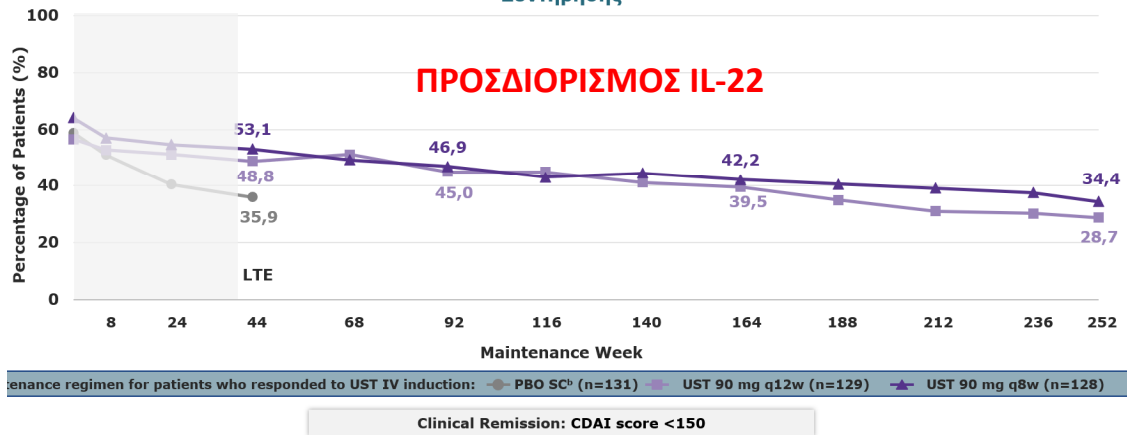
Vermeire, et al; JCC 2022



## USTEKINUMAB – ΚΛΙΝΙΚΗ ΥΦΕΣΗ 5ΕΤΙΑ

### Κλινική Ύφεση

Intent-to-Treat Analysis για όλους τους τυχαίοποιημένους ασθενείς που μπήκαν στην φάση Συντήρησης



Sandborn WJ, et al; UEGW Virtual 2020



## ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ

### Επίτευξη ύφεσης

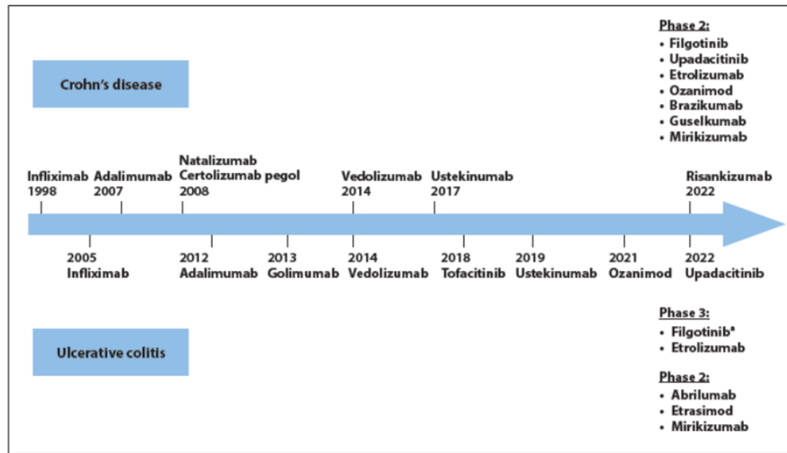
### Διατήρηση ύφεσης

	First-line therapy in biologic-naïve patients		In patients with clinical response to induction therapy	
	Induction of clinical remission (odds ratio vs. placebo)	Probability of remission <sup>a</sup> ; SUCRA ranking	Maintenance of clinical remission (odds ratio vs. placebo)	Probability of remission <sup>b</sup> ; SUCRA ranking
Infliximab	5.90 (2.78-12.51)	60%; 0.93	2.86 (1.71-4.80)	48%; 0.68
Adalimumab	3.80 (1.76-8.18)	49%; 0.75	4.42 (2.68-7.29)	58%; 0.97
Certolizumab pegol	1.36 (0.89-2.08)	25%; 0.20	2.25 (1.51-3.35)	42%; 0.48
Vedolizumab	2.69 (1.36-5.32)	40%; 0.55	2.32 (1.40-3.84)	42%; 0.52
Ustekinumab	2.75 (1.76-4.32)	41%; 0.56	2.02 (1.35-3.03)	39%; 0.36

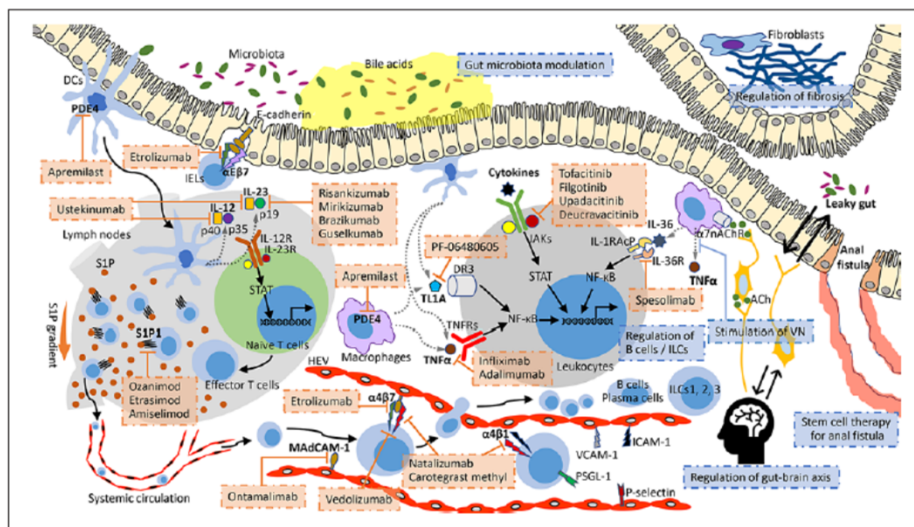
Singh S, et al. Aliment Pharmacol Ther 2018



# Evolution...



Santiago, et al; Gastroenterol Hepatol 2022



Higashiyama, et al; Digestion 2023



Types of treatments	Drugs	Mode of action	Development status
Inhibition of immune cell trafficking			
Anti-adhesion agents	Natalizumab Vedolizumab Ertolizumab Carotegrast methyl Ontamalimab	$\alpha$ 4 integrin $\alpha$ 4 $\beta$ 7 integrin $\beta$ 7 integrin $\alpha$ 4 integrin MAdCAM-1	CD: limited use CD: approved, UC: approved CD: Phase 3, UC: Phase 3 UC: approved CD: Phase 3, UC: Phase 3
S1P modulators	Ozanimod Etrasimod Amiselimod	S1PR1, 5 S1PR1, 4, 5 S1PR1	CD: Phase 3, UC: approved CD: Phase 3, UC: Phase 3 CD: Phase 2, UC: Phase 2
Inhibition of cytokines			
Anti-IL-12/23 agent	Ustekinumab	Anti-p40	CD: approved, UC: approved
Anti-IL-23 agents	Risankizumab Mirikizumab Brazikumab Guselkumab	Anti-p19 Anti-p19 Anti-p19 Anti-p19	CD: approved, UC: Phase 3 CD: Phase 3, UC: Phase 3 CD: Phase 3, UC: Phase 2 CD: Phase 3, UC: Phase 3
JAK inhibitors	Tofacitinib Filgotinib Upadacitinib Deucravacitinib	Nonselective JAK JAK1 JAK1 TYK2	CD: Phase 2, UC: approved CD: Phase 3, UC: approved CD: Phase 3, UC: approved CD: Phase 2, UC: Phase 2
TL1A inhibitor	PF-06480605	Anti-TL1A	CD: Phase 2, UC: Phase 2
PDE inhibitor	Apremilast	PDE4	UC: Phase 2
IL-36 inhibitor	Spesolimab	IL-36R	CD: Phase 2, UC: Phase 3

Higashiyama, et al; Digestion 2023



## Η επανάσταση των «μικρών μορίων»

	Biologics	Small molecules
Weight (Da)	Large (>1000)	Small (<1000)
Route of administration	Parenteral	Oral
Half-life	Long	Short
Immunogenicity	Potential risk	Low risk
Drug-drug interactions	Rare	Potential



## Μικρά μόρια γιατί...

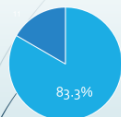
- Ταχεία απορρόφηση
- Βραχύς χρόνος ημίσειας ζωής
- Απουσία ανοσογονικότητας
- Per os!!



## JAK inhibitors

- Janus kinase (JAK) inhibitors
- Στόχος 4 ενδοκυττάρειες τυροσινικές κινάσες : JAK1, JAK2, JAK3, nonreceptor tyrosine-protein kinase 2.
- Πρώτο το tofacitinib (anti-JAK1 και -JAK3)

### Η ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΣΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΤΟΦΑΚΙΤΙΝΙΒ



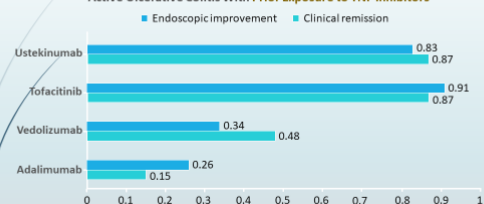
- N=66 ασθενείς (άρρενες: 56%)
- Μέση ηλικία (SD): 41.8 (16.2) έτη
- Μέση διάρκεια νόσου (SD): 11.4 (10.6) έτη
- E3: 42 (63%) / E2: 21 (31%) / E1: 3
- Χωρίς προηγούμενη έκθεση σε βιολογικό παράγοντα: 4
- Αποτυχία σε 1 βιολογικό παράγοντα: n=12 (18%)
- Αποτυχία σε 2 βιολογικούς παράγοντες: n=26 (31%)
- Αποτυχία σε 3 βιολογικούς παράγοντες: n=24 (36%)

- Κλινική ανταπόκριση την εβδομάδα 8
- Χωρίς κλινική ανταπόκριση...

Βαλάνης Ν, Πανελλήνιο Συνέδριο ΕΓΕ 2021

### NETWORK META-ANALYSIS

17 trials of adults with moderate to severe UC  
SUCRA Ranking of Induction Therapy in Patients with Moderate to Severely Active Ulcerative Colitis With Prior Exposure to TNF Inhibitors



Singh, Clin Gastroenterol Hepatol. 2020



## JAK inhibitors

• **Statement 18:** Tofacitinib can be associated with a dose-dependent increased risk of VTE in patients with rheumatoid arthritis with risk factors for VTE. According to available evidence, no increase in the risk of VTE has been observed in the overall ulcerative colitis population treated with tofacitinib (consensus reached for 100%). Evidence level 1+.

• **Statement 19:** Tofacitinib is not associated with an increased risk of major adverse cardiovascular events in patients with ulcerative colitis (consensus reached for 100%). Evidence level 1+.

Κάπνισμα, >65 ετών, καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου, κακοήθεια

Tofacitinib for the treatment of ulcerative colitis: an integrated summary of up to 7.8 years of safety data from the global clinical program

The Overall plus P3b/4 (2020) cohort included 1157 patients with UC receiving tofacitinib 5 or 10 mg BID from completed P2/3 placebo-controlled studies, an open-label, long-term extension study (final data cut-off; August 24, 2020), and an interim analysis of a P3b/4 study (interim data cut-off; February 20, 2020)

In total:		IRs (95% CI) for mortality and AEs of special interest were	
• 955 (82.5%) received a predominant dose of tofacitinib 10 mg BID		Deaths	0.2 (0.1-0.5)
• 412 (35.6%) received tofacitinib for >4 years		Serious infections	1.7 (1.3-2.2)
• 244 (21.1%) had SAEs		HZ (non-serious and serious)	3.3 (2.7-4.0)
• 134 (11.6%) discontinued due to AEs		Opportunistic infections	1.0 (0.7-1.5)
		GI perforations	0.1 (0.0-0.3)
		Malignancies (excl. NMSC)	0.8 (0.6-1.2)
		NMSC	0.7 (0.5-1.1)
		MACE	0.3 (0.1-0.6)
		DVT	0.0 (0.0-0.2)
		PE	0.2 (0.1-0.4)

AESI IRs were stable to 7.8 years and generally <2.0 in the Overall plus P3b/4 (2020) cohort, with the exception of HZ (a known risk of tofacitinib treatment)

AE, adverse event; AESI, adverse event of special interest; BID, twice daily; CI, confidence interval; DVT, deep vein thrombosis; GI, gastrointestinal; HZ, herpes zoster; IR, incidence rate (unique patients with events per 100 patient-years); MACE, major adverse cardiovascular events; NMSC, non-melanoma skin cancer; PE, pulmonary embolism; SAE, serious adverse event; UC, ulcerative colitis

Olivera, et al; Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2021; Sandborn, et al; JCC 2022 – EMA site; JAKi measures to minimize risk of serious side effects



## JAK inhibitors

- Μείωση ανεπιθύμητων πιο εκλεκτικά μόρια
- Φάσης 3 σε EK filgotinib (anti-JAK1) και upadacitinib (anti-JAK1), με καλά αποτελέσματα -Φάσης 3 και σε CD (σε εξέλιξη)
- deucravacitinib (εκλεκτικός TYK2 inhibitor) σε EK και CD
- breprocitinib διπλή δράση (TYK2/JAK1 inhibitor) σε EK και CD
- PF-06826647 διπλή δράση (TYK2/JAK2 inhibitor) σε EK



## S1P modulators

- Sphingosine-1-phosphate subtype 1 (S1P1) receptor modulators
- Στόχος η αλληλεπίδραση S1P - S1P1 receptors, ρύθμιση εισδοχής λεμφοκυττάρων (από σπλήνα/λεμφαδένες) στην συστ.κυκλοφορία
- Μειωμένη συσσώρευση στο ΓΕΣ
- Per os
- Ozanimod –Etrasimod -Amiselimod
- Ozanimod >placebo για επαγωγή και διατήρηση ύφεσης, μετρια-βαριά ΕΚ [φάσης 3,] και CD [φάσης 2].
- Etrasimod >placebo ΕΚ , καλό προφίλ ασφάλειας

Choden, et al; Gastroenterol Hepatol (N Y) 2022



## Ρυθμιστές MicroRNA

- ABX464: ρυθμιστής (αύξηση) αντιφλεγμονώδους microRNAmiR-124
- ABX464 >placebo κλινική& ενδοσκοπική βελτίωση σε ΕΚ



## «Μικρά» + «Μεγάλα»



### Could small molecules be used in combination with biologics for inflammatory bowel disease?

Ferdinando D'Amico, Silvio Danese & Gionata Fiorino

To cite this article: Ferdinando D'Amico, Silvio Danese & Gionata Fiorino (2022) Could small molecules be used in combination with biologics for inflammatory bowel disease?, Expert Review of Clinical Immunology, 18:10, 991-993, DOI: 10.1080/1744666X.2022.2104713

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/1744666X.2022.2104713>

- Λοιμώξεις
- Νεοπλασίες
- Κόστος

- Ασθενής με «ανθεκτική» νόσο-σχετιζόμενων με νόσο επιπλοκών
- Unfit for surgery ή short-bowel risk
- Ασθενείς με (εξω)εντερικές όταν 1 παράγων δεν αρκεί για όλα
- Παράδοση εκδήλωση πχ anti-TNFα ψωριασόμορφο
- Μικρά (βραχύ half-life)
- Συνδυασμός «μικρών»?
- !! Ηλικία-συνοσηρότητες
- Επιθυμίες-φόβοι




## Stem cell therapy

- Cao, et al; Meta-analysis
- 1252 ασθενείς με CD και συρίγγια
- Τοπική έγχυση μεσεγχυματικών βλαστοκυττάρων vs placebo
- 61.75% vs 40.46%-- OR 2.21, 95% CI 1.19 - 4.11 για σύγκλιση συριγγίων
- $3 \times 10^7$  cells/mL 71% αποτελεσματικότητα
- Αποτελεσματικά σε περιεδρικά&διασφιγκτηριακα συρίγγια
- Παροδική αύξηση CDAI (30d) νορμαλοποίηση στους 3mo

Cao Y, et al; Stem Cell Res Ther 2021





28 June 2018  
CHMP/EWP/18463/2006 Rev. 1  
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

**Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Ulcerative Colitis**

Draft agreed by Efficacy Working Party	04 October 2006
Adopted by CHMP for release for consultation	16 November 2006
End of consultation (deadline for comments)	31 May 2007
Agreed by Efficacy Working Party	September 2007-January 2008
Adopted by CHMP	24 January 2008
Date of coming into effect	01 August 2008
Draft agreed by Gastroenterology Drafting Group	March 2016
Adopted by CHMP for release for consultation	21 July 2016
Start of public consultation	01 August 2016
End of consultation (deadline for comments)	31 January 2017
Agreed by Gastroenterology Drafting Group	June 2017
Adopted by CHMP	28 June 2018
Adopted by PDCO	29 June 2018
Date of coming into effect	1 January 2019

This guideline replaces guideline on the development of medicinal products for the treatment of ulcerative colitis\* (CHMP/EWP/18463/2006)

30 Churchill Place • Canary Wharf • London E14 3EU • United Kingdom  
Telephone +44 (0)20 366 0000 Facsimile +44 (0)20 366 0005  
Send a question via our website [ema.europa.eu/en/contact](http://ema.europa.eu/en/contact)

**FACULTY OF MEDICINE  
UNIVERSITY OF THESSALY**

ADJUTANT Professor of Therapeutics WILEY

**Review article: randomised controlled trials in inflammatory bowel disease—common challenges and potential solutions**

Stefan Schreiber<sup>1</sup> | Peter M. Irving<sup>2</sup> | Ala I. Sharara<sup>3</sup> |  
María Dolores Martín-Aranda<sup>4,5,6</sup> | Xavier Hébuterne<sup>7</sup> | Plamen Penchev<sup>8</sup> | Silvio Danese<sup>9</sup> |  
Prodromos Anthopoulos<sup>10</sup> | Gamar Akhundova-Unadkat<sup>10</sup> | Filip Baert<sup>11</sup>


<sup>1</sup>Department Internal Medicine I, University Hospital Schleswig-Holstein, Christian-Albrechts University Kiel, Germany  
<sup>2</sup>Coventry and St. Thomas' NHS Foundation Trust, London, UK  
<sup>3</sup>Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, American University of Beirut Medical Center, Beirut, Lebanon  
<sup>4</sup>Department of Gastroenterology, La Paz University Hospital, Madrid, Spain  
<sup>5</sup>Spain of Medicine, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spain  
<sup>6</sup>Institute for Health Research, La Paz Hospital, Madrid, Spain  
<sup>7</sup>Department of Gastroenterology and Clinical Nutrition, CHU of Nice and University Côte d'Azur, Nice, France  
<sup>8</sup>Department of Gastroenterology, Medical University of Sofia, Sofia, Bulgaria  
<sup>9</sup>Gastroenterology and Endoscopy, IRCCS Ospedale San Raffaele and University Vita-Salute San Raffaele, Milan, Italy  
<sup>10</sup>Amara Pharmaceuticals Development GmbH, Zug, Switzerland  
<sup>11</sup>Department of Gastroenterology, AZ Daxia, Roeselare, Belgium

**Summary**  
Background: Recruitment rates for Crohn's disease and ulcerative colitis clinical trials continue to decrease annually. The inability to reach recruitment targets and complete trials has serious implications for stakeholders in the inflammatory bowel disease (IBD) community. Action is required to ensure patients with an unmet medical need have access to new therapies to improve the management of their IBD.  
**Aims:** Identify challenges contributing to recruitment decline in IBD clinical trials and propose potential solutions.  
Methods: PubMed and Google were used to identify literature, regulatory guidelines and conference proceedings related to IBD clinical trials and related concepts. Data on IBD clinical trials conducted between 1989 and 2020 were extracted from the Trialstrove database.  
**Results:** Key aspects that may improve recruitment rates were identified. An increasingly **patient-centric** approach should be taken to study design including improvements to the feasibility of key trial documentation and inclusion of patient representatives in trial planning. **Placebo is unappealing** to patients; approaches including platform trials should be explored to minimise placebo exposure. **Non-invasive imaging, biomarkers and novel digital endpoints** should continue to be examined to reduce the burden on patients. **Reducing the administrative burden** associated with trials via the use of electronic signatures, for example, may benefit study sites and investigators. Changes implemented to IBD trials during the COVID-19 pandemic provided examples of how trial conduct can be rapidly and constructively adapted.  
**Conclusions:** To improve recruitment in Crohn's disease and ulcerative colitis trials, the IBD community should address a broad range of issues related to clinical trial conduct.


# Θεραπεία ΙΦΝΕ

**FACULTY OF MEDICINE  
UNIVERSITY OF THESSALY**

ΦΑΡΜΑΚΟΘΕΡΑΠΕΙΑ



???



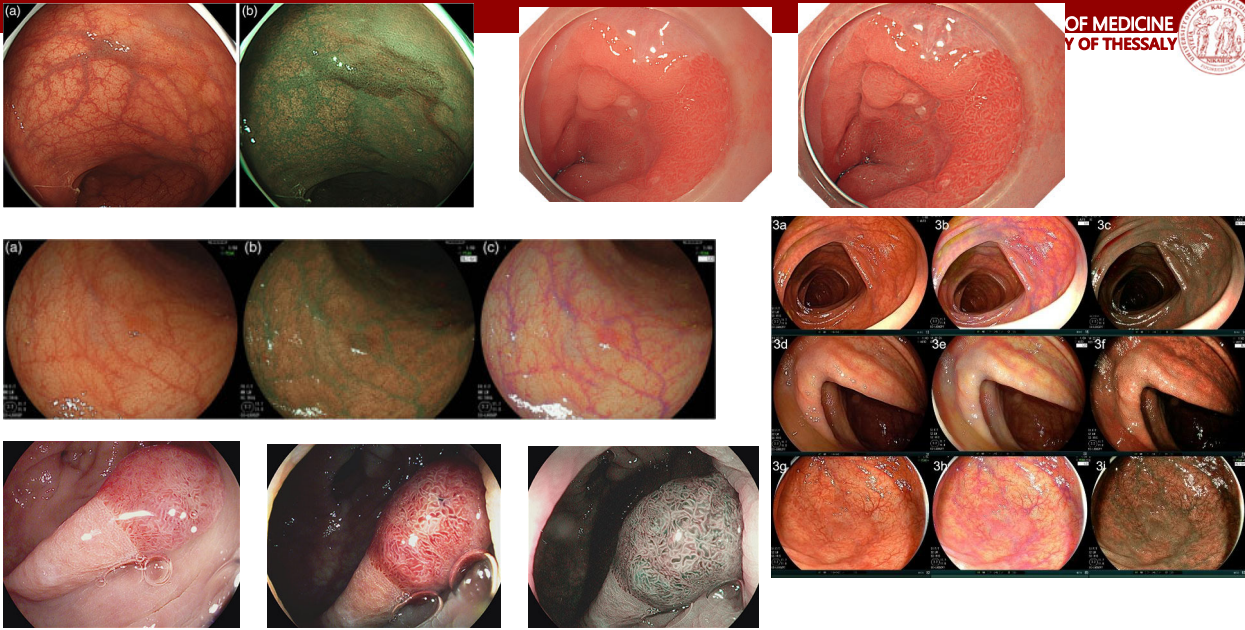
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ  
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ



## Ενδοσκοπική «φαρέτρα»

- High definition endoscopes/colonoscopes
- (Pan)Chromoendoscopy, NBI-BLI/LCI-I Scan
- Capsule endoscopy
- Artificial Intelligence
- Endocytoscopy, Confocal Laser Endomicroscopy & Molecular Imaging
- Πολυποδεκτομή-Ενδοσκοπική Βλεννογονεκτομή (EMR) – Ενδοσκοπική υποβλεννογόνια διατομή (ESD), πλήρους πάχους εκτομή
- Endoscopic EBD, stricturotomy, stent?



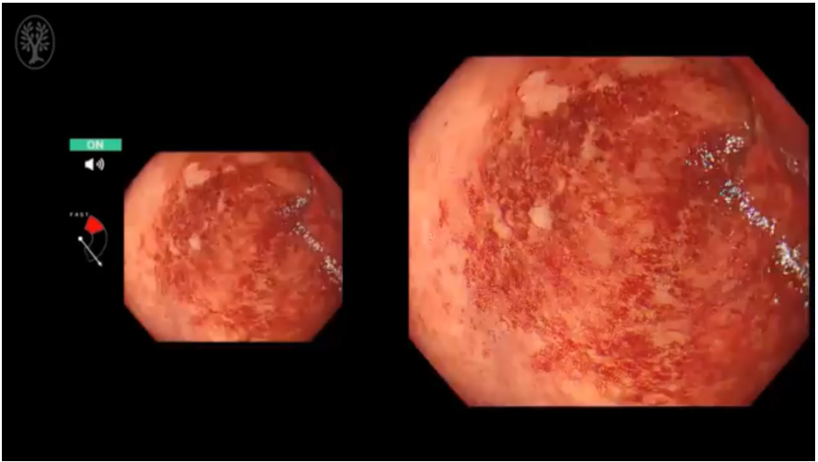


OF MEDICINE  
Y OF THESSALY

Ikematsu, et al; DEN 2022—Yoshida, et al; Dig Dis Sci 2020

FACULTY OF MEDICINE  
UNIVERSITY OF THESSALY

## AI & ΙΦΝΕ: Νεοπλασία



Maeda, et al; Endoscopy 2021

# Endocytoscopy

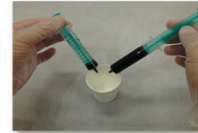
- Υψηλή μεγέθυνση
- CV + MB
- Ενεργότητα & Risk of relapse UC
- Επιτήρηση?
- 44f, 24γ UC, pancolitis—5mm στο ορθό : Ca



**Fourth generation (2015)**  
 Integrated-type 1 lens  
 9.7mm outer diameter  
 500x zoom [900x]



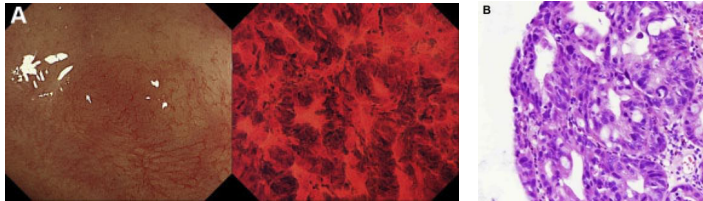
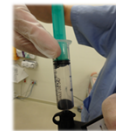
## CM Double Staining



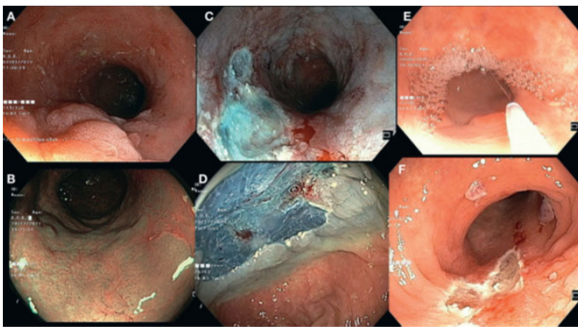
1mL Methylene Blue  
 +  
 10mL Crystal Violet  
 =  
 21mL CM mixed solution

## CM Double Staining

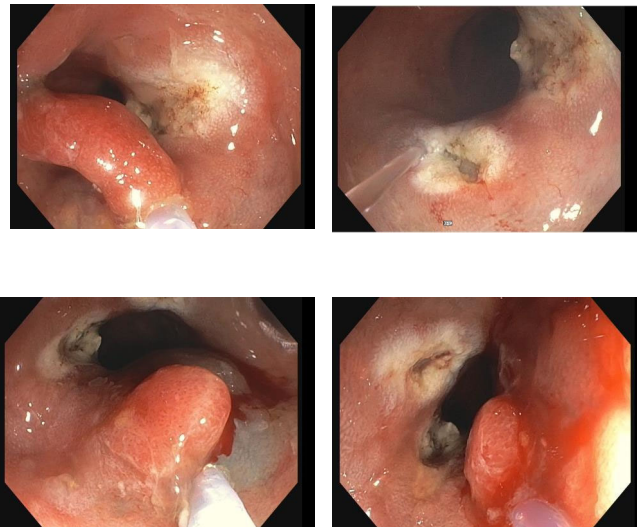
1mL CM mixed solution  
 +  
 9mL air



Ueda, et al; Medicine (Baltimore) 2018 – Fukunaga, et al; Gastroenterology 2019

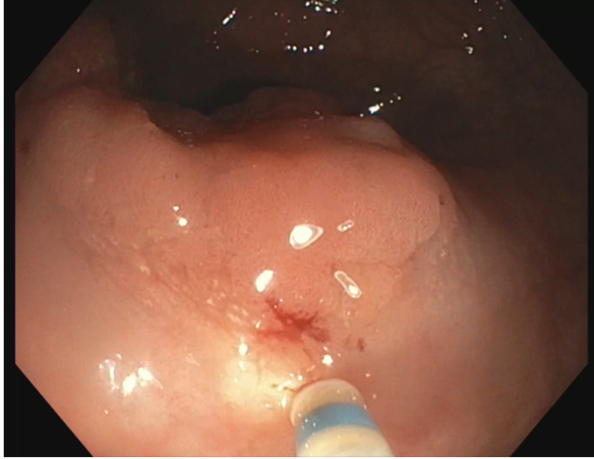


Pal, et al; IntechOpen 2022





# ESD



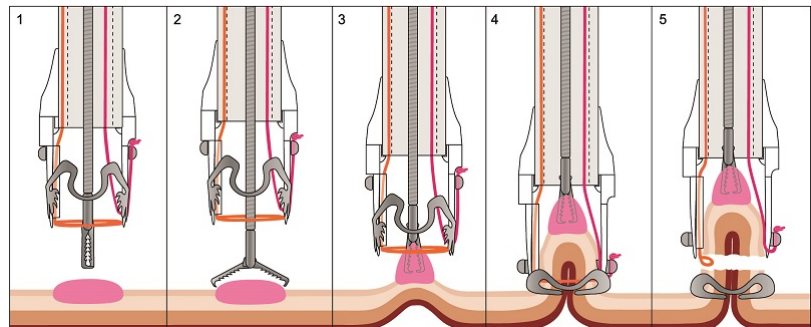
Study	Number of cases	Size of the lesions, mm, median (range) or mean±SD	Submucosal fibrosis	ESD time, minutes, median (range) or mean±SD	En bloc resection	R0 resection	Delayed bleeding	Perforation
Iacopini et al. (2015) <sup>32</sup>	10	15 (10-20)	90%	63 (45-130)	80%	80%	10% (1/10)	0
Suzuki et al. (2017) <sup>40</sup>	32	33 (12-73)	97%	87 (6-290)	97%	79%	3.1% (1/32)	0
Kinoshita et al. (2018) <sup>27</sup>	25	21.6±12.8	100%	71.7±53.7	100%	76%	0	4% (1/25)
Yang et al. (2019) <sup>33</sup>	15	23 (12-48)	66.7%	61 (12-160)	93.3%	80%	0	0

ESD, endoscopic submucosal dissection; SD, standard deviation.

Yang DH, et al. Clin Endosc 2019

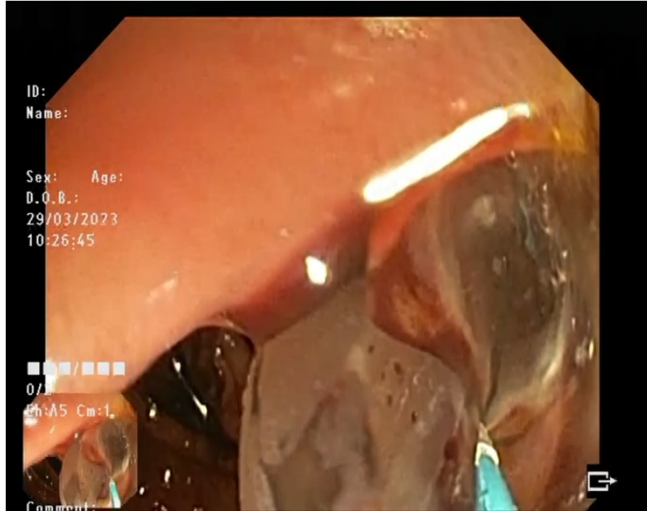


# Endoscopic Full Thickness Resection





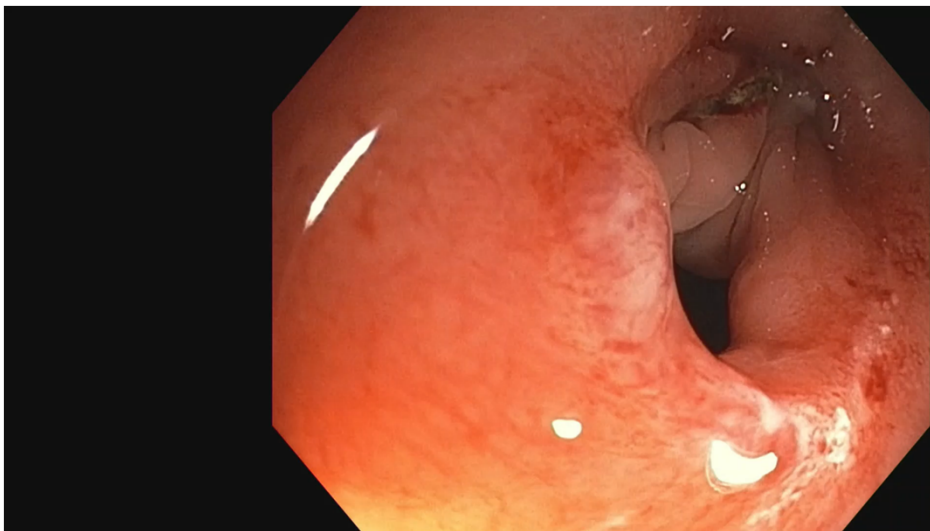
# Endoscopic Balloon Dilatation – Crohn's



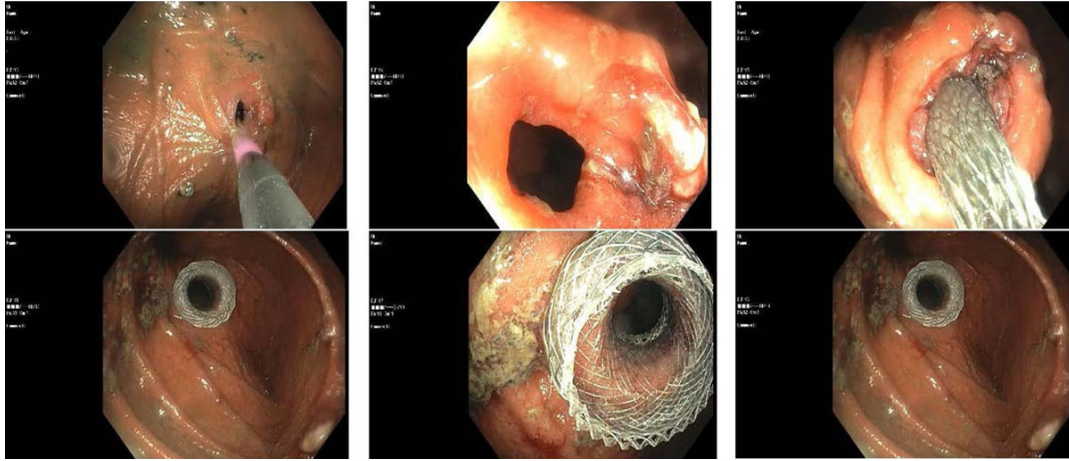
⏮ ⏪ ⏩ ⏭ ⏸ ⏹



# Est\_video



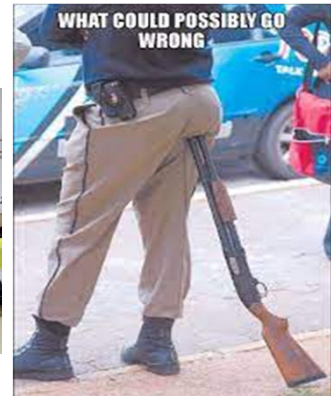
⏮ ⏪ ⏩ ⏭ ⏸ ⏹




Colby, et al; JPGN 2022



# Αποτελεσματικότητα-QoL (αξιοπρέπεια)- Ασφάλεια



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ 

ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

ΕΤΟΣ **Ημέρες Παθολογίας 2023**  
"Αιχμάλωτα στην Κλινική Παθολογία"

ΧΟΡΗΓΟΥΝΤΑΙ

**21<sup>ο</sup>** Πανελλήνιο  
Συνέδριο

**Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών  
Νόσων του Εντέρου**

ΕΘΙΟΠΩΝΕ  
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΜΕΛΕΤΗΣ  
ΙΔΙΟΠΑΘΩΝ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ  
ΝΟΣΩΝ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

**25-28**  
Μαΐου **2023**

**ΒΟΛΟΣ**

[www.ifne2023.gr](http://www.ifne2023.gr)  
**#IFNE2023**

**SAVE  
THE  
DATE**

Ο Πρόεδρος του Διοικητικού Συμβουλίου  
**Γεώργιος Μπάμιας**  
Καθηγητής Γαστρεντερολογίας,  
Ιατρική Σχολή, Εθνικό & Καποδιστριακό  
Πανεπιστήμιο Αθηνών

Ο Πρόεδρος της Οργανωτικής Επιτροπής  
**Καψωριτάκης Ανδρέας**  
Καθηγητής Παθολογίας - Γαστρεντερολογίας,  
Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας,  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

ΕΥΧΑΡΙΣΤΟ