

# Postępy w diagnostyce i leczeniu nieswoistych chorób zapalnych jelit, na podstawie sesji plakatowych Digestive Disease Week (DDW) 2012, San Diego, California, USA

Rafał Filip<sup>1</sup>, Jacek Huk<sup>2</sup>, Paulina Świeboda<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Zakład Endoskopowych Badań Klinicznych, Instytut Medycyny Wsi, Lublin

<sup>2</sup> Wydział Lekarski, Uniwersytet Rzeszowski, Rzeszów

<sup>3</sup> Wydział Biologii, Uniwersytet w Lund, Szwecja

Filip R, Huk J, Świeboda P. Postępy w diagnostyce i leczeniu nieswoistych chorób zapalnych jelit, na podstawie sesji plakatowych Digestive Disease Week (DDW) 2012, San Diego, California, USA. Med Og Nauk Zdr. 2012; 18(4): 453-456.

## Streszczenie:

Digestive Disease Week (DDW) jest uważany za największe spotkanie akademików, naukowców oraz lekarzy praktykujących w dziedzinie gastroenterologii. Każdego roku DDW przyciąga przynajmniej 15 tysięcy uczestników z całego świata, głównie dzięki unikalnej możliwości poznania najnowszych osiągnięć w zakresie leczenia i profilaktyki, a także diagnostyki chorób przewodu pokarmowego. W niniejszym opracowaniu przedstawiono subiektywne podsumowanie najistotniejszych, z punktu widzenia autorów, osiągnięć i nowości w zakresie diagnostyki oraz leczenia zapalnych chorób jelit (*Inflammatory Bowel Disease* IBD) prezentowanych w ramach sesji plakatowych na DDW 2012 w San Diego, California, USA.

## Słowa kluczowe

IBD, postępy, gastroenterologia

## WPROWADZENIE

W maju 2012 roku odbył się kolejny Kongres *Digestive Disease Week* (DDW). Miejscem spotkań kilkunastu tysięcy lekarzy i pielęgniarek zainteresowanych tematyką schorzeń przewodu pokarmowego było centrum kongresowe w San Diego w Kalifornii. DDW 2012 był wspólnym przedsięwzięciem *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD), *American Gastroenterological Society* (AGA), *American Society for Gastrointestinal Endoscopy* (ASGE) oraz *American Society for Surgery of the Alimentary Tract* (SSAT). Poniżej przedstawiono subiektywne podsumowanie najistotniejszych, z punktu widzenia autorów, osiągnięć i nowości w zakresie diagnostyki oraz leczenia zapalnych chorób jelit (*Inflammatory Bowel Disease* IBD) prezentowanych w ramach sesji plakatowych.

## DIAGNOSTYKA W IBD

Nieswoiste choroby zapalne jelit są dużym wyzwaniem dla klinicysty, a naturalna historia ich przebiegu obejmuje okresy remisji i zaostrzeń. Obserwacje z ostatnich lat wskazują, że największe znaczenie dla poprawy rokowania oraz uniknięcia konieczności leczenia operacyjnego ma gojenie się zmian śluzówkowych (remisja „endoskopowa”). Badanie endoskopowe jelita jest procedurą inwazyjną, dlatego też istnieje potrzeba wyodrębnienia oraz walidacji klinicznej prostych i tanich markerów określających stan błony śluzowej jelita w przebiegu IBD.

- **Laktoferyna.** Wiarygodna ocena stanu zapalnego w IBD wciąż jest dużym problemem z uwagi na brak wystarczająco czułych i swoistych markerów nasilenia procesu zapalnego toczącego się w jelicie. Jednym z obiecujących markerów, znanym już od kilkudziesięciu lat, który jednak dotychczas nie znalazł uznania u klinicystów, jest laktoferyna. Laktoferyna jest białkiem o masie cząsteczkowej około 80 kDa, należącym do grupy transweryn, białek mających powinowactwo do jonów żelaza. Laktoferyna może być wydzielana przez granulocyty obojętnochłonne. Jej niewątpliwą zaletą jest duża stabilność w materiale biologicznym oraz łatwość pozyskiwania materiału biologicznego (np. kał.) do jej oznaczania. Langhorst i współ., przeprowadzając badanie na grupie 85 pacjentów z *colitis ulcerosa* (CU), stwierdzili, że laktoferyna jest wiarygodnym biomarkerem stanu zapalnego jelita, użytecznym zarówno do identyfikacji aktywnej postaci CU, jak również pomocnym w identyfikacji pacjentów uzyskujących remisję. Badanie przeprowadzono na próbie 85 kobiet i mężczyzn w wieku od 20 do 75 lat [1].
- **Przeciwciała anty-glikan.** Naturalna historia przebiegu choroby Crohna (CD) może być bardzo zróżnicowana u poszczególnych pacjentów, a wczesne podjęcie „agresywnej” strategii leczenia może być bardzo korzystne z uwagi na możliwość uniknięcia lub opóźnienia wystąpienia ciężkich powikłań. Dlatego też bardzo istotne jest wyodrębnienie pacjentów z potencjalnie ciężkim przebiegiem CD, zanim jeszcze dojdzie u nich do zwężeń czy przetok. Fragmenty glikozydowe („glikany”) dominują na powierzchni komórek, między innymi erytrocytów oraz komórek układu odpornościowego, indukując wytwarzanie przeciwciał wszystkich klas (IgG, IgM, IgA oraz IgE) [2]. Paul i współ. wykazali, że istnieje silna zależność pomiędzy ciężkim przebiegiem CD a poziomem przeciwciał anty-glikan w su-

rowicy, a ich wartość predykcyjną oceniono na blisko 80%. Autorzy sugerują, że warto rozważyć ocenę tych przeciwciał u pacjentów z CD na wczesnym etapie rozwoju choroby w celu optymalnego wyboru sposobu leczenia [3]. Inni autorzy (Monusef i współ.) przedstawili wyniki badania, w którym wykazali, że przeciwciała anty-glikan w klasie IgA (*anti-glycans type IgA ACCA*) mogą być dobrym markerem steroidozależności, zarówno w przebiegu choroby Cohna, jak i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego [4].

- **Agalaktozyłowa frakcja IgG.** Testy w kierunku agalaktozyłowej frakcji IgG (Lectin-EIA). Shinzaki i współ. już w 2008 roku wykazali, że agalaktozyłowa frakcja fruktozylowanych oligosacharydów IgG, jest zwiększona u chorych z nieswoistymi zapalnymi chorobami jelit [5]. Ograniczeniem metody ich oznaczania była konieczność zastosowania wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) w celu rozdzielenia oligosacharydów IgG. Obecnie autorzy przedstawili nowatorski, prosty i tani sposób oznaczania IgG oligosacharydów za pomocą metody lectin-EIA (lectin-enzyme-linked immunosorbent assay). Wg autorów pracy, marker ten może znaleźć zastosowanie praktyczne we wczesnej diagnostyce IBD, zwłaszcza u chorych z chorobą Crohna [6].
- **Stężenie hemoglobiny nieutlenowanej w błonie śluzowej odbytnicy.** Ciekawą koncepcję wczesnej detekcji zaostrzenia choroby Crohna przedstawili Reguero i współ. U 54 pacjentów z chorobą Crohna autorzy pobrali materiał biopsyjny z makroskopowo prawidłowej błony śluzowej odbytnicy, a następnie oznaczyli spektroskopowo (*4D Elastic Light Scattering Spectroscopy, 4D-ELF*) stężenie hemoglobiny utlenowanej i nieutlenowanej w pobranym bioptacie. Metoda 4D-ELF pozwala na bardzo czułe i precyzyjne oznaczenie stężenia hemoglobiny utlenowanej i nieutlenowanej obecnej w naczyniach włosowatych fragmentów tkanek do 4 godzin od ich pobrania. U chorych z aktywną postacią choroby stężenie hemoglobiny utlenowanej jest istotnie zmniejszone, natomiast poziom hemoglobiny nieutlenowanej pozostaje na podobnym poziomie zarówno u chorych z aktywną, jak i nieaktywną (w remisji) postacią choroby Crohna. Wg autorów pracy, oznaczanie utlenowanej hemoglobiny za pomocą metody 4D-ELF w bioptacie błony śluzowej odbytnicy jest pomocne we wczesnej detekcji zaostrzenia w chorobie Crohna zarówno w jelicie grubym, jak i w cienkim, jak również może być użytecznym markerem odpowiedzi na leczenie [7].
- **Dysbioza.** W etiologii choroby Crohna bierze się pod uwagę zaburzenia w zakresie składu fizjologicznej flory bakteryjnej jelit (dysbiozę), np. zmniejszenie ilości *Faecalibacterium prausnitzii* and *Bacteroidetes* w kale. Heidin i współ. analizowali skład flory bakteryjnej z użyciem ilościowych metod PCR u chorych z CD oraz ich zdrowe rodzeństwo. Badanie wykazało, że zarówno u chorych, jak i u ich zdrowego rodzeństwa występują podobne zmiany w zakresie składu mikroflory bakteryjnej, przede wszystkim istotne zmniejszenie ilości *Faecalibacterium prausnitzii* oraz *Roseburia* spp. Stwierdzone zależności były bardziej zaznaczone u rodzeństwa z prawidłowym poziomem kalprotektyny, co sugeruje, że stwierdzone zmiany nie były zależne od występowania zmian zapalnych w jelicie. Autorzy sugerują, iż dysbioza w jelicie może być

uważana za marker ryzyka wystąpienia choroby Crohna w przyszłości [8].

- **Przeciwciała przeciwko IFX.** Negatywnym efektem zastosowania infliksimabu (IFX) w leczeniu IBD może być wystąpienie wstrząsu anafilaktycznego lub ostrego odczynu poinfuzyjnego, jak również reakcji nadwrażliwości typu późnego, co związane jest z możliwością tworzenia przeciwciał. Ponadto, tworzenie przeciwciał przeciwko IFX (*antibodies to infliximab, ATIs*) jest czynnikiem wyraźnie zmniejszającym skuteczność leczenia za pomocą IFX, na przykład u chorych z chorobą Crohna. Konwencjonalne metody pomiaru poziomu ATIs są zawodne, głównie z powodu dużego odsetka wyników fałszywie ujemnych, co spowodowane jest przede wszystkim wiązaniem ATIs przez krążący w surowicy krwi wolny IFX. Badacze japońscy (Imaeda i współ.) przedstawili wyniki badania z użyciem opracowanej przez nich nowej metody oznaczania ATIs, która umożliwia oznaczanie ATIs u chorych będących w trakcie terapii IFX. Na próbie 58 pacjentów z chorobą Crohna leczonych IFX jednoznacznie wykazali, że nowa metoda oznaczania przeciwciał zdecydowanie przewyższa czułością metody tradycyjne, a ponadto pomiar poziomu ATIs może być dokonywany również w trakcie leczenia IFX. Autorzy sugerują, że nowa metoda może w przyszłości stać się użytecznym narzędziem przy podejmowaniu decyzji odnośnie do ustalania strategii leczenia, zwłaszcza w przypadku tych pacjentów z chorobą Crohna, u których odpowiedź na zastosowania IFX jest niezadowolająca [9].
- **Diagnostyka endoskopowa IBD.** Prawidłowe rozpoznanie i różnicowanie nieswoistych chorób zapalnych jest bardzo istotne z powodu odmiennego przebiegu klinicznego, rokowania oraz istotnych różnic w ich leczeniu. Pomimo coraz wyraźniejszego postępu w zakresie metod immunologicznych, wciąż ostateczne rozpoznanie opiera się na badaniu endoskopowym w połączeniu z weryfikacją histopatologiczną obserwowanych zmian. Bessissow i współ. wykazali, że obecność nabłonkowego nacieku złożonego z neutrofilii i plazmacytów poprzedza zaostrzenie CU u pacjentów z całkowitą remisją endoskopową. Jest to wniosek o potencjalnie dużym znaczeniu praktycznym, ponieważ wskazuje na konieczność pobierania materiału do badania histopatologicznego nawet w przypadku całkowitego braku zmian makroskopowych w jelicie u pacjentów z CU [10]. Podobne wyniki uzyskali Feagins i współ., którzy wykazali, że u pacjentów z CU, będących w trakcie klinicznej i endoskopowej remisji, obecność nacieku neutrofilo-plazmacytowego w śluzówce jelita wskazuje na możliwość wystąpienia zaostrzenia już w ciągu najbliższych 12 miesięcy. Natomiast brak nacieku, przy jednoczesnym niewystępowaniu zmian makroskopowych w jelicie, jest najlepszym predyktorem utrzymania remisji [11].

## LECZENIE IBD

Leczenie *colitis ulcerosa* oraz choroby Crohna jest wyzwaniem dla klinicysty z uwagi na bardzo różny przebieg tych schorzeń u poszczególnych pacjentów, a także z powodu faktu, że obecnie stosowane metody leczenia nie zapewniają zadowalającej skuteczności w utrzymywaniu długoter-

minowych okresów remisji i zapobieganiu nawrotom, jak również obserwowanych licznych działań niepożądanych po zastosowaniu obecnie dostępnych leków. Dlatego też wciąż prowadzone są badania mające na celu wprowadzenie na rynek nowych skuteczniejszych i bezpieczniejszych substancji leczniczych, jak również optymalizację leczenia lekami uważanymi obecnie za „standardowe”, jak np. glukokortykosteroidy, pochodne 5-ASA czy leki immunosupresyjne.

- **Adrenomodulina.** Adrenomodulina (AM) jest biologicznie aktywnym peptydem wyodrębnionym z ludzkiego guza chromochłonnego (pheochromocytoma) o silnych właściwościach przeciwzapalnych. Badacze japońscy (Ashizuka i wsp.) przedstawili po raz pierwszy wyniki badania klinicznego, w którym AM podawano dożylnie 6 pacjentom z aktywnym WZJG przez okres 14 dni. Wyniki badania były bardzo obiecujące, z uwagi na fakt, że u 4 chorych współczynnik DAI (*Disease Activity Index*) obniżył się o 4 w stosunku do wartości wyjściowych, również w badaniu endoskopowym zaobserwowano pozytywne zmiany w zakresie zmian śluzówkowych. Ponadto, u 4 z 6 pacjentów remisja choroby utrzymywała się przez 12 miesięcy od zakończenia podawania AM [12].
- **Ustekinumab.** Spośród dostępnych leków biologicznych obecnie w praktyce gastroenterologicznej najczęściej stosowane są przeciwciała przeciw czynnikowi martwicy nowotworów  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ): infliksymab, adalimumab oraz certolizumab. Ich skuteczność potwierdzono przede wszystkim w podtrzymywaniu remisji u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Ustekinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1k, które wiąże podjednostkę białkową p40 dwóch prozapalnych cytokin – interleukiny 12 (IL-12) oraz interleukiny 23 (IL-23), co uniemożliwia zwiążanie IL-12 i IL-23 ich białkowym receptorem znajdującym się na powierzchni komórek układu odpornościowego: IL-12R $\beta$ 1 [13]. Ginard i wsp. zastosowali Ustekinumab u pacjentów z chorobą Crohna, u których wcześniejsze leczenie co najmniej dwoma innymi lekami biologicznymi oraz immunosupresyjnymi nie było skuteczne. Do badania włączono 33 pacjentów głównie z chorobą zlokalizowaną w odcinku krętniczko-kątnicznym, bez obecnych przetok i zwężeń. Skuteczność oceniano między innymi w oparciu o współczynnik Harvey-Bradshaw (HBI). Wyniki badania wykazały, że Ustekinumab może być interesującą alternatywą dla tych pacjentów z chorobą Crohna, u których dotychczasowe, dobrze prowadzone leczenie lekami biologicznymi, skończyło się niepowodzeniem [14].
- **Przeszczep flory bakteryjnej jelita.** Obserwacje kliniczne wskazują, że w patogenezie choroby Crohna istotną rolę odgrywa dysbioza jelita, a istotną rolę w wyzwalaniu reakcji zapalnej przypisuje się konkretnym patogenom jelitowym [15]. Przeszczepianie flory bakteryjnej jelit jest zabiegiem polegającym na wprowadzaniu zawiesiny stolca pobranego od zdrowego dawcy do jelita osoby chorej. Pomimo kontrowersji jakie wzbudza, metoda ta z dobrym skutkiem została zastosowana u pacjentów z nawracającymi infekcjami *Clostridium difficile* [16]. Vermiere i wsp. przedstawili wyniki pilotażowego badania klinicznego, w którym najprawdopodobniej po raz pierwszy przeszczep flory bakteryjnej przeprowadzono u 4 chorych z chorobą Crohna. Oceniając skuteczność terapii klinicznie i endoskopowo, a także za pomocą współczynnika CDAI (*Crohns Disease Activity Index*) i CRP, po 8 tygodniach od przeszczepu, autorzy nie odnotowali żadnych istotnych korzyści dla pacjentów. Ponadto analiza składu bakteryjnego wykazała, że u wszystkich biorców przeszczepu skład flory bakteryjnej po 8 tygodniach od przeprowadzenia zabiegu powrócił do stanu wyjściowego [17].
- **Pochodne 5-ASA.** Pochodne kwasu 5-amino salicylowego (5-ASA) od wielu lat są jedną z najważniejszych grup leków stosowanych w leczeniu IBD. Pochodne 5-ASA dają efekt przeciwzapalny, między innymi poprzez hamowanie syntezy prostaglandyny PGE<sub>2</sub>, prostacykliny PGI<sub>2</sub>, tromboksanu A<sub>2</sub> oraz leukotrienu B<sub>4</sub>. Preparaty mesalazyny są obecnie jednymi z najpopularniejszych pochodnych 5-ASA, konfekcjonowanymi zarówno w postaci tabletek i proszków podawanych doustnie, jak i czopków i roztworów do podawania miejscowego (doodbytniczo). Suzuki i wsp. wykazali, że mesalazyna (Pentasa) podawana łącznie w postaci doustnej oraz miejscowej (wlewki doodbytniczej) jest optymalną terapią z punktu widzenia remisji endoskopowej w łagodnej i średnio ciężkiej postaci CU, niezależnie od rozległości zmian zapalnych w jelicie grubym stwierdzanych w poprzedzającym rozpoczęcie leczenia badaniu endoskopowym [18].
- **Preparat z czarnej jagody (*Vaccinium myrtillus*).** Leczenie dietetyczne czy suplementy diety oparte na naturalnych składnikach są interesującą opcją dla chorych z IBD z uwagi na ograniczoną skuteczność oraz obserwowane liczne działania niepożądane po zastosowaniu „klasycznych” leków. Wykazano, że antocyjany, których źródłem są niektóre owoce i warzywa, wywierają istotny efekt przeciwzapalny i antyoksydacyjny. Biederman i wsp. przedstawili interesujące wyniki otwartego badania klinicznego, w którym u 13 chorych ze średnio ciężkim *colitis ulcerosa* (CAI od 4 – 8) podawano preparat czarnej jagody (*Vaccinium myrtillus*) bogatej w antocyjany. Po 6 tygodniach leczenia u 90,9% chorych zaobserwowano pozytywną odpowiedź na leczenie (spadek współ. CAI  $\geq 3$  pkt.), natomiast 63,4% pacjentów uzyskało remisję. Pozytywne efekty terapii zostały potwierdzone w badaniu endoskopowym z oceną histopatologiczną [19].
- **Ekstrakt z zielonej herbaty.** Pozytywne skutki zdrowotne systematycznego picia zielonej herbaty w Chinach są doceniane od co najmniej kilkuset lat. Jednak od kilkunastu zaledwie lat wiadomo, że efekty te w głównej mierze powinny być przypisane zawartym w zielonej herbacie polifenolom. Badania naukowe wykazały, że oprócz silnych właściwości przeciwutleniających, polifenole wykazują również zdolność do hamowania reakcji zapalnej między innymi poprzez inaktywowanie czynnika jądrowego  $\kappa$ B (*nuclear factor- $\kappa$ B*, NF- $\kappa$ B) [20]. Pomimo że zastosowanie polifenoli w leczeniu IBD nie jest pomysłem nowym [21], Dryden i wsp. najprawdopodobniej po raz pierwszy zastosowali do leczenia chorych z IBD ekstrakt z zielonej herbaty bogaty w polifenole ((-)-*epigallocatechin-3-gallate*, EGCG) podawany doustnie w postaci kapsułek (Polyphenon E®). Do badania kwalifikowano osoby z zaostrzeniem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, jako kryterium włączenia do badania przyjęto wartość współczynnika

UCDAI (UC Disease Activity Index) mieszczącą się pomiędzy 3 a 10. 62,5% chorych pozytywnie odpowiedziało na właściwe leczenie, z czego około 50% uzyskało remisję. Korzystne wyniki terapii zostały potwierdzone wynikami badania endoskopowego. Ważnym aspektem leczenia za pomocą preparatu Polyphenon E® było bezpieczeństwo terapii, tj. u żadnego z pacjentów nie zaobserwowano działań ubocznych związanych ze stosowanym leczeniem [22].

## PIŚMIENICTWO

- Jost Langhorst, Andreas Rueffer, Marcus Baecker, Gustav J. Dobos, James H. Boone. Lactoferrin Level Is an Indicator of Mucosal Healing in Patients With Ulcerative Colitis: a Prospective 12-Month Monitoring Study, Mo1667- 2012 AGA, <http://ddw.scientificposters.com/epsabstract>
- Rieder F, Schleider S, Wolf A, Dirmeier A, Strauch U, Obermeier F, Lopez R, Spector L, Fire E, Yarden J, Rogler G, Dotan N, Klebl F.. Serum anti-glycan antibodies predict complicated Crohn's disease behavior: a cohort study. *Inflam Bowel Dis.* 2010; 8: 1367-75.
- Stephane Paul, Freddy Mounsef, Lea Clavel, Emilie Presles, Emilie Del Tedesco, Christian Genin, Jean Marc Phelip, Xavier Roblin. Important Role of Anti-Glycan in the Predictiveness of a Poor Outcome in Crohn's Disease, Mo1675-2012AGA, <http://ddw.scientificposters.com/epsabstract>
- Freddy Mounsef, Stephane Paul, Leslie Rinaldi, Emilie Presles, Emilie Del Tedesco, Jean Marc Phelip, Xavier Coulaud, Christian Genin, Xavier Roblin. Antiglycan Antibodies Are Associated With Steroid Dependence in IBD. Sa2036-2012 AGA, <http://ddw.scientificposters.com/epsabstract.cfm?id=1>
- Shinzaki S, Iijima H, Nakagawa T, Egawa S, Nakajima S, Ishii S, Irie T, Kakiuchi Y, Nishida T, Yasumaru M, Kanto T, Tsujii M, Tsuji S, Mizushima T, Yoshihara H, Kondo A, Miyoshi E, Hayashi N. IgG oligosaccharide alterations are a novel diagnostic marker for disease activity and the clinical course of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103: 1173-81.
- Shinichiro Shinzaki, Hideki Iijima, Norika Tatsunaka, Taku Kobayashi, Takahiro Inoue, Masahiko Tsujii, Scott E. Plevy, Tetsuo Takehara, Eiji Miyoshi. Lectin-Based Immunoassay for Aberrant IgG Glycosylation As the Biomarker for Crohn's Disease, Mo1684-2012 AGA, <http://ddw.scientificposters.com/epsabstract>
- Miguel Regueiro, Jana G. Hashash, David G. Binion, Rajan K. Bista, Kevin D. Staton, Douglas J. Hartman, Marc Schwartz, Leonard Baidoo, Randall Brand, Yang Liu. A Novel Technique for Assessment of Crohn's Disease Activity: Measurement of Rectal Tissue Hemoglobin Content by 4d Elastic Light Scattering Spectroscopy, Mo1686-2012 AGA, <http://ddw.scientificposters.com/epsabstract>
- Charlotte Hedin, Petra Louis, Freda Farquharson, Sara McCartney, Andrew J. Stagg, James O. Lindsay, Kevin Whelan. Microbial Markers of Risk: Aspects of the Crohn's Disease Dysbiosis Are Shared by Unaffected Siblings, Mo1734-2012 AGA, <http://ddw.scientificposters.com/epsabstract>
- Hirotsugu Imaeda, Akira Andoh, Hiromitsu Ban, Shigeki Bamba, Masaya Sasaki, Tomoyuki Tsujikawa, Yoshihide Fujiyama. The New Immunoassay for the Accurate Determination of Antibodies to Infliximab, and Relationship Between Its Serum Level and Inflammatory Values in Crohn's Disease. Sa1882- 2012 AGA, <http://ddw.scientificposters.com/epsabstract>
- Talat Bessissow, Bart Lemmens, Marc Ferrante, Raf Bisschops, Karel Geboes, Gert A. Van Assche, Severine Vermeire, Paul J. Rutgeerts, Gert De Hertogh. Prognostic Value of Serologic and Histologic Markers on Long-Term Outcomes in Ulcerative Colitis Patients With Mucosal Healing, Mo-1665- 2012 AGA, <http://ddw.scientificposters.com/epsabstract>
- Linda A. Feagins, Shelby D. Melton, Ramiz Iqbal, Kerry B. Dunbar, Stuart J. Spechler. Clinical Implications of Endoscopic and Histological Signs of Active Colitis in Patients With Ulcerative Colitis in Clinical Remission, Mo-1672- 2012 AGA, <http://ddw.scientificposters.com/epsabstract>
- Shinya Ashizuka, Haruhiko Inatsu, Toshihiro Kita, Kazuo Kitamura. The First Clinical Pilot Study of Adrenomedullin Therapy in Refractory Ulcerative Colitis: the Initial Six Cases, Sa1985-2012 AGA, <http://ddw.scientificposters.com/epsabstract>
- Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, Scherl E, Fleisher MR, K. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2008; 135: 1130-41.
- Daniel Ginard, Sam Khorrami, Ignacio Marin-Jimenez, Maria Chaparro, Mariam Aguas, Fernando Muñoz, Javier Martinez-Gonzalez, Jose Luis Cabriada, Valle Garcia-Sánchez, Albert Villoria, Francesc Casellas, Andreu Sanso, Joan Riera, Daniel Hervias, S. García, Esther García, Javier P. Gisbert. Effectiveness and Safety of Ustekinumab As Rescue Therapy in Multi-Drug Resistant Crohn's Disease. Sa 1903-2012 AGA, <http://ddw.scientificposters.com/epsabstract>
- Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 2008; 134: 577-94.
- Mattila E., Uusitalo-Seppala R., Wuorela M i wsp.: Fecal transplantation through colonoscopy is effective therapy for recurrent Clostridium difficile infection. *Gastroenterology,* 2012; 142: 490-496.
- Severine Vermeire, Marie Joossens, Kristin Verbeke, Falk Hildebrand, Kathleen Machiels, Karolien Van den Broeck, Gert Van Assche, Paul J. Rutgeerts, Jeroen Raes. Pilot Study on the Safety and Efficacy of Faecal Microbiota Transplantation in Refractory Crohn's Disease. Sa1922-2012 AGA, <http://ddw.scientificposters.com/epsabstract>
- Yasuo Suzuki, Soetsu Inou, Kan Uchiyama, Masahisa Kato, Keigo Matsuo, Tomoo Nakagawa, Kazuki Kato, Hiroshi Kishikawa, Norio Kimura. Segmental Endoscopic Evaluation of Combined Oral and Topical Mesalazine (Pentasa&#174;) in Patients With Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis. Mo1670-2012 AGA, <http://ddw.scientificposters.com/epsabstract>
- Luc Biedermann, Jessica Mwinyi, Michael Scharl, Pascal Frei, Jonas Zeitz, Gerd A. Kullak-Ublick, Stephan R. Vavricka, Gerhard E. Krammer, Michael Fried, Achim Weber, Hans-Ulrich Humpf, Simone Peschke, Alexander Jetter, Gerhard Rogler. Bilberry Ingestion Improves Disease Activity in Mild to Moderate Ulcerative Colitis – an Open Pilot Study. Sa1886 — 2012 AGA. <http://ddw.scientificposters.com/epsabstract>
- Xiuzhen Han, Tao Shen, Hongxiang Lou. Dietary Polyphenols and Their Biological Significance. *Int J Mol Sci.* 2007; 8: 950-988.
- Haim Shapiro, Pierre Singer, Zamir Halpern, and Rafael Bruck. Polyphenols in the treatment of inflammatory bowel disease and acute pancreatitis. *Gut* 2007; 56: 426–435.
- Gerald W. Dryden, Allan P. Lam, Karen Beatty, Craig J. McClain. A Phase Iia, Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Trial of Green Tea Polyphenol Rich Extract (Polyphenon E&#174;) in Mild to Moderately Active Ulcerative Colitis. Su2086-AGA 2012, <http://ddw.scientificposters.com/epsabstract>