

Gastroenterologie

Wien klin Mag 2016 · 19:136–140
DOI 10.1007/s00740-016-0124-3
Online publiziert: 11. Juli 2016
© Der/die Autor(en) 2016. Dieser Artikel ist
eine Open-Access-Publikation.



Timon E. Adolph · Herbert Tilg

Department für Innere Medizin I, Gastroenterologie, Endokrinologie & Stoffwechselerkrankungen,
Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

Update zu chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Neues zur Pathogenese und Therapie bei CED

Einleitung

Die weltweite Inzidenz von MC und CU mit jeweils 5-24/100.000 Personen pro Jahr stieg zuletzt besonders in den asiatischen Ländern dramatisch an [1]. Dieser Trend scheint sich in Österreich ebenfalls abzuzeichnen [2]. Gründe für diesen Wandel sind vermutlich in Umweltfaktoren (z. B. Hygiene, Ernährung) und nicht in der Genetik zu suchen, da diese sich innerhalb von Jahren kaum verändert [3, 4]. Risikofaktoren für die Krankheitsentstehung wurden epidemiologisch gut untersucht, sind jedoch teilweise kontrovers. Als extrinsische Risikofaktoren zählen u. a. Appendektomie und Rauchen (beide nur für MC) sowie Medikamenteneinnahme (antibiotische Therapie im Kindesalter, NSAR, Isotretinoin) [5]. Zudem ist urbanes Wohnen (besonders in Industrienationen) und eine fettreiche Diät mit einem erhöhten Risiko für CED assoziiert. Ob bzw. wie diese Risikofaktoren zur Entstehung der Erkrankung beim Menschen beitragen, ist letztlich nicht geklärt.

Pathophysiologie chronischer Darmrentzündung

Die chronische Darmrentzündung ist eine komplexe, multifaktorielle Erkrankung, bei der es wichtig ist, zu verstehen, dass zwischen Patienten mit der gleichen Diagnose klinisch eine große interindividuelle Heterogenität existiert. Dies bedeutet, dass in der Krankheitsentstehung mancher Patienten vermutlich die Gene-

tik eine tragende Funktion übernimmt (z. B. bei familiärer Prädisposition), also vorwiegend genetische Defekte fehlgeleitete Entzündungsprozesse verursachen. Bei anderen Patienten hingegen ist es eher ein komplexes Zusammenspiel aus Umwelteinflüssen (z. B. Ernährung), die im genetisch prädisponierten Patienten eine Darmrentzündung verursachen (Abb. 1; [3]). In dieser Interaktion zwischen dem Immunsystem, der Mikrobiota und den Umwelteinflüssen scheint das Darmepithel, das mehr als nur eine Barrierefunktion übernimmt, eine wesentliche immunologische Funktion einzunehmen. Zum Beispiel kann das Darmepithel Bestandteile der Mikrobiota wahrnehmen und über Entzündungsmediatoren zu einer Immunantwort führen.

Genetik bei CED

Enorme Patientenkollektive (~75.000 Patienten) und technologische Neuerungen ermöglichten die hypothesenfreie Identifikation häufiger CED-assoziiierter genetischer Variationen durch genomweite Assoziationsstudien. Dabei wurden mehr als 200 genetische Varianten („single nucleotide polymorphisms“, SNPs) für MC und CU identifiziert, die mit Odds-Ratios zwischen 1,1 und 1,5 jeweils nur ein geringes Risiko zur Erkrankung vermitteln [6, 7]. Diese Studien trugen wesentlich zum Verständnis der genetischen Landschaft bei CED-Patienten bei und bildeten den Grundstein zelluläre Signalwege, die zuvor in der Pathogenese der chro-

nischen Darmrentzündung nicht berücksichtigt wurden, funktionell zu untersuchen.

Interessanterweise identifizierten Assoziationsstudien kaum genetische Variationen in oder um Genabschnitte von Entzündungsmediatoren, wie man es für eine entzündliche Erkrankung mit genetischer Komponente vermuten könnte. Vielmehr weisen diese Assoziationsstudien darauf hin, dass Signalkaskaden in Immunzellen durch genetische Variationen funktionell gestört sind, wodurch Entzündungsprozesse angetrieben werden. In diesem Zusammenhang seien Risikovarianten für *NOD2*, ein bakterieller Sensor des Immunsystems, *ATG16L1* (Adapterprotein für die Verdauung von intrazellulären Bestandteilen durch Autophagie) und Interleukin-23-Rezeptor-Signalling exemplarisch erwähnt [3, 7].

Es gilt jedoch zu berücksichtigen, dass der Großteil der Risikovarianten (~90 %) in nicht kodierenden Genabschnitten liegt, sodass zumeist unklar ist, ob bzw. wie die genetische Assoziation zum Risiko für die Erkrankung beiträgt [8]. Daher stellt die Aufklärung, wie eine genetische Assoziation mechanistisch zur Erkrankung führt, die Herausforderung der Grundlagenforschung dar, um aus dem biologischen Verständnis ursächliche Behandlungsstrategien zu entwickeln.

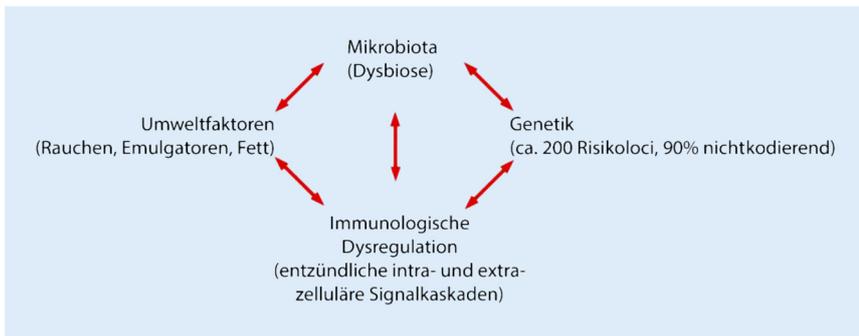


Abb. 1 ▲ Modell des komplexen, multifaktoriellen Zusammenspiels bei chronisch entzündlicher Darmerkrankung

Ernährung und Mikrobiota bei chronischer Darmentzündung

Trotz unseres rasch wachsenden Verständnisses für die genetische Grundlage von CED wurde deutlich, dass das genetische Risiko nur einen Bruchteil der Erkrankungen erklären kann [5]. Zudem weisen CED-Patienten asiatischer Abstammung nicht die starke *NOD2*-Assoziation der Kaukasier auf. Dies suggeriert, dass andere (nicht genetische) Faktoren einen großen Stellenwert in der Krankheitsentstehung haben. Umwelteinflüsse (z. B. Ernährung oder Medikamente) können direkt die Homöostase der Darmmukosa beeinflussen oder indirekt über eine veränderte Mikrobiota das intestinale Immunsystem modulieren. Die Mikrobiota, d. h. die Gesamtheit der Organismen in unserem Darm (Bakterien, Viren und Pilze), hat einen wesentlichen Einfluss auf die Ausreifung des intestinalen Immunsystems, hilft bei der Verdauung und schützt vor Infektionen [9].

Im Rahmen chronischer Darmentzündung ist die Mikrobiota im Vergleich zu gesunden Kontrollen verändert. Dies gilt nicht nur für die bakterielle Flora, sondern auch für Viren und Pilze [10–12]. Es ist jedoch ungeklärt, ob mikrobielle Veränderungen ursächlich (d. h. primär) oder sekundär (d. h. durch die Darmentzündung) entstehen. Was für einen Einfluss diese veränderte Mikrobiota (auch Dysbiose genannt) auf die Krankheitsentstehung hat, ist für den Menschen unklar. Es gibt jedoch Hinweise aus Tiermodellen, dass die Mikrobiota Darmentzündung moduliert. Denn Mäuse, die keimfrei, d. h. in steriler

Umgebung aufwachsen, sind vor Darm-entzündung geschützt [13]. Zudem erscheint in verschiedenen Mausmodellen eine entzündlich veränderte Mikrobiota die Erkrankung auf andere Tiere zu übertragen [14, 15]. Des Weiteren schützt ein bakterieller „Cocktail“, bestehend aus Clostridien Spezies der gesunden humanen Mikrobiota, im Tiermodell vor Darmentzündung [16]. Die Evidenz beim Menschen ist allerdings nach wie vor mäßig, und viele Studien mit Probiotika oder Stuhltransplantation zeigen bei CED-Patienten widersprüchliche Ergebnisse [17]. *E. coli Nissle* scheint jedoch einen Remissionserhalt gleichwertig wie Mesalazin in CU-Patienten zu erzielen [18].

Die Ernährung hat einen wesentlichen Einfluss auf die Zusammensetzung unserer Mikrobiota [19]. Es ist jedoch weitgehend unklar, ob bzw. wie westliche Ernährung (z. B. raffinierte Zucker, fettreich, faserarm) die chronische Darmentzündung beeinflusst. Tierexperimentell konnten Studien einen kausalen Zusammenhang zwischen Ernährung und Darmentzündung nachweisen, in der die Mikrobiota vermutlich eine wichtige Rolle spielt: Milchfettreiche Diät von Mäusen veränderte das Gallensäureprofil, was zur Expansion eines Pathobionten (*Bilophila wadsworthia*) führte und die Darmentzündung in einem Mausmodell verschlechterte, die durch Defizienz eines antiinflammatorischen Zytokins (IL-10) entstand [20]. Zudem können Emulgatoren (z. B. Karboxymethylzellulose), die heutzutage breiten Einsatz in der Lebensmittelindustrie finden, zur Darmentzündung in IL-10-defizienten Mäusen führen [21]. Diese tierexperimentel-

len Studien unterstützen das Konzept, dass ein genetisch anfälliges Individuum durch bestimmte Nahrungsbestandteile eine Darmentzündung entwickeln könnte. Ob Ähnliches auch für den Menschen zutrifft, ist jedoch nicht geklärt.

Diagnostische und therapeutische Konzepte bei CED

Die klinische Präsentation einer chronischen Darmentzündung variiert in ihrer Lokalisation und systemischen Ausbreitung. Sie beinhaltet meist (jedoch nicht immer) Durchfall und Bauchschmerzen. Diesbezüglich verweisen wir auf einen rezenten Übersichtsartikel [22]. Bei klinischem Verdacht ist der Goldstandard der CED-Diagnostik die Gastro- und Ileokoloskopie in Zusammenschau mit der Histologie. Zudem hilft die Magnetresonanztomographie (MR-Enterographie) entzündliche Läsionen und vor allem Stenosen im nicht eingesehenen Dünndarm zu identifizieren [22].

Bisher weitgehend unabhängig vom wachsenden Verständnis der zugrundeliegenden Mechanismen chronischer Darmentzündung belegen groß angelegte klinische Studien den Nutzen neuer Therapien für CED-Patienten. Das therapeutische Ziel ist es, den natürlichen Krankheitsverlauf zu stoppen und die Lebensqualität zu verbessern. Dies beinhaltet die klinische Remission, die mukosale Heilung sowie die Vermeidung von Komplikationen (Reduktion chirurgischer Eingriffe). Einen Überblick über die derzeitigen und zukünftigen Therapieoptionen ist in **Abb. 2** zusammengefasst.

Therapie bei Morbus Crohn

Induktion. Im Falle einer begrenzten Entzündungsaktivität, wie z. B. bei rein ileozökaler Lokalisation, findet lokales Steroid (Budesonid) und auch Mesalazin (4.5 g/Tag) gleichwertige Anwendung, auch wenn Mesalazin laut einigen internationalen Organisationen als nicht sehr wirksam angesehen wird. Bei Versagen dieser lokalen Therapieoptionen oder bei diffuser Entzündungsaktivität ist der Goldstandard zur Remissi-

onsinduktion das systemische Steroid (1 mg/kg Körpergewicht) mit stufenweiser Dosisreduktion nach klinischem Ansprechen. Die systemische Kortisontherapie muss zeitlich begrenzt werden (8–10 Wochen). Wenn kein klinisches Ansprechen unter diesen Maßnahmen erzielt wird (Steroidresistenz) oder bei einem neuerlichen Schub, finden Thiopruine und Anti-TNF-Antikörper (z. B. Infliximab, Adalimumab) breite Anwendung in der Induktion bei Patienten mit MC. In diesem Step-up-Therapieschema (▣ **Abb. 2**) stehen nun alternativ zur Anti-TNF-Therapie auch Integrinhibitoren (Vedolizumab) bei steroidrefraktärem Verlauf zur Verfügung [23]. Zur endoskopisch gesteuerten Therapieeskalation fehlen derzeit hinreichende Studien, d. h. die Step-up-Therapie richtet sich hauptsächlich nach der klinischen Präsentation bzw. den Beschwerden des Patienten.

Remissionserhalt. In unseren Breiten erhalten viele dieser Patienten unverändert eine Immunsuppression mit Thiopurinen (Azathioprin, 2,5 mg/kg Körpergewicht oder 6-Mercaptopurin, 1–1,5 mg/kg Körpergewicht). Die Anti-TNF-Therapie hat einen hohen Stellenwert für den Remissionserhalt bei kompliziertem Verlauf und/oder rezidivierenden Schüben. Bei schweren Formen erscheint eine Anti-TNF-Therapie zum Remissionserhalt in Kombination mit Azathioprin sinnvoll [24]. Dabei ist jedoch ein beträchtliches Infektionsrisiko zu berücksichtigen, weshalb ein Remissionserhalt mit Monotherapie (Azathioprin *oder* Anti-TNF) bevorzugt wird. Zunehmend finden Anti-TNF-Biosimilars den Weg in die Behandlung von CED-Patienten, nachdem die Patente für z. B. Remicade (Infliximab) abgelaufen sind. Eine Alternative stellt Vedolizumab dar [23]. Bei therapierefraktärem MC (TNF-Inhibitor-Resistenz) stellt die Remissionsinduktion und Erhaltung durch Interleukin-12/23-Blockade mit Ustekinumab zukünftig eine Alternative dar [25]. Keinen Stellenwert in der Remissionserhaltung von MC haben Steroide.

Wien klin Mag 2016 · 19:136–140 DOI 10.1007/s00740-016-0124-3
© Der/die Autor(en) 2016. Dieser Artikel ist eine Open-Access-Publikation.

T. E. Adolph · H. Tilg

Update zu chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Neues zur Pathogenese und Therapie bei CED

Zusammenfassung

Die Inzidenz chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (CED) wie Morbus Crohn (MC) und Colitis ulcerosa (CU) nimmt weltweit dramatisch zu. In der letzten Dekade haben genetische Studien die Komplexität der Erkrankung untermauert und potenzielle Signalwege identifiziert, die die Darmentzündung modulieren könnten. Wie ein genetisches Risiko im Menschen letztlich zur Erkrankung führt, ist jedoch kaum verstanden. Ein wesentlicher Faktor, der in diesem Zusammenhang vermutlich eine entscheidende Rolle spielt, ist die Flora des Darms (Mikrobiota). Unabhängig vom

Verständnis der Ursache einer chronischen Darmentzündung haben robuste klinische Studien mit entzündungsspezifischen Biologicals das Spektrum der Therapiemöglichkeiten von MC und CU wesentlich erweitert. Dieser Übersichtsartikel umfasst Neuerungen in der Pathogenese und des klinischen Managements von chronischen Darmentzündungen.

Schlüsselwörter

Extrinsische Risikofaktoren · Genetisches Risiko · Entzündliche Darmerkrankung · Mikrobiota · Pathophysiologie

Update on inflammatory bowel disease. New aspects regarding pathogenesis and therapy

Abstract

The incidence of inflammatory bowel diseases (IBD), Crohn's disease, and ulcerative colitis is dramatically increasing worldwide. In recent years, identification of IBD-associated genetic variation has highlighted the complex nature of this disease, and a plethora of signaling pathways, which may play a role in the initiation or perpetuation of intestinal inflammation, have been identified. However, we are only beginning to understand how genetic risk may eventually promote the emergence of immune dysregulation and intestinal inflammation. One of the key modulators may be the intestinal microbiota which is shaped by environmental factors.

Largely independent from this remarkable progress which aims at deciphering the origin of IBD, substantial clinical efforts set the basis for novel therapeutic approaches that specifically target inflammatory processes. Our current understanding for the pathophysiology of IBD and emerging concepts in clinical management will be covered by this review.

Keywords

Environmental risk factors · Genetic risk · Inflammatory bowel disease · Microbiota · Pathophysiology

Therapie bei Colitis ulcerosa

Induktion. Ähnlich der Therapie des MC wird eine lokalisierte Proktitis topisch mit Mesalazin (Schaum, Klysmen, Suppositorien) behandelt oder lokalem Steroid (Budesonidschaum). Bei zusätzlicher proximaler Colitis oder je nach klinischem Verlauf kann zusätzlich ein orales Mesalazin-Präparat (≥ 3 g/Tag) gegeben werden. Bei keinem Therapieansprechen erfolgt die systemische Steroidgabe (1 mg/kg Körpergewicht). Treten pro Jahr mindestens zwei kortisonbedürftige Schübe auf oder besteht ein kortisonabhängiges oder -refraktäres Krankheits-

geschehen, werden konsekutiv Thiopurine, Anti-TNF-Antikörper und/oder Vedolizumab angewendet [26]. Bei schwerer Colitis ulcerosa und fehlender Besserung auf Steroid (zunächst intravenöse Gabe) erfolgt eine Anti-TNF-Therapie oder Immunsuppression mit Kalzineurin-Inhibitoren (Cyclosporin, Tacrolimus). In dieser Situation ist immer auch ein chirurgisches Vorgehen anzudenken. Eine Kombination von Kalzineurin-Inhibitoren und Anti-TNF-Therapie ist kontraindiziert.

Remissionserhalt. Das Mittel der Wahl für den Remissionserhalt unkomplizier-

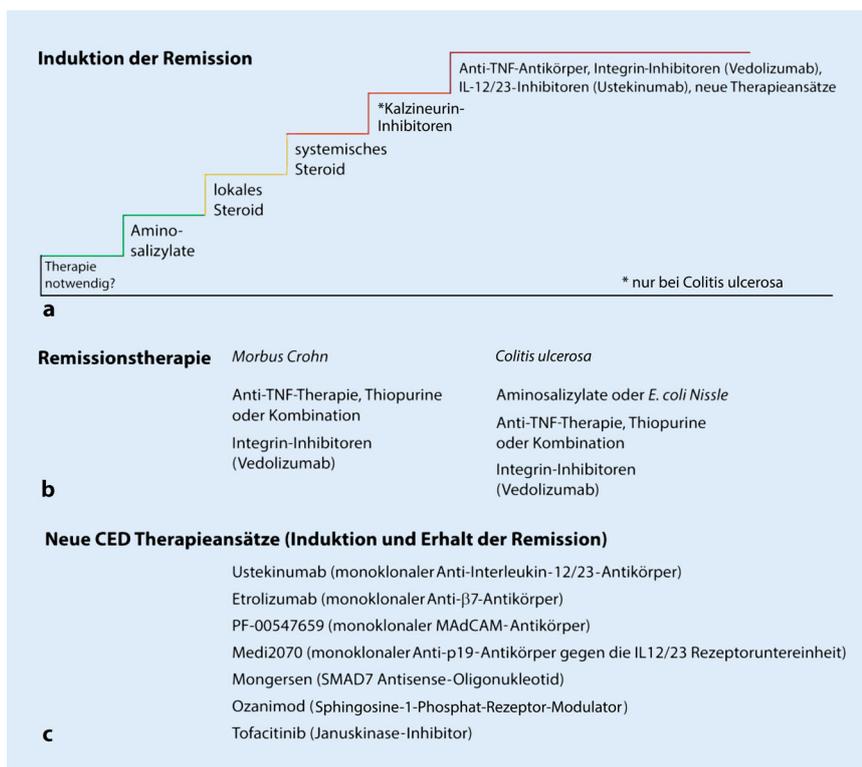


Abb. 2 ▲ Therapiemöglichkeiten bei CED. **a** Stufentherapieschema zur Induktion der Remission (d. h. im akuten Schub) bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. **b** Therapie zum Erhalt der Remission bei kompliziertem Verlauf für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. **c** Vielversprechende neue Therapieansätze in klinischen Studien mit humanen monoklonalen Antikörpern, Antisense-Oligonukleotiden und Inhibitoren unterschiedlichster Signalwege

ter Colitis ulcerosa sind Aminosalizylate (aus Gründen der Compliance bevorzugt oral, Mesalazin $\geq 1,5$ g/Tag). Alternativ ist *E. coli Nissle* gleichwertig [18]. Bei schweren Verläufen (häufige Flares, schwerer Schub oder Steroidabhängigkeit) werden für den Remissionserhalt ergänzend zu Mesalazin auch Thiopurine (Azathioprin, 2,5 mg/kg Körpergewicht oder 6-Mercaptopurin, 1–1,5 mg/kg Körpergewicht) verwendet. Eine Anti-TNF-Therapie kann zum Remissionserhalt weitergeführt werden, und je nach Verlauf (auch wenn klinische Daten hier weniger überzeugend sind) in Kombination mit Thiopurinen angewendet werden (Achtung: Infektionsrisiko). Alternativ steht nun auch Vedolizumab zum Remissionserhalt zur Verfügung [26]. Keinen Stellenwert haben hier Steroide.

Neue Konzepte

Neben der nun klinisch etablierten $\alpha 4\beta 7$ -Blockade mittels Integrinhibitoren

(Vedolizumab) in der Behandlung von MC und CU stehen zahlreiche andere Substanzklassen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen vor der klinischen Zulassung. Dazu gehört für den therapierefraktären MC Ustekinumab, ein monoklonaler Antikörper gegen Interleukin 12 und Interleukin 23 [25]. Mongersen, ein SMAD7-Inhibitor (Antisense-Oligonukleotid), erzielte in einer Phase-II-Studie mit einer kleinen Kohorte beeindruckende Remissionsraten von bis zu 72 % ohne vergleichbare Nebenwirkungen [27]. Ob und in welchem Umfang diese Substanzen ihre Erfolgsgeschichte fortsetzen können, ist jedoch noch ungewiss. Zudem laufen derzeit vielversprechende Phase-II-Studien, die über unterschiedliche Wirkmechanismen agieren. Dazu gehören der Januskinase-Inhibitor Tofacitinib (vor allem wirksam bei CU), der monoklonale Anti-p19-Antikörper Medi2070, der Sphingosine-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator Ozanimod, der monoklonale MAdCAM-Antikörper PF-00547659

und der monoklonale $\beta 7$ -Integrin-Antikörper Etrolizumab [28].

Im Zusammenhang neuer Therapiekonzepte könnte sich ein Paradigmenwechsel der CED-Therapie anbahnen, in dem das Step-up-Konzept der Therapieeskalation herausgefordert wird [29]. Derzeit fehlen robuste Daten für eine frühe aggressive Therapie bei chronischer Darmentzündung. Dies wird aufgrund neuer und gut verträglicher Therapien in Zukunft jedoch relevanter. Ein Verwerfen des Step-up-Schemas bedeutet aber gleichzeitig auch eine Übertherapie mancher Patienten, die unter konventioneller Therapie (oder spontan) in Remission gehen. Eine klinische Herausforderung stellt also nicht nur die Erweiterung der Therapieoption dar, sondern auch die Identifikation jener Patienten, die von einer frühen oder gezielten Therapie profitieren. Bis dahin erscheint eine enge Anbindung und Verlaufskontrolle mit rascher Therapieeskalation zur Vermeidung von Komplikationen erstrebenswert, da bis heute das Therapieansprechen nicht vorhersagbar ist.

Fazit

Exzellente Studien bilden die derzeitige Grundlage für unser Verständnis der Pathophysiologie der chronischen Darmentzündung. Das daraus resultierende Konzept beinhaltet ein gestörtes Zusammenspiel zwischen der Umwelt und Mikrobiota in einem genetisch empfänglichen Individuum, welches eine entzündlich entartete Immunantwort hervorruft. Dabei haben in jedem Patienten die Einflussgrößen (Genetik, Umwelt, Mikrobiota) eine unterschiedliche Bedeutung, woraus eine ätiologisch heterogene Patientengruppe mit ähnlichem Phänotyp (Darmentzündung) entsteht. Hinsichtlich der Pathophysiologie der chronischen Darmentzündung bleiben viele Fragen offen. Es gilt nicht nur die biologische Relevanz genetischer Assoziationen zu entschlüsseln, sondern auch die im Tiermodell entstandenen Erkenntnisse auf den Menschen zu übertragen. Zudem konnten grundlegende Fragen bisher nicht beantwortet werden: Warum unterscheiden sich MC und CU deutlich in der klinischen

Präsentation und dem histologischen Bild, obwohl das genetische Risiko eine große Überschneidung zwischen beiden Erkrankungen suggeriert? Wie lässt sich erklären, dass wir mit dem heutigen genetischen Wissensstand nur etwa 25 % der Vererbbarkeit chronisch entzündlicher Darmerkrankungen erklären können? Welche Umwelteinflüsse verursachen chronische Darmentzündungen im Menschen und braucht es dazu ein genetisches Risikoprofil?

Zudem gilt es im Rahmen wachsender therapeutischer Optionen zu definieren, welcher Patient zu welchem Zeitpunkt eine spezifische Therapie erhält. Das bedeutet vor Beginn einer Therapie anhand von (Surrogat-)Parametern bereits die Notwendigkeit einer Therapie und die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens zu kennen, um eine Therapieentscheidung treffen zu können. Diesbezüglich könnte z. B. in Zukunft das genetische Profil eine patientenorientierte (d. h. individualisierte) Therapie ermöglichen [30]. Erste Erfolge bezüglich einer Risikostratifizierung von CED-Patienten auf Basis einer genetischen Variation und dem Transkriptom von T-Zellen ist bereits zu vermerken [31, 32].

Korrespondenzadresse

Dr. T. E. Adolph

Department für Innere Medizin I, Gastroenterologie, Endokrinologie & Stoffwechselerkrankungen, Medizinische Universität Innsbruck
Anichstr. 35, 6020 Innsbruck, Österreich
timon-erik.adolph@i-med.ac.at

Prof. Dr. H. Tilg

Department für Innere Medizin I, Gastroenterologie, Endokrinologie & Stoffwechselerkrankungen, Medizinische Universität Innsbruck
Anichstr. 35, 6020 Innsbruck, Österreich
herbert.tilg@i-med.ac.at

Open access funding provided by University of Innsbruck and Medical University of Innsbruck

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. T.E. Adolph und H. Tilg geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

- Molodecky NA et al (2012) Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 142:46
- Petritsch W et al (2013) Incidence of inflammatory bowel disease in the province of Styria, Austria, from 1997 to 2007: a population-based study. *J Crohns Colitis* 7:58
- Kaser A, Zeissig S, Blumberg RS (2010) Inflammatory bowel disease. *Annu Rev Immunol* 28:573
- Bach JF (2002) The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* 347:911
- Molodecky NA, Kaplan GG (2010) Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol* 6:339
- Liu JZ et al (2015) Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nat Genet* 47:979
- Jostins L et al (2012) Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 491:119
- Liu TC, Stappenbeck TS (2016) Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Annu Rev Pathol* 11:127–48
- Hooper LV, Macpherson AJ (2010) Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota. *Nat Rev Immunol* 10:159
- Gevers D et al (2014) The treatment-naïve microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe* 15:382
- Sokol H et al (2016) Fungal microbiota dysbiosis in IBD. *Gut* doi:10.1136/gutjnl-2015-310746
- Norman JM et al (2015) Disease-specific alterations in the enteric virome in inflammatory bowel disease. *Cell* 160:447
- Adolph TE et al (2013) Paneth cells as a site of origin for intestinal inflammation. *Nature* 503:272
- Hashimoto T et al (2012) ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature* 487:477
- Elinav E et al (2011) NLRP6 inflammasome regulates colonic microbial ecology and risk for colitis. *Cell* 145:745
- Atarashi K et al (2013) Treg induction by a rationally selected mixture of clostridia strains from the human microbiota. *Nature* 500:232
- Jonkers D, Penders J, Masclee A, Pierik M (2012) Probiotics in the management of inflammatory bowel disease: a systematic review of intervention studies in adult patients. *Drugs* 72:803
- Kruis W et al (2004) Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 53:1617
- David LA et al (2013) Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 505(7484):559–563
- Devkota S et al (2012) Dietary-fat-induced taurocholic acid promotes pathobiont expansion and colitis in IL10^{-/-} mice. *Nature* 487:104
- Chassaing B et al (2015) Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature* 519:92
- Nikolaus S, Schreiber S (2007) Diagnostics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 133:1670
- Sandborn WJ et al (2013) Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 369:711
- Colombel JF et al (2010) Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 362:1383
- Sandborn WJ et al (2012) Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med* 367:1519
- Feagan BG et al (2013) Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 369:699
- Monteleone G et al (2015) Mongersen, an oral SMAD7 antisense oligonucleotide, and Crohn's disease. *N Engl J Med* 372:1104
- Danese S, Vuitton L, Peyrin-Biroulet L (2015) Biologic agents for IBD: practical insights. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 12:537
- D'Haens GR, Sartor RB, Silverberg MS, Petersson J, Rutgeerts P (2014) Future directions in inflammatory bowel disease management. *J Crohns Colitis* 8:726
- Louis E, Belaiche J, Reenaers C (2009) Tailoring the treatment to the individual in Crohn's disease. *Therap Adv Gastroenterol* 2:239
- Lee JC et al (2013) Human SNP links differential outcomes in inflammatory and infectious disease to a FOXO3-regulated pathway. *Cell* 155:57
- Lee JC et al (2011) Gene expression profiling of CD8+ T cells predicts prognosis in patients with Crohn disease and ulcerative colitis. *J Clin Invest* 121:4170