

# **Diplomarbeit**

## **Immunmedierte Ösophagopathien: histopathologische Remission der eosinophilen Ösophagitis unter topischer Kortikosteroidtherapie**

**- Eine retrospektive Datenanalyse an einer Ösophagus Spezialambulanz an  
der Universitätsklinik für Innere Medizin (UKIM)**

eingereicht von

**Gabriel Christoph Brand**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Innere Medizin**

Klin. Abt. f. Gastroenterologie u. Hepatologie

unter der Anleitung von

**OA Priv.-Doz. Dr. Johannes Plank MBA**

und

**FA. Dr. Hansjörg Schlager**

Kyoto, am 11.02.2025

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Kyoto, am 11.02.2025

Gabriel Brand eh.

## **Danksagungen**

Vielen Dank an alle, die mich während dieser Arbeit, des Studiums und in meinem sonstigen Leben unterstützen.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Dr. Hansjörg Schlager, der mir über die ganze Arbeit hinweg immer mit Rat und Tat zur Seite stand. Danke für deine Bemühungen und dein umfangreiches Feedback. Beides hat mir unglaublich geholfen, diese Arbeit in ihrer jetzigen Form zu verfassen.

Ich möchte meinem Betreuer OA Priv.-Doz. Dr. Johannes Plank MBA für sein Engagement und wertvolles Feedback danken, das der Arbeit den letzten Feinschliff verliehen hat.

Des Weiteren möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken. Eure Geduld und euer Glaube an mich ist eine enorme Stütze und haben mir stets Kraft gegeben.

Ein besonders großer Dank geht an meine Freundin Mara, die mich nicht nur mit ihrem Rat und dem zahlreichen Korrekturlesen beim Erstellen dieser Arbeit unterstützt hat, sondern über das gesamte Studium hinweg, mir mit ihrer unendlichen Geduld, Motivation und Verständnis Tag und Nacht zur Seite stand.

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die Eosinophile Ösophagitis (EoE) ist die häufigste immunmedierte Ösophagopathie. Dabei handelt es sich um eine chronisch-entzündliche Erkrankung des Ösophagus, welche durch das Vorhandensein von typischer Symptomatik einer ösophagealen Dysfunktion in Kombination mit einer Eosinophilen-Infiltration der Ösophagus-Schleimhaut von mehr als 15 Eosinophile pro high-power-field (Eos/hpf) definiert ist. Eine der zentralen Therapiemodalitäten sind topische Kortikosteroide. In dieser Arbeit wird primär deren Wirkung auf die histopathologische Remission ( $< 15$  Eos/hpf) evaluiert. Darüber hinaus wird der Effekt der topischen Kortikosteroide (STC) auf Symptomatik sowie endoskopische Features untersucht und Daten zur Epidemiologie, klinischen Präsentation, Diagnostik und Therapie von Patient\*innen mit immunmediiertes Ösophagopathie analysiert.

**Methoden:** Nach retrospektiver Datenerhebung wurden 115 Patient\*innen mit immunmediiertes Ösophagopathie, die zwischen 2012 und Juli 2023 in der Ösophagus Ambulanz des LKH-Universitätsklinikums Graz betreut wurden, analysiert.

**Ergebnisse:** Bei 102 Patient\*innen wurde eine eosinophile Ösophagitis und bei 13 Patient\*innen eine lymphozytäre Ösophagitis (LyE) diagnostiziert. Der Median des Alters bei Erstdiagnose beträgt für die EoE 41 Jahre und für die LyE 63 Jahre. Der Median der Zeit von Symptombeginn bis zur Diagnose ist für die EoE 4,0 Jahre und für die LyE 9,7 Jahre. Die häufigsten Symptome der EoE vor STC-Therapie sind Bolus-Sensationen (73%) und Dysphagie (65%), bei der LyE Dysphagie (77%) und Bolus-Sensationen (69%). Die häufigsten endoskopischen Features bei der EoE vor Therapie sind Ringe (73%), Furchen (65%) und Exsudate (35%), bei der LyE Stenosen/Strikturen (69%).

Bei 44% der EoE-Patient\*innen wurde mindestens einmal eine Notfallendoskopie und bei 35% mindestens einmal eine endoskopische Bolusentfernung durchgeführt. Für die LyE wurde bei 42% mindestens einmal eine Notfallendoskopie mit endoskopischer Bolusentfernung durchgeführt. 9% der EoE- und 62% der LyE-Patient\*innen wurden mindestens einmal endoskopisch dilatiert.

Insgesamt erhielten 92 EoE-Patient\*innen (90%) eine STC-Induktions-Therapie.

Bei EoE-Patient\*innen mit einer adäquaten STC-Therapie-Dauer von mehr als 4 Wochen und einer Kontrollbiopsie innerhalb von 4 Wochen nach Absetzen der Therapie (n=50), wurde eine durchschnittliche Reduktion der Eosinophilen um 47,02 Eos/hpf (95%-KI [38,64; 55,39];  $p < 0,001$ ) erzielt, damit erreichten 84% das primäre Ziel einer histologischen Remission. In den Fällen mit zu kurzer Therapiedauer (< 4 Wochen) oder einer zu langen Zeitspanne zur Kontrollbiopsie (> 4 Wochen) (n=13), wurde eine durchschnittliche Reduktion der Eosinophilen um 6,85 Eos/hpf (95%-KI [-18,12; 31,9],  $p > 0,05$ ) erzielt, damit erreichten 46,2% eine histopathologische Remission. Für 29 EoE-Patient\*innen konnte retrospektiv kein auswertbarer histopathologischer Datensatz erhoben werden. Endoskopisch zeigte sich bei Patient\*innen mit EoE mit adäquater STC-Therapie-Dauer und Zeitspanne zur Kontrollbiopsie eine statistisch signifikante Reduktion des EREFS-Score um durchschnittlich 1,91 Punkte (95%-KI [0,69;3,45],  $p < 0,05$ ). Die Rate an Bolus-Sensationen und Dysphagie lag bei 7% und 15%. Die häufigsten Nebenwirkungen der STC-Induktions-Therapie waren oropharyngealer bzw. ösophagealer Soor (39%).

Bei 42 EoE Patienten (41%) wurde eine STC-Erhaltungs-Therapie dokumentiert, davon wurde bei 55% eine histologische Remission verzeichnet werden.

Für die LyE kann bei nur 2 histopathologisch auswertbaren Datensätzen bei 13 Patient\*innen keine Aussage bezüglich Remission unter STC-Therapie getroffen werden.

**Schlussfolgerung:** Patient\*innen mit immunmedierten Ösophagopathien, EoE und LyE, weisen wesentliche Unterschiede in der Demografie und klinischen Präsentation auf. Für Patient\*innen mit EoE zeigt die Therapie mit topischen Kortikosteroiden eine positive Wirkung auf histopathologische Remission, endoskopische Features und Symptomatik. Für Patient\*innen mit LyE kann aufgrund der kleinen Stichprobengröße und limitierten Datenqualität diesbezüglich keine valide Aussage getroffen werden.

## Abstract

**Background:** Eosinophilic esophagitis (EoE) is the most common immune-mediated oesophagopathy. It is a chronic inflammatory disease of the oesophagus, which is defined by the presence of typical symptoms of oesophageal dysfunction combined with an eosinophilic infiltration of the oesophageal mucosa with more than 15 eosinophils per high-power field (Eos/hpf). Topical corticosteroids are one of the main therapeutic modalities. This study primarily evaluates their effect on histopathological remission ( $< 15$  Eos/hpf). It also examines the effect of topical corticosteroids (STC) on symptoms and endoscopic features and analyses data on the epidemiology, clinical presentation, diagnosis and treatment of patients with immune-mediated oesophagopathy.

**Methods:** After retrospective data collection, 115 patients with immune-mediated oesophagopathy who were treated at the oesophageal outpatient clinic of the University Hospital Graz between 2012 and July 2023, were analysed.

**Results:** 102 patients were diagnosed with EoE and 13 with lymphocytic oesophagitis (LyE). The median age at first diagnosis was 41 years for EoE and 63 years for LyE. The median time from symptom onset to diagnosis was 4.0 years for EoE and 9.7 years for LyE. The most common symptoms of EoE before STC-therapy were bolus sensation (73%) and dysphagia (65%); in LyE dysphagia (77%) and bolus sensation (69%). The most prevalent endoscopic features of EoE before therapy were rings (73%), furrows (65%) and exudates (35%); in LyE stenosis/strictures (69%).

Emergency endoscopy was performed at least once in 44% of EoE patients and endoscopic bolus removal at least once in 35% of EoE patients. For LyE, 42% underwent at least one emergency endoscopy with endoscopic bolus removal. 9% of EoE and 62% of LyE patients underwent endoscopic dilatation at least once. A total of 92 EoE patients (90%) received STC induction therapy. In EoE patients with an adequate STC therapy duration of more than 4 weeks and a control biopsy within 4 weeks after discontinuation of therapy ( $n=50$ ), a mean reduction in eosinophils of 47.02 Eos/hpf (95% CI [38.64; 55.39];  $p < 0.001$ ) was achieved, with 84% achieving the primary objective of histological remission. In cases where the treatment period was too short ( $< 4$  weeks) or the time span for the control biopsy was too long ( $> 4$  weeks) ( $n=13$ ), a mean reduction in eosinophils of 6.85 eos/hpf

(95% CI [-18.12; 31.9],  $p > 0.05$ ) was achieved, with 46.2% achieving histopathological remission. Histopathological data could not be collected retrospectively for 29 EoE patients.

Endoscopically, patients with EoE with adequate STC therapy duration and control biopsy time showed a significant reduction in EREFS score by an average of 1.91 points (95% CI [0.69; 3.45],  $p < 0.05$ ). The rates of bolus sensation and dysphagia were 7% and 15%. The most common side effect of STC induction therapy was oropharyngeal or oesophageal thrush (39%).

STC maintenance therapy was documented in 42 EoE patients (41%), with 55% achieving histological remission. For LyE, there were only 2 histopathological analysable data sets. Therefore, no statement can be made regarding remission under STC therapy.

**Conclusion:** Patient with immune-mediated oesophagopathies, EoE and LyE, show significant differences in demographics and clinical presentation. In patients with EoE, the therapy with topical corticosteroids shows a positive effect on histopathological remission, endoscopic features and symptoms. In patients with LyE, no valid conclusions can be made in this regard due to the small sample size and limited data quality.

# Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	2
Abstract.....	4
Inhaltsverzeichnis.....	6
Abkürzungen.....	8
Abbildungsverzeichnis.....	10
Tabellenverzeichnis.....	11
1 Einleitung.....	12
1.1 Die eosinophile Ösophagitis.....	13
1.1.1 Epidemiologie.....	13
1.1.2 Pathophysiologie.....	17
1.1.3 Klinische Präsentation.....	21
1.1.4 Diagnostik.....	26
1.1.5 Messinstrumente.....	32
1.1.6 Therapie.....	34
1.2 Non-EoE EoE.....	46
1.3 Zielsetzung.....	49
1.4 Einschränkungen.....	50
2 Material und Methoden.....	51
2.1 Patient*innenkollektiv.....	51
2.1.1 Einschlusskriterien.....	51
2.1.2 Ausschlusskriterien.....	51
2.1.3 Erstellung der Patient*innen-Liste.....	51
2.2 Datenerhebung.....	52
2.3 Datenauswertung.....	55
2.3.1 Primäres Studienziel.....	55
2.3.2 Sekundäres Studienziel.....	56
3 Ergebnisse.....	57
3.1 Primäres Studienziel: der Effekt von topischen Kortikosteroiden auf die EoE.....	57
3.2 Sekundäres Studienziel.....	62
3.2.1 Demografische Aspekte.....	62
3.2.2 Komorbiditäten und Familienanamnese.....	63



3.2.3	Symptomatik .....	65
3.2.4	Endoskopische Diagnostik .....	68
3.2.5	Eosinophile/hpf und Lymphozyten/hpf .....	73
3.2.6	Medikamentöse Therapie .....	74
3.2.7	Nicht-medikamentöse Therapie .....	77
4	Diskussion .....	80
4.1	Effekt der topischen Kortikosteroid-Therapie auf die EoE .....	80
4.2	Sicherheit von topischen Kortikosteroiden .....	85
4.3	Dupilumab .....	86
4.4	Nicht medikamentöse Therapie .....	86
4.5	Charakteristika und klinische Merkmale von EoE-Patient*innen .....	89
4.6	Charakteristika, klinische Merkmale und Therapie von LyE-Patient*innen 92	
	Literaturverzeichnis .....	97

## Abkürzungen

bzw.	beziehungsweise
CAPN14	caplan 14
CRP	C-reactive protein
CRTH2	chemoattractant receptor-homologous molecule on Th2 cells
DSG1	desmosomal protein desmoglein 1
DSQ	Dysphagia Symptom Questionnaire
EDP	Eosinophilic Esophagitis-Diagnostic-Panel
EEsAI	Eosinophilic Esophagitis Activity Index
EGID	Eosinophilic Gastrointestinal Disease
EndoFLIP	Endoluminal Functional Lumen Imaging Probe
EoE	eosinophile Ösophagitis
EoE-HSS	EoE Histology Scoring System
EoO-QOL-A	Adult Eosinophilic Oesophagitis Quality of Life questionnaire
Eos/hpf	Eosinophile pro high-power-field
EREFS-Score	Edema Rings Exsudates Furrows Strictures-Score bzw. Endoscopic Reference Score
Et al.	et alia
EU	Europäische Union
FFED	Four-Food-Elimination-Diet
FIRE	Food-Induced Immediate Response of the Esophagus
GERD	Gastroesophageal Reflux Disease
HE-Färbung	Hämatoxylin-Eosin-Färbung
HP	Helicobacter pylori
Hpf	high-power-field
IgE	Immunglobulin-E
ILC2	Group 2 Innate Lymphoid Cells
KI	Konfidenzintervall
LEKTI	Lympho-epithelial Kazal-type-related inhibitor
LyE	Lymphozytäre Ösophagitis
Lym/hpf	Lymphozyten pro high-power-fiel
Mb.	Morbus
mg	Milligramm

mm <sup>2</sup>	Quadratmillimeter
non-EoE EoE	nicht-eosinophile-Ösophagitis eosinophile Ösophagitis
OFED	One-Food-Elimination-Diet
ÖGGH	Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie
pH	potentia hydrogenii
PPI	Protonenpumpeninhibitor
PPI-REE	Proton Pump Inhibitor-Responsive Esophageal Eosinophilia
PRO	patient-reported outcome
s.c.	Subkutan
SD	Standardabweichung
SFED	Six-Food-Elimination-Diet
STC	Swallowed topical corticosteroids
TFED	Two-Food-Elimination-Diet
TGF-β	transforming growth factor beta
Th2	Typ-2-T-Helferzelle
TSLP	thymic stromal lymphopietin
UEG	United European Gastroenterology
usw.	und so weiter
Vgl.	vergleiche
z.B.	zum Beispiel
µg	Mikrogramm

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersverteilung der EoE.....	15
Abbildung 2: EoE-Risikofaktoren.....	17
Abbildung 3: A: Furchen, Exsudate, Ödem; B: Ringe, LKH-Universitätsklinikum Graz .....	27
Abbildung 4: A: Stenose; B: Crêpe-Papier-Ösophagus, LKH-Universitätsklinikum Graz .....	28
Abbildung 5: Ösophagus-Candidiasis, LKH-Universitätsklinikum Graz.....	40
Abbildung 6: Prisma-Flussdiagramm: Erstellung der Patient*innen-Liste.....	52
Abbildung 7: Prisma-Flussdiagramm: Patient*innen-Liste, Gruppierung und Ergebnisse des primären Studienziels .....	58
Abbildung 8: EoE-Patient*innen-Alter bei Erstdiagnose .....	62
Abbildung 9: Flussdiagramm STC-Ehrhaltungs-Therapie .....	76

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: EEsAI nach Schoepfer et al. Gastroenterology 2014 (57) .....	33
Tabelle 2: Dysphagia Symptom Questionnaire (DSQ), nach Dellon et al. Aliment Pharmacol. Ther.2013 (59).....	33
Tabelle 3: topische Glucocorticoid-Therapie der EoE, nach Lucenda et al. United European Gastroenterol J. 2017 (38) .....	39
Tabelle 4: Ergebnisse t-test für abhängige Studienpopulation Gruppe 1 und Gruppe 2 .....	59
Tabelle 5: Fälle aus Gruppe 1 ohne histopathologischer Remission .....	61
Tabelle 6: SPSS-Tabelle deskriptive Statistik.....	63
Tabelle 7: Komorbiditäten EoE und LyE.....	64
Tabelle 8: Atopien EoE und LyE.....	64
Tabelle 9: Nahrungsmittelallergene EoE und LyE .....	65
Tabelle 10: SPSS-Tabelle Zeit vom Symptombeginn bis zur Diagnose in Monaten .....	66
Tabelle 11: EoE-Symptomatik vor, während, nach Induktions-Therapie und unter STC-Erhaltungstherapie .....	67
Tabelle 12: LyE-Symptomatik vor STC-Induktionstherapie .....	68
Tabelle 13: EoE- und LyE-Symptomkompensation und deren Häufigkeiten .....	68
Tabelle 14: SPSS-Tabelle Anzahl der Endoskopien bis zur Diagnose (ohne Diagnoseendoskopie).....	69
Tabelle 15: EREFS-Score der EoE vor und bei der ersten Endoskopie nach Beginn der STC-Induktions-Therapie sowie unter STC-Erhaltungs-Therapie .....	70
Tabelle 16 EREFS-Score in Gruppen geteilt .....	71
Tabelle 17: Endoskopische Befunde der EoE .....	72
Tabelle 18: Endoskopische Befunde der LyE.....	73
Tabelle 19: Eos/hpf vor und nach STC-Induktions-Therapie-Beginn sowie unter STC-Erhaltungstherapie .....	73
Tabelle 20: Lym/hpf vor und bei der ersten Messung nach STC-Induktions-Therapie-Beginn sowie unter STC-Erhaltungs-Therapie .....	74
Tabelle 21: SPSS-Tabelle STC-Induktions-Therapie Nebenwirkungen .....	75
Tabelle 22: Diätologische Behandlungen der EoE und deren Erfolg.....	78

# 1 Einleitung

Bei immunmedierten Ösophagopathien handelt es sich um chronisch-immunvermittelte Erkrankungen des Ösophagus, welche durch das Vorhandensein von speziellen Entzündungszellen und einer Funktionsstörung der Speiseröhre gekennzeichnet sind. Durch die Infiltration des Organs mit Entzündungszellen kommt es zu Entzündungsreaktionen, Gewebeumbau und Fibrose. Diese Prozesse führen zur typischen Symptomatik, wobei Schluckbeschwerden im Vordergrund stehen. Innerhalb der Gruppe der immunmedierten Ösophagopathien wird zwischen der eosinophilen Ösophagitis (EoE) und der non-EoE EoE unterschieden. Die non-EoE EoE umfasst die lymphozytäre Ösophagitis (LyE), die EoE-ähnliche-Ösophagitis (EoE-like esophagitis) und die nicht-spezifische-Ösophagitis (non-specific esophagitis). Aktuell wird angenommen, dass immunmedierte Ösophagopathien eine Untergruppe eines breiten Krankheitsspektrums sind, wobei die eosinophile Ösophagitis als der am stärksten ausgeprägte Phänotyp gilt (1, 2). Über die ersten Fälle einer eosinophilen Ösophagitis wurde bereits in den 1970er-Jahren berichtet (3-5). Die systematische Erstbeschreibung fand von Straumann et al. 1994 statt (6). Die anderen immunmedierten Ösophagopathien wurden erst einige Jahre später beschrieben (1).

Das Patient\*innen-Kollektiv, insbesondere der EoE, ist jung und der Leidensdruck ist aufgrund der Schluckbeschwerden groß. Viele Patient\*innen versuchen die Symptome zu kompensieren und ändern ihre Essgewohnheiten. All dies führt nicht nur zu einer Verzögerung in der Diagnosestellung, sondern auch zu einer bedeutenden Beeinträchtigung der Lebensqualität. Zur Diagnosestellung werden Patient\*innen mit einer immunmedierten Ösophagopathie endoskopiert und die daraus gewonnenen Biopsate histologisch untersucht. Bei der EoE liegt die Infiltration der Ösophagus-Schleimhaut mit Eosinophilen im Vordergrund. Bei der non-EoE EoE liegt eine ösophageale Dysfunktion analog zur EoE vor, jedoch keine signifikante Eosinophilen-Infiltration. Die Therapie mit topischen Glucocorticoiden stellt eine der wichtigsten Modalitäten bei immunmedierten Ösophagopathien dar (1, 2, 7).

## 1.1 Die eosinophile Ösophagitis

Die eosinophile Ösophagitis ist die häufigste immunmedierte Ösophagopathie. Bei der Erkrankung handelt es sich um eine chronisch-entzündliche Erkrankung des Ösophagus. Sie wird definiert durch das Vorhandensein von typischer Symptomatik einer ösophagealen Dysfunktion in Kombination mit einer Eosinophilen-Infiltration der Ösophagus-Schleimhaut von mehr als 15 Eosinophilen pro high-power-field (Eos/hpf) (1).

### 1.1.1 Epidemiologie

#### 1.1.1.1 Prävalenz und Inzidenz

Die Epidemiologie der eosinophilen Ösophagitis hat sich in den letzten 20 Jahren gravierend verändert. Diese spezielle Inflammation der Speiseröhre stellt ein junges Krankheitsbild dar (5). Fallberichte der EoE erschienen erstmalig in den späten 1970er-Jahren (3-5). Eine systematische Erstbeschreibung mit den klinischen, endoskopischen und histologischen Features, wie sie heute bekannt sind, fand 1994 durch Straumann et al. statt (5, 6). Inzwischen werden immer häufiger Patient\*innen, mit dieser noch als selten geltenden Ösophaguserkrankung, in gastroenterologischen Kliniken, endoskopischen Einrichtungen und auch Notaufnahmen vorgestellt (5).

Die Prävalenz der EoE variiert stark in den unterschiedlichen Ländern. In Westeuropa, Nordamerika und Australien ist sie in etwa gleich hoch, wohingegen sie in Japan, China, Südamerika und im Nahen Osten deutlich geringer ausfällt (5). Laut Spergel et al. lag die Prävalenz in den USA im Jahr 2010 bei 52,2 Fälle/100.000 Personen (8). Angel et al. beschreibt eine Prävalenz von 34,7/100.000 im Jahr 2010 in Kastilien-La Mancha, eine zentral gelegene Region in Spanien (9). Die globale Prävalenz wird auf 50-100/100.000 geschätzt. Die Prävalenz der EoE unterscheidet sich nicht nur geografisch, sondern auch innerhalb der klinischen Population. So ist sie bei Patient\*innen die eine Endoskopie aufgrund refraktärer Refluxsymptomatik durchlaufen deutlich niedriger, als bei Patient\*innen die aufgrund Dysphagie oder Nahrungsmittel-Impaktion endoskopisch untersucht werden (5).

Die Inzidenz der eosinophilen Ösophagitis variiert, wie die Prävalenz, geografisch. So liegt z.B. in den Niederlanden eine Inzidenz von 2,1/100.000 Personen/Jahr

und in Ohio in den USA eine Inzidenz von 12,8/100.000/Jahr vor (5). Arias et al. beschreibt in einer Metaanalyse eine globale Inzidenz von 3,7/100.000/Jahr. Diese ist bei Erwachsenen (7/100.000/Jahr) höher als bei Kindern (5,1/100.000/Jahr). Auch ergeben amerikanische Studien höhere Inzidenzen als europäische. In der Meta-Analyse wird kritisiert, dass die populationsbasierten Inzidenzen und Prävalenzen der Studien stark variieren. Als Gründe werden Unterschiede in der Diagnostik der Erkrankung und Forschungsbias vermutet (10). Alle Studien, welche die Inzidenz der eosinophilen Ösophagitis thematisierten, zeigen eine Inzidenzsteigerung (5). Syed et al. berichtet über eine fünffache Steigerung der Inzidenz in Calgary, Kanada, von 2,1/100.000 im Jahr 2004 auf 11/100.000 im Jahr 2008 (11). Giriens et al. beschreiben eine Vermehrung der Inzidenz im Kanton Vaud, Schweiz auf das vierzigfache, von 0,16/100.000 im Jahr 2004 auf 6,3/100.000 im Jahr 2013 (12). Der Anstieg der Inzidenz ist nicht nur auf eine vermehrte Biopsierate zurückzuführen, sondern resultiert aus einer tatsächlichen Zunahme der Erkrankungshäufigkeit (5). So wurde in der Studie von Dellon et al. die Anzahl der jährlichen EoE-Fälle und der jährlich durchgeführten Ösophagus-Biopsien zwischen 1997 und 2012 in Dänemark ermittelt. Anschließend wurde die Veränderung der Inzidenzrate mit der Veränderung der Biopsierate verglichen. Die Inzidenz der EoE stieg um den Faktor 19,5, die Rate der Ösophagus-Biopsien um den Faktor 1,9 (13).

Neben dem Anstieg von Prävalenz und Inzidenz bei der EoE wird auch eine Zunahme der Konsultationen in Notfallambulanzen beobachtet. In der Studie von Lam et al. wurde eine Steigerung der EoE-assoziierten Notfallvorstellungen von 2.934 im Jahr 2009 auf 8.765 im Jahr 2019 dokumentiert. Bis zum Jahr 2030 wird eine Verdopplung der Rate prognostiziert. Etwa die Hälfte der betroffenen Patient\*innen benötigt eine Endoskopie und bei 40% ist eine endoskopische Fremdkörperentfernung notwendig. Dies stellt eine erhebliche Belastung für Gesundheitsressourcen dar und unterstreicht die Bedeutung der Optimierung der Versorgung, um Notfälle durch frühzeitige Diagnose und Therapie zu vermeiden (14).

#### 1.1.1.2 Demografie

Die eosinophile Ösophagitis tritt weltweit in allen Altersgruppen und Geschlechtern auf. Jedoch besteht eine Prädominanz aus männlichen Kaukasier zwischen 30



und 45 Jahren (15). De Rooji W. et al. zeigten in einer weltweiten Datenbankanalyse zwischen 1995 und 2019 mit 7 361 betroffenen Personen, dass 71% der Patient\*innen mit einer EoE männlich und im Durchschnitt 37,9 +/- 18,4 Jahre alt sind (16). Im höheren Alter sinkt die Prävalenz wiederum stark (5). Kapel et al. untersuchten die Biopsien von 74.162 Patient\*innen zwischen Jänner 2002 und Mai 2006 in 26 Bundesstaaten der USA, um die EoE-Prävalenz in den unterschiedlichen Altersgruppen zu ermitteln. 363 EoE-Fälle wurden identifiziert. Es ergab sich ein Durchschnittsalter von 37,6 Jahren. Der/die jüngste Teilnehmer\*in war 14 Monate und der/die Älteste 98 Jahre alt. Die Abbildung 1 stellt die Altersverteilung der eosinophilen Ösophagitis in den Altersgruppen nach der Studie von Kapel et al. dar. Sie zeigt, dass die EoE in jeder Altersgruppe vertreten ist, am häufigsten zwischen 18 und 50 Jahren (17).

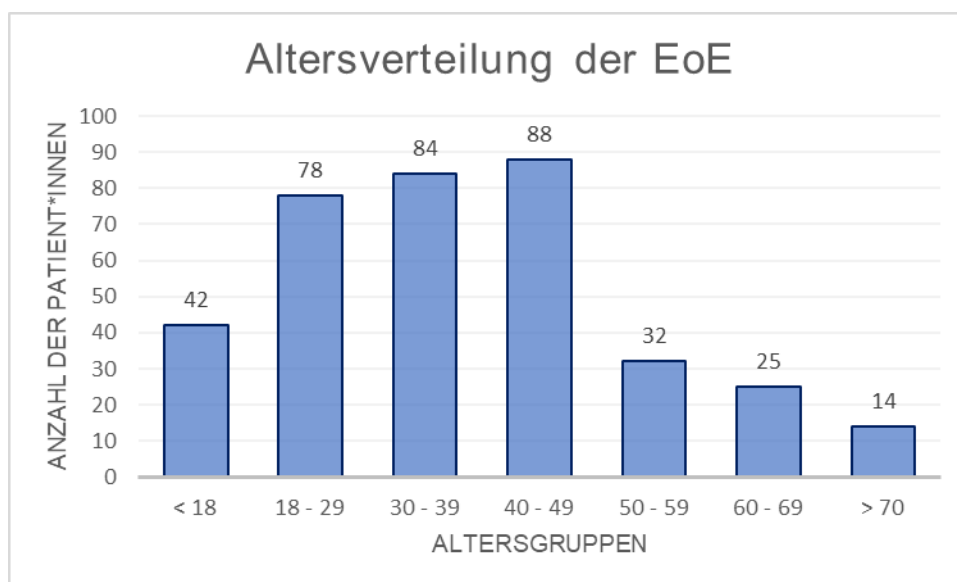


Abbildung 1: Altersverteilung der EoE nach Kapel et al. Gastroenterology 2008 (17)

Die EoE zeigt eine unterschiedliche Prävalenz in Abhängigkeit vom Bildungsgrad. Betroffene haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung einen signifikant höheren Bildungsgrad. (18).

### 1.1.1.3 Risikofaktoren

Abbildung 2 gibt einen Überblick über die Risikofaktoren der EoE. Das Wissen über Risikofaktoren der eosinophilen Ösophagitis und deren Identifizierung sind ausschlaggebend für das Verständnis des starken Inzidenzanstiegs und das

Entwickeln von präventiven und therapeutischen Maßnahmen (15). Es wurden bereits Assoziationen zwischen genetischen Faktoren und der EoE entdeckt. Durch den rapiden Anstieg der Fallzahlen ist es allerdings wahrscheinlicher, dass Umweltfaktoren den größeren Einfluss auf die Krankheitsentstehung haben (5). Bei der eosinophilen Ösophagitis handelt es sich um eine chronisch immunvermittelte Erkrankung, welche bei vielen Patient\*innen eine atopische Komponente aufweist. Zahlreiche assoziierte Umweltallergene wurden bereits identifiziert. So können bestimmte Nahrungsmittelallergene die Erkrankung triggern. Dadurch bilden spezielle Diäten mit dem Ziel der Elimination von Allergenen eine mögliche Therapiemodalität (5). Die Krankheitsinduktion durch Umwelt- und Aeroallergene wie Pollen und das saisonbedingte Auftreten ist in der derzeitigen Literatur umstritten (15, 19). In kalten Klimazonen und in ruralen Gebieten mit einer niedrigen Bevölkerungsdichte besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit, an einer eosinophilen Ösophagitis zu erkranken. Als Gründe werden Unterschiede hinsichtlich Vegetation, Schadstoffbelastungen und anderer Umweltexpositionen vermutet (5, 15).

Es bestehen Zusammenhänge zwischen der Ösophaguserkrankung und Faktoren der frühen Kindheit. Die Einnahme von Antibiotika im ersten Lebensjahr, Kaiserschnittgeburten, oder Frühgeburten könnten mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko assoziiert sein. Der genaue Mechanismus dahinter ist noch nicht geklärt. Es wird ein Zusammenhang mit einem veränderten Mikrobiom vermutet. Infektiöse Risikofaktoren wurden ebenso in Studien beschrieben. Es besteht ein inverser Zusammenhang zwischen der eosinophilen Ösophagitis und einer Infektion mit *Helicobacter Pylori*. Vermutet wird auch eine Assoziation mit einer Infektion durch Herpes Simplex Viren und *Mycoplasma pneumoniae* (5). In 7 bis 8% fand man eine familiäre Häufung der Erkrankung. Am häufigsten sind Geschwister betroffen. Atopien sind bei EoE Patient\*innen drei- bis fünfmal häufiger als bei nicht betroffenen Patient\*innen (15). Ebenso besteht eine Assoziation mit Zöliakie, Bindegewebserkrankungen wie z.B. Marfan- und Ehlers-Danlos-Syndrom, chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und Autoimmunerkrankungen wie z.B. Multiple Sklerose, Hashimoto Thyreoiditis und Rheumatoide Arthritis (5, 15).

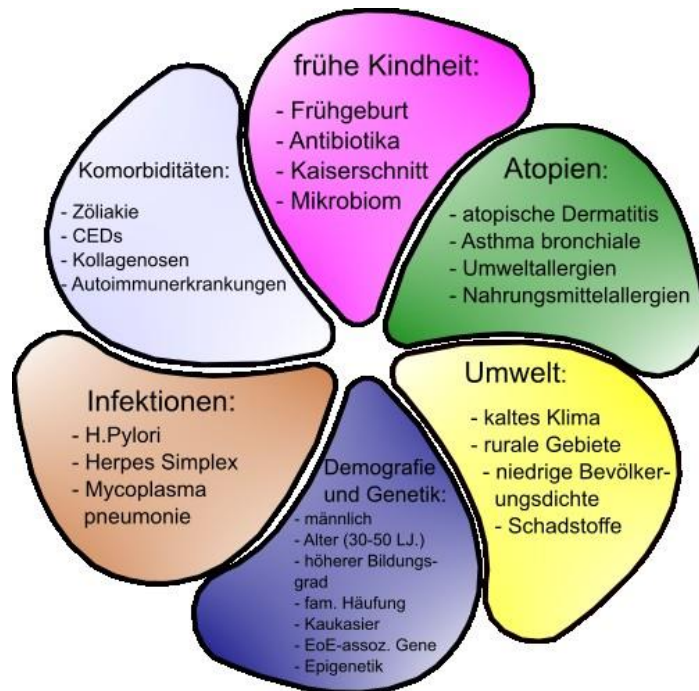


Abbildung 2: EoE-Risikofaktoren  
 adaptiert nach O'Shea et al, Gastroenterology 2018 (20), Dellon  
 and Hirano, Gastroenterology 2018 (5), Arias and Lucendo, Eur J  
 Gastroenterol Hepatol 2013 (9), Biedermann et al., Semin  
 Immunopathol 2021 (19)

### 1.1.2 Pathophysiologie

Die eosinophile Ösophagitis ist eine chronische Typ-2-T-Helferzell (Th2) assoziierte entzündliche Erkrankung(5). Die Pathophysiologie der EoE setzt sich aus einem Zusammenspiel von genetischen, umweltbedingten und immunologischen Faktoren zusammen. Die Erforschung der Mechanismen ist von großer Bedeutung, da sie die Basis neuer Therapiemöglichkeiten bilden (20, 21). Der Einfluss der Genetik in der Krankheitsentstehung wird durch das vermehrte Auftreten bei Familienmitgliedern ersten Grades bekräftigt. Das Risiko einer Erkrankung eines weiteren Familienmitglieds ist 10 bis 64-fach höher als in der Allgemeinbevölkerung (22).

Es wird vermutet, dass es sich bei der EoE um keine monogenetische Erkrankung handelt. Nur in seltenen Ausnahmen sind betroffene Familien mit Einzelgen-Mutationen beschrieben. In den meisten Fällen weist die EoE ein komplexes Vererbungsmuster vor, welches durch mehrere genetische Risikoloci und

Umweltfaktoren beeinflusst wird. In genomweite Assoziationsstudien wurden bereits mehrere Gene identifiziert, die wahrscheinlich zur Entstehung einer eosinophilen Ösophagitis beitragen (20). Eine Zwillingsstudie zeigte, dass bei zweieiigen Zwillingen ein Risiko von 36,4% besteht, dass der andere Geschwisterteil ebenfalls erkrankt, wohingegen bei Nicht-Zwillingsgeschwister ein Risiko von 2,4% besteht (22). Dieser große Unterschied, deutet auf den Einfluss des gleichen Umfelds, während des gemeinsamen Aufwachsens hin. Als Ursache werden epigenetische Mechanismen vermutet. In Übereinstimmung damit unterliegen die EoE-assoziierten Gene CCL26 und CAPN14 einer epigenetischen Regulation. CCL26 kodiert für Eotaxin-3, ein aktivierender Faktor und potenter Chemo-Attraktor von Eosinophilen (20). Es ist das am stärksten exprimierte Gen in EoE-Patient\*innen im Vergleich zur gesunden Bevölkerung. Das Eotaxin-3-Level im Ösophagus korreliert stark mit der Anzahl an Eosinophilen im Gewebe (23).

CAPN14 kodiert für ein Ösophagus-spezifisches, proteolytisches Enzym. Es führt zu einer Beeinträchtigung der epithelialen Zellfunktion. Weitere genetische Veränderungen sind auf dem Chromosomen-Abschnitt 1q21 zu beobachten. Diese Region enthält Gene, welche an der Differenzierung von Plattenepithelzellen beteiligt sind. Bei der EoE sind diese Gene herunterreguliert, was mit einem Verlust der Epithel-Differenzierung und einer beeinträchtigten Barrierefunktion einhergeht. Veränderungen in den Genen TSLP (thymic stromal lymphopoietin) und STAT6 werden in der Entstehung der Eosinophilen Ösophagitis ebenso einer wichtigen Rolle zugesprochen. TSLP induziert Th2-Zellen und aktiviert eosinophile und basophile Granulozyten. Das TSLP-Level ist sowohl bei Atopien als auch bei EoE-Patient\*innen erhöht. STAT6 ist der primäre Mediator von Interleukin-4 und Interleukin-13 und spielt eine wichtige Rolle bei der Entwicklung von Th2-Zellen. Die Th2-Zellen und deren Zytokine Interleukin-5 und Interleukin-13 scheinen eine zentrale Position in der Pathophysiologie der eosinophilen Ösophagitis zu haben. Interleukin-5 wird bei der Entwicklung von Eosinophilen benötigt (20). Eine klinische Anwendung mit Anti-Interleukin-5-Antikörper zeigte zwar eine Reduktion der ösophagealen Eosinophilen, allerdings keine Verbesserung der Symptomatik (24). Interleukin-13 spielt ebenso bei atopischen Erkrankungen eine Rolle. Bei der EoE liegen erhöhte ösophageale Interleukin-13-Werte vor. Ein erhöhtes Interleukin-13 bewirkt eine vermehrte

Freisetzung von Eosinophilen-aktivierenden Chemokinen wie Eotaxin-3 und fördert die Expression des CAPN14-Gen. Durch die CAPN14-Expression wird DSG1 (desmosomal protein desmoglein 1) vermehrt runterreguliert was zu einer beeinträchtigten epithelialen Architektur und Barrieren-Funktion führt (20). Der Einsatz von Antikörpern gegen Interleukin-13 zeigte eine Reduktion der ösophagealen Eosinophilie, der endoskopischen Veränderungen und der Symptomatik (25). Ein erhöhter Interleukin-13-Spiegel hemmt Filaggrin, ein wichtiges Protein, welches zur Integrität der Barrieren-Funktion beiträgt (20). Die veränderte Architektur und Differenzierung des Ösophagus-Epithels, sowie die gestörte Barrierefunktion fördern das Eindringen von Nahrungsmittel-Allergenen sowie Aeroallergenen in das Gewebe und die daraus folgende Aktivierung des Immunsystems. Dendritischen Zellen präsentieren den T-Helferzellen das Allergen. Zeitgleich werden die aus dem epithel-stammenden Zytokine TSLP und Interleukin 33, welche als Alarmsignale dienen, vermehrt freigesetzt. Diese induzieren die Reifung von Th2-Effektor-Zellen durch dendritische Zellen. Zusätzlich werden durch die Zytokine ILC2-Zellen, zur Sezernierung von Interleukin-4, Interleukin-5 und Interleukin-13 stimuliert. Dadurch kommt es zu einer Rekrutierung und Vermehrung von Mastzellen, Basophilen und vor allem Eosinophilen. Diese wiederum fördern und halten die entzündliche Reaktion durch die Freisetzung von Zytokinen und proinflammatorischen Mediatoren aufrecht. Dadurch werden immer mehr Immunzellen aktiviert und die Barriere-Funktion des Epithel wird fortwährend gestört, wodurch noch mehr Allergene in das Ösophagus-Gewebe eindringen. Durch diesen Circulus Vitiosus entsteht eine chronische Entzündung. Infolge des proinflammatorischen Milieus sezernieren Eosinophile und Mastzellen das Zytokin TGF- $\beta$  (transforming growth factor beta). TGF- $\beta$  fördert das fibrostenotische Remodeling des Ösophagus, indem es Fibroblasten aktiviert und die Sekretion von extrazellulärer Matrix und Proteine wie Kollagen und Fibronectin induziert. Zusätzlich stimuliert es die Proliferation, Hyperplasie und Kontraktilität von glatter Muskulatur und begünstigt die Umwandlung von Epithelzellen in Zellen mit myofibroblastären Eigenschaften, welche nun extrazelluläre Matrix produzieren können (21). Eine diffuse Fibrose dürfte für eine Durchmesserminde rung der gesamten Speiseröhre verantwortlich sein. Ösophagus-Strikturen scheinen aus einer lokalisierten Fibrose zu entstehen. Die Dysphagie bei EoE-Patient\*innen wird neben einer luminalen Verengung und

mangelnder Dehnbarkeit aufgrund Inflammation und Fibrose auch durch eine unkoordinierte Ösophagus-Peristaltik ausgelöst. Die Peristaltik wird scheinbar einerseits durch fibrotische Vorgänge im Ösophagus-Gewebe und andererseits durch Infiltration von Eosinophilen, sowie Mastzellen in der Ösophagus-Muskulatur gestört. Die beiden Zellen sezernieren Mediatoren, welche die Muskelfunktionen stören. Zusätzlich können Eosinophile, durch Degranulation und Freisetzung von neurotoxischen Faktoren, neuronale Strukturen schädigen (26).

Ähnlich wie bei atopischen Erkrankungen und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wird dem intestinalen Mikrobiom eine zunehmend wichtigere Rolle in der Pathogenese der eosinophilen Ösophagitis zugesprochen. Frühere Lebensereignisse wie Kaiserschnitt-Entbindungen und Antibiotika-Exposition im Säuglingsalter erhöhen das Risiko an einer EoE zu erkranken. Es wird vermutet, dass dieser Mechanismus auf einer Verschiebung in Richtung eines Th2-Entzündungs-Profiles beruht (20, 27). Benitz et al. beschrieben signifikante Unterschiede des ösophagealen Mikrobiom bei EoE-Patient\*innen im Vergleich zu gesunden Individuen. So kamen bei Erkrankten vermehrt Proteobakterien, wie Neisseria und Corynebakterien, vor. In der gesunden Kontrollgruppe fand man mehr Firmicutes-Bakterien. Durch die Einnahme von EoE-fördernden Nahrungsmitteln, traten zunehmend Granulicatella- und Campylobacter-Stämme auf (28). Die genauen pathogenetischen Mechanismen und inwiefern das Mikrobiom zur Krankheitsentstehung bzw. Krankheitserhaltung beiträgt, sind unklar. Genauso wie die Frage, ob eine Dysbiose Folge der EoE oder die EoE Folge der Dysbiose ist (20).

Zwischen der Besiedlung mit Helicobacter pylori und dem Auftreten einer eosinophilen Ösophagitis herrscht ein inverses Verhältnis. Die gleiche Beziehung findet sich auch zwischen Helicobacter Pylori und atopische Erkrankungen. Die Hypothese ist, dass die HP-Infektion eine Th1-Zell-Antwort auslösen kann, wodurch regulatorische T-Zellen das Gleichgewicht zwischen Th1- und Th2-Reaktion stabilisieren (20, 29).

### 1.1.3 Klinische Präsentation

#### 1.1.3.1 Symptomatik

Die klinische Präsentation von Patient\*innen mit einer eosinophilen Ösophagitis variiert stark mit dem Alter der Patient\*innen und mit der Fähigkeit die Symptome zu kommunizieren. So zeigen Kinder eine sehr unspezifische Symptomatik. Dabei kommen Dyspepsie, Sodbrennen und Bauchschmerzen am häufigsten vor.

Symptome wie Übelkeit, Regurgitation, Thoraxschmerzen, unwillkürlicher Speichelfluss aus dem Mund, Appetitminderung, Nahrungsverweigerung, Entwicklungsverzögerung, Schlafstörungen oder Husten sind ebenso möglich, aber seltener. Aufgrund des verminderten Appetits, der Nahrungsverweigerung und der Entwicklungsverzögerung, bewegen sich erkrankte Kinder häufig im unteren Perzentil-Bereich. Im Gegensatz dazu befinden sich jugendliche und erwachsene Patient\*innen typischerweise in einem guten Allgemeinzustand mit einem normalen Körpergewicht. In mehreren Studien stellte Dysphagie mit 70% der Fälle das Leitsymptom der Erkrankung dar. Bolus-Impaktion, nicht-kardialer Thoraxschmerz bzw. retrosternale Schmerzen, chronischer Reflux und Regurgitationen sind ebenso typische Symptome (7, 19, 30). Die Beschwerden sind am ausgeprägtesten, wenn die Nahrungsmittel sehr trocken oder derb sind, beziehungsweise die Patient\*innen ein hastiges Essverhalten aufweisen. Die Thoraxschmerzen werden vor allem durch den Verzehr von Alkohol oder säurereichen Flüssigkeiten, wie z.B. Orangensaft, ausgelöst (31).

Das Symptom der Nahrungsmittel-Impaktion führt am häufigsten zur Diagnose einer eosinophilen Ösophagitis. Aufgrund der drohenden Aphagie (weder Festes noch Flüssiges kann geschluckt werden) und stark erhöhtem Aspirationsrisiko, handelt es sich bei Nahrungsmittel-Impaktionen um eine Notfallsituation. Dabei leiden die Patient\*Innen an akuten, starken, retrosternalen oder thorakalen Schmerzen und eine Notfallendoskopie sowie eine stationäre Aufnahme kann notwendig sein. In wenigen Fällen wurde über Ösophagusrupturen berichtet (7, 30). Mehr als ein Drittel der unbehandelten Patient\*innen erleben eine Nahrungsmittel-Impaktion mit der Notwendigkeit zur endoskopischen Bolus-Entfernung. Die eosinophile Ösophagitis ist die häufigste Ursache für eine Bolus-Impaktion in jungen männlichen Erwachsenen (31, 32).

In der klinischen Praxis ist es wichtig zu beachten, dass die Symptomatik häufig unterschätzt und die Krankheit übersehen wird. Zahlreiche Patient\*innen entwickeln langfristig Strategien, um die Symptome zu kompensieren. Dazu zählen vor allem langsames Essen, übermäßiges Kauen, verlängerte Dauer von Mahlzeiten, vermehrte Flüssigkeitsaufnahme beim Essen (z.B. Sauce oder Getränke) und Anpassung der Nahrung durch Vermeidung von Lebensmitteln mit harten Texturen. Die explizite Abfragung dieser Kompensationsstrategien erleichtert die Feststellung einer vorliegenden Dysphagie (7, 30).

Biedermann et al. untersuchten in ihrer Studie einen neuartigen Symptomenkomplex mit dem Akronym „FIRE“ („Food-Induced Immediate Response of the Esophagus“). Es trat bei 40% der untersuchten Patient\*innen mit eosinophiler Ösophagitis auf. Die Beschwerden haben innerhalb von fünf Minuten nach dem Kontakt der Speiseröhre mit speziellen Nahrungsmitteln begonnen. Frische Früchte, Gemüse, Nüsse und Wein galten als häufigste Auslöser. Junge Patient\*innen mit einer allergischen Komorbidität waren am häufigsten betroffen. Die Beschwerden bestanden aus Verengungs-, Erstickungs-, Druck und brennendem Gefühl in der Speiseröhre, welches weniger als zwei Stunden anhielt. Der Median der Symptomstärke betrug 7 Punkte auf einer Visuellen Analogskala, mit minimal einem und maximal zehn Punkten. Eine endoskopische Bolus-Entfernung musste bei männlichen Patienten mit dem FIRE-Syndrom häufiger durchgeführt werden als bei Patienten ohne diesen Symptomenkomplex (33).

#### 1.1.3.2 Atopien bei eosinophilen Ösophagitis Patient\*innen

Eine Assoziation zwischen der eosinophilen Ösophagitis und Atopien wurde in zahlreichen Studien mehrfach bestätigt. Mehr als 60% der EoE Patient\*innen litten oder leiden aktuell an einer atopischen Krankheit (19, 30). In einigen Studien wird die eosinophile Ösophagitis sogar als eine Manifestation einer Atopie bezeichnet (31). Atopische Erkrankungen wie allergische Rhinitis, allergisches Asthma, atopische Ekzeme, Konjunktivitis und Nahrungsmittelallergien sind häufige Komorbiditäten der Ösophaguserkrankung (30, 31). In der Metaanalyse von González-Cervera et al. wurden 53 542 eosinophile Ösophagitis Patient\*innen mit 54 759 Kontrollpatient\*innen ohne eosinophile Ösophagitis hinsichtlich dem Auftreten von atopischen Erkrankungen verglichen. Eine allergische Rhinitis mit einer Odds Ratio von 5,09 (95% KI, 2,91-8,90), Asthma bronchiale mit einer Odds



Ration von 3,01 (95% KI, 1,96-4,62) und Ekzeme mit einer Odds Ratio von 2,85 (95% KI, 1,87-4,34) kamen signifikant häufiger in der Fallgruppe vor (34).

#### 1.1.3.3 Differentialdiagnosen

Da die Symptome einer eosinophilen Ösophagitis nicht pathognomonisch und die Biopsate nicht zwingendermaßen eindeutig sind, sollten immer andere Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes ausgeschlossen werden (35).

#### 1.1.3.4 Gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD)

Die Unterscheidung der Gastroösophagealen Refluxkrankheit von der eosinophilen Ösophagitis gestaltet sich schwierig. Man findet Überschneidungen hinsichtlich der Symptomatik. So beschreiben mehrere Studien, dass Refluxsymptome bei 9-94% der EoE Patient\*innen vorkommen (30). Sodbrennen, vor allem nach dem Verzehr von Alkohol, tritt in 30-60% und nichtkardialer Thoraxschmerz in 8-44% der Fälle ein (7, 36). Des Weiteren können beide Erkrankungen gemeinsam auftreten, sowohl unabhängig voneinander als auch sekundär durch die jeweilig andere Erkrankung getriggert (35, 36). Bei der eosinophilen Ösophagitis ist das Patient\*innenkollektiv vor allem männlich und jünger (<40 Jahre). Die Refluxkrankheit betrifft beide Geschlechter im gleichen Ausmaß und die Patient\*innen sind älter (>40 Jahre). Das Leitsymptom der eosinophilen Ösophagitis ist die Dysphagie. Bolus-Impaktion sind ebenso häufig. Bei der GERD hingegen dominieren Sodbrennen und Regurgitation. Die Endoskopie zeigt bei der eosinophilen Ösophagitis einen typischen Befund, bestehend aus Ödem, Längsfurchen, Quersfurchen und weißlichen Exsudaten. Die Histologie weist mehr als 15 Eosinophile pro high-power-field (Eos/hpf) auf. Bei der Refluxkrankheit sieht man in der Endoskopie Erosionen, Ulzera, eine unauffällige Schleimhaut oder in selteneren Fällen einen Barrett-Ösophagus beziehungsweise ein barrett-assoziiertes Adenokarzinom. Die Histologie weist meist weniger als sieben Eosinophile pro hpf vor. Eine pH-Metrie ist bei der GERD üblicherweise positiv. In Studien mit 24-Stunden-pH-Messungen zeigten ebenso 25-50% der eosinophilen Ösophagitis Patient\*innen einen pathologischen Säurereflux in die Speiseröhre. Die Medikation mit PPI ist eine der wichtigsten Therapien der GERD. Allerdings sprechen ebenso 23-61% der Patient\*innen mit eosinophiler Ösophagitis auf die Therapie an. Ein Ansprechen

auf PPIs bestätigt somit keine Refluxkrankheit und schließt keine eosinophile Ösophagitis aus (36).

#### 1.1.3.5 PPI-Responsive Ösophageale Eosinophilie (PPI-REE)

Die PPI-REE wurde das erste Mal 2006 von Ngo et al. (37) beschrieben. Sie bezeichnet Patient\*innen mit einer endoskopischen, histologischen und klinischen Präsentation, wie sie bei einer eosinophilen Ösophagitis typisch wäre und die auf eine PPI-Therapie sehr gut ansprechen. Es gibt keine klinischen, endoskopischen, histologischen, oder molekularen Marker, welche die PPI-REE von der eosinophilen Ösophagitis unterscheiden können. Es wird vermutet, dass es sich bei der PPI-REE um einen Subtyp der eosinophilen Ösophagitis handelt, da es auch in der molekularen Signatur signifikante Überschneidungen gibt (35, 36). Die Guidelines zur eosinophilen Ösophagitis der United European Gastroenterology (UEG) rät aufgrund des gleichen Phänotyps, bezüglich klinischen, endoskopischen, histologischen, molekularen und pH-Monitoring-Daten, ab, die PPI-REE von der EoE zu unterscheiden. PPIs hemmen neben der Sekretion von Magensäure auch die Immunzellfunktion sowie die Expression von Adhäsionsmolekülen und epithelialen proinflammatorischen Zytokine. Darüber hinaus haben sie eine antioxidative Wirkung. Diese Mechanismen können die Wirksamkeit von säuresupprimierenden PPIs auf die EoE erklären (38, 39).

#### 1.1.3.6 Eosinophile Gastrointestinale Erkrankungen

Die eosinophile Gastritis, die eosinophile Enteritis und die eosinophile Colitis gehören zur Gruppe der eosinophilen Gastrointestinalen Erkrankungen (EGID) (40). Sie sind seltene Erkrankungen charakterisiert durch gastrointestinale Symptome, die in Verbindung mit einer dichten Eosinophilie der Mukosa auftreten. Die Symptome unterscheiden sich je nach betroffener Lokalisation und reichen von unspezifischen Symptomen wie Erbrechen, abdominalen Schmerzen, Tenesmen und Diarrhö, bis hin zu Hämatemesis, Hämatochezie, rektalen Schmerzen und Proteinverlust-Enteropathie. Im Labor sind eine CRP-Erhöhung, Anämie und Hypoalbuminämie hinweisend. In der Endoskopie können sich Mukosa-Verdickungen, Ulzerationen, Polypen, aber auch gesunde Schleimhaut zeigen. Im Gegensatz zum Ösophagus, sind Eosinophile ein normaler Bestandteil in der Mukosa des restlichen GI-Traktes. Die Definition eines Schwellenwertes der

Eosinophilen-Infiltration unterliegt noch weiterer Forschung. Allerdings scheint im Magen ein Wert über 25-30 Eosinophile pro high-power-field und im Colon ein Wert über 65 Eosinophile pro high-power-field pathologisch zu sein (41).

#### 1.1.3.7 Morbus Crohn

Bei Mb. Crohn handelt es sich um eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung, welche den gesamten Gastrointestinaltrakt vom Mund bis hin zum Anus betreffen kann. Neben den typischen histopathologischen Zeichen, wie Architekturstörungen und dichtes Infiltrat aus Plasmazellen, Lymphozyten, Neutrophilen, Makrophagen und Mastzellen, kann es ebenso wie bei der EoE zu einer unspezifischen Infiltration mit eosinophilen Granulozyten kommen. Symptome der eosinophilen Ösophagitis wie Thoraxschmerz, Dysphagie und Odynophagie können auch beim ösophagealen Mb. Crohn auftreten. Die Lokalisation im Ösophagus ist allerdings selten. Die Mb. Crohn assoziierte ösophageale Eosinophilie lässt sich histopathologisch von der eosinophilen Ösophagitis unterscheiden. Sie zeigt eine geringere basale Hyperplasie und ein geringeres interepitheliales Ödem (35).

#### 1.1.3.8 Infektiöse Ösophagitis

Eine Ösophagusinfektion tritt bei Patient\*innen mit einer abnormen ösophagealen Struktur oder Funktion und einem Immundefizit häufiger auf als bei Personen mit einem gesunden Ösophagus und Immunsystem. *Candida albicans* gehört dabei zu den häufigsten Erregern. Das endoskopische Erscheinungsbild zeigt weiße Exsudate, die der Schleimhaut aufliegen. Ulzerationen und Strikturen sind ebenso möglich. Eine Herpes-Ösophagitis kann die Folge der Reaktivierung einer latenten Infektion sein. Dies tritt vor allem bei Patient\*innen mit HIV oder nach einer Organ- oder Knochenmark-Transplantation auf. Im endoskopischen Erscheinungsbild können sich kleine Vesikel, Ulzerationen, aber auch Pseudomembranen oder Exsudate auf der Mukosa zeigen. Eine Infektion des Ösophagus präsentiert sich je nach Ausprägung mit Dysphagie, Odynophagie, retrosternalen Schmerzen oder Fieber und ähnelt der Symptomatik einer eosinophilen Ösophagitis. Zur Unterscheidung dient eine endoskopische und mikrobiologische Untersuchung der Speiseröhre (35).

#### 1.1.3.9 Eosinophile-Ösophagitis-Varianten

Die neu charakterisierten Varianten der eosinophilen Ösophagitis, darunter die EoE-ähnliche-Ösophagitis (EoE-like esophagitis), die lymphozytäre-Ösophagitis (lymphocytic esophagitis) und die nicht-spezifische-Ösophagitis (non-specific esophagitis), sind aufgrund der gleichen Symptomatik mit ähnlicher Histologie wichtige Differentialdiagnosen. Sie werden im Kapitel 1.2 behandelt (2).

#### 1.1.3.10 Seltene Differentialdiagnosen

Seltenere Differentialdiagnosen wie Achalasie, allergische Vaskulitis, Überempfindlichkeitsreaktionen auf Medikamente, Ösophagus-Leiomyomatose, Graft-versus-host-disease, Hypereosinophiles Syndrom, parasitäre Infektionen, Bullöses Pemphigoid, Hypermobilitäts-Syndrome wie das Marfan- und das Ehlers-Danlos-Syndrom, Ösophagusatresie und Zöliakie sollten ebenso im Zuge der EoE-Abklärung beachtet und ausgeschlossen werden (42).

#### 1.1.4 Diagnostik

Die Diagnostik der eosinophilen Ösophagitis setzt eine charakteristische klinische und histologische Präsentation voraus. Zur sicheren Diagnose der Erkrankung muss eine ösophageale Dysfunktion mit den in 1.2.1 beschriebenen Symptomen und eine Histologie mit einer ösophagealen Eosinophilie von mindestens 15 Eos/hpf bestehen. Außerdem müssen die in Kapitel 1.3.3. genannten Differentialdiagnosen und vor allem Erkrankungen, die eine ösophageale Eosinophilie aufweisen können, ausgeschlossen werden. Diese wären Achalasie, Ösophagusinfektionen, diverse Bindegewebserkrankungen, Mb. Crohn, Tabletten induzierte Ösophagitis, Hypereosinophiles-Syndrom und Medikamenten Hypersensitivität (43).

##### 1.1.4.1 Endoskopische Diagnostik

Die eosinophile Ösophagitis kann zahlreiche morphologische Veränderungen im Ösophagus vorweisen. Längsfurchen, konzentrische Schleimhautringe, weiße Exsudate/Plaques, Ödeme, verminderte Vaskularität, Strikturen, diffus verminderter Ösophagusdurchmesser und Crêpe-Papier-Ösophagus sind häufige, aber sehr unspezifische Zeichen der Erkrankung. In 93% der EoE Patient\*innen findet man mindestens eine endoskopische Abnormität (43-45). Die Frequenz der

Ösophagusveränderungen variieren in den unterschiedlichen Altersgruppen. Die häufigsten endoskopischen Charakteristika der Erwachsenen bestehen aus Schleimhautringen, Strikturen und vermindertem Ösophagusdurchmesser. Bei Kindern stehen vor allem weiße Plaques bzw. Exsudate, lineare Furchen, Ödeme und eine verminderte Vaskularität im Vordergrund (43). Die longitudinal verlaufenden, linearen Furchen sind häufig und für die EoE im Vergleich zu den anderen Veränderungen pathognomonisch (Abbildung 3A). Konzentrische Ringe verlaufen horizontal im Ösophagus (Abbildung 3B). Im Falle einer starken Ausprägung spricht man von einer Trachealisierung des Ösophagus. Die weißen Exsudate entsprechen Mikroabszessen aus einer Eosinophilenaggregation (Abbildung 3A). Sie ähneln einer ösophagealen Candidiasis. Aufgrund Inflammation und Ödemen in der Ösophagusschleimhaut, wirkt sie verdickt und weißlich, mit verminderter oder fehlender Vaskularität (Abbildung 3A). Multiple polypoide Läsionen, ähnlich der Ösophaguspapillome, können bei jugendlichen oder erwachsenen Patient\*innen ebenso auftreten. Bei persistierender, lang andauernder eosinophiler Inflammation kommt es zu einer subepithelialen Fibrose in der Ösophaguswand, infolgedessen Strikturen entstehen oder sich der Speiseröhrendurchmesser diffus vermindert (Abbildung 4A). In einigen Fällen entstehen durch die Passage des Endoskops Risse, resultierend aus einer erhöhten Fragilität der Ösophagusschleimhaut. Dies wird auch Crêpe-Papier-Ösophagus genannt (Abbildung 4B) (45).

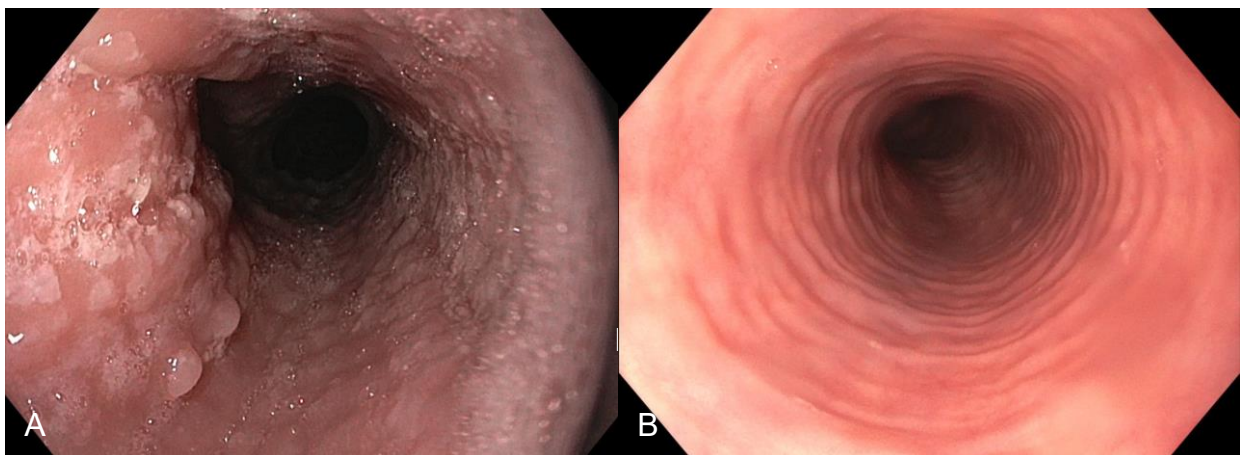


Abbildung 3: A: Furchen, Exsudate, Ödem; B: Ringe, LKH-Universitätsklinikum Graz

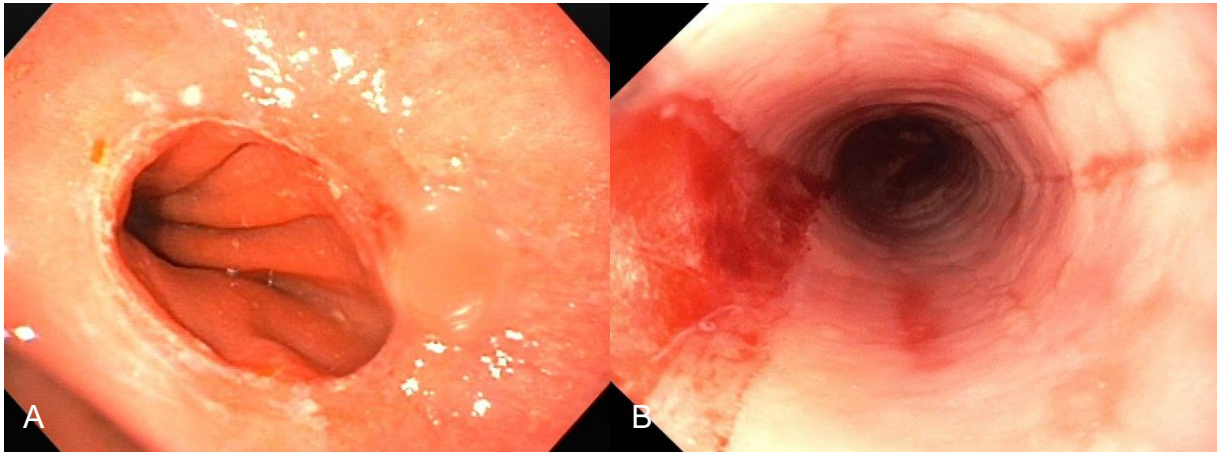


Abbildung 4: A: Stenose; B: Crêpe-Papier-Ösophagus, LKH-Universitätsklinikum Graz

Für die Graduierung und Klassifikation der endoskopischen Abnormitäten wird der EREFS-Score verwendet. Dieser steht für die fünf Hauptcharakteristika (Edema = Ödem, Rings = Ringe, Exsudates = Exsudate, Furrows = Furchen, Strictures = Strikturen). Zusätzliche untergeordnete Veränderungen wie z.B. Crêpe-Papier-Ösophagus fließen ebenso in die Bewertung ein. Der Score gewährleistet eine einheitlichere Beschreibung der endoskopischen Features und eine bessere Identifizierung und Unterscheidung von EoE- und nicht betroffenen Patient\*innen (43). Ebenso eignet er sich zur Evaluierung eines Therapieansprechens (43, 45). In seltenen Fällen liegen trotz bestehender Dysphagie oder Nahrungsmittel-Impakton keine endoskopischen Abnormitäten vor. Deshalb ist es wichtig, auch bei unauffälliger Schleimhaut, Biopsate für die histopathologische Diagnostik zu entnehmen. Aufgrund einer heterogenen Infiltration mit eosinophilen Granulozyten bei der EoE, wird empfohlen, mindestens sechs Biopsien aus unterschiedlichen Lokalisationen des proximalen und distalen Ösophagus zu entnehmen. Zusätzliche Proben sollten aus den Lokalisationen mit endoskopischen Auffälligkeiten, z.B. mit weißem Exsudat oder linearen Furchen, gewonnen werden (38). An diesen Stellen ist, im Falle einer EoE, die Eosinophildichte besonders hoch. Ab einer Anzahl von fünf Biopsaten steigt die diagnostische Sensitivität auf 100%. Im Gegensatz dazu liegt die Sensitivität bei einer Biopsie nur bei 40 bis 50% (45). Magen und Duodenum sollten ebenfalls biopsiert werden, um andere gastrointestinale Erkrankungen auszuschließen (35). Bezüglich der EoE-Diagnostik empfehlen die Leitlinien der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH) die Entnahme von mindestens sechs Biopsien aus mindestens zwei unterschiedlichen Stellen im distalen und proximalen Ösophagus sowie aus sichtbaren Läsionen. Im Falle von

Bauchschmerzen und/oder Diarrhoe sollten ebenso Magen und Duodenum biopsiert werden, um eine eosinophile Gastritis oder Duodenitis auszuschließen. Der EREFS-Score dient primär zu Verlaufskontrollen und Studien-Zwecke. Zur Diagnose wird er nicht benötigt (46).

#### 1.1.4.2 Histologische Diagnostik

Für die histopathologische Diagnostik der eosinophilen Ösophagitis in der klinischen Praxis, reicht eine Hämatoxylin-Eosin-Färbung aus. Goldstandard in der Diagnose ist das Auffinden einer intraepithelialen Eosinophileninfiltration im Ösophagus ohne einer Infiltration im Magen und Duodenum. Der Grenzwert für die Eosinophilendichte ist 15 Eosinophile pro high-power-field, mit einer Standardgröße von ca. 0,3mm<sup>2</sup>. Zusätzliche histologische Zeichen wie eine oberflächliche Eosinophileninfiltration im Ösophagusepithel, Degranulation der Eosinophilen, Eosinophilenaggregation mit der Bildung von eosinophilen Mikroabszessen und eine Fibrose der Lamina propria sind pathognomonisch für die eosinophile Ösophagitis. Eine Basalzonenhyperplasie, Elongation der Papillen und erweiterte Interzellularräume sind zwar häufig, aber nicht spezifisch für die Erkrankung (38, 45, 47).

Collins et al. entwickelten ein neues histologisches Scoring-System für die Eosinophile Ösophagitis. Dieses bewertet nicht nur die Eosinophileninfiltration, sondern berücksichtigt ebenso zusätzliche Inflammationszeichen. In dem Score werden acht Charakteristika (Eosinophilendichte, Basalzonenhyperplasie, Eosinophilenabszesse, oberflächliche Lage der Eosinophilen, erweiterte Interzellularräume, Alterationen des Oberflächenepithels, Dyskeratose der Epithelzellen und Fibrose der Lamina propria) auf einer Vier-Punkte-Skala nach dem Schweregrad beurteilt. Die acht Veränderungen treten häufig auf und korrelieren mit dem Behandlungsstatus. Durch die Therapie kommt es zu einer signifikanten Reduktion der histopathologischen Abnormitäten. Das Scoring-System liefert ein objektives Verfahren, bei der histologische Veränderungen nicht nur aufgrund der Eosinophilendichte beurteilt werden. Somit unterscheidet das Bewertungssystem besser zwischen behandelten- und nicht behandelten Patient\*innen. Das Scoring-System kann von einem Pathologen bereits nach einer kurzen Ausbildung angewendet werden (47).

#### 1.1.4.3 Blut- und Allergietests

Eine Erhöhung der Eosinophilen und des gesamten IgE-Levels besteht bei 10-50% und 60-70% der erwachsenen EoE Patient\*innen, allerdings nur in westlichen Ländern. In Japan fand man lediglich bei 10-30% der EoE Patient\*innen eine periphere Eosinophilie. Einige Studien zeigten, dass die Bestimmung der peripheren Eosinophilen für das Aktivitätsmonitoring einer EoE Erkrankung hilfreich sein kann. Aufgrund der hohen Prävalenz an atopischen Begleiterkrankungen ist es allerdings schwierig eine kausale Beziehung zwischen der eosinophilen Ösophagitis und dem IgE-Level herzustellen. Aeroallergen-spezifische IgE und Nahrungsmittelspezifische-IgE findet man in 60-80% und 40-80% der betroffenen, erwachsenen Patient\*innen. Bei Kindern bestehen in 59% Nahrungsmittelspezifische-IgE. Für die Bestimmung der auslösenden Allergene kann ein Haut-Prick-Test und ein Patch-Test angewendet werden (35, 45). Ein Haut-Prick-Test war bei 50% der erwachsenen und bei 73% der pädiatrischen Patient\*innen positiv (48, 49). In der Studie von Syrigou et al. lag bei 30 von 35 pädiatrischen EoE Patient\*innen ein positiver Patch-Test vor (50). Basierend auf den Hauttests, wurden Nüsse, Eier, Soja und Kuhmilch als die häufigsten Nahrungsmittelallergene festgestellt (35, 45). Bei der Allergietest-basierten Eliminationsdiät verwendet man die Hauttests, um Nahrungsmittelallergene festzustellen. Bei einem positiven Testergebnis werden diese aus der Diät eliminiert. In einem systemischen Review von Aries et al. zeigte diese Diätmodalität bei 45,5% der Patient\*innen eine histologische Remission (51). Die Effektivität ist bei Erwachsenen mit 32% signifikant niedriger (52, 53). Aufgrund dieser und weiterer Studienergebnisse spricht sich die UEG gegen die Allergietest-basierte Eliminationsdiät aus (38). Des Weiteren zeigen die Ergebnisse der Prick-Tests, Atopie-Patch-Tests und anderer Nahrungsmittelallergentests wie Serumallergen-spezifisches IgE, Basophilen-Aktivierungstest und Serum-Nahrungsmittelspezifische IgG eine niedrige Übereinstimmung mit den EoE-assoziierten Nahrungsmitteln. Daten aus neuen Studien unterstützen die Theorie, dass die Pathogenese der eosinophilen Ösophagitis nicht IgE mediiert ist. Daraus lässt sich ableiten, dass Haut- und serologische Allergietests zur Feststellung von kausalen EoE Nahrungsmittelallergenen bei Erwachsenen nicht empfehlenswert sind (45, 54).



#### 1.1.4.4 Neuartige Diagnoseverfahren

Patient\*innen mit einer eosinophilen Ösophagitis müssen regelmäßig endoskopiert werden. Zur Durchführung des Eingriffs benötigen Erwachsene eine Sedierung und Kinder eine Vollnarkose. Vor allem bei pädiatrischen Patient\*innen besteht die Sorge, um negative Einflüsse auf die kognitive Entwicklung. Aufgrund dessen erforscht man aktuell weniger invasive Diagnoseverfahren, die derzeit aber noch nicht im klinischen Alltag eingesetzt werden (44).

Bei der transnasalen Ösophagoskopie kommt ein Bronchoskop zum Einsatz, welches transnasal und ohne Sedierung bei Kindern angewendet werden kann. Im Vergleich zur konventionellen Ösophagogastroduodenoskopie waren die Biopsien gleichwertig, aber die Präferenz bei Kindern und Eltern höher. Zusätzlich reduzierten sich die Kosten (55).

Bei dem sogenannten Cytosponge handelt es sich um ein kugelförmiges Netz, innerhalb einer Gelatine kapsel, welches an einer Schnur befestigt ist. Fünf Minuten nachdem der Patient die Kapsel geschluckt hat, löst sich diese auf und der Cytosponge wird hochgezogen. Dabei kratzt er, für die zytologische Betrachtung, Ösophagusschleimhaut ab. Der Cytosponge zeigte in einer Studie eine Sensitivität von 83% und eine Spezifität von 57% in der Detektion von >15 Eos/hpf im Vergleich zu einer Standardbiopsie (35, 56).

Beim Enterotest handelt es sich um ein endoluminales diagnostisches Hilfsmittel, befestigt an einer Schnur, welches normalerweise für enterische Pathologien verwendet wird. Es kann jedoch ebenso für die Krankheitsaktivitätsmessung der eosinophilen Ösophagitis verwendet werden, indem extrazelluläre, sekundär granuläre Proteine der Eosinophilen erfasst werden. Es zeigte eine signifikante Korrelation mit den Ergebnissen einer Standardbiopsie (35).

Die Endoluminal-Functional-Luminal-Imaging-Probe (=EndoFLIP) verwendet eine hochauflösende Impedanz-Planimetrie, um die ösophageale Dehnbarkeit und Compliance im Speiseröhrenquerschnitt zu messen. In einer Studie wurde dieses Verfahren verwendet, um die verminderte ösophageale Dehnbarkeit und Compliance in EoE Patient\*innen zu demonstrieren. In einer anderen Studie wurde damit gezeigt, dass die Abnahme der ösophagealen Flexibilität mit einem erhöhten Risiko der Nahrungsmittel-Impaktion und Notwendigkeit einer Ösophagusdilatation assoziiert ist. Eine Korrelation zwischen der

Eosinophilendichte und der ösophagealen Dehnbarkeit konnte allerdings nicht festgestellt werden. Eine große Limitation ergibt sich durch ein Fehlen der Unterscheidung zwischen einer dauerhaften Verminderung des Ösophagusdurchmessers und einer vorübergehenden, dehnungs-induzierten Kontraktion. Das Problem könnte aber durch spätere Softwareupdates behoben werden (35, 44).

Das EoE-Diagnostic-Panel (EDP) ist ein molekulares Verfahren, welches die Expression von zahlreichen Genen untersucht, die bei einer Erkrankung dysreguliert sind. Die Sensitivität und Spezifität für die Diagnose einer eosinophilen Ösophagitis ist hoch. In Zukunft könnte das Verfahren helfen, betroffene Patient\*innen zu identifizieren, vor allem bei uneindeutigen Fällen. Aktuell wird es hauptsächlich zu Forschungszwecken verwendet (44).

#### 1.1.5 Messinstrumente

Um die Krankheitsaktivität einer eosinophilen Ösophagitis zu bestimmen und Endpunkte für Studien festzulegen, werden standardisierte Instrumente benötigt, ansonsten ist die Vergleichbarkeit von Studienergebnissen eingeschränkt. Für diese Zwecke entwarfen Schoepfer et al. den Eosinophilic Esophagitis Activity Index (EEsAI), ein validiertes Bewertungssystem und patient-reported-outcome (PRO) Instrument. Dieses basiert auf sieben PRO-Faktoren, welche die Symptome über einen Zeitraum von sieben Tagen bewerten. In Tabelle 1 ist der EEsAI angeführt. Der Faktor „Visual Dysphagia Question“ steht für den Schweregrad der Dysphagie beim Verzehr von Nahrungsmittel mit acht verschiedenen Konsistenzen, z.B. festes Fleisch, weiche Lebensmittel, trockener Reis oder ungetoastetes Weißbrot. Der „Avoidance, Modifications and Slow Eating Score“, bewertet die Anpassung des Ess-Verhaltens in Bezug auf die Vermeidung bestimmter Nahrungsmittel, die Veränderung der Konsistenz von Nahrungsmitteln oder das langsame Essen. Eine hohe endoskopisch und histologisch nachgewiesene EoE-Aktivität ist mit einem höheren EEsAI-Score assoziiert (57). Allerdings zeigte sich in einer prospektiven, multizentrischen Studie, dass der EEsAI nur eine moderate Vorhersagekraft für eine histologische und endoskopische Remission hat (58).

<b>Häufigkeit von Schluckbeschwerden</b>	Niemals	0
	1-3x/Woche	15
	4-6x/Woche	27
	Täglich	31
<b>Dauer der Schluckbeschwerden</b>	≤ 5 Minuten	0
	> 5 Minuten	6
<b>Schmerzen während dem Schlucken</b>	Nein	0
	Ja	15
<b>Visual Dysphagia Question</b>	0	0
	0,1 - 2,5	12
	2,6 – 5,0	19
	5,1 – 7,5	21
	7,6 – 10,0	23
<b>Avoidance, Modification and Slow Eating Score</b>	0 – 5,0	0
	5,1 – 7,5	9
	7,6 – 10	25
<b>Gesamt</b>		100

Tabelle 1: EEsAI nach Schoepfer et al. Gastroenterology 2014 (57)

Dellon et al. entwickelten und validierten einen PRO-Fragebogen für die Dysphagie bei EoE-Patient\*innen. Der Dysphagia Symptom Questionnaire (DSI) basiert auf drei Fragen, welche in Tabelle 2 angeführt sind (59).

1.	Haben Sie heute Morgen nach dem Aufwachen feste Nahrung zu sich genommen?
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ja (gehen Sie zur nächsten Frage)</li> <li>- Nein (gehen Sie zur nächsten Frage)</li> </ul>
2.	Seit Sie heute Morgen aufgewacht sind, ist das Essen langsam heruntergewandert oder ist es Ihnen im Hals oder in der Brust stecken geblieben?
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ja (gehen Sie zur nächsten Frage)</li> <li>- Nein (Stop)</li> </ul>
3.	Als Sie heute (in den letzten 24 Stunden) die größten Schwierigkeiten beim Schlucken von Nahrung hatten, mussten Sie irgendetwas tun, um die Nahrung hinunterzubekommen oder Erleichterung zu bekommen?
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nein, es wurde besser oder löste sich von allein.</li> <li>- Ja, ich musste etwas Flüssiges trinken, um Erleichterung zu bekommen.</li> <li>- Ja, ich musste husten und/oder würgen, um Erleichterung zu bekommen.</li> <li>- Ja, ich musste mich übergeben, um Erleichterung zu bekommen.</li> <li>- Ja, ich musste eine Ärztin/einen Arzt aufsuchen, um Erleichterung zu bekommen.</li> </ul>

Tabelle 2: Dysphagia Symptom Questionnaire (DSQ), nach Dellon et al. Aliment Pharmacol. Ther.2013 (59)

Die Evaluierung der EoE-assoziierten Lebensqualität kann bei der Beurteilung der Krankheitsaktivität hilfreich sein (38). Haft et al. entwarfen den Adult Eosinophilic

Oesophagitis Quality of Life (EoO-QOL-A) Fragebogen. Dabei beantworten Patient\*innen insgesamt 37 Fragen zum Einfluss der Erkrankung auf die Ernährung, das Sozialleben und die Emotionen sowie Fragen zur Angst vor dem Erstickten und der Erkrankung selbst. Ein paar Beispiele aus dem Fragebogen sind: Ich habe Schwierigkeiten, Nahrungsmittel zu finden, die ich essen kann. Ich mache mir Sorgen, dass ich nie wieder normal essen kann. Ich fühle mich auf Grund meiner Erkrankung hilflos. Ich habe Angst, dass ich während des Schluckvorgangs erstickte. Ich versuche meine Erstickungsanfälle zu verbergen, damit andere Leute nicht merken, was passiert (60).

## 1.1.6 Therapie

### 1.1.6.1 Therapieziele

Die Therapiemodalitäten lassen sich mit den drei „Ds“ zusammenfassen: Drugs (Medikamente), Diet (Diät) und Dilation (Dilatation). Die Wahl der Therapie basiert auf dem Schweregrad der Symptomatik und der endoskopischen Veränderungen. Das große Problem im Management der eosinophilen Ösophagitis ist das Fehlen von definierten Therapieendpunkten. Aus Sicht der Patient\*innen stehen die Verbesserung der Symptomatik und der Lebensqualität im Vordergrund. Allerdings bestehen aufgrund der häufigen Symptomkompensation von Patient\*innen Schwierigkeiten, die Symptome objektiv und einheitlich zu erfassen. Die Verwendung des validierten Symptomfragebogens EEsAI (Eosinophilic Esophagitis Activity Index) könnte helfen das klinische Outcome zu standardisieren. In klinischen Studien wird üblicherweise die histologische Besserung der Krankheitsveränderung als primäres Outcome herangezogen. Allerdings besteht eine Diskrepanz zwischen symptomatischer und histologischer Remission. Die Symptome korrelieren nicht exakt mit dem Ausmaß der histologischen Entzündung. Bei einigen Patient\*innen kommt es zu keiner Verbesserung der Symptomatik, trotz histologischem und endoskopischem Krankheitsrückgang. Als Grund dafür vermutet man ein begrenztes Ansprechen der subepithelialen Fibrose und des ösophagealen Remodeling auf die aktuelle Medikation. Auch die endoskopischen Veränderungen stimmen häufig nicht mit der Symptomatik und der Histologie überein. Eines der wichtigsten Ziele der

Therapie ist die Vermeidung einer Krankheitsprogression und der daraus folgenden Komplikationen, wie z.B. Nahrungsmittel-Impaktion (44, 45, 61).

#### 1.1.6.2 Diätologische Therapie

Die Diät ist eine nicht-pharmakologische Therapiemodalität in der Behandlung von erwachsenen- und pädiatrischen EoE Patient\*innen. Aufgrund der Rolle von Nahrungsmittelallergenen in der Pathogenese der Krankheit, gibt es drei Varianten der diätologischen Therapie: die Elementardiät, die auf Allergietests basierte Eliminationsdiät und die empirische Eliminationsdiät (54).

Bei der Elementardiät verzichten die Patienten\*innen auf alle Nahrungsmittel und nehmen lediglich eine auf Aminosäuren basierte Nährlösung zu sich, welche frei von allen Nahrungsmittelallergenen ist. In mehreren Studien mit Kindern zeigte sich der Einsatz als hoch effektiv in der Induktion von symptomatischer und histologischer Remission. Endoskopische Veränderungen, außer fixierte Ösophagusstrikturen, verbesserten sich ebenfalls. Der Effekt war bei Erwachsenen weniger ausgeprägt. Durch anschließende Provokation mit Nahrungsmitteln, treten die Symptome und die Ösophagusinflammation wieder auf. Die Nachteile der Diät sind die hohen Kosten, die Notwendigkeit einer Nasogastralsonde bei Kindern und der unangenehme Geschmack. Aufgrund der Minderung der Lebensqualität wird die Behandlung bei den Erwachsenen nicht toleriert und eignet sich somit nicht zur Langzeittherapie. (38, 45, 54, 61, 62).

Diese Diät empfiehlt sich, bei Versagen der Eliminationsdiät und der medikamentösen Therapie, bei persistierender Inflammation und Notwendigkeit einer schnellen klinischen Krankheitsbesserung (53).

Bei der auf Allergietests basierten Eliminationsdiät verwendet man Allergietests, wie z.B. den Atopie-Patch-Test, um Nahrungsmittelallergene festzustellen. Bei positivem Testergebnis werden diese aus der Diät eliminiert. Wie in Kapitel 1.1.4.3 (Blut- und Allergietests) angeführt wird diese diätologische Therapie nicht mehr in den Guidelines der „United European Gastroenterology“ empfohlen (38).

Die empirische Eliminationsdiät ist die am häufigsten angewendete diätologische Therapie der eosinophilen Ösophagitis (52, 62). Bei dieser Therapie eliminiert man die häufigsten Nahrungsmittelallergene. Bei der Six-Food-Elimination-Diet (SFED) entfernt man Nahrungsmittel aus der Diät, welche Weizen, Milch, Eier, Nüsse, Soja und Meeresfrüchte enthalten. Nach sechs bis acht Wochen überprüft man

eine histologische Remission durch Ösophagusbiopsien. In mehreren Studien zeigten sich bei ca. 70% der erwachsenen- und pädiatrischen EoE Patient\*innen eine histologische Remission. Anschließend werden einzelne Allergene wieder in die Ernährung eingeführt. Durch Evaluation der Klinik, der endoskopischen und histologischen Veränderungen wird festgestellt, ob es sich um einen Auslöser der eosinophilen Ösophagitis handelt. Dies wiederholt man Schritt für Schritt für alle sechs Allergene (38, 44, 45, 53). Die Effektivität ist ähnlich der Elementardiät, allerdings mit besserer Akzeptanz, sowie Adhärenz und geringeren Kosten (54). Bei der weniger strengen Four-Food-Elimination-Diet (FFED) eliminiert man Milch, Weizen, Eier und Soja. Sie erzielt bei etwa der Hälfte der Patient\*innen eine histologische Remission (38, 45, 61). Mit der Two-Food-Elimination-Diet (TFED), bei der Milch und Weizen aus der Diät gestrichen werden, erreichen 40% der Patient\*innen eine histologische Remission. Allgemein gilt je restriktiver eine Diät ist, desto effektiver ist sie, aber desto schwieriger lässt sie sich umsetzen. Durch die dauerhafte Vermeidung der Nahrungsmittelallergene könnte eine anhaltende klinische und histologische Remission, ohne Medikamenteneinnahme, erreicht werden (38, 53, 62).

In der Studie von Kliewer et al. wurde die Wirksamkeit der One-Food-Elimination-Diet (OFED), bei der ausschließlich Milch eliminiert wird, mit der FFED, bei der Milch, Eier, Weizen und Soja eliminiert werden, verglichen. EoE-Patient\*innen im Alter von 6 bis 17 Jahren wurden randomisiert in zwei Gruppen aufgeteilt und erhielten über 12 Wochen entweder eine OFED oder eine FFED. Die Ergebnisse zeigten, dass die OFED bis auf eine moderat geringere Verbesserung der Symptome ähnliche Erfolge in Bezug auf Verbesserung endoskopischer Features, histologischer Remission (<15 Eos/hpf) und Lebensqualität (Quality-of-Life-Scores) im Vergleich zur FFED erzielte. Aufgrund ihrer geringen Restriktion, einfachen Umsetzung und guten Verträglichkeit stellt die OFED, eine vielversprechende Therapiemöglichkeit insbesondere für pädiatrische EoE-Patient\*innen dar (63).

Das Problem bei der SFED ist die hohe Anzahl an benötigten follow-up Endoskopien und die zahlreichen Lebensmitteleinschränkungen, weshalb ein neuartiges Vorgehen implementiert wurde. Beim Step-up Ansatz beginnt man mit der TFED. Patient\*innen die nicht auf die Diät ansprechen, eliminieren weitere Nahrungsmittelallergene im Sinne der FFED. Patient\*innen die auf diese Therapie

nicht ansprechen, steigen auf die SFED um (52, 54). Molina-Infante et al. untersuchten in der prospektiven Studie mit 130 EoE Patient\*innen das Step-up Verfahren. Nach sechs Wochen mit der TFED erreichten 43% eine histologische Remission. Von den Patient\*innen, welche nicht auf die Diät ansprachen und auf eine FFED umstiegen, erreichten 60% eine histologische Remission. Von den Patient\*innen, die nicht auf die FFED ansprachen und deshalb eine SFED erhielten, erreichten 79% eine histologische Remission. Der Step-up Ansatz reduziert Endoskopien und diagnostische Testzeit um 20% (64).

Der Erfolg einer diätologischen Therapie erfordert die Zusammenarbeit von Diätolog\*innen, ärztlichem Fachpersonal und Patient\*innen. Die Wahl der EoE Therapie ist individuell und abhängig vom Patient\*innen zu treffen (44).

#### 1.1.6.3 Medikamentöse Therapie

Die beiden Medikamente, welche von der United European Gastroenterology als First-Line-Therapie bei der eosinophilen Ösophagitis empfohlen werden, sind PPIs und topische Kortikosteroide (38).

#### 1.1.6.4 Protonenpumpeninhibitoren

PPIs besitzen neben ihrer Fähigkeit der Säurehemmung ebenso eine antiinflammatorische Wirkung. Darüber hinaus führt eine PPI-Therapie zu einem Herunterregulieren der CCL26-Gene (mit darauffolgender Eotaxin-3 Verminderung) und zu einer Hemmung der Th2-Zytokine Interleukin-5 und Interleukin-13 (65). Das Medikament kann bei EoE-Patient\*innen auch die Integrität und Fibrose des geschädigten Ösophagus-Gewebes verbessern (66, 67). Lucendo et al. beschrieben in ihrer Metaanalyse mit 619 EoE-Patient\*innen aus 31 Studien, dass die PPI-Therapie in 60,8% eine Symptom-Verbesserung und in 50,5% eine histologische Remission mit weniger als 15 Eos/hpf erzielte. Allerdings sollten die Ergebnisse aufgrund mangelnder Qualität mit Vorsicht interpretiert werden. Die Ergebnisse beruhten mehrheitlich auf Fallberichten und retrospektiven Studien anstatt auf Placebo-kontrollierten Studien (68).

Die UEG empfiehlt in ihren Leitlinien bei erwachsenen EoE-Patient\*innen die Einnahme von 2x täglich 20-40mg Omeprazol oder eines Äquivalentes und bei pädiatrischen Patient\*innen 2x täglich 1-2mg/kg Körpergewicht Omeprazol oder eines Äquivalentes. Das Therapieansprechen sollte sechs bis zwölf Wochen nach

der Erstbehandlung mittels Kontrollendoskopie überprüft werden. Nach Beendigung der PPI-Therapie kommt es typischerweise nach drei bis sechs Monaten zu einem Relaps der Symptome und/oder der ösophagealen Eosinophilie. Langfristige Therapie-Strategien, inklusiver richtiger Erhaltungsdosis, müssen noch ermittelt werden. Idealerweise wird die Dosis schrittweise auf die niedrigste Remissionserhaltungsdosis reduziert (38).

#### 1.1.6.5 Systemische Glucocorticoide

Systemische Glucocorticoide sollten bei der eosinophilen Ösophagitis nicht eingesetzt werden. Ihr Effekt bezüglich klinischer und histologischer Verbesserungen ist im Vergleich zu topisch angewandten Präparaten zwar gleichwertig, allerdings zeigten sie in 40% systemische Nebenwirkungen, wie Polyphagie, Gewichtszunahme und Cushing-Symptomatik (38, 69).

#### 1.1.6.6 Topische Glucocorticoide

Topische Glucocorticoide zeigten in mehreren randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien eine histologische und klinische Remission mit Verbesserung der Symptomatik und der endoskopischen Befunde, dies sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern (70-72). In der Metaanalyse mit 455 EoE-Patient\*innen von Sawas et al. erzielten die beiden topischen Steroide Fluticason und Budesonid bei 330 Teilnehmer\*innen eine histologische Remission und bei 325 eine Symptom-Verbesserung (73). Auch andere Metaanalysen zeigten eine histologische Remission. Eine einheitliche und signifikante Symptom-Remission konnte allerdings nicht nachgewiesen werden. Das liegt vermutlich daran, dass in einigen Studien nicht strukturierte und nicht validierte Messinstrumente zur Symptom-Evaluierung angewendet wurden (73-76). Die Variabilität in den Studien bezüglich Einschlusskriterien, der täglichen Medikamenten-Dosierungen, der Behandlungsdauer, des Verabreichungssystems und der Definition der histologischen Remission erschwert den Vergleich (38).

In Tabelle 3 sind die EoE-Therapie-Empfehlungen der EUG abgebildet. Die Dosis wird meist über den Tag auf mehrere Tabletten aufgeteilt (38).



Wirkstoff	Zielgruppe	Induktions-Therapie-Dosis	Erhaltungstherapie-Dosis
Fluticasonpropionat	Kinder	880 - 1760 µg/Tag	440 - 880 µg/Tag
	Erwachsene	1760 µg/Tag	880 - 1760 µg/Tag
Budesonid	Kinder	1 - 2 mg/Tag	1 mg/Tag
	Erwachsene	2 - 4 mg/Tag	2 mg/Tag

Tabelle 3: topische Glucocorticoid-Therapie der EoE, nach Lucenda et al. United European Gastroenterol J. 2017 (38)

Ebenso wichtig wie der Wirkstoff, scheint die Verabreichungsform zu sein. Dellon et al. verglichen die Einnahme von 1mg Budesonid in vernebelter Form mit derselben Dosierung in visköser Form. Eine komplette histologische Remission, mit <1 Eos/hpf, war in der Gruppe mit visköser Form mit 64% deutlich häufiger als in der vernebelten Form mit 27%. Zusätzlich untersuchten die Autoren die Mukosa-Kontaktzeit mittels Szintigrafie. Diese war in der Gruppe mit visköser Verabreichungsform deutlich länger (77). Das Studienergebnis deutet daraufhin, dass die histologische Verbesserung im direkten Zusammenhang mit der Schleimhaut-Kontakt-Zeit steht (38). Miehlike et al. verglichen die Wirksamkeit von Budesonid in Form einer viskösen Suspension und in Form einer orodispersiblen Tablette (=Schmelztablette) in einer randomisierten, doppel-blinden, Placebo-kontrollierten Studie mit einem Follow-up nach 14 Tagen. Eine komplette histologische Remission trat in der Schmelztabletten-Gruppe mit der Dosierung von 2x1mg/Tag bei 100% auf, in der Schmelztablette-Gruppe mit der Dosierung von 2x2mg/Tag bei 94,7%, in der Suspensions-Gruppe mit einer Dosierung von 2x5ml/Tag, bei einer Konzentration von 0,4mg/ml, bei 94,7% und in der Placebo-Gruppe bei 0%. Alle Verabreichungsformen und Dosierungs-Schemata zeigten eine hohe Wirksamkeit. Die Mehrheit der Patient\*innen präferierten die Schmelztablette als Verabreichungsform (70). Die orodispersible-Budesonid-Tablette ist das erste Medikament, welches für die Behandlung von erwachsenen EoE-Patient\*innen von der European Medicines Agency zugelassen wurde. Um die Chance auf eine klinische und histologische Remission zu maximieren, sollte die Induktionstherapie 6 bis 12 Wochen verabreicht werden (76). Die Guideline der UEG empfiehlt 6 bis 12 Wochen nach Therapiebeginn eine Follow-up-Endoskopie (38). Straumann et al. zeigten, dass die klinische, endoskopische und histologische Remission, bei fortgesetzter Verabreichung von Budesonid in der

Dosierung von 2x0,5mg/Tag und von 2x1mg/Tag bei 73,5% und 75%, erreicht werden kann. In der Placebo-Gruppe verblieben 4,4% in Remission. Diese Studie bestätigt die Wichtigkeit der Erhaltungstherapie, um ein Wiederauftreten von Symptomatik und Komplikationen sowie ein Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern (78). In Tabelle 3 sind die Erhaltungs-Dosierungen von Budesonid und Fluticasonpropionat nach den Leitlinien der UEG angeführt (38).

Topische Glucocorticoide scheinen ein sehr günstiges Sicherheitsprofil zu haben. Bisher wurden in der kurzzeitigen Anwendung keine schweren Nebenwirkungen festgestellt. Die häufigsten Nebenwirkungen sind oropharyngeale und ösophageale Candida-Infektionen, welche bei ca. 16%, unabhängig vom Alter und der Verabreichungsform, auftreten. Die Ösophagus-Candidiasis ist meist asymptomatisch und wird als Zufallsbefund in den endoskopischen Verlaufsendoskopien entdeckt (Abbildung 5). Candidiasis kann mit oralem Nystatin und Fluconazol behandelt werden, ohne die Therapie mit oralen topischen Steroiden zu stoppen (20, 38, 79).



Abbildung 5: Ösophagus-Candidiasis, LKH-Universitätsklinikum Graz

Die aktuelle Studienlage bezüglich der Suppression des systemischen Kortisols durch eine EoE-Therapie mittels topischem Glucocorticoid ist vor allem bei Kindern uneindeutig. So fanden Golekoh et al. bei 10% der Kinder, die mehr als 440µg/Tag Fluticasonpropionat über sechs Monate einnahmen, eine Nebenniereninsuffizienz (80). Lucendo et al. und Miehle et al. konnten keine Nebenniereninsuffizienz feststellen (70, 81). Bis mehr Informationen über den

Einfluss der topischen Steroide auf die Nebennierenfunktion verfügbar sind, sollte bei Kindern, die über einen längeren Zeitraum hohe Dosen topische Steroide oder zusätzliche Glucocorticoide einnehmen, ein Kortisol-Monitoring erfolgen (38).

#### 1.1.6.7 Dupilumab

Die eosinophile Ösophagitis gehört zu den Typ2-entzündlichen Erkrankungen. Bei dieser Art von Entzündung spielen Interleukin-4 und Interleukin-13 eine entscheidende Rolle. Interleukin-4 fördert die Differenzierung von Th2-Zellen und die Rekrutierung von Eosinophilen. Ein erhöhtes Interleukin-13 fördert die eosinophilen-dominierte Entzündung, die Infiltration von Mastzellen und Th2-Helferzellen und wirkt sich negativ auf die ösophageale Barrierefunktion aus (82). Dupilumab ist ein monoklonaler Antikörper der am Interleukin-4 Rezeptor bindet, wodurch die Signalwege von Interleukin-4 und Interleukin-13 geblockt werden. Dupilumab wird bereits zur Therapie von anderen Typ2-entzündlichen Erkrankungen wie Asthma bronchiale, atopische Dermatitis und chronische Sinusitis mit Nasenpolypen eingesetzt (83).

Aber auch bei der EoE zeigt die Antikörper-Therapie vielversprechende Ergebnisse. So konnten Dellon et al. die Wirksamkeit von Dupilumab auf die EoE in einer dreiteiligen Studie zeigen. In der Untersuchung wurden Patient\*innen mit EoE ab einem Alter von 12 Jahren eingeschlossen. In Teil A wurde Dupilumab in der Dosierung von 300mg s.c. wöchentlich über einen Zeitraum von 24 Wochen mit einem Placebo verglichen. In Teil B erfolgte ein Vergleich von Dupilumab in der Dosierung von 300mg s.c. wöchentlich, mit Dupilumab in der gleichen Dosierung alle zwei Wochen und mit einem Placebo, ebenfalls über einen Zeitraum von 24 Wochen. Patient\*innen aus Teil A und Teil B konnten die Studie im Rahmen von Teil C fortsetzen, in dem die Behandlung für bis zu 52 Wochen verlängert wurde. In Teil A zeigte sich in der Dupilumab-Gruppe eine histologische Remission (definiert als  $< 6$  Eos/hpf) bei 25 von 42 Fällen (60%) und in der Placebo-Gruppe bei 2 von 39 Fällen (5%). Außerdem wurde eine signifikante Verbesserung der Symptome (mittels DSQ gemessen) im Vergleich zur Placebo-Gruppe festgestellt. In Teil B zeigte sich in der Dupilumab-Gruppe mit wöchentlicher Einnahme bei 47 von 80 Patient\*innen (59%) eine histologische Remission (definiert als  $< 6$  Eos/hpf), in der Dupilumab-Gruppe mit zweiwöchiger Einnahme bei 49 von 81 Patient\*innen (61%) und in der Placebo-Gruppe bei 5 von

79 (6%). In Teil B konnte nur in der Gruppe mit wöchentlicher Dupilumab-Einnahme eine signifikante Reduktion der Symptomatik (mittels DSQ gemessen) nachgewiesen werden. Die Inzidenz von Nebenwirkungen während der Behandlungsperiode lag in den unterschiedlichen Teilen und Gruppen zwischen 60% und 80%. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Reaktionen bei den Injektionsstellen (Rötung, Schwellung, Schmerzen). Danach folgen Kopfschmerzen und Infektionen der oberen Atemwege. Fünf Patient\*innen, die Dupilumab einnahmen, brachen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab (84).

Die Studienergebnisse von Teil C wurden als „LIBERTY EoE TREET study“ von Rothenberg et al. separat veröffentlicht. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die klinischen und histologischen Verbesserungen, die nach einer Behandlungsdauer von 24 Wochen beobachtet wurden, bei einer Langzeiteinnahme von bis zu 52 Wochen erhalten blieben oder sich sogar verbesserten. So erreichten nach 52 Wochen 85% der Patient\*innen mit wöchentlicher Dupilumab-Einnahme eine histologische Remission mit einer Anzahl von weniger als 6 Eos/hpf. Von den Patient\*innen die nach 24-wöchiger Einnahme keine histologische Remission erzielten (bzw. mehr als 6 Eos/hpf vorwiesen), erreichten 64% nach weiteren 28 Wochen (insgesamt 52 Wochen) eine Anzahl von weniger als 6 Eos/hpf. Bei einem Grenzwert von weniger als 15 Eos/hpf erreichten nach 24 Wochen wöchentlicher Dupilumab-Einnahme 89% der Patient\*innen eine Remission. Nach 52 Wochen hatten alle Patient\*innen (100%) der Gruppe mit wöchentlicher Dupilumab-Einnahme den Grenzwert von weniger als 15 Eos/hpf unterschritten (85).

In der Studie von Chehade et al. wurde gezeigt, dass Dupilumab auch bei Kindern im Alter von 1 bis 11 Jahren eine signifikant höhere Rate an histologischer Remission im Vergleich zu Placebo erzielte. Zusätzlich zeigte die Behandlung mit Dupilumab auch klinische und endoskopische Verbesserungen (86).

#### 1.1.6.8 Weitere medikamentöse Therapiemöglichkeiten

Neben PPIs und topischen Glucocorticoiden werden auch andere Wirkstoffe zur Behandlung der EoE überprüft (38). Azathioprin und 6-Mercaptopurin könnten in Einzelfällen eine Rolle bei der Induktions- und Erhaltungstherapie einiger Patient\*innen spielen. Allerdings gibt es aktuell nur eine Fall-Studie mit drei

Patient\*innen (87).

OC000459 ist ein selektiver Antagonist gegen CRTH2 (chemoattractant receptor-homologous molecule on Th2 cells) und führte in einer randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Studie mit 26 Patient\*innen zu einer signifikanten Reduktion der Symptomatik und ösophagealen Eosinophilie. Eine histologische Remission trat nicht ein (88). Anti-allergische Medikamente wie Natriumcromoglicat, Antihistaminika und Montelukast führten zu keiner Verbesserung der eosinophilen Ösophagitis. Neue Erkenntnisse der EoE-Pathogenese liefern zusätzliche Therapie-Ansatzpunkte. Allerdings zeigten Biologika wie Antikörper gegen Interleukin-5- (Mepolizumab und Reslizumab), Interleukin-13 (QAX576), IgE (Omalizumab) und Tumor-Nekrose-Faktor-Alpha (Infliximab) keine Symptomverbesserung und außer anti-Interleukin-13- und anti-Interleukin-5-Antikörper keine Reduktion der ösophagealen Eosinophilie (38). Cendakimab (RPC4046), ein Antikörper gegen Interleukin-13, führt zu einer Verbesserung der ösophagealen Eosinophilie, der endoskopischen Befunde und der Symptomatik. Da bei steroidrefraktären EoE-Patient\*innen eine stärkere Symptom-Verbesserung gefunden wurde, könnte sich das Medikament zu einer wichtigen Therapiealternative von topischen Glucocorticoiden entwickeln (89, 90).

#### 1.1.6.9 Dilatation der Engstellen

Eine Ursache der Dysphagie beim Verzehr von festen Nahrungsmitteln in erwachsenen EoE Patient\*innen sind Ösophagusstrikturen und Verschmälerung des Durchmessers, welche aus dem Gewebsremodeling resultieren. Das Auftreten und der Schweregrad der Veränderung hängt von der Diagnosedauer ab. Je länger die eosinophile Ösophagitis nicht diagnostiziert und behandelt wird, desto schwerer das Ausmaß. Die entstandenen Engstellen können mittels endoskopischer Eingriffe dilatiert werden (91).

Die Bougierung und Ballondilatation des Ösophagus sind die beiden endoskopischen Therapiemöglichkeit bei der EoE. Die Eingriffe sollten bei Patient\*innen mit persistierender Dysphagie, trotz adäquater medikamentöser Therapie und Remission der Ösophagus-Inflammation, und bei Patient\*innen mit schwerer Dysphagie und einer stattgefundenen Nahrungsmittel-Impaktion erfolgen. Die endoskopische Therapie reduziert nicht die chronische Entzündung,

welche das Remodeling und die Strikturbildung des Ösophagus begünstigen (54).

Die Dysphagie verbessert sich in 75% der Patienten mit einer Engstelle im Ösophagus. Die Dauer der Symptomverbesserung verhält sich variabel. Bei der endoskopischen Ösophagus-Dilatation handelt es sich um einen sehr sicheren Eingriff. In einem systemischen Review wurde die Komplikationsraten in 525 EoE Patient\*innen nach 992 durchgeführten endoskopischen Dilatationen untersucht. Es gab drei Ösophagus-Perforationen (0,3%), eine Blutung (0,1%) und keinen Todesfall. 75% der Patient\*innen geben unmittelbar nach dem Eingriff Thoraxschmerzen an. Nach kurzer Zeit reduziert sich die Anzahl auf 2% (38). Wichtig ist, dass die Ösophagus-Dilatation langsam und schrittweise (nach dem Motto „start low and go slow“) erfolgen soll, um das Risiko von postprozeduralen Thoraxschmerzen und Ösophagus-Perforationen zu senken. Zu Beginn verwendet man Dilatoren mit einem kleinen Durchmesser. Ziel ist es, das Ösophaguslumen auf 16 bis 18mm aufzudehnen. Oftmals werden dazu mehrere Sitzungen im Abstand von 2-4 Wochen benötigt, abhängig von den Symptomen und des initialen Ösophaguslumen-Durchmessers. Neuerliche Dilatationen sollen bei wiederkehrender Dysphagie veranlasst werden. Häufig wird eine Redilatation erst nach zwei bis drei Jahren benötigt. Die Dilatationstherapie verhindert nicht die chronische Entzündung, welche die Entstehung von Engstellen begünstigt. Deshalb sollte sie nur in Kombination mit einer medikamentösen Therapie angewendet werden, um die Rate an wiederkehrenden Strikturen zu reduzieren (54, 91).

#### 1.1.6.10 Management bei Nahrungsmittel-Impaktion

Die EoE gilt als häufigste Ursache einer Bolus-Impaktion. Das Symptom führt oft zur Erstdiagnose (30, 46).

Die ÖGGH empfiehlt im Falle eines Bolus-Ereignisses eine Notfallendoskopie innerhalb von sechs Stunden. Vor diesem Eingriff sollte kein Schluckaktröntgen durchgeführt werden. Aus diagnostischen Gründen sollten im Rahmen der endoskopischen Bergung, unabhängig des makroskopischen Ösophagus-Befunds, immer mindestens sechs Biopsien aus zwei unterschiedlichen Stellen entnommen werden. Falls keine Biopsie erfolgte, sollte keine empirische PPI- oder STC-Therapie eingeleitet werden. In diesem Fall wird empfohlen, dass innerhalb

von zwei bis drei Wochen eine Ösophagogastroduodenoskopie inklusive Probenentnahme durchgeführt wird (46, 92).

#### 1.1.6.11 ÖGGH-Leitlinien

Die EoE-Leitlinie der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH) empfiehlt, dass bei jeder bestätigten EoE-Diagnose eine Induktions-Therapie eingeleitet werden soll. Als Therapie stehen topische Kortikosteroide, Hochdosis-PPI, Dupilumab und Eliminationsdiät zur Auswahl. Die Hochdosis-Therapie mit PPI kann bei gleichzeitig bestehender GERD oder bei anderer Indikation für PPIs in Erwägung gezogen werden. Ein diätologischer Therapieversuch sollte bei Patient\*innen mit entsprechendem Wunsch und ausreichender Motivation durchgeführt werden. Aufgrund geringerer Nahrungsmittel-Restriktionen bei gleicher Effektivität ist primär eine OFED (Milch) empfohlen. Falls in der Verlaufskontrolle nach 12 Wochen keine histopathologische Remission erreicht wird, kann die OFED auf eine TFED oder FFED ausgeweitet werden. Aufgrund der Effektivität bei einem sicheren Risikoprofil, empfiehlt die ÖGGH bei der Mehrzahl der EoE-Patient\*innen eine STC-Induktions-Therapie (92). In der EU ist die Budesonid-Schmelztablette Jorveza® (Dr. Falk Pharma GmbH, Deutschland) das einzige STC-Präparat, zur Therapie der EoE zugelassen (93). Die Leitlinien empfehlen eine Therapiedauer von 6–12 Wochen und die Dosierung von 2x1mg pro Tag (46, 92). Das Präparat Dupixent® (Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals, USA) mit dem Wirkstoff Dupilumab ist ebenso zur Behandlung der EoE in der EU zugelassen (94). Dupilumab kann als Induktions-Therapie eingesetzt werden. Die ÖGGH empfiehlt die Anwendung bei Patient\*innen, die eine Kontraindikation gegen STC aufweisen, diese nicht vertragen, refraktär darauf reagieren oder zusätzlich an anderen Typ2-entzündlichen Erkrankungen (allergisches Asthma, atopische Dermatitis, chronische Sinusitis mit Nasenpolypen) leiden. Dupixent® wird 1x pro Woche subkutan in der Dosierung von 300mg verabreicht. Nach jeder Induktions-Therapie, unabhängig von der Therapiemodalität, ist ein endoskopisches Follow-up nach 6-12 Wochen inklusive Probenentnahme zur Evaluierung der histologischen Remission, empfohlen. Nach Beendigung der Induktions-Therapie ist ein Relaps der Erkrankung zu erwarten. Um Komplikationen zu vermeiden und die Lebensqualität zu verbessern, wird deshalb eine Erhaltungs-Therapie

empfohlen und von einem Absetzversuch abgeraten. Die empfohlenen Therapieoptionen der Erhaltungs-Therapie entsprechen denen der Induktions-Therapie. Die einzelnen Therapiemöglichkeiten sollten nur in Ausnahmefällen (bei unzureichendem Ansprechen auf die Ersttherapie) kombiniert werden. Nach 12-24 Wochen ist ein endoskopisches Kontroll-Follow-up der Erhaltungs-Therapie, je nach Therapiemodalität und Patient\*innen-Präferenz, empfohlen. Allerdings sollte nach jeder größeren Therapieänderung eine klinische und histologische Kontrolle erfolgen, um sicherzustellen, dass weiterhin eine Remission besteht. Bei Patient\*innen mit persistierender Dysphagie und/oder histologischer Remission sollte zusätzlich zur medikamentösen Therapie eine endoskopische Dilatation in Erwägung gezogen werden, auch ohne sichtbare Striktur (46, 92).

## **1.2 Non-EoE EoE**

In den EoE-Zentren findet man immer häufiger Patient\*innen mit den typischen Symptomen einer eosinophilen Ösophagitis, bei denen aufgrund fehlender ösophagealer Eosinophilie, keine EoE-Diagnose gestellt werden kann. Es ist noch nicht geklärt, ob es sich bei diesen Funden, um eigene Entitäten, EoE-Varianten oder EoE-Frühestadien handelt. Die lymphozytäre Ösophagitis ist schon länger bekannt, gilt aber als keine eigene Entität. Sie ist wie die EoE eine chronische Entzündung des Ösophagus. Auch überschneiden sich histomorphologische Eigenschaften mit der EoE. Greuter et al. untersuchten 69 Patient\*innen mit typischer EoE-Symptomatik, mit einem Spitzen-Eosinophilen-Wert von weniger als 15 pro hpf und ohne GERD, bezüglich klinischer, endoskopischer, histologischer und molekularer Merkmale. Auf Basis der HE-Färbung wurden die Patient\*innen in drei vordefinierte EoE-Subgruppen klassifiziert: Die EoE-ähnliche-Ösophagitis (EoE-like esophagitis) ist charakterisiert durch das Vorhandensein von weniger als 15 Eos/hpf, mit zusätzlichen EoE-ähnlichen histologischen Veränderungen. Bei der lymphozytären Ösophagitis (lymphocytic esophagitis) liegen eine lymphozytäre Entzündung, mit einer hohen Anzahl von intraepithelialen Lymphozyten ( $\geq 30$ /hpf), welche sich hauptsächlich peripapillär ansammeln und dilatierte Interzellularräume vor. Intraepitheliale Granulozyten sind nicht vorhanden. Bei der nicht-spezifischen-Ösophagitis (non-specific esophagitis) dürfen Eosinophile und Lymphozyten vorkommen. Allerdings entsprechen die



Zellen bezüglich der Verteilung und Anzahl nicht den Kriterien der lymphozytären Ösophagitis. Bei der Studie wurden 36 Patient\*innen (52,2%) als EoE-ähnliche-Ösophagitis eingestuft, 14 Patient\*innen (20,3%) als lymphozytäre Ösophagitis und 19 Patient\*innen (27,5%) als nicht-spezifische Ösophagitis. Histologische Veränderungen wurden mittels histologischem Scoring-System EoE-HSS bewertet. Typische histologische Veränderungen, wie man sie von der EoE kennt, lagen bei 54 Patient\*innen (78,3%) vor. Der EoE-HSS Wert war bei der EoE-ähnlichen Ösophagitis und lymphozytären Ösophagitis vergleichbar hoch und bei der nicht-spezifischen Ösophagitis deutlich niedriger. Bei 41 Patient\*innen (59,4%) befanden sich keine Eosinophile in der Ösophagus-Schleimhaut. In der Gruppe der EoE-ähnliche Ösophagitis lagen im Durchschnitt 3,35 Eos/hpf in der Ösophagus-Mukosa vor. In der nicht-spezifischen Ösophagitis-Gruppe fand man im Durchschnitt 0,1 Eos/hpf. Bei der lymphozytären Ösophagitis-Gruppe, befanden sich keine Eosinophilen in der Ösophagus-Mukosa. Eine Fibrose des Ösophagus-Gewebes kam bei der nicht-spezifischen Ösophagitis am seltensten vor. Bei 53,6% der untersuchten Patient\*innen zeigten sich größtenteils geringe endoskopische Veränderungen (Median EREFS-Score von 1). Patient\*innen mit lymphozytärer Ösophagitis waren bei Krankheitsbeginn deutlich älter als Patient\*innen der anderen Subgruppen. Die nicht-spezifischen und lymphozytären Ösophagitiden kamen häufiger bei Frauen vor, allerdings war der Unterschied nicht statistisch relevant. Alle 69 Patient\*innen zeigten eine klinisch aktive Erkrankung. 67 der 69 Patient\*innen berichteten über Dysphagie. Bei den anderen zwei Patient\*innen handelte es sich um Kinder, welche an Erbrechen, abdominellen Schmerzen und Gedeihstörungen litten. 49 Patient\*innen (71%) berichteten über Nahrungsmittel-Impaktion und 22 Patient\*innen (31,9%) über Brustschmerzen. Brustschmerzen traten in der EoE-ähnlichen-Ösophagitis-Gruppe bei 50% der Patient\*innen auf, in der lymphozytären Ösophagitis-Gruppe bei 0%. Es wurden 38 Patient\*innen der insgesamt 69 identifiziert, welche im Rahmen des Follow-ups topische Steroide einnahmen. Bei 92% wurde eine Symptom-Verbesserung beobachtet. Die Besserungsrate war bei der lymphozytären Ösophagitis mit 50% deutlich niedriger als bei der EoE-ähnlichen Ösophagitis mit 100%. Eine immunhistologische Untersuchung zeigte bei allen Varianten strukturelle und entzündliche Veränderungen, aber keine EoE-typische Th2-Entzündungsreaktion. LEKTI ist ein Protease-Inhibitor, der für die epitheliale

Homöostase und damit für die epithelialen Barriere-Funktion wichtig ist. Die Expression von LEKTI war, wie bei der klassischen EoE, in allen Subgruppen vermindert im Vergleich zur gesunden Population. Die Dysfunktion der epithelialen Barriere scheint somit bei allen EoE-Varianten eine Rolle zu spielen. Bei 28 Studienteilnehmer\*innen wurde eine molekulare Analyse mittels Next-Generation-RNA-Sequencing durchgeführt und sowohl mit einer gesunden Population als auch mit EoE-Patient\*innen verglichen. Die EoE-Varianten wiesen unterschiedliche molekulare Fingerabdrücke auf. So standen bei der EoE-ähnlichen Ösophagitis genetische Veränderungen im Vordergrund, welche die Beteiligung von Entzündungszellen und proinflammatorischen, sowie promigratorischen Zytokinen regeln, bei der lymphozytären Ösophagitis Gene, welche die T-Zell-Aktivierung und T-Zell-Migration beeinflussen und bei der nicht-spezifischen-Ösophagitis Gene, welche mit Fibrogenese assoziiert sind. Die genetischen Veränderungen der Subgruppen überschneiden sich mit denen der eosinophilen Ösophagitis, vor allem in Bezug auf proinflammatorische und profibrotische Mediatoren. Um die Gültigkeit der EoE-Varianten-Klassifizierung auf Basis der HE-Färbung zu bewerten, wurde ein hierarchisches Clustering der RNA-Sequenzierungsdaten durchgeführt, basierend auf die hoch- und herunter-regulierten Gene der Patient\*innen. Es wurde das Vorhandensein von drei EoE-Varianten-Cluster (V1-V3) bestätigt. Das EoE-Varianten Cluster V1 zeigte eine deutlich gesteigerte Eotaxin-3 Expression und V3 eine erhöhte Zahl an CD3-Zellen, sowie eine vermehrte TSLP-Expression. Das EoE-Varianten-Cluster V2 lag zwischen V1 und V3, mit Überschneidungen aus beiden Clustern. 78% der nicht-spezifischen Ösophagitis-Patient\*innen konnten dem V2-Cluster zugeordnet werden und 80% der lymphozytären Ösophagitis-Patient\*innen dem V3-Cluster. 46% der EoE-ähnlichen-Ösophagitis-Patient\*innen fielen in das Cluster V1, 31% in V2 und 23% in V3. Die Clusteranalyse ermöglichte eine Neuklassifizierung der heterogenen EoE-ähnlichen Ösophagitis-Gruppe und bestätigte die bisherige, auf HE-Färbung-basierte Klassifizierung, der nicht-spezifischen und lymphozytären Ösophagitis-Gruppe. Die Ergebnisse der Studien zeigen, dass molekulare Analysen bei der Klassifizierung hilfreich sein können. Allerdings sind weitere Studien notwendig, um herauszufinden, inwiefern mRNA-Maker die Diagnose- und Prognose-Stellung unterstützen. Patient\*innen mit ösophagealer Dysfunktion in Kombination mit subtilen endoskopischen Veränderungen und dem Fehlen einer

signifikanten Eosinophilen-Infiltration fallen nicht in die Diagnose einer eosinophilen Ösophagitis, können aber, wie die Studie bestätigt einer EoE-Variante zugeordnet werden. Diese Patient\*innen werden häufig mit funktioneller Dysphagie oder somatoformer Störung diagnostiziert und folglich falsch behandelt. Um eine Fehl- oder verzögerte Diagnose zu verhindern, sollten die Biopsien der Patient\*innen mit ösophagealer Dysfunktion, subtilen endoskopischen Veränderungen und fehlender Eosinophilen-Infiltration von Patholog\*innen untersucht werden, die Erfahrung mit immunmedierten Ösophagopathien vorweisen. Auch soll der EoE-HSS angewendet werden. Eine zusätzliche CD3-Färbung, kann zur Feststellung einer lymphozytären Infiltration eingesetzt werden und eine LEKTI-Immunfluoreszenz, um eine Dysfunktion der epitheliale Barriere zu bestätigen (2).

### **1.3 Zielsetzung**

Das primäre Ziel der Diplomarbeit ist die Evaluierung der histologischen Remission unter topischer Kortikosteroid-Therapie von Patient\*Innen, welche im tertiären Versorgungszentrum der Ösophagus Ambulanz der Universitätsklinik für Innere Medizin, Abteilung Gastroenterologie und Hepatologie, des LKH - Univ. Klinikums Graz behandelt wurden. Die histologische Remission gilt, neben der symptomatischen Verbesserung, als wichtigstes Therapieziel bei immunmedierten Ösophagopathien. Sekundäre Ziele der Diplomarbeit sind, das Erfassen von relevanten epidemiologischen Patient\*innen-Daten, die Beschreibung der klinischen Präsentation bei Erstvorstellung und im Verlauf der Therapie, die Evaluierung der durchgeführten Diagnostik und deren Befunde und die Angabe der Therapien und deren Nebenwirkungen.

Bei den immunmedierten Ösophagopathien handelt es sich um sehr junge Phänomene mit zu wenigen Daten über Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Compliance. Dies bezüglich liefern die erhobenen Daten einen relevanten Informationsgewinn. Außerdem kann dadurch die Behandlungs-Qualität inklusive Mehrwert und/oder Versagen der durchgeführten EoE-Therapien evaluiert werden. Da die Patient\*innen die Behandlung zum Zeitpunkt der Analyse schon erhalten haben, werden diese keinem zusätzlichen Risiko ausgesetzt.

Die in dieser Diplomarbeit erhobene Information kann die Erstellung eines

prospektiven Registers unterstützen, was in weiterer Folge einen positiven Einfluss auf zukünftige wissenschaftliche Untersuchungen und folglich auf die Versorgung von betroffenen Patient\*innen hat.

## **1.4 Einschränkungen**

Da die Daten retrospektiv erhoben werden, können nur jene Informationen analysiert werden, die in der medizinischen Datenbank dokumentiert wurden. Die Ergebnisse der Erhebung sind abhängig von der Dokumentation der behandelnden Ärzt\*innen und korrekter Angaben durch Patient\*innen. Es besteht die Möglichkeit, dass die Ergebnisse aufgrund fehlender oder unvollständiger Daten verzerrt werden.

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Patient\*innen im Verlauf des 10-jährigen Analyse-Zeitraum mehrere/verschiedene Präparate eingenommen haben. Es wurde immer nur jener eingenommene Wirkstoff der STC-Induktions-Therapie erfasst, zu dem die umfangreichsten Angaben zur Dosierung, Therapiedauer sowie Wirkung auf Symptomatik, endoskopische Features und Eos/hpf dokumentiert waren. Dies kann zu Verzerrungen bei der Häufigkeitsangabe der verwendeten Wirkstoffen inklusive Applikationsform und Dosierung führen und erhöht das Risiko von Bias.

Eine signifikante Limitation bei der Auswertung des Effektes der STC-Therapie auf Symptomatik, endoskopischen Features und der Eos/hpf sind die variablen Zeitspannen zwischen Absetzen der Therapie und Kontrolle. Dies kann zu potenziellen Verzerrungen der Ansprechraten führen.

Auch variiert die Einnahmedauer der Therapie, wodurch mögliche Unterschiede in Ausgangswerten oder Ansprechraten resultieren.

Aufgrund der unterschiedlichen Länge der Beobachtungszeiträumen vor und nach bzw. während der Therapie kann das Auftreten von Symptomen, Befunde, etc. verzerrt werden.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patient\*innenkollektiv

#### 2.1.1 Einschlusskriterien

In dieser retrospektiven Datenanalyse werden männliche und weibliche Patient\*innen mit einer diagnostizierten immunmedierten Ösophagopathie (eosinophile Ösophagitis oder lymphozytäre Ösophagitis) untersucht, die zwischen Januar 2012 und Juli 2023 in der Ösophagus Spezialambulanz des LKHs - Univ. Klinikums Graz betreut wurden. Es werden nur erwachsene Patient\*innen untersucht, weshalb das Mindestalter bei 18 und das Höchstalter bei 100 liegt. Die Diagnosekriterien der eosinophilen Ösophagitis sind die Symptome einer ösophagealen Dysfunktion und mehr als 15 Eos/hpf in der Ösophagus-Mukosa. Die Diagnosekriterien der lymphozytären Ösophagitis sind die Symptome einer ösophagealen Dysfunktion und die histopathologische Bestätigung einer lymphozytären Entzündung in der Ösophagus-Mukosa.

#### 2.1.2 Ausschlusskriterien

Es gibt keine Ausschlusskriterien.

#### 2.1.3 Erstellung der Patient\*innen-Liste

In Abbildung 6 wird die Erstellung der Patient\*innen-Liste in Form eines Prisma-Flussdiagramms dargestellt. Es erfolgt die Durchsuchung des Krankenhaus-Datensystems openMEDOCS mit Hilfe des Instituts für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation nach den folgenden Diagnosen „lymphozytäre Ösophagitis“ „eosinophile Ösophagitis“, „EoE“ und „LyE“ in sämtlichen ambulanten und stationären Briefen der Abteilung Gastroenterologie und Hepatologie der Universitätsklinik für Innere Medizin.

Die statistische Diagnosesuche erfasste 145 Patient\*innen. 115 Patient\*innen erfüllten die Diagnosekriterien und wurden in die Studie eingeschlossen.

Insgesamt wurden 30 Patient\*innen nicht eingeschlossen, davon 28 Patient\*innen aufgrund fehlender bzw. unsicherer EoE- oder LyE-Diagnose, ein Fall aufgrund

der Diagnose einer IgG4-assoziierten Ösophagitis und ein weiterer Fall aufgrund der Diagnose eines Lichen planus des Ösophagus.

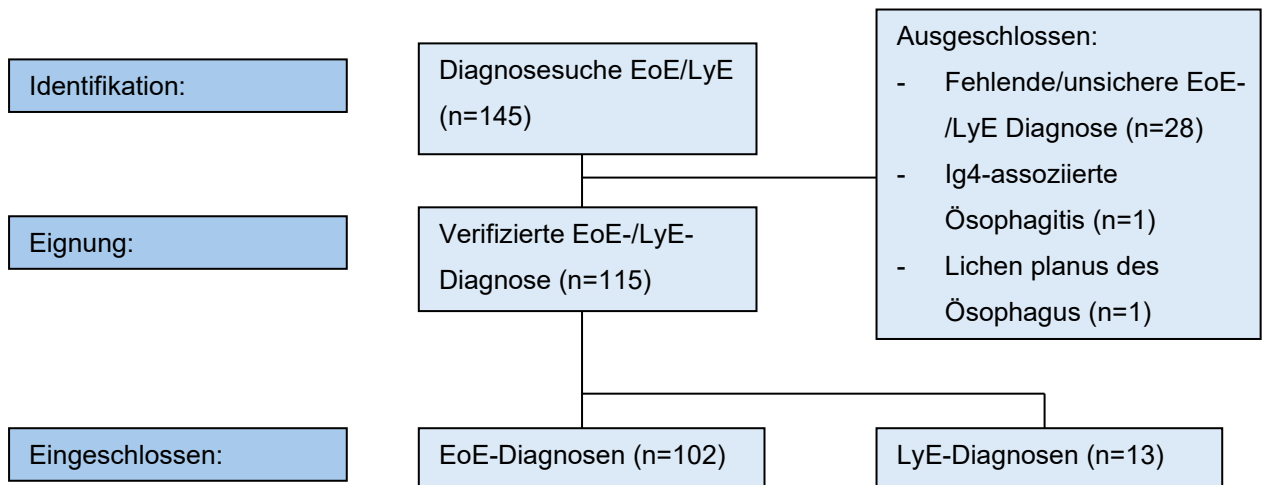


Abbildung 6: Prisma-Flussdiagramm: Erstellung der Patient\*innen-Liste

## 2.2 Datenerhebung

Die Daten der eingeschlossenen Patient\*innen wurden aus dem elektronischen Patient\*innen-Dokumentationssystem (MEDOCS) erhoben und in eine Excel-Tabelle übertragen. In dem Dokument werden die Patient\*innen pseudonymisiert mittels ID-Nummer geführt. Dabei werden weder Name, Initialen noch Geburtsdatum festgehalten.

Folgende Patient\*innen-Daten wurden erhoben:

### Lost to follow-up:

Im Falle einer nicht erfolgten Wiedervorstellung bzw. Evaluierung einer laufenden Therapie oder fehlenden Einhaltung von Kontrollintervallen wird ein „Lost to follow-up“ in die Excel-Tabelle eingetragen.

### Demografische Daten:

- Alter bei Erstdiagnose
- Geschlecht
- Gewicht
- Größe
- BMI

### Patient\*innen bezogene Parameter:

- Dauermedikation (PPI-Therapie, Asthma-Therapie, Antihistaminika)
- Begleiterkrankungen (kardiovaskuläre Erkrankungen, Stoffwechselerkrankungen, hämato-onkologische Erkrankungen, pulmonale Erkrankungen, dermatologische Erkrankungen, Zöliakie, gastroösophageale Refluxkrankheit, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, psychiatrische Erkrankungen)
- Atopien (allergisches Asthma, allergische Rhinokonjunktivitis/saisonale Allergie, atopische Dermatitis, Allergien auf Nahrungsmittel, Insektengift oder Medikamente)
- Im Falle einer Nahrungsmittel- oder Medikamentenallergie das jeweils auslösende Allergen
- Auftreten einer immunmedierten Ösophagopathie oder Atopien in der Familie

#### Symptomatik:

- Symptomatik vor der STC-Induktions-Therapie (keine, retrosternale Schmerzen/Thoraxschmerzen/Druckgefühl, Sodbrennen, Regurgitation, Dysphagie, Bolus-Sensation, Dyspepsie, „FIRE-Syndrom“, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Gewichtsverlust, Fremdkörpergefühl/Globusgefühl, Aphagie, Odynophagie)
- Symptomkompensation vor STC-Induktions-Therapie (keine, langes Kauen, Nachtrinken, Vermeidung von Nahrungsmittel, verlängerte Mahlzeitdauer, soziale Einschränkung)
- Symptomatik während/nach der STC-Induktions-Therapie (keine, retrosternale Schmerzen/Thoraxschmerzen/Druckgefühl, Sodbrennen, Regurgitation, Dysphagie, Bolus-Sensation, Dyspepsie, „FIRE-Syndrom“, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Gewichtsverlust, Fremdkörpergefühl/Globusgefühl, Aphagie, Odynophagie, Besserung im Vergleich zu vor der Therapie)
- Symptomatik unter der STC-Erhaltungs-Therapie (keine, retrosternale Schmerzen/Thoraxschmerzen/Druckgefühl, Sodbrennen, Regurgitation, Dysphagie, Bolus-Sensation, Dyspepsie, „FIRE-Syndrom“, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Gewichtsverlust, Fremdkörpergefühl/Globusgefühl, Aphagie, Odynophagie)
- Zeit vom Symptombeginn bis zur Diagnose

#### Endoskopische Diagnostik:

- Anzahl der Endoskopien bis zur Diagnose (ohne Endoskopie, in der die Diagnose gestellt wird)
- Anzahl der Ösophagus-Rupturen
- EREFS-Score vor der STC-Induktions-Therapie, bei der ersten Messung nach Beginn der STC-Induktions-Therapie und unter STC-Erhaltungs-Therapie
- Endoskopische Befunde vor der STC-Induktions-Therapie, der ersten Endoskopie nach STC-Induktions-Therapie und unter STC-Erhaltungs-Therapie (Exsudat, Ringe, Ödeme, Furche, Strikturen/Stenose, Krepppapier-Zeichen, Erytheme, Blässe/verminderte Vaskularität, verminderter Gesamtdurchmesser, Erosionen)

#### Histologische Diagnostik:

- Vorliegen einer EoE oder LyE
- Eosinophile/hpf vor der STC-Induktions-Therapie, in der ersten histologischen Diagnostik nach Beginn der STC-Induktions-Therapie und unter Erhaltungstherapie
- Zeit von Beginn der STC-Therapie bis zur ersten histologischen Diagnostik
- Einnahmedauer der STC-Induktions-Therapie

#### Therapie:

- STC-Induktions-Therapie und STC-Erhaltungs-Therapie: Wirkstoff (Budesonid, Fluticason), Applikationsform (orodispersible Schmelztablette, Suspension), Dosierung, Verschreibungsdauer, Nebenwirkungen (oropharyngeale Candidose, Müdigkeit, Gewichtszunahme, Kopfschmerzen)
- PPI-Therapie: mit Wirkstoff (Pantoprazol, Esomeprazol, Rabeprazol), Dosierung, Verschreibungsdauer, Nebenwirkungen (Bauchschmerzen, Diarrhoe, Übelkeit, Haarverlust)
- Second-line Therapie bei STC-Therapie-Versagen: Wirkstoff (Dupilumab), Dosierung, Applikationsform (s.c.), Verschreibungsdauer

#### Diätologische Therapie:

- Diät (Elementardiät, empirische Eliminationsdiät, gezielte Eliminationsdiät)
- Eliminiertes Nahrungsmittel
- Behandlungsdauer



- Behandlungserfolg (Besserung der Symptomatik, histologische Remission, Erhaltung der histologischen Remission nach STC-Therapie)

#### Endoskopische Therapie:

- Anzahl der Notfallendoskopien
- Anzahl der endoskopischen Bolusentfernung
- Anzahl der endoskopischen Dilatationen
- Nebenwirkungen oder Komplikationen der endoskopischen Dilatationen

## **2.3 Datenauswertung**

### 2.3.1 Primäres Studienziel

Das primäre Studienziel ist die Evaluierung des Effektes von lokalen Kortikosteroiden bei Patient\*innen mit eosinophiler Ösophagitis. Als Endpunkt gilt eine histologische Remission. Diese ist definiert als eine Anzahl von weniger als 15 Eosinophilen/hpf in der Ösophagus-Schleimhaut.

Folglich lautet die Null-Hypothese (H0): die Standardtherapie mit topischen Kortikosteroiden bei Patient\*innen mit eosinophiler Ösophagitis hat keinen Effekt auf die histopathologische Remission und die Alternativ-Hypothese (H1): die Standardtherapie mit topischen Kortikosteroiden bei Patient\*innen mit eosinophiler Ösophagitis hat einen Effekt auf die histopathologische Remission.

Für das Ablegen von H0/bzw. den Beweis für H1 wird die Anzahl der Eos/hpf vor Induktions-Therapie mit STC mit der Anzahl der Eos/hpf bei der ersten Messung nach Beginn der STC-Induktions-Therapie verglichen und mittels SPSS statistisch analysiert.

Als statistisches Testverfahren wird ein t-test für abhängige Stichproben angewendet. Anschließend erfolgt die prozentuelle Anführung des Anteils mit bzw. ohne histopathologischer Remission.

Um Limitationen der retrospektiven Datenanalysen bezüglich Variabilität der Zeitspanne zwischen Absetzen der STC-Induktions-Therapie und Kontroll-Biopsie sowie der STC-Einnahmedauer zu minimieren, werden die EoE-Fälle in 2 Gruppen aufgeteilt.

Gruppe 1 umfasst Patient\*innen, bei der die Zeit zwischen Absetzen der STC-Therapie und Kontroll-Biopsie nicht länger als 4 Wochen betrug und die STC-Therapie länger als 4 Wochen eingenommen wurde.

Gruppe 2 beinhaltet EoE-Patient\*innen mit einer Zeitspanne zwischen Absetzen der STC-Therapie und Kontroll-Biopsie von mehr als 4 Wochen und einer STC-Therapiedauer von weniger als 4 Wochen.

Fälle bei denen keine Angabe zu Eos/hpf vor oder bei der ersten Messung nach STC-Beginn gemacht wurden, werden aus dieser statistischen Analyse exkludiert.

### 2.3.2 Sekundäres Studienziel

Das sekundäre Studienziel ist die statistische Analyse und Präsentation der erhobenen Patient\*innen-Daten in Bezug auf Demographie, Symptomatik, Diagnostik und Therapie. Hierfür werden die Daten mittels statistischen Kennzahlen wie Mittelwert, Standardabweichung, Varianz, Häufigkeiten, prozentuelle Anteile, Median, Spannweite und Modus/Modalwert in SPSS und EXCEL analysiert. Zur Verdeutlichung der Ergebnisse, werden sie, wo es sinnvoll ist, mittels Grafen und Tabellen präsentiert.

Für den Einfluss der STC-Induktions-Therapie auf den EREFS-Score von EoE-Patient\*innen werden die Fälle in 2 Gruppen, analog zu Kapitel 2.3.1, aufgeteilt und die jeweiligen statistischen Ergebnisse angeführt. Anschließend werden die EREFS-Scores in Gruppe 1 vor STC-Induktions-Therapie mit den Werten bei der ersten Messung nach Beginn der STC-Induktions-Therapie verglichen und mittels t-test für abhängige Stichproben analysiert. Fälle, bei denen keine vollständigen Angaben dokumentiert sind, werden aus dieser statistischen Analyse exkludiert. Bezüglich der Erhebung des Wirkstoffes der STC-Induktions-Therapie, wird immer nur jener angegeben, bei welchem zusätzlich am meisten Daten zur Dosierung, Einnahmedauer und zur Wirkung auf Symptomatik, endoskopische Features sowie Eos/hpf erhoben werden konnten.

### **3 Ergebnisse**

Von den inkludierten 115 Patient\*innen sind 102 an einer EoE und 13 an einer LyE erkrankt.

#### **3.1 Primäres Studienziel: der Effekt von topischen Kortikosteroiden auf die EoE**

Für die Beantwortung des primären Studienziels werden die Fälle analog zu Kapitel 2.3.1 in 2 Gruppen eingeteilt. Von den 102 EoE-Patient\*innen fallen 50 in Gruppe 1 (Zeitspanne zwischen Absetzen der STC-Therapie und Kontroll-Biopsie ist kleiner als 4 Wochen und STC-Therapie-Dauer ist länger als 4 Wochen). 13 Patient\*innen fallen in die Gruppe 2 (in 12 Fällen betrug die Zeitspanne zwischen Absetzen der STC-Therapie und Kontroll-Biopsie mehr als 4 Wochen, bei 1 Patient\*in ist die STC-Therapie-Dauer kürzer als 4 Wochen). Die 29 EoE-Patient\*innen ohne vollständiger Angabe und die 10 EoE-Patient\*innen ohne STC-Therapie werden aus dieser statistischen Analyse exkludiert. Tabelle 4 präsentiert die Ergebnisse der statistischen Analyse für die 2 Gruppen.

In Gruppe 1 beträgt die durchschnittliche STC-Therapie-Dauer 9 Wochen, der Median 8,5 Wochen. Der Mittelwert der Zeitspanne zwischen Absetzen der STC-Therapie und der Kontroll-Biopsie ist 0,9 Wochen, der Median und der Modalwert beträgt 0 Wochen und das Maximum 4 Wochen.

In Gruppe 2 beträgt die durchschnittliche STC-Therapie-Dauer 6,2 Wochen, der Median 6 Wochen. Die Zeitspanne zwischen Absetzen der STC-Therapie und der Kontroll-Biopsie ist durchschnittlich 13,2 Wochen, der Median 8 Wochen, der Modus 6 Wochen, das Minimum 0 Wochen und das Maximum 33 Wochen.

In Abbildung 7 wird die Gruppierung und das primäre Studienziel als Flussdiagramm dargestellt.

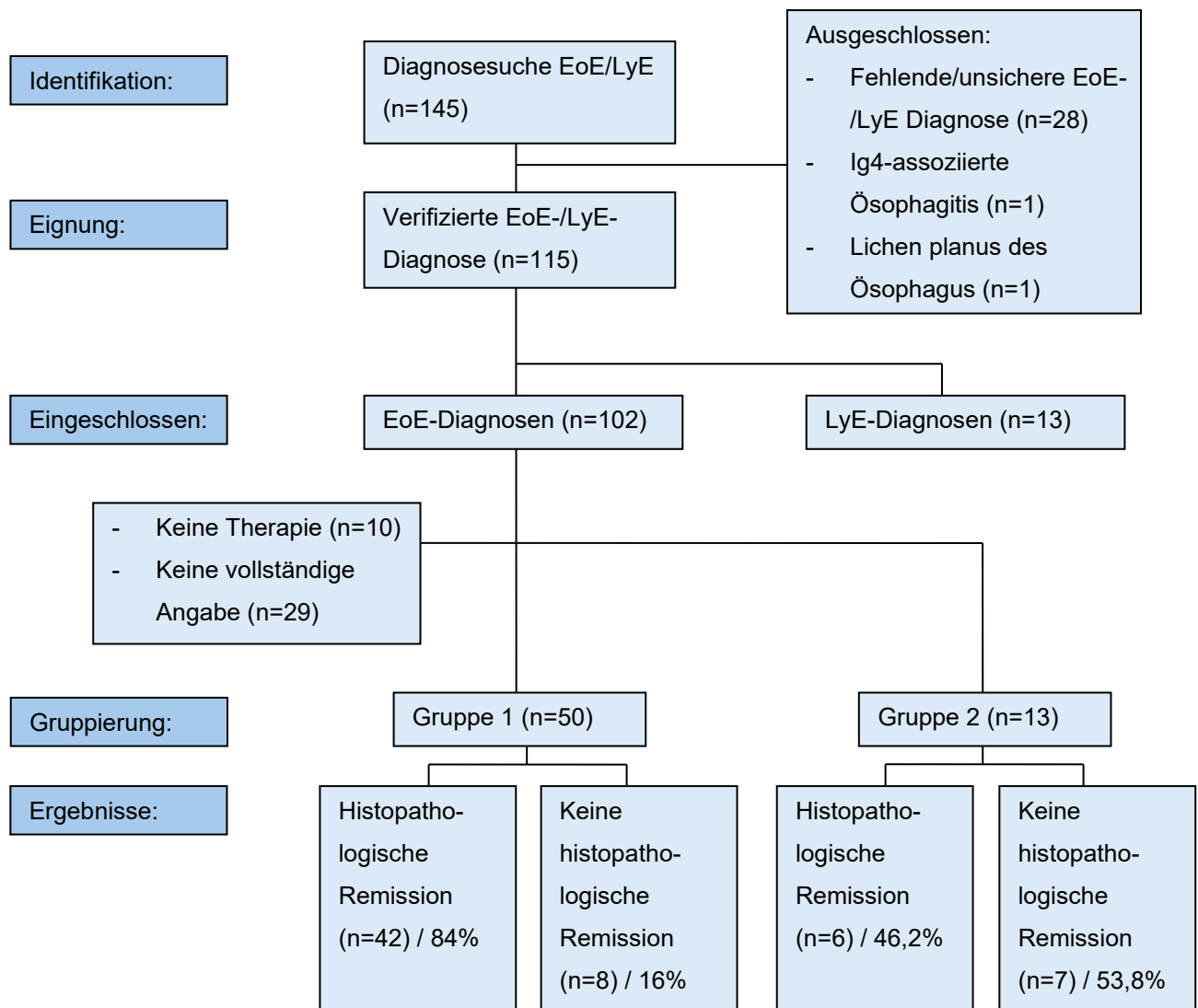


Abbildung 7: Prisma-Flussdiagramm: Patient\*innen-Liste, Gruppierung und Ergebnisse des primären Studienziels

Für beide Gruppen werden separate t-tests für abhängige Stichproben durchgeführt: In **Gruppe 1** ergibt der Mittelwert 53,7 Eos/hpf (SD = 28,11 Eos/hpf) vor STC-Induktionstherapie und der Mittelwert bei der ersten Messung nach Beginn der STC-Induktions-Therapie 6,68 Eos/hpf (SD = 15,37 Eos/hpf). Der Unterschied der Mittelwerte zwischen den Messzeitpunkten beträgt 47,02 Eos/hpf (SD = 29,44 Eos/hpf) mit einem 95%-KI von [38,64; 55,39] und einem Standardfehler von 4,16. Mit einem t-Wert von 11,3 und einem p-Wert von < 0,001 (einseitig und zweiseitig) sprechen die Ergebnisse für eine statistisch signifikante Reduktion der Eos/hpf bei der ersten Messung nach STC-Induktions-Therapie, im Vergleich zu vor der STC-Induktions-Therapie.

In **Gruppe 2** beträgt der Mittelwert der Eos/hpf vor STC-Induktionstherapie 42,77 Eos/hpf (SD = 20,09 Eos/hpf) und bei der ersten Messung nach Beginn der STC-

Induktions-Therapie 35,92 Eos/hpf (SD = 37,7 Eos/hpf). Der Unterschied der Mittelwerte zwischen den Messzeitpunkten lautet 6,85 Eos/hpf (SD = 41,47 Eos/hpf). Das 95%-KI für den Mittelwert liegt bei [-18,12; 31,9] und der Standardfehler des Mittelwertes beträgt 11,5. Der t-Wert ist mit 0,6 deutlich niedriger als in Gruppe 1. Der einseitige p-Wert beträgt 0,281 und der zweiseitige p-Wert 0,563. Die Ergebnisse des t-tests für abhängige Stichproben weisen in Gruppe 2 auf keinen statistisch signifikanten Unterschied, zwischen den Eos/hpf vor STC-Induktions-Therapie und bei der ersten Messung nach Beginn der STC-Induktions-Therapie, hin.

Für **Gruppe 1** kann die Null-Hypothese abgelegt/bzw. die Alternativ-Hypothese angenommen werden.

Für **Gruppe 2** kann die Null-Hypothese nicht abgelegt werden.

	Gruppe 1 (n=50)	Gruppe 2 (n=13)
STC-Induktions-Therapie-Dauer Mittelwert / Median (Wochen)	9 / 8,5	6,2 / 6
Zeitspanne zwischen Absetzen der STC-Therapie und Kontroll-Biopsie Mittelwert / Median / Modus / Minimum / Maximum (Wochen)	0,9 / 0 / 0 / 0 / 4	13,2 / 8 / 6 / 0 / 33
Mittelwert vor STC-Induktions- Therapie / SD (Eos/hpf)	53,7 / 28,11	42,77 / 20,09
Mittelwert bei 1.Kontrolle nach Beginn d. Induktions-Therapie / SD (Eos/hpf)	6,68 / 15,37	35,92 / 37,7
Mittelwerts-Differenz / SD / 95%-KI (Eos/hpf)	47,02 / 29,44 [38,64; 55,39]	6,68 / 41,47 / [-18,12;31,9]
Standardfehler des Mittelwertes (Eos/hpf)	4,16	11,5
t-Wert	11,3	0,6
p-Wert einseitig / zweiseitig	<0,001 / <0,001	0,281 / 0,563
Fälle <u>mit</u> histopathologischer Remission bei 1.Kontrolle nach STC- Therapie (Anzahl / prozentueller Anteil)	42 / 84%	6 / 46,2%
Fälle <u>ohne</u> histopathologischer Remission bei 1.Kontrolle nach STC- Therapie (Anzahl / prozentueller Anteil)	8 / 16%	7 / 53,8%

Tabelle 4: Ergebnisse t-test für abhängige Studienpopulation Gruppe 1 und Gruppe 2

In **Gruppe 1** sind 42 der 50 EoE-Patient\*innen (84%) bei der ersten Messung nach Beginn der STC-Induktions-Therapie in histopathologischer Remission (<15 Eos/hpf) (siehe Abbildung 9).

In **Gruppe 2** sind 6 der 13 EoE-Patient\*innen (46,2%) in histopathologischer Remission (<15 Eos/hpf).

Setzt man den Grenzwert auf weniger als 6 Eos/hpf, liegen in **Gruppe 1** 41 der 50-EoE-Patientinnen (82%) unter diesem Grenzwert bei der ersten Kontrollmessung nach Beginn der STC-Induktionstherapie. In **Gruppe 2** war dies bei 4 der 13-EoE-Patientinnen (30,8%) der Fall.

Innerhalb Gruppe 1 nahmen alle 42 Fälle mit histopathologischer Remission Budesonid ein, davon 40 in Form einer Schmelztablette und 2 als Suspension. 39 Patient\*innen nahmen Budesonid in der Dosierung von 2x1mg pro Tag ein, eine\*r in der Dosierung von 1x1mg pro Tag, eine\*r in der Dosierung von 2x0,9mg und eine\*r in der Dosierung von 2x3mg.

Im Durchschnitt betrug die Dauer der STC-Induktions-Therapie von EoE-Patient\*innen mit histopathologischer Remission in Gruppe 1 9,3 Wochen, mit einem Median von 9,5 Wochen, einem Modalwert von 12 Wochen, einem Minimum von 4 Wochen und einem Maximum von 18 Wochen.

Die durchschnittliche Zeitspanne zwischen Absetzen der STC-Therapie und der Kontroll-Biopsie beträgt in dieser Gruppe 0,7 Wochen und der Median 0 Wochen.

Die 8 Patient\*innen in Gruppe 1 ohne histopathologischer Remission haben die Therapie im Durchschnitt 7,1 Wochen lang eingenommen. Der Median beträgt 6 Wochen, der Modalwert 5 Wochen, das Minimum 4 Wochen und das Maximum 8 Wochen.

Die durchschnittliche Zeitspanne zwischen Absetzen der STC-Therapie und der Kontroll-Biopsie beträgt in dieser Gruppe 1,8 Wochen und der Median 2 Wochen.

In Tabelle 5 sind Angaben zur Therapie der 8 Fälle aus Gruppe 1, ohne histopathologischer Remission aufgelistet.

Fall	Wirkstoff und Dosierung (pro Tag)	Einnahmedauer (Wochen)	Kontrolle nach Beendigung der Therapie (Wochen)
1	Budesonid-Schmelztablette 1x1mg	6	4
2	Budesonid-Schmelztablette 2x1mg	12	0
3	Budesonid-Schmelztablette 2x1mg	4	2
4	Budesonid-Suspension 2x0,2mg	7	0
5	Budesonid-Schmelztablette 2x1mg	6	2
6	Budesonid-Schmelztablette 2x1mg	12	3
7	Budesonid-Schmelztablette 2x1mg	5	0
8	Budesonid-Suspension 2x2mg	5	3

Tabelle 5: Fälle aus Gruppe 1 ohne histopathologischer Remission

In Gruppe 2 nahmen von den 6 Patient\*innen mit histopathologischer Remission 5 eine Budesonid-Schmelztablette in der Dosierung von 2x1mg pro Tag ein und eine\*r eine Budesonid-Suspension in der Dosierung von 2x1mg.

Von den 7 Patient\*innen ohne histopathologischer Remission nahmen 6 eine Budesonid-Schmelztablette in der Dosierung von 2x1mg pro Tag ein und eine\*r eine Budesonid-Suspension in der Dosierung von 2x0,5mg.

Die 6 Patient\*innen in Gruppe 2 mit histopathologischer Remission haben die STC-Induktions-Therapie im Durchschnitt 5,5 Wochen, mit einem Median von 5 Wochen, eingenommen. Die Zeitspanne zwischen Absetzen der STC-Therapie und der Kontroll-Biopsie beträgt in dieser Gruppe durchschnittlich 18 Wochen. Der Median beträgt 19 Wochen. Der Modus und Maximalwert sind 33 Wochen. Das Minimum sind 0 Wochen.

Die 7 Patient\*innen ohne histopathologischer Remission haben die Therapie durchschnittlich 6,7 Wochen, mit einem Median von 6 Wochen, eingenommen. In dieser Gruppe beträgt die durchschnittliche Zeitspanne zwischen Absetzen der STC-Therapie und der Kontroll-Biopsie 8,9 Wochen. Der Median ist 7 Wochen und der Modus 6 Wochen. Das Minimum beträgt 6 Wochen und das Maximum 20 Wochen.

## 3.2 Sekundäres Studienziel

### 3.2.1 Demografische Aspekte

In der gesamten Studienpopulation (N=115) sind 84 männlich (73%) und 31 weiblich (27%). Die Gruppe mit EoE setzt sich aus 76 (74,5%) Männern und 26 (25,5%) Frauen zusammen. Von den 13 LyE-Patient\*innen sind 8 männlich (61,5%) und 5 weiblich (38,5%).

Das Alter bei Erstdiagnose einer EoE bzw. LyE konnte bei 112 von 115 erhoben werden. Der Mittelwert des Alters bei EoE-Erstdiagnose beträgt 41,4 Jahre (SD 15,43 Jahren), das Minimum 13 Jahren, das Maximum 75 Jahren und der Median 41 Jahren. Das durchschnittliche Diagnosealter liegt für die LyE bei 63 Jahren (SD 12,17 Jahren), das Minimum bei 39 Jahren, das Maximum bei 78 Jahren und der Median bei 62 Jahren. Abbildung 8 zeigt die Altersverteilung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose für EoE Patient\*innen.

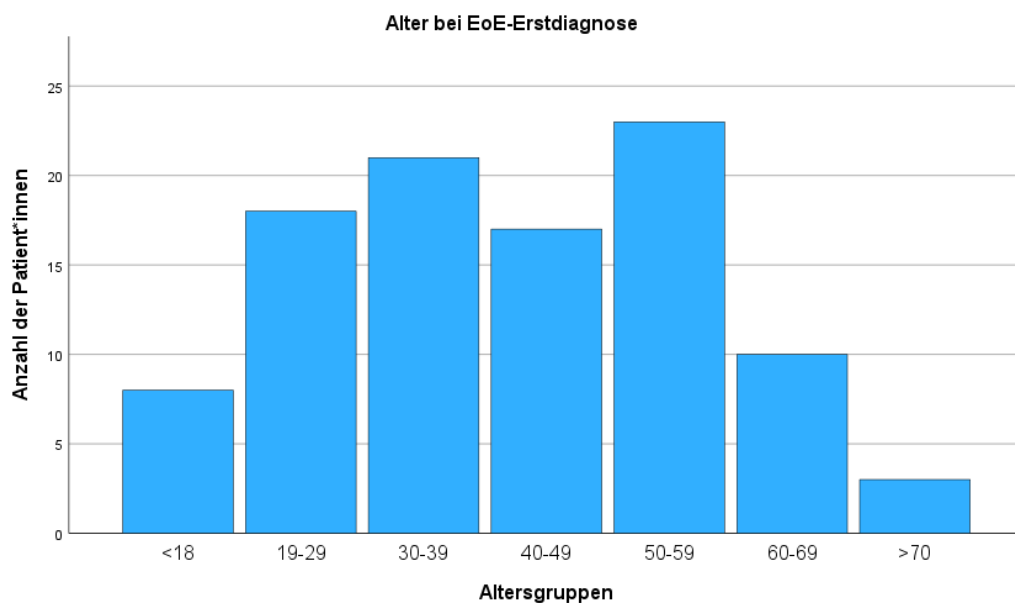


Abbildung 8: EoE-Patient\*innen-Alter bei Erstdiagnose

Bei Gewicht, Größe und BMI der Studienpopulation ist die Anzahl der fehlenden Daten deutlich höher. Das durchschnittliche Gewicht von EoE-Patient\*innen beträgt 72,5kg und von LyE-Patient\*innen 64,1kg. Die durchschnittliche Größe von EoE-Patient\*innen liegt bei 173,6 cm und von LyE-Patient\*innen bei 167,5 cm. Der durchschnittliche BMI ergibt für EoE-Patient\*innen 24 kg/m<sup>2</sup> und für LyE-



Patient\*innen 22,89 kg/m<sup>2</sup>. In Tabelle 6 sind weitere deskriptiv statistische Werte der EoE- und LyE-Patient\*innen für Gewicht, Größe und BMI angegeben.

		Gewicht (kg)	Größe (cm)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
LyE (n=13)	Gültig	4	4	4
	Fehlend	9	9	9
	Mittelwert	64,13	167,5	22,9
	Median	62,25	169	22,71
	Modus	61	158	21,11
	Std.-Abweichung	4,63	6,81	1,73
	Varianz	21,4	46,33	2,98
	Spannweite	10	16	3,93
	Minimum	61	158	21,11
	Maximum	71	174	25,04
	EoE (n=102)	Gültig	42	40
Fehlend		60	62	62
Mittelwert		72,45	173,63	24,01
Median		72	172,50	23,97
Modus		60	170	22,76
Std.-Abweichung		14	9,81	3,51
Varianz		195,93	96,3	12,3
Spannweite		57	34	15,19
Minimum		48,00	156	15,67
Maximum		105,00	190	30,86

Tabelle 6: SPSS-Tabelle deskriptive Statistik

### 3.2.2 Komorbiditäten und Familienanamnese

Bei 92 EoE- und bei 11 LyE-Patient\*innen wurde eine Angabe über Begleiterkrankungen dokumentiert. Die häufigste Komorbidität bei der EoE ist die GERD, die in 43/92 Fällen (46,74%) auftritt. Danach folgen pulmonologische Erkrankungen mit einer Häufigkeit von 27/92 Fällen (29,35%). Bei der LyE ist ebenfalls die GERD mit 7/11 Fällen (63,64%) die häufigste Begleiterkrankung. Die gesamte Aufschlüsselung der Komorbiditäten von EoE- und LyE-Patient\*innen werden in Tabelle 7 präsentiert.

Komorbiditäten:	EoE (n=92)*	LyE (n=11)**
Keine	22 (23,9%)	1 (9,0%)
Kardiovaskuläre Erkrankungen	12 (13,0%)	3 (27,3%)
Stoffwechselerkrankungen	6 (6,5%)	2 (18,2%)
Hämato-onkologische Erkrankungen	6 (6,5%)	4 (36,4%)

<b>Pulmologische Erkrankungen</b>	27 (29,4%)	2 (18,2%)
<b>Dermatologische Erkrankungen</b>	4 (4,4%)	0
<b>Zöliakie</b>	1 (1,0%)	0
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	4 (4,4%)	0
<b>GERD</b>	43 (46,7%)	7 (63,6%)

Tabelle 7: Komorbiditäten EoE und LyE, \*von 102, davon 10 ohne Angabe; \*\*von 13, davon 2 ohne Angabe

Aufgrund unzureichender Angaben konnten Daten bezüglich der Dauermedikation (PPI, Asthma-Therapie, Antihistaminika, etc.) nicht adäquat erhoben und analysiert werden.

Für 88 EoE- und für 9 LyE-Patient\*innen wurde dokumentiert, ob Atopien vorliegen oder nicht. Bei 63/88 EoE-Fälle (71,6%) wurde mindestens eine Atopie verzeichnet.

Bei der EoE liegt eine Rhinokonjunktivitis/saisonale Allergie mit 41/88 Fällen (46,59%) am häufigsten vor. Anschließend folgen allergisches Asthma mit einer Anzahl von 26/88 Fällen (29,55%), keine Atopie mit 25/88 Fällen (28,41%) und Nahrungsmittelallergien mit 25/88 Fällen (28,41%). Bei der LyE überwiegen Patient\*innen ohne Atopie mit einer Anzahl von 5/9 Fällen (55,6%). Die Häufigkeiten weiterer Atopien von EoE- und LyE-Patient\*innen werden in Tabelle 8 angeführt.

<b>Atopien:</b>	<b>EoE (n=88)*</b>	<b>LyE (n=9)**</b>
<b>Keine</b>	25 (28,4%)	5 (55,6%)
<b>Allergisches Asthma</b>	26 (29,6%)	1 (11,1%)
<b>Allergische Rhinokonjunktivitis/saisonale Allergie</b>	41 (46,6%)	0
<b>Atopische Dermatitis</b>	3 (3,4%)	0
<b>Nahrungsmittelallergie</b>	25 (28,4%)	2 (22,2%)
<b>Insektengiftallergie</b>	0	0
<b>Medikamentenallergie</b>	7 (8,0%)	3 (33,3%)

Tabelle 8: Atopien EoE und LyE, \*von 102, davon 14 ohne Angabe; \*\*von 13, davon 4 ohne Angabe

Innerhalb der Medikamentenallergien wird viermal eine Allergie gegen Penicillin und jeweils einmal eine Allergie gegen Voltaren, Sulfonamide, Acetylsalicylsäure, Paspertin und Loperamid angegeben.

Bei bestehender Nahrungsmittelallergie von EoE-Patient\*innen treten Nüsse und Hülsenfrüchte am häufigsten auf. Die gesamte Auflisten der Nahrungsmittelallergene bei der EoE- und LyE liefert Tabelle 9.

Nahrungsmittelallergene:	EoE (n=85)*	LyE (n=8)**
Keine Allergie	59 (69,4%)	6 (75,0%)
Nüsse und Hülsenfrüchte	10 (11,8%)	2 (25,0%)
Weizen	6 (7,0%)	0
Milch	3 (3,5%)	0
Eier	4 (4,7%)	0
Soja	5 (5,9%)	0
Meeresfrüchte	2 (2,4%)	0
Obst	8 (9,4%)	1 (12,5%)
Roggen	3 (3,5%)	0
Gemüse	3 (3,5%)	0
Honig	2 (2,4%)	0
Geflügelfleisch	5 (5,9%)	0

Tabelle 9: Nahrungsmittelallergene EoE und LyE, \*von 102, davon 17 ohne Angabe; \*\*von 13, davon 5 ohne Angabe

Bei 9 der 102 EoE Patient\*innen wurde die Frage nach einer Familienanamnese dokumentiert. 4 EoE-Patient\*innen gaben eine positive Familienanamnese an. Es wurde bei keinem LyE-Fall eine Angabe zur Familienanamnese dokumentiert.

### 3.2.3 Symptomatik

Die explizite Angabe vom Symptombeginn bis zur Diagnose konnte für die EoE bei 53 Fällen (51,7%) erhoben werden. Mit einer großen Spannweite (Minimum von 0 Monaten und Maximum von 480 Monaten) beträgt die durchschnittliche Zeit vom Symptombeginn bis zur EoE-Diagnose 72,34 Monaten (= ca. 6 Jahre und 1 Monat). Der Median ist mit 48 Monate (= 4 Jahre) deutlich niedriger. Sieben EoE-Patient\*innen gaben an, dass die Symptome schon seit mehreren Jahren bestehen und sechs, dass sie schon seit ihrer Kindheit bestehen.

Für die LyE wurde bei 4 Patient\*innen (30,77%) eine Angabe vom Symptombeginn bis zur Diagnose dokumentiert. Die durchschnittliche Zeit beträgt 116,25 Monate (= ca. 9 Jahre und 8 Monate) und der Median 51 Monate (= 4

Jahre und 3 Monate). Eine Auflistung statistischer Kennzahlen für die Zeit vom Symptombeginn bis zur EoE-/bzw. LyE-Diagnose ist in Tabelle 10 angegeben.

Zeit vom Symptombeginn bis zur Diagnose in Monaten	
<b>LyE (n=4)*</b>	
Mittelwert	116,25
Median	51,00
Std.-Abweichung	168,132
Varianz	28268,250
Minimum	3
Maximum	360
<b>EoE (n=53)**</b>	
Mittelwert	72,34
Median	48,00
Std.-Abweichung	81,066
Varianz	6571,652
Minimum	0
Maximum	480

Tabelle 10: SPSS-Tabelle Zeit vom Symptombeginn bis zur Diagnose in Monaten, \*von 13, davon 9 ohne Angabe; \*\*von 102, davon 49 ohne Angabe

Bei 100 der 102 eingeschlossenen EoE-Patient\*innen wurde eine Angabe zur Symptomatik dokumentiert. 73/100 EoE-Patient\*innen (73%) gaben an, dass sie vor der Induktions-Therapie an Bolus-Sensationen litten. 65/100 EoE-Patient\*innen (65%) klagten über Dysphagie und 32/100 Patient\*innen (32%) über Sodbrennen. 2/100 Patient\*innen (2%) gaben keine Symptome an.

Während bzw. nach STC-Therapie berichteten 44 EoE-Patient\*innen von einer Symptommfreiheit. Wenn für die Berechnung des relativen Anteils nur die dokumentierten Fälle herangezogen werden, bei denen eine STC-Induktions-Therapie erfolgte und ein Follow-up vorliegt (=72 Fälle), entspricht dies einem relativen Anteil von 61,11 %. 13/72 Patient\*innen (18%) gaben eine Besserung im Vergleich zu vor der Therapie an. Dysphagie ist mit einer Häufigkeit von 11/72 Fällen (15,28%) das häufigste Symptom in dieser Gruppe, gefolgt von Bolus-Sensationen bei 5/72 Patient\*innen (6,94%).

Unter STC-Erhaltungs-Therapie berichteten 23 EoE-Patient\*innen von einer Symptommfreiheit. Wenn für die Berechnung des relativen Anteils wiederum nur die dokumentierten Fälle herangezogen werden, bei denen eine STC-Erhaltungs-Therapie erfolgte und ein Follow-up vorliegt (=32 Fälle), entspricht dies einem

relativen Anteil von 71,88%. Das häufigste Symptom in dieser Gruppe ist Dysphagie mit 5/32 Fällen (15,63%). Die Tabelle 11 gibt einen Überblick über die Häufigkeiten von Symptomen vor, während und nach EoE-Induktions-Therapie sowie unter EoE-STC-Erhaltungs-Therapie.

EoE-Symptomatik	Vor STC-Induktions-Therapie (n=100)*	Während/nach STC-Induktions-Therapie (n=72)**	Unter STC-Erhaltungs-Therapie (n=32)***
Keine Symptome	2 (2%)	44 (61,1%)	23 (71,9%)
Bolus-Sensation	73 (73%)	5 (6,9%)	3 (9,9%)
Dysphagie	65 (65%)	11 (15,3%)	5 (15,6%)
Sodbrennen	32 (32%)	5 (6,9%)	2 (6,3%)
Retrosternale Schmerzen/Thoraxschmerzen/Druckgefühl	20 (20%)	1 (1,4%)	1 (3,1%)
Regurgitation	19 (19%)	3 (4,1%)	1 (3,1%)
Fremdkörpergefühl/Globusgefühl	18 (18%)	0	0
Aphagie	16 (16%)	0	0
Übelkeit	12 (12%)	0	0
„FIRE-Syndrom“	9 (9%)	1 (1,4%)	0
Dyspepsie	7 (7%)	1 (1,4%)	0
Odynophagie	5 (5%)	0	0
Übelkeit	3 (3%)	0	0
Gewichtsverlust	3 (3%)	0	0
Bauchschmerzen	1 (1%)	0	0
Besserung im Vergleich zu vor der Therapie	/	13 (18,0%)	0
Gleich wie vor der Therapie	/	1 (1,4%)	0

Tabelle 11: EoE-Symptomatik vor, während, nach Induktions-Therapie und unter STC-Erhaltungstherapie, \*von 102, davon 2 ohne Angabe; \*\*von 102, davon 11 ohne Angabe, 10 ohne Therapie, 9 ohne follow-up; \*\*\*von 102, davon 5 ohne Angabe, 55 ohne Therapie, 10 ohne follow-up

Für keinen der 13 LyE-Fälle wurde eine Symptomfreiheit vor Therapiebeginn verzeichnet. Bei 10 LyE-Patient\*innen (76,92%) wurde dokumentiert, dass vor STC-Induktions-Therapie eine Dysphagie bestand und bei 9 LyE-Patient\*innen (69,23%) eine Bolus-Sensation. Weitere Symptome von LyE-Patient\*innen und ihre Häufigkeit werden in Tabelle 12 präsentiert.

LyE-Symptomatik	Vor STC-Induktions-Therapie (n=13)*
Keine Symptome	0
Dysphagie	10 (76,9%)
Bolus-Sensation	9 (69,2%)

Gewichtsverlust	4 (30,8%)
Sodbrennen	2 (15,9%)
Dyspepsie	1 (7,7%)
Übelkeit	1 (7,7%)
Übelkeit	1 (7,7%)
Fremdkörpergefühl/Globusgefühl	1 (7,7%)
Odynophagie	1 (7,7%)

Tabelle 12: LyE-Symptomatik vor STC-Induktionstherapie, \*von 13

Für die Mehrheit der LyE-Patient\*innen lagen keine Angaben zur Symptomatik unter STC-Erhaltungs-Therapie vor.

Eine Angabe zum Vorliegen einer Symptomkompensation vor Therapiebeginn wurde bei 68 EoE-Patient\*innen dokumentiert. Für 47/68 EoE-Patient\*innen (69,18%) wurde mindestens eine Symptomkompensation verzeichnet. Bei 21/68 Fällen (30,88%) bestand keine Symptomkompensation. 31/68 EoE-Patient\*innen (45,59%) gaben ein vermehrtes Nachtrinken zum Essen, 14/68 Patient\*innen (20,59%) eine verlängerte Mahlzeitdauer und 12/68 Patient\*innen (17,65%) ein längeres Kauen als Symptomkompensation an.

Weitere Symptomkompensationen der EoE und LyE und deren Häufigkeiten sind in Tabelle 13 dargestellt.

Symptomkompensation vor Therapie	Bei EoE-Patient*innen (n=68)*	Bei LyE-Patient*innen (n=4)**
Keine Symptomkompensation	21 (30,9%)	1 (25,0%)
Nachtrinken	31 (45,9%)	1 (25,0%)
Verlängerte Mahlzeitdauer	14 (20,9%)	2 (50,0%)
Langes Kauen	12 (17,7%)	2 (50,0%)
Vermeidung von bestimmten Nahrungsmitteln	11 (16,3%)	0
Soziale Einschränkung	6 (8,8%)	1 (25,0%)

Tabelle 13: EoE- und LyE-Symptomkompensation und deren Häufigkeiten, \*von 102, davon 34 ohne Angabe; \*\*von 13, davon 9 ohne Angabe

### 3.2.4 Endoskopische Diagnostik

Für die EoE konnte bei 73 der 102 Fälle die Anzahl der Endoskopien bis zur gesicherten Diagnose erhoben werden. Die folgenden Angaben umfassen nicht die Endoskopie, bei der die Diagnose gestellt wurde. Das heißt, bei einer Anzahl

von 0 wurde die Diagnose bereits bei der ersten Endoskopie gestellt, bei einer Anzahl von 1 bei der zweiten Endoskopie usw.

EoE-Patientinnen wurden im Durchschnitt 0,67-mal (SD 0,9 Endoskopien) endoskopierte, bis es zur Diagnosestellung kam. Der Median beträgt 0 Endoskopien. 40/73 Fälle (54,8%) wurden bereits in Folge der ersten Endoskopie, 22/73 Fälle (30,14%) in Folge der zweiten Endoskopie und 5/73 Fälle (6,8%) in Folge der dritten Endoskopie diagnostiziert.

Für die LyE gab es bei 9 von 13 Fällen eine Dokumentation bezüglich der Anzahl der Endoskopien, bis die Diagnose gesichert wurde.

LyE-Patient\*innen wurden im Durchschnitt 3,3-mal (SD 5,92 Endoskopien) endoskopierte, bis es zur Diagnose kam. Der Median beträgt 1 Endoskopie. 4 Patient\*innen konnten im Zuge der ersten- und 3 in Folge der zweiten Endoskopie diagnostiziert werden. Zwei Ausreißer wurden jeweils nach 11 bzw. 16 Endoskopien diagnostiziert. Der erste Ausreißer dürfte aufgrund einer vorausgegangenen Tumorerkrankung so hoch ausgefallen sein.

In Tabelle 14 wird die Aufschlüsselung der Häufigkeiten präsentiert.

Endoskopien bis zur Diagnose (ohne Diagnoseendoskopie)		Häufigkeit
LyE (n=9)*	0	4 (44,4%)
	1	3 (33,3%)
	11	1 (11,1%)
	16	1 (11,1%)
EoE (n=73)**	0	40 (54,8%)
	1	22 (30,1%)
	2	6 (8,2%)
	3	5 (6,9%)

Tabelle 14: SPSS-Tabelle Anzahl der Endoskopien bis zur Diagnose (ohne Diagnoseendoskopie), \*von 13, davon 4 ohne Angabe; \*\*von 102, davon 29 ohne Angabe

Bei 29 der 102 EoE-Patient\*innen (28,43%) wurde der EREFS-Score vor STC-Induktions-Therapie bestimmt. Der Mittelwert des Scores liegt bei 4,45 Punkten (SD 1,98 Punkte). Median und Modus des EREFS-Score betragen 4 Punkte.

Bei 36 EoE-Patient\*innen (35,29%) wurde der EREFS-Score bei der ersten Kontrolle nach Beginn der STC-Induktions-Therapie dokumentiert. Der durchschnittliche Wert des Scores beträgt in dieser Gruppe 2,25 Punkte (SD 1,32 Punkte), der Median 2- und der Modus 4 Punkte.

Der EREFS-Score konnte unter STC-Erhaltungstherapie bei 25 EoE-Patient\*innen (24,51%) erhoben werden. Der durchschnittliche EREFS-Score beträgt in dieser Gruppe 1,6 Punkte (SD 1,19 Punkte). Der Median und der Modus ergeben beide 1 Punkt.

Tabelle 15 zeigt die statistischen Kennzahlen der erhobenen EREFS-Scores vor und bei der ersten Endoskopie nach Beginn der STC-Induktions-Therapie sowie unter Erhaltungs-Therapie.

EREFs-Score der EoE:	Vor STC-Induktions-Therapie (n=29)*	1. Endoskopie nach STC-Induktions-Therapie (n=36)**	Unter STC-Erhaltungs-Therapie (n=25)***
EREFs-Score Durchschnitt/Median/Modus (Punkte)	4,45 / 4 / 4	2,25 / 2 / 3	1,6 / 1 / 1

Tabelle 15: EREFS-Score der EoE vor und bei der ersten Endoskopie nach Beginn der STC-Induktions-Therapie sowie unter STC-Erhaltungs-Therapie, \*von 102, davon 73 ohne Angabe; \*\* von 102, davon 48 ohne Angabe, 10 ohne Therapie, 8 ohne Follow-up; \*\*\*von 102, davon 15 ohne Angabe, 55 ohne Therapie, 10 ohne Follow-up

Um Limitationen durch zu kurze Einnahmedauer oder zu langer Zeitspanne von Therapie-Absetzen bis zur Kontroll-Endoskopie auf die Evaluierung des Effektes Einfluss von STC auf den EREFS-Score zu minimieren, werden die EoE-Patient\*innen in 2 Gruppen eingeteilt. Die Gruppen entsprechen analog der Einteilung aus Kapitel 2.3.1 (primäres Studienziel): Gruppe 1 umfasst Patient\*innen bei der die Zeit zwischen Absetzen der STC-Therapie und Kontroll-Biopsie nicht länger als 4 Wochen betrug und die STC-Therapie länger als 4 Wochen eingenommen wurde.

Gruppe 2 beinhaltet Patient\*innen mit einer Zeitspanne zwischen Absetzen der STC-Therapie und Kontroll-Biopsie von mehr als 4 Wochen und einer STC-Therapiedauer von weniger als 4 Wochen.

Fälle, welche die oben genannten Bedingungen nicht erfüllen, werden aus dieser statistischen Analyse exkludiert. In beiden Gruppen zeigt sich eine Reduktion des durchschnittlichen Punktwert des EREFS-Score bei der ersten Messung nach Beginn der STC-Induktions-Therapie. In Gruppe 1 beträgt die Differenz des durchschnittlichen EREFS-Score-Punktwert 2,08, in Gruppe 2 1,17.

Weitere Werte der statistischen Analyse werden in Tabelle 16 angeführt.



		EREFS-Score vor STC-Induktions-Therapie	EREFS-Score bei 1.Messung nach STC-Induktions-Therapie
<b>Gruppe 1</b>	Gültige Angaben (n)	18*	22**
	Mittelwert / SD (Punkte)	4,22 / 1,83	2,14 / 1,24
	Median (Punkte)	4	2
	Modus (Punkte)	4	2
<b>Gruppe 2</b>	Gültige Angaben (n)	9***	7****
	Mittelwert / SD (Punkte)	3,5 / 0,58	2,33 / 1,5
	Median (Punkte)	3,5	3
	Modus (Punkte)	3	3

Tabelle 16 EREFS-Score in Gruppen geteilt, \*von 50, davon 32 ohne Angabe; \*\*von 50, davon 28 ohne Angabe; \*\*\*von 13, davon 4 ohne Angabe; \*\*\*\*von 13, davon 6 ohne Angabe

Zur Evaluierung, ob eine statistisch relevante Reduktion des EREFS-Score vorliegt, wird der t-Test für abhängige Stichproben für Patient\*innen der Gruppe 1 durchgeführt. Die Analyse umfasst 11 Fälle bei denen der EREFS-Score sowohl vor Beginn der STC-Induktions-Therapie als auch bei der ersten Kontroll-Endoskopie nach Therapiebeginn dokumentiert wurde. Der Mittelwert des EREFS-Score sank von 3,91 Punkten vor Therapie, auf 2 Punkten bei der ersten Kontrolle, was eine durchschnittliche Reduktion um 1,91 Punkten entspricht. Die Standardabweichung der Mittelwerts-Differenz beträgt 2,3 Punkte und das 95%-KI [0,69;3,45]. Der t-Wert liegt bei 2,75. Der einseitige p-Wert beträgt 0,010 und der zweiseitige p-Wert 0,020. Dies deutet auf eine statistisch signifikante Reduktion des EREFS-Score durch die STC-Induktions-Therapie hin. Vorausgesetzt die Therapie wurde länger als 4 Wochen eingenommen und die Kontrolle liegt nicht mehr als 4 Wochen nach Therapie-Absetzen zurück.

Für 88 EoE-Patient\*innen wurden endoskopische Features vor STC-Induktions-Therapie dokumentiert. Ringe waren mit einer Anzahl von 64/88 (72,73%) der häufigste Befund. Danach folgen Furchen mit einer Anzahl von 57/88 (64,77%) und Exsudate mit einer Anzahl von 31/88 (35,23%). Keine endoskopischen Features fanden sich bei 6/88 Patient\*innen (6,82%).

Für 74 EoE-Patient\*innen waren in der ersten Endoskopie nach STC-Induktions-Therapie endoskopische Features beschrieben. Der häufigste Befund in dieser Gruppe waren ebenfalls Ringe bei 42/74 Patient\*innen (56,76%), gefolgt von

Furchen bei 35/74 Patient\*innen (47,3%). Keine endoskopischen Features wurden bei 12/74 Patient\*innen (16,22%) dokumentiert.

Unter STC-Erhaltungs-Therapie sind für 31 Patient\*innen endoskopische Befunde dokumentiert worden. Am häufigsten sind Ringe mit einer Anzahl von 20/31 (64,52%) angegeben.

Die Tabelle 17 umfasst die vollständige Auflistung der endoskopischen Features bei EoE-Patient\*innen.

Endoskopische Befunde der EoE:	Vor STC-Induktions-Therapie (n=88)*	1. Endoskopie nach STC-Induktions-Therapie (n=74)**	Unter STC-Erhaltungs-Therapie (n=31)***
Keine	6 (6,8%)	12 (16,2%)	7 (22,6%)
Exsudat	31 (35,2%)	13 (17,6%)	9 (29,0%)
Ringe	64 (72,7%)	42 (56,8%)	20 (64,5%)
Ödeme	27 (30,9%)	13 (17,6%)	6 (19,4%)
Furchen	57 (64,8%)	35 (47,3%)	7 (22,6%)
Strikturen/Stenosen	21 (23,9%)	8 (10,8%)	2 (6,5%)
Krepppapier-Zeichen	11 (12,5%)	2 (2,7%)	0
Erytheme	1 (1,1%)	2 (2,7%)	0
Blässe/verminderte Vaskularität	1 (1,1%)	0	0
Verminderter Gesamtdurchmesser	0	1 (1,4%)	0
Erosionen	13 (14,8%)	10 (13,5%)	4 (12,9%)

Tabelle 17: Endoskopische Befunde der EoE, \*von 102, davon 14 ohne Angabe; \*\*davon 10 ohne Angabe, 10 ohne Therapie, 8 ohne Follow-up; \*\*\*von 102, davon 6 ohne Angabe, 55 ohne Therapie, 10 ohne Follow-up

Bei der LyE waren vor STC-Induktions-Therapie für alle 13 Fälle endoskopische Features beschrieben. Als häufigster Befund traten Strikturen/Stenosen mit einer Anzahl von 9/13 Fällen (69,23%) auf, gefolgt von Ringen mit einer Anzahl von 8/13 Fällen (61,54%).

Tabelle 18 zeigt die vollständig Auflistung der endoskopischen LyE-Features.

Endoskopische Befunde der LyE:	Vor STC-Induktions-Therapie (n=13)*	1. Endoskopie nach STC-Induktions-Therapie (n=6)**	Unter STC-Erhaltungs-Therapie (n=3)***
Keine	0	0	0
Exsudat	3 (23,0%)	0	0
Ringe	8 (61,5%)	3 (50,0%)	3 (100%)
Ödeme	0	0	1 (33,3%)

Furchen	3 (23,0%)	0	0
Strikturen/Stenosen	9 (69,2%)	3 (50,0%)	3 (100%)
Krepppapier-Zeichen	2 (15,4%)	1 (16,7%)	0
Erytheme	0	0	0
Blässe/verminderte Vaskularität	0	0	0
Verminderter Gesamtdurchmesser	0	0	0
Erosionen	3 (23,0%)	3 (50,0%)	0

Tabelle 18: Endoskopische Befunde der LyE, \*von 13; \*\* von 13, davon 1 ohne Angabe, 4 ohne Therapie, 2 ohne Follow-up; \*\*\*von 13, davon 10 ohne Therapie

### 3.2.5 Eosinophile/hpf und Lymphozyten/hpf

Für 82 der 102 EoE-Patient\*innen wurde die Anzahl der Eos/hpf vor STC-Induktions-Therapie dokumentiert. Der Durchschnitt beträgt 48,7 Eos/hpf (SD 26,5 Eos/hpf), bei einem Median von 47,5 Eos/hpf.

Die durchschnittliche Anzahl der Eos/hpf bei der ersten Messung nach Beginn der STC-Induktions-Therapie beträgt für die 72 Fälle mit gültigen Angaben 12,9 Eos/hpf (SD 23,7 Eos/hpf) bei einem Median von 0 Eos/hpf.

Für die 33 EoE-Patient\*innen bei denen eine gültige Angabe und eine STC-Erhaltungs-Therapie dokumentiert wurde, beträgt die durchschnittliche Anzahl der Eos/hpf 16,3 (SD 29 Eos/hpf) und der Median 0 Eos/hpf.

Eine Auflistung der Eos/hpf vor und nach STC-Induktions-Therapie-Beginn sowie unter STC-Erhaltungstherapie findet sich in Tabelle 19.

EoE:	Vor STC-Induktions-Therapie (n=82)*	Bei der 1. Messung nach Beginn der STC-Induktions-Therapie (n=72)**	Unter STC-Erhaltungstherapie (n=33)***
Durchschnitt/SD (Eos/hpf)	48,7 / 26,5	12,9 / 23,7	16,3 / 29
Median (Eos/hpf)	47,5	0	0

Tabelle 19: Eos/hpf vor und nach STC-Induktions-Therapie-Beginn sowie unter STC-Erhaltungstherapie, \*von 102, davon 20 ohne Angabe; \*\*von 102, davon 12 ohne Angabe, 10 ohne Therapie, 8 ohne Follow-up; \*\*\*von 102, davon 5 ohne Angabe, 55 ohne Therapie, 9 ohne Follow-up

Für 5 der 13 LyE-Patient\*innen wurden die Lym/hpf vor STC-Induktions-Therapie dokumentiert. Der Durchschnitt beträgt 42,6 Lym/hpf (SD26,1) und der Median 40

Lym/hpf. Bei 6 LyE-Patient\*innen wurde das Vorhandensein von Lymphozyten in der Ösophagus-Schleimhaut aber keine Angabe zu den Lym/hpf angegeben. Insgesamt gab es für die 13 LyE-Fälle nur 2 Patient\*innen bei denen eine vollständige Angabe der Lym/hpf vor STC-Induktions-Therapie und bei der ersten Messung nach Beginn der STC-Induktions-Therapie erhoben werden konnte. Die Tabelle 20 zeigt statistische Kennzahlen der Lym/hpf vor und bei der ersten Messung nach STC-Induktions-Therapie-Beginn sowie unter STC-Erhaltungstherapie.

LyE:	Vor STC-Induktions-Therapie (n=5)*	Bei der 1. Messung nach Beginn der STC-Induktions-Therapie (n=2)**	Unter STC-Erhaltungstherapie (n=1)***
Durchschnitt/SD (Lym/hpf)	42,6 / SD 26,1	31,7 / SD 14,4	10
Median (Lym/hpf)	40	40	10

Tabelle 20: Lym/hpf vor und bei der ersten Messung nach STC-Induktions-Therapie-Beginn sowie unter STC-Erhaltungstherapie, \*von 13, davon 8 ohne Angabe; \*\*von 13, davon 4 ohne Angabe, 4 ohne Therapie, 2 ohne Follow-up; \*\*\*von 13 davon 2 ohne Angabe, 10 ohne Therapie

### 3.2.6 Medikamentöse Therapie

Bei 87 der 102 EoE- und bei 8 der 13 LyE-Patient\*innen wurde eine Angabe zum eingenommenen Wirkstoff der STC-Induktions-Therapie verzeichnet.

In der EoE-Gruppe erhielten 84 Patient\*innen Budesonid und 3 Fluticason. Alle 8 LyE-Patient\*innen erhielten Budesonid. Wie in Kapitel 1.4 Einschränkungen angeführt, ist nicht auszuschließen, dass Patient\*innen im Verlauf mehrere Wirkstoffe einnahmen.

Am häufigsten wurde Budesonid in Form einer orodispersiblen Tablette bzw. Schmelztablette und in der Dosierung von 2x1mg pro Tag eingenommen. Die 3 Patient\*innen mit Fluticason nahmen den Wirkstoff als Suspension ein.

Für 77 Patient\*innen, die eine STC-Induktions-Therapie erhielten, wurde eine Angabe bezüglich des Vorhandenseins von Nebenwirkungen dokumentiert. Bei 43/77 Patient\*innen (55,84%) wurden keine Nebenwirkungen angegeben. Die 34/77 Fälle (44,16%) mit Nebenwirkungen teilen sich auf in: 30/77 Patient\*innen (38,96%) mit oropharyngealem bzw. ösophagealem Soor, 2/77

Patient\*innen (2,6%) mit Gewichtszunahme, 1/77 Fällen (1,3%) mit vermehrter Müdigkeit und 1/77 Fällen (1,3%) mit allergischer Reaktion (Hypästhesie der Zunge, Lippenschwellung, Kopfschmerzen und Mundschleimhautläsion). Letztere\*r wechselte die Therapie, als Folge der Allergie, von einer Budesonid-Schmelztablette (Jorveza®) auf ein Magistralrezept mit einer Budesonid-Suspension.

3 Patient\*innen brachen die STC-Induktions-Therapie aufgrund von Soor ab. Tabelle 21 listet die angeführten Nebenwirkungen mit ihren Häufigkeiten auf.

	Nebenwirkungen	Häufigkeit
LyE (n=6)*	Keine	3 (50,0%)
	Soor (oropharyngeal/ösophageal)	3 (50,0%)
EoE (n=71)**	Keine	40 (56,3%)
	Soor (oropharyngeal/ösophageal)	27 (38,0%)
	Müdigkeit	1 (1,4%)
	Gewichtszunahme	2 (2,8%)
	Allergie	1 (1,4%)

Tabelle 21: SPSS-Tabelle STC-Induktions-Therapie Nebenwirkungen, \*von 13, davon 3 ohne Angabe, 4 ohne Therapie; \*\*von 102, davon 21 ohne Angabe, 10 ohne Therapie

Für die 2 der 13 LyE-Patient\*innen bei denen eine vollständige Angabe der Lym/hpf vor STC-Induktions-Therapie und bei der ersten Messung nach Beginn der STC-Induktions-Therapie erhoben werden konnten, ergab die Analyse folgende Daten: Im ersten Fall bestand eine Reduktion der Lym/hpf von 30 auf 15 nach 12-wöchiger Therapie mit 2x1mg Budesonid Schmelztablette pro Tag. Im zweiten Fall ist eine Reduktion der Lym/hpf von 43 auf 40 nach 12-wöchiger Therapie mit 2x0,5mg Budesonid Suspension pro Tag dokumentiert.

5 LyE-Patient\*innen erhielten keine STC-Induktions-Therapie.

Abbildung 9 stellt die erhobenen Daten zur STC-Erhaltungs-Therapie als Flussdiagramm dar. 42 EoE- und 3 LyE-Patient\*innen erhielten eine STC-Erhaltungs-Therapie. In 65 Fällen wurde keine STC-Erhaltungs-Therapie durchgeführt. Bei 5 Patient\*innen wurde keine Angabe über eine STC-Erhaltungstherapie gemacht. Folglich erhielten 40,9% der 110 dokumentierten Fällen eine Erhaltungs-Therapie. 44 Patient\*innen nahmen Budesonid als Schmelztablette in der Dosierung von 1x1mg pro Tag ein. 1 Patient\*in erhielt

1x0,9 Budesonid als Suspension im Zuge eines Magstralrezeptes aufgrund der oben erwähnten Reaktion auf Jorveza®.

Von den 42 EoE-Patient\*innen mit STC-Erhaltungs-Therapie wurde 23-mal (54,76%) eine histologische Remission verzeichnet. Bei einem der 3 dokumentierten LyE-Fälle mit STC-Erhaltungs-Therapie wurde eine histologische Remission erreicht. Für 10/45 Fälle (22,22%) wurde ein histologisches Rezidiv verzeichnet, davon sind alle in der EoE-Gruppe (entsprechen 23,81% bei 42 EoE-Fällen). Bei den restlichen 11 Patient\*innen wurde keine Angabe zur Remission dokumentiert oder es bestand ein Lost to-follow-up.

In 1 der 10 Fälle mit Rezidiv wurde die Dosis auf 2x0,5mg pro Tag aufgeteilt, wodurch eine Remission erreicht wurde.

Bei 3 EoE-Patient\*innen erfolgte nach erreichter Remission eine Dosis-Reduktion auf 1x0,5mg pro Tag und bei 5 EoE-Patient\*innen eine Dosis-Reduktion auf 1x1mg alle 2 Tage.

2 der 3 Patient\*innen mit Dosis-Reduktion auf 1x0,5mg Budesonid pro Tag, verblieben in histologischer Remission. 1 der 5 Patient\*innen mit Dosis-Reduktion auf 1x1mg alle 2 Tage verblieben in histologischer Remission. Abbildung 6 stellt die erhobenen Daten zur STC-Erhaltungs-Therapie als Flussdiagramm dar.

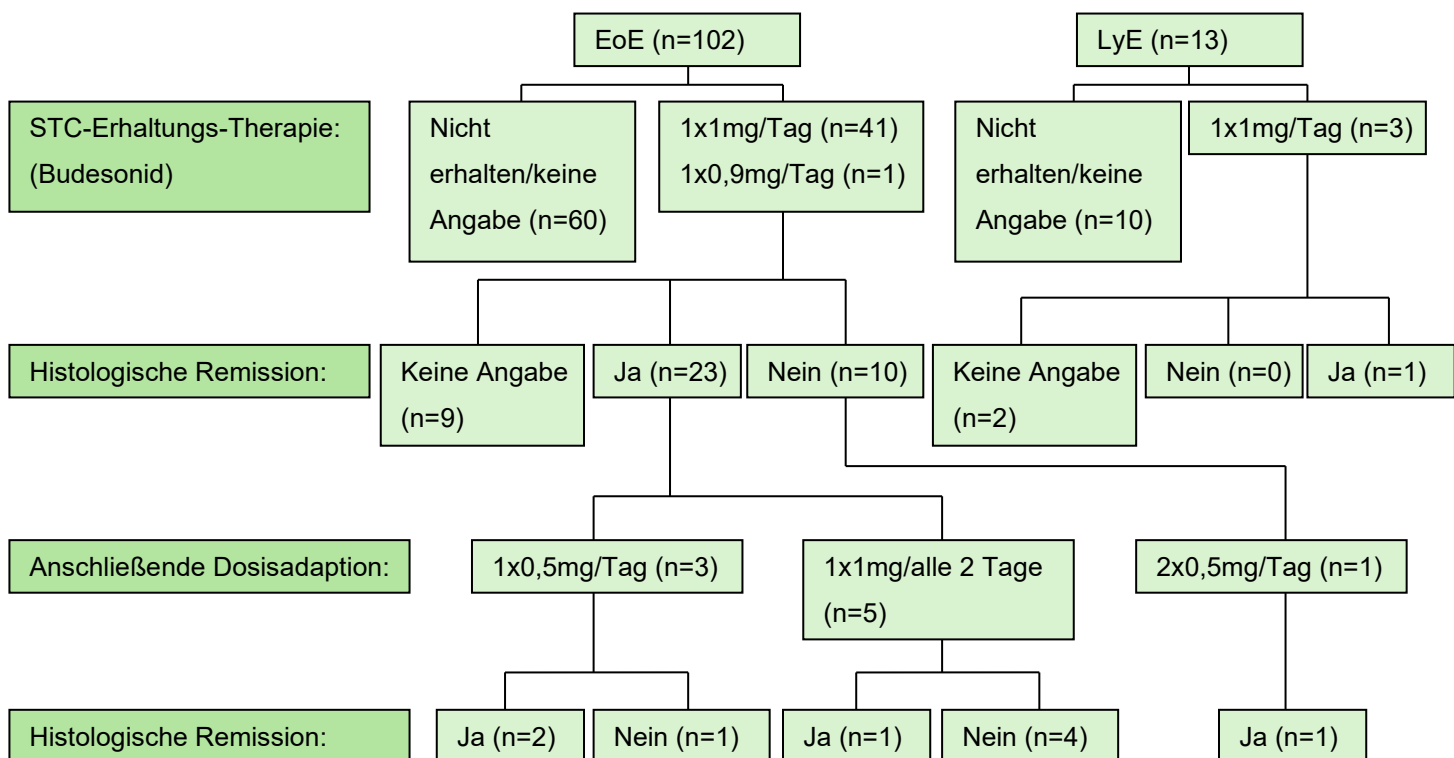


Abbildung 9: Flussdiagramm STC-Erhaltungs-Therapie

Für 13 Patient\*innen, die eine STC-Erhaltungs-Therapie erhielten, erfolgte eine Angabe zu Nebenwirkungen. In 8 Fällen bestanden keine Nebenwirkungen. Bei 4 Patient\*innen wurde ein oropharyngeale/ösophageale Soor dokumentiert. In einem Fall wurde das vermehrte Auftreten von Kopfschmerzen und Müdigkeit beschrieben.

Bei einem EoE-Fall erfolgte aufgrund einer nicht erreichten Remission unter First-line-Therapie mit Budesonid-Schmelztablette eine Umstellung auf Dupilumab. Ein weiterer EoE-Fall erhielt nach nicht erfolgreicher Therapie mit Budesonid-Schmelztablette und Interleukin13-Antikörper ebenfalls Dupilumab. Für 3 Fälle war zum Zeitpunkt der Datenerhebung die Second-line-Therapie mit Dupilumab geplant.

Für keinen der 13 LyE-Patient\*innen wurde eine Second-line-Therapie verzeichnet.

Die geplante Erhebung bezüglich PPI-Therapien wurde nicht verfolgt, da in der retrospektiven Analyse keine ausreichend valide Datenqualität gewährleistet werden konnte.

### 3.2.7 Nicht-medikamentöse Therapie

Für 31 der 102 EoE-Patient\*innen wurde mindestens ein diätologischer Therapieversuch dokumentiert. Die erhobenen Daten der diätologischen Behandlungen und deren Erfolg wird in Tabelle 22 präsentiert.

Ein Fall wurde mittels gezielter Eliminationsdiät von Hühner-Eiweiß therapiert. Dieser erreichte eine histologische Remission.

Die Datenanalyse ergab 32 dokumentierte empirische Eliminationsdiäten. Am häufigsten wurde eine Two-Food-Elimination-Diet mit Weizen und Milch (10 Fälle) angegeben. Danach folgt eine One-Food-Elimination-Diet mit Milch in 9 Fällen und Weizen in 5 Fällen. Jeweils 1 Fall einer histologischen Remission wurde in der Gruppe mit Weizen/Milch- (10% bei 10 Fällen) und Milch-Eliminationsdiät (11,11% bei 9 Fällen) dokumentiert.

Einen Erhalt der histologischen Remission nach erfolgreicher STC-Therapie konnte für 3 Fälle in der Weizen/Milch-Eliminationsdiät und für 1 Fall in der Weizen-Eliminationsdiät verzeichnet werden.

Eliminiertes Nahrungsmittel	Empirische Eliminationsdiät (n)						Gezielte Eliminationsdiät (n)
	Keine Angabe	Weizen	Milch	Weizen & Milch	Weizen, Sellerie, Soja	Six-Food-Elimination-Diet	Hühner-Eiweiß
Anzahl	3	5	9	10	1	4	1
Keine Angabe über Therapieerfolg		1					
Keine Regression der Symptomatik und der Histologie	3		5	3		1	
Besserung der Symptomatik, aber keine histologische Regression		3	2	3	1	3	
histologische Remission			1	1			1
Erhaltung der histologischen Remission nach STC-Therapie		1		3			
histologische Regression			1				

Tabelle 22: Diätologische Behandlungen der EoE und deren Erfolg

Für keinen der 13 LyE-Fälle wurde eine diätologische Therapie dokumentiert.

Für 9 der 102 EoE-Fälle (8,82%) wurde mindestens 1 endoskopische Dilatation dokumentiert. Im Durchschnitt wurde sie 1,56-mal (SD 0,53 Dilatationen) vorgenommen. In 4 Fällen wurde sie einmal und in 5 Fällen zweimal durchgeführt. Bei 8 der 13 LyE-Patient\*innen (61,54%) wurde eine endoskopische Dilatation verzeichnet. Der Durchschnitt liegt bei 3,75 Endoskopien (SD 1,28 Dilatationen). 3 LyE-Patient\*innen wurden fünfmal endoskopisch dilatiert, 2 LyE-Patient\*innen viermal, 1 Patient\*in dreimal und 2 Patient\*innen zweimal.



Bei keinem/r der LyE- und EoE-Patient\*innen wurden Nebenwirkungen oder Komplikationen der endoskopischen Dilatation dokumentiert.

In der EoE-Gruppe wurde für 93 Fälle eine Angabe bezüglich Notfallendoskopien und endoskopische Bolusentfernungen gemacht. Bei 41/93 EoE-Patient\*innen (44,09%) wurde mindestens einmal eine Notfallendoskopie durchgeführt. Davon erhielten 33 Fälle (entspricht 35,48% bei 93 Fälle) mindestens einmal eine endoskopische Bolusentfernung.

Die durchschnittliche Notfallendoskopie-Rate beträgt bei EoE-Patient\*innen 0,72 (SD 1,07) und die durchschnittliche endoskopische Bolusentfernungs-Rate 0,53 (SD 0,89). Das Maximum der Notfallendoskopien beträgt 5 und wurde in 1 Fall dokumentiert, während das Maximum der endoskopischen Bolusentfernungen bei 4 lag und in 2 Fällen auftrat.

Für die LyE wurde bei 12 Patient\*innen eine Angabe bezüglich Notfallendoskopien und endoskopischen Bolusentfernungen dokumentiert. Bei 5/12 Patient\*innen (41,67%) wurde mindestens einmal eine Notfallendoskopie durchgeführt. Im Zuge jeder Notfallendoskopie wurde eine endoskopische Bolusentfernung angegeben. Im Durchschnitt beträgt die Rate 0,75 Endoskopien (SD 1,39). Das Maximum von drei Notfallendoskopien mit Bolusentfernung wurde in 2 Fällen dokumentiert.

Bei den 115 Patient\*innen wurde kein Fall einer Ösophagusruptur dokumentiert.

## 4 Diskussion

### 4.1 Effekt der topischen Kortikosteroid-Therapie auf die EoE

Ein positiver Effekt der STC-Therapie auf die EoE wurde bereits in zahlreichen Studien belegt, weshalb sie auch in den aktuellen Leitlinien als First-line-Therapie empfohlen wird (38, 92). In dieser Studie konnte der positive Effekt von topischen Kortikosteroiden auf Symptomatik, endoskopische Features und histopathologische Remission von EoE-Patient\*innen bestätigt werden:

Hinsichtlich der histopathologischen Remission zeigen die Ergebnisse der Studie, dass die STC-Induktions-Therapie bei EoE-Patient\*innen, eine statistisch signifikante Reduktion der Eos/hpf um durchschnittlich 47 Eos/hpf, bewirkt. Damit konnte durch die STC-Induktions-Therapie bei 84% der EoE-Fälle eine histologische Remission verzeichnet werden. Auch im Falle eines Herabsetzens des Eosinophilen-Grenzwertes auf <6 Eos/hpf erreichten 82% eine histopathologische Remission, auch tiefe Remission genannt. Die Wahl dieses Grenzwertes macht Sinn, da er bereits in neueren EoE-Studien als Grenzwert für eine histologische Remission herangezogen wird (72, 81).

Voraussetzungen der Ergebnisse sind eine Einnahmedauer von mehr als 4 Wochen und eine Zeitspanne zwischen Therapie-Absetzen und Kontrollbiopsie von weniger als 4 Wochen.

Das Ausbleiben einer histopathologischen Remission bei Patient\*innen in Gruppe 1 könnte auf eine durchschnittlich kürzere STC-Einnahmedauer in Vergleich zu den Patient\*innen mit Remission zurückzuführen sein (vgl. Fälle mit histopathologischer Remission: durchschnittliche Einnahmedauer 9,3 Wochen; Median 9,5 Wochen; Modalwert 12 Wochen, Fälle ohne histopathologischer Remission: durchschnittliche Einnahmedauer 7,1 Wochen; Median 6 Wochen; Modalwert 5 Wochen).

So wird auch in den Leitlinien eine Einnahmedauer der STC-Induktions-Therapie von mindestens 6-12 Wochen empfohlen (92). Die Empfehlungen beruhen vor allem auf den Ergebnissen der EOS1-Studie. In dieser Studie konnte durch die 6-wöchige Gabe von Budesonid in Form einer Schmelztabletten mit der Dosierung

von 2x1mg bei 58% der EoE-Patient\*innen eine klinisch-histologische Remission (definiert als <5 Eos/hpf und symptomatische Besserung) gezeigt werden. Nach 12-wöchiger Gabe betrug die Rate 85%. In der Placebo-Gruppe erreichten sowohl nach 6- als auch nach 12-wöchiger Einnahme 0% eine klinisch-histologische Remission. Vergleicht man die Ergebnisse der EOS1-Studie, bei der nach 12-wöchiger Gabe eine klinisch-histologische Remissionsrate von 85% erreicht wurde, mit den Ergebnissen dieser Studie, die bei einer durchschnittlichen Einnahmedauer von 9,3 Wochen eine Remissionsrate von 84% zeigte, lassen sich bereits ähnliche Tendenzen erkennen (81). Allerdings sind die Ergebnisse dieser Untersuchung bezüglich des Effektes der STC-Einnahmedauer auf die histopathologische Remission aufgrund des retrospektiven Studiendesigns, der begrenzten Studienpopulation sowie auch der großen Variabilität hinsichtlich der Einnahmedauer und Zeitspanne bis zur erfolgten Kontrolle limitiert. Die durchschnittliche Zeitspanne zwischen Absetzen der STC-Therapie und der Kontroll-Biopsie ist bei den Fällen mit histopathologischer Remission, mit einem Mittelwert von 0,7 Wochen und Median von 0 Wochen, niedriger im Vergleich zu den Fällen ohne Remission, mit einem Mittelwert von 1,8 Wochen und Median von 2 Wochen. Dieser Unterschied könnte ebenfalls einen Einfluss auf das Erreichen einer histopathologischen Remission haben. Dies würde für das vermehrte Auftreten von Rezidiven nach Beendigung einer STC-Induktions-Therapie sprechen. So trat in der Studie von Greuter et al., trotz vorrausgegangener klinischer, endoskopischer und histologischer Remission, bei 81,8% der EoE-Patient\*innen nach Absetzen der STC-Therapie ein Rezidiv auf. Dieses trat im Median 22,4 Wochen nach Absetzen der STC-Therapie auf (95). Das hohe Risiko von Rezidiven nach Therapie-Beendigung spricht für die Notwendigkeit einer Erhaltungs-Therapie.

Bei EoE-Patient\*innen der Gruppe 2, welche eine kürzere Einnahmedauer und eine längere Zeitspanne zwischen Absetzen der STC-Therapie und Kontrollbiopsie vorweisen, kam es mit einer durchschnittlichen Reduktion der Eos/hpf um 6,68, zu keiner statistisch signifikanten Eosinophilen-Reduktion. In dieser Gruppe wurde ebenso nur bei 46,2% der Patient\*innen eine histologische Remission verzeichnet.

Sowohl in Gruppe 1 als auch in Gruppe 2 wurde von fast allen Patient\*innen eine Budesonid-Schmelztablette in der Dosierung von 2x1mg pro Tag eingenommen, weshalb eine zu niedrige Dosierung oder die Verwendung anderer Präparate als Ursache für die geringe Eosinophilen-Reduktion bzw. Rate an histopathologischer Remission in Gruppe 2 unwahrscheinlich ist.

Gründe für die geringere Rate an Remissionen in Gruppe 2 könnten wiederum eine kürzere Einnahmedauer mit durchschnittlich 6 Wochen und eine deutlich längere Zeitspanne zwischen Absetzen der STC-Therapie und der Kontroll-Biopsie, mit durchschnittlich 13,2 Wochen und einem Median von 8 Wochen, sein. In Gruppe 1 beträgt die durchschnittliche Einnahmedauer 9 Wochen, der Mittelwert der Zeitspanne 0,9 Wochen. Der Median der Zeitspanne ist 0 Wochen.

Vergleicht man die Fälle mit und ohne histopathologischer Remission in Gruppe 2, fallen ebenso Unterschiede bezüglich der STC-Therapie-Dauer und der Zeitspanne zwischen Therapie und Kontroll-Biopsie auf. So fällt die Therapie-Dauer in der Gruppe mit Remission, mit einem Durchschnitt von 5,5 Wochen und Median von 5 Wochen, im Vergleich zur Gruppe ohne Remission, mit einem Durchschnitt von 6,7 Wochen und einem Median von 6 Wochen, kürzer aus. Die Zeitspanne zwischen Absetzen der Therapie und der Kontroll-Biopsie ist in der Gruppe mit Remission, mit einem Durchschnitt von 18 Wochen und einem Median von 33 Wochen, deutlich länger als die durchschnittliche Zeitspanne von 8,9 Wochen und Median von 7 Wochen in der Gruppe ohne Remission. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass bei den Fällen mit Remission zweimal der Maximalwert von 33 Wochen vorkommt, wodurch bei der insgesamt geringen Stichprobengröße das Ergebnis verfälscht wird.

Ein positiver Effekt von topischen Kortikosteroiden wurde ebenso bei der Reduktion von endoskopischen Features festgestellt. So zeigt diese Studie eine statistisch signifikante Reduktion des EREFS-Score (um durchschnittlich 1,91 Punkte) bei der Anwendung einer STC-Induktions-Therapie. Voraussetzung sind wiederum eine Therapie von mehr als 4 Wochen und eine Zeitspanne von weniger als 4 Wochen zwischen Therapie-Absetzen und Kontrollendoskopie. Der Mittelwert des EREFS-Score sank von 3,91 Punkten vor Therapie auf 2 Punkte bei der ersten Kontrolle. Ein Wert von  $\leq 2$  Punkten im EREFS-Score definiert eine

endoskopische Remission (92). Dies beruht vor allem auf der Studie von Cotton et al., die zeigten, dass dieser Schwellenwert mit einer klinischen und histologischen Remission (<15 Eos/hpf) korreliert und somit ein verlässliches Kriterium für ein endoskopisches Ansprechen unter STC-Therapie darstellt (96).

Die EOS1-Studie zeigte durch die 6-wöchige Einnahme von 2x1mg Budesonid-Schmerztabletten eine durchschnittliche Reduktion des EREFS-Score um 2,6 Punkte (von 4,5 auf 1,9 Punkte) und somit vergleichbare Ergebnisse zur Wirkung von STCs auf die Reduktion von endoskopischen Features (81).

2/100 EoE-Fällen mit gültiger Angabe gaben vor STC-Induktions-Therapie an, symptomfrei zu sein. Im Vergleich dazu wurde bei 44/72 Patient\*innen (61%) eine Symptombefreiung nach bzw. während der STC-Induktions-Therapie verzeichnet. Die häufigste Symptomatik vor STC-Induktions-Therapie ist eine Bolus-Sensationen, mit einer Häufigkeit von 73% (73/100 Fällen). Nach bzw. während STC-Induktions-Therapie wurde die Symptomatik nur bei 6,9% (5/72 Fällen) dokumentiert. Dysphagie, ein Leitsymptom der EoE, ist nach bzw. während der STC-Induktions-Therapie mit einem Auftreten bei 15,28% der Patient\*innen (11/72 Fällen) das häufigste Symptom. Vor Therapie trat es bei 65% der Patient\*innen (65/100 Fällen) auf. Die Ergebnisse deuten auf eine Reduktion der Symptomatik durch die STC-Induktions-Therapie hin. Allerdings ist die Aussagekraft limitiert, da der Beobachtungszeitraum vor STC-Induktions-Therapie verglichen mit nach bzw. während der Therapie länger ausfällt. Ein längerer Beobachtungszeitraum erhöht die Wahrscheinlichkeit Symptome und andere Befunde zu erfassen, wodurch Ergebnisse verfälscht werden können. Da die Analyse auf einer retrospektiven Datenanalyse basiert, sind die Ergebnisse zusätzlich anfällig für Bias (z.B. Recall-Bias, Confounding-Bias). Allerdings stimmen die Ergebnisse mit der aktuellen Studienlage überein. So konnte in der EOS1-Studie eine signifikante Besserung von Dysphagie und Odynophagie durch die 6-wöchige Gabe von Budesonid festgestellt werden (81).

Bezüglich des Wirkstoffes der STC-Induktions-Therapie nahmen insgesamt 84/87 EoE-Patient\*innen Budesonid in Form einer Schmelztablette ein. Allerdings wurde immer nur jener eingenommene Wirkstoff der STC-Induktions-Therapie erhoben, bei welchem am meisten Angaben zur Dosierung, Einnahmedauer und Wirkung

auf Eos/hpf sowie auf endoskopische Features dokumentiert waren. Bei einem Analyse-Zeitraum von über 10 Jahren kann nicht ausgeschlossen werden, dass mehrere Präparate eingenommen wurden. Besonders zu Beginn des Analyse-Zeitraums wurden vor allem Asthma-Präparate wie Budair, Pulmicort oder Fluticason eingesetzt. Auch fielen uneinheitliche Dosierungs-Regime und Verschreibungsdauern bei der Datenanalyse auf. Gegen Ende des Analyse-Zeitraums nahm die Verschreibung an Budesonid-Schmelztabletten zu, was vermutlich auf die Zulassung von Jorveza® im Jänner 2018 zurückzuführen ist (93). Auch kam es gegen Ende des Analyse-Zeitraums zu einheitlicheren Dosierungs-Regime, mit der Einnahme von 2x1mg pro Tag und einer Einnahmedauer von meist 12 Wochen

42/100 EoE-Patient\*innen (40,9%) erhielten eine STC-Erhaltungs-Therapie. In dieser Gruppe konnte für 23 Fälle eine histopathologische Remission erreicht werden. Ein histologisches Rezidiv wurde für 10 Fälle verzeichnet. Fast alle Patient\*innen nahmen eine Budesonid-Schmelztablette in der Dosierung von 1x1mg ein. Allerdings wurde nicht erhoben, wie lange die Therapie bereits eingenommen wurde und wann die Kontroll-Biopsie erfolgte. Zur weiteren Evaluierung, inwiefern sich die Gruppen mit und ohne histopathologischer Remission unterscheiden, ist diese Angabe notwendig. Aufgrund des bereits oben angeführten Rezidivrisikos nach Absetzen der STC-Therapie und der in Studien belegten Wirksamkeit einer STC-Erhaltungs-Therapie empfehlen die Leitlinien die Fortführung einer Erhaltungs-Therapie (meist mit STC) für alle EoE-Patient\*innen nach erfolgreicher Induktions-Therapie (78, 92, 95).

Laut Leitlinien kann bei Erhalt der histopathologischen Remission eine Dosisreduktion der STC-Erhaltungs-Therapie versucht werden (92). In dieser Studie wurde Budesonid nach Erreichen der Remission bei 3 EoE-Patient\*innen auf 1x0,5mg pro Tag und bei 5 EoE-Patient\*innen auf 1x1mg alle 2 Tage reduziert. In der Gruppe mit der Dosis-Reduktion auf 1x0,5mg wurde bei 2 von 3 Fällen eine Remission angegeben. In der Gruppe mit der Dosis-Reduktion auf 1x1mg alle 2 Tage blieb nur bei 1 von 5 Patient\*innen eine Remission erhalten.

Aufgrund der kleinen Studienpopulation und fehlenden Angaben zur Einnahmedauer ist die Aussagekraft der Ergebnisse eingeschränkt. Allerdings könnte sie auf eine Überlegenheit einer Dosis-Reduktion auf 1x0,5mg pro Tag gegenüber einer Reduktion auf 1x1mg alle 2 Tage hindeuten.

Womöglich ist die kontinuierliche lokale Wirkung von Kortikosteroiden ein wichtiger Faktor beim Erhalt einer Remission. Wonach eine Einnahme alle 2 Tage zu selten wäre. So wurde für 1 Fall, bei dem nach initialer Dosierung von 1x1mg Budesonid pro Tag ein histopathologisches Rezidiv auftrat, die Dosis auf 2x0,5mg pro Tag aufgeteilt und dadurch eine histopathologische Remission erreicht.

## **4.2 Sicherheit von topischen Kortikosteroiden**

Das Auftreten von oropharyngealer bzw. ösophagealer Candidose ist mit einer Häufigkeit von 44,16% bei STC-Induktions-Therapie und 30,77% bei STC-Erhaltungstherapie, die häufigste Nebenwirkung. 3 Patient\*innen brachen die STC-Induktions-Therapie aufgrund dieser Nebenwirkung ab. In einem weiteren Fall musste die Therapie aufgrund einer nicht lebensbedrohlichen allergischen Reaktion, gewechselt werden. Zusätzlich traten vereinzelt Fälle von Gewichtszunahme, vermehrter Müdigkeit und Kopfschmerzen auf.

Die Leitlinien raten von einem Abbruch der STC-Therapie im Falle von oropharyngealer- oder ösophagealer Candidose ab und empfehlen die Implementierung einer zusätzlichen antimykotischen Therapie (38). Bei der Candidose handelt es sich um eine sehr unangenehme Nebenwirkung, die allerdings gut behandelbar ist. Umso wichtiger ist die Aufklärung über Nebenwirkungen und Verhaltensweisen zur Prophylaxe, sodass ein Therapie-Abbruch verhindert werden kann.

Im Vergleich zu der in Studien angegebenen Rate an oralen und ösophagealen Candidiasis von ca. 10% (38, 79), tritt die Nebenwirkung in dieser Studie mit 44,16% deutlich häufiger auf. Ob die Gewichtszunahme bei 2 Fällen auf eine systemische Kortikosteroid-Wirkung zurückzuführen ist, bleibt fraglich. In Studien wurden bisher noch keine Hinweise, auf eine systemische Kortikosteroid-Wirkung bei Erwachsenen gefunden (81, 97). Eine potenzielle Erklärung für die Gewichtszunahme könnte auch eine vermehrte Nahrungsaufnahme als Folge der Besserung der Schluckbeschwerden sein.

### **4.3 Dupilumab**

Für 2 Fälle wurde eine Second-line-Therapie mit Dupilumab dokumentiert. Der Therapieversuch erfolgte einmal nach nicht erreichter Remission unter der Therapie Jorveza® und einmal nach nicht erreichter Remission unter Therapie mit Jorveza® - sowie Interleukin 13-Antikörper.

Für 3 Fälle wurde zum Zeitpunkt der Datenerhebung die Second-line-Therapie mit Dupilumab, bei nicht erfolgreicher Jorveza®-Therapie, geplant.

Die Wirksamkeit von Dupilumab als Induktions- und Erhaltungs-Therapie bei der EoE wurde bereits in mehreren Studien belegt (85, 89, 98). Mittlerweile ist das Medikament für die Behandlung von EoE-Patient\*innen (über 12Jahre), welche eine konventionelle Therapie mittels STC nicht vertragen bzw. kontraindiziert ist oder nicht darauf ansprechen, in der EU zugelassen und empfohlen (92, 94). Aus diesen Gründen wird das Medikament zukünftig häufiger zur Therapie der EoE eingesetzt werden.

### **4.4 Nicht medikamentöse Therapie**

Als häufigste diätologische Therapieversuche wurden One-Food-Elimination-Diet mit Milch (9/33 diätologische Behandlungsversuche) und Two-Food-Elimination-Diet mit Milch und Weizen (10/33 diätologische Behandlungsversuche) durchgeführt. Insgesamt wurden durch diätologische Therapieversuche nur zweimal eine histopathologische Remissionen erreicht, und zwar beide für die zuvor genannten Diätformen.

Bei der Analyse fiel auf, dass diätologische Therapien vor allem am Anfang des Analysezeitraums durchgeführt wurden. Im späteren Verlauf des Analysezeitraums wurden diätologische Therapieversuche seltener. Häufig fanden sie Einsatz bei unzureichender Wirkung von Medikamenten, als Zusatz zur medikamentösen Therapie oder zum Erhalt der Remission. Für 3 Fälle konnte bei einer Two-Food-Elimination-Diet mit Milch/Weizen und bei 1 Fall durch eine One-Food-Elimination-Diet mit Weizen ein Erhalt der histopathologischen Remission nach STC-Therapie verzeichnet werden. Die 4 Fälle mit Six-Food-Elimination-Diet erreichten keine histologische Remission.

Die aktuellen Leitlinien empfehlen eine diätologische Intervention als Induktions- oder Erhaltungs-Therapie nur bei Patient\*innen mit hoher Bereitschaft und



Motivation. Die OFED wird gegenüber anderen Diäten wie die FFED oder SFED bevorzugt, da in Studien eine ähnliche Rate an klinischer und histologischer Remission bei geringerer Einschränkung der Lebensqualität gezeigt werden konnte (63, 92, 99)

Insgesamt wurden zwar 33 diätologische Therapieversuche dokumentiert, allerdings meist ohne Angabe zur Dauer. Zusätzlich wird die Analyse der Wirkung auf die EoE durch uneinheitliche oder fehlende Kontrollen erschwert. Zudem wurde die diätologische Therapie häufig parallel oder unmittelbar nach einer medikamentösen Behandlung durchgeführt. In Kombination mit uneinheitlichen Ausgangswerten der Eosinophilen-Zahl und dem variierenden Krankheitsverlauf bedingen alle diese Faktoren eine Einschränkung der Aussagekraft der Ergebnisse, da sie zu Verzerrungen des Effektes auf eine klinische Besserung oder Remission führen können.

Bei EoE-Patient\*innen wurde eine endoskopische Dilatation der Speiseröhre im Vergleich zu LyE-Patient\*innen seltener durchgeführt (vgl. 9/102 EoE-Fälle = 8,82% min. 1x und Durchschnitt von 1,56 Dilatationen; mit 8/13 LyE-Patient\*innen = 61,54% min. 1x und Durchschnitt von 3,75 Dilatationen).

Eine endoskopische Dilatation kann bei irreversiblen Stenosen bzw. Strikturen erforderlich sein (91). Ein Grund für die häufigere Notwendigkeit einer endoskopischen Dilatation bei LyE-Patient\*innen könnte das vermehrte Auftreten von Stenosen und Strikturen in dieser Population sein. So wurden vor STC-Induktions-Therapie bei 24% der EoE-Fälle und bei der LyE in 69% der Fälle eine Stenose/Striktur im Ösophagus festgestellt. Andererseits wurden in der Studie von Visaggi et al. sowohl bei der EoE als auch bei der LyE bei 12% der Patient\*innen Strikturen festgestellt. Die Rate an Nahrungsmittel-Impaktionen war bei der EoE mit 68% deutlich höher als bei der LyE (100). Somit bleibt unklar, warum die Rate an Nahrungsmittel-Impaktionen in dieser Studie bei Patient\*innen mit LyE so hoch ausfällt.

Die endoskopische Dilatation stellt eine effektive und sichere Therapie dar. In der Meta-Analyse von Moawad et al. zeigte sich bei 95% der EoE-Patient\*innen eine klinische Besserung infolge des Eingriffs, während Perforationen in 0,38%, Blutungen in 0,05% und Hospitalisierungen in 0,67% der Fälle auftraten (101). In dieser retrospektiven Datenanalyse wurde in keinem dokumentierten Fall eine

postinterventionelle Ösophagusruptur beobachtet. In einem Fall kam es zu einer Hospitalisierung aufgrund des Verdachts auf Ösophagusruptur.

Wichtig ist, dass die endoskopische Dilatation ausschließlich die ösophageale Fibrose und nicht die zugrunde liegende Ursache der Erkrankung behandelt. So bewirkt sie zwar eine symptomatische Besserung, für die Behebung der ursächlichen Inflammation muss eine Induktions- bzw. Erhaltungs-Therapie etabliert werden. Vergleicht man EoE-Patient\*innen mit und ohne STC-Therapie benötigt die Gruppe mit STC-Therapie durchschnittlich weniger endoskopische Dilatationen (102, 103).

Die Häufigkeit von Notfallendoskopien und endoskopischen Bolus-Entfernungen ist in dieser Studie hoch. Bei 44,1% (41/93 EoE-Patient\*innen) wurde mindestens einmal eine Notfallendoskopie dokumentiert. Bei 35,5% (33/93 EoE-Patient\*innen) wurde ebenso mindestens eine endoskopische Bolusentfernung verzeichnet. Dies verdeutlicht, dass bei mindestens 80% der EoE-Patient\*innen, die sich mit einer Bolus-Sensation im Krankenhaus vorstellten, tatsächlich eine Nahrungsmittel-Impaktion bestand. Bezüglich der LyE ergab die Analyse sehr ähnliche Tendenzen. Umso wichtiger ist es, in der klinischen Praxis Patient\*innen mit derartigen Beschwerden ernst zu nehmen und eine frühzeitige Indikation zur Notfallendoskopie zu stellen. Die EoE stellt die häufigste Ursache von Nahrungsmittel-Impaktionen dar (32). Während des Krankheitsverlaufs benötigen mehr als ein Drittel der unbehandelten EoE-Patient\*innen eine endoskopische Bolus-Entfernung aufgrund einer Nahrungsmittel-Impaktion (31). So musste in der Studie von Straumann et al. während eines Beobachtungszeitraums von 18 Jahren bei 35% der EoE-Patient\*innen eine endoskopische Bolusentfernung durchgeführt werden (104). Außerdem ist es das Symptom, welches am häufigsten zur Diagnose einer EoE führt (30). Auch bei der Erhebung der Daten fiel auf, dass Nahrungsmittel-Impaktionen und Bolus-Sensationen eine häufige Erstmanifestation von immunmedierten Ösophagopathien sind. Aus diesen Gründen ist es wichtig, auch bei Notfallendoskopien bzw. zeitnah Biopsien zu entnehmen. Dadurch kann die Diagnose frühzeitig gesichert, Differentialdiagnosen ausgeschlossen und eine rasche Therapie implementiert werden, um rezidivierende Komplikationen zu vermeiden.

## **4.5 Charakteristika und klinische Merkmale von EoE-Patient\*innen**

In der Studien-Population sind 74,5% männlich. Sowohl der Durchschnitt als auch der Median des Alters bei EoE-Erstdiagnose beträgt 41 Jahre. In der Untersuchung trat die Erkrankung, in allen Altersgruppen auf, mit Ausnahme von Neugeborenen und Kleinkindern. Das häufigste Alter bei Erstdiagnose wurde in der Altersgruppe mit 50-59 Jahren verzeichnet. Danach ging die Anzahl an Patient\*innen deutlich zurück.

Vergleicht man die Ergebnisse der Datenerhebung mit denen in der Literatur, zeigen sich bezüglich Geschlechterverteilung (71% männlich) und Prävalenz des durchschnittlichen Alters (ca. 37 Jahre) ähnliche Tendenzen (16, 17).

In dieser Untersuchung konnte nur das Alter bei Erstdiagnose erhoben werden. Um repräsentative Daten zur Prävalenz zu erhalten, sind Querschnittsstudien erforderlich.

Die häufigsten Komorbiditäten der EoE sind GERD gefolgt von pulmonologischen Erkrankungen. Sowohl GERD als auch EoE sind eigene Entitäten, die unabhängig voneinander auftreten oder sich gegenseitig beeinflussen können. Bei gleichzeitigem Auftreten ist eine klare diagnostische Abgrenzung jedoch nicht immer möglich (36).

Das gehäufte gemeinsame Auftreten von pulmonalen Erkrankungen und EoE lässt sich durch die Assoziation mit Atopien erklären. So handelte es sich bei jedem Fall mit pulmonaler Erkrankung, mit nur einer Ausnahme, um Asthma bronchiale. Bei 71,6% (63/88 EoE-Fälle) wurde mindestens eine Atopie verzeichnet. In der Literatur wird eine Atopie-Rate von etwa 60% angegeben (19, 34). Die Diagnose von zusätzlich bestehenden Atopien ist wichtig, um eine frühzeitige Behandlung zu ermöglichen. Dadurch kann die Lebensqualität von betroffenen Patient\*innen verbessert und Komplikationen vermieden werden.

Für die Erkennung von Atopien sollen EoE-Patient\*innen gezielt nach Symptomen wie Dyspnoe, Schnupfen und Hautveränderungen gefragt werden. Besonders relevant ist die Erhebung von Allergien gegen Medikamente, Nahrungsmittel und Insekten, zur Vermeidung einer potenziell lebensbedrohlichen Anaphylaxie. Immerhin verzeichneten 25/88 EoE-Fälle eine Nahrungsmittelallergie. Wobei

Nüsse und Hülsenfrüchte als häufigste Auslöser angegeben wurden. Eine Medikamentenallergie wurde in 7 Fällen dokumentiert, wobei in 4 Fällen eine Allergie gegen Penicillin angegeben wurde.

Ebenso sollen Atopie-Patient\*innen bezüglich dem erhöhten Risiko einer eosinophilen Ösophagitis aufgeklärt und auf typische Beschwerden wie Dysphagie gescreent werden. Dies könnte zu einer frühzeitigeren Diagnose und Therapie führen, wodurch die Lebensqualität verbessert und das Risiko von Nahrungsmittel-Impaktionen gesenkt werden könnte.

Die EoE weist ein erhöhtes familiäres Aufkommen vor (15). In dieser Untersuchung wurde nur bei 9 von 102 EoE-Patient\*innen eine Angabe zur Familienanamnese verzeichnet. Immerhin gaben 4/9 Fälle eine positive Familienanamnese an. Es kann allerdings nicht ausgeschlossen werden, dass sie abgefragt, aber nicht dokumentiert wurde. Nichtsdestotrotz ist die Familienanamnese ein essenzieller Bestandteil der EoE-Abklärung und dient zur Identifizierung von Risikofaktoren und weiteren potenziell Erkrankten.

Die durchschnittliche Zeit vom Symptombeginn bis zur EoE-Diagnose beträgt ca. 6 Jahre. Aufgrund starker Ausreißer mit einem Maximum von bis zu 40 Jahren ist der Median mit 4 Jahren aussagekräftiger. In der Studie von Murray et al. beträgt der Median der Zeit vom Symptombeginn bis zur Diagnose, bei einer Studienpopulation mit 1.152 EoE-Patient\*innen, im Untersuchungszeitraum von 1989 bis 2021, ebenso 4 Jahre. In der Studie hat sich die Zeit bis zur EoE-Diagnose im Verlauf der Jahre nicht verringert (105). Es bleibt also unklar, ob die Zeit bis zur Diagnosestellung durch neue Leitlinien und zunehmender Awareness im Gesundheitswesen verkürzt wird.

In dieser sowie in mehreren anderen Studien sind Bolus-Sensationen und Dysphagie mit einer deutlichen Mehrheit die häufigsten Symptome vor STC-Therapie. Danach folgen Sodbrennen, retrosternale Schmerzen/Thoraxschmerzen/Druckgefühl, Regurgitation und Fremdkörper-/Globusgefühl (7, 19).

Sodbrennen ist sowohl Symptom einer EoE als auch einer GERD. Das häufige Auftreten von Sodbrennen in dieser Studie könnte durch das vermehrte Auftreten

von GERD als Komorbidität, durch die EoE selbst oder eine Kombination beider Faktoren erklärt werden. Aufgrund dieser Überschneidung sollte Sodbrennen als unspezifisches Symptom einer eosinophilen Ösophagitis eingestuft werden. Während Bolus-Sensationen und Dysphagie bereits auf eine ösophageale Erkrankung hinweisen, sind retrosternale Schmerzen bzw. Druckgefühl/Thoraxschmerzen weniger spezifisch und lassen primär an kardiologische oder pulmonale Erkrankungen denken. Dennoch sollte bei thorakalen Beschwerden auch an die Möglichkeit einer EoE gedacht werden. Vor allem bei zusätzlichen Risikofaktoren wie z.B. Atopien oder positiver Familienanamnese.

47/86 EoE-Fälle entwickelten mindestens eine Symptomkompensation. Am häufigsten wurde vermehrtes Nachtrinken dokumentiert. Symptomkompensationen können das tatsächliche Ausmaß von Symptomen unterschätzen oder verschleiern und somit die Diagnosestellung erschweren. Deshalb sollen EoE-Patient\*innen explizit zu typischen Kompensationsmechanismen (Nachtrinken, verlängerte Mahlzeitdauer, langes Kauen, Nahrungsmittel-Vermeidung und soziale Einschränkung) befragt werden. 6/86 Fälle gaben an, dass sie sich aufgrund der Erkrankung sozial einschränken und z.B. auf Nahrungsaufnahme in der Öffentlichkeit verzichten. Dieses Beispiel verdeutlicht, dass die EoE mit einer maßgeblichen Einschränkung der Lebensqualität einhergehen kann.

Im Idealfall wird die EoE bereits mittels erster Endoskopie inklusive Probenentnahme diagnostiziert. In dieser Studie wurden etwa 55% der EoE-Fälle bereits nach der ersten Endoskopie diagnostiziert. Gründe für die Notwendigkeit von mehreren endoskopischen Untersuchungen bis zur Diagnosestellung könnten sein, dass sich Patient\*innen mittels Nahrungsmittel-Impaktion erstmalig vorstellen und im Zuge der Notfallendoskopie keine Biopsien entnommen werden. So zeigte die Studie von Lee et al., dass bei nur 29% der EoE-Patient\*innen im Rahmen der initialen Endoskopie bei Nahrungsmittel-Impaktion Biopsien entnommen wurden (106). Auch können die Eos/hpf durch bestimmte Faktoren, wie eine zu geringe Anzahl entnommener Biopsien oder eine vorrausgegangene PPI-Therapie, falsch niedrig ausfallen. So steigt die Sensitivität für die korrekte Diagnose von 55% bei

nur einer Probenentnahme auf 100% bei mehr als fünf entnommenen Proben (107, 108). Deshalb wird in den Leitlinien eine ausreichende Probenentnahme (mindestens sechs) im Zuge der Notfallendoskopie und ein Absetzen der PPIs (mindestens 3 Wochen) vor Endoskopie empfohlen (92).

Die häufigsten endoskopischen Features der untersuchten EoE-Fälle sind (beginnend mit dem Häufigsten) Ringe, Furchen, Exsudat, Ödeme und Strikturen/Stenosen. Danach folgen Erosionen und Krepppapier-Zeichen. Nur bei 7% war der Ösophagus vor STC-Therapie makroskopisch unauffällig. Dies entspricht den Ergebnissen der Meta-Analyse von Kim et al., die ebenfalls eine Rate von 7% an unauffälligen endoskopischen Features zeigte. Die häufigsten endoskopischen Ergebnisse der Meta-Analyse waren (beginnend mit dem Häufigsten) Furchen, Ringe, Ödeme, Exsudate und Strikturen (109). Der EREFS-Score gilt als der wichtigste standardisierte Score zur Evaluierung der häufigsten endoskopischen EoE-Features. In dieser Studie stimmen die 5 häufigsten endoskopischen Features mit den 5 endoskopischen Merkmalen des EREFS-Score überein (110). Die Analyse ergab, dass bei 29 EoE-Patient\*innen der Score vor STC-Induktions-Therapie angegeben wurde und bei 36 EoE-Patient\*innen bei der ersten Endoskopie nach STC-Induktions-Therapie. Im Vergleich dazu wurden vor STC-Induktions-Therapie 88 gültige Angaben zu einzelnen endoskopischen Features verzeichnet und bei der ersten Endoskopie nach STC-Induktions-Therapie 74 gültige Angaben. Um eine standardisierte Evaluierung zu gewährleisten, sollten die endoskopischen Befunde bei Verdacht auf EoE stets mittels EREFS-Score angegeben werden. Dies ermöglicht eine systemische Beurteilung der Krankheits-Aktivität und erhöht die Vergleichbarkeit in Studien.

#### **4.6 Charakteristika, klinische Merkmale und Therapie von LyE-Patient\*innen**

Im Allgemeinen ist die Validität der LyE-Analyse aufgrund der geringen Stichprobengröße und dem retrospektiven Studiendesign limitiert. Auch konnten im Vergleich zur EoE weniger Daten erhoben werden. Für aussagekräftigere Daten sind größere Stichproben und andere Studiendesigns notwendig.

Von den 115 inkludierten Patient\*innen mit immunmediierter Ösophagopathie sind 13 Fälle (11%) einer lymphozytären Ösophagitis zuzuordnen. In der Studie von Haque und Genta wurde bei 129.252 Patient\*innen eine Endoskopie mit Biopsien zur Diagnosesicherung einer ösophagealen Erkrankung durchgeführt. Dabei wurde bei 119 Patient\*innen (0,1%) eine LyE diagnostiziert, während 3.745 Patient\*innen (2,9%) die Kriterien einer EoE erfüllten (111). In der Studie von Truskaite und Dlugosz wurde bei Patient\*innen mit Nahrungsmittel-Impaktion in 9% eine LyE und in 18% eine EoE diagnostiziert. 22% erfüllten die Kriterien beider Erkrankungen (112). Die Ergebnisse der Studien sprechen für eine niedrigere Prävalenz der LyE im Vergleich zur EoE.

In dieser Studie sind 8 der 13 untersuchten LyE-Patient\*innen männlich. Das Alter bei Erstdiagnose ist mit einem Durchschnitt von 63 Jahren und einem Median von 62 Jahren, deutlich höher als bei der EoE. Das Minimum der LyE-Fälle betrug 39 Jahren das Maximum 78 Jahre. Auch in der multizentrischen retrospektiven Studie von Visaggi et al. in der 35 LyE mit 59 EoE-Patient\*innen verglichen wurden, zeigte sich ein Median des Alters bei LyE-Erstdiagnose von 54 Jahren und bei EoE-Erstdiagnose von 38 Jahren. Der Anteil an weiblichen Patient\*innen fiel mit 51% deutlich höher aus im Vergleich zur EoE mit 19% (100).

Aufgrund des Einschlusskriteriums dieser retrospektiven Datenerhebung, das ein Alter von über 18 Jahren voraussetzt, kann das Auftreten der LyE bei pädiatrischen Patient\*innen nicht ausgeschlossen werden. So werden auch in der Literatur vermehrt pädiatrische Fälle beschrieben (113, 114).

Die häufigste Begleiterkrankung der LyE ist, analog zur EoE, die GERD mit 7/11 Fällen. Auch hier stellt sich wieder die Frage, ob eine Assoziation zwischen GERD und LyE besteht oder ob sie unabhängig voneinander auftreten. Die zweit häufigsten Begleiterkrankungen sind mit einer Häufigkeit von 4/11 Fällen aus dem hämato-onkologischen Formenkreis. Kardiovaskuläre Erkrankungen folgen mit einer Häufigkeit von 3/11 Fällen. Bei diesen 2 Komorbiditäten besteht vermutlich keine direkte Assoziation zur LyE. Ihre Häufigkeit scheint vielmehr der allgemeinen Verteilung in der Studienpopulation zu entsprechen.

Bei 4/9 LyE-Fällen bestand eine Atopie. Am häufigsten wurde eine Medikamentenallergie angegeben, gefolgt von Nahrungsmittelallergien und Asthma bronchiale. Aus den Ergebnissen dieser Untersuchung kann aufgrund der niedrigen Stichprobengröße keine Assoziation zwischen Atopien und LyE abgeleitet werden. Auch in der Studie von Visaggi et al. bestand nur bei 4 von 33 LyE-Patient\*innen (12%) eine Atopie. Wohingegen bei der EoE für 47 von 59 Patient\*innen (80%) eine Atopie beschrieben wurde (100).

Der Median der Zeitspanne vom Symptombeginn bis zur LyE-Diagnose beträgt 4 Jahre und 3 Monate. Die Verwendung des Durchschnitts mit 9 Jahren und 8 Monaten ist aufgrund Ausreißer (Maximum von 30 Jahren) nicht sinnvoll. Für die Analyse der Zeitspanne konnten nur 4 Fälle mit gültigen Angaben herangezogen werden, weshalb die Aussagekraft limitiert ist.

Die häufigsten Symptome der untersuchten LyE-Fälle sind, wie bei der EoE Dysphagie (10/13 Fällen) und Bolus-Sensation (9/13 Fällen). Bei 5 Patient\*innen (41,67%) wurde mindestens einmal eine Notfallendoskopie mit endoskopischer Bolusentfernung bei Nahrungsmittel-Impaktion durchgeführt.

In der Studie von Visaggi et al. war Dysphagie mit 63% das häufigste Symptom. Sodbrennen folgte mit 29%, während Nahrungsmittel-Impaktionen nur bei 4 von 35 Patient\*innen (11%) auftraten (100). Auch in der Meta-Analyse von Habbal et al. trat Dysphagie als häufigstes Symptom auf, gefolgt von Sodbrennen, epigastrischen und thorakalen Schmerzen. Nahrungsmittel-Impaktionen traten nur bei 6% auf (114).

Somit traten Nahrungsmittel-Impaktionen in dieser retrospektiven Datenerhebung im Vergleich zu den beiden anderen Studien deutlich häufiger auf.

Für 4 LyE-Fälle wurde eine Symptomkompensation dokumentiert. Dies bestätigt die Wichtigkeit der expliziten Frage nach Kompensationsmechanismen bei der Abklärung einer LyE. Dadurch kann eine Verschleierung und Unterschätzung der Symptomatik verhindert werden.

Die Anzahl der Endoskopien bis zur Diagnosestellung ist bei LyE-Patient\*innen durchschnittlich höher als bei EoE-Patient\*innen (vgl. 3,3 Endoskopien bei der LyE



mit 0,67 Endoskopien bei der EoE). Auch ist der Median mit 1 Endoskopie bei der LyE größer als der Median bei der EoE mit 0 Endoskopien.

Der hohe Durchschnittswert der LyE ergibt sich aufgrund von 2 Ausreißern, mit einmal 11 und einmal 16 Endoskopien bis zur Diagnose (ohne Diagnoseendoskopie). Im Falle des ersten Ausreißers beruht die hohe Anzahl an Endoskopien auf einer vorausgegangenen Tumorerkrankung im oberen Gastrointestinal-Traktes.

Gründe für die höhere Anzahl an Endoskopien bis zur LyE-Diagnose könnte das Fehlen von einheitlichen Diagnosekriterien im Vergleich zur EoE sein.

Insbesondere der Grenzwert der Anzahl der Lym/hpf, der für die Diagnosestellung herangezogen wird, ist in der Literatur uneinheitlich und Gegenstand kontroverser Diskussionen (2, 114-116).

Die häufigsten endoskopischen Features der LyE vor STC-Induktions-Therapie sind Stenosen/Strikturen in 9/13 Fällen (ca. 70%). Sie treten in Relation zur EoE (24%) deutlich häufiger auf. Danach folgen Ringe mit 8/13 Fällen (ca. 60%). Bei keinem der LyE-Fälle war der Ösophagus makroskopisch unauffällig.

Aufgrund ihrer Häufigkeit und den damit verbundenen Konsequenzen, wie einem erhöhten Risiko für Nahrungsmittel-Impaktionen und der vermehrten Notwendigkeit endoskopischer Dilatationen scheinen Strikturen/Stenosen wichtige Features der LyE zu sein.

In der Studie von Greuter et al. fanden sich bei 8/15 LyE-Patient\*innen (57%) Strikturen (2). Wohingegen in der Studie von Pierfrancesco et al. nur bei 4/34 (12%) Strikturen vorhanden waren. Ringe und Exsudate traten jeweils mit 18% als zweithäufigste Features auf. Bei 62% der LyE-Patient\*innen zeigte sich ein makroskopisch unauffälliger Ösophagus (100).

Die unterschiedlichen Ergebnisse der Studien verdeutlichen die Variabilität der endoskopischen Features. Um signifikante Aussagen über die endoskopische Präsentation der LyE zu ermöglichen, sind weitere Studien mit einer größeren Strichprobengröße notwendig.

Da nur für 2 der 13 untersuchten LyE-Fälle eine vollständige Angabe zu den Lym/hpf vor STC-Induktions-Therapie und in der ersten Messung nach Beginn der STC-Induktions-Therapie erhoben werden konnte, ist eine statistische Analyse

des Effektes der STC-Induktions-Therapie auf eine histopathologische Remission nicht möglich.

Bei 6 LyE-Patient\*innen wurde lediglich das vermehrte Vorhandensein von Lymphozyten, ohne Angabe der Anzahl, vor STC-Therapie dokumentiert. In 5 Fällen wurde die Anzahl der Lym/hpf vor STC-Therapie angegeben. Der Durchschnitt der Lym/hpf in dieser Gruppe beträgt 42,6 Lym/hpf. Die niedrige Rate an Angaben der Lym/hpf lässt sich womöglich durch das Fehlen von einheitlich definierten Grenzwerten für die Anzahl der Lym/hpf zur Diagnosestellung erklären. (2, 114-116).

In einem Fall konnte eine Reduktion der Lymphozyten von 30 Lym/hpf auf 15 Lym/hpf nach 12-wöchiger Therapie mit 2x1mg Budesonid-Schmelztabletten pro Tag erreicht werden. Wohingegen im zweiten Fall, nach 12-wöchiger Einnahme von 2x0,5mg Budesonid Suspension, eine Lymphozyten-Reduktion von 43 Lym/hpf auf 40 Lym/hpf verzeichnet wurde.

Ein möglicher Grund für die geringe Reduktion im zweiten Fall könnte die zu niedrige STC-Dosis sein.

Für 3 LyE-Fälle ist eine STC-Erhaltungs-Therapie verzeichnet. Bei 1 der 3 LyE-Patient\*innen mit einer STC-Erhaltungs-Therapie wurde eine histopathologische Remission mit 10 Lym/hpf angegeben. Bei den anderen Fällen wurde keine Angabe zur histopathologischen Remission dokumentiert.

Die Ergebnisse könnten Hinweise auf einen positiven Effekt von STC bei der LyE geben. Allerdings ist diese retrospektive Datenanalyse, mit der niedrigen Stichprobengröße, für eine aussagekräftige Evaluierung des Effektes von STC auf die Remission der LyE nicht ausreichend.

Bisher gibt es noch keinen einheitlichen Konsens zur Behandlung der LyE. Die Therapieregime basieren meist auf Erfahrungen aus der EoE-Behandlung aufgrund einer ähnlichen klinischen Präsentation (115, 117). In vereinzelten Fallstudien wurde ein positiver Effekt von STC auf die LyE beschrieben. Auch scheint die Therapie mit PPIs und endoskopischer Dilatation eine positive Wirkung zu haben. Allerdings fehlen größere Langzeit-Studien, um die Wirksamkeit und langfristige Ergebnisse der Behandlungsansätze zu bestätigen (115, 118-120).

## Literaturverzeichnis

1. Greuter T, Straumann A, Fernandez-Marrero Y, Germic N, Hosseini A, Chanwangpong A, et al. A Multicenter Long-Term Cohort Study of Eosinophilic Esophagitis Variants and Their Progression to Eosinophilic Esophagitis Over Time. *Clinical and Translational Gastroenterology*. 2024;15(4):e00664.
2. Greuter T, Straumann A, Fernandez-Marrero Y, Germic N, Hosseini A, Yousefi S, et al. Characterization of eosinophilic esophagitis variants by clinical, histological, and molecular analyses: A cross-sectional multi-center study. *Allergy*. 2022;77(8):2520-33.
3. Dobbins JW, Sheahan DG, Behar J. Eosinophilic gastroenteritis with esophageal involvement. *Gastroenterology*. 1977;72(6):1312-6.
4. Landres RT, Kuster GG, Strum WB. Eosinophilic esophagitis in a patient with vigorous achalasia. *Gastroenterology*. 1978;74(6):1298-301.
5. Dellon ES, Hirano I. Epidemiology and Natural History of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2018;154(2):319-32.e3.
6. Straumann A, Spichtin HP, Bernoulli R, Loosli J, Vögtlin J. [Idiopathic eosinophilic esophagitis: a frequently overlooked disease with typical clinical aspects and discrete endoscopic findings]. *Schweiz Med Wochenschr*. 1994;124(33):1419-29.
7. Furuta GT, Katzka DA. Eosinophilic Esophagitis. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1640-8.
8. Spergel JM, Book WM, Mays E, Song L, Shah SS, Talley NJ, et al. Variation in prevalence, diagnostic criteria, and initial management options for eosinophilic gastrointestinal diseases in the United States. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52(3):300-6.
9. Arias Á, Lucendo AJ. Prevalence of eosinophilic oesophagitis in adult patients in a central region of Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25(2):208-12.
10. Arias Á, Pérez-Martínez I, Tenías JM, Lucendo AJ. Systematic review with meta-analysis: the incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(1):3-15.
11. Syed AA, Andrews CN, Shaffer E, Urbanski SJ, Beck P, Storr M. The rising incidence of eosinophilic oesophagitis is associated with increasing biopsy rates: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36(10):950-8.
12. Giriens B, Yan P, Safroneeva E, Zwahlen M, Reinhard A, Nydegger A, et al. Escalating incidence of eosinophilic esophagitis in Canton of Vaud, Switzerland, 1993-2013: a population-based study. *Allergy*. 2015;70(12):1633-9.

13. Dellon ES, Erichsen R, Baron JA, Shaheen NJ, Vyberg M, Sorensen HT, et al. The increasing incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis outpaces changes in endoscopic and biopsy practice: national population-based estimates from Denmark. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2015;41(7):662-70.
14. Lam AY, Lee JK, Coward S, Kaplan GG, Dellon ES, Bredenoord AJ, et al. Epidemiologic Burden and Projections for Eosinophilic Esophagitis–Associated Emergency Department Visits in the United States: 2009-2030. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2023;21(12):3041-50.e3.
15. Arias Á, Lucendo AJ. Epidemiology and risk factors for eosinophilic esophagitis: lessons for clinicians. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;14(11):1069-82.
16. de Rooij WE, Barendsen ME, Warners MJ, van Rhijn BD, Verheij J, Bruggink AH, et al. Emerging incidence trends of eosinophilic esophagitis over 25 years: Results of a nationwide register-based pathology cohort. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(7):e14072.
17. Kapel RC, Miller JK, Torres C, Aksoy S, Lash R, Katzka DA. Eosinophilic esophagitis: a prevalent disease in the United States that affects all age groups. *Gastroenterology*. 2008;134(5):1316-21.
18. Roth R, Safroneeva E, Saner Zilian C, Schreiner P, Rossel JB, Bopp M, et al. Higher educational level in patients with eosinophilic esophagitis: a comparative analysis. *Dis Esophagus*. 2021;34(9).
19. Biedermann L, Straumann A, Greuter T, Schreiner P. Eosinophilic esophagitis-established facts and new horizons. *Semin Immunopathol*. 2021;43(3):319-35.
20. O'Shea KM, Aceves SS, Dellon ES, Gupta SK, Spergel JM, Furuta GT, et al. Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2018;154(2):333-45.
21. Underwood B, Troutman TD, Schwartz JT. Breaking down the complex pathophysiology of eosinophilic esophagitis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2023;130(1):28-39.
22. Alexander ES, Martin LJ, Collins MH, Kottyan LC, Sucharew H, He H, et al. Twin and family studies reveal strong environmental and weaker genetic cues explaining heritability of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(5):1084-92.e1.
23. Blanchard C, Wang N, Stringer KF, Mishra A, Fulkerson PC, Abonia JP, et al. Eotaxin-3 and a uniquely conserved gene-expression profile in eosinophilic esophagitis. *J Clin Invest*. 2006;116(2):536-47.
24. Spergel JM, Rothenberg ME, Collins MH, Furuta GT, Markowitz JE, Fuchs G, 3rd, et al. Reslizumab in children and adolescents with eosinophilic esophagitis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):456-63, 63.e1-3.

25. Dellon ES, Collins M, Assouline-Dayana Y, Evans L, Gupta SK, Schoepfer A, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of a Novel Recombinant, Humanized, Anti-Interleukin-13 Monoclonal Antibody (RPC4046) in Patients with Active Eosinophilic Esophagitis: Results of the HEROES Study: 420. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. 2016;111:S186.
26. Young E, Philpott H. Pathophysiology of Dysphagia in Eosinophilic Esophagitis: Causes, Consequences, and Management. *Digestive Diseases and Sciences*. 2022;67(4):1101-15.
27. Radano MC, Yuan Q, Katz A, Fleming JT, Kubala S, Shreffler W, et al. Cesarean section and antibiotic use found to be associated with eosinophilic esophagitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2014;2(4):475-7.e1.
28. Benitez AJ, Hoffmann C, Muir AB, Dods KK, Spengel JM, Bushman FD, et al. Inflammation-associated microbiota in pediatric eosinophilic esophagitis. *Microbiome*. 2015;3:23.
29. Dellon ES, Peery AF, Shaheen NJ, Morgan DR, Hurrell JM, Lash RH, et al. Inverse association of esophageal eosinophilia with *Helicobacter pylori* based on analysis of a US pathology database. *Gastroenterology*. 2011;141(5):1586-92.
30. Miehleke S. Clinical features of Eosinophilic esophagitis in children and adults. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2015;29(5):739-48.
31. Straumann A, Aceves SS, Blanchard C, Collins MH, Furuta GT, Hirano I, et al. Pediatric and adult eosinophilic esophagitis: similarities and differences. *Allergy*. 2012;67(4):477-90.
32. Sengupta N, Tapper EB, Corban C, Sommers T, Leffler DA, Lembo AJ. The clinical predictors of aetiology and complications among 173 patients presenting to the Emergency Department with oesophageal food bolus impaction from 2004-2014. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(1):91-8.
33. Biedermann L, Holbreich M, Atkins D, Chegade M, Dellon ES, Furuta GT, et al. Food-induced immediate response of the esophagus-A newly identified syndrome in patients with eosinophilic esophagitis. *Allergy*. 2021;76(1):339-47.
34. González-Cervera J, Arias Á, Redondo-González O, Cano-Mollinedo MM, Terreehorst I, Lucendo AJ. Association between atopic manifestations and eosinophilic esophagitis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;118(5):582-90.e2.
35. Muñoz-Mendoza D, Chapa-Rodríguez A, Bahna SL. Eosinophilic Esophagitis Clinical Manifestations and Differential Diagnosis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;55(1):7-18.
36. Kia L, Hirano I. Distinguishing GERD from eosinophilic oesophagitis: concepts and controversies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(7):379-86.

37. Ngo P, Furuta GT, Antonioli DA, Fox VL. Eosinophils in the esophagus--peptic or allergic eosinophilic esophagitis? Case series of three patients with esophageal eosinophilia. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(7):1666-70.
38. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J*. 2017;5(3):335-58.
39. Molina-Infante J, Bredenoord AJ, Cheng E, Dellon ES, Furuta GT, Gupta SK, et al. Proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia: an entity challenging current diagnostic criteria for eosinophilic oesophagitis. *Gut*. 2016;65(3):524-31.
40. Dellon ES, Gonsalves N, Abonia JP, Alexander JA, Arva NC, Atkins D, et al. International Consensus Recommendations for Eosinophilic Gastrointestinal Disease Nomenclature. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2022;20(11):2474-84.e3.
41. Mehta P, Furuta GT. Eosinophils in Gastrointestinal Disorders: Eosinophilic Gastrointestinal Diseases, Celiac Disease, Inflammatory Bowel Diseases, and Parasitic Infections. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35(3):413-37.
42. Katzka DA. Eosinophilic Esophagitis. *Annals of Internal Medicine*. 2020;172(9):ITC65-ITC80.
43. Reed CC, Dellon ES. Eosinophilic Esophagitis. *Med Clin North Am*. 2019;103(1):29-42.
44. Gonsalves NP, Aceves SS. Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(1):1-7.
45. Abe Y, Sasaki Y, Yagi M, Yaoita T, Nishise S, Ueno Y. Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis in clinical practice. *Clin J Gastroenterol*. 2017;10(2):87-102.
46. Eherer A, Gschwantler M, Hofer H, Koch R, Langner C, Madl C, et al. Eosinophile Ösophagitis (beim Erwachsenen) Wissenswertes in Kürze ÖGGH: Österreich-ische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie; 2023 [Available from: [https://www.oegggh.at/wp-content/uploads/2023/10/OEGGH\\_EOE\\_2023v2.pdf](https://www.oegggh.at/wp-content/uploads/2023/10/OEGGH_EOE_2023v2.pdf)].
47. Collins MH, Martin LJ, Alexander ES, Boyd JT, Sheridan R, He H, et al. Newly developed and validated eosinophilic esophagitis histology scoring system and evidence that it outperforms peak eosinophil count for disease diagnosis and monitoring. *Dis Esophagus*. 2017;30(3):1-8.
48. Spergel JM, Beausoleil JL, Mascarenhas M, Liacouras CA. The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2002;109(2):363-8.

49. Penfield JD, Lang DM, Goldblum JR, Lopez R, Falk GW. The Role of Allergy Evaluation in Adults With Eosinophilic Esophagitis. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2010;44(1).
50. Syrigou E, Angelakopoulou A, Zande M, Panagiotou I, Roma E, Pitsios C. Allergy-test-driven elimination diet is useful in children with eosinophilic esophagitis, regardless of the severity of symptoms. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2015;26(4):323-9.
51. Arias A, González-Cervera J, Tenias JM, Lucendo AJ. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2014;146(7):1639-48.
52. Molina-Infante J, Lucendo AJ. Approaches to diet therapy for eosinophilic esophagitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2020;36(4):359-63.
53. Kuźmiński A, Przybyszewski M, Przybyszewska J, Bartuzi Z. Eosinophilic esophagitis. What diet? How to treat it? The point of view of a gastroenterologist working in a department of allergology. *Prz Gastroenterol*. 2021;16(4):318-23.
54. Gómez-Aldana A, Jaramillo-Santos M, Delgado A, Jaramillo C, Lúquez-Mindiola A. Eosinophilic esophagitis: Current concepts in diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol*. 2019;25(32):4598-613.
55. Friedlander JA, DeBoer EM, Soden JS, Furuta GT, Menard-Katcher CD, Atkins D, et al. Unsedated transnasal esophagoscopy for monitoring therapy in pediatric eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc*. 2016;83(2):299-306.e1.
56. Katzka DA, Geno DM, Ravi A, Smyrk TC, Lao-Sirieix P, Miremadi A, et al. Accuracy, safety, and tolerability of tissue collection by Cytosponge vs endoscopy for evaluation of eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(1):77-83.e2.
57. Schoepfer AM, Straumann A, Panczak R, Coslovsky M, Kuehni CE, Maurer E, et al. Development and validation of a symptom-based activity index for adults with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2014;147(6):1255-66.e21.
58. Safroneeva E, Straumann A, Coslovsky M, Zwahlen M, Kuehni CE, Panczak R, et al. Symptoms Have Modest Accuracy in Detecting Endoscopic and Histologic Remission in Adults With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2016;150(3):581-90.e4.
59. Dellon ES, Irani AM, Hill MR, Hirano I. Development and field testing of a novel patient-reported outcome measure of dysphagia in patients with eosinophilic esophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(6):634-42.
60. Taft TH, Kern E, Kwiatek MA, Hirano I, Gonsalves N, Keefer L. The adult eosinophilic oesophagitis quality of life questionnaire: a new measure of health-related quality of life. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(7):790-8.

61. Singla MB, Moawad FJ. An Overview of the Diagnosis and Management of Eosinophilic Esophagitis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2016;7(3):e155.
62. Chehade M, Aceves SS. Treatment of Eosinophilic Esophagitis: Diet or Medication? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(9):3249-56.
63. Kliever KL, Abonia JP, Aceves SS, Atkins D, Bonis PA, Capocelli KE, et al. One-food versus 4-food elimination diet for pediatric eosinophilic esophagitis: A multisite randomized trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2024.
64. Molina-Infante J, Arias Á, Alcedo J, Garcia-Romero R, Casabona-Frances S, Prieto-Garcia A, et al. Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: The 2-4-6 study. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(4):1365-72.
65. Molina-Infante J, Rivas MD, Hernandez-Alonso M, Vinagre-Rodríguez G, Mateos-Rodríguez JM, Dueñas-Sadornil C, et al. Proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia correlates with downregulation of eotaxin-3 and Th2 cytokines overexpression. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(8):955-65.
66. van Rhijn BD, Weijenberg PW, Verheij J, van den Bergh Weerman MA, Verseijden C, van den Wijngaard RM, et al. Proton pump inhibitors partially restore mucosal integrity in patients with proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia but not eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(11):1815-23.e2.
67. Navarro P, Laserna-Mendieta EJ, Guagnozzi D, Casabona S, Perelló A, Savarino E, et al. Proton pump inhibitor therapy reverses endoscopic features of fibrosis in eosinophilic esophagitis. *Dig Liver Dis*. 2021;53(11):1479-85.
68. Lucendo AJ, Arias Á, Molina-Infante J. Efficacy of Proton Pump Inhibitor Drugs for Inducing Clinical and Histologic Remission in Patients With Symptomatic Esophageal Eosinophilia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(1):13-22.e1.
69. Schaefer ET, Fitzgerald JF, Molleston JP, Croffie JM, Pfefferkorn MD, Corkins MR, et al. Comparison of oral prednisone and topical fluticasone in the treatment of eosinophilic esophagitis: a randomized trial in children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(2):165-73.
70. Miehleke S, Hruz P, Vieth M, Bussmann C, von Arnim U, Bajbouj M, et al. A randomised, double-blind trial comparing budesonide formulations and dosages for short-term treatment of eosinophilic oesophagitis. *Gut*. 2016;65(3):390-9.
71. Konikoff MR, Noel RJ, Blanchard C, Kirby C, Jameson SC, Buckmeier BK, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fluticasone propionate for pediatric eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2006;131(5):1381-91.
72. Dohil R, Newbury R, Fox L, Bastian J, Aceves S. Oral viscous budesonide is effective in children with eosinophilic esophagitis in a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2010;139(2):418-29.



73. Sawas T, Dhalla S, Sayyar M, Pasricha PJ, Hernaez R. Systematic review with meta-analysis: pharmacological interventions for eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(9):797-806.
74. Murali AR, Gupta A, Attar BM, Ravi V, Koduru P. Topical steroids in eosinophilic esophagitis: Systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;31(6):1111-9.
75. Chuang MY, Chinnaratha MA, Hancock DG, Woodman R, Wong GR, Cock C, et al. Topical Steroid Therapy for the Treatment of Eosinophilic Esophagitis (EoE): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Transl Gastroenterol.* 2015;6(3):e82.
76. Feo-Ortega S, Lucendo AJ. Evidence-based treatments for eosinophilic esophagitis: insights for the clinician. *Therap Adv Gastroenterol.* 2022;15:17562848211068665.
77. Dellon ES, Sheikh A, Speck O, Woodward K, Whitlow AB, Hores JM, et al. Viscous topical is more effective than nebulized steroid therapy for patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2012;143(2):321-4.e1.
78. Straumann A, Lucendo AJ, Miehlke S, Vieth M, Schlag C, Biedermann L, et al. Budesonide Orodispersible Tablets Maintain Remission in a Randomized, Placebo-Controlled Trial of Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 2020;159(5):1672-85.e5.
79. Straumann A, Conus S, Degen L, Felder S, Kummer M, Engel H, et al. Budesonide Is Effective in Adolescent and Adult Patients With Active Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 2010;139(5):1526-37.e1.
80. Golekoh MC, Hornung LN, Mukkada VA, Khoury JC, Putnam PE, Backeljauw PF. Adrenal Insufficiency after Chronic Swallowed Glucocorticoid Therapy for Eosinophilic Esophagitis. *J Pediatr.* 2016;170:240-5.
81. Lucendo AJ, Miehlke S, Schlag C, Vieth M, von Arnim U, Molina-Infante J, et al. Efficacy of Budesonide Orodispersible Tablets as Induction Therapy for Eosinophilic Esophagitis in a Randomized Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology.* 2019;157(1):74-86.e15.
82. Underwood B, Troutman TD, Schwartz JT. Breaking down the complex pathophysiology of eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2023;130(1):28-39.
83. Le Floc'h A, Allinne J, Nagashima K, Scott G, Birchard D, Asrat S, et al. Dual blockade of IL-4 and IL-13 with dupilumab, an IL-4R $\alpha$  antibody, is required to broadly inhibit type 2 inflammation. *Allergy.* 2020;75(5):1188-204.
84. Dellon ES, Rothenberg ME, Collins MH, Hirano I, Chehade M, Bredenoord AJ, et al. Dupilumab in Adults and Adolescents with Eosinophilic Esophagitis. *New England Journal of Medicine.* 2022;387(25):2317-30.

85. Rothenberg ME, Dellon ES, Collins MH, Hirano I, Chehade M, Bredenoord AJ, et al. Efficacy and safety of dupilumab up to 52 weeks in adults and adolescents with eosinophilic oesophagitis (LIBERTY EoE TREET study): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2023;8(11):990-1004.
86. Chehade M, Dellon ES, Spergel JM, Collins MH, Rothenberg ME, Pesek RD, et al. Dupilumab for Eosinophilic Esophagitis in Patients 1 to 11 Years of Age. *N Engl J Med*. 2024;390(24):2239-51.
87. Netzer P, Gschossmann JM, Straumann A, Sendensky A, Weimann R, Schoepfer AM. Corticosteroid-dependent eosinophilic oesophagitis: azathioprine and 6-mercaptopurine can induce and maintain long-term remission. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007;19(10):865-9.
88. Straumann A, Hoesli S, Bussmann C, Stuck M, Perkins M, Collins LP, et al. Anti-eosinophil activity and clinical efficacy of the CRTH2 antagonist OC000459 in eosinophilic esophagitis. *Allergy*. 2013;68(3):375-85.
89. Dellon ES, Collins MH, Assouline-Dayyan Y, Evans L, Gupta S, Schoepfer A, et al. Long-Term Efficacy and Safety of RPC4046, an Anti-Interleukin-13 Monoclonal Antibody, in Patients With Eosinophilic Esophagitis: Results From the Open-Label Extension of the HEROES Study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019;143(2):AB208.
90. Lucendo AJ, López-Sánchez P. Targeted Therapies for Eosinophilic Gastrointestinal Disorders. *BioDrugs*. 2020;34(4):477-93.
91. Richter JE. Endoscopic Treatment of Eosinophilic Esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2018;28(1):97-110.
92. Schlager H, Baumann-Durchschein F, Steidl K, Häfner M, Dinkhauser P, Weitersberger M, et al. Diagnosis and management of eosinophilic esophagitis and esophageal food impaction in adults : A position paper issued by the Austrian Society of Gastroenterology and Hepatology (ÖGGH). *Wien Klin Wochenschr*. 2024;136(Suppl 10):479-99.
93. Agency EM. Jorveza: EPAR - Medicine overview Amsterdam: European Medicines Agency2018 [cited 2024 Nov 7]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jorveza>.
94. Agency EM. Dupixent: EPAR - Medicine overview [Internet] Amsterdam: European Medicines Agency2021 [cited 2024 Nov 13]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dupixent>.
95. Greuter T, Bussmann C, Safroneeva E, Schoepfer AM, Biedermann L, Vavricka SR, et al. Long-Term Treatment of Eosinophilic Esophagitis With Swallowed Topical Corticosteroids: Development and Evaluation of a Therapeutic Concept. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(10):1527-35.

96. Cotton CC, Woosley JT, Moist SE, McGee SJ, Iuga A, Shaheen NJ, et al. Determination of a treatment response threshold for the Eosinophilic Esophagitis Endoscopic Reference Score. *Endoscopy*. 2022;54(7):635-43.
97. Dellon ES, Katzka DA, Collins MH, Gupta SK, Lan L, Williams J, et al. Safety and Efficacy of Budesonide Oral Suspension Maintenance Therapy in Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(4):666-73.e8.
98. Lee CJ, Dellon ES. Real-World Efficacy of Dupilumab in Severe, Treatment-Refractory, and Fibrostenotic Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024;22(2):252-8.
99. Kliewer KL, Gonsalves N, Dellon ES, Katzka DA, Abonia JP, Aceves SS, et al. One-food versus six-food elimination diet therapy for the treatment of eosinophilic oesophagitis: a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(5):408-21.
100. Visaggi P, Savarino E, Del Corso G, Herlihy N, Ghisa M, Dunn JM, et al. Clinical Characteristics, Endoscopic Findings, and Treatment Outcomes in Lymphocytic Esophagitis Compared With Eosinophilic Esophagitis. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. 9900.
101. Moawad FJ, Molina-Infante J, Lucendo AJ, Cantrell SE, Tmanova L, Douglas KM. Systematic review with meta-analysis: endoscopic dilation is highly effective and safe in children and adults with eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(2):96-105.
102. Schupack DA, Ravi K, Geno DM, Pierce K, Mara K, Katzka DA, et al. Effect of Maintenance Therapy for Eosinophilic Esophagitis on Need for Recurrent Dilation. *Digestive Diseases and Sciences*. 2021;66(2):503-10.
103. Runge TM, Eluri S, Woosley JT, Shaheen NJ, Dellon ES. Control of inflammation decreases the need for subsequent esophageal dilation in patients with eosinophilic esophagitis. *Dis Esophagus*. 2017;30(7):1-7.
104. Straumann A, Bussmann C, Zuber M, Vannini S, Simon HU, Schoepfer A. Eosinophilic esophagitis: analysis of food impaction and perforation in 251 adolescent and adult patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(5):598-600.
105. Murray FR, Kreienbuehl AS, Greuter T, Nennstiel S, Safroneeva E, Saner C, et al. Diagnostic Delay in Patients With Eosinophilic Esophagitis Has Not Changed Since the First Description 30 Years Ago: Diagnostic Delay in Eosinophilic Esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(11):1772-9.
106. Lee C, Sievers TJ, Vaughn BP. Diagnosis of Eosinophilic Esophagitis at the Time of Esophageal Food Impaction. *J Clin Med*. 2023;12(11).
107. Nielsen JA, Lager DJ, Lewin M, Rendon G, Roberts CA. The optimal number of biopsy fragments to establish a morphologic diagnosis of eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(4):515-20.

108. Hillman L, Donohue S, Broman AT, Hoversten P, Gaumnitz E, Lomeli L. Empiric proton pump inhibitor therapy after esophageal food impaction may mask eosinophilic esophagitis diagnosis at follow-up. *Dis Esophagus*. 2021;34(11).
109. Kim HP, Vance RB, Shaheen NJ, Dellon ES. The prevalence and diagnostic utility of endoscopic features of eosinophilic esophagitis: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(9):988-96.e5.
110. Hirano I, Moy N, Heckman MG, Thomas CS, Gonsalves N, Achem SR. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut*. 2013;62(4):489-95.
111. Haque S, Genta RM. Lymphocytic oesophagitis: clinicopathological aspects of an emerging condition. *Gut*. 2012;61(8):1108-14.
112. Truskaite K, Dlugosz A. Prevalence of Eosinophilic Esophagitis and Lymphocytic Esophagitis in Adults with Esophageal Food Bolus Impaction. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016:9303858.
113. Sutton LM, Heintz DD, Patel AS, Weinberg AG. Lymphocytic esophagitis in children. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(8):1324-8.
114. Habbal M, Scaffidi MA, Rumman A, Khan R, Ramaj M, Al-Mazroui A, et al. Clinical, endoscopic, and histologic characteristics of lymphocytic esophagitis: a systematic review. *Esophagus*. 2019;16(2):123-32.
115. Wojas O, Krzych-Fałta E, Żybul P, Samoliński B, Przybyłkowski A. Lymphocytic Esophagitis—A Novel Clinicopathologic Variant of Chronic Esophagitis: A Review Paper. *Gastrointestinal Disorders*. 2024;6(4):885-93.
116. Pittman ME. Lymphocytic Esophagitis: Current Understanding and Controversy. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2022;46(1):e55-e63.
117. Rouphael C, Gordon IO, Thota PN. Lymphocytic esophagitis: Still an enigma a decade later. *World J Gastroenterol*. 2017;23(6):949-56.
118. Pasricha S, Gupta A, Reed CC, Speck O, Woosley JT, Dellon ES. Lymphocytic Esophagitis: An Emerging Clinicopathologic Disease Associated with Dysphagia. *Dig Dis Sci*. 2016;61(10):2935-41.
119. Kasirye Y, John A, Rall C, Resnick J. Lymphocytic esophagitis presenting as chronic dysphagia. *Clin Med Res*. 2012;10(2):83-4.
120. Jideh B, Keegan A, Weltman M. Lymphocytic esophagitis: Report of three cases and review of the literature. *World J Clin Cases*. 2016;4(12):413-8.

Zur sprachlichen Optimierung des Textes wurde folgendes Tool verwendet:  
ChatGPT 3.5/ChatGPT 4, OpenAI, November und Dezember 2024,  
<https://chatgpt.com>