

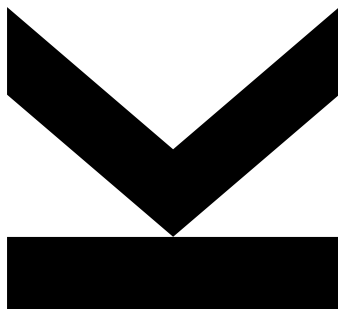
Eingereicht von  
**Cornelia Holzmann, BSc**

Angefertigt am  
**Ordensklinikum Linz  
Barmherzige Schwestern  
Interne IV  
Gastroenterologie**

Beurteiler / Beurteilerin  
**Univ.-Prof. Dr. Rainer  
Schöfl**

Mai 2025

# **EOSINOPHILE ÖSOPHAGITIS – LITERATURRECHERCHE UND RETROSPEKTIVE DATENAUSWERTUNG AM ORDENSKLINIKUM LINZ MIT DEN SCHWERPUNKTEN ENDOSKOPIE UND THERAPIE**



Masterarbeit

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med. univ.

im Masterstudium

Humanmedizin

## Inhaltsverzeichnis

1. Abstract .....	6
1.1. Deutsch .....	6
1.2. Englisch .....	7
2. Medizinischer Hintergrund.....	9
2.1. Definition .....	9
2.2. Epidemiologie .....	9
2.3. Ätiologie und Pathogenese .....	9
2.4. Symptomatik .....	10
2.5. Diagnostik .....	11
2.5.1. Endoskopie .....	11
2.5.1.1. EREFS-Klassifikation .....	12
2.5.1.2. Histologie .....	12
2.5.2. Nicht-invasive Biomarker .....	14
2.5.3. HR-Manometrie (HRM), EndoFLIP® und EsoFLIP® .....	14
2.5.4. Allergiediagnostik.....	14
2.6. Differenzialdiagnosen .....	15
2.7. Therapie .....	15
2.7.1. Remissionsinduzierende Therapie .....	16
2.7.2. Remissionserhaltende Therapie .....	16
2.7.3. Topische Corticosteroide (TCS).....	17
2.7.4. Protonenpumpeninhibitoren (PPI) .....	19
2.7.5. Diätetische Therapie .....	22
2.7.5.1. Elementardiät .....	22
2.7.5.2. Empirische Eliminationsdiäten .....	23
2.7.5.3. Allergietest-basierte Eliminationsdiäten .....	25
2.7.6. Endoskopische Dilatation/Bougierung .....	26
2.7.7. Biologika .....	28
2.7.7.1. Dupilumab .....	28
2.7.7.2. Cendakimab .....	30
2.7.7.3. Andere Biologika: Omalizumab, Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab, Lirontelimab, QAX576, Infliximab, Vedolizumab .....	31
2.7.8. Immunmodulatoren und Antiallergika („small molecules“) .....	32
2.8. Komplikationen und assoziierte Erkrankungen .....	33
2.9. Verlauf und Prognose .....	34

EXPERIMENTELLER TEIL .....	35
3. Methodik.....	35
3.1. Ein- und Ausschlusskriterien.....	35
3.2. Datenerhebung .....	35
3.3. Statistische Auswertung.....	37
4. Ergebnisse .....	37
4.1. Epidemiologie .....	37
4.1.1. Geburtsjahre der PatientInnen.....	37
4.1.2. Diagnosejahre der PatientInnen .....	38
4.1.3. Alter bei Diagnosestellung .....	38
4.1.4. Geschlechterverteilung .....	39
4.2. Endoskopie .....	40
4.2.1. Vorliegen von Strikturen/Stenosen bei Erstdiagnose .....	40
4.2.2. Anzahl der Eosinophilen pro hochauflösendes Gesichtsfeld (Eos/hpf) vor Induktionstherapie proximal und distal im Ösophagus .....	41
4.2.2.1. Anzahl der Eosinophilen pro hochauflösendes Gesichtsfeld (Eos/hpf) vor Induktionstherapie proximal im Ösophagus .....	42
4.2.2.2. Anzahl der Eosinophilen pro hochauflösendes Gesichtsfeld (Eos/hpf) vor Induktionstherapie distal im Ösophagus .....	43
4.2.3. Induktion einer Remission (< 5 Eos/hpf) nach 8 – 12 Wochen mit der initialen Therapieoption .....	44
4.2.4. Vorliegen von Strikturen/Stenosen nach erfolgter Induktionstherapie .....	45
4.2.5. Anzahl der Eosinophilen pro hochauflösendes Gesichtsfeld (Eos/hpf) nach erfolgter Induktionstherapie proximal und distal im Ösophagus .....	47
4.2.5.1. Anzahl der Eosinophilen pro hochauflösendes Gesichtsfeld (Eos/hpf) nach erfolgter Induktionstherapie proximal im Ösophagus .....	47
4.2.5.2. Anzahl der Eosinophilen pro hochauflösendes Gesichtsfeld (Eos/hpf) nach erfolgter Induktionstherapie distal im Ösophagus .....	48
4.3. Therapie.....	49
4.3.1. 1. Therapie.....	49
4.3.1.1. Dauer .....	51
4.3.1.2. Grund für Wechsel .....	51
4.3.1.3. Eosinophilenzahl pro hochauflösendes Gesichtsfeld (Eos/hpf) proximal und distal im Ösophagus .....	54
4.3.1.4. Effekt subjektiv .....	59
4.3.2. 2. Therapie.....	61
4.3.2.1. Dauer .....	62

4.3.2.2.	Grund für Wechsel .....	63
4.3.2.3.	Eosinophilenzahl pro hochauflösendes Gesichtsfeld (Eos/hpf) proximal und distal im Ösophagus .....	65
4.3.2.4.	Effekt subjektiv .....	70
4.3.3.	3. Therapie .....	73
4.3.3.1.	Dauer .....	74
4.3.3.2.	Grund für Wechsel .....	75
4.3.3.3.	Eosinophilenzahl pro hochauflösendes Gesichtsfeld (Eos/hpf) proximal und distal im Ösophagus .....	77
4.3.3.4.	Effekt subjektiv .....	81
4.3.4.	4. Therapie .....	83
4.3.4.1.	Dauer .....	84
4.3.4.2.	Grund für Wechsel .....	84
4.3.4.3.	Eosinophilenzahl pro hochauflösendes Gesichtsfeld (Eos/hpf) proximal und distal im Ösophagus .....	86
4.3.4.4.	Effekt subjektiv .....	89
4.3.5.	5. Therapie .....	91
4.3.5.1.	Dauer .....	92
4.3.5.2.	Grund für Wechsel .....	93
4.3.5.3.	Eosinophilenzahl pro hochauflösendes Gesichtsfeld (Eos/hpf) proximal und distal im Ösophagus .....	93
4.3.5.4.	Effekt subjektiv .....	93
4.3.6.	6. Therapie .....	94
4.3.7.	Jorveza® (Budesonid) .....	94
4.3.7.1.	Remission .....	94
4.3.7.2.	Vor der Therapie höhere Eosinophilenzahl pro hochauflösendes Gesichtsfeld (Eos/hpf) proximal im Ösophagus .....	95
4.3.7.3.	Tagesdosis in Milligramm (mg) in der Induktionstherapie .....	96
4.3.7.4.	Tagesdosis in Milligramm (mg) in der Erhaltungstherapie .....	96
4.3.8.	Protonenpumpeninhibitor (PPI) .....	97
4.3.8.1.	Remission .....	97
4.3.8.2.	Vor der Therapie höhere Eosinophilenzahl pro hochauflösendes Gesichtsfeld (Eos/hpf) distal im Ösophagus .....	98
4.3.8.3.	Tagesdosis in Milligramm (mg) in der Induktionstherapie .....	99
4.3.8.4.	Tagesdosis in Milligramm (mg) in der Erhaltungstherapie .....	99
4.3.9.	Dupixent® (Dupilumab): Remission mit 300 mg einmal wöchentlich subcutan .....	100
4.3.10.	Eliminationsdiät: Remission .....	100

4.3.11. Therapieauslassversuch .....	101
4.3.11.1. Rezidiv nach Absetzen der Therapie .....	101
4.3.12. Notwendigkeit einer endoskopischen Dilatation nach Therapiebeginn .....	102
4.3.13. Gesamte Beobachtungsdauer .....	102
5. Diskussion der Ergebnisse .....	103
6. Limitationen .....	107
7. Fazit .....	108
8. Abkürzungsverzeichnis .....	109
9. Tabellenverzeichnis .....	111
10. Abbildungsverzeichnis .....	112
11. Literatur .....	115

## 1. Abstract

### 1.1. Deutsch

#### Hintergrund

Bei der eosinophilen Ösophagitis (EoE) handelt es sich um eine chronische Erkrankung der Speiseröhre. Dabei kommt es zu einer Entzündung mit intraepithelialer Infiltration von Eosinophilen und Symptomen einer Dysfunktion des Ösophagus. Weltweit kann eine steigende Inzidenz und Prävalenz der EoE beobachtet werden, die nicht rein durch ein gesteigertes Krankheitsbewusstsein zu erklären ist. Um eine EoE diagnostizieren zu können, müssen unter anderem zumindest 15 Eosinophile pro hochauflösendes Gesichtsfeld (Eos/hpf) bei der histologischen Untersuchung von Biopsien aus dem Ösophagus vorliegen. Die Behandlung einer EoE kann medikamentös, mit Diäten oder auch mittels endoskopischer Dilatation erfolgen. Das Ziel der EoE-Therapie ist stets die Induktion und anschließende Erhaltung einer klinisch-histologischen Remission der Erkrankung.

Aufgrund der nicht nur in der Gastroenterologie, sondern auch in den Notfallambulanzen und der Allgemeinmedizin zunehmenden Bedeutung der Eosinophilen Ösophagitis (Bolusobstruktion) wurden die von EoE betroffenen und im Ordensklinikum Linz in Behandlung befindlichen PatientInnen im Rahmen einer retrospektiven Datenerhebung analysiert.

#### Methodik

In die vorliegende Studie wurden all jene PatientInnen eingeschlossen, die im Zeitraum von 01.01.2016 bis 01.10.2024 aufgrund der Diagnose „Eosinophile Ösophagitis“ im Ordensklinikum Linz in Behandlung waren. Es konnten insgesamt 49 EoE-PatientInnen identifiziert und anschließend pseudonymisiert retrospektiv analysiert werden. Die zuvor definierten Parameter (unter anderem hinsichtlich der Ergebnisse in der Endoskopie und der Histologie sowie der unterschiedlichen Therapielinien) wurden in einer eigens dafür erstellten Excel-Liste dokumentiert und im Anschluss mittels der Anwendung von deskriptiver Statistik ausgewertet. Kategorische Daten wurden in relativen und absoluten Häufigkeiten angegeben. Für numerische Daten wurden Minimum, Maximum, Modalwert, Median, Mittelwert und Standardabweichung sowie Quartile berechnet. Zur besseren Visualisierung der Daten wurden Grafiken wie etwa Balken- und Säulendiagramme, Kreisdiagramme und Box Plots erstellt.

#### Ergebnisse

Die 49 untersuchten PatientInnen des Ordensklinikum Linz waren durchschnittlich 40 Jahre alt bei Diagnosestellung. Männer waren mit 69 % häufiger von EoE betroffen als Frauen. Bei 16 % der PatientInnen wurden zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Strikturen/Stenosen festgestellt.

Bei 18 % der PatientInnen waren proximal im Ösophagus vor Induktionstherapie  $\geq 15$  Eos/hpf dokumentiert und bei 10 % der PatientInnen  $< 15$  Eos/hpf. Distal in der Speiseröhre zeigten sich ebenfalls bei 18 % der PatientInnen  $\geq 15$  Eos/hpf und bei 8 %  $< 15$  Eos/hpf vor der initialen Induktionstherapie.

In 37 % der Fälle wurde infolge der initialen Therapieoption nach 8 – 12 Wochen eine Remission dokumentiert. Nach der Induktionstherapie konnten sowohl proximal als auch distal im Ösophagus in den meisten dokumentierten Fällen keine Eosinophilen mehr nachgewiesen werden und Strikturen lagen noch in 6 % der Fälle vor.

Bei 48 der 49 analysierten PatientInnen wurde eine erste Therapie der EoE eingeleitet, am häufigsten mit Jorveza® (bei 49 %) und für eine Dauer von 3 Monaten.

Mit der Anwendung von Jorveza® konnte (sofern dokumentiert) bei insgesamt 63 % der am Ordensklinikum Linz betreuten PatientInnen eine Remission erreicht werden und mit der Anwendung von PPI bei 18 %. Dupilumab bewirkte in 3 von 4 dokumentierten Fällen eine Remission der Erkrankung und die Anwendung einer Eliminationsdiät in einem einzigen Fall. Eine endoskopische Dilatation des Ösophagus war in der untersuchten PatientInnenpopulation in 4 % der Fälle nach Beginn der EoE-Therapie erforderlich. Bei 43 % der PatientInnen wurde ein Therapieauslassversuch vorgenommen. Ohne EoE-Therapie wurde jedoch in 86 % der Fälle ein Rezidiv der Erkrankung verzeichnet.

## **Fazit**

Da es sich bei der Eosinophilen Ösophagitis um eine Erkrankung mit einer stark ansteigenden Inzidenz und Prävalenz handelt, sollte in Zukunft, vor allem wegen des Stenoserisikos, ein besonderes Augenmerk auf die Früherkennung der Erkrankung gelegt werden. AllgemeinmedizinerInnen sollten hinsichtlich der doch oft eher unspezifischen EoE-Symptome sensibilisiert werden und potenziell Betroffene frühzeitig zu einer Gastroskopie überweisen. Auch wenn PatientInnen aufgrund einer Bolusimpaktion in der Notfallambulanz vorstellig werden, sollte unbedingt an eine EoE-Abklärung mittels der Entnahme von Biopsien aus dem Ösophagus gedacht werden. Bei konsequenter Therapie konnte bei den analysierten PatientInnen in den meisten Fällen eine Remission der Erkrankung erreicht werden, insbesondere bei der Anwendung von Jorveza®. Besonders wichtig ist deshalb, dass EoE-PatientInnen über den chronisch-progressiven Krankheitscharakter aufgeklärt werden, um die Therapieadhärenz sowie die Bereitschaft der Betroffenen für regelmäßige Verlaufskontrollen zu steigern. Da die Anzahl an EoE-PatientInnen in den letzten Jahren im Ordensklinikum deutlich angestiegen ist und dieser Trend sich mit großer Wahrscheinlichkeit fortsetzen wird, wäre eine erneute retrospektive Analyse der PatientInnendaten in einigen Jahren interessant. Möglicherweise könnte in Zukunft eine höhere Anzahl an EoE-PatientInnen am Ordensklinikum Linz analysiert werden, die tatsächlich statistisch valide Aussagen erlauben würde, vor allem unter der Berücksichtigung einer zunehmend genauer werdenden Dokumentation im Krankenhausinformationssystem.

## **1.2. Englisch**

### **Background**

Eosinophilic esophagitis (EoE) is a chronic disease of the esophagus characterised by intraepithelial infiltration of eosinophils and inflammation, leading to symptoms of esophageal dysfunction. The worldwide observed rising incidence and prevalence of EoE cannot solely be explained by increased disease awareness. In order to diagnose EoE, at least 15 eosinophils per high-power field (Eos/hpf) must be present in the histological examination of esophageal biopsies. Treatment strategies for EoE include different medications, dietary restrictions and endoscopic dilation. The goal of EoE therapy is to induce and maintain clinical and histological remission of the disease.

Given the increasing significance of eosinophilic esophagitis (esophageal food impaction) not only in the field of gastroenterology but also in emergency departments and general medicine, a retrospective data collection was conducted to analyse patients treated for EoE at the Ordensklinikum Linz.

### **Methods**

This study included all patients who were treated for "eosinophilic esophagitis" at the Ordensklinikum Linz in the time between January 1<sup>st</sup>, 2016, and October 1<sup>st</sup>, 2024. A total of 49

patients were identified and subsequently pseudonymised for the retrospective data analysis. The pre-defined parameters (including the results of endoscopy, histology, and different therapy lines) were documented in an Excel sheet and afterwards analysed using descriptive statistics. Categorical data were presented as relative and absolute frequencies. For numerical data, minimum, maximum, mode, median, mean, standard deviation, and quartiles were calculated. For better visualisation of the data, graphs such as bar and column charts, pie charts, and box plots were created.

## Results

The 49 analysed patients at the Ordensklinikum Linz were on average 40 years old at the time of diagnosis. Males were with 69 % of cases more frequently affected by EoE than females. Strictures/stenoses were observed in 16 % of patients at the time of initial diagnosis.

In 18 % of patients,  $\geq 15$  eos/hpf were documented proximally in the esophagus before induction therapy, and in 10 % of patients,  $< 15$  eos/hpf were found. Distally in the esophagus, 18 % of patients showed  $\geq 15$  eos/hpf and 8 % showed  $< 15$  eos/hpf before initial induction therapy.

In 37 % of cases, remission of the disease was documented after 8 – 12 weeks following the initial therapy option. After induction therapy, eosinophils were no longer detected in the majority of documented cases both proximally and distally in the esophagus, and strictures were still present in 6 % of cases.

In 48 out of the 49 analyzed patients, a first-line therapy for EoE was initiated, most commonly with Jorveza® (in 49 % of cases) for a duration of 3 months.

If documented, with the use of Jorveza®, remission was achieved in 63 % of patients treated at the Ordensklinikum Linz, while the use of proton pump inhibitors (PPI) led to remission in 18 %. Dupilumab was able to induce remission in 3 out of 4 documented cases, and the usage of an elimination diet resulted in remission in one single case.

Endoscopic dilation of the esophagus was required in 4 % of the analyzed patient population after starting EoE therapy. A therapy withdrawal attempt was made in 43 % of patients, but in 86 % of these cases, a recurrence of the disease was observed without EoE therapy.

## Conclusion

Due to the rapidly increasing incidence and prevalence of eosinophilic esophagitis, and the associated risk of stricture formation, special attention should be paid to early detection of the disease. General practitioners should be sensitised to the oftentimes non-specific symptoms of EoE and should refer potentially affected patients early on for a gastroscopy. Also if patients present with bolus impaction in the emergency department, an underlying EoE diagnosis should always be considered and be potentially verified via esophageal biopsies.

With consistent therapy, remission of the disease was achieved in most of the analysed patients, particularly with the use of Jorveza®. It is therefore crucial that EoE patients are educated about the chronic and progressive nature of the disease in order to improve treatment adherence and the willingness to uphold regular follow-up examinations.

Given the significant increase in the number of EoE patients at the Ordensklinikum Linz in recent years and the likelihood that this trend will continue, a further retrospective analysis of patient data in a few years would be interesting. A larger number of EoE patients at the Ordensklinikum Linz could potentially allow for statistically valid conclusions, particularly with the increasingly accurate documentation in the hospital information system.



## 2. Medizinischer Hintergrund

### 2.1. Definition

Bei der Eosinophilen Ösophagitis handelt es sich per Definition der aktuellen S2k-Leitlinie Gastroösophageale Refluxkrankheit und eosinophile Ösophagitis der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) um „eine chronische, immunvermittelte Erkrankung der Speiseröhre, die durch Symptome der ösophagealen Dysfunktion und histologisch durch eine eosinophilen-prädominante Inflammation gekennzeichnet ist. Andere systemische und/oder lokale Ursachen für eine ösophageale Eosinophilie sollten ausgeschlossen werden“ (1).

### 2.2. Epidemiologie

Die Eosinophile Ösophagitis wurde erstmalig in den 1990er Jahren beschrieben (2,3). Seither hat dieses Krankheitsbild deutlich an Bedeutung gewonnen: In den letzten beiden Jahrzehnten hat sich die EoE von einer Rarität zu einer immer häufiger in der Gastroenterologie beziehungsweise in der Endoskopie sowie in den Notfallambulanzen auftretenden Erkrankung entwickelt. Die Inzidenz und Prävalenz der EoE sind in einem Maße angestiegen, das nicht rein durch das gesteigerte Krankheitsbewusstsein zu erklären ist (4).

In einer 2019 veröffentlichten Metaanalyse wurde eine gepoolte Inzidenzrate von 7,7/100 000/Jahr bei Erwachsenen (versus 6,6/100 000/Jahr bei Kindern) sowie eine gepoolte Prävalenz der EoE von 34,4/100 000 Einwohnern angegeben. Die gepoolte Prävalenz bei den Erwachsenen war mit 42,2 im Vergleich zu der bei Kindern mit 34/100 000 ebenfalls höher. Diese Angaben zur Inzidenz und Prävalenz basierten auf der Analyse von insgesamt 29 epidemiologischen Studien (5).

In den meisten Fällen wird eine EoE im dritten und vierten Lebensjahrzehnt diagnostiziert, wobei die Erkrankung jedoch grundsätzlich in jedem Lebensalter auftreten kann (6,7). Männer weisen ein zwei- bis dreifach erhöhtes Erkrankungsrisiko für eine Eosinophile Ösophagitis auf (1,4).

### 2.3. Ätiologie und Pathogenese

Die genaue Ätiologie der EoE ist noch nicht bekannt. Es wird jedoch vermutet, dass Umweltfaktoren wie etwa eine frühkindliche Antibiotika-Exposition, Frühgeburtlichkeit, eine Sectio caesarea oder fehlendes Stillen mögliche Risikofaktoren für die Entwicklung einer EoE darstellen könnten. Auch der vermehrte Einsatz von Protonenpumpeninhibitoren, die verringerte Prävalenz von *Helicobacter pylori* sowie veränderte Nahrungsmittelquellen und -verpackungen werden als mögliche Gründe für die sich ändernde Epidemiologie der EoE diskutiert (8). Tenside wie Natriumdodecylsulfat sind häufige Bestandteile von Haushaltsprodukten wie Geschirrspülmittel und Zahnpasta. Die Exposition gegenüber Natriumdodecylsulfat verringert die Integrität der ösophagealen Barriere, stimuliert die Produktion von IL-33 und fördert die epitheliale Hyperplasie sowie die Gewebe-Eosinophilie. Tenside könnten somit ebenfalls ein entscheidender umweltbedingter Auslöser in der Pathogenese der eosinophilen Ösophagitis sein (9).

Bei der EoE handelt es sich vermutlich um eine Erkrankung aus dem atopischen Formenkreis (8). Es wurden bereits genetische Polymorphismen detektiert, bei denen es Überschneidungen mit assoziierten Genloci von anderen atopischen Erkrankungen gibt, wie etwa CCL26 (Eotaxin-3), TSLP (Thymus-Stroma-Lymphopoietin), Filaggrin (FLG), Desmoglein (DSG1) oder auch CAPN14 (1,10,11). Das Vorliegen von atopischen Vorerkrankungen geht mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko für eine EoE einher (12). Die Prävalenz von atopischen Komorbiditäten (z.B. Asthma bronchiale, allergische Rhinitis, atopische Dermatitis) ist bei erwachsenen EoE-PatientInnen im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht (13). Studiendaten weisen jedoch darauf hin, dass es sich bei der EoE nicht um eine IgE-medierte Erkrankung handelt und dass IgG4 eine Rolle in der Krankheitsentstehung spielen könnte. Bereits erwiesen ist, dass die EoE TH<sub>2</sub>-mediert ist und es über Zytokine, Interleukine und Chemokine zur Infiltration des Ösophagus mit Eosinophilen kommt (8). Derzeit wird angenommen, dass die Eosinophile Ösophagitis in erster Linie von Nahrungsallergenen aber auch von Aeroallergenen ausgelöst wird (14).

Neben einer genetischen Prädisposition wird auch eine familiäre Häufung bei der Eosinophilen Ösophagitis beobachtet (15,16). Bei männlichen Verwandten 1. Grades von EoE-PatientInnen wird von einem bis zu 64-fach erhöhten Erkrankungsrisiko ausgegangen (1,15).

Es wurden auch Fälle einer De-novo-Krankheitsentstehung einer EoE sowohl bei Kindern als auch Erwachsenen mit atopischer Diathese nach Durchführung einer oralen Immuntherapie (Milch und Pollen) beobachtet (17,18). Die Prävalenz einer derartigen De-novo-EoE nach OIT soll gemäß einer systematischen Literaturübersicht, in der 15 Publikationen diesbezüglich ausgewertet wurden, bei etwa 2,7% liegen (19).

## 2.4. Symptomatik

Die Eosinophile Ösophagitis präsentiert sich klinisch bei Erwachsenen und Kindern sehr unterschiedlich (20). Während jugendliche und erwachsene EoE-PatientInnen als vorherrschende Symptome vor allem Odynophagie, Dysphagie (70 – 80 %), Bolusimpaktierungen (33 – 54 %) sowie ein retrosternales Brennen beschreiben, präsentieren sich Kinder oftmals mit unspezifischen Symptomen, wie etwa Reflux-ähnlichen Beschwerden mit Übelkeit und Erbrechen, Nahrungsverweigerung oder einer Gedeihstörung. Wie bei den erwachsenen PatientInnen können bei Kindern ebenfalls Dysphagie und Bolusobstruktionen vorkommen, wenn auch wesentlich seltener (1,21–24) und erst ab einem Alter von ca. 12 Jahren (25).

Ein weiterer möglicher bei EoE vorkommender Symptomkomplex ist der sogenannte „food-induced immediate response of the esophagus (FIRE)“. Dabei handelt es sich um ein von der Dysphagie unabhängiges, schmerzhaftes bzw. unangenehmes Empfinden, das bis zu 40 % der befragten EoE-PatientInnen in einer Schweizer Kohortenstudie auf Nachfrage bereits einmal verspürt hätten. Unter den befragten ExpertInnen waren 90 % der Meinung, den Symptomkomplex bereits beobachtet zu haben. Der FIRE-Symptomkomplex tritt in der Regel innerhalb von fünf Minuten nach dem Kontakt von spezifischen Lebensmitteln mit der Ösophagusschleimhaut auf und klingt innerhalb von zwei Stunden wieder ab. Zu den häufigsten Triggern des Symptomkomplexes zählten frisches Obst und Gemüse sowie Wein (26).

Ein wichtiger, bei der klinischen Evaluation potenzieller EoE-PatientInnen zu beachtender Aspekt ist, dass Jugendliche und Erwachsene oft im Krankheitsverlauf ihr Essverhalten verändern und

verschiedene Adaptationsstrategien entwickeln, um Symptome der Erkrankung zu vermeiden (1,27). Beispiele hierfür wären gemäß einer 2019 veröffentlichten Studie etwa, dass PatientInnen mit einer aktiven Eosinophilen Ösophagitis im Vergleich zu Gesunden längere Zeit benötigten für den Verzehr einer Mahlzeit und dabei auch deutlich mehr Flüssigkeit zu sich nahmen sowie signifikant häufiger kauten (1,28). Aber auch wiederholtes Initiieren des Schluckvorganges zur weiteren Boluspassage, das Zerkleinern oder Vermeiden von Tabletten sowie grundsätzliches Vermeiden von sämtlichen potenziell problematischen Lebensmitteln zählen zu den bekannten Vermeidungsstrategien von EoE-PatientInnen (8). Derartige Verhaltensweisen können folglich eine Verzögerung der Diagnosestellung nach sich ziehen. Aus diesem Grund sollte im Rahmen der klinischen Evaluation zur genaueren Erfassung der klinischen Krankheitsaktivität auch immer explizit nach dem Essverhalten sowie potenziellen Vermeidungsstrategien gefragt werden (27).

## **2.5. Diagnostik**

Für die Diagnostik einer EoE sind sowohl klinische als auch histologische Merkmale relevant. Die Diagnosekriterien beinhalten das Vorliegen typischer Symptome einer Dysfunktion des Ösophagus, das Vorhandensein von zumindest 15 Eosinophilen pro hochauflösendem Gesichtsfeld (eos/hpf) bei der Untersuchung von Biopsien aus dem Ösophagus mit dem Mikroskop sowie den Ausschluss anderer möglicher Ätiologien der ösophagealen Eosinophilie (8). Früher wurde in Leitlinien als differentialdiagnostisches Kriterium noch der Ausschluss einer PPI-responsiven Eosinophilie (PPI-REE) gefordert. Davon wird in aktuellen Leitlinien Abstand genommen, da die PPI-REE heute aufgrund der fehlenden klinischen, endoskopischen, histologischen und genetischen Unterscheidbarkeit von der EoE nun als Subphänotyp dieser angesehen wird (1).

### **2.5.1. Endoskopie**

Bei der EoE sind meist auch endoskopisch sichtbare, strukturelle Veränderungen des Ösophagus vorhanden. Dabei kann zwischen Zeichen einer akuten Entzündungsaktivität, wie etwa Längsfurchen, weißlichen Exsudaten (eosinophilen Mikroabszessen entsprechend) sowie einem Schleimhautödem, und einem chronischen Fibroestadium unterschieden werden. Hinweisend für Letzteres sind beispielsweise eine sogenannte Trachealisierung der Speiseröhre beziehungsweise eine fixierte Ringbildung, das Vorliegen von Strikturen und ein kleinkalibriger Ösophagus (1,29,30). Andere mögliche Befunde bei der Endoskopie einer von EoE betroffenen Speiseröhre sind eine sogenannte „Krepppapier-Mukosa“ (durch die Passage des Endoskops ausgelöste Einrisse in der Ösophagusmukosa) (8) und das „tug sign“, das einem harten Widerstand bei Biopsieentnahme aus dem Ösophagus entspricht (1,31).

Die eben genannten Veränderungen sind jedoch unspezifisch und können auch je nach Alter der EoE-PatientInnen variieren. Obwohl sämtliche Veränderungen des Ösophagus grundsätzlich in jedem Alter vorkommen können, sind entzündliche Veränderungen häufiger im Kindesalter zu finden und fibrostenotische häufiger im Erwachsenenalter. Aus diesem Grund wird davon ausgegangen, dass es sich bei der zunehmenden Fibrose des Ösophagus um eine Folge der chronischen eosinophilen Inflammation handelt (8).

Bei erwachsenen EoE-PatientInnen finden sich in der Endoskopie des Ösophagus in absteigender Wahrscheinlichkeit am häufigsten: Längsfurchen (80 %), Ringe (64 %), ein kleinkalibriger Ösophagus (28 %), weißliche Exsudate (16 %) und Strikturen (12 %) (1,32).

Obwohl nicht zwingend bei allen EoE-PatientInnen endoskopische Befunde sichtbar sein müssen, so werden dennoch bei rund 90 % Veränderungen festgestellt. Die Detektionsrate ist hier bei speziell für die EoE geschulten Endoskopikern höher. Endoskopische Befunde treten häufiger in Kombination auf, können aber auch jeweils isoliert vorkommen. Gemäß einer 2012 veröffentlichten Metaanalyse mit 4678 eingeschlossenen EoE-PatientInnen ist die Assoziation zwischen Befunden in der Endoskopie und der tatsächlichen Krankheitsaktivität jedoch unzureichend (1,33). Aus diesem Grund kann weder bei der Stellung der Diagnose noch bei der Verlaufsbeurteilung der EoE auf die Entnahme von Biopsien zur histologischen Untersuchung verzichtet werden (1,34).

#### **2.5.1.1. EREFS-Klassifikation**

Die EREFS-Klassifikation wurde zur objektiven Erfassung endoskopischer Auffälligkeiten bei Kindern und Erwachsenen mit Eosinophiler Ösophagitis validiert (35,36). Sie wurde 2013 von Hirano et al. publiziert. Das Akronym steht für Exsudate, Ringe, Ödem, Furchen und Strikturen (35). Hinsichtlich der Korrelation zwischen der EREFS-Klassifikation und der histologischen/klinischen Aktivität der EoE existieren widersprüchliche Daten. Während Dellon et al. beispielsweise in einer prospektiven, unizentrischen Studie eine positive Korrelation beschrieben (1,37), konnten Rhijn et al. hingegen keine Assoziation zwischen dem histologischen und dem endoskopischen Befund der EoE feststellen (1,36). Seither wurden jedoch zahlreiche Studien publiziert, die eine gleichzeitige Verbesserung des histologischen Befundes mit der endoskopisch sichtbaren Krankheitsaktivität anhand der EREFS-Klassifikation nach diätischer Therapie, nach Therapie mit topischen Steroiden und nach Antikörpertherapie sowohl bei Erwachsenen EoE-PatientInnen als auch bei Kindern belegen (1). Die Verwendung der EREFS-Klassifikation wird auch in aktuellen Leitlinien empfohlen (1,38). Schoepfer et al. empfehlen jedoch aufgrund vergleichbarer Genauigkeit in der Evaluierung der histologischen Krankheitsaktivität die Verwendung einer vereinfachten EREFS-Klassifikation (39).

#### **2.5.1.2. Histologie**

Biopsiebefunde, die eine Vermehrung der intraepithelialen Eosinophilen im Ösophagus ohne gleichzeitige eosinophile Infiltration in den Magen oder den Zwölffingerdarm zeigen, gelten nach wie vor als Goldstandard bei der Diagnose einer Eosinophilen Ösophagitis (1,40). Als diagnostischer Schwellenwert für eine EoE wird eine Eosinophilenzahl von  $> 15$  pro hochauflösendes Gesichtsfeld (Standardgröße  $0,3 \text{ mm}^2$ ) definiert (1). Auch für das Monitoring bei bereits bekannter EoE ist die Entnahme von Stufenbiopsien obligat, da eben auch ein unauffälliger Befund in der Endoskopie eine EoE nicht ausschließen kann (bei ca. 10 % der Erwachsenen) (1,33).

Zur Steigerung der diagnostischen Sensitivität sollten sowohl im proximalen als auch im distalen Ösophagus Biopsien entnommen werden, da die Eosinophilen-Infiltration im Ösophagus bei EoE

unregelmäßig verteilt sein kann (41). Studien haben gezeigt, dass sowohl zwischen als auch innerhalb (in unterschiedlichen Gesichtsfeldern unter dem Mikroskop) von Biopsien aus einem Ösophagus deutliche Unterschiede im Ausmaß der Inflammation bestehen können (38,42,43). Aus diesem Grund wird die EoE auch als sogenannte „patchy disease“ eingestuft (38). Die aktuelle S2k-Leitlinie Gastroösophageale Refluxkrankheit und eosinophile Ösophagitis der DGVS empfiehlt diesbezüglich: „Mindestens 6 Biopsien sollten aus verschiedenen Abschnitten des Ösophagus entnommen werden, insbesondere aus Regionen mit endoskopischen Auffälligkeiten“ (1). Werden zu wenige Biopsien entnommen, kann eine EoE übersehen werden. Diesbezüglich durchgeführte Studien haben ergeben, dass mit einer Anzahl von 6 oder mehr Biopsien eine diagnostische Sensitivität von bis zu 100 % erreicht werden kann (38,41,44).

Erfahrungsgemäß finden sich vor allem in longitudinalen Furchen (45) und sogenannten „white plaques“, die mikroskopischen, eosinophilen Mikroabszessen entsprechen (46), besonders dicht angesammelte eosinophile Granulozyten (1). Um eine eosinophile Gastroenteritis auszuschließen sollten bei Erstdiagnose einer EoE zusätzlich auch immer Biopsien aus dem Magen und Zwölffingerdarm entnommen werden (47,48). Idealerweise sollten auch nach stattgehabter Entfernung eines impaktierten Nahrungsbolus im Rahmen einer Notfallendoskopie anschließend Biopsien aus dem Ösophagus entnommen werden (49), da die Diagnose einer EoE häufig aufgrund eines anschließend fehlenden Follow-ups erst mit Verspätung oder gar nicht gestellt wird (38,50).

Zur histopathologischen Beurteilung von Biopsie-Präparaten zur Abklärung einer möglichen EoE werden keinerlei Spezialfärbungen oder immunhistochemische Färbungen benötigt. Die in der Routinediagnostik standardmäßig verwendete Hämatoxylin-Eosin-Färbung gilt sowohl für die Bestimmung der Eosinophilenzahl als auch anderer relevanter histologischer Parameter als ausreichend. Neben der Anzahl an Eosinophilen pro hochauflösendem Gesichtsfeld können bei einer vorliegenden EoE unter Umständen auch beispielsweise Eosinophile in oberflächlichen Epithelschichten, dilatierte Interzellularspalten, eosinophile Abszesse, dyskeratotische Epithelzellen, eine Basalzonenhyperplasie oder eine Fibrose der Lamina propria vorkommen (1,51).

Obwohl der Schwellenwert von 15 Eosinophilen pro hochauflösendes Gesichtsfeld für die Diagnose einer EoE ausreichend ist (52), sollte für das darauffolgende klinische Management der EoE eine genauere Quantifizierung als lediglich „> 15 Eos/hpf“ angegeben werden. Wenn auch die absolute Eosinophilenzahl nicht automatisch mit der klinischen Krankheitsaktivität korreliert, so ist es für die Evaluierung des antiinflammatorischen Effekts einer Therapiemodalität dennoch von Bedeutung, wie ausgeprägt die Reduktion der Eosinophilen tatsächlich war (38,53).

2017 wurde von Collins et al. ein validierter EoE-spezifischer Histologie-Score, abgekürzt EoEHSS, publiziert. Der Score soll eine standardisierte histologische Befundung bei EoE ermöglichen und weist eine hohe Interobserver-Übereinstimmung auf (1,54). Derzeit wird der EoEHSS lediglich im Rahmen von klinischen Studien verwendet. Obwohl der Score eine valide Bestimmung der Krankheitsaktivität ermöglicht, muss der Nutzen seiner Anwendung in der routinemäßigen Patientenversorgung erst künftig noch untersucht werden (1).

### 2.5.2. Nicht-invasive Biomarker

Die Verwendung von nicht-invasiven Biomarkern zur Diagnosestellung oder zum Therapiemonitoring einer EoE wird in der aktuellen S2k-Leitlinie Gastroösophageale Refluxkrankheit und eosinophile Ösophagitis der DGVS nicht empfohlen. Bisher wurden bereits zahlreiche potenziell relevante Biomarker im Blut, Urin, Stuhl, Speichel und Atem untersucht (z.B. Mastzelltryptase, NO, „eosinophil-derived neurotoxin“, Eotaxin-3 und andere Chemokine), die sich jedoch sowohl für die Diagnose als auch das Therapiemonitoring als ungeeignet erwiesen haben. Nur die absolute Anzahl an Eosinophilen im Blut korrelierte gut mit einer histologischen Remission sowie der ösophagealen Eosinophilie unter Therapie, wobei sich aber auch für diesen Parameter die Sensitivität und Spezifität als zu gering erwiesen haben (1).

Zukünftig könnten sogenannte „String“- und „Sponge“-Tests an Bedeutung gewinnen. Dabei handelt es sich um direkt im Ösophagus anwendbare, minimalinvasive Methoden, die eine Korrelation zwischen der histologischen Eosinophilie und von Eosinophilen stammenden Proteinen aufzeigen sollen. Die Evaluierung der genannten Tests in großen prospektiven Studien ist jedoch noch ausständig (1,55,56).

### 2.5.3. HR-Manometrie (HRM), EndoFLIP® und EsoFLIP®

Die eosinophile Ösophagitis kann die motorische Funktion des Ösophagus beeinträchtigen (57) und zu Achalasie-ähnlichen Störungen führen (58). Diese Motilitätsstörungen lassen sich konventionell mittels hochauflösender Manometrie (HRM) diagnostizieren (59). Moderne Verfahren wie die Functional Lumen Imaging Probe (EndoFLIP® beziehungsweise EsoFLIP® inklusive Ballondilatation) ermöglichen zudem eine präzisere Beurteilung der ösophagealen Barriereintegrität und Wandsteifigkeit (60,61).

### 2.5.4. Allergiediagnostik

Seit der Veröffentlichung der europäischen Leitlinien im Jahr 2017 gibt es eine starke Empfehlung gegen die Durchführung einer allergologischen Abklärung, vor allem bei erwachsenen EoE-PatientInnen (62). Auch in der aktuellen S2k-Leitlinie Gastroösophageale Refluxkrankheit und eosinophile Ösophagitis der DGVS wird eine routinemäßige Allergietestung bei Erwachsenen nicht empfohlen (1).

Neben Test-spezifischen Limitationen ist vor allem die Tatsache, dass die EoE nicht als IgE-vermittelte Erkrankung eingestuft wird, für die unzureichende Zuverlässigkeit der allergologischen Diagnostik bei der Eosinophilen Ösophagitis von Bedeutung (1,14). Die Durchführung eines Hautpricktests und die Bestimmung des Serum-IgEs vor Beginn einer 6-Food-Eliminationsdiät (6-FED) konnte in Studien mit erwachsenen EoE-PatientInnen das für die Erkrankung relevante Allergen nicht zuverlässig bestimmen (1,63,64).

Auch die Anwendung eines Atopie-Patchtests vor Beginn einer 6-FED wurde in einer prospektiven Studie mit erwachsenen EoE-PatientInnen untersucht. Obwohl der Test in 50 % der Fälle positiv ausfiel, konnte das Ergebnis nur in 16 % der Fälle auch histologisch verifiziert werden (65).

## 2.6. Differenzialdiagnosen

Ein Bestandteil der Definition der Eosinophilen Ösophagitis in der S2k-Leitlinie Gastroösophageale Refluxkrankheit und eosinophile Ösophagitis der DGVS lautet wie folgt: „Andere systemische und/oder lokale Ursachen für eine ösophageale Eosinophilie sollten ausgeschlossen werden“ (1).

Zu den möglichen Differentialdiagnosen einer ösophagealen Eosinophilie zählen (1):

- Gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD)
- Eosinophile Gastritis/Gastroenteritis/Kolitis mit ösophagealer Beteiligung
- Achalasie und andere primäre Motilitätsstörungen des Ösophagus
- Hypereosinophiliensyndrom
- Morbus Crohn mit Ösophagusbeteiligung
- Infektionen (fungal, viral, parasitär)
- Medikamentenhypersensitivität
- Pillenösophagitis
- Autoimmunerkrankungen, Vaskulitiden
- Graft-versus-Host-Erkrankung
- Hauterkrankungen mit Ösophagusbeteiligung (Pemphigus, Lichen)
- Pseudodivertikulose

Bei der Eosinophilen Ösophagitis und der Gastroösophagealen Refluxkrankheit handelt es sich um zwei häufige Krankheitsentitäten der Speiseröhre. Die beiden Erkrankungen können vermutlich sowohl unabhängig voneinander koexistieren als auch einer komplexen, bidirektionalen Interaktion unterliegen (1,66). Auch zwischen der Achalasie und der EoE wird ein Zusammenhang beobachtet. Achalasie und obstruktive Motilitätsstörungen treten bei nahezu 15 % der PatientInnen mit EoE auf, und eine ösophageale Eosinophilie könnte diese Störungen verursachen (58).

## 2.7. Therapie

Eine aktive Eosinophile Ösophagitis soll gemäß Empfehlung der aktuellen S2k-Leitlinie Gastroösophageale Refluxkrankheit und eosinophile Ösophagitis der DGVS behandelt werden. Um die Aktivität der EoE zu beurteilen, soll neben den Befunden in der Endoskopie und der Histologie auch die klinische Symptomatik in Betracht gezogen werden. Das Ziel sämtlicher Therapieformen bei EoE ist, eine klinisch-histologische Remission zu erreichen. Dies gilt sowohl in der Induktions- als auch in der Erhaltungstherapie (1), da die EoE unbehandelt mit einem hohen Risiko für Bolusobstruktionen sowie ösophageale Strikturen und Stenosen einhergeht (23,67,68). Deshalb empfehlen sowohl amerikanische als auch europäische aktuelle Leitlinien die Einleitung einer Induktionstherapie bei Nachweis einer aktiven Erkrankung (62,69). Der Therapieerfolg soll anschließend nach 8 -12 Wochen sowohl klinisch als auch endoskopisch und histologisch überprüft werden. Nach erfolgreicher Induktion einer Remission soll im Anschluss eine remissionserhaltende Therapie folgen (1,62,70).

In der Behandlung der EoE soll sowohl die inflammatorische als auch die fibrostenotische Komponente der Erkrankung berücksichtigt werden. Pharmakologische und diätetische Therapieansätze können die entzündlichen Prozesse eindämmen und in der Folge unter

Umständen auch strukturelle Veränderungen im Ösophagus reduzieren (38,71). Zur Behandlung von Strikturen und Einengungen des Ösophaguslumens kann die Speiseröhre auch endoskopisch dilatiert werden. Die Entscheidung für oder gegen eine Therapieoption bei EoE soll bei Eosinophiler Ösophagitis mangels vergleichender Studien zur Effizienz der verschiedenen Möglichkeiten bei allen PatientInnen individuell im Rahmen eines „shared decision-making“ erfolgen. Dabei sollen neben spezifischen Krankheitscharakteristika auch Präferenzen von PatientInnen berücksichtigt werden (38,72).

### **2.7.1. Remissionsinduzierende Therapie**

In der aktuellen S2k-Leitlinie Gastroösophageale Refluxkrankheit und eosinophile Ösophagitis der DGVS wird die Verwendung von topischen Corticosteroiden zur Induktion einer klinisch-histologischen Remission bei aktiver Eosinophiler Ösophagitis empfohlen. Weitere Therapiemöglichkeiten zur Remissionsinduktion stellen gemäß der Leitlinie die Anwendung von hochdosierten Protonenpumpeninhibitoren oder einer 6-Food-Eliminationsdiät dar (1). 2020 wurde eine Metaanalyse publiziert, die aufzeigte, dass die Verabreichung von 2 mal täglich 1 mg Budesonid als orodispersible Tablette die effektivste Therapiemöglichkeit zur Induktion einer Remission bei EoE darstellt (1,73).

Nach 8 – 12 Wochen soll die Wirksamkeit der ausgewählten Induktionstherapie anschließend sowohl klinisch als auch endoskopisch-histologisch kontrolliert werden (1). Hinsichtlich der klinischen, objektiven Erfassung von Symptomen können entweder numerische Skalen oder für die EoE validierte Fragebögen wie etwa der EEsAI PRO oder der DSQ verwendet werden (1,74,75). Die Befunde der Endoskopie sollen standardisiert mit Hilfe der EREFS-Klassifikation dokumentiert werden (1,35). Da die Befunde in der Endoskopie sowie auch die Symptomatik jedoch oft nur unzureichend mit der entzündlichen Aktivität korrelieren, kann die Evaluierung des Vorliegens einer Remission in der Histologie zurzeit lediglich mittels Endoskopie und Biopsie erfolgen (1,76,77).

### **2.7.2. Remissionserhaltende Therapie**

Da sowohl klinische als auch histologische Rezidive nach erfolgter Remissionsinduktion häufig auftreten, ist in den meisten Fällen weiterhin eine Therapie zur Erhaltung der Remission nötig (1,78–80). Gemäß der aktuellen S2k-Leitlinie Gastroösophageale Refluxkrankheit und eosinophile Ösophagitis der DGVS soll in der Erhaltungstherapie zunächst jenes Behandlungsprinzip weiter angewendet werden, mit dem die Remission initial erfolgreich induziert werden konnte. Bei Anwendung einer medikamentösen Therapieform sollte diese - wenn möglich - dosisreduziert fortgesetzt werden (1).

Da die Eosinophile Ösophagitis einen chronisch progressiven Krankheitscharakter aufweist, sollten PatientInnen nach erfolgter Induktion einer Remission dauerhaft eine remissionserhaltende Therapie bekommen (1,4). Die remissionserhaltende Therapie sollte ebenfalls sowohl klinisch als auch endoskopisch-histologisch alle 1 – 2 Jahre hinsichtlich ihrer Effektivität überprüft werden (1).



### 2.7.3. Topische Corticosteroide (TCS)

In der 2025 publizierten American College of Gastroenterology (ACG) Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Eosinophilic Esophagitis wird die Verwendung von topischen Corticosteroiden zum Schlucken (STC) zur Behandlung der Eosinophilen Ösophagitis empfohlen (38). Dabei handelt es sich um die erste medikamentöse Therapieform bei EoE, für die 1998 in einer kleinen, pädiatrischen Fallserie klinische Wirksamkeit gezeigt werden konnte (81). In Analogie zur Verwendung einer steroidhaltigen Creme auf der Haut bei atopischer Dermatitis sollten die geschluckten Corticosteroid-Präparate dem Therapiekonzept zufolge eine antiinflammatorische Schicht im Ösophagus bilden. Es folgten daraufhin zahlreiche weitere Publikationen, unter anderem über 13 randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte klinische Studien sowohl bei Kindern als auch erwachsenen EoE-PatientInnen (38). Unabhängig davon, ob in den Studien Budesonid oder Fluticason verwendet wurde, konnten signifikante Unterschiede in der Wirksamkeit des Medikaments im Vergleich zum Placebo nachgewiesen werden. Diesbezüglich durchgeführte Metaanalysen schätzen die Ansprechraten bei 60 – 70 % liegend ein (38,82–84). Die Ergebnisse hinsichtlich der histologischen Wirksamkeit ( $< 15$  Eos/hpf) von zuletzt veröffentlichten Phase-3-Zulassungsstudien variierten bei oralen Budesonid-Suspensionen (BOS) und orodispersiblen Budesonid-Tabletten (BOT) zwischen 62 – 95 % (38,85,86). BOT wurden in Europa im Jahr 2018 zugelassen, während BOS die Zulassung in den USA 2024 erhalten haben (38).

Die europäische Zulassungsstudie für die orodispersible Budesonid-Tablette konnte nach 6 beziehungsweise 12 Wochen Therapie mit einer Tagesdosis von  $2 \times 1$  mg in 58 % beziehungsweise 85 % der Fälle das Erreichen einer Remission (klinisch-histologisch) verzeichnen. Nach 6 Wochen lag die endoskopische Remissionsrate bei 61 % und nach 12 Wochen bei 68 %. Es konnten hochsignifikante Unterschiede zu Placebo sowohl im primären Endpunkt als auch in beinahe allen sekundären Endpunkten verzeichnet werden. Die orodispersible Budesonid-Tablette erwies sich darüber hinaus insgesamt als sehr gut verträglich: Nur 5 % der Studienteilnehmer entwickelten eine symptomatische, lokale Candidiasis. Da sich diese jedoch stets in milder Ausprägung präsentierte, wurde in keinem der Fälle die Notwendigkeit eines Abbruchs der lokalen Steroidtherapie verzeichnet. Die Therapie mit orodispersiblen Budesonid-Tabletten führte darüber hinaus auch im Vergleich zu Placebo zu keinen wesentlichen beziehungsweise klinisch signifikanten Änderungen des morgendlichen Cortisolspiegels im Blutserum. Bereits nach 6 Wochen Behandlung konnte bei den PatientInnen eine deutliche Besserung der Lebensqualität verzeichnet werden (1,87).

Derzeit befindet sich zusätzlich zu den bereits genannten BOS und BOT eine Fluticasonpropionat-Schmelztablette in klinischen Phase-3-Studien (38). In der Phase 2b konnten hierfür histologische Ansprechraten ( $< 15$  Eos/hpf) zwischen 75 – 95 % verzeichnet werden (38,88). Hinsichtlich des klinischen Ansprechens zeigten sich variable Ergebnisse bei den bisher durchgeführten unterschiedlichen placebokontrollierten Studien von topischen Corticosteroiden zum Schlucken, in den meisten Fällen kam es jedoch zu einer signifikanten Besserung der Symptomatik (38). Vergleiche hinsichtlich der Verbesserung der EoE-Symptomatik zwischen den verfügbaren TCS-Varianten können jedoch aufgrund der verschiedenen verwendeten Instrumente zur Erhebung des Patient Reported Outcome (PRO) nicht gezogen werden (38).

Die in der Endoskopie verwendete EREFS-Klassifikation konnte hingegen einheitlich eine Verbesserung des Befundes in den Phasen 2 und 3 der randomisierten kontrollierten Studien

aufzeigen. Der Großteil der durchgeführten Studien untersucht aufgrund der Schwierigkeiten bei der Symptomerfassung bei Kindern zwar nur jugendliche und erwachsene PatientInnen, die histologischen Ansprechraten zeigen sich in den Studien jedoch vergleichbar (38,82).

TCS weisen grundsätzlich ein günstiges Sicherheitsprofil auf. Als häufigste Nebenwirkungen werden die orale und/oder ösophageale Candidiasis beobachtet. In Phase-3-Studien variierte die Rate an Infektionen mit Candida von 3,8 % bei BOS bis 23,7 % bei BOT (38,85,86). An dieser Stelle muss jedoch berücksichtigt werden, dass sich EoE-PatientInnen mit Verdacht auf Candida-Infektion häufig asymptomatisch präsentieren und die klinische Diagnose in der Regel auch nicht histologisch verifiziert wird. Je nach Symptomatik und Schwere der Candida-Infektion reichen die Therapiemöglichkeiten von einer vorübergehenden Anwendung von Antimykotika (Clotrimazol topisch oder Fluconazol oral) bis hin zur Dosisreduktion oder dem Absetzen des topischen Corticosteroides (38).

Eine Nebenniereninsuffizienz als Nebenwirkung einer Induktionstherapie mit TCS kommt gemäß zu BOS und BOT durchgeführten Studien nur selten vor ( $\leq 5\%$ ) (38). Ein diesbezüglich durchgeführter systematischer Review verzeichnete unter Einbezug unterschiedlicher STC-Therapiedauer insgesamt eine adrenale Insuffizienzrate von 15,8 % (89). An dieser Stelle muss jedoch angemerkt werden, dass die Nebennierendysfunktion von manchen Studien mittels Bestimmung des morgendlichen Cortisolspiegels und von anderen mittels Stimulation des adrenokortikotropen Hormons definiert wurde. Dass es zusätzlich zum Auftreten von Symptomen einer adrenalen Insuffizienz im Rahmen einer Therapie mit STC kommt, wird noch seltener beobachtet (38,90).

Insgesamt ist es aufgrund der geringen Bioverfügbarkeit und der kurzen Expositionsdauer (6 – 12 Wochen) im Rahmen von Studien zur Induktionstherapie bei EoE nicht verwunderlich, dass die Nebenniereninsuffizienzrate auf einem derart niedrigen Niveau ist. Aus diesem Grund wird eine Überprüfung der Nebennierenfunktion bei Kurzzeitanwendung als nicht notwendig erachtet. Bei länger andauernder Therapie oder mehreren gleichzeitig angewendeten Corticosteroid-Präparaten sollte dies aber durchaus in Erwägung gezogen werden (38).

Es wurde bereits im Rahmen mehrerer Studien versucht, einen Prädiktor für das histologische Ansprechen auf eine Therapie mit STCs zu identifizieren. Bisher konnte jedoch noch kein zuverlässiger Parameter für die routinemäßige Anwendung in der klinischen Praxis gefunden werden. Die Notwendigkeit einer ösophagealen Dilatation war mit dem Nichtansprechen auf die Therapie assoziiert (38,91). Auch das Vorliegen eines Ösophagus mit „extremely narrow caliber“ verringerte die Wahrscheinlichkeit für das histologische Ansprechen auf eine STC-Therapie im Vergleich zu PatientInnen, die keinen derartigen Phänotyp aufwiesen, von 63 % auf 33 % (92). Auf molekularer Ebene wurde etwa auch ein mit dem Nichtansprechen auf die Therapie assoziierter Einzelnukleotid-Polymorphismus am TGF- $\beta$ -Gen detektiert (93).

Gemäß der Empfehlung der ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Eosinophilic Esophagitis kann sowohl Budesonid als auch Fluticason als STC zur initialen Therapie der Eosinophilen Ösophagitis verwendet werden. Hinsichtlich dieser Empfehlung wurde jedoch angemerkt, dass die der Empfehlung zugrundeliegenden Studien nicht mit den oben genannten BOT oder BOS durchgeführt wurden, da diese zu dem Zeitpunkt noch gar nicht verfügbar waren.

Vergleichende Studien zur Wirksamkeit sind bei sämtlichen der neueren spezifisch für die Behandlung der EoE entwickelten Darreichungsformen derzeit noch ausständig (38).

Systemische Corticosteroide sollen gemäß der aktuellen S2k-Leitlinie Gastroösophageale Refluxkrankheit und eosinophile Ösophagitis der DGVS zur Therapie einer Eosinophilen Ösophagitis nicht eingesetzt werden (1). Diesbezüglich wurde eine randomisierte Studie mit 80 von EoE betroffenen Kindern durchgeführt, die entweder mit topischem Fluticason oder mit systemischem Prednisolon therapiert wurden. Nach 4 Wochen wurde von 94 % der PatientInnen in beiden Gruppen der primäre Endpunkt „histologische Response“ erreicht. Auch die klinische Rezidivrate und die Symptomresponse zeigten sich vergleichbar. Der entscheidende Unterschied zeigte sich bei den Therapienebenwirkungen: Während die Therapie mit Prednisolon in 40 % der Fälle systemische Nebenwirkungen nach sich zog, wurde bei der Therapie mit Fluticason nur bei 15 % der PatientInnen eine lokale Candidiasis festgestellt (1,94).

#### **2.7.4. Protonenpumpeninhibitoren (PPI)**

Protonenpumpeninhibitoren haben neben dem für sie bekannten antisekretorischen Effekt noch zahlreiche andere Wirkmechanismen, die bedeutsam für ihren Einsatz im Rahmen der Therapie der Eosinophilen Ösophagitis sein können (95). Dazu gehören beispielsweise eine verringerte Expression des Zytokins Eotaxin-3, das für die Rekrutierung von eosinophilen Granulozyten im Ösophagus zuständig ist (38,96,97), oder auch eine unterstützende Funktion in der Erhaltung der Transkriptionshomöostase im Ösophagusepithel (98) und der Barrierefunktion der Ösophagusschleimhaut (99). In der ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Eosinophilic Esophagitis wird daher empfohlen, EoE-PatientInnen stets über den Nutzen einer PPI-Therapie bei anderen Indikationen (und im speziellen der EoE) als der allseits bekannten Refluxsymptomatik aufzuklären, um folglich eine bessere Compliance bei der Therapieadhärenz zu bewirken (38).

Bisher wurden noch keine Studien zum Vergleich von PPI mit Placebo oder hinsichtlich einer Kombinationstherapie von Steroiden mit PPIs durchgeführt, wohl aber zwei kleine randomisierte Studien zum Vergleich der EoE-Therapie mittels PPI beziehungsweise TCS (38). In einer der beiden Studien erhielten die teilnehmenden PatientInnen (insgesamt 30 Erwachsene) über einen Zeitraum von 8 Wochen entweder 440 µg Fluticason zweimal täglich über einen Inhalator zum Schlucken oder 40 mg Esomeprazol täglich peroral. Die Studienergebnisse zeigten sich für Esomeprazol und Fluticason vergleichbar: Beide führten sowohl zu einer Verbesserung der Dysphagie-Symptomatik als auch zu einer Verringerung der eosinophilen Infiltration im Ösophagus, wobei sich aber nur letztere signifikant zeigte (38,100). In der anderen der beiden erwähnten randomisierten Studien wurde von den 42 teilnehmenden PatientInnen ebenfalls für 8 Wochen entweder 440 µg Fluticason zweimal täglich über einen Inhalator geschluckt oder 40 mg Esomeprazol täglich peroral eingenommen. In dieser Studie konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied in der Veränderung der Eosinophilenzahl in den Ösophagusbiopsien durch Esomeprazol beziehungsweise Fluticason detektiert werden. Hinsichtlich des klinischen Ansprechens auf die Therapie zeigte sich Esomeprazol überlegen, vor allem bei PatientInnen mit gleichzeitig vorliegender GERD. Die Dysphagie-Symptomatik wurde an dieser Stelle mit Hilfe des Mayo Dysphagia Questionnaire Score erhoben. Auch endoskopisch konnten im Rahmen der Studie Verbesserungen des Befundes festgestellt werden, die Veränderungen wurden jedoch damals noch nicht gemäß der EREFS-Klassifikation dokumentiert (38,101).

2016 wurde eine Metaanalyse von Lucendo et al. veröffentlicht, welche die Ergebnisse von 33 Studien (retrospektiv, prospektiv und randomisiert) mit insgesamt 431 Erwachsenen und 188 Kindern miteinbezog. Die gepoolte klinische Ansprechrate lag bei 60,8 % und die histologische Remissionsrate ( $< 15$  Eos/hpf) bei 50,5 %. Höhere PPI-Dosen (zweimal tägliche Gabe versus einmal tägliche Gabe) korrelierten in Subgruppenanalysen tendenziell mit höheren Remissionsraten, jedoch ohne statistische Signifikanz. In vielen der miteinbezogenen Studien wurden die konkret verwendeten PPI-Präparate sowie auch deren Dosierung jedoch nicht angeführt. Auch bei den konkret angegebenen Therapieschemata zeigte sich eine große Variabilität in der Dosierung, der Therapiedauer, der Häufigkeit der Verabreichung sowie der Auswahl des spezifischen PPIs. Aus diesem Grund konnten dieser Metaanalyse zufolge auch keine definitiven Empfehlungen hinsichtlich der Auswahl eines konkreten PPIs oder der Dosierung gegeben werden (1,38,102).

In der ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Eosinophilic Esophagitis wird eine hochdosierte PPI-Therapie für die initiale Behandlung einer EoE empfohlen. Als „hochdosiert“ wird in dieser Leitlinie die doppelte Standarddosis (der für Reflux verwendeten Dosierung) angesehen, und diese soll gemäß der Empfehlung entweder einmal täglich oder aufgeteilt vor den Mahlzeiten eingenommen werden (38).

Hinsichtlich der Dosierung und Einnahmeempfehlungen von PPI bei EoE wurde 2024 eine retrospektive Kohortenstudie publiziert, im Rahmen derer 305 neu diagnostizierte EoE-PatientInnen unterschiedlich dosiert Omeprazol einnahmen. Die Gesamtrate der histologischen Remission lag bei 42,3 %, wobei die Rate bei 20 – 40 mg zweimal täglich mit 53 – 54 % deutlich höher war als bei der Einnahme von 20 – 40 mg Omeprazol einmal täglich mit 10 – 12 %;  $P < 0,0001$  (38,103). Diesbezüglich erhobene Daten konnten außerdem zeigen, dass eine Dosisreduktion auf eine einmal tägliche PPI-Gabe bei EoE-PatientInnen, die sich unter einer zweimal täglichen PPI-Gabe in histologischer Remission befanden, in 30 % der Fälle zu einem histologischen Rezidiv führte. Bei nachfolgender erneuter Eskalation der Therapie auf eine zweimal tägliche Gabe des PPIs konnte anschließend wieder eine histologische Remission erreicht werden (38,104).

Im Gegensatz dazu gibt es aber auch Daten, die eine einmal tägliche Gabe von PPIs bei EoE befürworten (38). In einer prospektiven Kohortenstudie blieben beispielsweise  $> 80$  % jener EoE-PatientInnen, die auf eine PPI-Therapie ansprachen, auch nach einer Dosisreduktion von zweimal 40 mg täglich auf einmal 40 mg täglich und anschließend auf 20 mg täglich weiterhin in histologischer Remission (105).

Auch bei der Verwendung von PPI im Rahmen der Therapie einer EoE stellt sich nun natürlich wieder die Frage, ob und welche Prädiktoren es für das Ansprechen von PatientInnen auf diese Therapiemöglichkeit geben könnte, um eine nicht zielführende Anwendung möglichst zu vermeiden (38).

In der bereits erwähnten 2016 veröffentlichten Metaanalyse von Lucendo et al. wurde im Rahmen von Subgruppenanalysen eine pathologische pH-Metrie tendenziell mit höheren Remissionsraten bei einer PPI-Therapie der EoE assoziiert (102), der Vorhersagewert einer pathologischen pH-Metrie auf das Ansprechen auf eine PPI-Therapie bei EoE ist aber dennoch gering (106). Auch

eine GERD als Komorbidität kann das Ansprechen auf eine PPI-Therapie bei EoE-PatientInnen nicht zuverlässig vorhersagen, und gleichzeitig können sich PPI bei PatientInnen als wirksame Therapie erweisen, die zuvor auch auf eine Steroidtherapie oder eine diätetische Therapie angesprochen haben (38,107,108).

Das Vorliegen eines schnellen CYP2C19 Metabolismus, eines STAT6 Polymorphismus oder einer allergischen Rhinitis als Komorbidität können die Wirksamkeit einer PPI-Therapie bei EoE negativ beeinflussen (38). Weitere Faktoren, die für das Nichtansprechen auf eine PPI-Therapie bei EoE identifiziert wurden, sind ein niedriger BMI, jüngeres Alter sowie eine höhere Eosinophilenzahl im Blut (109).

Ein weiterer wichtiger Aspekt hinsichtlich der Therapie der EoE mit PPI sind potenziell auftretende unerwünschte Wirkungen aufgrund einer Langzeiteinnahme. Bisher wurden zwar viele möglicherweise mit einer langfristigen PPI-Einnahme in Verbindung stehende Nebenwirkungen gemeldet, zahlreiche aktuelle und gut durchgeführte Studien konnten derartige Zusammenhänge jedoch nicht bestätigen (38). Die umfassendste der genannten Studien, eine über 10 Jahre durchgeführte randomisierte Doppelblindstudie mit 17 598 TeilnehmerInnen, konnte beispielsweise kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus, einer Demenz, einer COPD, einer CKD, einer Pneumonie oder für das Auftreten von Knochenfrakturen nachweisen. Lediglich Infektionen mit *Clostridium difficile* kamen bei den mit Pantoprazol therapierten StudienteilnehmerInnen doppelt so häufig vor wie in der Placebo-Gruppe. Da es sich insgesamt jedoch nur um 13 Fälle handelte, war dieser Unterschied nicht statistisch signifikant. Dennoch kann bei einer Langzeiteinnahme von PPI ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von gastrointestinalen Infektionen nicht ausgeschlossen werden (38,110). Eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse von Beobachtungsstudien ergab jedoch, dass die Anwendung von PPI mit einem erhöhten Risiko für Hüft- und Wirbelkörperfrakturen assoziiert ist (111). Ein weiterer systematischer Review untersuchte die Auswirkungen von PPI auf den Knochenstoffwechsel, einschließlich Osteoporose und Veränderungen im Kalzium-, Phosphat- und Magnesiumstoffwechsel. Die Ergebnisse deuten ebenfalls darauf hin, dass PPI mit einem erhöhten Risiko für Frakturen, insbesondere Wirbelkörperfrakturen, verbunden sind. Die genauen Mechanismen sind jedoch komplex und erfordern weitere Forschung (112). An dieser Stelle sollte auch berücksichtigt werden, dass die Ergebnisse dieser Studien auf Beobachtungsdaten basieren und daher keine definitive Kausalität belegen können (111).

Es wurde auch der Einsatz eines Kalium-kompetitiven Säureblockers (P-CAB) für die Therapie einer EoE untersucht (113). In Japan wurde diesbezüglich eine retrospektive Analyse von 118 PatientInnen durchgeführt, die entweder mit PPI oder mit Vonoprazan (P-CAB) therapiert wurden. Dabei konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des therapeutischen Effekts (symptomatisch, endoskopisch und histologisch) der beiden Substanzgruppen festgestellt werden (114).

Hinsichtlich des Einsatzes von H<sub>2</sub>-Rezeptor-Blockern existieren keinerlei Daten, die eine Wirksamkeit bei der Therapie einer EoE nahelegen (38).

### 2.7.5. Diätetische Therapie

Aufgrund der Rolle von Lebensmittelantigenen in der Pathogenese der Eosinophilen Ösophagitis entstand die Idee der Elimination gewisser Nahrungsmittel als Therapiemöglichkeit bei EoE (38).

#### 2.7.5.1. Elementardiät

1995 wurde erstmals die Wirksamkeit einer diätetischen Therapie bei EoE im Rahmen einer Fallserie von 10 Kindern mit fehlendem Ansprechen auf eine Anti-Reflux-Therapie nachgewiesen: Die Kinder wurden mittels Elementarformel ernährt und wiesen in der Folge eine Verbesserung beziehungsweise ein Sistieren der Symptomatik sowie eine Verminderung der Zahl an intraepithelialen Eosinophilen auf. Nach Beendigung der Diät wurden alle Kinder im Anschluss wieder symptomatisch (38,115). Darauf nachfolgende größere retrospektive Studien lieferten ähnliche Ergebnisse (116–119) und bestärkten somit die Theorie, dass die Eosinophile Ösophagitis durch Lebensmittelantigene ausgelöst werden kann (38).

Die erste Studie hinsichtlich der Therapie einer EoE mittels Elementardiät bei erwachsenen EoE-PatientInnen wurde anschließend 2013 von Peterson et al. publiziert. In dieser prospektiven Studie verbesserte sich zwar die Symptomatik der PatientInnen nicht und auch die Compliance zeigte sich unzureichend, jedoch konnten dennoch 72 % der StudienteilnehmerInnen (beinahe) das histologische Ziel von  $\leq 10$  Eosinophilen/hpf erreichen (38,120). Die gepoolte histologische Ansprechrate ( $< 15$  Eos/hpf) von  $> 90$  % bei Anwendung einer Elementardiät einer 2014 publizierten Metaanalyse belegte die bereits vorhandenen Daten zur Wirksamkeit in der Therapie einer EoE zusätzlich (121).

Die Anwendung einer Elementardiät bringt aber trotz der hohen histologischen Ansprechraten einige Risiken und Limitationen mit sich. Neben der Gefahr der Entwicklung eines reduzierten Ernährungszustandes muss auch der bedeutende Einfluss auf die Lebensqualität einer derart restriktiven Diät berücksichtigt werden (122). Abseits der bereits genannten Faktoren kann auch die unzureichende Schmackhaftigkeit der Elementarformalnahrung die Einhaltung der Diät für PatientInnen erschweren und zur Aufnahme einer ausreichenden Menge der Nahrung die Anlage eines perkutanen endoskopischen Gastrostomas indizieren (38). In der bereits erwähnten 2013 durchgeführten Observationsstudie von Peterson et al. beispielsweise hielten 38 % der StudienteilnehmerInnen diese strenge Diätform nicht ein (120).

Die Anwendung einer Elementardiät erfordert außerdem aufgrund der Gefahr einer Mangelernährung beziehungsweise von substanziellem Gewichtsverlust die Begleitung durch eine Ernährungsfachkraft. Aus all diesen genannten Gründen gilt die Elementardiät nicht als diätetische Therapieform der ersten Wahl bei EoE und ist in der Regel Säuglingen und Patienten mit schwerer, therapierefraktärer EoE vorbehalten, wenn sämtliche andere Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft sind. Stattdessen wird heute die Anwendung einer empirischen Eliminationsdiät als diätetische Erstlinientherapie bei Eosinophiler Ösophagitis präferiert (38).

### 2.7.5.2. Empirische Eliminationsdiäten

Bei empirischen Eliminationsdiäten werden jene Nahrungsmittel in der Ernährung weggelassen, die mit der größten statistischen Wahrscheinlichkeit eine EoE auslösen können (38). Bei der 6-Food-Eliminationsdiät (6-FED) handelt es sich um die am besten untersuchte empirische Eliminationsdiät zur Therapie der Eosinophilen Ösophagitis (38,123). Dabei werden Kuhmilchproteine, Weizen, Soja, Ei, Nüsse und Fisch/Meeresfrüchte aus der Ernährung eliminiert, da diese Lebensmittel am häufigsten mit Nahrungsmittelallergien in Verbindung gebracht werden (1).

Die 6-FED wurde initial in einer pädiatrischen PatientInnenpopulation im Rahmen einer retrospektiven Studie untersucht und konnte dabei sowohl eine histologische als auch klinische Verbesserung des Befundes bei EoE erzielen. Vor allem im Vergleich zur Elementardiät erwies sich die 6-FED als weniger kostenintensiv und wurde auch besser von den PatientInnen angenommen, was wiederum in einer höheren Therapieadhärenz resultierte. Bei der endoskopisch kontrollierten Wiedereinführung einzelner Nahrungsmittel konnte das jeweils die EoE auslösende Nahrungsmittel jedoch nur bei wenigen PatientInnen identifiziert werden (38,118,124).

Die 6-FED erwies sich jedoch nicht nur bei Kindern, sondern auch im Rahmen von mit erwachsenen EoE-PatientInnen durchgeführten Studien als effektiv. Gonsalves et al. publizierten 2012 eine prospektive Studie, bei der 50 erwachsene PatientInnen mit EoE in 94 % der Fälle eine Besserung des Symptom-Scores und 64 % eine histologische Remission (< 5 Eos/hpf) im Rahmen einer 6-wöchigen 6-FED erreichen konnten. In dieser Studie waren Weizen (60 %) und Milch (50 %) die am häufigsten als Auslöser der EoE identifizierten Nahrungsmittel bei der Wiedereinführung. Anschließend kam es zu einem Rezidiv der EoE mit einem erneuten Anstieg der Eosinophilenzahlen auf die Ausgangswerte (63).

In einer von Lucendo et al. zur empirischen 6-FED durchgeführten prospektiven Studie konnten 73 % der 67 teilnehmenden PatientInnen nach 6 Wochen eine histologische Remission erreichen (< 15 Eos/hpf). Im Rahmen der sequenziellen Wiedereinführung der einzelnen Lebensmittel wurden bei 36 % der StudienteilnehmerInnen ein einzelner, bei 31 % zwei und bei 33 % drei oder mehr verantwortliche Nahrungsmitteltrigger identifiziert. Davon war Milch mit 62 % der häufigste Auslöser, gefolgt von Weizen/Getreide mit 29 %, Ei mit 26 % und Hülsenfrüchte mit 24 % (64). In einer 2014 publizierten Metaanalyse wurde ebenfalls eine gepoolte histologische Remissionsrate von 72 % nach sechswöchiger 6-FED ermittelt (125).

Trotz der nachgewiesenen Wirksamkeit der 6-FED geht diese Therapieform der EoE dennoch mit Herausforderungen einher wie etwa der Notwendigkeit der Durchführung multipler Endoskopien zur Identifikation der möglichen Nahrungsmitteltrigger sowie der restriktiven Natur dieser empirischen Eliminationsdiät (38,126). Die Therapie einer EoE mittels 6-FED sollte stets von einer erfahrenen Ernährungsfachkraft begleitet werden, um einerseits die Effektivität der Therapie zu gewährleisten sowie die dafür erforderliche Compliance der PatientInnen sicherzustellen und andererseits eine mögliche Mangel- beziehungsweise Fehlernährung möglichst frühzeitig zu erkennen und zu korrigieren (1).

Aufgrund dieser Einschränkungen wurde hinsichtlich weniger restriktiver Diätformen und eines „Step-up-Ansatzes“ bei den Eliminationsdiäten geforscht (38). Eine sogenannte 2-Food-Eliminationsdiät (2-FED), bei der lediglich Milchprodukte und glutenhaltiges Getreide aus der Ernährung eliminiert wurden, wurde diesbezüglich in einer spanischen Multicenterstudie („2-4-6-Studie“) untersucht. Mit dieser weniger restriktiven Diätform konnten 43 % der StudienteilnehmerInnen (Kinder und Erwachsene) innerhalb von 6 Wochen eine Remission der EoE erreichen. Da es sich um einen Step-up-Ansatz handelte, wurden bei jenen PatientInnen, die nicht auf die 2-FED angesprochen hatten, zusätzlich Eier und Hülsenfrüchte im Rahmen einer 4-Food-Eliminationsdiät (4-FED) eliminiert, und bei erneut fehlendem Therapieansprechen auf eine 6-FED (zusätzlich Nüsse und Fisch/Meeresfrüchte) eskaliert. Die Anwendung der 6-FED lieferte dabei ähnliche Ergebnisse hinsichtlich des histologischen Ansprechens auf die Therapie zu den bis dahin vorliegenden Daten. Der Step-up-Therapieansatz konnte die Anzahl an notwendigen Endoskopien sowie die benötigte Zeitspanne zur Identifikation von Nahrungsmitteltriggern um 20 % reduzieren, während gleichzeitig die unnötige Restriktion von Nahrungsmitteln vermieden wurde. Somit erwies sich dieser Step-up-Prozess als effizient, selbst wenn an dieser Stelle angemerkt werden muss, dass manche PatientInnen sich im Rahmen der Studie gegen eine Eskalation der Eliminationsdiät auf die nächste Stufe entschieden hatten (38,127).

In einer 2023 publizierten, randomisierten Multicenterstudie zum Vergleich einer 1-FED mit Elimination von Milchprodukten versus einer 6-FED konnte hinsichtlich der histologischen Ansprechraten ( $< 15$  Eos/hpf) bei Anwendung der beiden Eliminationsdiäten kein wesentlicher Unterschied festgestellt werden (34 % versus 40 %). Das Ergebnis dieser Studie befürwortet somit einen initialen diätetischen Therapieversuch mit der alleinigen Elimination von Milchprodukten. Eine komplette Remission ( $\leq 1$  Eos/hpf) konnte jedoch bei den AnwenderInnen der 6-FED häufiger erreicht werden als bei der 1-FED. Bei PatientInnen mit fehlendem Ansprechen auf eine 1-FED wurde zur 6-FED gewechselt, mit einer histologischen Ansprechraten von 43 % (38,128). Eine weitere randomisiert-kontrollierte Studie mit Kindern unter 18 Jahren wurde diesbezüglich ebenfalls kürzlich publiziert. Es wurde die Anwendung einer 1-FED mit einer 4-FED verglichen: Die Studie ergab dabei ähnliche histologische Ansprechraten (44% versus 41 %), die 4-FED erwies sich jedoch etwas effektiver in der Reduktion der EoE-Symptome im Vergleich zur 1-FED (129).

Auch wenn zahlreiche Publikationen und Metaanalysen die Wirksamkeit empirischer Eliminationsdiäten zeigen, so fehlen in diesem Bereich dennoch placebokontrollierte Studien, um eine uneingeschränkte Empfehlung zu ermöglichen. Dennoch sollten EoE-PatientInnen über die Möglichkeit einer diätetischen Therapie der Erkrankung (abseits der medikamentösen Therapiemöglichkeiten) informiert werden, damit die Betroffenen eine fundierte Entscheidung über ihre Versorgung treffen können. Hinsichtlich der Auswahl einer spezifischen empirischen Eliminationsdiät in der klinischen Praxis ist es letztlich am wichtigsten, dass die PatientInnen beziehungsweise deren Familien sich tatsächlich strikt an die Vorgaben der Diät halten können und auch das betreuende Gesundheitspersonal mit der Therapiemöglichkeit vertraut ist (38).

PatientInnen müssen außerdem darüber informiert werden, dass das histologische Ansprechen (üblicherweise  $< 15$  Eos/hpf) bei sämtlichen empirischen Eliminationsdiäten nach 6 – 8 Wochen überprüft werden muss und, mit Ausnahme der 1-FED, nach erfolgreicher Induktion einer Remission einzelne Nahrungsmittel(-gruppen) in die Ernährung reintegriert werden, um entsprechende Nahrungsmitteltrigger der EoE zu identifizieren. Daraufaufgehend wird 6 – 8 Wochen



später erneut eine endoskopische Kontrolle durchgeführt. Wenn eine Kontamination mit einem eliminierten Lebensmittel stattgefunden haben sollte, beispielsweise aufgrund einer Non-Adhärenz von PatientInnen, muss die Endoskopie je nach Ausmaß der Kontamination um 2 – 6 Wochen nach hinten verschoben werden. Dieser Vorgang wird als „Washout“ bezeichnet. Bleibt die histologische Remission in der endoskopischen Kontrolle erhalten, so handelt es sich bei dem reintegrierten Nahrungsmittel nicht um einen Auslöser der EoE und kann folglich weiterhin konsumiert werden. Steigt die Eosinophilenzahl in der Kontrolle hingegen auf  $\geq 15/\text{hpf}$ , liegt ein histologisches Rezidiv vor und das auslösende Nahrungsmittel sollte dauerhaft aus der Ernährung eliminiert werden. Anschließend wird der genannte Prozess mit dem nächsten Nahrungsmittel wiederholt (38,126). Eine mögliche Vorgehensweise bei der Wiedereinführung von Lebensmitteln ist, mit jenen zu starten, die am wenigsten wahrscheinlich die EoE auslösen (38,130,131)

Eliminationsdiäten sollten ebenfalls von einer ausgebildeten und mit EoE vertrauten Ernährungsfachkraft begleitet werden. Wenn IgE-medierte Nahrungsmittelallergien vorliegen und eine orale Immuntherapie in Betracht gezogen wird, beziehungsweise wenn aufgrund der Vermeidung gewisser Nahrungsmittel der Verdacht auf Toleranzverlust besteht, sollen zusätzlich auch AllergologInnen konsultiert werden (38). Es existieren nämlich Fallberichte von pädiatrischen PatientInnen, die im Rahmen der Einhaltung von Eliminationsdiäten nach jahrelanger Vermeidung gewisser Nahrungsmittel eine Sensibilisierung auf diese entwickelt haben könnten und somit während einer Wiedereinführung dieser Lebensmittel ein Risiko für anaphylaktische Reaktionen vom Soforttyp bestehen könnte (132–134). AllergologInnen können an dieser Stelle helfen zu determinieren, ob es für PatientInnen sicher ist, die entsprechenden Lebensmittel zuhause wieder einzuführen oder ob dies unter ärztlicher Supervision durchgeführt werden sollte (38).

### **2.7.5.3. Allergietest-basierte Eliminationsdiäten**

In der ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Eosinophilic Esophagitis wird davon abgeraten, eine Eliminationsdiät basierend auf den Ergebnissen derzeit verfügbarer Allergietests zur Behandlung einer EoE auszuwählen (38).

Die theoretische Überlegung hinter der Anwendung Allergietest-basierter Eliminationsdiäten als Alternative zur Elementardiät beziehungsweise zu empirischen Eliminationsdiäten lautet wie folgt: Auf einen positiv ausfallenden Allergietest soll die Elimination dieses Nahrungsmittels folgen. Tatsächlich konnten aber diesbezüglich durchgeführte Studien zeigen, dass sämtliche Formen von Allergietests (Hautprick-, Epikutantest oder serologische IgE-Bestimmung) die Nahrungsmitteltrigger einer EoE nur unzureichend vorhersagen konnten. Bei der EoE handelt es sich nämlich um eine Lymphozyten-gesteuerte Hypersensitivität vom Spättyp (Typ 2 Immunreaktion), bei der IgE vernachlässigbar ist. Aus diesem Grund sollten keine Allergietest-basierten Eliminationsdiäten bei EoE angewendet werden (38).

In einer diesbezüglich durchgeführten Studie konnten 67 % der teilnehmenden PatientInnen entweder keine klinische oder keine histologische Remission mit der Anwendung einer Allergietest-basierten Eliminationsdiät erreichen (38,135). 2012 wurde eine prospektive Studie zur Anwendung der 6-FED mit 50 erwachsenen EoE-PatientInnen publiziert, im Rahmen derer lediglich 13 % der auslösenden Nahrungsmittel mittels Pricktest vorhergesagt werden

konnten (136). Auch in Metaanalysen weisen diese gezielten Eliminationsdiäten geringere Ansprechraten als empirische Eliminationsdiäten auf (38,83,125).

Derzeit wird daran geforscht, bessere beziehungsweise genauere Methoden zur Vorhersage möglicher Nahrungsmitteltrigger bei EoE-PatientInnen zu finden. IgG4 könnte diesbezüglich eine vielversprechende Rolle in der Zukunft spielen (38). In einer prospektiven Kohortenstudie führte die Anwendung einer Eliminationsdiät, bei der Lebensmittel-spezifische IgG4-Werte im Serum berücksichtigt wurden, beispielsweise in 45 % der Fälle zur einer histologischen Remission (137).

### **2.7.6. Endoskopische Dilatation/Bougierung**

Eine endoskopische Dilatation/Bougierung soll gemäß der aktuellen S2k-Leitlinie Gastroösophageale Refluxkrankheit und eosinophile Ösophagitis der DGVS bei symptomatischen ösophagealen Strikturen vorgenommen werden, wenn sich diese ansonsten als therapierefraktär erwiesen haben (1). Die der Erkrankung zugrundeliegende Entzündung wird durch diese Therapiemöglichkeit nicht behandelt (138), weshalb sie nur bei Vorliegen von residualen Strikturen trotz eines medikamentösen Ansprechens eingesetzt werden sollte (1).

In der 2025 publizierten American College of Gastroenterology (ACG) Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Eosinophilic Esophagitis wird die kombinierte antiinflammatorische und dilatative Therapie des Ösophagus empfohlen, da diesbezüglich vorliegende Daten nahelegen, dass nach histologischem Ansprechen auf eine entzündungshemmende Therapie weniger häufig endoskopische Dilatationen des Ösophagus vorgenommen werden müssen (38,139–141). Es liegen jedoch auch Berichte vom Einsatz der endoskopischen Dilatation des Ösophagus bei EoE als Monotherapie vor, wenn PatientInnen auf alle anderen Therapiemöglichkeiten nicht angesprochen haben und dennoch Strikturen beziehungsweise eine Verengung des Ösophaguslumens aufweisen (38,142). An dieser Stelle muss jedoch angemerkt werden, dass es sich hierbei nicht um die bevorzugte Vorgehensweise handelt (38).

Da Strikturen im Ösophagus als Hauptrisikofaktor für Bolusimpaktionen gelten und häufig Auslöser von Dysphagie sind, handelt es sich bei der endoskopischen Dilatation des Ösophagus um eine bedeutsame Therapieoption der EoE. Zwei Möglichkeiten zur Durchführung einer endoskopischen Dilatation des Ösophagus sind drahtgeführte Savary-Bougies oder auch „through the scope“-Ballons (1,67,143).

Bezüglich der Ätiologie von Stenosen bei EoE-PatientInnen zeigten Studien mittels endoskopischer Ösophagussonografie eine Verdickung der Mukosa, Submukosa und Muskularis propria (38,78,144,145). Vermutlich spielen sowohl Inflammation als auch Fibrosierung eine Rolle in dem Prozess der Wandverdickung des Ösophagus bei EoE. Das Vorliegen derartiger subepithelialer Entzündungsprozesse stellt auch eine mögliche Erklärung für die Wirksamkeit einer Kurzzeitanwendung einer medikamentösen Therapie hinsichtlich der Erweiterung des Ösophagus-Durchmessers und somit der verringerten Notwendigkeit von Maßnahmen zur Dilatation sowie weniger häufig auftretenden Bolusimpaktionen dar (38,146–148). Zurzeit gibt es bedauerlicherweise keine bildgebende Methode, die zuverlässig zwischen Fibrosierung beziehungsweise Inflammation im Ösophagusgewebe unterscheiden kann (38). An dieser Stelle sollte auch angemerkt werden, dass sich Strikturen im Ösophagus in der Endoskopie nicht immer so offensichtlich präsentieren wie im Rahmen eines Verschlusses des Ösophaguslumens oder

als mit dem Standardgastroskop nicht passierbares Passagehindernis. Es gibt jedoch auch andere Methoden zur Bestimmung des ösophagealen Durchmessers, die sich diesbezüglich in Studien sensitiver als die Endoskopie erwiesen haben, wie etwa die Durchführung eines Ösophagogramms oder die Anwendung einer Impedanz-Planimetrie mittels EndoFLIP®. Mithilfe von letzterem kann neben dem Durchmesser der Speiseröhre auch die ösophageale Distensibilität bestimmt werden. EndoFLIP® wird bis dato jedoch noch nicht routinemäßig in der klinischen Praxis eingesetzt: Bisher findet diese Methode lediglich in spezialisierten Zentren Anwendung (38). Bei EsoFLIP® handelt es sich um ein ähnliches Gerät, das einen Ballondilatator mit hochauflösender Impedanz-Planimetrie kombiniert und einige der luminalen Parameter in Echtzeit während der Dilatation liefert (61).

2013 wurde eine Metaanalyse publiziert, im Rahmen derer die Sicherheit und klinische Effektivität von endoskopischen Ösophagus-Dilatationen bei EoE untersucht wurde. Es wurden 9 Studien mit gesamt 860 EoE-PatientInnen inkludiert, von denen 525 PatientInnen zumindest einer ösophagealen Dilatation unterzogen wurden. Bei insgesamt 992 durchgeführten Dilatationen konnte in 75 % der Fälle eine (zumindest kurzzeitig anhaltende) klinische Besserung der Symptomatik verzeichnet werden. Gemäß dieser Metaanalyse handelt es sich mit einer Komplikationsrate von < 1% (hinsichtlich Perforationen und Blutungen) auch um eine sehr sichere Behandlungsmöglichkeit (149).

Zwei weitere diesbezüglich durchgeführte Metaanalysen lieferten ähnliche Ergebnisse hinsichtlich der Perforationsrate bei endoskopischer Dilatation des Ösophagus bei EoE (150,151). In der von Dougherty et al. publizierten Metaanalyse konnte darüber hinaus auch keine signifikante Differenz im Perforationsrisiko zwischen den unterschiedlichen Dilatationstechniken festgestellt werden (151). Moawad et al. publizierten ebenfalls eine Metaanalyse mit 845 eingeschlossenen EoE-PatientInnen, 87 davon pädiatrische PatientInnen, im Rahmen derer in 95 % der Fälle eine klinische Besserung durch eine endoskopische Dilatation des Ösophagus (bei insgesamt 1820 Dilatationen) erreicht werden konnte bei ebenfalls sehr niedriger Rate an ernsthaften Komplikationen (< 1 %) (152).

Das Risiko für das Auftreten ernsthafter Komplikationen ist gemäß einer 2011 publizierten, retrospektiven Single-Center-Studie bei PatientInnen mit proximal im Ösophagus liegenden Strikturen und bei Strikturen, die initial nicht mit dem Endoskop passiert werden können, erhöht. Tiefe Einrisse der Mukosa (9 %) kommen deutlich häufiger vor als transluminale Perforationen (1 %) (153). Aufgrund der häufig stark verminderten Dehnbarkeit der Ösophaguswand sollte pro Dilatationssitzung eine Aufdehnung um maximal 3 mm erfolgen. Ab dem Erreichen eines Ösophaguslumens von 16 – 18 mm kann von einer Normalisierung der Dysphagie-Symptomatik ausgegangen werden (1).

Die Evidenzlage hinsichtlich der Durchführung von Dilatationen des Ösophagus im Rahmen der Behandlung einer EoE ist mit dem Vorliegen von bis dato lediglich einer einzigen randomisiert-kontrollierten Studie schwach (38,154). Bei der genannten Studie handelt es sich um eine unverblindete Single-Center-Studie mit nur 31 EoE-PatientInnen, die unter anderem aufgrund von Ungenauigkeit und Bias kritisiert wird. Bei allen anderen diesbezüglich durchgeführten Studien handelt es sich um unkontrollierte Observationsstudien (unter anderem Fallstudien, Fall-Kontroll-Studien und Kohortenstudien) (38,83). Daher handelt es sich bei den 2022 von der ASGE

publizierten Konsensus-Empfehlungen hinsichtlich der ösophagealen Dilatation bei EoE aufgrund der mangelnden RCTs auch um eine Expertenmeinung-basierte Empfehlung (38,49).

### **2.7.7. Biologika**

#### **2.7.7.1. Dupilumab**

Bei dem Biologikum Dupilumab handelt es sich um einen humanen rekombinanten monoklonalen IgG4-Antikörper, dessen Wirksamkeit auf der Bindung des Interleukin-4-Rezeptors-Alpha (IL-4R $\alpha$ ) beruht. Dadurch werden sowohl IL-4 als auch IL-13 in ihrer Rolle als Schlüsselzytokine in der Pathogenese der EoE (und anderen TH<sub>2</sub>-vermittelten Erkrankungen) blockiert (1,38,155–158). Dupilumab wird subcutan injiziert und wurde zuvor bereits für die Therapie von chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypose, Prurigo nodularis und als Add-on-Therapie bei moderatem bis schwerem Asthma bronchiale sowie bei Atopischer Dermatitis zugelassen (38).

Aufgrund der Ähnlichkeiten in der Pathogenese von atopischer Dermatitis und Eosinophiler Ösophagitis wurde anschließend eine Phase-2-Studie durchgeführt (38). In diese randomisierte, placebokontrollierte Studie wurden erwachsene PatientInnen mit aktiver EoE, definiert durch zumindest 2 Dysphagie-Episoden/Wochen und eine maximale Eosinophilendichte von mindestens 15 Eos/hpf, eingeschlossen. Nach 12 Wochen Applikation von 300 mg Dupilumab subkutan konnte im Vergleich zur Placebo-Gruppe eine signifikante Besserung sowohl hinsichtlich der klinischen Symptomatik als auch in der Endoskopie und der Histologie festgestellt werden. Die ösophagelae Distensibilität (> 18 % versus Placebo,  $P < 0,0001$ ) sowie das histologische Grading und Staging unter Anwendung des EoEHSS (Reduktion von 68,3 %,  $P < 0,0001$  versus Placebo) verbesserten sich nach der 12-wöchigen Verabreichung von Dupilumab signifikant. In Woche 10 der Studie war der Straumann Dysphagie Index im Mittel um 3 Punkte reduziert, während der Abfall in der Placebo-Gruppe lediglich im Mittel bei 1,3 lag ( $p = 0,0304$ ). In der zwölften Woche konnte außerdem eine signifikante Reduktion der maximalen intraepithelialen Eosinophilenzahl von 86,8 Eos/hpf im Mittel detektiert werden: Das entspricht einem Abfall von 107,1 %;  $P < 0,0001$  versus Placebo (159).

Darauffolgend wurde eine aus drei Teilen (A – C) bestehende internationale, doppelblinde, randomisiert-kontrollierte Phase-3-Studie mit 321 EoE-PatientInnen durchgeführt. Als Einschlusskriterien wurden unter anderem ein PatientInnenalter von  $\geq 12$  Jahren, ein Gewicht von  $\geq 40$  kg sowie das Nichtansprechen auf eine PPI-Therapie definiert. Zu den Ausschlusskriterien zählte das Vorliegen von ausgeprägten Strikturen, die mit einem Standardgastroskop für Erwachsene nicht passierbar waren, sowie die Notwendigkeit einer endoskopischen Dilatation bei der Screening-Endoskopie. Teil A der Studie verglich die 24-wöchige Applikation von 300 mg Dupilumab wöchentlich mit einem Placebo. Im Teil B der Studie wurde ebenfalls über 24 Wochen hinweg die einmal wöchentliche Applikation von Dupilumab mit der einmaligen Applikation alle 2 Wochen sowie mit Placebo verglichen. Der Teil C entsprach einer aktiven Verlängerung der Studie auf insgesamt 52 Wochen Therapie. Die beiden primären Endpunkte der Studie waren eine histologische Remission ( $\leq 6$  Eos/hpf) und die absolute Veränderung der Häufigkeit und des Schweregrads der Dysphagie gegenüber dem Ausgangswert, gemessen mit dem DSQ (38,160,161).

Im Teil A der eben beschriebenen Studie konnten 60 % der PatientInnen mit der einmal wöchentlichen Verabreichung von Dupilumab eine histologische Remission erreichen im Vergleich zu 5 % mit Placebo ( $P < 0,001$ ). Auch im Teil B der Studie wurden sowohl im Rahmen der einmal wöchentlichen Applikation (59 %) als auch mit der einmaligen Verabreichung von Dupilumab alle 2 Wochen (60 %) ähnliche Remissionsraten wie im Teil A beschrieben. Die beschriebenen Remissionsraten blieben auch im Teil C der Studie aufrechterhalten. Auch im EREFS und im EoEHSS konnte eine deutliche Besserung des endoskopischen sowie des histologischen Befundes sowohl im Rahmen der einmal wöchentlichen als auch mit der einmaligen Applikation alle 2 Wochen beobachtet werden im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Nur hinsichtlich der Dysphagie-Symptomatik wurde ein deutlicher Unterschied zwischen der einmal wöchentlichen Applikation und der einmaligen Applikation von Dupilumab alle 2 Wochen festgestellt: Mit der wöchentlichen Applikation konnte sowohl in Teil A als auch B der Studie ein deutlicher Rückgang der Symptome beobachtet werden im Vergleich zur Placebo-Gruppe, während bei der einmaligen Verabreichung alle 2 Wochen kein Unterschied im Ausmaß der Dysphagie zur Placebo-Gruppe festgestellt werden konnte (38,160,161). Aus diesem Grund wurde die wöchentliche Applikation von 300 mg Dupilumab für PatientInnen ab 12 Jahren mit zumindest 40 kg Körpergewicht von der FDA zugelassen, woraufhin weltweit weitere Zulassungen folgten (38).

Das Biologikum Dupilumab war bereits vor seiner Anwendung in der Therapie der Eosinophilen Ösophagitis in der Therapie anderer atopischer Erkrankungen etabliert und zeigte sich im Allgemeinen relativ gut verträglich (38,162–164). In Studien zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis (EoE) zählen Rötungen (Erytheme) und Beschwerden an der Injektionsstelle zu den am häufigsten berichteten Nebenwirkungen von Dupilumab (38,159–161,165). Im Rahmen der Anwendung zur Therapie anderer atopischer Erkrankungen wurden außerdem Arthralgien als Nebenwirkung von Dupilumab beschrieben (38,162–164). Vor dem Therapiebeginn mit Dupilumab ist nach derzeitigem Wissensstand kein Screening auf HIV, Hepatitis oder Tuberkulose erforderlich, da mit dem Anti-IL-4R $\alpha$ -Wirkmechanismus kein erhöhtes Infektionsrisiko einherzugehen scheint. Darüber hinaus wurde bis dato auch keine Notwendigkeit für ein therapeutisches Drug Monitoring unter Dupilumab-Therapie festgestellt (38).

Nach der Durchführung der oben zitierten dreiteiligen Phase-3-Studie folgten zwei Subgruppenanalysen dieser zentralen Studie, in denen der Effekt einer konkomitanten, hochdosierten PPI-Therapie beziehungsweise einer Vortherapie mit STC auf die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Therapie der EoE mit Dupilumab untersucht wurde. In beiden Fällen konnte keine wesentliche negative Auswirkung auf die Wirksamkeit der Dupilumab-Therapie und somit auf die Remissionsraten detektiert werden (38,166,167).

Auf die Zulassung von Dupilumab zur Therapie der EoE folgte nun auch die Anwendung des Medikaments in PatientInnenpopulationen, die von den Zulassungsstudien ausgeschlossen waren, wie etwa PatientInnen mit schwerer, therapierefraktärer und fibrostenotischer Eosinophiler Ösophagitis mit Notwendigkeit einer endoskopischen Dilatation. In eine diesbezüglich durchgeführte retrospektive Kohortenstudie wurden 46 PatientInnen eingeschlossen, die ähnliche histologische Ansprechraten (~ 60 %) nach 6 Monaten Anwendung von Dupilumab zeigten wie in der genannten Zulassungsstudie. Auch der endoskopische Befund und die Symptomatik verbesserten sich in den meisten Fällen. Interessanterweise konnte unter Dupilumab-Therapie

sogar eine signifikante Erweiterung des Ösophagusdurchmessers (von 13,9 zu 16,0 mm;  $P < 0,001$ ) im Rahmen von Dilatationen in dieser Studie verzeichnet werden (38,168).

#### **2.7.7.2. Cendakimab**

Bei Cendakimab (auch RPC4046 genannt) handelt es sich um einen rekombinanten, humanisierten, monoklonalen Antikörper gegen lösliches Interleukin-13. Erhöhte Mengen an IL-13 im Serum spielen eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der EoE, und das genannte Biologikum verringert somit als Anti-IL-13-Antikörper die Signalübertragung über den IL-13-Rezeptor. 2019 wurde von Hirano et al. eine Phase-2-Studie publiziert, im Rahmen derer die Wirksamkeit und Sicherheit von RPC4046 als Therapieoption bei EoE untersucht wurde. Es handelte sich dabei um eine doppelblinde Multicenter-Studie. Die insgesamt 99 teilnehmenden EoE-PatientInnen wurden 3 verschiedenen Gruppen zugeteilt, davon eine Placebo-Gruppe und 2 Gruppen, denen über einen Zeitraum von 16 Wochen RPC4046 in unterschiedlichen Dosierungen (180 mg und 360 mg) einmal wöchentlich subkutan verabreicht wurde. Der primäre Endpunkt der Studie, eine signifikante Reduktion der mittleren Eosinophilenzahl in den fünf hochauflösenden Gesichtsfeldern mit der zuvor höchsten Entzündungsaktivität, wurde in beiden Verumgruppen erreicht. RPC4046 konnte sowohl eine endoskopische als auch histologische Befund-Verbesserung im Vergleich zum Placebo erzielen und zeigte sich darüber hinaus auch gut verträglich. Der EREFS verzeichnete in der 360 mg-Gruppe eine signifikante Besserung. Der Dysphagie-Score verbesserte sich ebenfalls in dieser Gruppe, in diesem Fall jedoch ohne statistische Signifikanz (38,169).

Darauffolgend wurden die Daten von 66 PatientInnen analysiert, die die zuvor genannte 16-wöchige Studie vollständig absolviert hatten, und in eine offene Langzeit-Folgestudie (Long-Term Extension, LTE) eingeschlossen wurden. Im Rahmen dieser wurden sie weitere 52 Wochen mit 360 mg RPC4046 wöchentlich therapiert. Bei PatientInnen, die zuvor Teil der Placebo-Gruppe gewesen waren, fiel die mittlere Eosinophilenzahl im Ösophagus im Laufe der Studie auf die Höhe der Werte der beiden Verumgruppen ab und blieb bis Woche 52 auf diesem Level. Auch die Ergebnisse der endoskopischen und histologischen Scores unterschieden sich in Woche 12 der Studie nicht mehr wesentlich zwischen den PatientInnengruppen. Die am häufigsten in dieser Studie beobachteten Nebenwirkungen waren Infektionen der oberen Atemwege mit 21 % und Nasopharyngitis mit 14 %. Insgesamt konnte mithilfe dieser Studie gezeigt werden, dass RPC4046 auch im Rahmen einer einjährigen Anwendung im Allgemeinen gut vertragen wurde und es zu einer kontinuierlichen Verbesserung beziehungsweise Aufrechterhaltung der endoskopischen, histologischen und klinischen Parameter hinsichtlich der Krankheitsaktivität der EoE im Vergleich zum Ausgangswert gekommen ist (1,170).

Das Biologikum Cendakimab wird derzeit in einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase-3-Studie hinsichtlich seiner Wirksamkeit und Sicherheit in der Anwendung bei jugendlichen und erwachsenen PatientInnen mit Eosinophiler Ösophagitis untersucht. Die Ergebnisse werden zeigen, ob es sich bei Cendakimab um eine wirksame, sichere und gezielte Behandlungsoption für PatientInnen mit EoE handelt (171).

### 2.7.7.3. Andere Biologika: Omalizumab, Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab, Lirentelimab, QAX576, Infliximab, Vedolizumab

Zahlreiche andere Biologika neben Dupilumab und Cendakimab werden beziehungsweise wurden hinsichtlich eines möglichen Nutzens in der Therapie der Eosinophilen Ösophagitis untersucht (172). Viele davon sind klinisch nicht verfügbar, experimentell oder es liegt keine ausreichende Evidenz für oder gegen eine Empfehlung in der Verwendung bei der Therapie der EoE vor (38).

Die Effektivität dieser Biologika in der Therapie der EoE wurde ebenfalls in doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studien mit Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen untersucht (1,173–176). Die Biologika Omalizumab (Anti-IgE-Antikörper), Mepolizumab (Anti-IL-5-Antikörper) und Reslizumab (ebenfalls ein Anti-IL-5-Antikörper) sind bisher unter anderem für die Therapie von schwerem Asthma bronchiale zugelassen (1). Bei Benralizumab handelt es sich um einen IL-5-Rezeptor-alpha-Antikörper und Lirentelimab ist ein Antikörper gegen den Siglec-8-Rezeptor. Beide führen im Rahmen ihrer Anwendung zu einer nahezu vollständigen Depletion der Eosinophilen. Die Ergebnisse der Studien zu den genannten Biologika fielen vergleichbar aus: Während in den meisten Fällen ausgeprägte histologische Ansprechraten im Vergleich zu Placebo verzeichnet werden konnten, waren die klinischen Ansprechraten im Allgemeinen nicht signifikant höher als in den Placebo-Gruppen. In einigen der Studien konnte auch wenig bis gar keine endoskopische Verbesserung des Befundes detektiert werden (38,173–175,177,178).

Die Ergebnisse dieser Studien werfen nun die Frage auf, welche Mechanismen und Prozesse neben den Eosinophilen im Gewebe noch eine Rolle in der Aufrechterhaltung der Krankheitsaktivität spielen. Aktuell wird in der ACG Clinical Guideline aufgrund des derzeitigen Standes der Forschung weder eine Empfehlung für noch gegen Benralizumab, Lirentelimab, Mepolizumab und Reslizumab in der Therapie der Eosinophilen Ösophagitis ausgesprochen (38).

Omalizumab wird neben seiner Anwendung in der Therapie von Asthma bronchiale auch zur Therapie der chronischen Urtikaria eingesetzt (38). In Anbetracht der allergischen Pathogenese der Eosinophilen Ösophagitis wurde dieser Anti-IgE-Antikörper, wie bereits erwähnt, im Rahmen eines RCTs als mögliche Therapieform der EoE untersucht. Während die IgE-Werte im Serum wie zu erwarten unter der Therapie zwar sanken, bewirkte dies jedoch keinen Unterschied im Ansprechen zwischen der Omalizumab- und der Placebo-Gruppe. Somit konnte im Rahmen der Studie zwar keine neue Therapiemöglichkeit für die EoE identifiziert werden, jedoch bestätigte diese indirekt, dass in der Pathogenese der EoE nicht IgE sondern IgG4 eine entscheidende Rolle spielt (38,176). In der ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Eosinophilic Esophagitis wird aus diesem Grund empfohlen, Omalizumab nicht in der Therapie der EoE zu verwenden (38).

In einer weiteren doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie bei Erwachsenen mit EoE wurde das Biologikum QAX576 untersucht. Auch dieser intravenös zu verabreichende Anti-IL-13-Antikörper bewirkte kein klinisches Ansprechen bei den EoE-PatientInnen, obwohl die Anzahl an intraepithelialen Eosinophilen im Ösophagus signifikant reduziert werden konnte (1,179).

Weitere Biologika, die hinsichtlich ihrer Effektivität in der Therapie der EoE im Rahmen von Fallserien beziehungsweise Fallberichten untersucht wurden, sind Infliximab und Vedolizumab (180–182). Nach 6 Wochen Therapie mit dem Anti-TNF $\alpha$ -Antikörper Infliximab in Standarddosierung (intravenöse Applikation in Woche 0 und 2) konnte im Rahmen einer Fallserie mit 3 EoE-PatientInnen beispielsweise weder ein histologisches noch ein klinisches Ansprechen erreicht werden (38,180). Beide der genannten Substanzen sollten derzeit gemäß der aktuellen ACG Clinical Guideline nicht außerhalb von Studien klinische Anwendung in der Therapie der Eosinophilen Ösophagitis finden (38).

### **2.7.8. Immunmodulatoren und Antiallergika („small molecules“)**

Die Anwendung von Immunmodulatoren und Antiallergika zur Therapie der Eosinophilen Ösophagitis beruht auf der Hemmung spezifischer Komponenten des bei EoE vorliegenden gemischten entzündlichen Zellinfiltrates, das unter anderem aus Eosinophilen, T-Zellen, Basophilen und Mastzellen besteht (38,183).

Das Antiallergikum Montelukast, bei dem es sich um einen Leukotrien-Rezeptor-Antagonist handelt, ist jenes „small molecule“, für das die meisten Daten hinsichtlich seines Einsatzes in der Therapie der Eosinophilen Ösophagitis existieren. Im Rahmen der EoE können erhöhte Werte an Leukotrienen detektiert werden, Leukotriene spielen aber auch unter anderem eine Rolle in der Pathogenese von Asthma bronchiale und der allergischen Rhinitis (38).

Um eine Langzeittherapie mit Corticosteroiden zu vermeiden, wurde der Einsatz von Montelukast zur symptomatischen Therapie der EoE bei 8 erwachsenen PatientInnen untersucht. Mit zum Teil hohen Dosierungen (10 – 100 mg täglich) gaben 6 der 8 PatientInnen eine subjektive Besserung der Symptomatik an. Die Untersuchung lief über einen medianen Zeitraum von 14 Monaten (1,184). In einer pädiatrischen Fallserie mit 8 von EoE betroffenen Kindern wurde bei einer Therapie mit 4 – 10 mg Montelukast täglich bei 3 Kindern ein symptomatisches Ansprechen erreicht. Ein histologisches Ansprechen auf Montelukast konnte in dieser Studie nicht nachgewiesen werden (1,185). 2011 wurde eine Fallserie mit 11 erwachsenen EoE-PatientInnen publiziert, im Rahmen derer untersucht wurde, ob Montelukast als steroidsparende Therapie in Frage kommen würde, indem seine Wirksamkeit bei der Aufrechterhaltung einer klinischen und histopathologischen Remission nach topischer Kortikosteroidtherapie beurteilt wurde. Die Verabreichung einer Standarddosis von 10 mg Montelukast täglich konnte die steroidinduzierte Remission nicht erhalten, woraufhin bei allen teilnehmenden PatientInnen nach 3 Monaten sowohl ein klinisches als auch histologisches Rezidiv vorlag (1,186).

Es wurde auch eine einzige doppelblinde, randomisiert-kontrollierte Studie hinsichtlich des Einsatzes von Montelukast in der Therapie der EoE durchgeführt. In dieser 2017 publizierten, prospektiven Studie wurde untersucht, ob eine mittels topischer Steroidtherapie induzierte symptomatische Remission bei EoE durch die Einnahme von Montelukast erhalten werden kann. Alle teilnehmenden PatientInnen wurden zuvor für zumindest 6 Wochen und bis zum Abklingen der EoE-Symptomatik mit STC behandelt, die anschließend abgesetzt wurden. Anschließend wurden sie in zwei Gruppen randomisiert, eine Placebo-Gruppe und eine Gruppe, die 20 mg Montelukast täglich für insgesamt 26 Wochen erhielt. Während dieses Zeitraumes wurden die PatientInnen regelmäßig telefonisch hinsichtlich einer möglichen Dysphagie-Symptomatik befragt. Es wurden im Rahmen dieser Studie keine Nebenwirkungen der Therapie beschrieben und 40 %



der TeilnehmerInnen konnten die Remission in dem Zeitraum der Studie erhalten, die symptomatischen Ansprechraten in der Placebo-Gruppe und der Montelukast-Gruppe unterschieden sich jedoch nicht signifikant (38,187).

Mastzellen spielen, wie bereits erwähnt, ebenfalls eine Rolle in der Pathogenese der EoE (188). Die Anwendung des Mastzellinhibitors Cromolyn (Cromoglycinsäure) konnte in einer diesbezüglich durchgeführten kleinen, randomisierten Studie jedoch keine signifikante Reduktion der Eosinophilen im Ösophagus oder der EoE-bedingten Symptome im Vergleich zu Placebo bewirken (1,189). Auch in einer weiteren Publikation konnte weder ein klinisches noch ein histologisches Ansprechen bei 14 Kindern mit EoE erreicht werden mittels vierwöchiger Therapie mit Cromoglycinsäure (38,117).

Bei CRTH<sub>2</sub> handelt es sich um einen Prostaglandinrezeptor, der von TH<sub>2</sub>-Zellen und anderen inflammatorischen Zellen wie Eosinophilen und Basophilen exprimiert wird und somit eine Rolle in der Pathogenese der EoE spielt. 2013 wurde eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie mit 26 Erwachsenen mit aktiver, steroidabhängiger oder steroidrefraktärer EoE publiziert, in der die Wirksamkeit und Sicherheit des selektiven CRTH<sub>2</sub>-Antagonists OC000459 überprüft wurde. Den teilnehmenden PatientInnen wurde zweimal täglich entweder 100 mg OC000459 oder Placebo verabreicht. Der primäre Endpunkt der Studie war eine Reduktion der eosinophilen Infiltration und die Krankheitsaktivität wurde im Rahmen der Studie klinisch, endoskopisch, histologisch sowie über die Bestimmung von Biomarkern eingeschätzt. Nach der achtwöchigen Therapie konnte im Vergleich zur Placebogruppe sowohl eine signifikante klinische als auch histologische Verbesserung verzeichnet werden bei gleichzeitig guter Verträglichkeit (190), eine histologische Remission konnte jedoch nicht erreicht werden (1).

Die Immunmodulatoren Azathioprin und 6-Mercaptopurin wurden hinsichtlich ihrer Wirksamkeit in der Remissionsinduktion und -erhaltung bei steroidabhängiger Eosinophiler Ösophagitis (wobei einer der 3 teilnehmenden PatientInnen eine eosinophile Gastroenteritis mit ösophagealer Beteiligung aufwies) im Rahmen einer kleinen Fallserie untersucht. Initial wurden die drei PatientInnen mit 2,0 bis 2,5 mg/kg Körpergewicht Azathioprin peroral täglich therapiert. Bei einer Patientin musste die Medikation jedoch auf 6-Mercaptopurin gewechselt werden, da sie während der Azathioprin-Therapie unter Übelkeit litt. Sowohl die Induktion als auch die Erhaltung einer langzeitigen, steroidfreien klinisch-histologischen Remission war mittels diesem Therapieregime bei allen 3 PatientInnen erfolgreich, wobei die Follow-up-Periode zwischen 3 und 8 Jahren variierte (191).

Es wurden beziehungsweise werden auch noch weitere Wirkstoffe hinsichtlich eines möglichen Einsatzes im Rahmen der EoE-Therapie untersucht, wie etwa Etrasimod, IRL201104, oder auch Losartan. Für diese Wirkstoffe wurde in der aktuellen ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Eosinophilic Esophagitis jedoch noch keine Empfehlung ausgesprochen, da sich die Datenlage noch als unzureichend erweist (38).

## 2.8. Komplikationen und assoziierte Erkrankungen

Zu den möglichen Komplikationen bei Eosinophiler Ösophagitis zählen Nahrungsbolusimpaktionen, die Bildung von ösophagealen Strikturen, Malnutrition und Perforation des Ösophagus. Die Eosinophile Ösophagitis ist nach derzeitigem Wissensstand

jedoch nicht als Präkanzerose zu werten (192). Zu den mit der EoE assoziierten Erkrankungen zählen neben den bereits erwähnten atopischen Komorbiditäten (13) unter anderem die Zöliakie (193), der Morbus Crohn (194) sowie Kollagenosen (195). In einer retrospektiven Studie konnte außerdem eine erhöhte Prävalenz an psychiatrischen Komorbiditäten in einer großen Kohorte von erwachsenen EoE-PatientInnen festgestellt werden (1,196).

## 2.9. Verlauf und Prognose

Bei ausbleibender Therapie führt eine Eosinophile Ösophagitis in der Regel aufgrund der chronisch persistierenden Inflammation zu einem Umbau der Speiseröhre mit der Ausbildung von Strikturen sowie konsekutiven Funktionsstörungen des Ösophagus (1). 2013 wurde diesbezüglich eine retrospektive Studie durchgeführt, die im Rahmen der Untersuchung der Daten von 200 EoE-PatientInnen zeigte, dass die Rate an ösophagealen Strikturen bei der Erstendoskopie mit zunehmender Latenz der Diagnosestellung anstieg. Im Durchschnitt lag die Latenz bei der Diagnostikstellung der EoE in dieser Studie bei 6 Jahren. Bei PatientInnen mit einer Latenzzeit von 0 – 2 Jahren lag die Prävalenz an ösophagealen Strikturen bei 17,2 %, während sie bei einer Latenzzeit von > 20 Jahren bis zur Diagnosestellung auf 70,8 % anstieg,  $P < 0,001$ . Daraus wurde geschlossen, dass die Prävalenz von Ösophagusstrikturen mit der behandlungsfreien Erkrankungsdauer korrelierte und folglich die Latenzzeit im Rahmen der Diagnosestellung möglichst geringgehalten werden sollte (67).

In einer niederländischen Kohortenstudie mit 721 EoE-PatientInnen (117 davon pädiatrisch) wurde ein deutlicher Unterschied zwischen erwachsenen und pädiatrischen PatientInnen in der Rate an endoskopisch sichtbaren Fibrosezeichen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung festgestellt: Bei den Erwachsenen war die Rate mit 76 % signifikant höher als bei den Kindern mit 39 %,  $P < 0,001$ . Aus den Ergebnissen der Studie wurde geschlossen, dass es im natürlichen Verlauf der EoE zu einer Progression vom inflammatorischen zum fibrostenotischen Phänotyp der Erkrankung kommen kann und das Risiko für das Auftreten von Strikturen mit jedem weiteren Jahr an diagnostischer Latenz um 9 % steigt (68).

Mit zunehmender Erkrankungsdauer steigt aber nicht nur die Wahrscheinlichkeit für Strikturen. Gemäß den Ergebnissen einer manometrischen Studie mit 31 erwachsenen EoE-PatientInnen kommt es auch zu einer signifikanten Zunahme an Motilitätsstörungen des Ösophagus mit Zunahme der EoE-Erkrankungsdauer: Die Prävalenz von Motilitätsstörungen stieg von 36 % bei einer Erkrankungsdauer von 0 – 5 Jahren auf 83 % bei einer Erkrankungsdauer von  $\geq 16$  Jahren an,  $P < 0,05$  (197).

Nach derzeitigem Wissensstand schränkt die Eosinophile Ösophagitis die Lebenserwartung von Betroffenen nicht ein (198). Die Erkrankung wirkt sich jedoch aufgrund ihres chronischen Verlaufs, der häufigen Notwendigkeit endoskopisch-histologischer sowie klinischer Verlaufskontrollen und nicht zuletzt aufgrund der eingeschränkten therapeutischen Optionen negativ auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität aus. Diese wird auch als „health-related quality of life“ bezeichnet, beziehungsweise abgekürzt „HRQoL“ (1,199,200). Auch wenn die Datenlage in dieser Hinsicht als unzureichend zu werten ist, scheinen die derzeitig verfügbaren Therapiemöglichkeiten jedoch eine Verbesserung der HRQoL bewirken zu können (1,201).

## EXPERIMENTELLER TEIL

### 3. Methodik

Für diese Studie liegt ein positives Votum der Ethikkommission der Johannes Kepler Universität Linz vor.

#### 3.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Für die retrospektive Datenerhebung wurden all jene PatientInnen, die im Zeitraum von 01.01.2016 bis 01.10.2024 aufgrund der Diagnose „Eosinophile Ösophagitis“ im Ordensklinikum Linz in Behandlung waren, im Krankenhausinformationssystem gesucht und deren elektronische Patientenakte analysiert.

#### 3.2. Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte durch eine retrospektive Analyse der elektronischen Patientenakte, der histologischen Befunde, der Befunde der Endoskopie sowie der Arztbriefe aus stationären und ambulanten Krankenhausaufenthalten. Ebenfalls miteinbezogen wurden auswärtig erhobene, mitgebrachte Befunde sowie PatientInnen, die aufgrund einer neuerlichen Schubtherapie im Ordensklinikum in Behandlung waren bei früher auswärts gestellter Diagnose ohne rezente Endoskopie mit Biopsie. Auch PatientInnen mit der Diagnose „Eosinophile Ösophagitis“ ohne Therapiebeginn (Therapie wurde von PatientInnen abgelehnt) und PatientInnen mit Diagnose und Therapiebeginn aber ohne Follow-up wurden in der Studie berücksichtigt. Insgesamt konnten 49 PatientInnen mit der Diagnose „Eosinophile Ösophagitis“ identifiziert werden, die im genannten Zeitraum im Ordensklinikum Linz in Behandlung waren.

Zum Thema „Eosinophile Ösophagitis“ werden am Ordensklinikum Linz zwei gesonderte Masterarbeiten erstellt, welche Daten desselben Patientenkollektivs verwenden. Die Masterarbeiten widmen sich hierbei jedoch einem jeweils eigenen Schwerpunkt und behandeln unterschiedliche Haupt- und Nebenzielgrößen. Die Schwerpunkte sind zum einen „Endoskopie und Therapie“, zum anderen „Ätiologie, Komorbiditäten, Symptomatik und Krankheitsverlauf“.

Die vorliegende Masterarbeit behandelt den Schwerpunkt „Endoskopie und Therapie“. Die erhobenen Merkmale, die in beiden Masterarbeiten verwendet werden, umfassen: ID, Geschlecht, Geburtsdatum, Datum der Diagnosestellung, Alter bei Diagnosestellung und Nachbeobachtungszeit. Die restlichen Parameter werden nur für die vorliegende Masterarbeit verwendet:

- ID [1 bis Anzahl der PatientInnen]
- Geschlecht [m/w]
- Geburtsdatum [TT.MM.JJJJ]
- Datum Diagnosestellung [TT.MM.JJJJ]
- Alter bei Diagnosestellung [Jahre]
- Endoskopie bei Erstdiagnose: Striktur/Stenose [ja/nein]
- Anzahl der Eosinophilen pro hochauflösendes Gesichtsfeld (Eos/hpf) bei Erstdiagnose proximal [Eosinophilenzahl proximal] und distal [Eosinophilenzahl distal] im Ösophagus

- Induktion einer Remission (< 5 Eos/hpf) nach 8 – 12 Wochen mit der initialen Therapieoption [ja/nein]
- Endoskopie nach erfolgter Induktionstherapie: Strikturen/Stenosen [ja/nein]
- Anzahl der Eosinophilen pro hochauflösendes Gesichtsfeld (Eos/hpf) nach erfolgter Induktionstherapie proximal [Eosinophilenzahl proximal] und distal [Eosinophilenzahl distal] im Ösophagus
- 1. Therapie [PPI, off-label STC (swallowed topical corticosteroids), Jorveza®, 1-FED, 2-FED, 3-FED, 4-FED, 5-FED, 6-FED, Dupilumab, Studienmedikament, keine Therapie]
  - Dauer der 1. Therapie [in Monaten]
  - Grund für Wechsel [aktive EoE (nicht Ansprechen), Remission, Nebenwirkung, Patientenpräferenz, Schwangerschaft]
  - Eosinophilenzahl pro hochauflösendes Gesichtsfeld (Eos/hpf) proximal [Eosinophilenzahl proximal] und distal [Eosinophilenzahl distal] im Ösophagus
  - Effekt subjektiv [geheilt/gebessert/gleichbleibend/verschlechtert/massiv verschlechtert]
- 2. Therapie [PPI, off-label STC (swallowed topical corticosteroids), Jorveza®, 1-FED, 2-FED, 3-FED, 4-FED, 5-FED, 6-FED, Dupilumab, Studienmedikament, keine Therapie]
  - Dauer der 2. Therapie [in Monaten]
  - Grund für Wechsel [aktive EoE (nicht Ansprechen), Remission, Nebenwirkung, Patientenpräferenz, Schwangerschaft]
  - Eosinophilenzahl pro hochauflösendes Gesichtsfeld (Eos/hpf) proximal [Eosinophilenzahl proximal] und distal [Eosinophilenzahl distal] im Ösophagus
  - Effekt subjektiv [geheilt/gebessert/gleichbleibend/verschlechtert/massiv verschlechtert]
- 3. Therapie [PPI, off-label STC (swallowed topical corticosteroids), Jorveza®, 1-FED, 2-FED, 3-FED, 4-FED, 5-FED, 6-FED, Dupilumab, Studienmedikament, keine Therapie]
  - Dauer der 3. Therapie [in Monaten]
  - Grund für Wechsel [aktive EoE (nicht Ansprechen), Remission, Nebenwirkung, Patientenpräferenz, Schwangerschaft]
  - Eosinophilenzahl pro hochauflösendes Gesichtsfeld (Eos/hpf) proximal [Eosinophilenzahl proximal] und distal [Eosinophilenzahl distal] im Ösophagus
  - Effekt subjektiv [geheilt/gebessert/gleichbleibend/verschlechtert/massiv verschlechtert]
- 4. Therapie [PPI, off-label STC (swallowed topical corticosteroids), Jorveza®, 1-FED, 2-FED, 3-FED, 4-FED, 5-FED, 6-FED, Dupilumab, Studienmedikament, keine Therapie]
  - Dauer der 4. Therapie [in Monaten]
  - Grund für Wechsel [aktive EoE (nicht Ansprechen), Remission, Nebenwirkung, Patientenpräferenz, Schwangerschaft]
  - Eosinophilenzahl pro hochauflösendes Gesichtsfeld (Eos/hpf) proximal [Eosinophilenzahl proximal] und distal [Eosinophilenzahl distal] im Ösophagus
  - Effekt subjektiv [geheilt/gebessert/gleichbleibend/verschlechtert/massiv verschlechtert]
- 5. Therapie [PPI, off-label STC (swallowed topical corticosteroids), Jorveza®, 1-FED, 2-FED, 3-FED, 4-FED, 5-FED, 6-FED, Dupilumab, Studienmedikament, keine Therapie]
  - Dauer der 5. Therapie [in Monaten]
  - Grund für Wechsel [aktive EoE (nicht Ansprechen), Remission, Nebenwirkung, Patientenpräferenz, Schwangerschaft]
  - Eosinophilenzahl pro hochauflösendes Gesichtsfeld (Eos/hpf) proximal [Eosinophilenzahl proximal] und distal [Eosinophilenzahl distal] im Ösophagus
  - Effekt subjektiv [geheilt/gebessert/gleichbleibend/verschlechtert/massiv verschlechtert]

- 6. Therapie [PPI, off-label STC (swallowed topical corticosteroids), Jorveza®, 1-FED, 2-FED, 3-FED, 4-FED, 5-FED, 6-FED, Dupilumab, Studienmedikament, keine Therapie]
  - Dauer der 6. Therapie [in Monaten]
  - Grund für Wechsel [aktive EoE (nicht Ansprechen), Remission, Nebenwirkung, Patientenpräferenz, Schwangerschaft]
  - Eosinophilenzahl pro hochauflösendes Gesichtsfeld (Eos/hpf) proximal [Eosinophilenzahl proximal] und distal [Eosinophilenzahl distal] im Ösophagus
  - Effekt subjektiv [geheilt/gebessert/gleichbleibend/verschlechtert/massiv verschlechtert]
- Wenn Jorveza® (Budesonid) angewendet wurde: Remission erreicht [ja/nein], wenn ja:
  - Vor der Therapie höhere Eosinophilenzahl pro hochauflösendes Gesichtsfeld (Eos/hpf) proximal [ja/nein]
  - Tagesdosis in Milligramm (mg) in der Induktionstherapie [Tagesdosis in mg]
  - Tagesdosis in Milligramm (mg) in der Erhaltungstherapie [Tagesdosis in mg]
- Wenn ein Protonenpumpeninhibitor (PPI) angewendet wurde: Remission erreicht [ja/nein], wenn ja
  - Vor der Therapie höhere Eosinophilenzahl pro hochauflösendes Gesichtsfeld (Eos/hpf) distal [ja/nein]
  - Tagesdosis in Milligramm (mg) in der Induktionstherapie [Tagesdosis in mg]
  - Tagesdosis in Milligramm (mg) in der Erhaltungstherapie [Tagesdosis in mg]
- Wenn Dupixent® (Dupilumab) angewendet wurde: Remission mit Dupixent® (Dupilumab) 300 mg einmal wöchentlich subkutan erreicht [ja/nein]
- Remission mit Eliminationsdiät erreicht [ja/nein]
- Therapieauslassversuch [ja/nein], wenn ja
  - Rezidiv nach Absetzen der Therapie [ja/nein]
- Notwendigkeit einer endoskopischen Dilatation des Ösophagus nach Therapiebeginn [ja/nein]
- Nachbeobachtungszeit [Monate]

### 3.3. Statistische Auswertung

Die Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit der Anwendung von deskriptiver Statistik. Kategorische Daten wurden in relativen und absoluten Häufigkeiten angegeben. Für numerische Daten wurden Minimum, Maximum, Modalwert, Median, Mittelwert und Standardabweichung sowie Quartile berechnet. Zur besseren Visualisierung der Daten wurden Grafiken wie etwa Balken- und Säulendiagramme, Kreisdiagramme und Box Plots erstellt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Epidemiologie

#### 4.1.1. Geburtsjahre der PatientInnen

Die Geburtsjahre der im Rahmen dieser Masterarbeit analysierten 49 PatientInnen befanden sich im Zeitraum von 1947 bis 2001. Das durchschnittliche Geburtsjahr der PatientInnen war das Jahr 1981.

Bei getrennter Betrachtung der männlichen und weiblichen PatientInnenpopulation lagen die Geburtsjahre der Patienten zwischen 1956 und 1997, und jene der Patientinnen zwischen 1947

und 2001. Im Durchschnitt war das Geburtsjahr der analysierten Männer das Jahr 1983, während die analysierten Frauen durchschnittlich 1976 geboren wurden.

#### 4.1.2. Diagnosejahre der PatientInnen

Die im Rahmen dieser Masterarbeit analysierten PatientInnen erhielten in den Jahren 2013 bis 2024 die Diagnose „Eosinophile Ösophagitis“. An dieser Stelle muss jedoch angemerkt werden, dass nicht bei allen der eingeschlossenen PatientInnen das Diagnosedatum beziehungsweise überhaupt das Diagnosejahr erhoben werden konnte: In manchen Fällen war dies den PatientInnen bei der Erstvorstellung im Ordensklinikum nach zuvor erfolgter auswärtiger Diagnosestellung nicht mehr erinnerlich, in anderen Fällen fehlte diesbezüglich jegliche Dokumentation. Bei 45 der 49 eingeschlossenen PatientInnen konnte das Diagnosejahr jedoch erhoben werden. Durchschnittlich wurden die analysierten EoE-PatientInnen im Jahr 2021 diagnostiziert.

Betrachtet man in der Analyse wiederum die männliche und weibliche PatientInnenpopulation getrennt voneinander, so wurden die Patienten im Zeitraum von 2013 bis 2024 mit EoE diagnostiziert, während die Patientinnen im Zeitraum von 2017 bis 2023 diagnostiziert wurden. Durchschnittlich erfolgte die Diagnosestellung bei den Patienten im Jahr 2022 und bei den Patientinnen im Jahr 2020. Am häufigsten wurde die Diagnose „Eosinophile Ösophagitis“ im untersuchten PatientInnenkollektiv im Jahr 2022 gestellt.

**Diagnosejahre**

Diagnosejahr	Anzahl der EoE-Diagnosen
2013	1
2014	0
2015	0
2016	1
2017	1
2018	0
2019	5
2020	7
2021	8
2022	9
2023	7
2024	6

Tabelle 1: Anzahl der neuen EoE-Diagnosen pro Jahr

#### 4.1.3. Alter bei Diagnosestellung

Die Altersspanne bei Diagnosestellung lag bei den analysierten PatientInnen zwischen 20 und 74 Jahren. Im Durchschnitt waren die PatientInnen 40 Jahre alt zum Zeitpunkt der Diagnose. An dieser Stelle muss jedoch angemerkt werden, dass lediglich bei 45 der 49 eingeschlossenen

PatientInnen das Alter bei Diagnosestellung erhoben werden konnte, da der Diagnosezeitpunkt bei 4 PatientInnen nicht bekannt beziehungsweise nicht dokumentiert war.

Der jüngste eingeschlossene Patient war bei Diagnosestellung 20 Jahre alt und die jüngste Patientin 21 Jahre. Der älteste Patient war 66 Jahre alt und die älteste Patientin des Kollektivs war 74 Jahre alt. Die Patienten waren somit durchschnittlich 37 Jahre alt bei Diagnosestellung und die Patientinnen 44 Jahre.

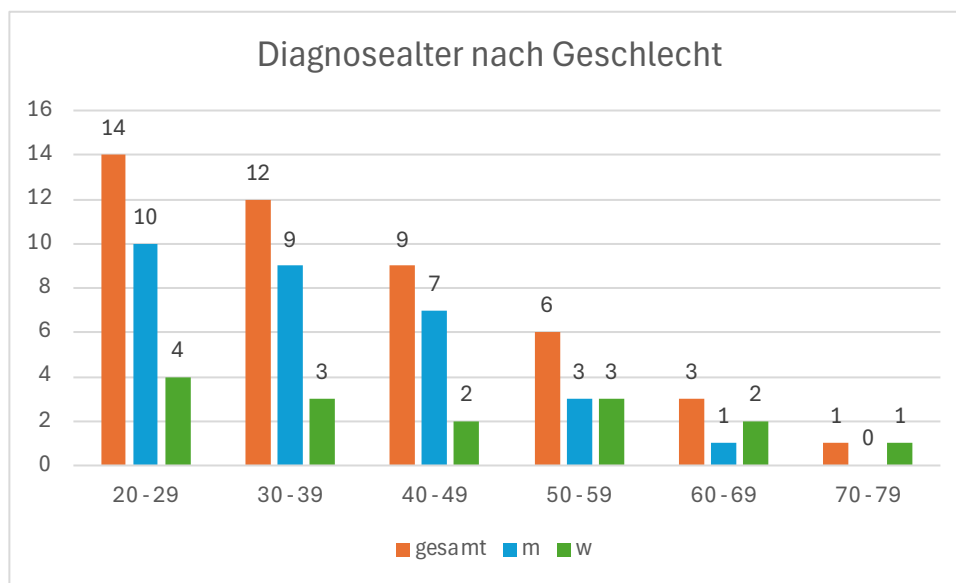


Abbildung 1: Diagnosealter nach Geschlecht

#### 4.1.4. Geschlechterverteilung

Die 49 analysierten PatientInnen teilten sich hinsichtlich ihres biologischen Geschlechts in 34 Patienten und 15 PatientInnen auf.

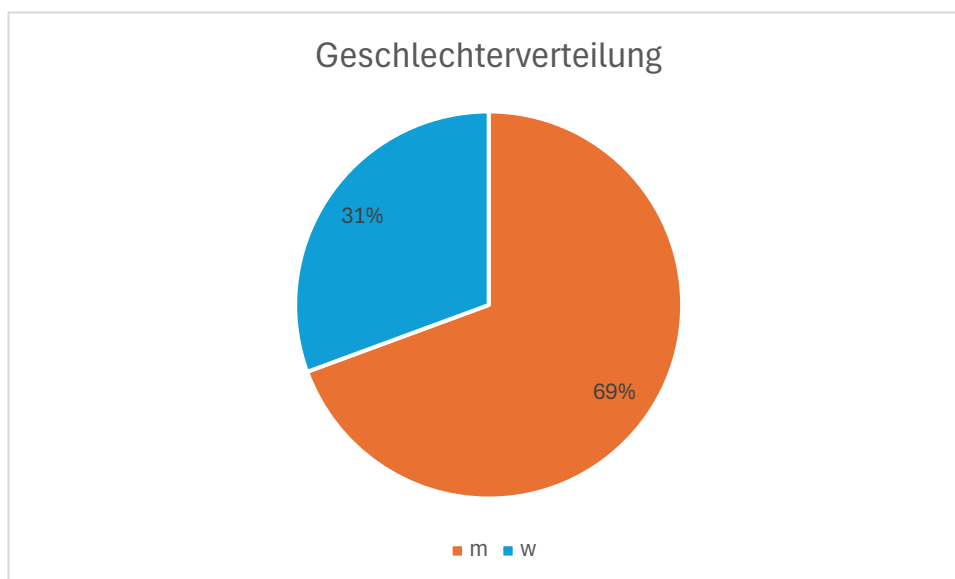


Abbildung 2: Geschlechterverteilung

## 4.2. Endoskopie

### 4.2.1. Vorliegen von Strikturen/Stenosen bei Erstdiagnose

Im Rahmen der Endoskopie bei der Erstdiagnose der Eosinophilen Ösophagitis konnte bei den 49 analysierten PatientInnen in 8 Fällen Strikturen beziehungsweise Stenosen detektiert werden. 29 PatientInnen wiesen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose keine Strikturen/Stenosen auf. Bei 12 der 49 PatientInnen konnte im Rahmen der Datenerhebung nicht eruiert werden, ob zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Strikturen/Stenosen vorliegend waren.

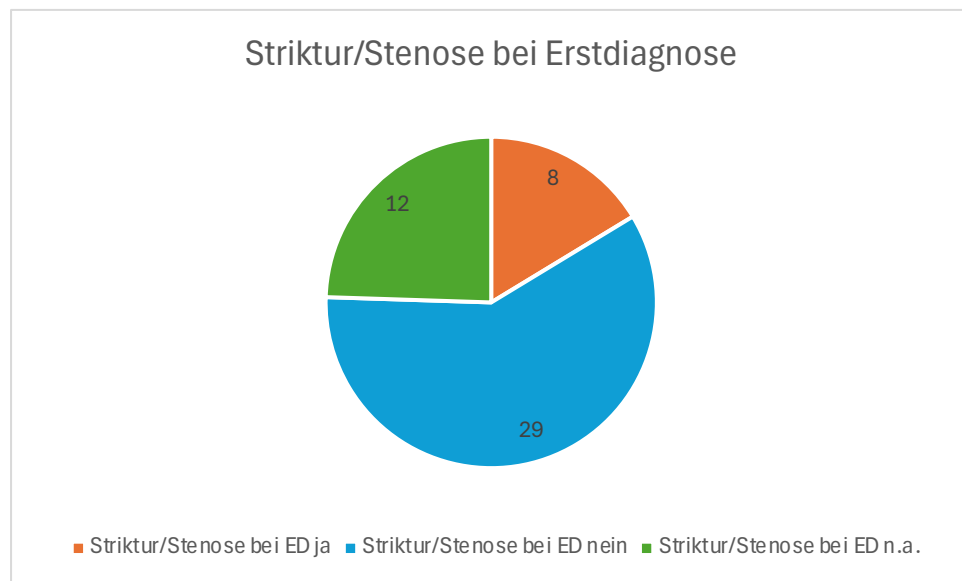


Abbildung 3: Striktur/Stenose bei Erstdiagnose

Bei getrennter Betrachtung der männlichen und weiblichen PatientInnenpopulation waren bei den Patienten in 6 Fällen initial Strikturen/Stenosen vorhanden und bei den Patientinnen in 2 Fällen. 17 Patienten und 12 Patientinnen wiesen keine derartigen Veränderungen in der Endoskopie bei Erstdiagnose auf und bei 11 Patienten und 1 Patientin wurden diesbezüglich keine Angaben im Krankenhausinformationssystem gefunden.



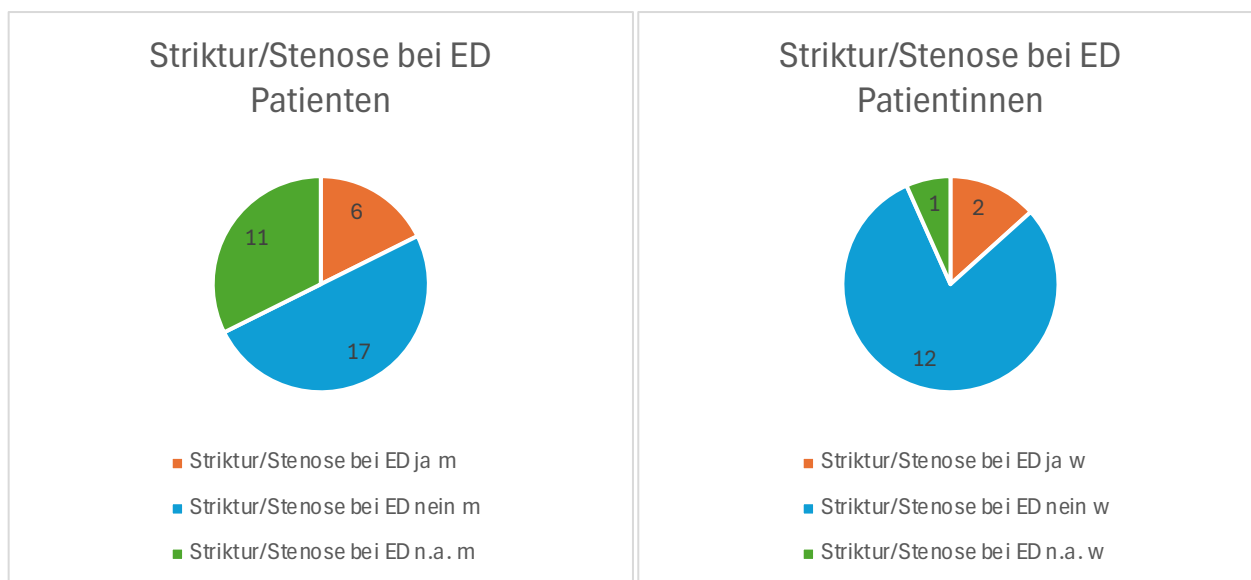


Abbildung 4: Vergleich Striktur/Stenose bei Erstdiagnose Patienten und Patientinnen

#### 4.2.2. Anzahl der Eosinophilen pro hochauflösendes Gesichtsfeld (Eos/hpf) vor Induktionstherapie proximal und distal im Ösophagus

In vielen Fällen wurde die initiale Endoskopie, im Rahmen derer die Diagnose EoE gestellt wurde, in der Niederlassung beziehungsweise in einem anderen Krankenhaus durchgeführt und der entsprechende Befund war folglich nicht im Krankenhausinformationssystem vorliegend. Aber auch wenn die Endoskopie im Ordensklinikum durchgeführt wurde, wurde in manchen Fällen keine exakte Anzahl inklusive der Lokalisation der Eosinophilen angegeben, sondern Phrasen wie beispielsweise „zahlreiche Eos“ oder „vermehrt Eos passend zu einer EoE“ vermerkt. Im Rahmen der Auswertung konnten derartige Daten nicht in dieser Form verwendet werden und wurden mit „n.a.“ klassifiziert. Geschätzte Eosinophilenzahlen mit der Angabe von „>“ und „<“ sowie der Angabe von Zahlenbereichen wurden in dafür geeigneten Diagrammen in 4.2.2.1. und 4.2.2.2. berücksichtigt.

Die höchste Eosinophilenzahl vor Induktionstherapie lag proximal bei 41 und distal bei 69. Sowohl proximal als auch distal war der Minimalwert 0 Eosinophile vor Induktionstherapie. Die durchschnittliche Eosinophilenzahl lag proximal bei 15 und distal bei 19. Die Standardabweichung betrug proximal 13 und distal 21 Eos/hpf. Der Median lag sowohl proximal als auch distal vor der Induktionstherapie bei 15 Eos/hpf. Die Quartile 1 und 3 lagen proximal bei 2 und 20 Eos/hpf und distal bei 0 und 30 Eos/hpf. Der am häufigsten dokumentierte Wert hinsichtlich der Anzahl an Eosinophilen lag proximal im Ösophagus vor Induktionstherapie bei 15 Eos/hpf und distal bei 0 Eos/hpf.

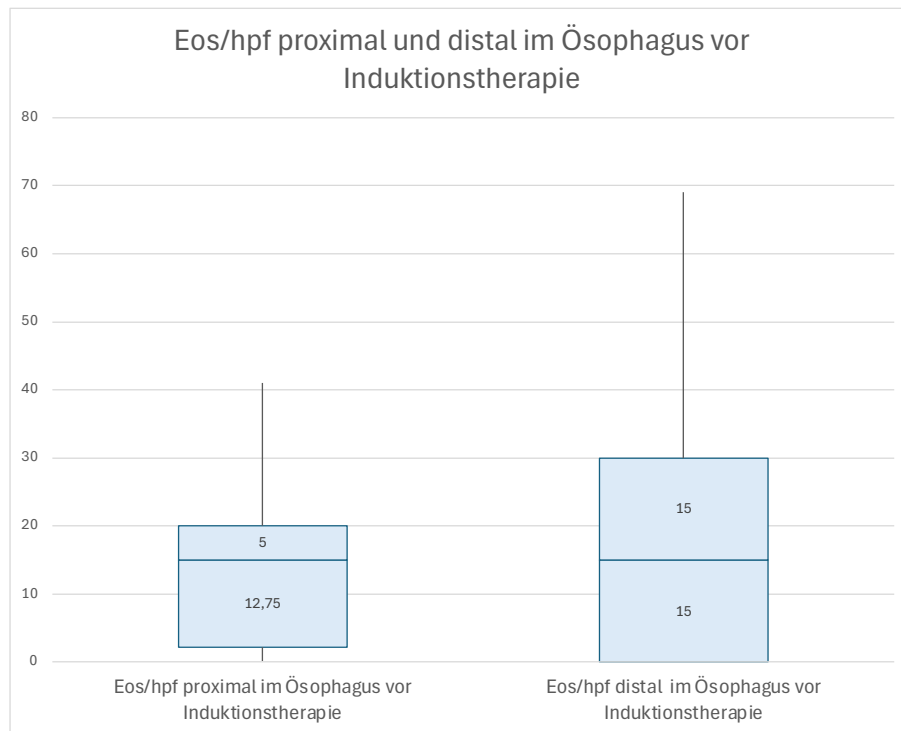


Abbildung 5: Vergleich Eos/hpf proximal und distal im Ösophagus vor Induktionstherapie

#### 4.2.2.1. Anzahl der Eosinophilen pro hochauflösendes Gesichtsfeld (Eos/hpf) vor Induktionstherapie proximal im Ösophagus

Vor der initialen Induktionstherapie konnten bei den analysierten PatientInnen in 9 Fällen 15 oder mehr Eosinophile pro hochauflösendes Gesichtsfeld proximal im Ösophagus detektiert werden und in 5 Fällen weniger als 15 Eos/hpf. Bei 35 PatientInnen konnten in dieser Hinsicht keine im Rahmen der Analyse verwertbaren Daten erhoben werden.

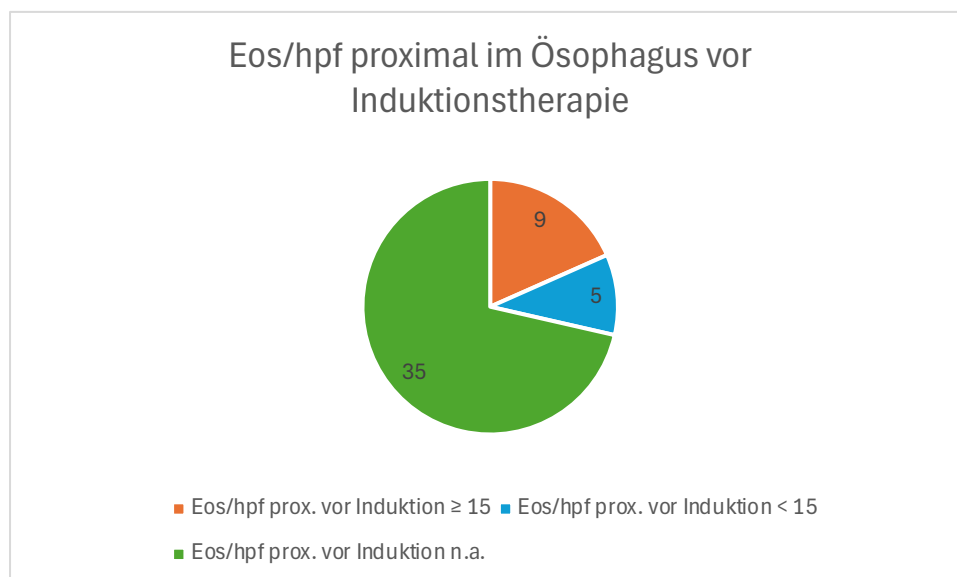


Abbildung 6: Eos/hpf proximal im Ösophagus vor Induktionstherapie

Werden Männer und Frauen separat analysiert, so konnten bei den Patienten in 7 Fällen und bei den Patientinnen in 2 Fällen 15 oder mehr Eosinophile pro hochauflösendes Gesichtsfeld proximal im Ösophagus vorgefunden werden. Weniger als 15 Eos/hpf im proximalen Ösophagus wurden bei den Patienten in 3 Fällen und bei den Patientinnen in 2 Fällen festgestellt. Bei 24 Männern und 11 Frauen wurden diesbezüglich keine statistisch verwertbaren Angaben gefunden.

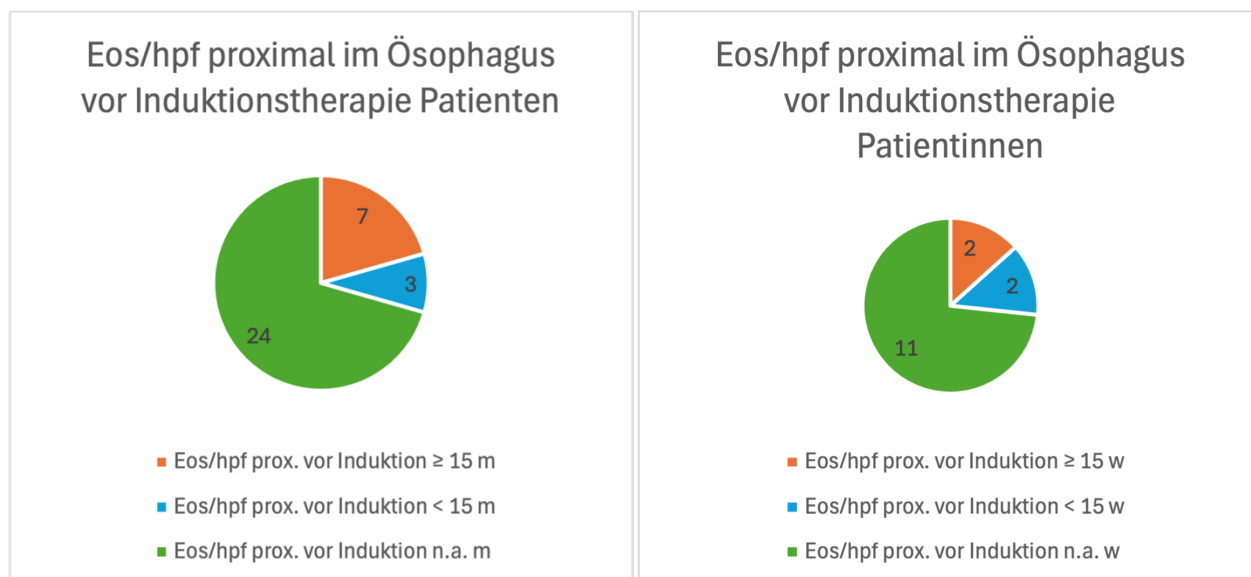


Abbildung 7: Vergleich Eos/hpf proximal im Ösophagus vor Induktionstherapie Patienten und Patientinnen

#### 4.2.2.2. Anzahl der Eosinophilen pro hochauflösendes Gesichtsfeld (Eos/hpf) vor Induktionstherapie distal im Ösophagus

Vor der initialen Induktionstherapie konnten bei der analysierten PatientInnenpopulation in 9 Fällen 15 oder mehr Eosinophile pro hochauflösendes Gesichtsfeld distal im Ösophagus vorgefunden werden und in 4 Fällen weniger als 15 Eos/hpf. Bei 36 PatientInnen konnten diesbezüglich keine im Rahmen der Analyse verwertbaren Daten erhoben werden.

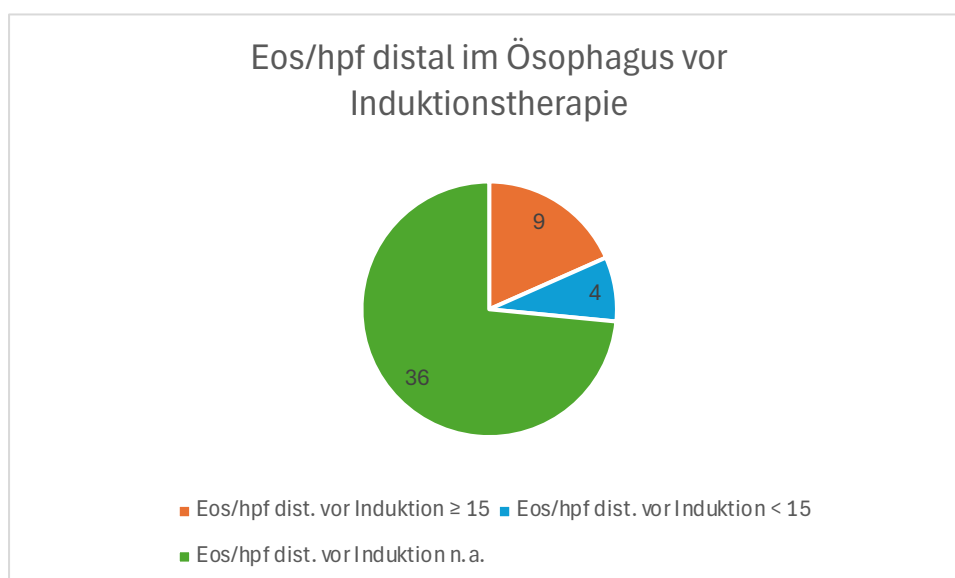


Abbildung 8: Eos/hpf distal im Ösophagus vor Induktionstherapie

Bei hinsichtlich des Geschlechts getrennter Analyse konnten bei den Patienten in 6 Fällen und bei den Patientinnen in 3 Fällen 15 oder mehr Eosinophile pro hochauflösendes Gesichtsfeld im distalen Ösophagus detektiert werden. Weniger als 15 Eos/hpf wurden im distalen Ösophagus bei den Patienten und den Patientinnen in jeweils 2 Fällen festgestellt. Bei 26 der analysierten Patienten und 10 Patientinnen konnten in dieser Hinsicht keine statistisch verwertbaren Angaben eruiert werden.

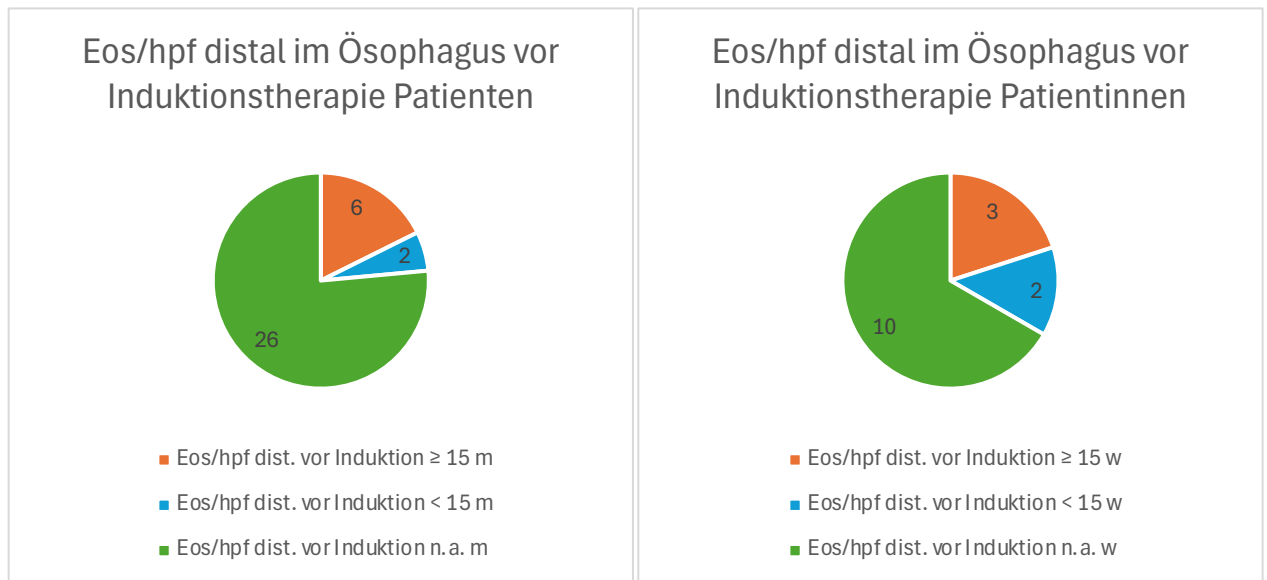


Abbildung 9: Vergleich Eos/hpf distal im Ösophagus vor Induktionstherapie Patienten und Patientinnen

#### 4.2.3. Induktion einer Remission ( $< 5$ Eos/hpf) nach 8 – 12 Wochen mit der initialen Therapieoption

Nach 8 – 12 Wochen Therapie mit der initialen Therapieoption konnte in 18 Fällen eine Remission erreicht werden. In 23 Fällen konnten diesbezüglich keine Daten erhoben werden und in 8 Fällen wurde mit der initialen Therapieoption keine Remission erzielt.

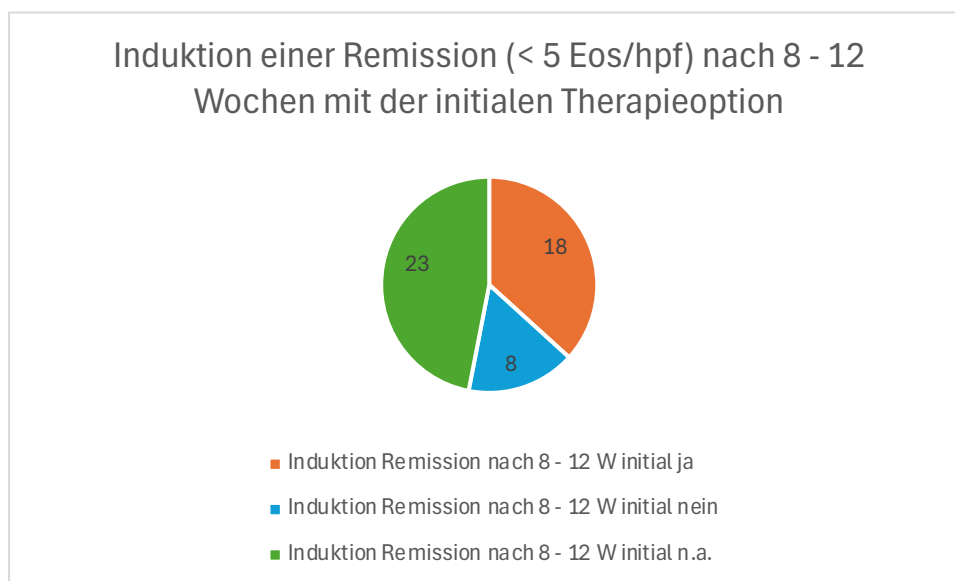


Abbildung 10: Induktion einer Remission mit der initialen Therapieoption

Bei geschlechtergetrennter Analyse der PatientInnenpopulation konnten 13 Patienten und 5 Patientinnen mit der Initialtherapie nach 8 – 12 Wochen eine Remission erreichen. 5 Männer und 3 Frauen der untersuchten PatientInnenpopulation konnten keine Remission erreichen und bei 16 Patienten und 7 Patientinnen wurden in dieser Hinsicht keine Daten zur Analyse im Krankenhausinformationssystem gefunden.

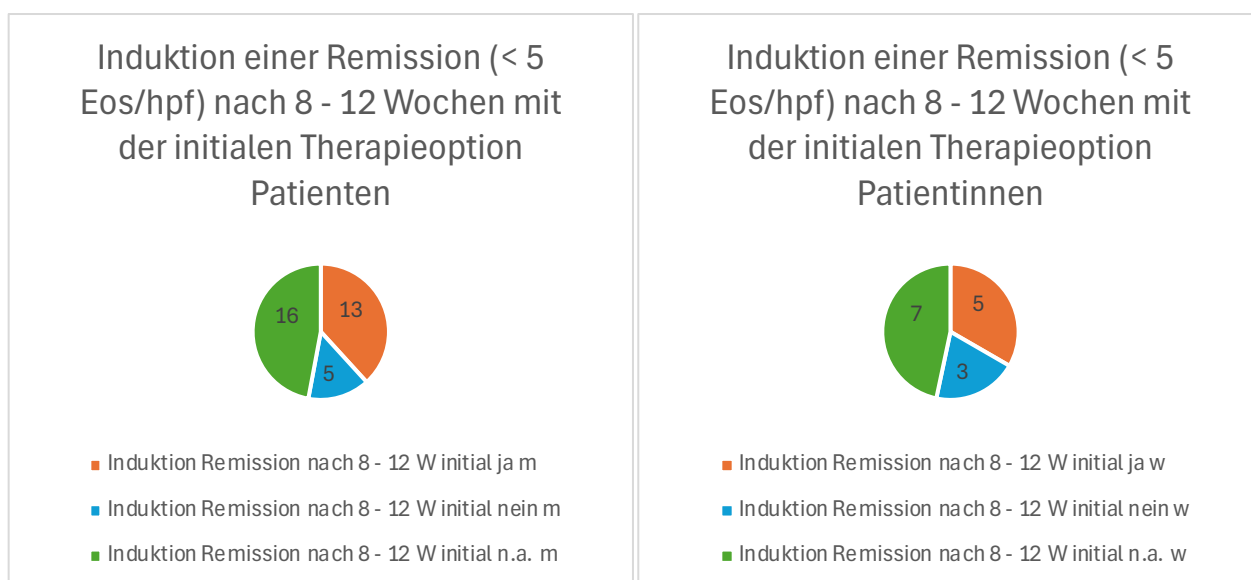


Abbildung 11: Vergleich Induktion einer Remission mit der initialen Therapieoption Patienten und Patientinnen

#### 4.2.4. Vorliegen von Strikturen/Stenosen nach erfolgter Induktionstherapie

Bei der endoskopischen Kontrolle nach erfolgter Induktionstherapie wurden nur bei 3 der analysierten PatientInnen Strikturen/Stenosen nachgewiesen. Bei 30 PatientInnen wurden keine

Strikturen/Stenosen nachgewiesen und bei 16 konnten diesbezüglich keine Daten erhoben werden.

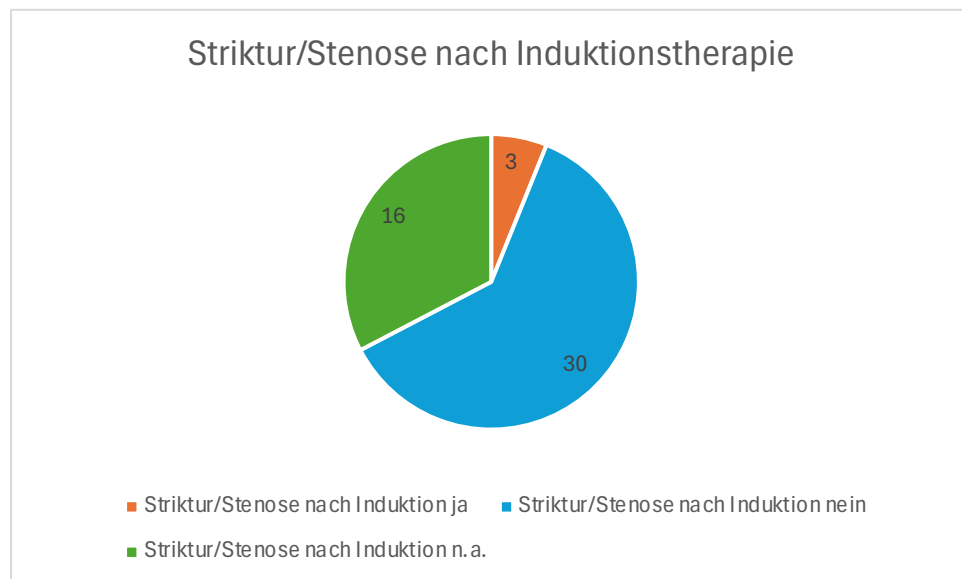


Abbildung 12: Striktur/Stenose nach Induktionstherapie

Im Rahmen der geschlechtergetrennten Betrachtung waren 2 Patienten und 1 Patientin von Strikturen/Stenosen nach erfolgter Induktionstherapie betroffen. Bei 20 Patienten und 10 Patientinnen konnten keine derartigen Veränderungen detektiert werden. Die 16 PatientInnen mit diesbezüglich fehlender Dokumentation teilen sich in 12 Patienten und 4 Patientinnen auf.

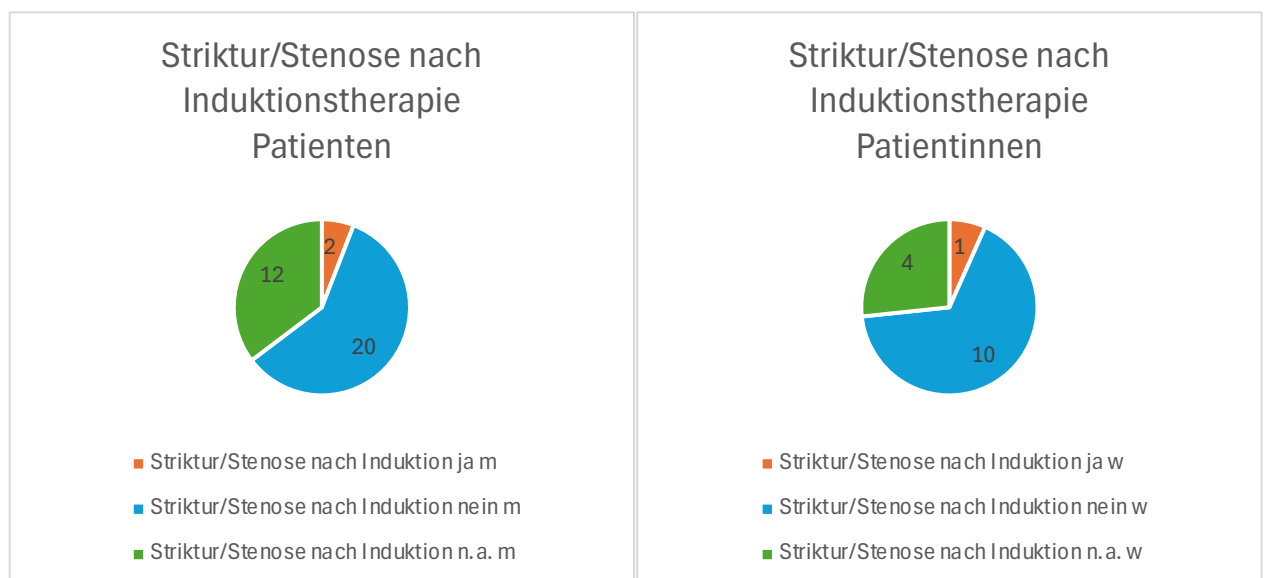


Abbildung 13: Vergleich Striktur/Stenose nach Induktionstherapie Patienten und Patientinnen

#### 4.2.5. Anzahl der Eosinophilen pro hochauflösendes Gesichtsfeld (Eos/hpf) nach erfolgter Induktionstherapie proximal und distal im Ösophagus

Die maximale Eosinophilenzahl nach erfolgter Induktionstherapie lag proximal bei 21 und distal bei 32. Sowohl proximal als auch distal war der Minimalwert 0 Eos/hpf nach erfolgter Induktionstherapie. Durchschnittlich waren proximal 1 und distal 4 Eos/hpf zu finden. Die Standardabweichung betrug proximal 4 und distal 9 Eos/hpf nach erfolgter Induktionstherapie. Der Median sowie die Quartile 1 und 3 lagen sowohl proximal als auch distal nach der Induktionstherapie bei 0 Eos/hpf, weshalb auf die Erstellung eines Box-Plot-Diagrammes verzichtet wurde. Die am häufigsten dokumentierte Anzahl an Eosinophilen nach erfolgter Induktionstherapie betrug sowohl proximal als auch distal in der Speiseröhre 0 Eos/hpf.

##### 4.2.5.1. Anzahl der Eosinophilen pro hochauflösendes Gesichtsfeld (Eos/hpf) nach erfolgter Induktionstherapie proximal im Ösophagus

Nach erfolgter Induktionstherapie konnte bei den analysierten PatientInnen in einem Fall 15 oder mehr Eosinophile pro hochauflösendes Gesichtsfeld proximal im Ösophagus detektiert werden und in 24 Fällen weniger als 15 Eos/hpf. Bei weiteren 24 PatientInnen konnten diesbezüglich keine im Rahmen der Analyse verwertbaren Daten erhoben werden.

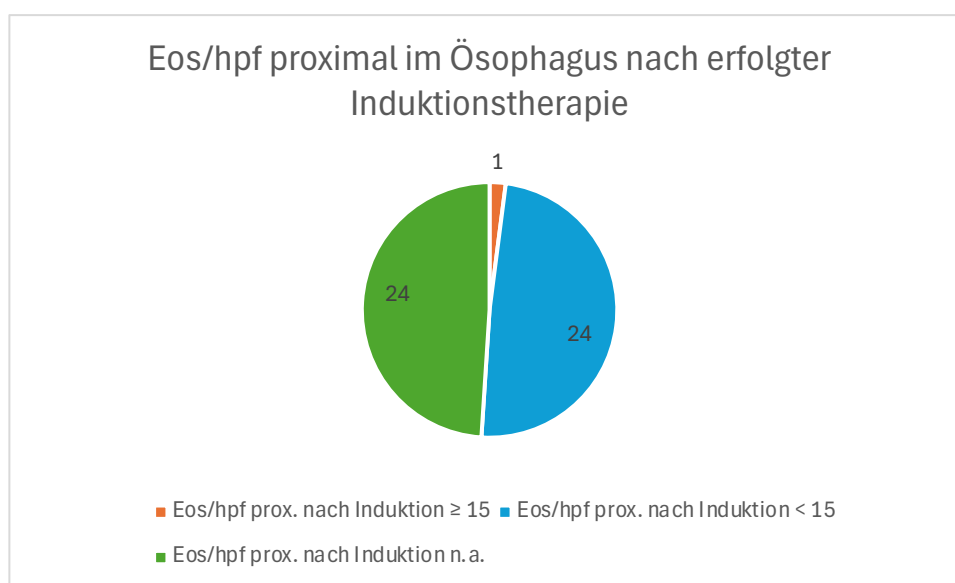


Abbildung 14: Eos/hpf proximal im Ösophagus nach erfolgter Induktionstherapie

Werden Männer und Frauen getrennt voneinander analysiert, so konnte bei den Patienten in einem Fall und bei den Patientinnen in keinem Fall 15 oder mehr Eosinophile pro hochauflösendes Gesichtsfeld proximal im Ösophagus detektiert werden. Bei 15 Patienten und 9 Patientinnen wurden weniger als 15 Eos/hpf nach erfolgter Induktionstherapie proximal im Ösophagus festgestellt. Bei 18 Männern und 6 Frauen konnten in dieser Hinsicht keine statistisch verwertbaren Angaben im Krankenhausinformationssystem gefunden werden.

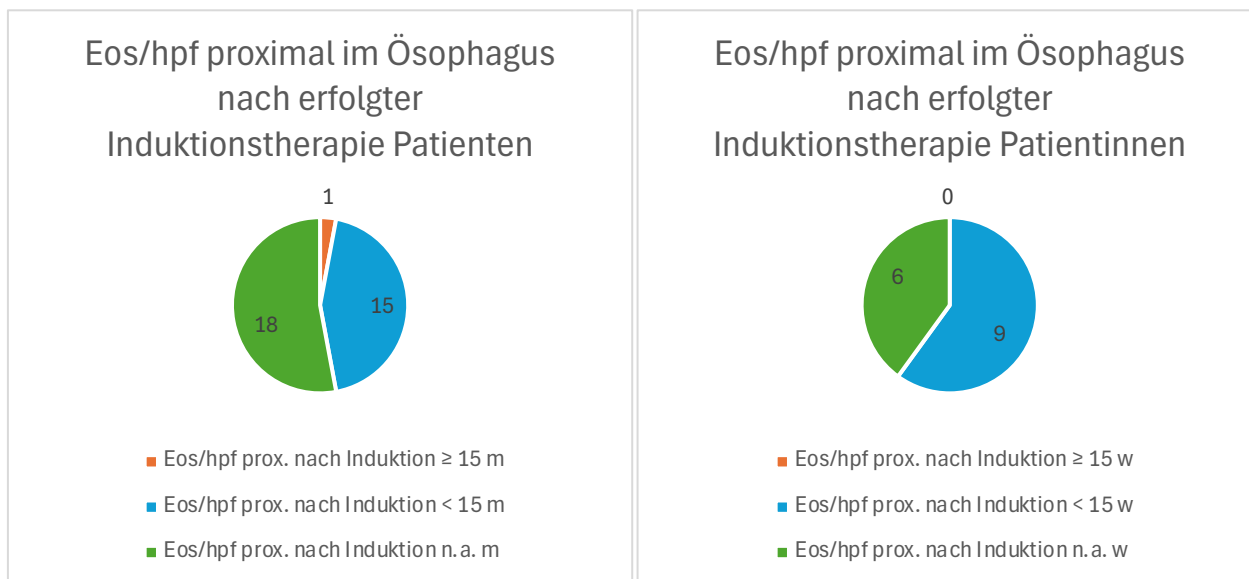


Abbildung 15: Vergleich Eos/hpf proximal im Ösophagus nach erfolgter Induktionstherapie Patienten und Patientinnen

#### 4.2.5.2. Anzahl der Eosinophilen pro hochauflösendes Gesichtsfeld (Eos/hpf) nach erfolgter Induktionstherapie distal im Ösophagus

Nach erfolgter Induktionstherapie konnten bei der analysierten PatientInnenpopulation in 4 Fällen 15 oder mehr Eosinophile pro hochauflösendes Gesichtsfeld distal im Ösophagus festgestellt werden und in 20 Fällen weniger als 15 Eos/hpf. Bei 25 PatientInnen konnten diesbezüglich nach der Induktionstherapie keine im Rahmen der Analyse verwertbaren Daten erhoben werden.

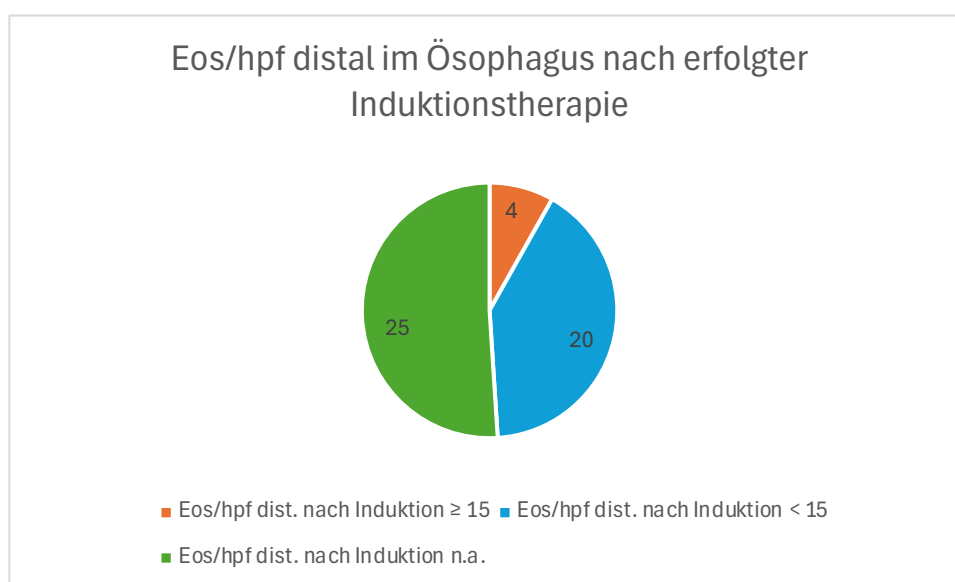


Abbildung 16: Eos/hpf distal im Ösophagus nach erfolgter Induktionstherapie

Bei hinsichtlich des Geschlechts getrennter Analyse konnten sowohl bei den Patienten als auch bei den Patientinnen in 2 Fällen 15 oder mehr Eosinophile pro hochauflösendes Gesichtsfeld nach erfolgter Induktionstherapie im distalen Ösophagus detektiert werden. Weniger als 15 Eos/hpf



wurden im distalen Ösophagus bei 14 Patienten und 6 Patientinnen festgestellt. Bei 18 der analysierten Patienten und 7 Patientinnen konnten in dieser Hinsicht keine statistisch verwertbaren Angaben eruiert werden.

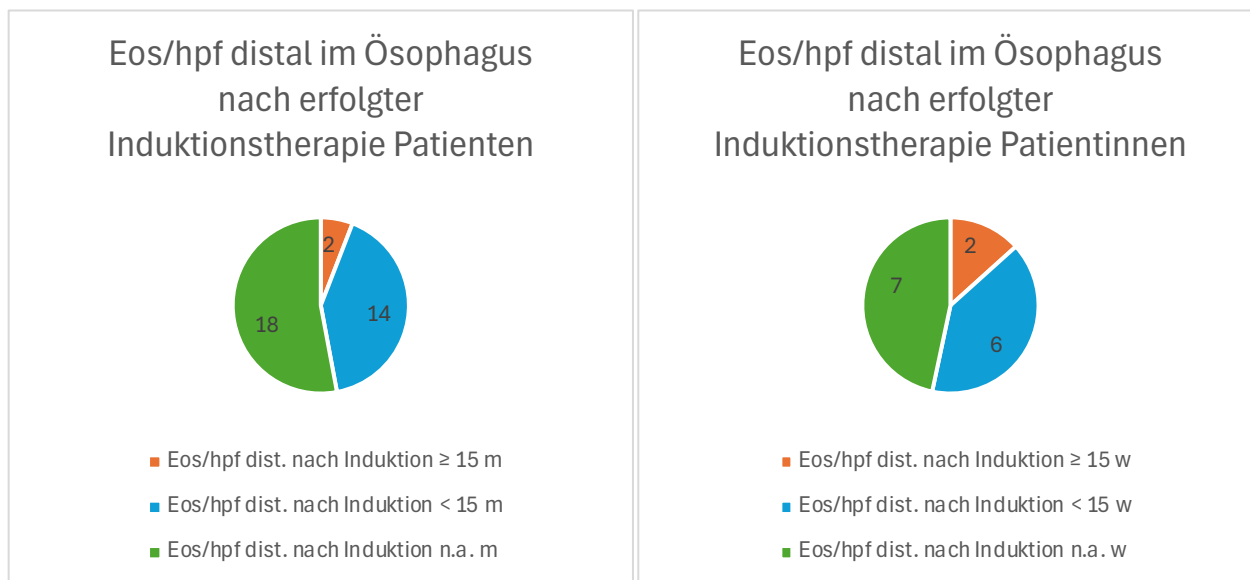


Abbildung 17: Vergleich Eos/hpf distal im Ösophagus nach erfolgter Induktionstherapie Patienten und Patientinnen

## 4.3. Therapie

### 4.3.1. 1. Therapie

Zur Therapie der EoE standen bei den 49 untersuchten PatientInnen PPI, off-label STC, Jorveza<sup>®</sup>, FED, Dupilumab, Studienmedikamente und die Anwendung von Kombinationstherapien der vorher genannten zur Auswahl. Auch keine Anwendung einer Therapie stellte eine Möglichkeit dar. Von den 49 analysierten PatientInnen wurden die meisten (24 PatientInnen) initial mit Jorveza<sup>®</sup> behandelt, gefolgt von der Kombinationstherapie Jorveza<sup>®</sup> + PPI (13 PatientInnen) und einer Monotherapie mit einem PPI (5 PatientInnen). Die Verwendung von Dupilumab, einer FED oder keine Anwendung einer Therapie wurde in keinem der untersuchten Fälle dokumentiert.

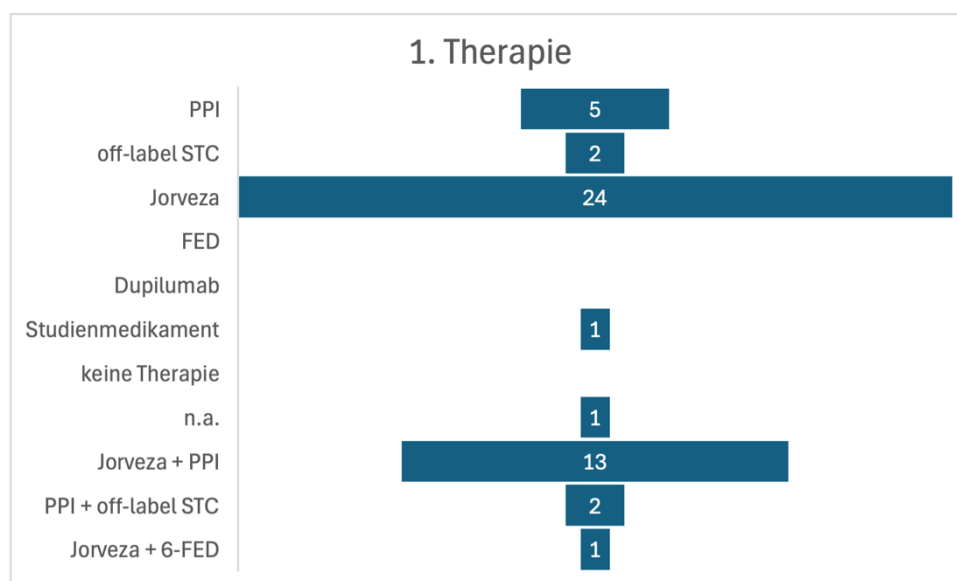


Abbildung 18: 1. Therapie

Bei getrennter Betrachtung der männlichen und weiblichen PatientInnenpopulation lagen bei den Patienten wiederum Jorveza® (17), Jorveza® + PPI (10) und PPI (3) auf den Plätzen 1 – 3 der meistverwendeten Therapiestrategien. Bei den Patienten wurde zusätzlich zu den bereits oben genannten auch kein off-label STC angewendet. Auch die Patientinnen wurden am häufigsten mit Jorveza® (7) behandelt, gefolgt von Jorveza® + PPI (3) und PPI sowie off-label STC (beide 2 Patientinnen). Bei den Patientinnen wurde neben den bereits erwähnten außerdem kein Studienmedikament sowie keine Kombinationstherapien aus PPI + off-label STC und Jorveza® + 6-FED angewendet.

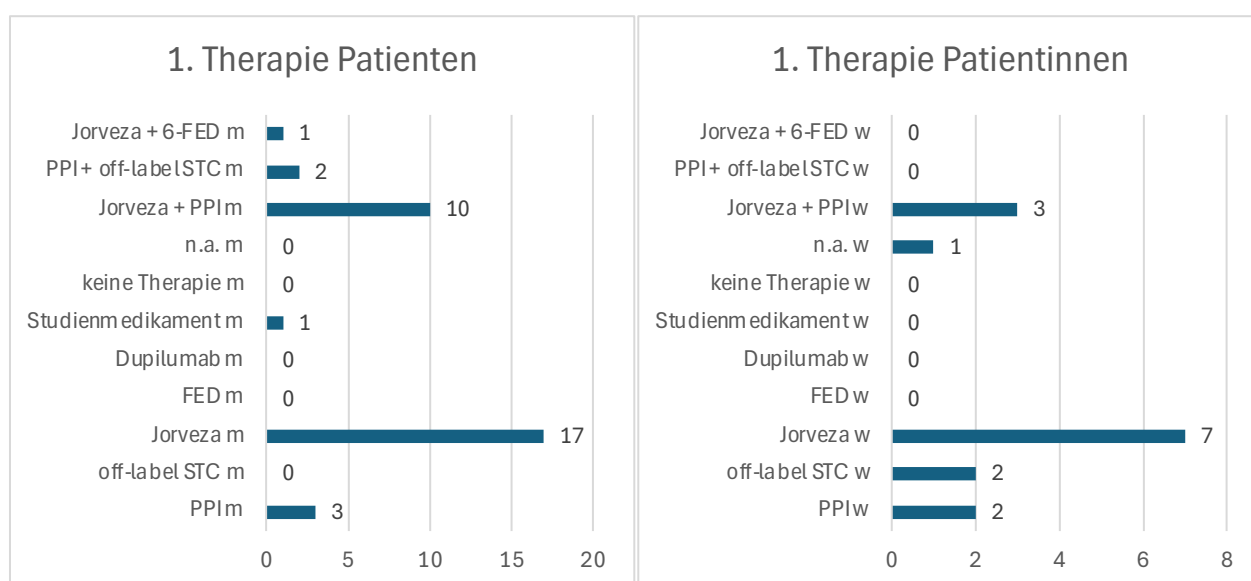


Abbildung 19: Vergleich 1. Therapie Patienten und Patientinnen



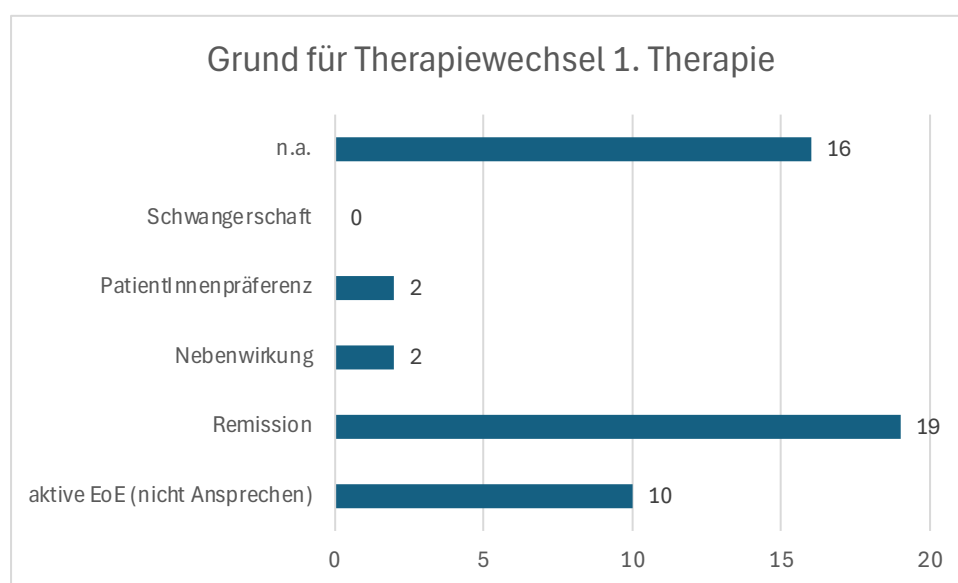


Abbildung 21: Grund für Therapiewechsel 1. Therapie

Bei einer geschlechtergetrennten Betrachtung der vorliegenden Daten war ebenfalls sowohl bei den Patienten (in 13 Fällen) als auch bei den Patientinnen (in 6 Fällen) das Erreichen einer Remission der häufigste Grund für den 1. Therapiewechsel, gefolgt von keiner Angabe eines Grundes (ebenfalls 13-mal bei den Patienten und 3-mal bei den Patientinnen) und vom Nichtansprechen auf die 1. Therapie (aktive EoE) in 7 Fällen bei den Patienten und in ebenfalls 3 Fällen bei den Patientinnen.

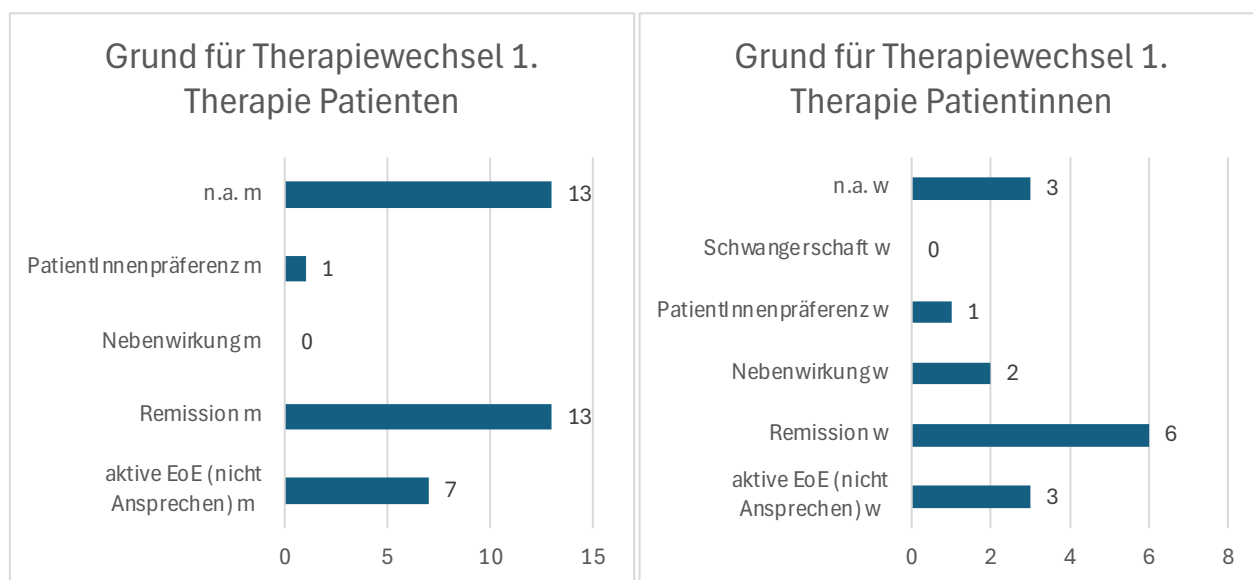


Abbildung 22: Vergleich Grund für Therapiewechsel 1. Therapie Patienten und Patientinnen

Die aktive EoE beziehungsweise das Nichtansprechen als Grund für einen Therapiewechsel wurde am häufigsten (in 4 Fällen) im Rahmen einer initialen Therapie mit PPI beobachtet. In absteigender Häufigkeit wurde dies auch bei einer Therapie mit Jorveza®, off-label STC und PPI + off-label STC dokumentiert.

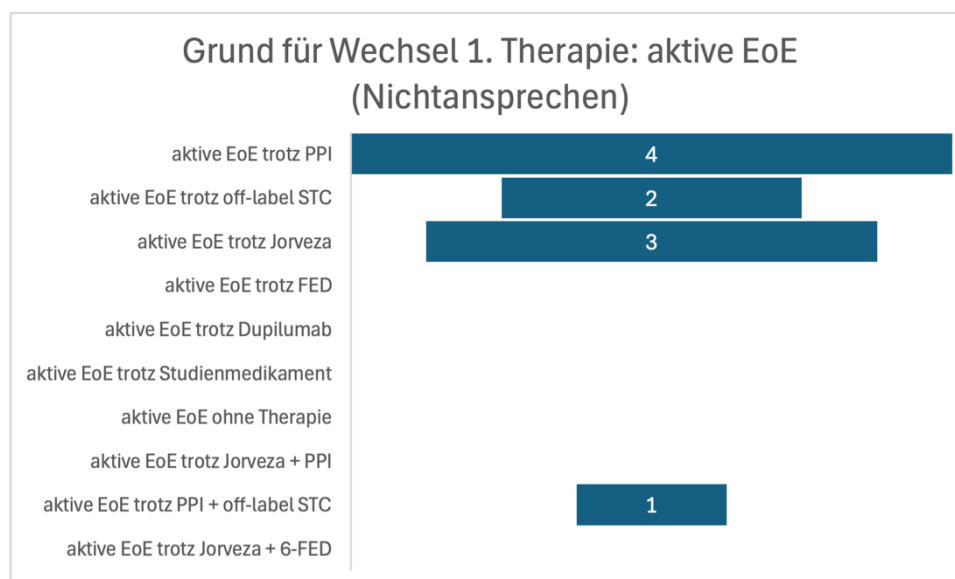


Abbildung 23: Grund für Wechsel 1. Therapie: aktive EoE (Nichtansprechen)

Eine Remission als Grund für einen 1. Therapiewechsel wurde am häufigsten bei der Anwendung von Jorveza® (in 11 Fällen) gefolgt von der Kombinationstherapie Jorveza® + PPI (in 6 Fällen) beobachtet. Auch aufgrund einer Remission mittels der Anwendung eines Studienmedikaments sowie der Kombination aus Jorveza® + 6-FED wurde die Therapie in jeweils einem Fall gewechselt.

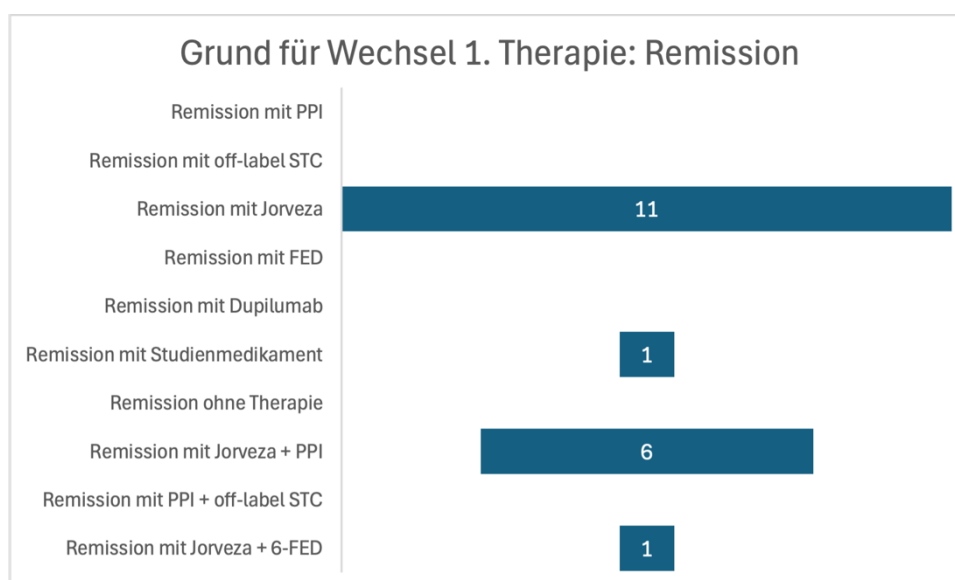


Abbildung 24: Grund für Wechsel 1. Therapie: Remission

Das Auftreten von Nebenwirkungen stellte sowohl bei der Therapie mit Jorveza® als auch bei der Kombinationstherapie Jorveza® + PPI in je einem Fall den Grund für den 1. Therapiewechsel dar.

In jeweils einem Fall wurde auch aufgrund der Präferenz von PatientInnen von der Therapie mit Jorveza® beziehungsweise der Kombinationstherapie von PPI + off-label STC weg gewechselt.

#### 4.3.1.3. Eosinophilenzahl pro hochauflösendes Gesichtsfeld (Eos/hpf) proximal und distal im Ösophagus

Die Eosinophilenzahl pro hochauflösendes Gesichtsfeld lag nach Beginn der 1. Therapie proximal im Ösophagus bei den analysierten PatientInnen zwischen 0 und 33 Eos/hpf und distal im Ösophagus zwischen 0 und 30 Eos/hpf. Am häufigsten betrug der Wert sowohl proximal als auch distal 0 Eos/hpf. Durchschnittlich konnten proximal 3 Eos/hpf und distal 4 Eos/hpf detektiert werden mit einer Standardabweichung von 9 Eos/hpf in beiden Fällen. Die Quartile Q1, Q2 und Q3 lagen sowohl proximal als auch distal im Ösophagus bei 0 Eos/hpf, weshalb auf die Erstellung eines Boxplot-Diagrammes verzichtet wurde.

Proximal im Ösophagus wurden nach Beginn der 1. Therapie in 3 Fällen  $\geq 15$  Eos/hpf und in 22 Fällen  $< 15$  Eos/hpf detektiert. In 24 Fällen konnten diesbezüglich keine oder nicht verwertbare (beispielsweise „vermehrt eosinophile Granulozyten“) Angaben (n.a.) im Krankenhausinformationssystem gefunden werden.

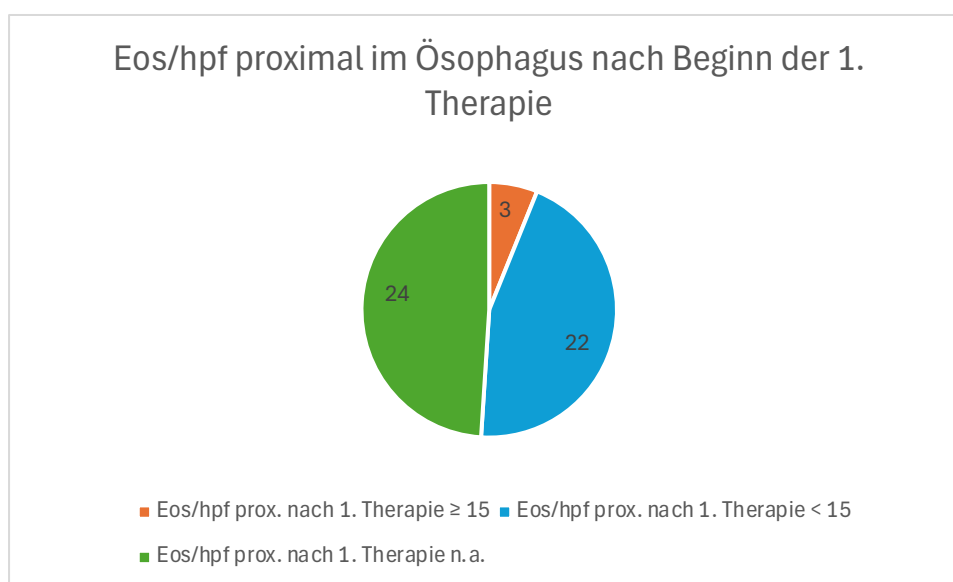


Abbildung 25: Eos/hpf proximal im Ösophagus nach Beginn der 1. Therapie

Bei nach Geschlechtern getrennter Betrachtung der Daten waren es bei den Patienten in 3 Fällen  $\geq 15$  Eos/hpf und in 14 Fällen  $< 15$  Eos/hpf proximal im Ösophagus und bei den Patientinnen in keinem Fall  $\geq 15$  Eos/hpf und in 8 Fällen  $< 15$  Eos/hpf. In 17 Fällen war bei den Patienten „n.a.“ bei der Eosinophilenzahl proximal im Ösophagus dokumentiert und in 7 Fällen bei den Patientinnen.

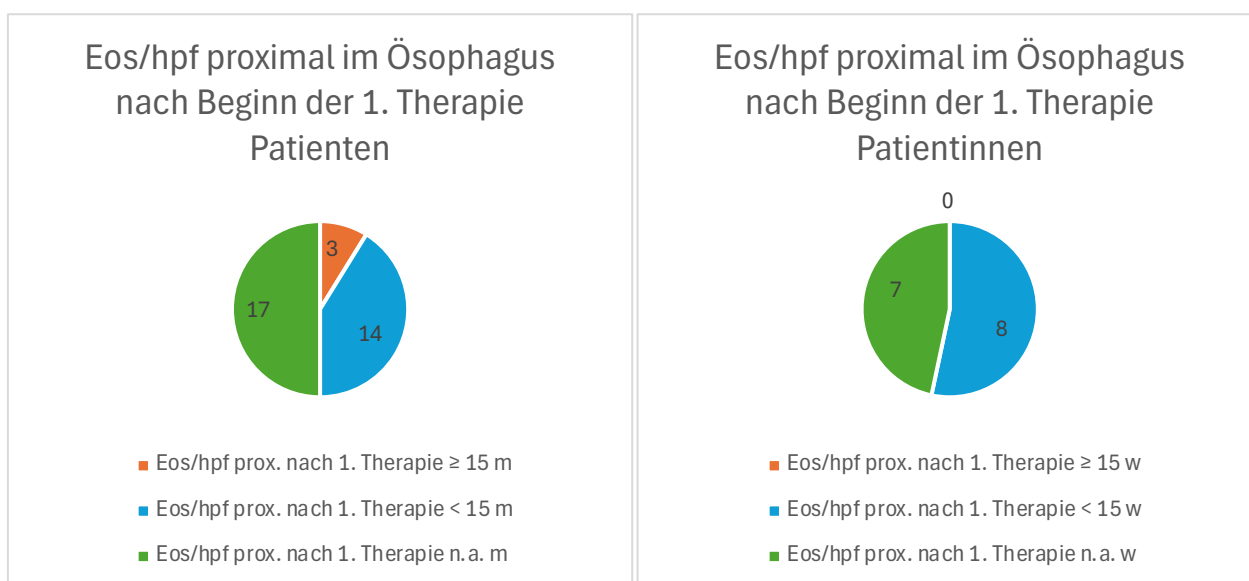


Abbildung 26: Vergleich Eos/hpf proximal im Ösophagus nach Beginn der 1. Therapie Patienten und Patientinnen

Nach Beginn der 1. Therapie wurden distal im Ösophagus in 4 Fällen  $\geq 15$  Eos/hpf und in 21 Fällen  $< 15$  Eos/hpf festgestellt. Wie auch proximal im Ösophagus konnten diesbezüglich in 24 Fällen keine oder nicht verwertbare Angaben im Krankenhausinformationssystem gefunden werden.

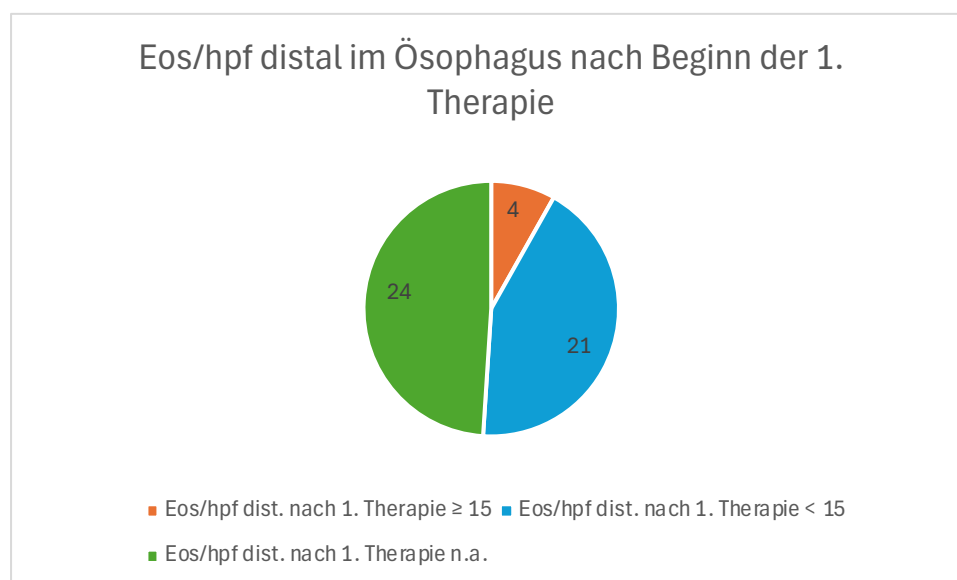


Abbildung 27: Eos/hpf distal im Ösophagus nach Beginn der 1. Therapie

Werden die vorliegenden Daten nach Geschlechtern getrennt betrachtet, so waren es bei den Patienten in 3 Fällen  $\geq 15$  Eos/hpf und in 15 Fällen  $< 15$  Eos/hpf distal im Ösophagus und bei den Patientinnen in einem Fall  $\geq 15$  Eos/hpf und in 6 Fällen  $< 15$  Eos/hpf. Im Rahmen der Datenerhebung wurde in 16 Fällen bei den Patienten und in 8 Fällen bei den Patientinnen „n.a.“ bei der Eosinophilenzahl distal im Ösophagus vermerkt.

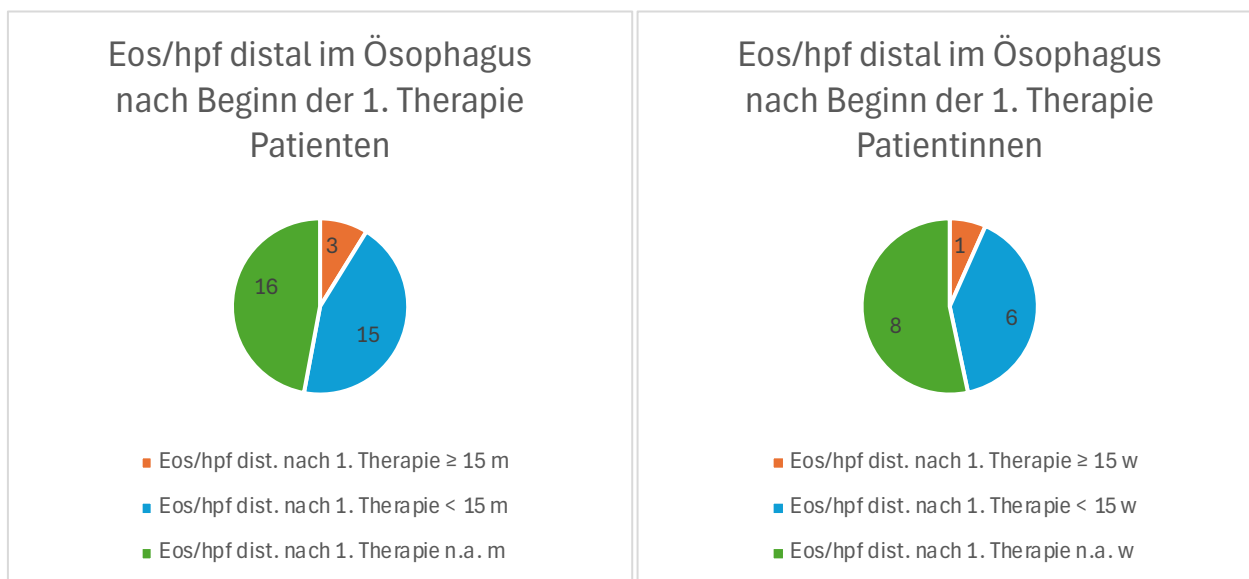


Abbildung 28: Vergleich Eos/hpf distal im Ösophagus nach Beginn der 1. Therapie Patienten und Patientinnen

Bei der Anwendung von PPI als 1. Therapie bei EoE wurden bei den untersuchten PatientInnen proximal im Ösophagus in 2 Fällen  $\geq 15$  Eos/hpf und in einem Fall  $< 15$  Eos/hpf detektiert. Bei 2 PatientInnen, die initial mit PPI therapiert wurden, konnten keine anwendbaren Daten hinsichtlich der Eosinophilenzahl proximal und distal im Ösophagus erhoben werden. Distal im Ösophagus wurden ebenfalls in 2 Fällen  $\geq 15$  Eos/hpf und in einem Fall  $< 15$  Eos/hpf gefunden sowie in 2 Fällen diesbezüglich keine verwertbaren Angaben gemacht.

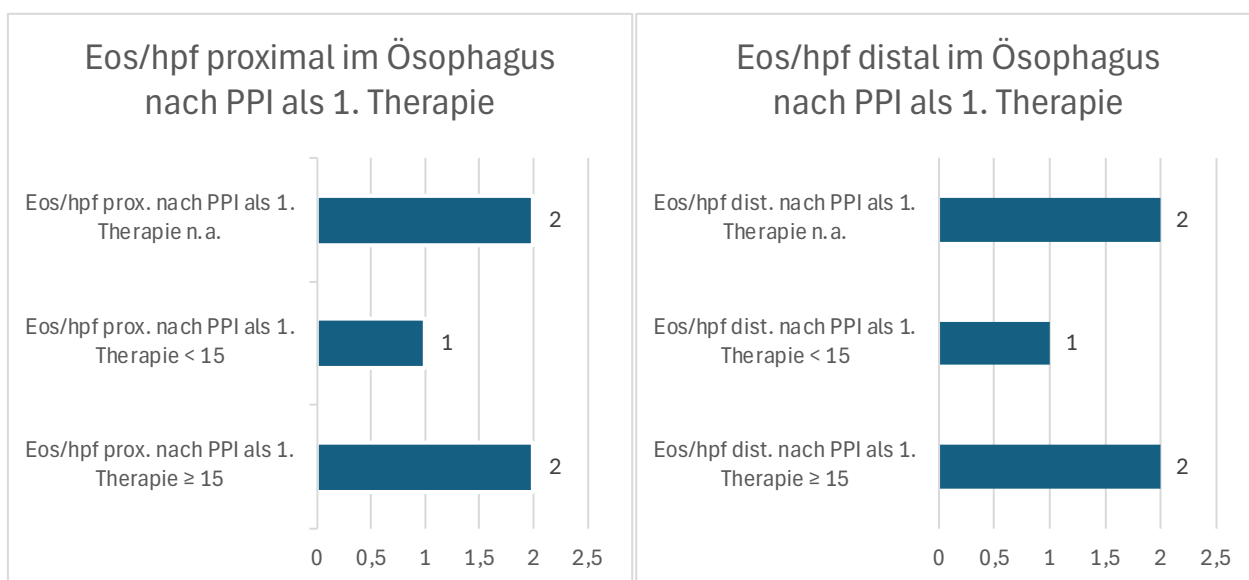


Abbildung 29: Vergleich Eos/hpf proximal und distal im Ösophagus nach PPI als 1. Therapie

In 2 Fällen wurde in der analysierten PatientInnenpopulation ein off-label STC als 1. Therapieoption bei EoE eingesetzt. Es wurde im Verlauf jedoch nicht die Anzahl an Eos/hpf proximal und distal im Ösophagus bei den betroffenen PatientInnen vermerkt.



Wurde Jorveza® als 1. Therapieoption bei EoE verwendet, so konnte sowohl proximal als auch distal im Ösophagus in keinem Fall eine Eosinophilenzahl  $\geq 15$  Eos/hpf detektiert werden. Bei 11 PatientInnen wurden im Rahmen der Datenerhebung wieder keine diesbezüglich verwertbaren Daten gefunden und in 13 Fällen wurden sowohl proximal als auch distal im Ösophagus  $< 15$  Eos/hpf dokumentiert.

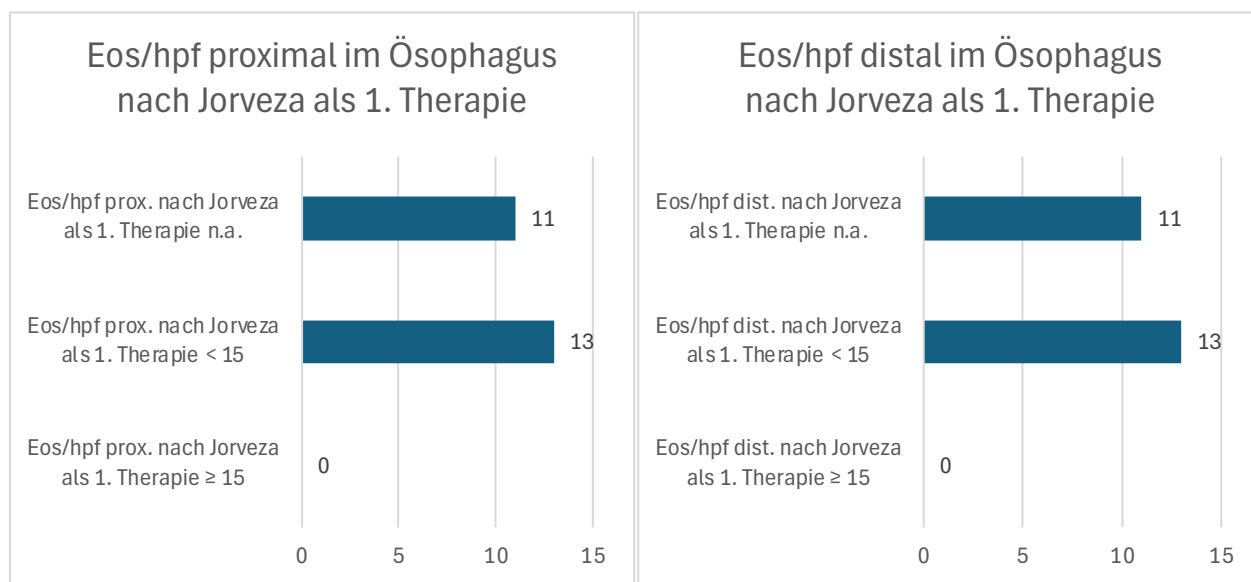


Abbildung 30: Vergleich Eos/hpf proximal und distal im Ösophagus nach Jorveza als 1. Therapie

Im Rahmen der 1. Therapie der EoE in einem Fall mittels eines Studienmedikaments konnte sowohl proximal als auch distal im Ösophagus eine Eosinophilenzahl  $< 15$  erreicht werden.

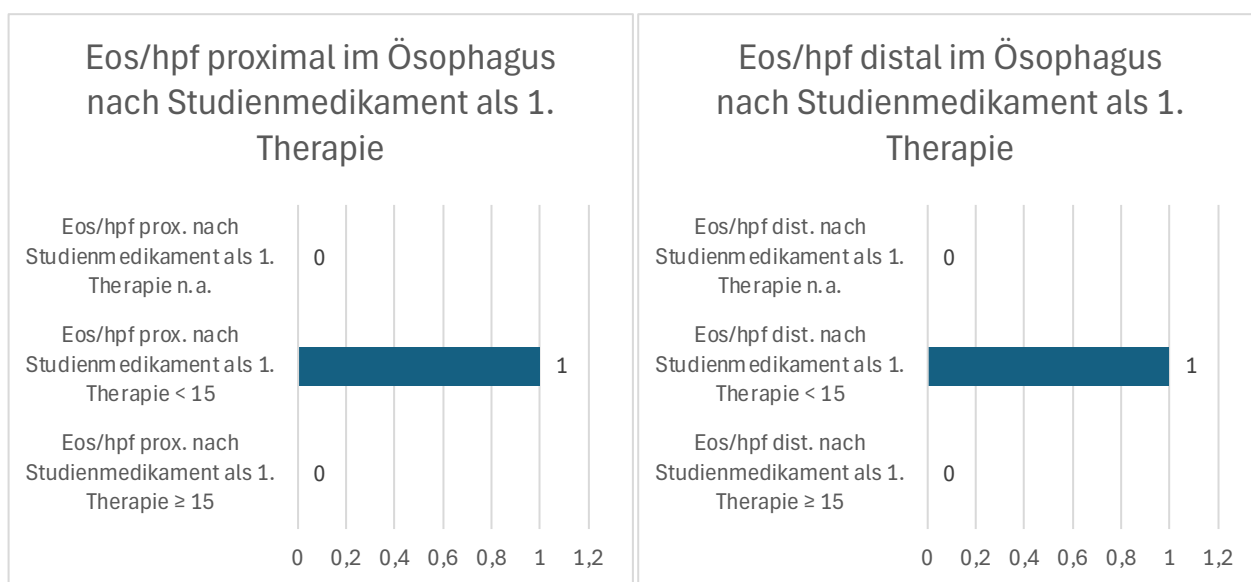


Abbildung 31: Vergleich Eos/hpf proximal und distal im Ösophagus nach Studienmedikament als 1. Therapie

Bei der Kombinationstherapie Jorveza® + PPI als 1. Therapie bei EoE wurden bei den untersuchten PatientInnen proximal im Ösophagus in keinem Fall  $\geq 15$  Eos/hpf und in 7 Fällen  $< 15$  Eos/hpf detektiert. Distal im Ösophagus wurden in einem Fall  $\geq 15$  Eos/hpf und in 6 Fällen

< 15 Eos/hpf gefunden. Bei 6 PatientInnen konnten in dieser Hinsicht weder proximal noch distal im Ösophagus verwertbare Daten erhoben werden.

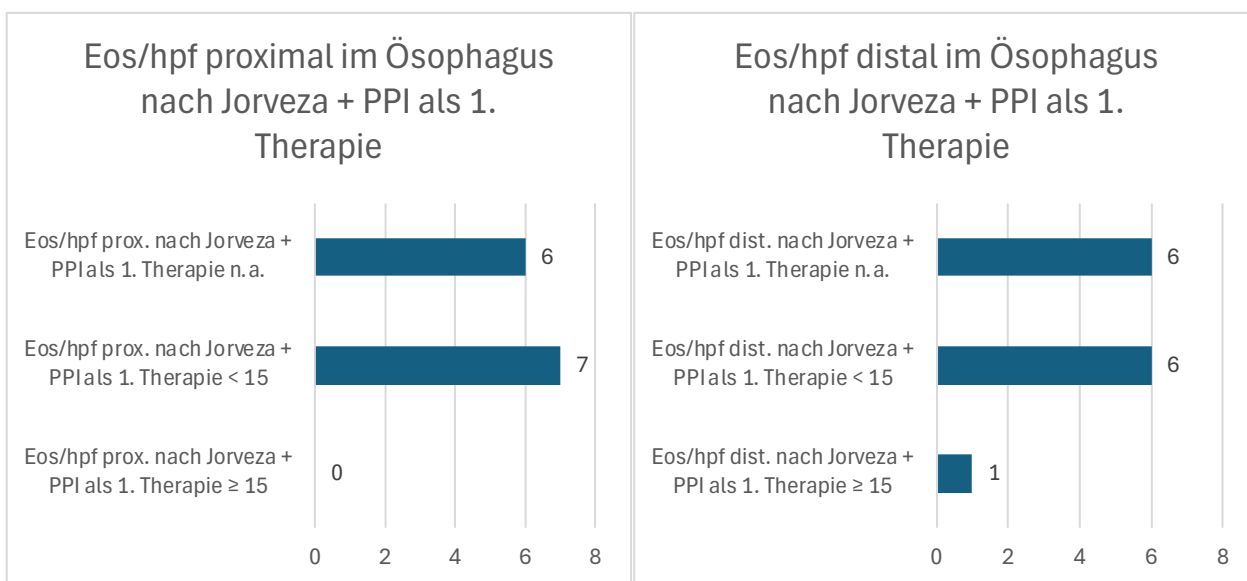


Abbildung 32: Vergleich Eos/hpf proximal und distal im Ösophagus nach Jorveza + PPI als 1. Therapie

Wurde in der 1. Therapie der EoE die Kombination aus PPI + off-label STC angewendet, so wurde in einem der 2 Fälle eine Eosinophilenzahl ≥ 15 Eos/hpf proximal und distal im Ösophagus festgestellt und im anderen Fall „n.a.“ im Rahmen der Datenerhebung vermerkt.

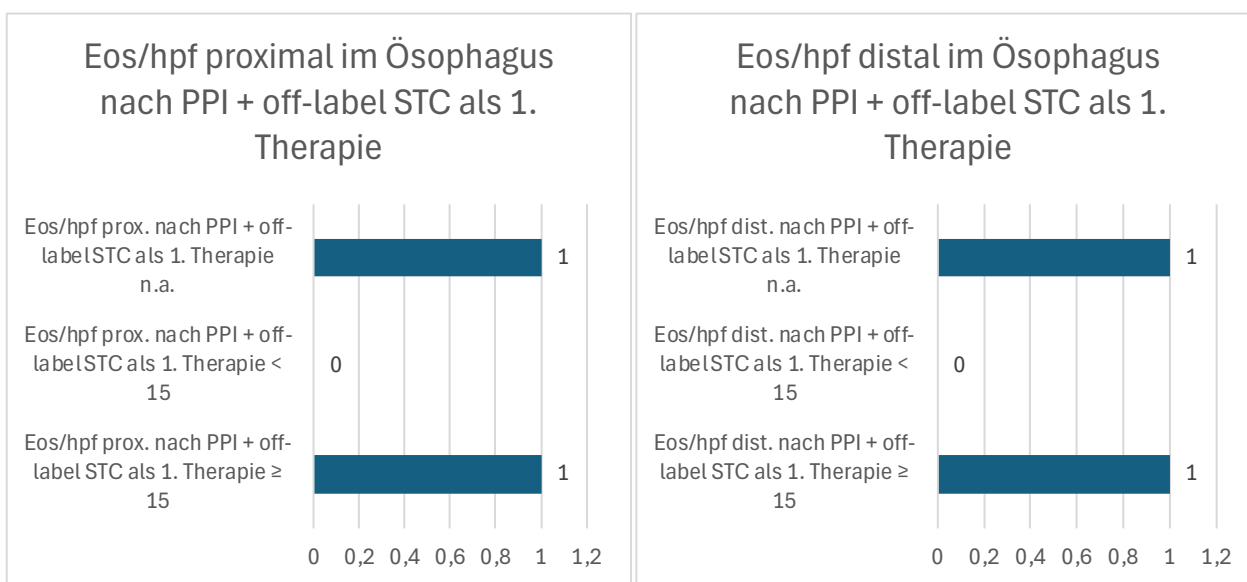


Abbildung 33: Vergleich Eos/hpf proximal und distal im Ösophagus nach PPI + off-label STC als 1. Therapie

In einem Fall wurde in der analysierten PatientInnenpopulation eine Kombinationstherapie aus Jorveza® + 6-FED als 1. Therapieoption bei EoE angewendet. Die Anzahl an Eos/hpf proximal und distal im Ösophagus wurde jedoch nicht dokumentiert.

#### 4.3.1.4. Effekt subjektiv

Bei der subjektiven Einschätzung des Effekts der 1. EoE-Therapie konnte in 22 Fällen eine Heilung und 11 Fällen eine Besserung erreicht werden. In 2 Fällen wurde der Effekt subjektiv als gleichbleibend eingeschätzt und in 13 Fällen konnten im Rahmen der Datenerhebung keine in dieser Hinsicht verwertbaren Informationen gewonnen werden. Eine Verschlechterung oder eine massive Verschlechterung wurde im Verlauf der Anwendung der 1. Therapie bei der untersuchten PatientInnenpopulation in keinem Fall beobachtet.

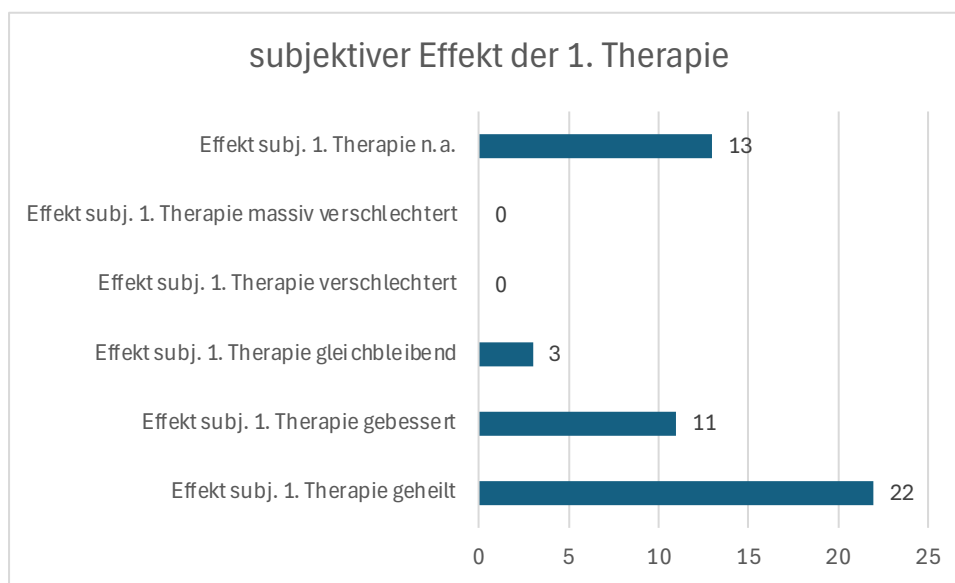


Abbildung 34: subjektiver Effekt der 1. Therapie

Wird die analysierte PatientInnenpopulation hinsichtlich der Geschlechter getrennt betrachtet, so wurde bei den Patienten in 15 Fällen „geheilt“, in 7 Fällen „gebessert“ und in 2 Fällen „gleichbleibend“ dokumentiert. Bei den Patientinnen wurde in 7 Fällen eine Heilung beobachtet, in 4 Fällen eine Besserung und in einem Fall wurde der Therapieeffekt bei einer EoE-Patientin als gleichbleibend eingeschätzt. In 10 Fällen wurde bei den Patienten der Effekt der 1. Therapie mit „n.a.“ klassifiziert und in 3 Fällen bei Patientinnen.

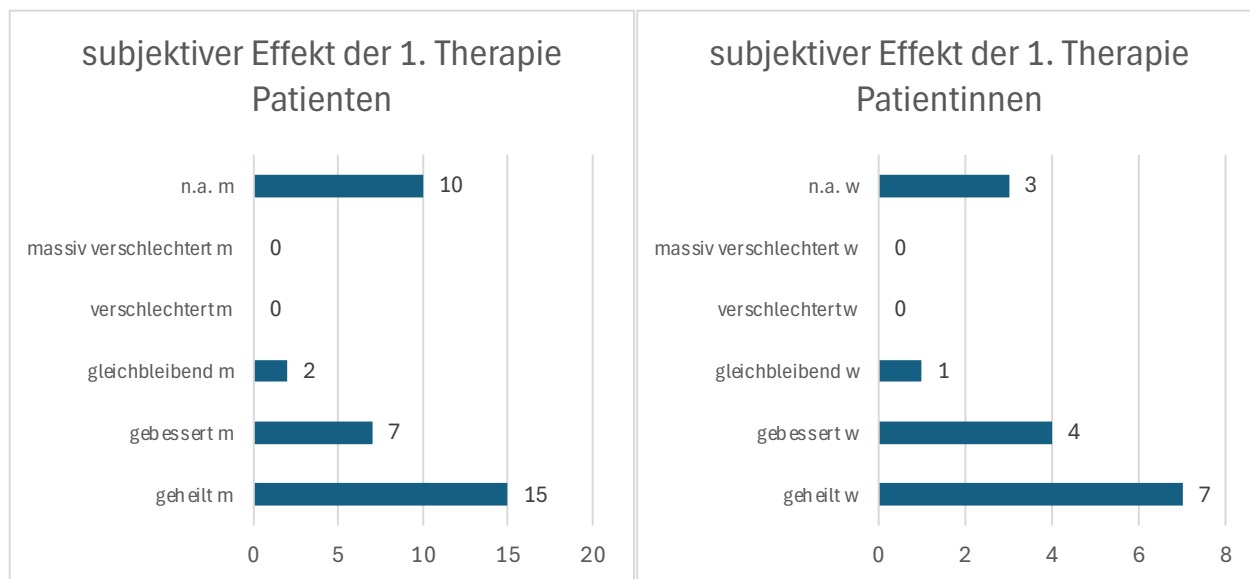


Abbildung 35: Vergleich subjektiver Effekt der 1. Therapie Patienten und Patientinnen

Eine subjektive Heilung konnte im Rahmen der 1. Therapie bei EoE bei den analysierten PatientInnen am häufigsten mittels der Anwendung von Jorveza® erreicht werden (in 12 Fällen), gefolgt von der Kombinationstherapie Jorveza® + PPI in 7 Fällen. In jeweils einem Fall konnte mit Hilfe der Anwendung eines off-label STC, eines Studienmedikaments beziehungsweise der Kombination aus Jorveza® + 6-FED eine subjektiver Heilungseffekt erzielt werden.

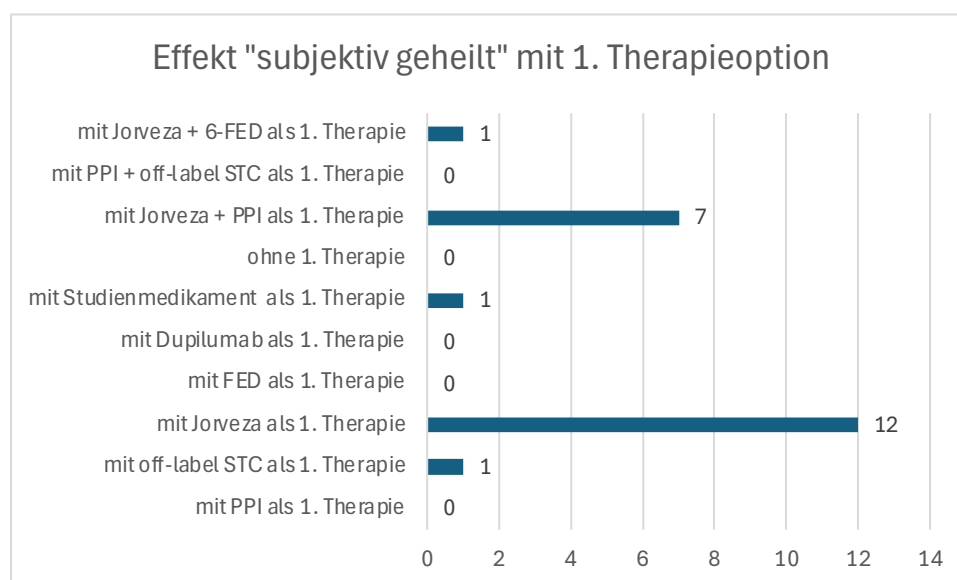


Abbildung 36: Effekt "subjektiv geheilt" mit 1. Therapieoption

Auch eine subjektive Besserung wurde in der untersuchten PatientInnenpopulation am häufigsten mit Jorveza® als 1. Therapie in 5 Fällen gefolgt von der Kombination aus Jorveza® + PPI in 3 Fällen erreicht. Eine Therapie mit PPI, einem off-label STC sowie der Kombination aus den beiden führte in jeweils einem Fall bei den PatientInnen zu einer Besserung.

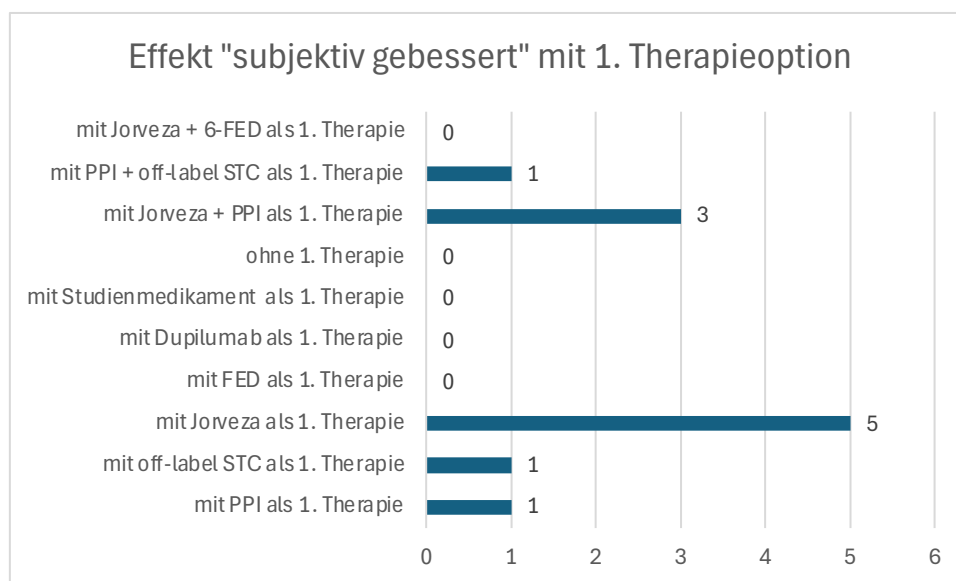


Abbildung 37: Effekt "subjektiv gebessert" mit 1. Therapieoption

Ein subjektiv gleichbleibender Effekt der 1. Therapie konnte in je einem Fall im Rahmen der Anwendung eines PPI, von Jorveza® sowie der Kombinationstherapie PPI + off-label STC beobachtet werden.

#### 4.3.2. 2. Therapie

Im Rahmen der 2. Therapielinie wurden ebenfalls die meisten (9 PatientInnen) mit Jorveza® behandelt. Am zweithäufigsten wurde in 7 Fällen ein Therapieauslassversuch („keine Therapie“) vorgenommen und an 3. Stelle lag die Anwendung einer Monotherapie mit PPI in 5 Fällen. Eine Kombinationstherapie aus Jorveza® + PPI wurde in 2 Fällen als 2. Therapie bei EoE durchgeführt. Eine 2-FED, 6-FED sowie Dupilumab wurden in jeweils einem Fall angewendet. Off-label STC und Studienmedikamente wurden im untersuchten PatientInnenkollektiv nicht im Rahmen der 2. Therapielinie eingesetzt. Bei 23 der 49 untersuchten PatientInnen konnten keine Angaben hinsichtlich der Anwendung einer 2. Therapie zur Behandlung der EoE im Krankenhausinformationssystem gefunden werden („n.a.“).

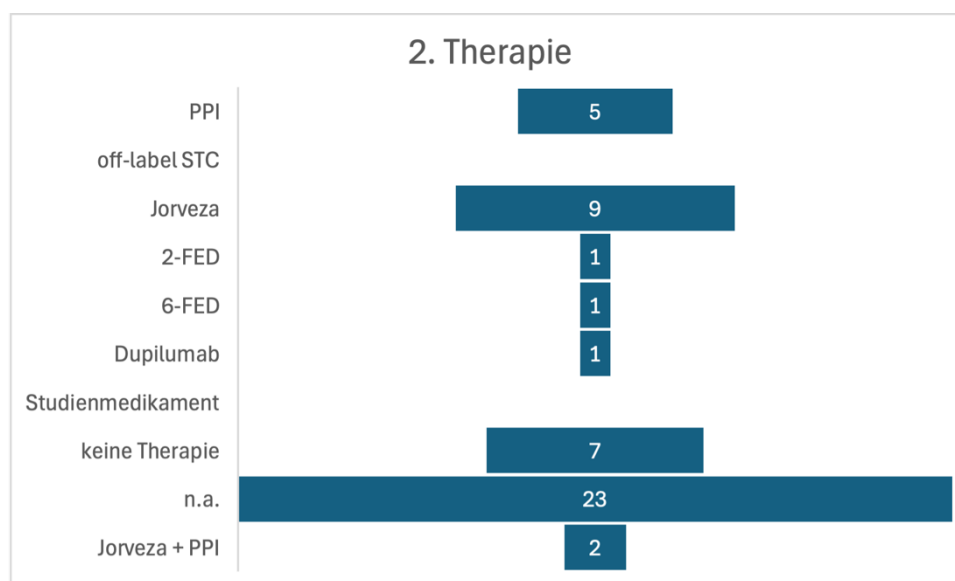


Abbildung 38: 2. Therapie

Bei getrennter Betrachtung der männlichen und weiblichen PatientInnenpopulation teilten sich bei den Patienten die Anwendung von Jorveza® (in 6 Fällen) sowie eines Therapieauslassversuches (ebenfalls in 6 Fällen) Platz 1 der meistverwendeten Therapiestrategien. Bei den Patienten wurden in 16 Fällen keine Daten hinsichtlich einer 2. Therapie gefunden. Die analysierten Patientinnen wurden am häufigsten mit Jorveza® (3) sowie in ebenfalls 3 Fällen mit einer PPI-Monotherapie in der 2. Therapielinie behandelt. Auch bei 7 Patientinnen wurde „n.a.“ hinsichtlich einer 2. Therapie im Rahmen der Datenerhebung dokumentiert.

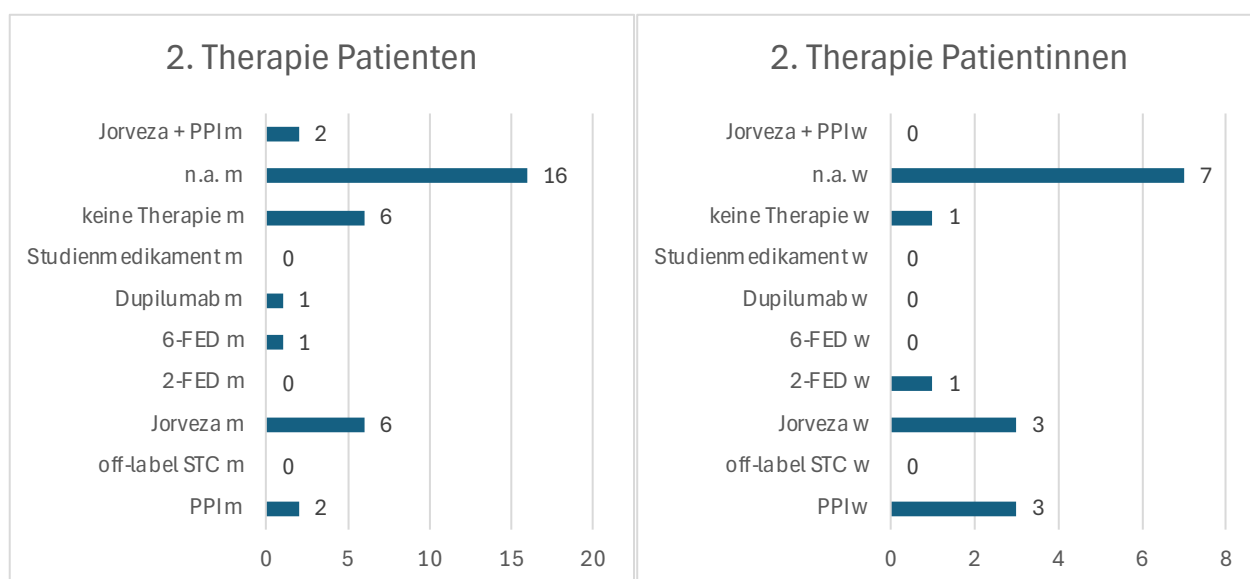


Abbildung 39: Vergleich 2. Therapie Patienten und Patientinnen

#### 4.3.2.1. Dauer

Das Minimum der Dauer der 2. Therapie betrug bei den analysierten PatientInnen 2 Monate und das Maximum 54 Monate. Im Durchschnitt wurde die 2. Therapie 8 Monate lang durchgeführt, der

häufigste dokumentierte Wert (Modalwert) hinsichtlich der Dauer der 2. Therapie lag jedoch wie schon bei der 1. Therapie bei 3 Monaten. Die Standardabweichung bei der 2. Therapiedauer betrug 11 Monate und die Quartile 1 und 2 (Median) lagen genau wie bei der 1. Therapie bei 3 Monaten, während das 3. Quartil im Rahmen der 2. Therapielinie bei 10 Monaten lag.

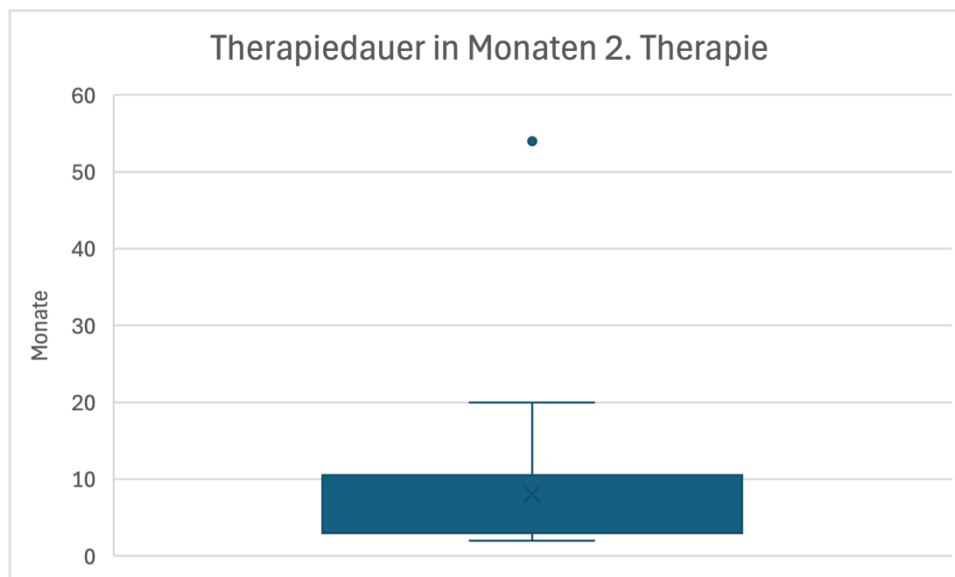


Abbildung 40: Therapiedauer in Monaten 2. Therapie

#### 4.3.2.2. Grund für Wechsel

Der häufigste Grund für das Wegwechseln von der 2. Therapie war eine aktive EoE (in 9 Fällen), gefolgt von Nebenwirkungen beziehungsweise dem Erreichen einer Remission mit der 2. Therapie in jeweils 3 Fällen. In einem Fall wurde der Therapiewechsel aufgrund einer PatientInnenpräferenz vorgenommen. Eine Schwangerschaft führte in der untersuchten PatientInnenpopulation bei keiner Patientin zu einem Therapiewechsel und bei 33 der 49 PatientInnen wurden bezüglich eines Therapiewechsels von der 2. Therapie weg keine Angaben dokumentiert.

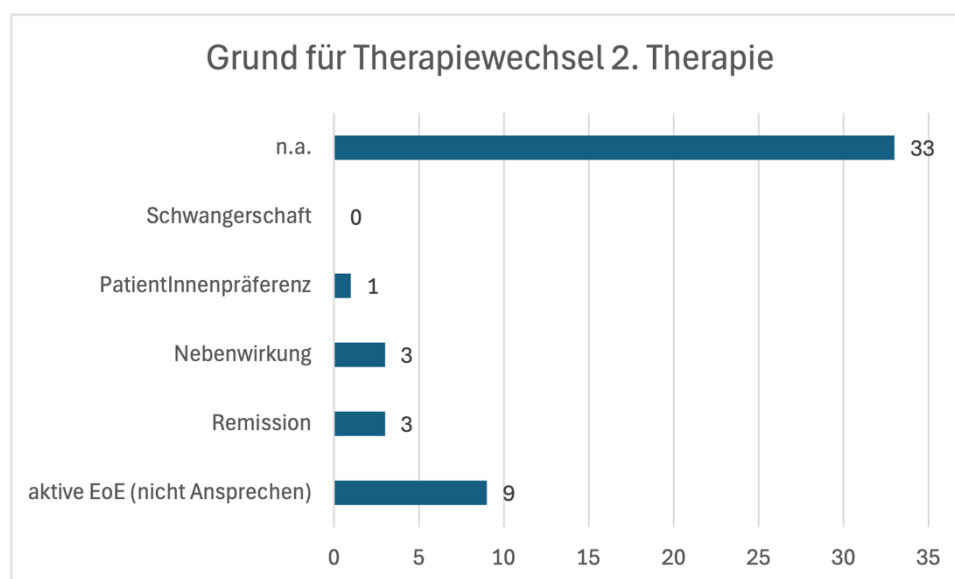


Abbildung 41: Grund für Therapiewechsel 2. Therapie

Bei einer nach den Geschlechtern getrennten Betrachtung der vorliegenden Daten war ebenfalls sowohl bei den Patienten (in 6 Fällen) als auch bei den PatientInnen (in 3 Fällen) eine aktive EoE/das Nichtansprechen auf die Therapie der häufigste Grund für den 2. Therapiewechsel. Bei den Patienten wurde die EoE-Therapie in 3 Fällen aufgrund des Erreichens einer Remission gewechselt, während dies bei den Patientinnen in keinem Fall einen Grund für das Wegwechseln von der 2. Therapie darstellte. Nebenwirkungen waren bei den Patienten einmal und bei den Patientinnen in 2 Fällen ursächlich für den 2. Therapiewechsel. Bei den Patienten wurden in 23 Fällen keine Angaben hinsichtlich eines 2. Therapiewechsels im Krankenhausinformationssystem gefunden und bei den Patientinnen in 10 Fällen.

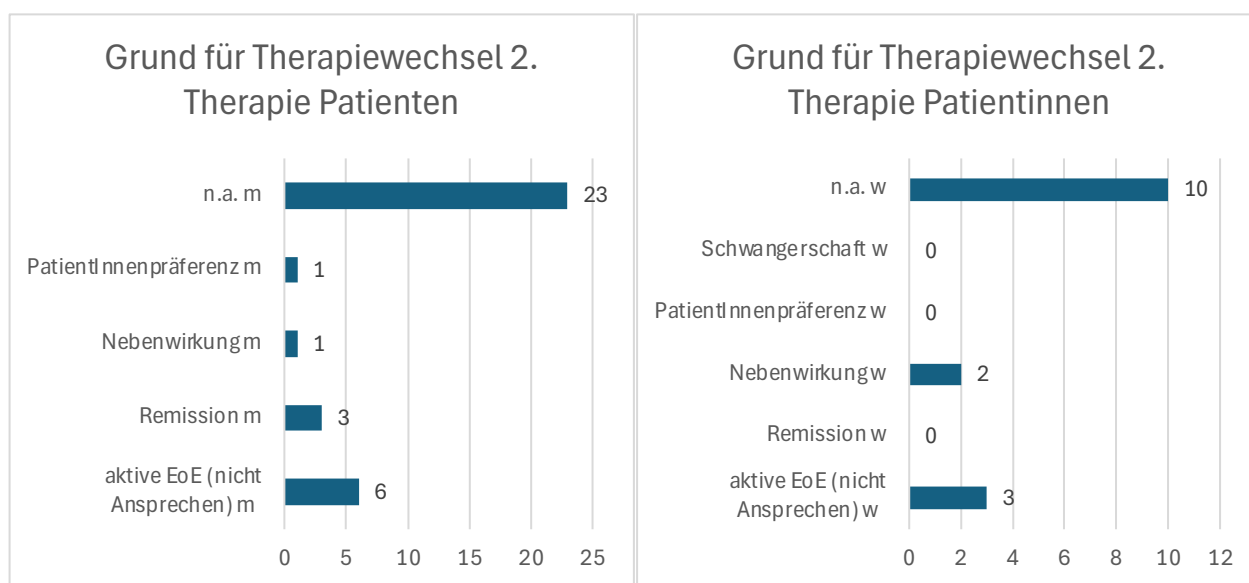


Abbildung 42: Vergleich Grund für Therapiewechsel 2. Therapie Patienten und Patientinnen

Eine aktive EoE beziehungsweise das Nichtansprechen auf die 2. Therapie als Grund für einen Wechsel wurde am häufigsten (in 6 Fällen) im Rahmen eines Therapieauslassversuches in der 2. Therapielinie beobachtet. Auch bei der Anwendung einer 2-FED, einer 6-FED sowie einer PPI-Monotherapie stellte das Vorliegen einer aktiven EoE in jeweils einem Fall den Grund für das Wegwechseln von der 2. Therapie dar.



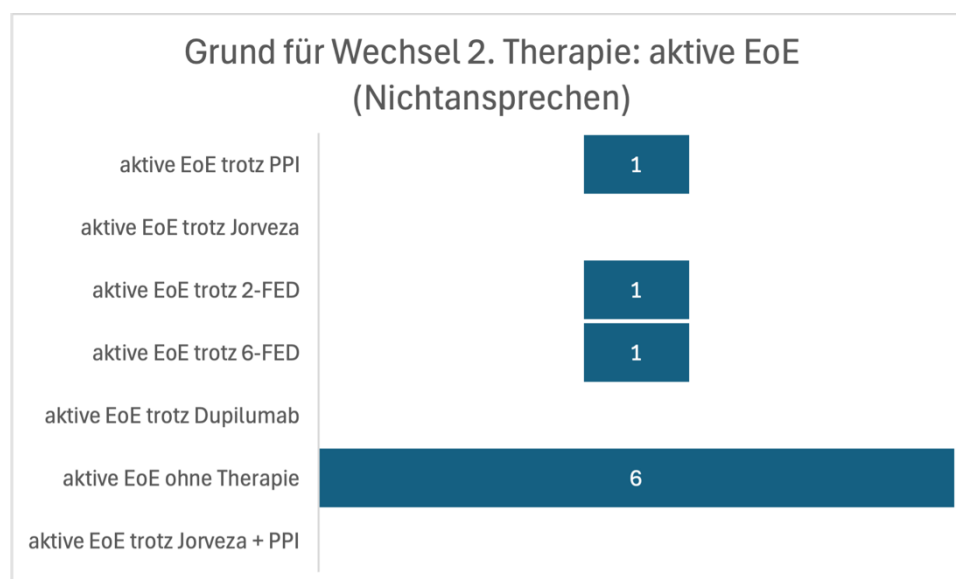


Abbildung 43: Grund für Wechsel 2. Therapie: aktive EoE (Nichtansprechen)

Das Erreichen einer Remission stellte in 2 Fällen bei der 2. Therapie mit Jorveza® und in einem Fall bei der Kombinationstherapie aus Jorveza® + PPI den Grund für den 2. Therapiewechsel dar.

Das Auftreten von Nebenwirkungen als Grund für den 2. Therapiewechsel wurde ausschließlich bei der Anwendung von Jorveza® in 3 Fällen dokumentiert.

In einem Fall wurde aufgrund der Präferenz eines Patienten von der 2. Therapie mit Jorveza® weg gewechselt.

#### **4.3.2.3. Eosinophilenzahl pro hochauflösendes Gesichtsfeld (Eos/hpf) proximal und distal im Ösophagus**

Die Anzahl an Eosinophilen pro hochauflösendes Gesichtsfeld lag nach Beginn der 2. Therapie proximal im Ösophagus in der untersuchten PatientInnenpopulation zwischen 0 und 75 Eos/hpf und distal im Ösophagus zwischen 0 und 55 Eos/hpf. Am häufigsten betrug der Wert (wie auch schon bei der 1. Therapie) sowohl proximal als auch distal in der Speiseröhre 0 Eos/hpf. Im Durchschnitt konnten in den Speiseröhren proximal 7 Eos/hpf und distal 16 Eos/hpf detektiert werden mit einer Standardabweichung von proximal 22 Eos/hpf und distal 21 Eos/hpf. Die Quartile Q1, Q2 und Q3 lagen proximal und distal, mit Ausnahme von Q3 distal im Ösophagus (29 Eos/hpf), bei 0 Eos/hpf, weshalb erneut auf die Erstellung eines Boxplot-Diagrammes verzichtet wurde.

Proximal im Ösophagus wurden nach Beginn der 2. Therapie in einem Fall  $\geq 15$  Eos/hpf und in 10 Fällen  $< 15$  Eos/hpf festgestellt. In 38 Fällen wurde im Rahmen der Datenauswertung diesbezüglich „n.a.“ dokumentiert, da in dieser Hinsicht entweder keine (verwertbaren) Angaben gefunden werden konnten oder gar keine 2. Therapielinie durchgeführt wurde.

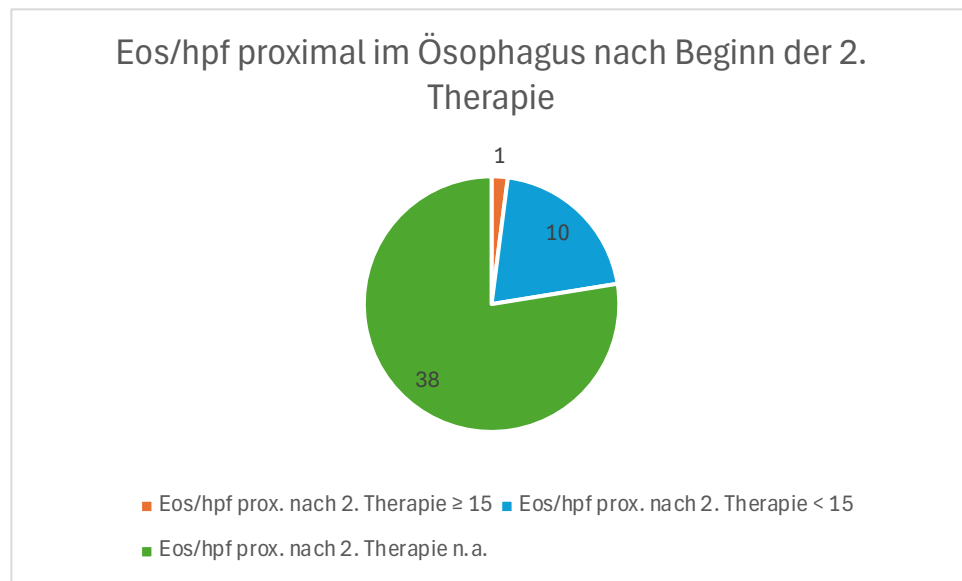


Abbildung 44: Eos/hpf proximal im Ösophagus nach Beginn der 2. Therapie

Bei geschlechtergetrennter Betrachtung der Daten waren es bei den Patienten in einem Fall  $\geq 15$  Eos/hpf und in 7 Fällen  $< 15$  Eos/hpf proximal im Ösophagus und bei den Patientinnen in keinem Fall  $\geq 15$  Eos/hpf und in 3 Fällen  $< 15$  Eos/hpf. In 26 Fällen konnten bei den Patienten keine Angaben hinsichtlich der Eosinophilenzahl proximal im Ösophagus ausgewertet werden und in 12 Fällen bei den Patientinnen.

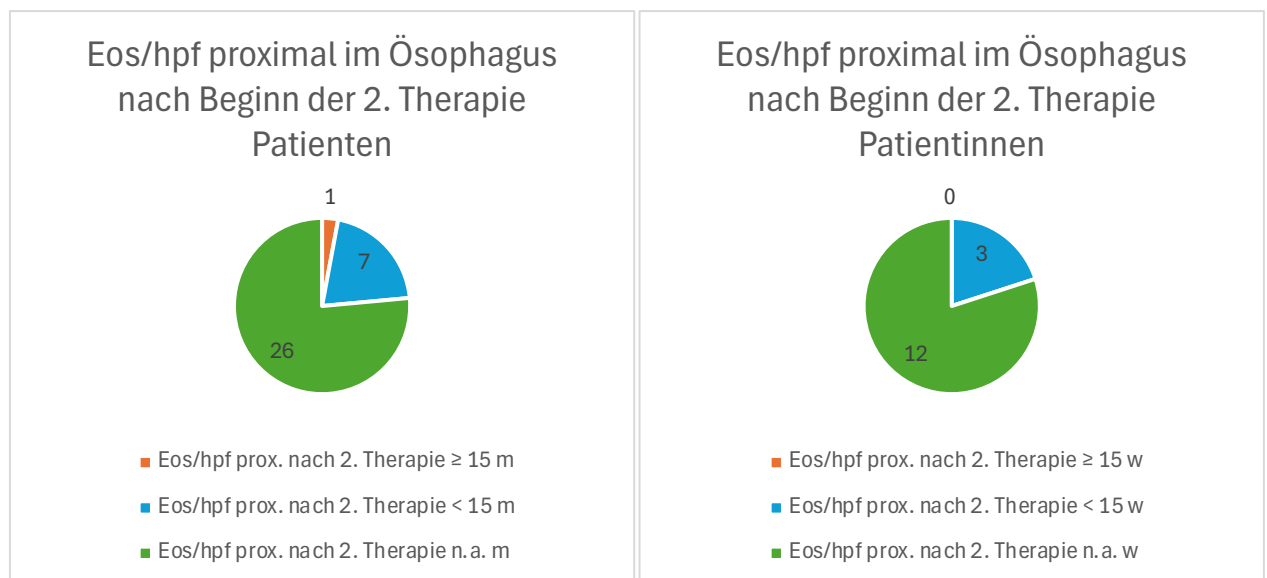


Abbildung 45: Vergleich Eos/hpf proximal im Ösophagus nach Beginn der 2. Therapie Patienten und Patientinnen

Nach Beginn der 2. Therapie wurden distal im Ösophagus in 4 Fällen  $\geq 15$  Eos/hpf und in 6 Fällen  $< 15$  Eos/hpf detektiert. In 39 Fällen konnten keine oder nicht verwertbare Angaben zur Eosinophilenzahl distal im Ösophagus im Krankenhausinformationssystem gefunden werden beziehungsweise wurde keine 2. Therapie angewendet.

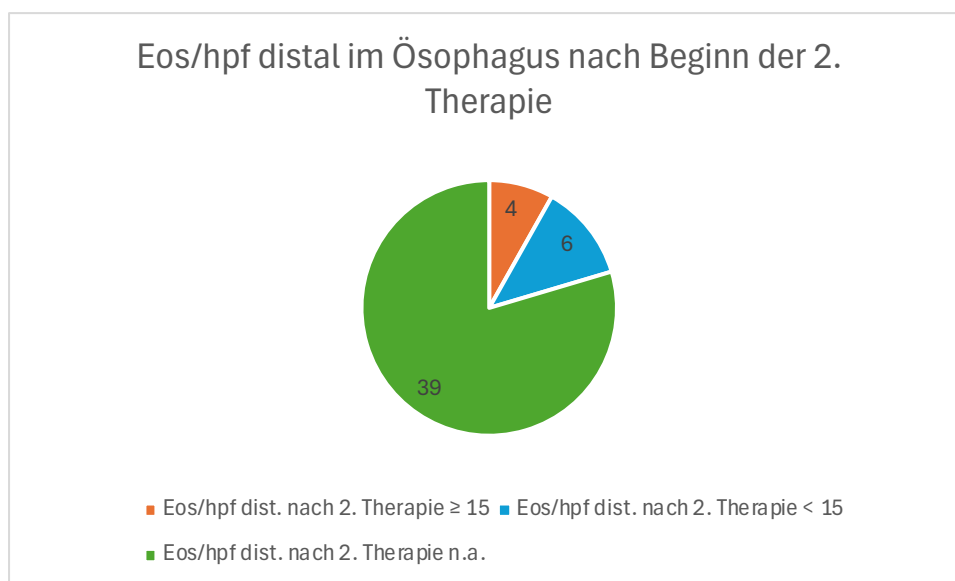


Abbildung 46: Eos/hpf distal im Ösophagus nach Beginn der 2. Therapie

Werden die zur distalen Eosinophilenzahl im Ösophagus vorliegenden Daten erneut nach den Geschlechtern getrennt betrachtet, so waren es bei den Patienten in 3 Fällen  $\geq 15$  Eos/hpf und in 5 Fällen  $< 15$  Eos/hpf distal im Ösophagus und bei den Patientinnen in jeweils einem Fall  $\geq 15$  Eos/hpf und  $< 15$  Eos/hpf. Es wurde in 26 Fällen bei den Patienten und in 13 Fällen bei den Patientinnen aus den bereits genannten Gründen „n.a.“ hinsichtlich der Eosinophilenzahl distal im Ösophagus bei der 2. Therapie im Rahmen der Datenerhebung dokumentiert.

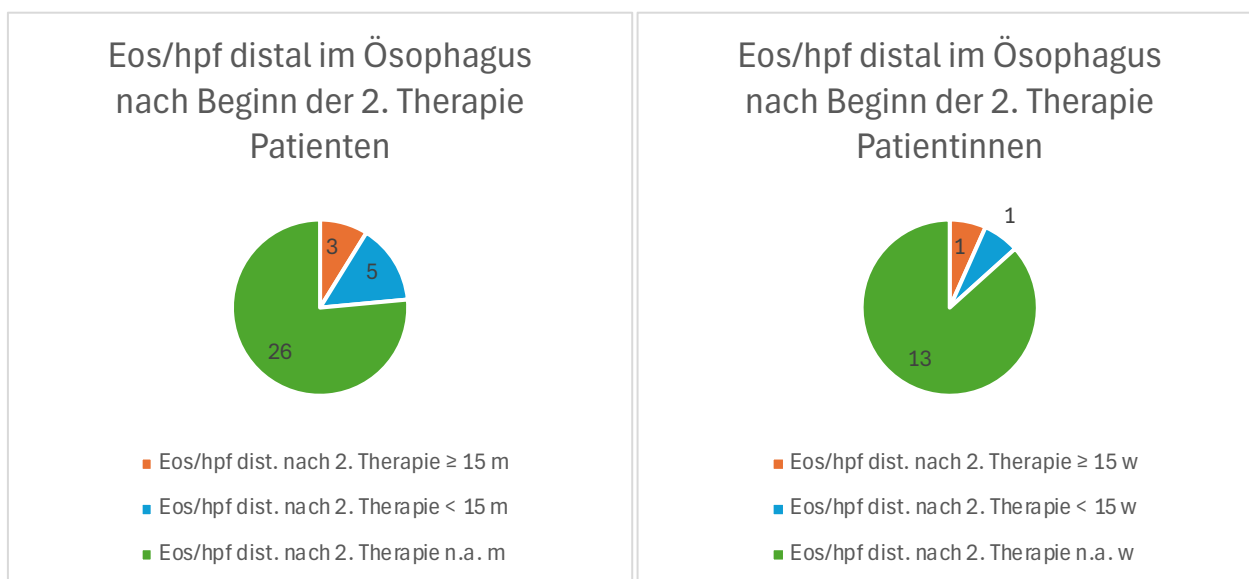


Abbildung 47: Vergleich Eos/hpf distal im Ösophagus nach Beginn der 2. Therapie Patienten und Patientinnen

Bei dem Einsatz von PPI als 2. Therapie bei EoE konnten bei den analysierten PatientInnen proximal im Ösophagus in keinem Fall  $\geq 15$  Eos/hpf und in 3 Fällen  $< 15$  Eos/hpf detektiert werden. Bei 2 PatientInnen konnten keine verwertbaren Daten hinsichtlich der Eosinophilenzahl proximal im Ösophagus erhoben werden im Rahmen der 2. Therapie mit PPI. Distal im Ösophagus

wurden in je einem Fall  $\geq 15$  Eos/hpf und  $< 15$  Eos/hpf gefunden. In 3 Fällen konnten hinsichtlich der distalen Eosinophilenzahl im Ösophagus unter PPI-Therapie als 2. Therapielinie keine verwertbaren Daten erhoben werden.

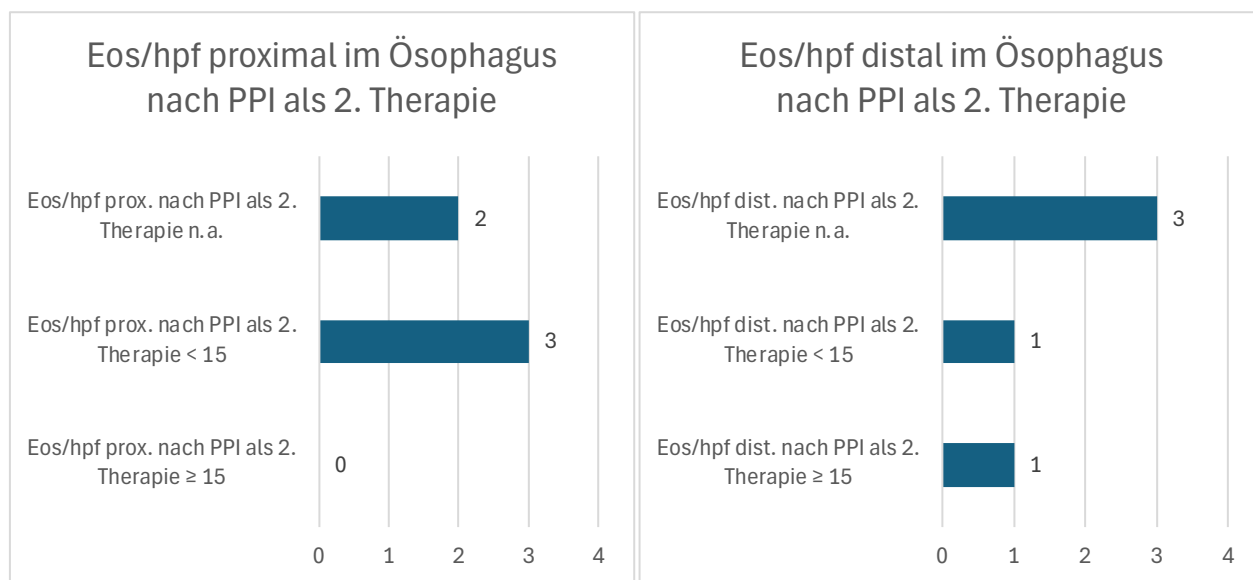


Abbildung 48: Vergleich Eos/hpf proximal und distal im Ösophagus nach PPI als 2. Therapie

Bei der Anwendung von Jorveza® als 2. Therapieoption bei EoE konnte proximal im Ösophagus in keinem Fall eine Eosinophilenzahl  $\geq 15$  Eos/hpf detektiert werden. Bei 4 PatientInnen wurden proximal  $< 15$  Eos/hpf gefunden. Bei 5 PatientInnen konnten weder für die proximale noch für die distale Eosinophilenzahl in der Speiseröhre verwertbare Daten erhoben werden. Im distalen Ösophagus wurden unter Jorveza® als 2. Therapielinie in einem Fall  $\geq 15$  Eos/hpf detektiert und in 3 Fällen  $< 15$  Eos/hpf.

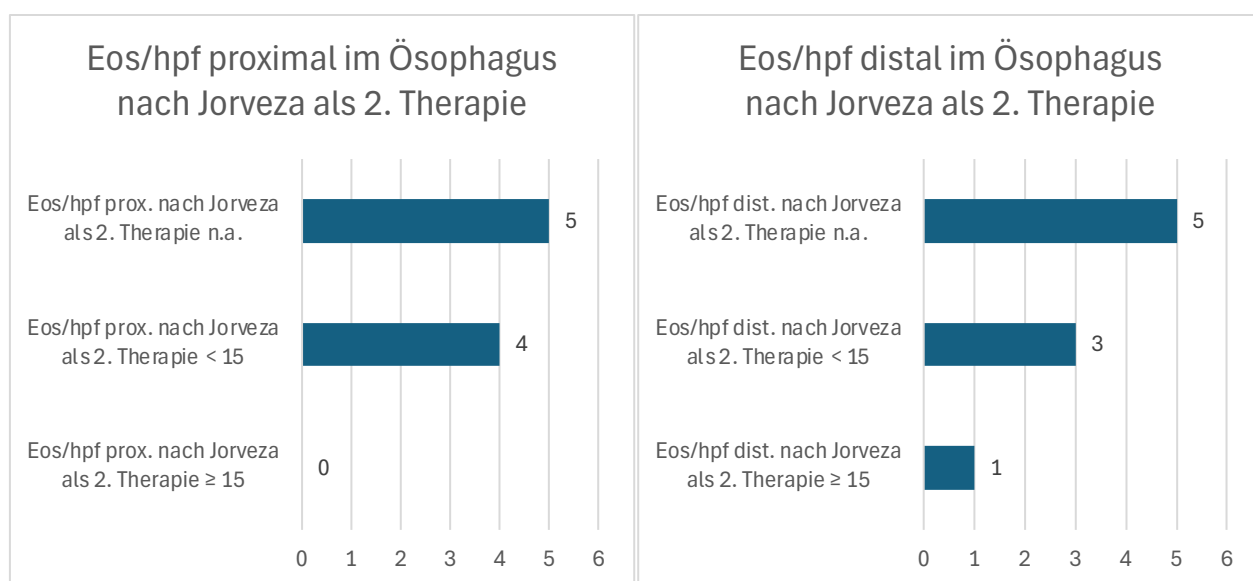


Abbildung 49: Eos/hpf proximal und distal im Ösophagus nach Jorveza als 2. Therapie

In jenem Fall, in dem eine 2-FED als 2. Therapie angewendet wurde, konnten keine Daten hinsichtlich der Eosinophilenzahlen proximal und distal im Ösophagus erhoben werden.

Im Rahmen der Anwendung einer 6-FED als 2. Therapie bei EoE konnten in einem Fall proximal im Ösophagus  $< 15$  Eos/hpf festgestellt werden und distal  $\geq 15$  Eos/hpf.

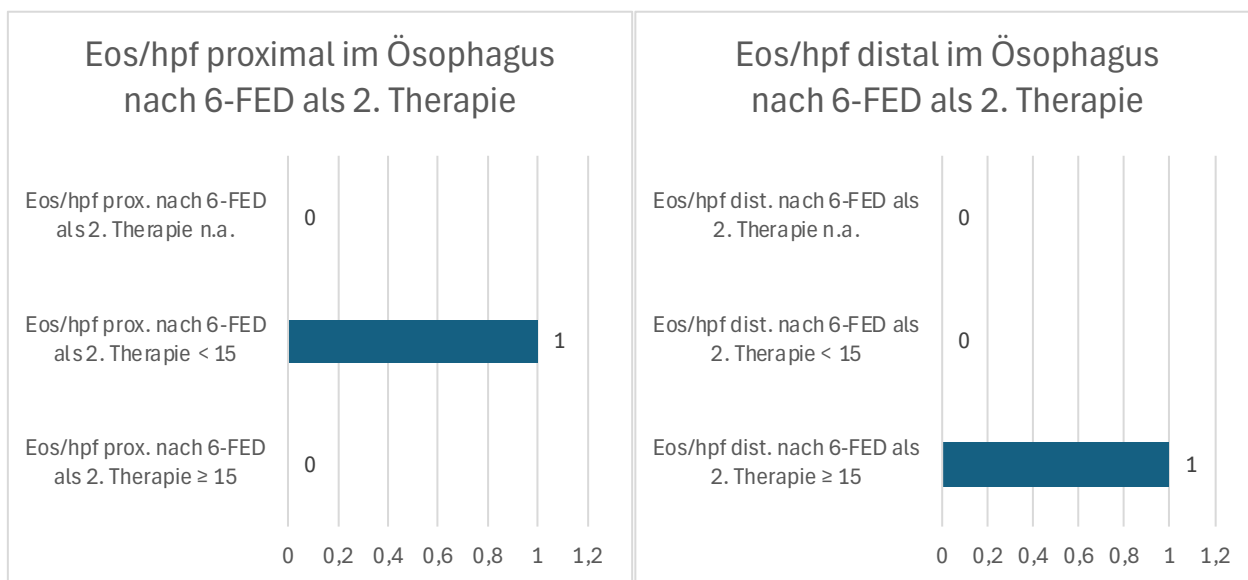


Abbildung 50: Vergleich Eos/hpf proximal und distal im Ösophagus nach 6-FED als 2. Therapie

In einem Fall wurde in der analysierten PatientInnenpopulation Dupilumab als 2. Therapieoption bei EoE angewendet. Die Anzahl an Eos/hpf proximal und distal im Ösophagus unter dieser Therapie war jedoch zum Zeitpunkt der Datenerhebung nicht bekannt.

Im Rahmen der Vornahme eines Therapieauslassversuches in der 2. Therapielinie konnten sowohl proximal als auch distal in der Speiseröhre in je einem Fall  $\geq 15$  Eos/hpf und  $< 15$  Eos/hpf detektiert werden. Bei 5 PatientInnen wurde der Effekt eines Therapieauslassversuches nicht mittels Angabe der Eosinophilenzahlen proximal und distal im Ösophagus dokumentiert.

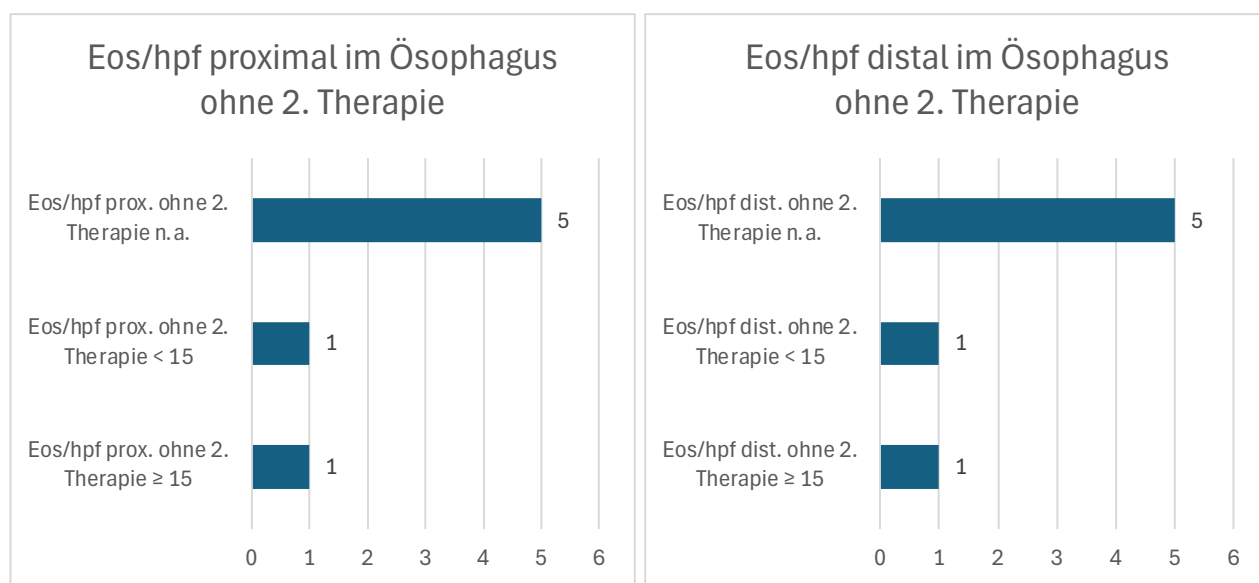


Abbildung 51: Vergleich Eos/hpf proximal und distal im Ösophagus ohne 2. Therapie

Bei Anwendung einer Kombinationstherapie aus Jorveza® + PPI als 2. Therapie bei EoE wurden bei den untersuchten PatientInnen sowohl proximal als auch distal im Ösophagus in keinem Fall  $\geq 15$  Eos/hpf und in jeweils einem Fall  $< 15$  Eos/hpf festgestellt. In einem Fall konnten in dieser Hinsicht weder proximal noch distal im Ösophagus verwertbare Daten erhoben werden.

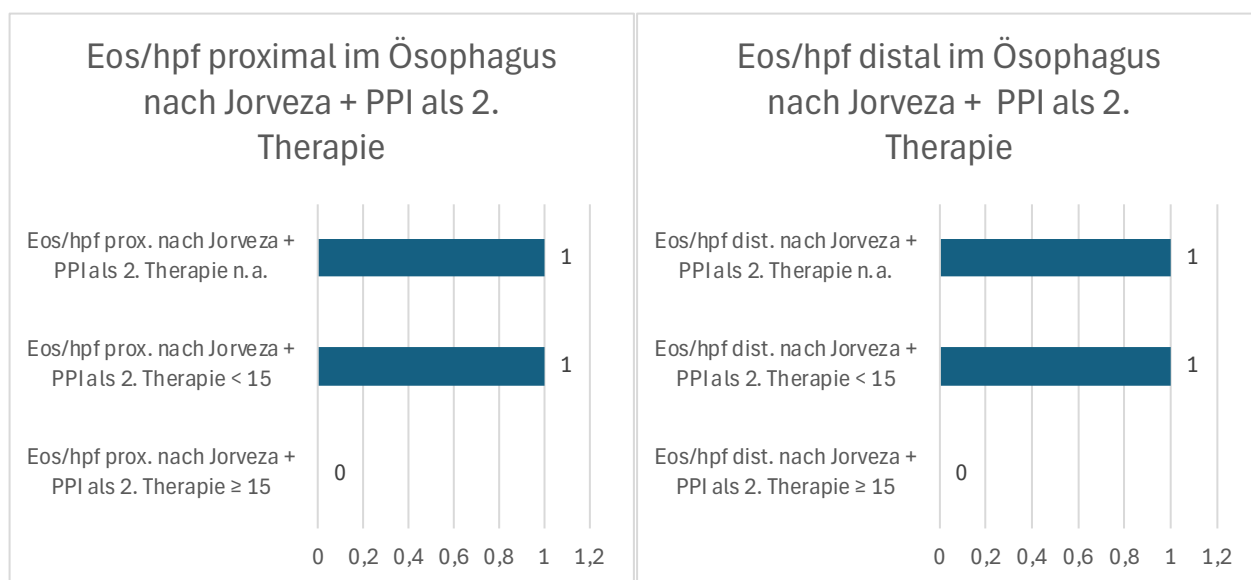


Abbildung 52: Vergleich Eos/hpf proximal und distal im Ösophagus nach Jorveza + PPI als 2. Therapie

#### 4.3.2.4. Effekt subjektiv

Bei der subjektiven Einschätzung des Effekts der 2. Therapielinie wurde in 7 Fällen eine Heilung, in 2 Fällen eine Besserung und in 3 Fällen ein subjektiv gleichbleibender Effekt dokumentiert. Bei 8 PatientInnen wurde der Effekt der 2. Therapie als „verschlechtert“ eingeschätzt und in 29 Fällen konnten im Rahmen der Datenerhebung in dieser Hinsicht keine verwertbaren Informationen gewonnen werden beziehungsweise wurde keine 2. Therapie durchgeführt. Eine massive

Verschlechterung wurde im Verlauf der Anwendung der 2. Therapie bei der untersuchten PatientInnenpopulation in keinem Fall beobachtet.

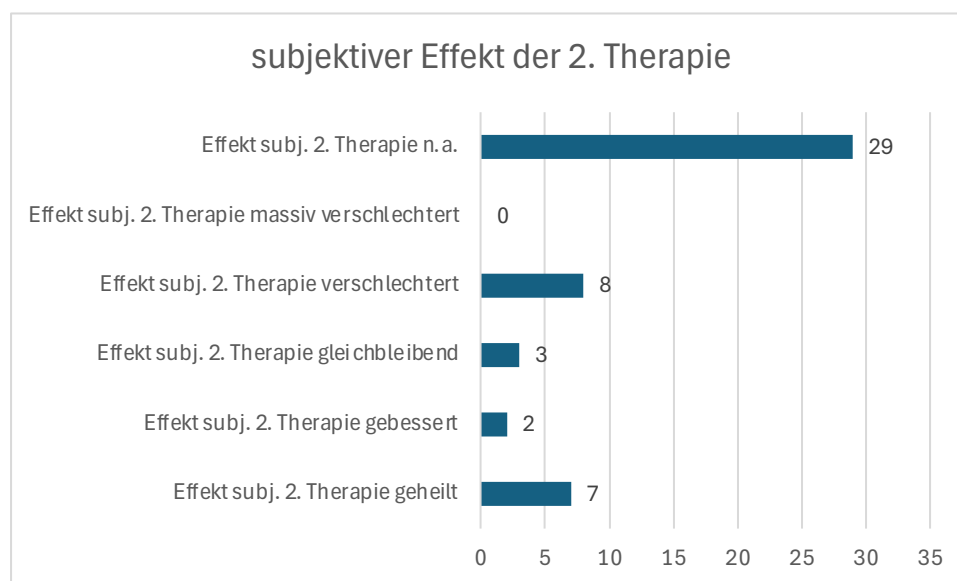


Abbildung 53: subjektiver Effekt der 2. Therapie

Bei nach den Geschlechtern getrennter Analyse der PatientInnenpopulation wurde bei den Patienten in 4 Fällen „geheilt“, in 2 Fällen „gebessert“, in einem Fall „gleichbleibend“ und in 7 Fällen „verschlechtert“ im Rahmen der Datenerhebung bei dem Effekt der 2. Therapie vermerkt. Bei den Patientinnen wurde in 3 Fällen eine Heilung beobachtet und in keinem Fall eine Besserung. In 2 Fällen wurde der Therapieeffekt als „gleichbleibend“ beschrieben und bei einer EoE-Patientin wurde eine Verschlechterung unter der 2. Therapie beobachtet. In 20 Fällen wurde bei den Patienten der Effekt der 2. Therapie mit „n.a.“ klassifiziert und in 9 Fällen bei Patientinnen.

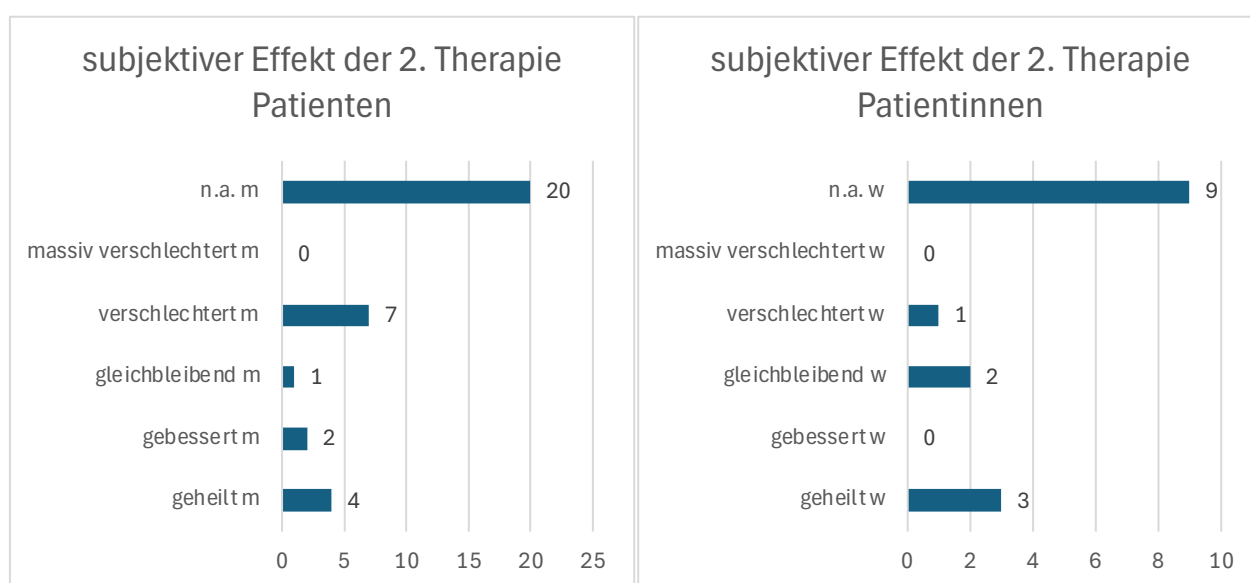


Abbildung 54: Vergleich subjektiver Effekt der 2. Therapie Patienten und Patientinnen

Eine subjektive Heilung konnte mittels der 2. Therapie bei EoE bei den analysierten PatientInnen am häufigsten mit der Anwendung von Jorveza® erreicht werden (in 3 Fällen), gefolgt von der Kombinationstherapie Jorveza® + PPI in 2 Fällen und der Monotherapie mit PPI in ebenfalls 2 Fällen.

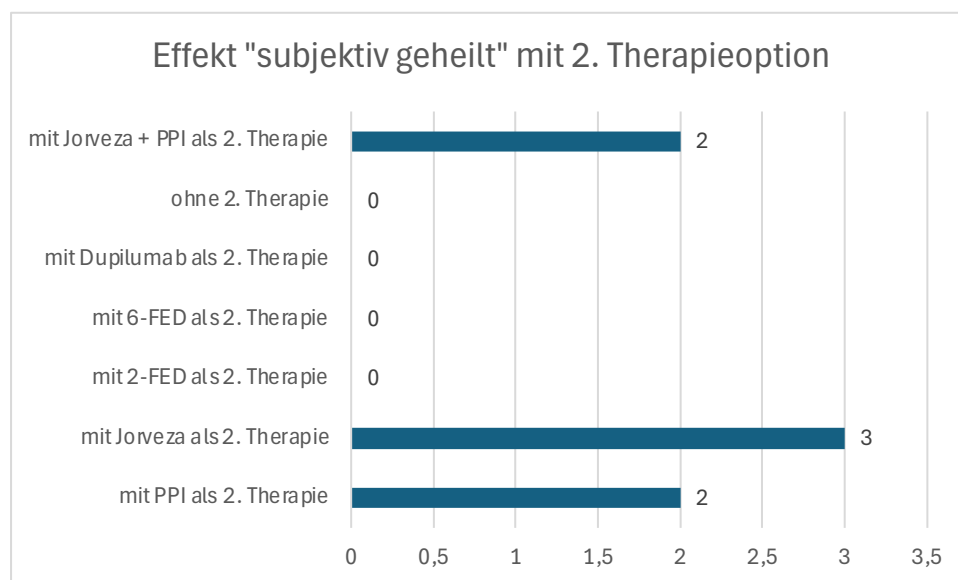


Abbildung 55: Effekt "subjektiv geheilt" mit 2. Therapieoption

Eine subjektive Besserung wurde in der untersuchten PatientInnenpopulation ausschließlich mittels der Anwendung von Jorveza® als 2. Therapie in 2 Fällen erreicht.

Ein subjektiv gleichbleibender Effekt der 2. Therapie konnte in je einem Fall im Rahmen der Anwendung eines PPI, von Jorveza® sowie einer 2-FED beobachtet werden.

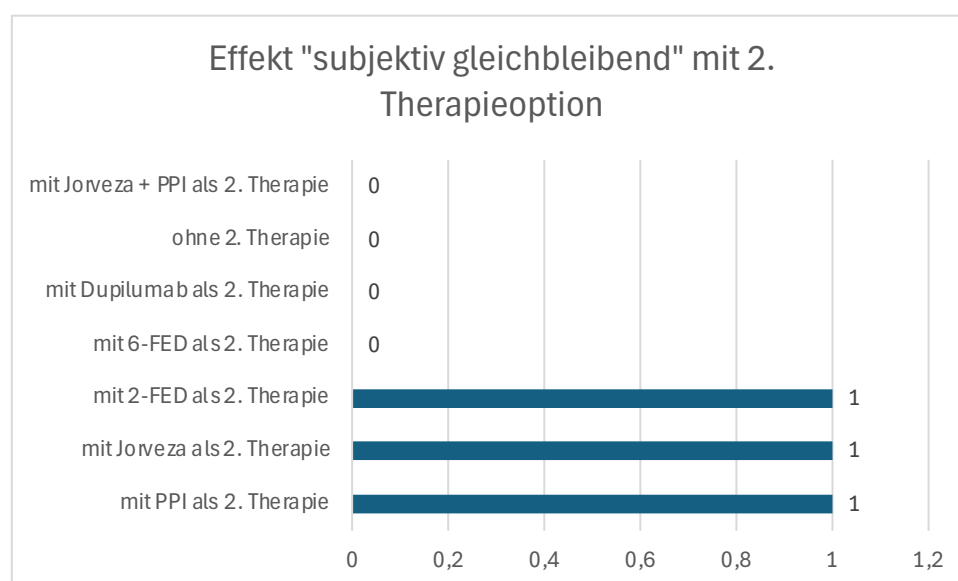


Abbildung 56: Effekt "subjektiv gleichbleibend" mit 2. Therapieoption



Eine subjektive Verschlechterung trat mit 7 dokumentierten Fällen am häufigsten infolge eines Therapieauslassversuches bei EoE in der 2. Therapielinie auf. In einem Fall wurde auch eine subjektive Verschlechterung unter Anwendung einer 6-FED festgestellt.

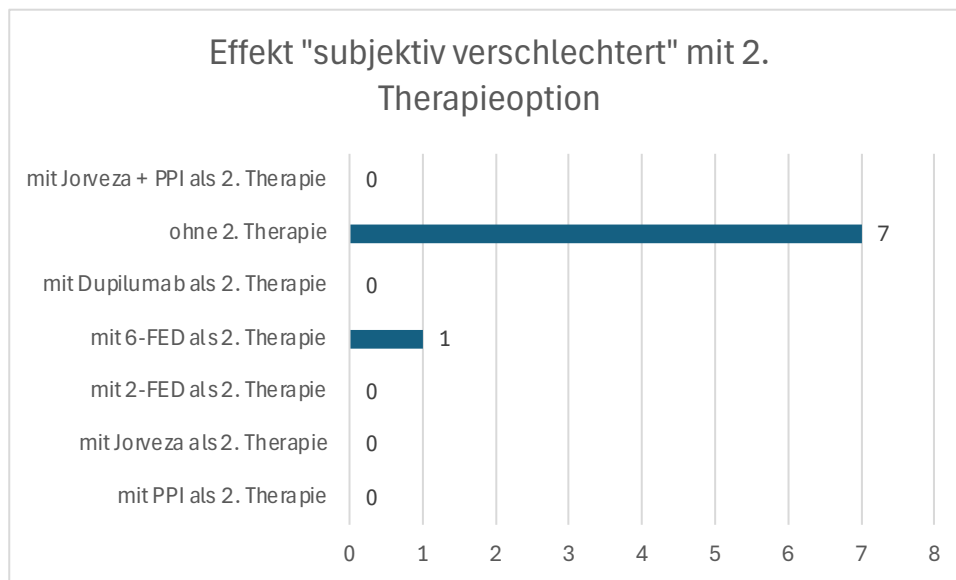


Abbildung 57: Effekt "subjektiv verschlechtert" mit 2. Therapieoption

#### 4.3.3. 3. Therapie

Wie bei der 1. und 2. Therapielinie war auch im Rahmen der 3. Therapie Jorveza® das häufigste verwendete Medikament. An zweiter Stelle nach Jorveza® (Anwendung in 5 Fällen) lag mit der Anwendung in 3 Fällen die Monotherapie der EoE mit PPI als 3. Therapielinie, gefolgt von Dupilumab und dem Einsatz eines Studienmedikamentes in jeweils 2 Fällen. In einem Fall wurde eine Kombinationstherapie aus Jorveza® + PPI eingesetzt und in einem weiteren Fall wurde ein Therapieauslassversuch in der 3. Therapielinie vorgenommen. Bei 35 der 49 PatientInnen aus dem analysierten Kollektiv konnten keine Angaben hinsichtlich der Anwendung einer 3. Therapie zur Behandlung der EoE im Rahmen der Datenerhebung gefunden werden („n.a.“).

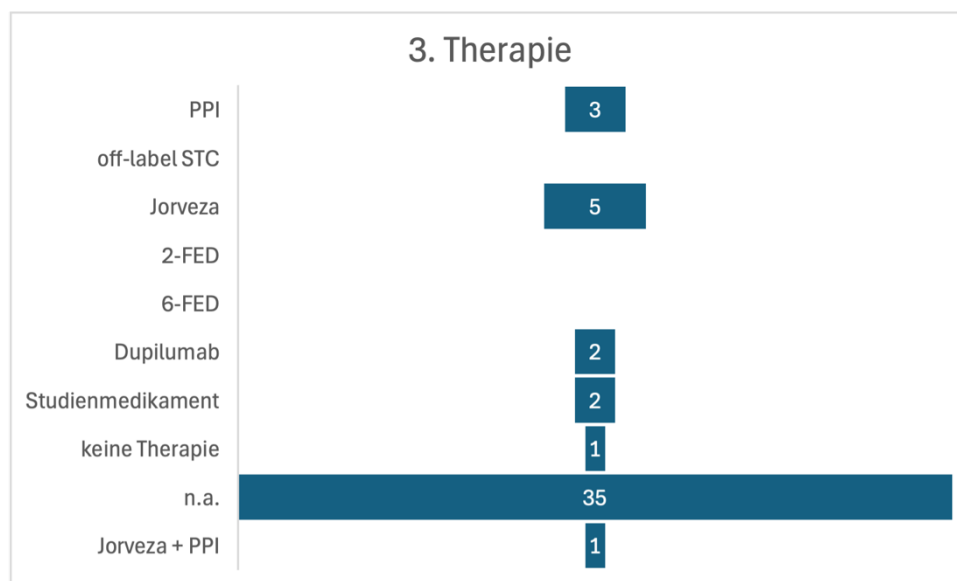


Abbildung 58: 3. Therapie

Bei nach den Geschlechtern getrennter Betrachtung der PatientInnenpopulation waren bei den Patienten Jorveza® (in 3 Fällen) sowie eine PPI-Monotherapie (ebenfalls in 3 Fällen) die am häufigsten angewendeten Therapiestrategien. Bei den Patienten konnten in 24 Fällen keine Daten hinsichtlich einer 3. Therapie erhoben werden. Die analysierten Patientinnen wurden am häufigsten mit Jorveza® (in 2 Fällen) behandelt und bei 11 Patientinnen wurde „n.a.“ hinsichtlich einer 3. Therapie zur Behandlung der EoE vermerkt.

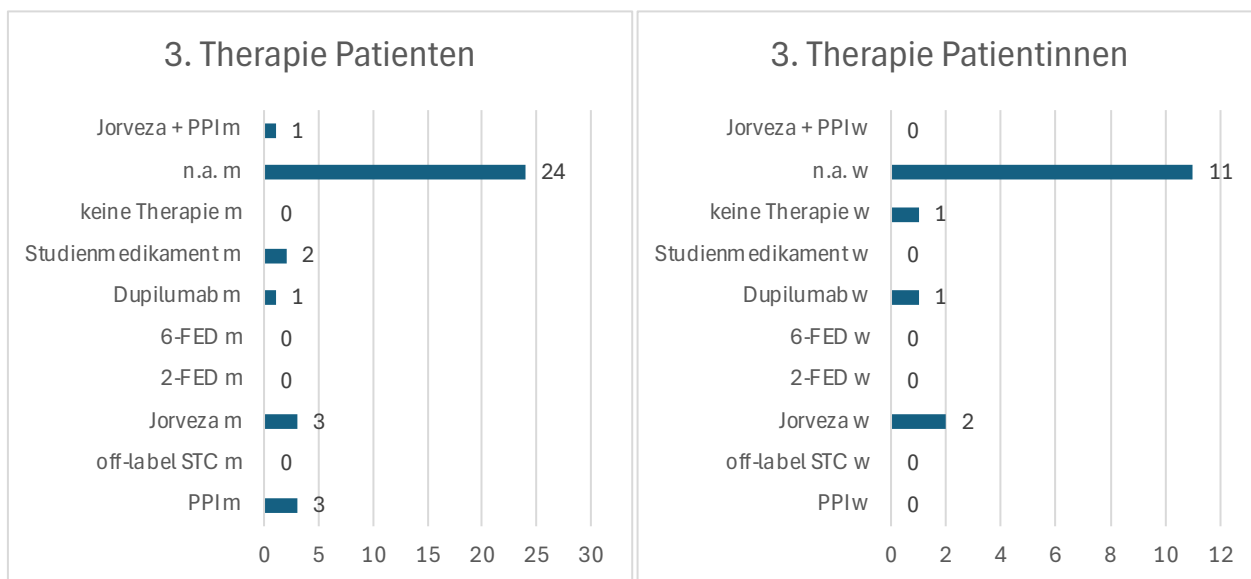


Abbildung 59: Vergleich 3. Therapie Patienten und Patientinnen

#### 4.3.3.1. Dauer

Die Dauer der 3. Therapie variierte bei den analysierten PatientInnen zwischen 2 Wochen und 36 Monaten. Durchschnittlich betrug die Dauer der 3. Therapie 8 Monate mit einer Standardabweichung von 10 Monaten. Die 3. Therapie wurde in den meisten der dokumentierten

Fälle über 2 Monate hinweg durchgeführt. Die Quartile Q1, Q2 und Q3 lagen im Rahmen der Therapiedauer der 3. Therapie bei der untersuchten PatientInnenpopulation bei 2, 5 und 10 Monaten.

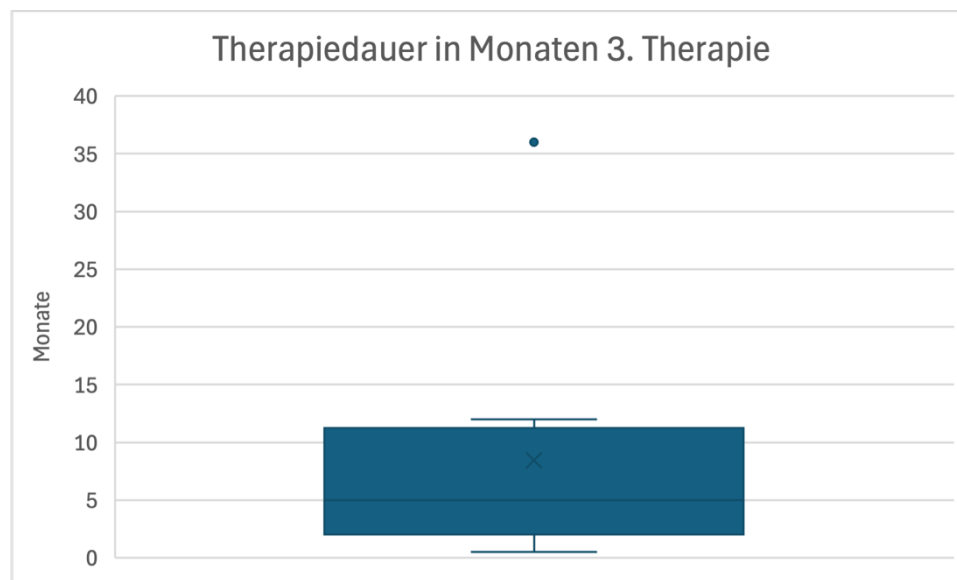


Abbildung 60: Therapiedauer in Monaten 3. Therapie

#### 4.3.3.2. Grund für Wechsel

Der häufigste Grund für einen Wechsel der 3. Therapie war eine aktive EoE (in 6 Fällen). In 2 Fällen wurde der Therapiewechsel aufgrund einer PatientInnenpräferenz vorgenommen. Das Erreichen einer Remission und das Auftreten von Nebenwirkungen führten im Rahmen der 3. Therapielinie in keinem Fall zu einem Therapiewechsel und die 3. Therapie wurde von den analysierten Patientinnen auch nicht aufgrund einer Schwangerschaft geändert. Bei 41 der 49 PatientInnen wurden hinsichtlich eines Therapiewechsels von der 3. Therapie weg keine Angaben im Krankenhausinformationssystem im Rahmen der Erhebung der Daten gefunden.

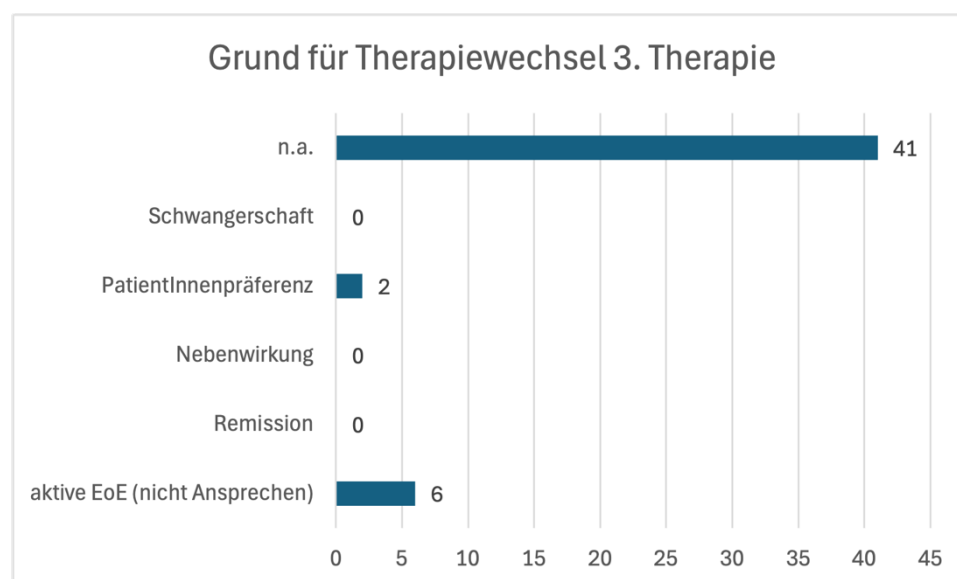


Abbildung 61: Grund für Therapiewechsel 3. Therapie

Bei einer geschlechtergetrennten Betrachtung der PatientInnenpopulation stellte sowohl bei den Patienten (in 4 Fällen) als auch bei den PatientInnen (in 2 Fällen) eine aktive EoE/das Nichtansprechen auf die Therapie den häufigsten Grund für einen 3. Therapiewechsel dar. Darüber hinaus war in jeweils einem Fall die Präferenz eines Patienten und einer Patientin ursächlich für einen Wechsel der 3. EoE-Therapie. Bei den Patienten konnten in 29 Fällen keine Angaben hinsichtlich eines 3. Therapiewechsels gefunden werden und bei den Patientinnen in 12 Fällen.

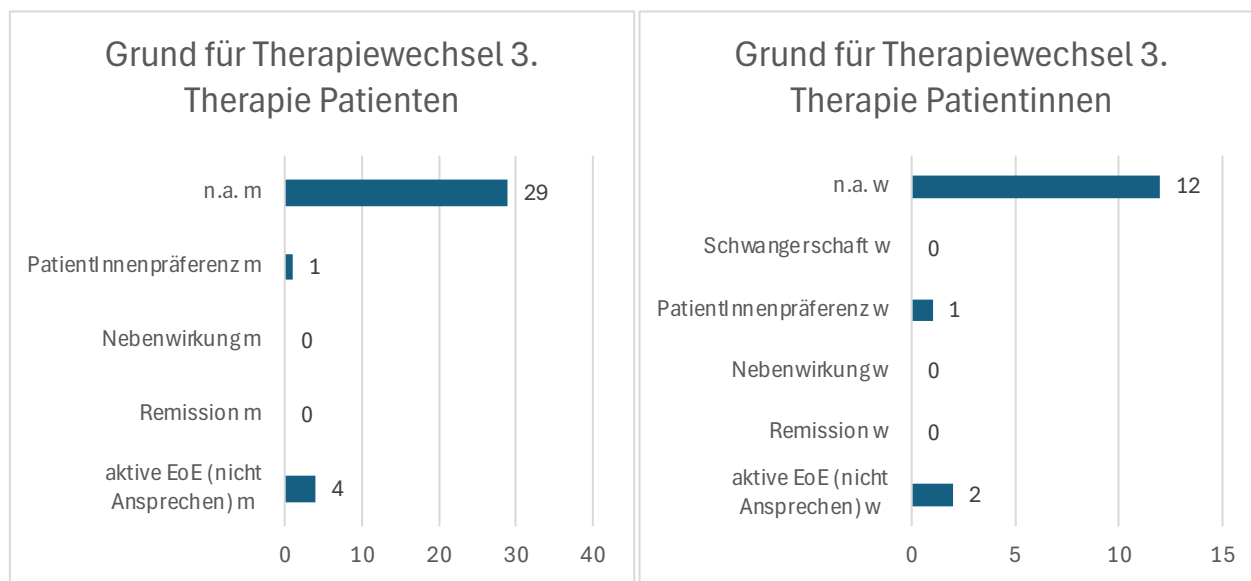


Abbildung 62: Vergleich Grund für Therapiewechsel 3. Therapie Patienten und Patientinnen

Eine aktive EoE beziehungsweise das Nichtansprechen auf die 3. Therapie als Grund für einen Wechsel wurde am häufigsten (in 3 Fällen) unter einer PPI-Monotherapie beobachtet, gefolgt von einer Therapie mit Jorveza® in 2 Fällen. In einem Fall war auch eine aktive EoE infolge eines Therapieauslassversuches der Grund für den konsekutiven Therapiewechsel.

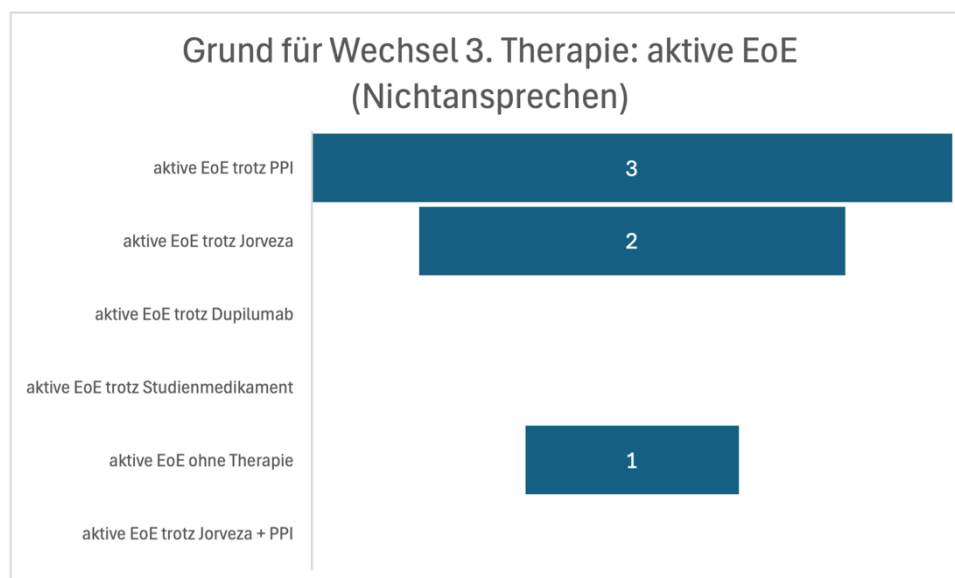


Abbildung 63: Grund für Wechsel 3. Therapie: aktive EoE (Nichtansprechen)

In 2 Fällen wurde aufgrund einer PatientenInnenpräferenz von der Therapie mit Jorveza® als 3. Therapieoption weg gewechselt.

#### **4.3.3.3. Eosinophilenzahl pro hochauflösendes Gesichtsfeld (Eos/hpf) proximal und distal im Ösophagus**

Die Eosinophilenzahl pro hochauflösendes Gesichtsfeld lag in der untersuchten PatientInnenpopulation nach Beginn der 3. Therapie zwischen 0 und 100 Eos/hpf proximal im Ösophagus und zwischen 0 und 25 Eos/hpf distal im Ösophagus. In den meisten Fällen konnten hinsichtlich der 3. EoE-Therapie bei den analysierten PatientInnen keine oder keine verwertbaren Angaben gefunden werden: Hinsichtlich der Anzahl an Eosinophilen proximal in der Speiseröhre konnten in 4 Fällen numerische Daten erhoben werden und distal im Ösophagus in 3 Fällen.

Proximal in der Speiseröhre wurden nach Beginn der 3. Therapie in jeweils 2 Fällen  $\geq 15$  Eos/hpf und  $< 15$  Eos/hpf detektiert. In 45 Fällen wurde diesbezüglich im Rahmen der Datenerhebung „n.a.“ vermerkt, da in dieser Hinsicht entweder keine (verwertbaren) Angaben gefunden werden konnten oder keine 3. Therapie durchgeführt wurde.

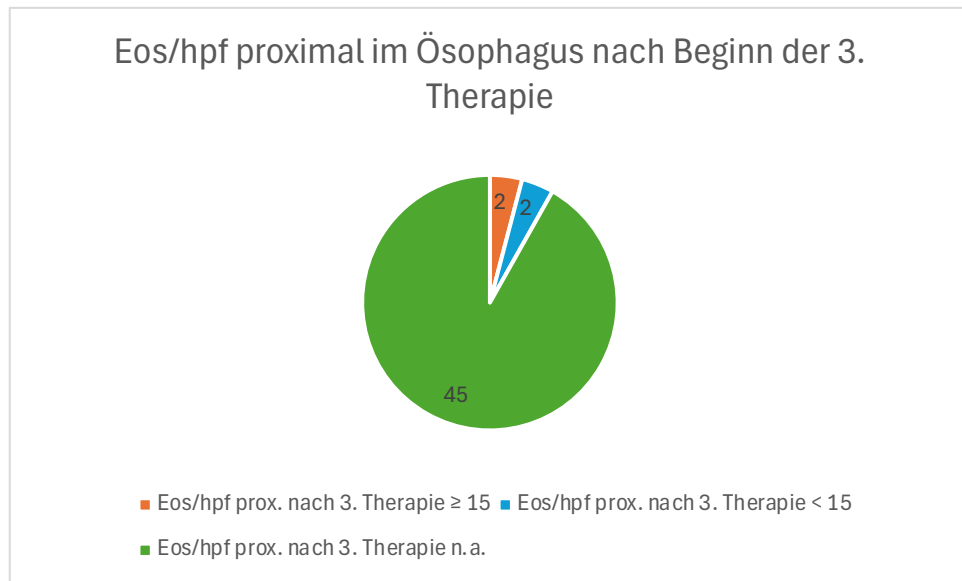


Abbildung 64: Eos/hpf proximal im Ösophagus nach Beginn der 3. Therapie

Bei nach den Geschlechtern getrennter Betrachtung der Daten wurden bei den Patienten nach Beginn der 3. EoE-Therapie proximal im Ösophagus in einem Fall  $\geq 15$  Eos/hpf und in 2 Fällen  $< 15$  Eos/hpf gefunden. Bei den Patientinnen konnten diesbezüglich in einem Fall  $\geq 15$  Eos/hpf und in keinem Fall  $< 15$  Eos/hpf detektiert werden.

In 31 Fällen konnten bei den Patienten im Rahmen der Datenerhebung in dieser Hinsicht keine Angaben gefunden werden. Bei den Patientinnen wurde in 14 Fällen „n.a.“ im Rahmen der 3. Therapielinie dokumentiert.

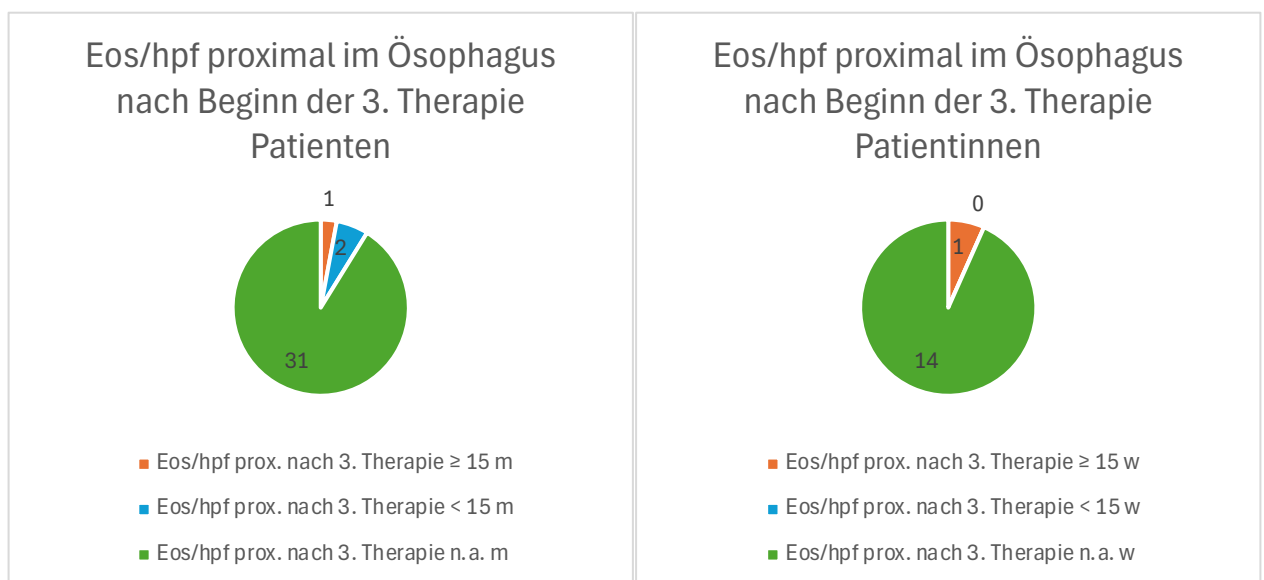


Abbildung 65: Vergleich Eos/hpf proximal im Ösophagus nach Beginn der 3. Therapie Patienten und Patientinnen

Nach Beginn der 3. Therapie wurden distal in der Speiseröhre in 2 Fällen  $\geq 15$  Eos/hpf und in einem Fall  $< 15$  Eos/hpf detektiert. In 46 Fällen konnten keine oder nicht verwertbare Angaben

zur Eosinophilenzahl distal im Ösophagus erhoben werden beziehungsweise wurde keine 3. Therapie angewendet.

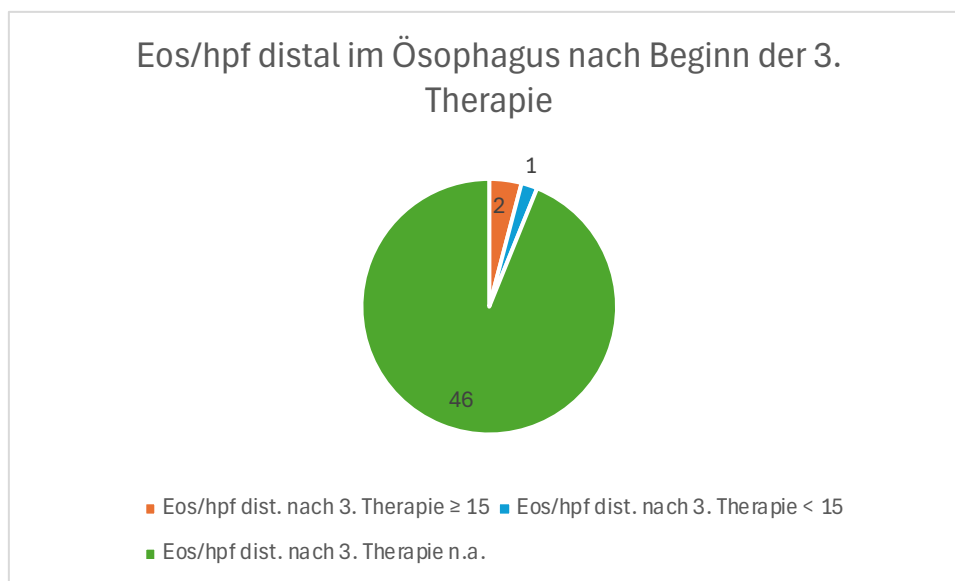


Abbildung 66: Eos/hpf distal im Ösophagus nach Beginn der 3. Therapie

Bei nach den Geschlechtern getrennter Betrachtung der Daten wird deutlich, dass hinsichtlich der Eosinophilenzahl distal im Ösophagus ausschließlich bei Patienten numerische Daten erhoben werden konnten. In 31 Fällen konnten bei den Patienten diesbezüglich im Rahmen der Datenerhebung keine Angaben gefunden werden. Bei den Patientinnen wurde in dieser Hinsicht ausnahmslos „n.a.“ im Rahmen der 3. Therapielinie dokumentiert (in 15 Fällen).

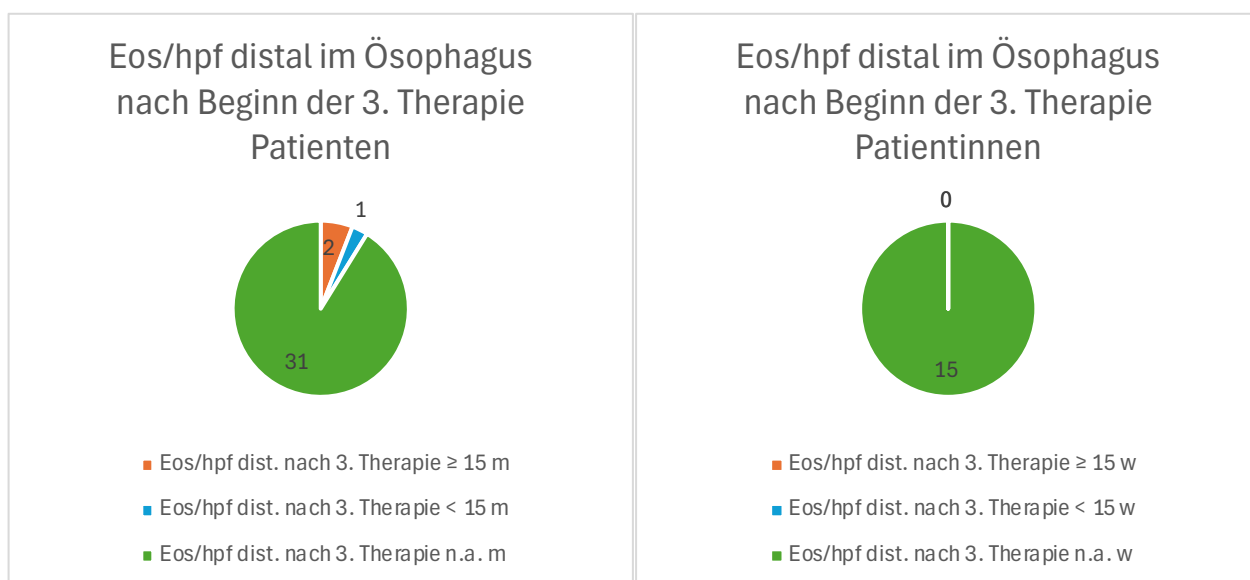


Abbildung 67: Vergleich Eos/hpf distal im Ösophagus nach Beginn der 3. Therapie Patienten und Patientinnen

Bei dem Einsatz von PPI als 3. Therapie bei EoE konnten bei den analysierten PatientInnen proximal im Ösophagus in je einem Fall  $\geq 15$  Eos/hpf und  $< 15$  Eos/hpf detektiert werden. In einem weiteren Fall konnten keine verwertbaren Daten hinsichtlich der Eosinophilenzahl proximal und

distal im Ösophagus erhoben werden im Rahmen der 3. Therapie mit PPI. Distal im Ösophagus wurden in 2 Fällen  $\geq 15$  Eos/hpf und in keinem Fall  $< 15$  Eos/hpf gefunden. In einem Fall konnten hinsichtlich der distalen Eosinophilenzahl im Ösophagus unter PPI-Therapie als 3. Therapielinie bei EoE keine verwertbaren Daten erhoben werden.

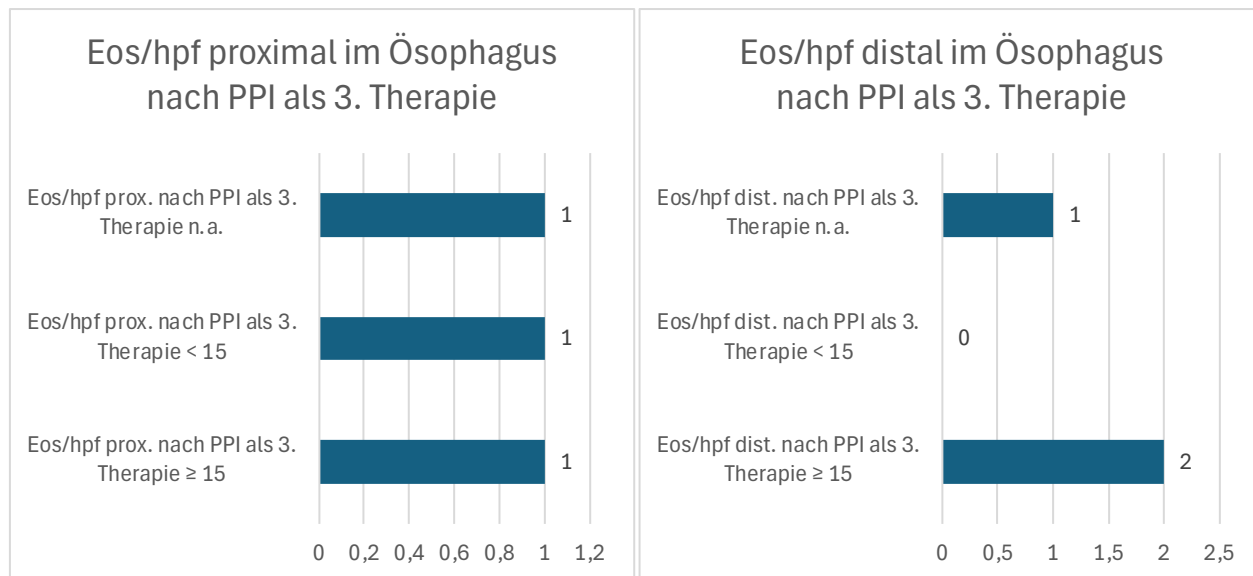


Abbildung 68: Vergleich Eos/hpf proximal und distal im Ösophagus nach PPI als 3. Therapie

Im Rahmen der Anwendung von Jorveza® als 3. Therapieoption bei EoE konnte sowohl proximal als auch distal im Ösophagus in keinem Fall eine Eosinophilenzahl  $\geq 15$  Eos/hpf detektiert werden. In jeweils einem Fall wurden proximal und distal  $< 15$  Eos/hpf gefunden und in jeweils 4 Fällen konnten proximal und distal keine numerischen Angaben hinsichtlich der Eosinophilenzahl im Ösophagus unter der Therapie mit Jorveza® als 3. Therapieoption bei EoE erhoben werden.

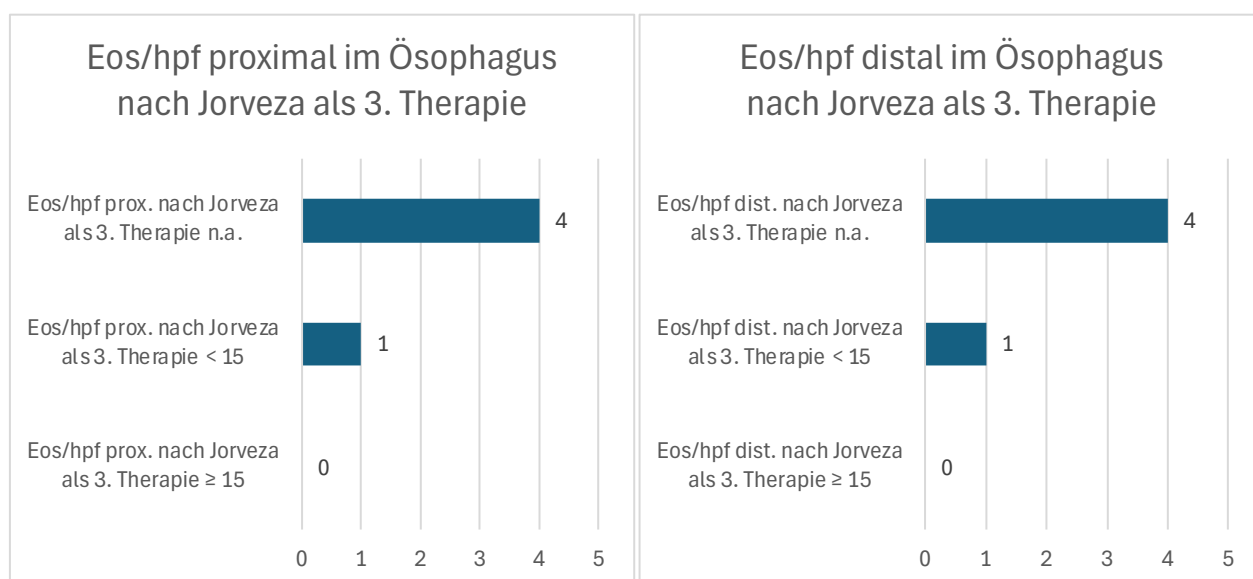


Abbildung 69: Vergleich Eos/hpf proximal und distal im Ösophagus nach Jorveza als 3. Therapie



In den beiden Fällen, in denen Dupilumab als 3. Therapie bei EoE eingesetzt wurde, wurde im Rahmen der Datenerhebung „n.a.“ hinsichtlich des Effekts der Therapie auf die Eosinophilenzahlen proximal und distal im Ösophagus vermerkt.

Im Rahmen der Anwendung eines Studienmedikamentes in 2 Fällen als 3. Therapie bei EoE wurden, wie schon bei dem Einsatz von Dupilumab, ebenfalls in beiden Fällen keine verwertbaren Angaben zu der Anzahl an Eosinophilenzahlen proximal und distal im Ösophagus gefunden.

In einem Fall wurde ein Therapieauslassversuch in der 3. Therapielinie vorgenommen. Im Rahmen dessen wurden proximal  $\geq 15$  Eos/hpf detektiert. Für die Eosinophilenzahl distal im Ösophagus konnten jedoch keine anwendbaren Daten erhoben werden.

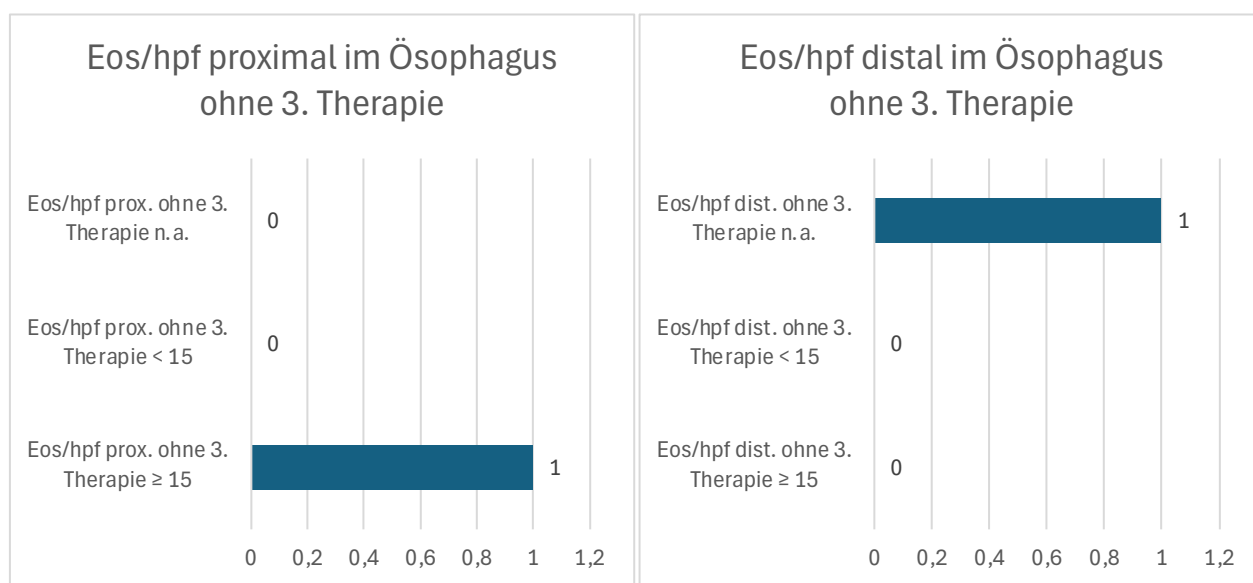


Abbildung 70: Vergleich Eos/hpf proximal und distal im Ösophagus ohne 3. Therapie

Im Rahmen der Anwendung einer Kombinationstherapie aus Jorveza® + PPI in einem Fall als 3. Therapie bei EoE konnten keine verwertbaren Daten hinsichtlich der Eosinophilenzahlen proximal noch distal im Ösophagus erhoben werden und wurden konsekutiv mit „n.a.“ vermerkt.

#### 4.3.3.4. Effekt subjektiv

Im Rahmen der subjektiven Einschätzung des Effekts der 3. Therapieoption wurde in 4 Fällen eine Heilung, in 3 Fällen eine Besserung und in 2 Fällen ein gleichbleibender Effekt der 3. Therapie vermerkt. In einem Fall wurde unter der 3. Therapielinie eine Verschlechterung beobachtet und in 39 Fällen konnten diesbezüglich keine verwertbaren Daten erhoben werden beziehungsweise wurde keine 3. Therapie durchgeführt. Eine massive Verschlechterung wurde im Verlauf der Anwendung der 3. Therapieoption bei den analysierten PatientInnen in keinem Fall beobachtet.

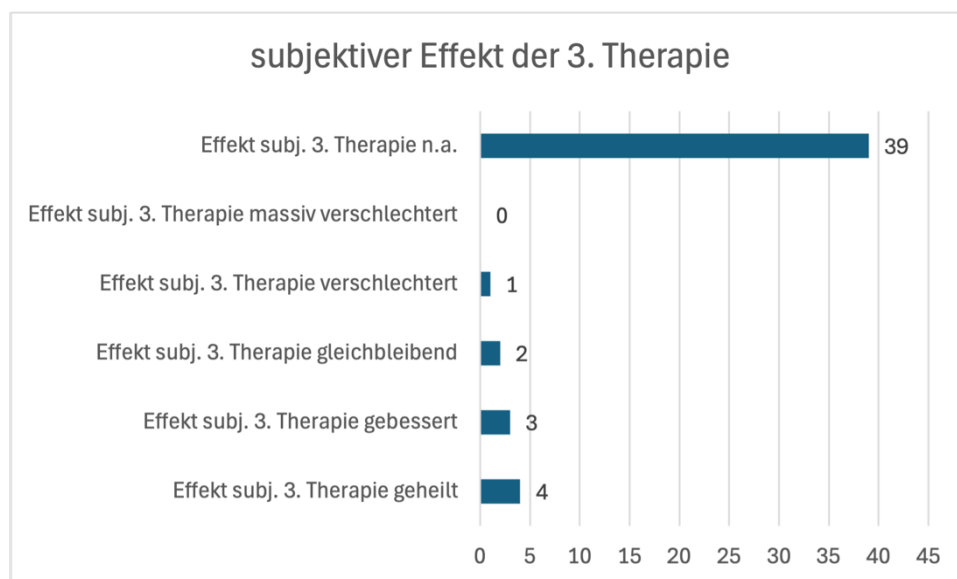


Abbildung 71: subjektiver Effekt der 3. Therapie

Bei geschlechtergetrennter Analyse der PatientInnenpopulation wurde bei den Patienten in 3 Fällen „geheilt“, in jeweils 2 Fällen „gebessert“ sowie „gleichbleibend“ und in einem Fall „verschlechtert“ im Rahmen der Datenerhebung bei dem Effekt der 3. Therapie dokumentiert. Bei den Patientinnen wurde in jeweils einem Fall eine Heilung und eine Besserung unter der 3. Therapie beobachtet. In 26 Fällen wurde bei den Patienten der Effekt der 3. Therapie mit „n.a.“ klassifiziert und in 13 Fällen bei Patientinnen.

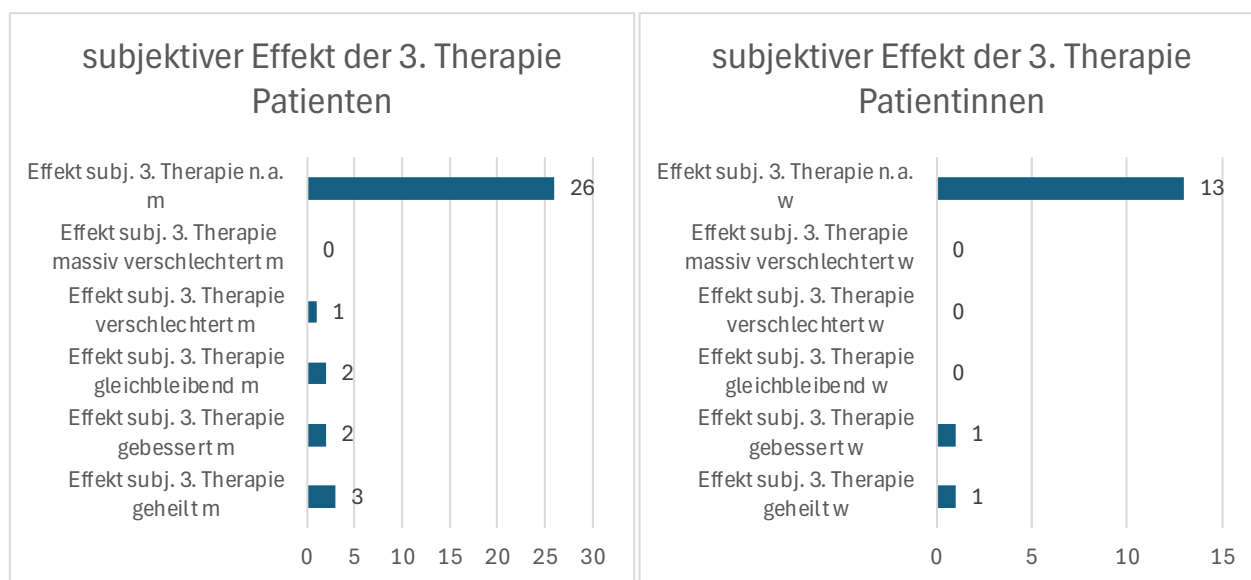


Abbildung 72: Vergleich subjektiver Effekt der 3. Therapie Patienten und Patientinnen

Eine subjektive Heilung konnte im Rahmen der 3. Therapie bei EoE bei den analysierten PatientInnen in 3 Fällen ausschließlich mit der Anwendung von Jorveza® erreicht werden.

Eine subjektive Besserung wurde in der untersuchten PatientInnenpopulation in der 3. Therapielinie in jeweils einem Fall mit Jorveza® und einer PPI-Monotherapie erreicht.

Ein subjektiv gleichbleibender Effekt der 3. Therapie konnte in je einem Fall mittels der Anwendung eines PPI sowie von Jorveza® beobachtet werden.

Eine subjektive Verschlechterung trat in einem Fall unter einer PPI-Monotherapie der EoE in der 3. Therapielinie auf.

#### 4.3.4. 4. Therapie

Im Rahmen der 4. Therapie wurden mit 3 Fällen am häufigsten Studienmedikamente eingesetzt, gefolgt von Dupilumab sowie einer Kombinationstherapie aus Jorveza® + PPI in jeweils 2 Fällen. In je einem Fall wurden Jorveza® sowie ein PPI in der 4. Therapielinie eingesetzt. Bei 40 der analysierten PatientInnen konnten hinsichtlich des Einsatzes einer 4. Therapielinie im Rahmen der EoE-Therapie keine Angaben im Rahmen der Datenerhebung gefunden werden („n.a.“).

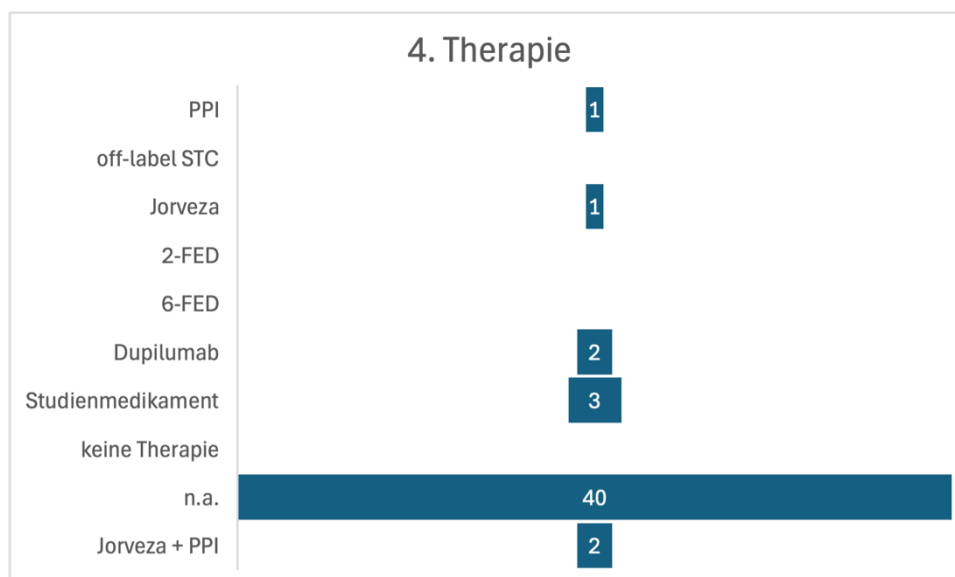


Abbildung 73: 4. Therapie

Bei geschlechtergetrennter Betrachtung der analysierten PatientInnenpopulation wurden bei den Patienten Dupilumab (in 2 Fällen) sowie Studienmedikamente (ebenfalls in 2 Fällen) am häufigsten angewendet. Bei den Patienten konnten in 28 Fällen keine Daten hinsichtlich einer 4. EoE-Therapie gefunden werden. Die analysierten Patientinnen wurden in jeweils einem Fall mit einer PPI-Monotherapie, einer Kombinationstherapie aus Jorveza® + PPI sowie mit einem Studienmedikament behandelt. Bei 12 Patientinnen wurde im Rahmen der Datenerhebung „n.a.“ hinsichtlich einer 4. Therapielinie zur Behandlung der EoE dokumentiert.

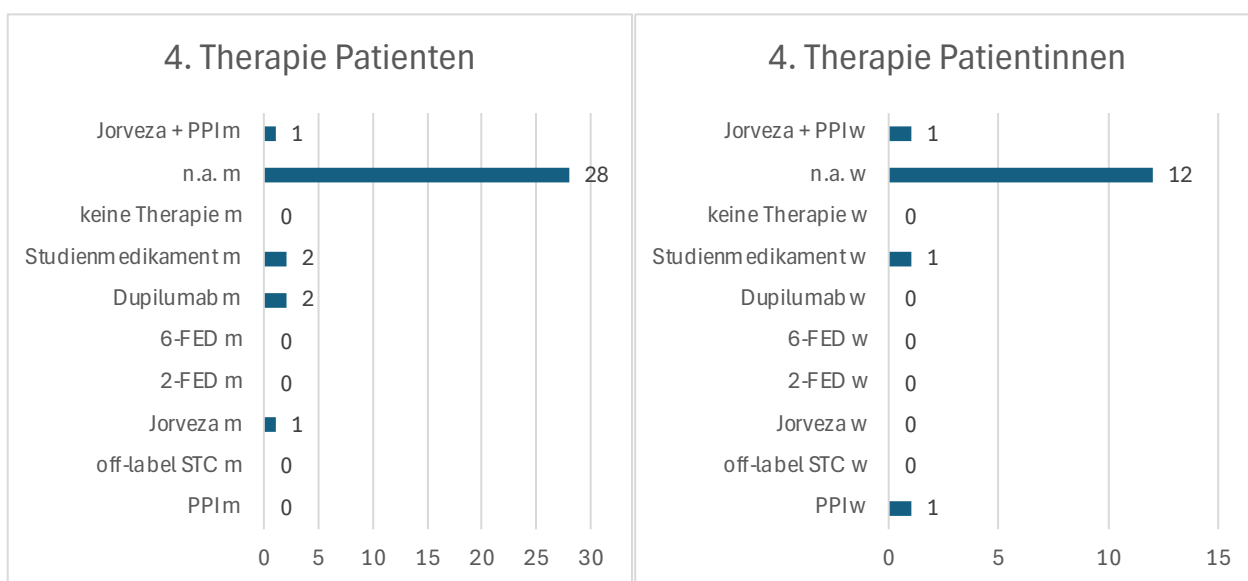


Abbildung 74: Vergleich 4. Therapie Patienten und Patientinnen

#### 4.3.4.1. Dauer

Die Dauer der 4. Therapie betrug bei den analysierten PatientInnen minimal 1 Monat und maximal 28 Monate. Im Durchschnitt dauerte die 4. Therapie 10 Monate und der häufigste dokumentierte Wert hinsichtlich der Dauer der 4. Therapie war 3 Monate. Die Standardabweichung bei der 4. Therapiedauer lag bei 9 Monaten. Die Quartile 1 und 2 lagen bei der 4. Therapiedauer bei 3 und 11 Monaten und das 3. Quartil lag bei 13 Monaten.

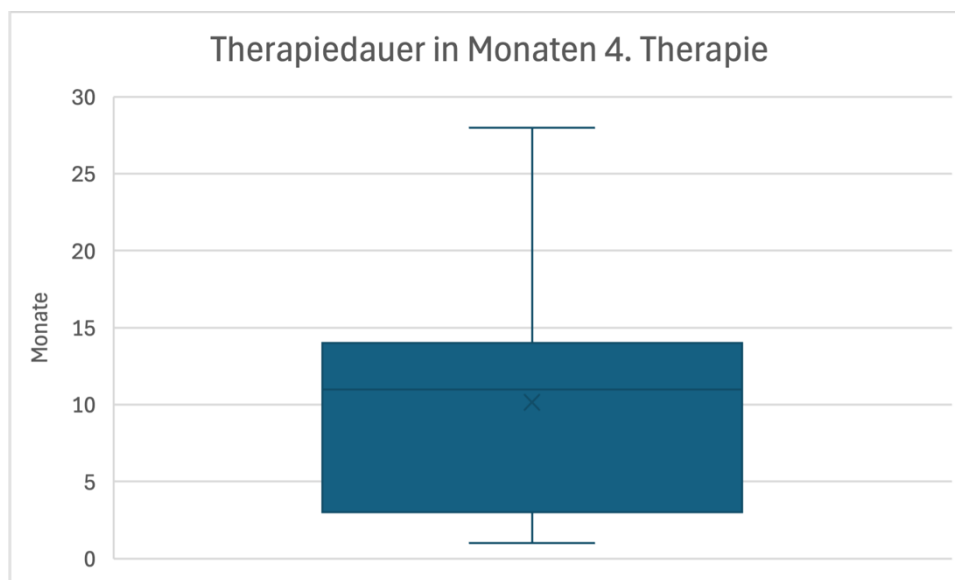


Abbildung 75: Therapiedauer in Monaten 4. Therapie

#### 4.3.4.2. Grund für Wechsel

Der häufigste Grund für ein Wegwechseln von einer 4. EoE-Therapie war eine aktive EoE in 2 Fällen, gefolgt von dem Auftreten von Nebenwirkungen und dem Erreichen einer Remission in

jeweils einem Fall. Bei 45 der 49 analysierten PatientInnen konnten keine Angaben hinsichtlich eines Therapiewechsels im Rahmen einer 4. Therapie erhoben werden.

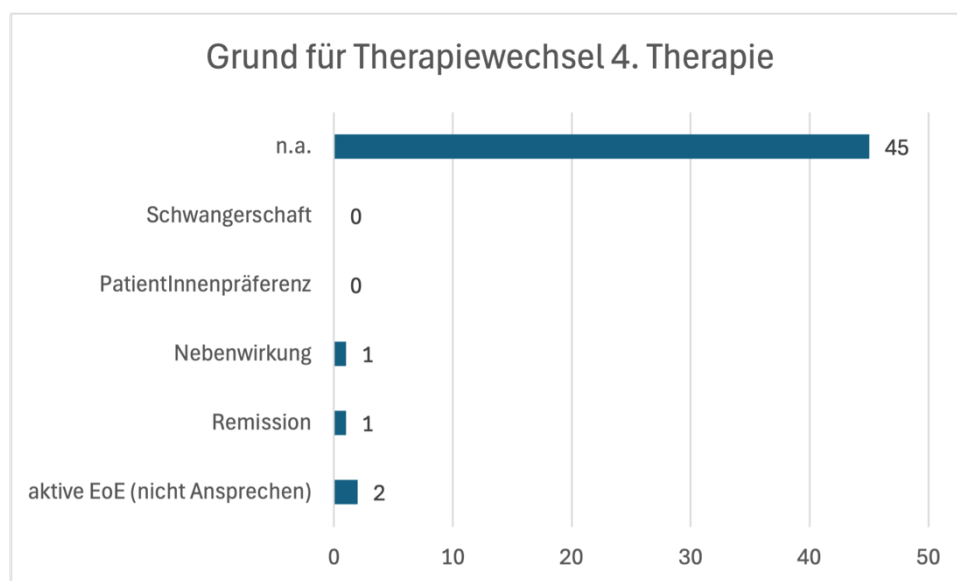


Abbildung 76: Grund für Therapiewechsel 4. Therapie

Die aktive EoE war in beiden Fällen bei Patientinnen der Grund für den Therapiewechsel. Das Erreichen der Remission sowie das Auftreten von Nebenwirkungen stellten in je einem Fall bei Patienten den Grund für das Wegwechseln von der 4. Therapie bei EoE dar.

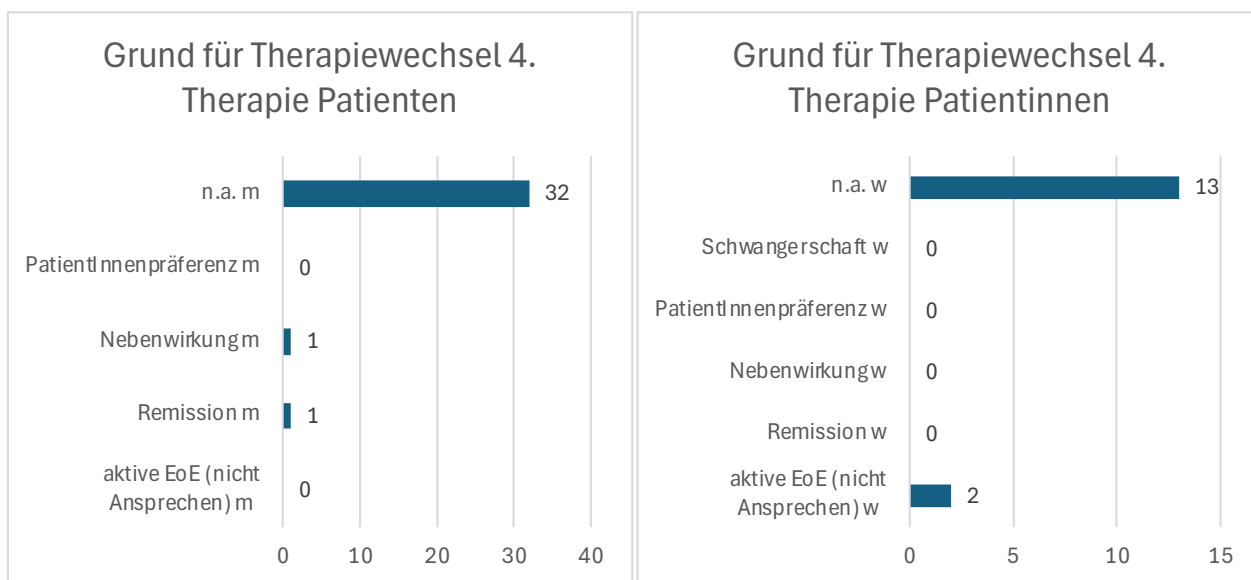


Abbildung 77: Grund für Therapiewechsel 4. Therapie Patienten und Patientinnen

Eine aktive EoE beziehungsweise das Nichtansprechen auf die 4. Therapie als Grund für einen Therapiewechsel wurde in je einem Fall im Rahmen einer PPI-Monotherapie sowie einer Kombinationstherapie aus Jorveza® + PPI bei der 4. Therapie beobachtet.

Das Erreichen einer Remission war in einem Fall bei der Therapie mit Jorveza® der Grund für den 4. Therapiewechsel.

Das Auftreten von Nebenwirkungen als Grund für den 4. Therapiewechsel wurde ausschließlich bei der Anwendung von Jorveza® + PPI in einem Fall dokumentiert.

#### 4.3.4.3. Eosinophilenzahl pro hochauflösendes Gesichtsfeld (Eos/hpf) proximal und distal im Ösophagus

Die Eosinophilenzahl pro hochauflösendes Gesichtsfeld lag nach Beginn der 4. Therapie proximal im Ösophagus bei den analysierten PatientInnen zwischen 0 und 10 Eos/hpf und distal im Ösophagus in allen numerisch dokumentierten Fällen bei 0 Eos/hpf. Am häufigsten betrug der Wert sowohl proximal als auch distal 0 Eos/hpf. Durchschnittlich konnten proximal 2 Eos/hpf und distal 0 Eos/hpf detektiert werden mit einer Standardabweichung von 4 Eos/hpf proximal und 0 Eos/hpf distal. Die Quartile Q1, Q2 und Q3 lagen sowohl proximal als auch distal im Ösophagus bei 0 Eos/hpf.

Proximal im Ösophagus wurden nach Beginn der 4. Therapie in keinem Fall  $\geq 15$  Eos/hpf und in 5 Fällen  $< 15$  Eos/hpf gefunden (bei 4 Patienten und einer Patientin). In 44 Fällen konnten diesbezüglich keine oder nicht verwertbare Angaben (n.a.) im Krankenhausinformationssystem detektiert werden.

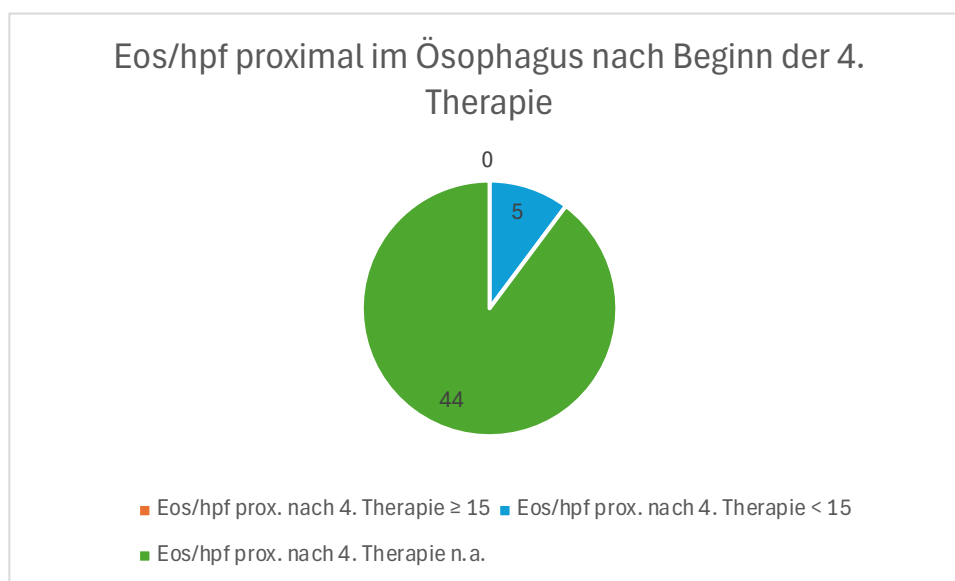


Abbildung 78: Eos/hpf proximal im Ösophagus nach Beginn der 4. Therapie

Nach Beginn der 4. Therapie wurden distal im Ösophagus in keinem Fall  $\geq 15$  Eos/hpf und in 3 Fällen  $< 15$  Eos/hpf (ausschließlich bei Patienten) festgestellt. In 46 Fällen konnten diesbezüglich keine oder nicht verwertbare Angaben im Rahmen der Datenerhebung gefunden werden.

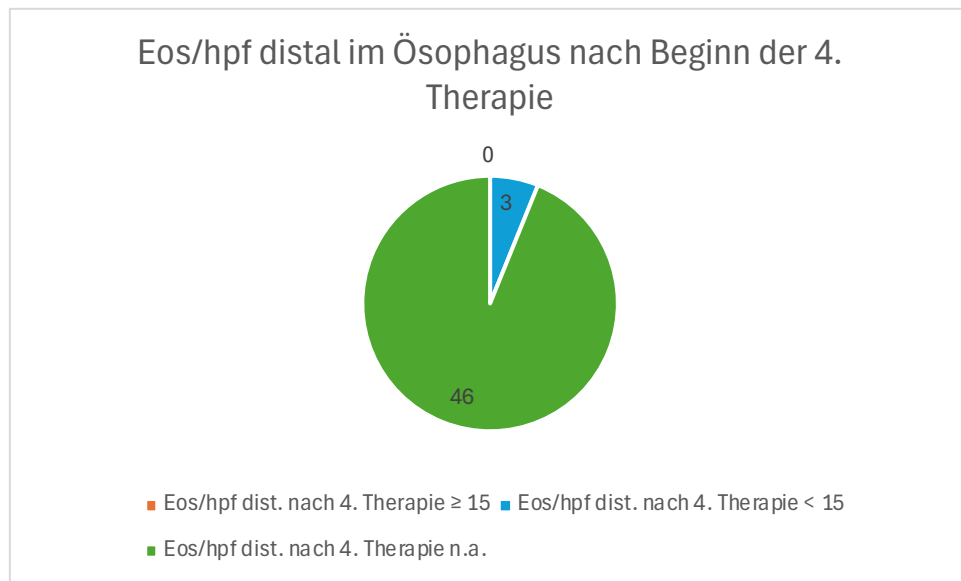


Abbildung 79: Eos/hpf distal im Ösophagus nach Beginn der 4. Therapie

Bei der Anwendung von PPI als 4. Therapie bei EoE wurden bei den untersuchten PatientInnen proximal im Ösophagus in einem Fall  $< 15$  Eos/hpf detektiert. Distal im Ösophagus wurden diesbezüglich keine verwertbaren Angaben gemacht.

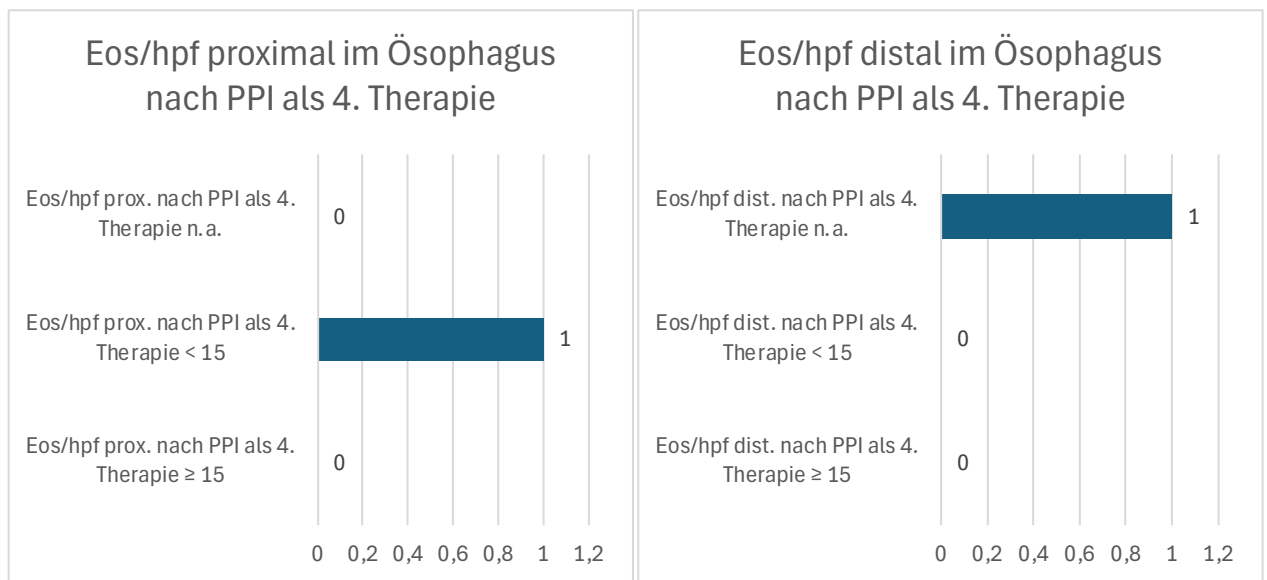


Abbildung 80: Vergleich Eos/hpf proximal und distal im Ösophagus nach PPI als 4. Therapie

In einem Fall wurden sowohl proximal als auch distal im Ösophagus  $< 15$  Eos/hpf bei der Anwendung von Jorveza® als 4. Therapieoption bei EoE detektiert.

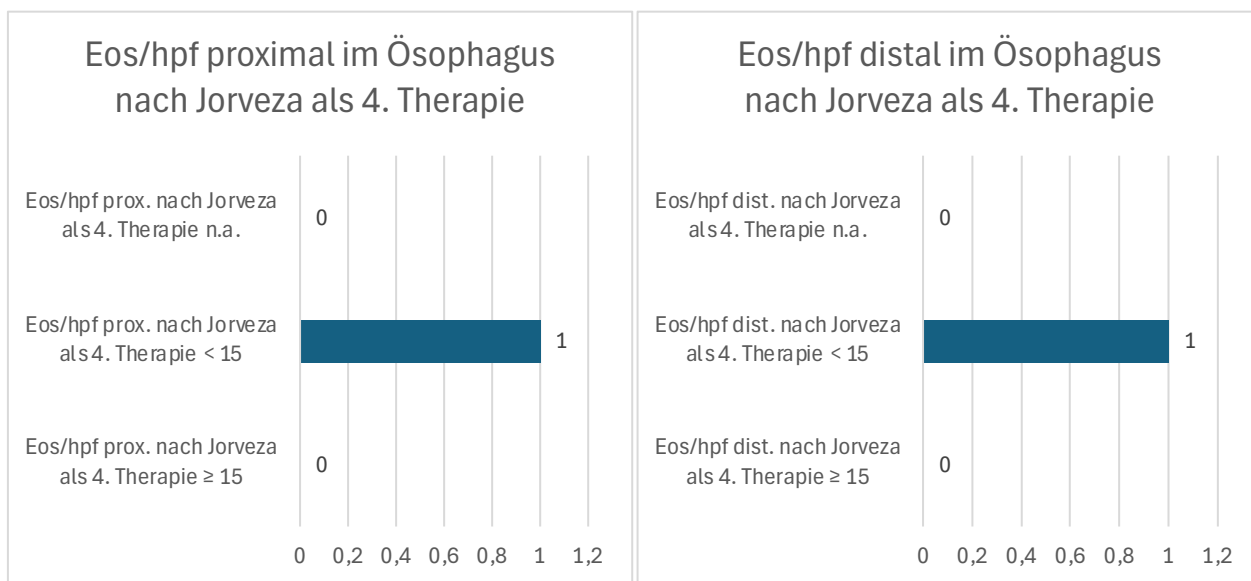


Abbildung 81: Vergleich Eos/hpf proximal und distal im Ösophagus nach Jorveza als 4. Therapie

In jenen beiden Fällen, in denen Dupilumab als 4. Therapie bei EoE eingesetzt wurde, konnten im Rahmen der Datenerhebung < 15 Eos/hpf proximal und distal im Ösophagus dokumentiert werden.

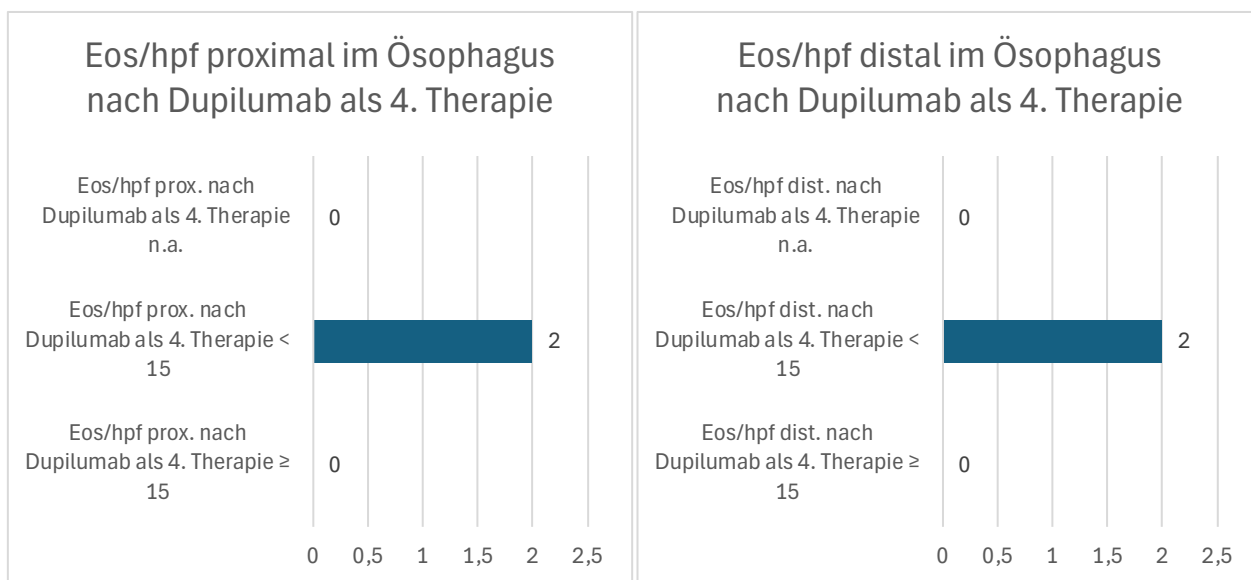


Abbildung 82: Vergleich Eos/hpf proximal und distal im Ösophagus nach Dupilumab als 4. Therapie

Im Rahmen der 4. Therapie der EoE mit Hilfe von Studienmedikamenten konnte proximal im Ösophagus in einem Fall eine Eosinophilenzahl < 15 erreicht werden. In 2 Fällen wurde bei der Anwendung von Studienmedikamenten „n.a.“ bei der proximalen Eosinophilenzahl im Ösophagus dokumentiert und in 3 Fällen wurde dies bei der distalen Eosinophilenzahl vermerkt.



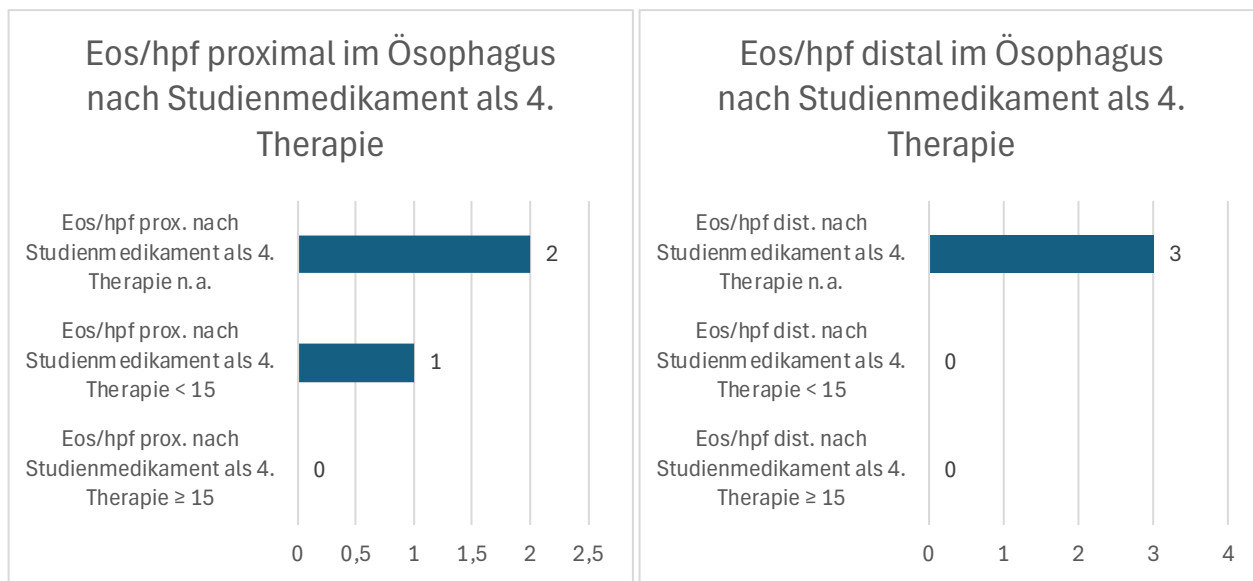


Abbildung 83: Vergleich Eos/hpf proximal und distal im Ösophagus nach Studienmedikament als 4. Therapie

Bei der Anwendung der Kombinationstherapie aus Jorveza® + PPI als 4. Therapie bei EoE wurden in beiden Fällen im Rahmen der Datenerhebung keine verwertbaren Angaben hinsichtlich der proximalen und distalen Eosinophilenzahlen im Ösophagus gefunden.

#### 4.3.4.4. Effekt subjektiv

Bei dem subjektiven Effekt der 4. Therapieoption wurde in 5 Fällen eine Heilung und in je einem Fall eine Besserung, ein gleichbleibender Effekt sowie eine Verschlechterung dokumentiert. In 41 Fällen konnten diesbezüglich keine verwertbaren Daten erhoben werden beziehungsweise wurde keine 4. Therapie durchgeführt. Eine massive Verschlechterung wurde im Verlauf der Anwendung der 4. Therapieoption in der untersuchten PatientInnenpopulation in keinem Fall beobachtet.

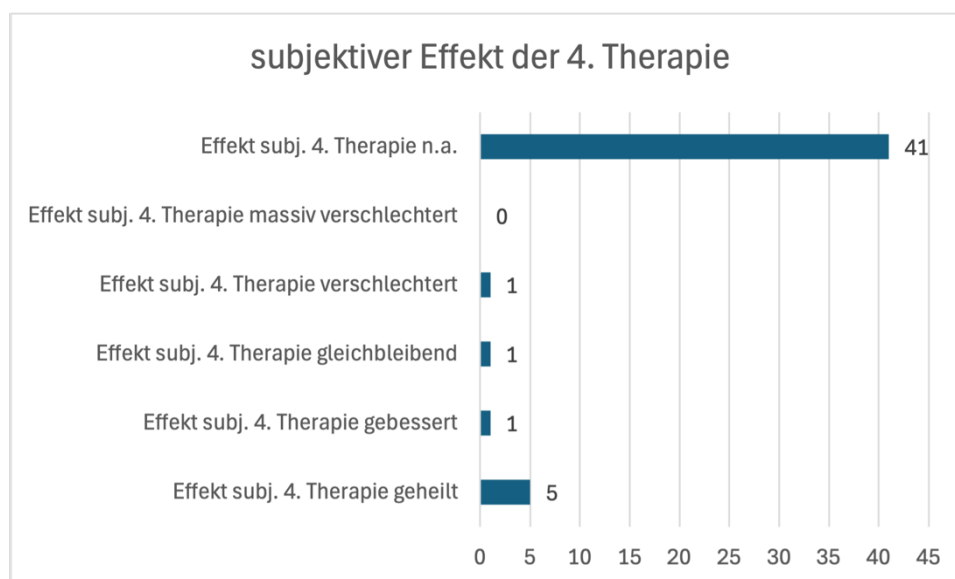


Abbildung 84: subjektiver Effekt der 4. Therapie

Bei nach den Geschlechtern getrennter Betrachtung der Daten wurden all jene 5 Fälle, in denen „geheilt“ dokumentiert wurde, bei Patienten beobachtet. Die Besserung, der gleichbleibende Effekt sowie die Verschlechterung im Rahmen der 4. Therapie wurden bei Patientinnen festgestellt. In 29 Fällen wurde bei den Patienten der Effekt der 4. Therapie mit „n.a.“ klassifiziert und in 12 Fällen bei Patientinnen.

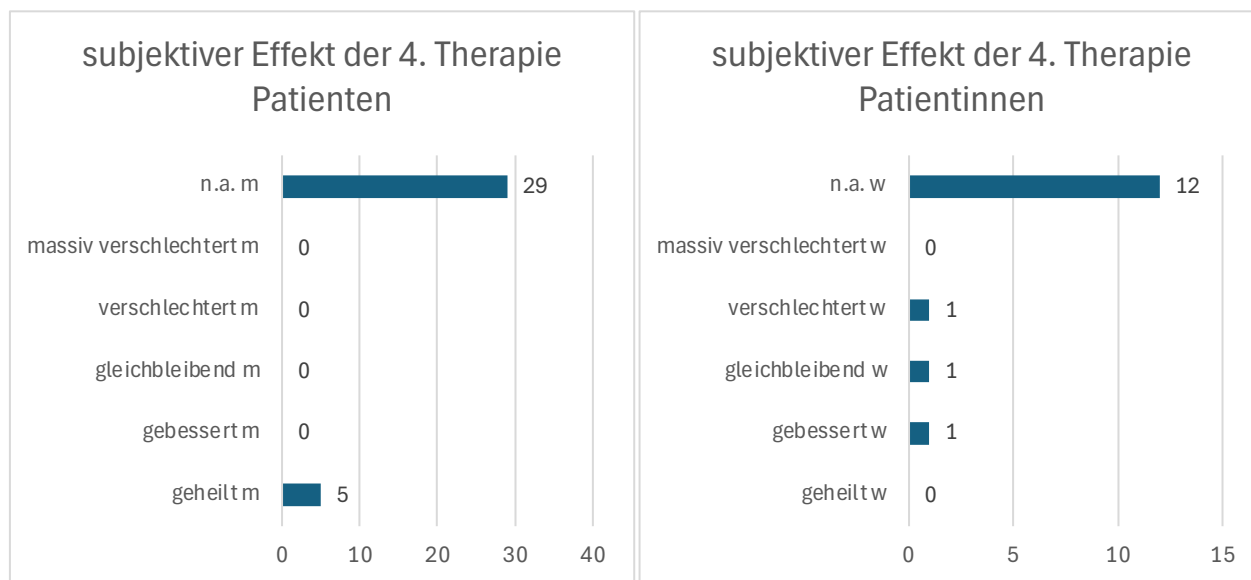


Abbildung 85: Vergleich subjektiver Effekt der 4. Therapie Patienten und Patientinnen

Eine subjektive Heilung konnte im Rahmen der 4. EoE-Therapie bei den analysierten PatientInnen in 2 Fällen mit der Anwendung eines Studienmedikaments erreicht werden und in jeweils einem Fall mit Jorveza®, Dupilumab sowie der Kombination aus Jorveza® + PPI.

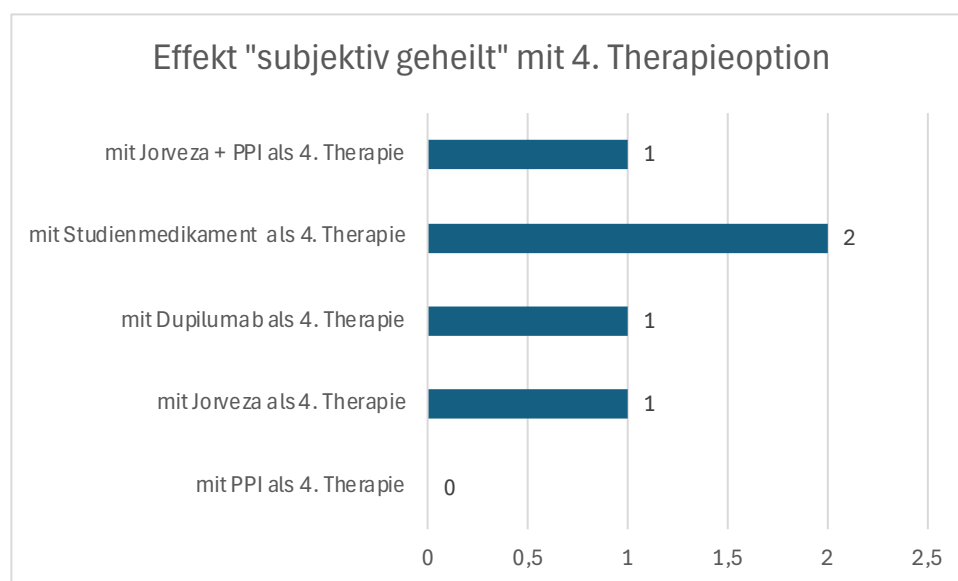


Abbildung 86: Effekt "subjektiv geheilt" mit 4. Therapieoption

Eine subjektive Besserung wurde in einem Fall in der 4. Therapielinie mit dem Einsatz eines Studienmedikamentes erreicht.

Ein subjektiv gleichbleibender Effekt der 4. Therapie wurde in einem Fall mittels der Anwendung einer Kombinationstherapie aus Jorveza® + PPI beobachtet.

Eine subjektive Verschlechterung trat in einem Fall unter einer PPI-Monotherapie im Rahmen der 4. Therapielinie auf.

#### 4.3.5. 5. Therapie

In der 5. Therapielinie wurde mit 2 Fällen am häufigsten Dupilumab zur Therapie der EoE eingesetzt. In jeweils einem Fall wurden auch eine PPI-Monotherapie, Jorveza® sowie ein Studienmedikament im Rahmen der 5. EoE-Therapie angewendet. Bei 44 der 49 PatientInnen aus dem analysierten Kollektiv konnten keine Angaben hinsichtlich der Anwendung einer 5. Therapie zur Behandlung der EoE gefunden werden („n.a.“).

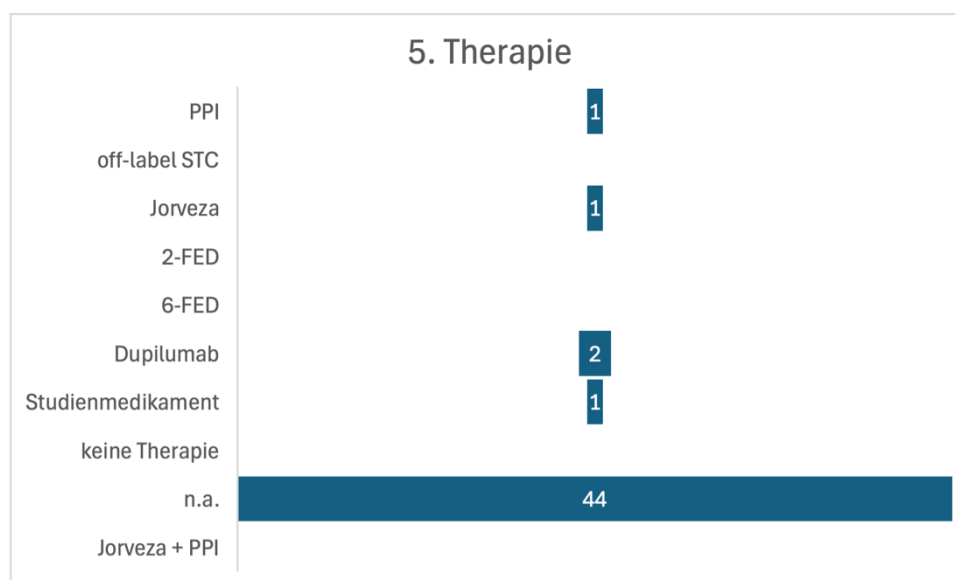


Abbildung 87: 5. Therapie

Bei nach den Geschlechtern getrennter Betrachtung der PatientInnenpopulation wurden bei den Patienten in je einem Fall ein PPI sowie Dupilumab eingesetzt und in 32 Fällen keine Angaben hinsichtlich einer 5. Therapielinie im Rahmen der Datenerhebung gefunden. Bei den Patientinnen wurde diesbezüglich in 12 Fällen „n.a.“ dokumentiert und in jeweils einem Fall Jorveza®, Dupilumab sowie ein Studienmedikament als 5. Therapie bei EoE eingesetzt.

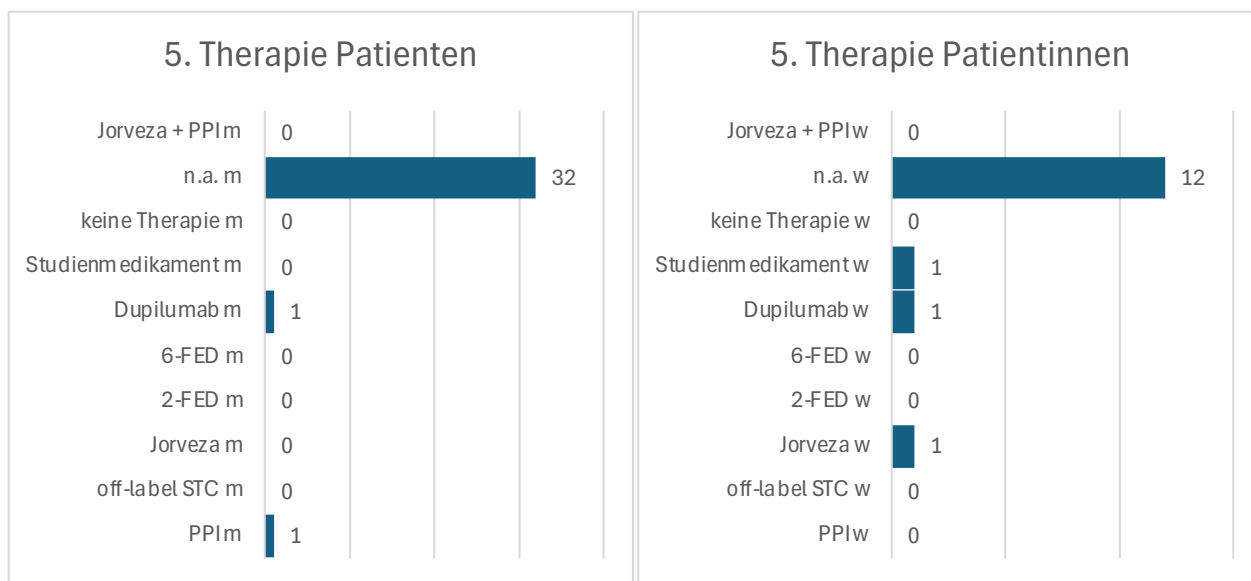


Abbildung 88: Vergleich 5. Therapie Patienten und Patientinnen

#### 4.3.5.1. Dauer

Die Dauer der 5. Therapie variierte bei den analysierten PatientInnen zwischen 3 Wochen und 15 Monaten. Durchschnittlich betrug die Dauer der 3. Therapie 6 Monate mit einer Standardabweichung von 5 Monaten. Die 3. Therapie wurde in den meisten der dokumentierten Fälle über 6 Monate hinweg durchgeführt. Das 1. Quartil (Q1) lag bei 2,375 Monaten, das Quartil Q2 bei 6 Monaten und das 3. Quartil Q3 lag im Rahmen der Therapiedauer der 5. Therapie bei der untersuchten PatientInnenpopulation bei 10,5 Monaten. Insgesamt konnten jedoch nur 5 Werte hinsichtlich der Therapiedauer der 5. Therapie erhoben werden.

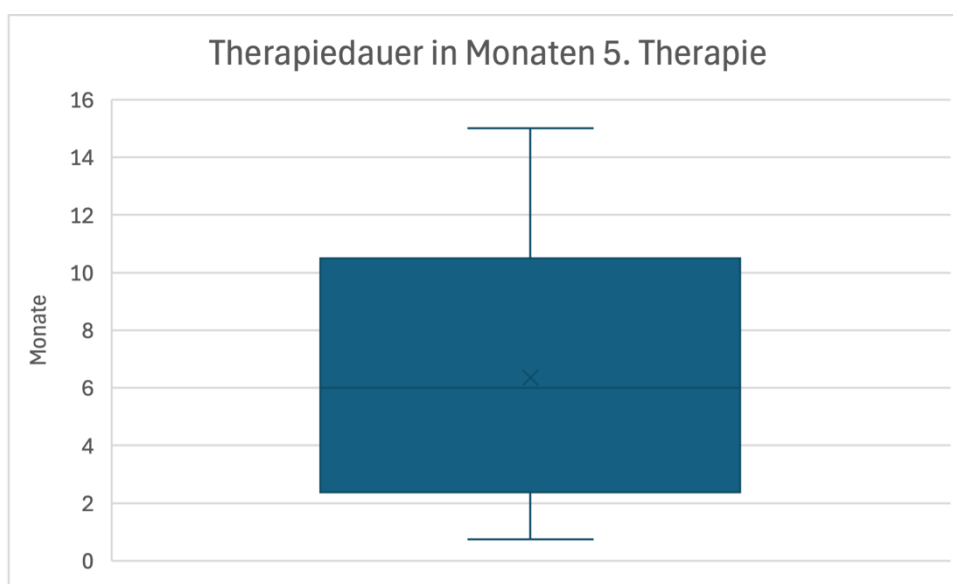


Abbildung 89: Therapiedauer in Monaten 5. Therapie

#### 4.3.5.2. Grund für Wechsel

Im Rahmen der 5. Therapie wurde in einem einzigen Fall ein Grund für das Wegwechselln von der 5. Therapieoption zur Behandlung der EoE dokumentiert. Bei diesem Grund handelte es sich um eine Nebenwirkung der angewendeten Dupilumab-Therapie, die bei einer der analysierten Patientinnen auftrat. Bei den restlichen 48 PatientInnen wurde diesbezüglich „n.a.“ dokumentiert.

#### 4.3.5.3. Eosinophilenzahl pro hochauflösendes Gesichtsfeld (Eos/hpf) proximal und distal im Ösophagus

Im Rahmen der 5. Therapielinie wurde bei den analysierten PatientInnen in 3 Fällen sowohl proximal als auch distal im Ösophagus eine Eosinophilenzahl dokumentiert. In allen 3 Fällen wurden sowohl proximal als auch distal in der Speiseröhre 0 Eos/hpf detektiert, zweimal bei Patienten und einmal bei einer Patientin. Bei der restlichen PatientInnenpopulation wurde diesbezüglich „n.a.“ im Rahmen der Datenerhebung dokumentiert.

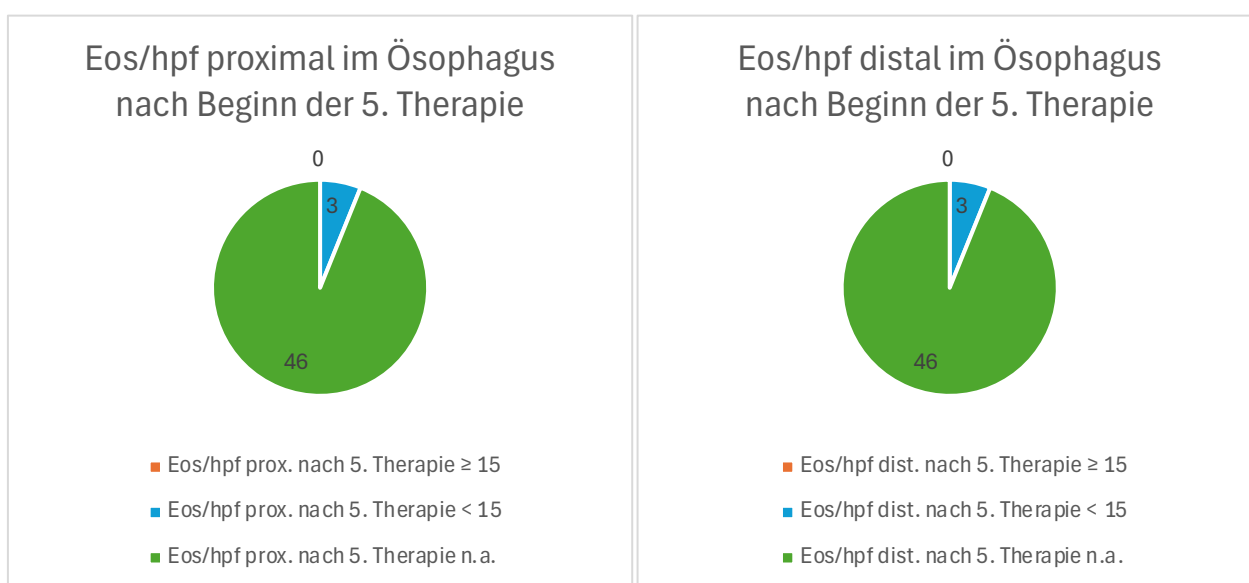


Abbildung 90: Vergleich Eos/hpf proximal und distal im Ösophagus nach Beginn der 5. Therapie

In jeweils einem Fall führte der Einsatz eines PPI, von Dupilumab sowie eines Studienmedikamentes zu einer Eosinophilenzahl von 0 Eos/hpf sowohl proximal als auch distal im Ösophagus.

Der Therapieeffekt auf die die Anzahl an Eosinophilen in der Speiseröhre wurde in je einem Fall beim Einsatz von Jorveza® sowie von Dupilumab zur Therapie der EoE entweder nicht oder in einer nicht verwertbaren Form dokumentiert.

#### 4.3.5.4. Effekt subjektiv

In 2 Fällen wurde im Rahmen der 5. Therapie bei EoE in der untersuchten PatientInnenpopulation eine subjektive Heilung beobachtet, jeweils bei einem Patienten und bei einer Patientin. In allen 47 anderen analysierten Fällen wurde entweder keine 5. Therapielinie durchgeführt beziehungsweise war deren Effekt nicht im Krankenhausinformationssystem dokumentiert.

Der Effekt „subjektiv geheilt“ wurde in der 5. Therapielinie in einem Fall bei der Anwendung eines Studienmedikamentes beobachtet und in dem anderen Fall beim Einsatz von Dupilumab zur Therapie der EoE.

#### 4.3.6. 6. Therapie

Bei einer einzigen Patientin der 49 analysierten PatientInnen wurde eine 6. Therapielinie zur Behandlung der EoE begonnen. Dabei wurde eine Dauertherapie aus der Kombination Jorveza® + PPI eingesetzt. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung wurde die genannte Therapie 1 Monat lang von der Patientin eingenommen.

#### 4.3.7. Jorveza® (Budesonid)

##### 4.3.7.1. Remission

Mit dem Einsatz von Jorveza® als Therapie bei EoE konnte in insgesamt 31 Fällen eine Remission erreicht werden. In 12 Fällen wurde Jorveza® entweder nicht zur Therapie der EoE eingesetzt beziehungsweise wurde der Therapieerfolg nicht entsprechend dokumentiert. In 6 Fällen konnte in der untersuchten PatientInnenpopulation keine Remission mit Hilfe von Jorveza® erreicht werden.

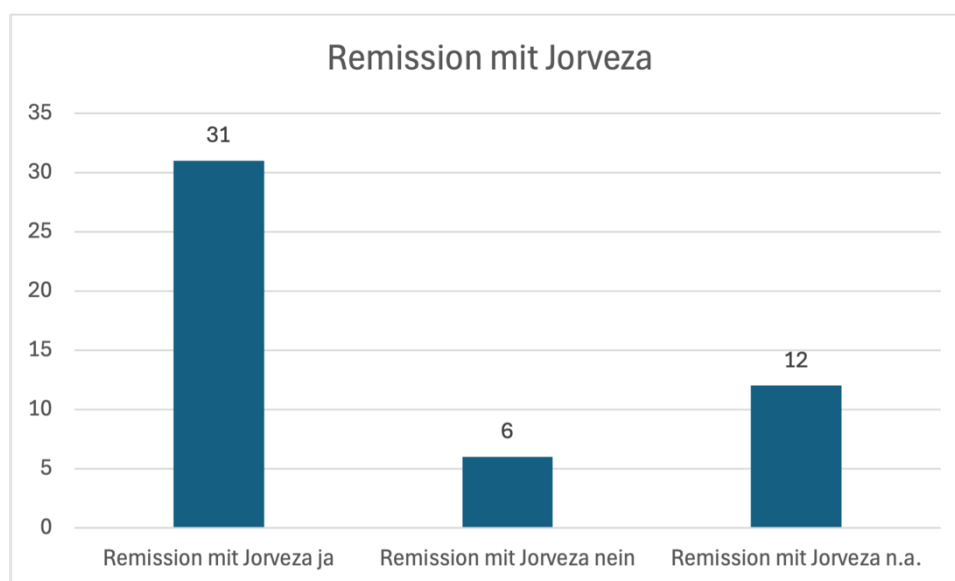


Abbildung 91: Remission mit Jorveza

Bei nach den Geschlechtern getrennter Betrachtung der PatientInnenpopulation konnte bei den Patienten in 21 Fällen und bei den Patientinnen in 10 Fällen eine Remission der EoE mit Hilfe der Anwendung von Jorveza® erreicht werden. In 4 Fällen konnte bei den Patienten mit Jorveza® keine Remission erreicht werden und in 2 Fällen bei den Patientinnen.

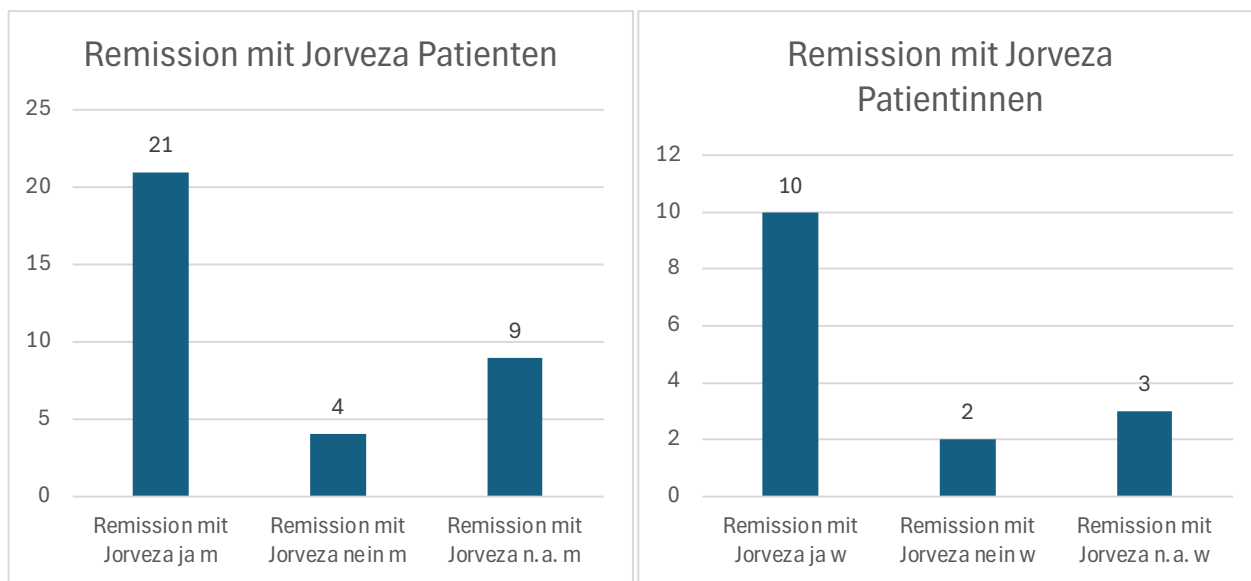


Abbildung 92: Vergleich Remission mit Jorveza Patienten und Patientinnen

#### 4.3.7.2. Vor der Therapie höhere Eosinophilenzahl pro hochauflösendes Gesichtsfeld (Eos/hpf) proximal im Ösophagus

Wenn eine Remission der EoE mittels Jorveza® erreicht werden konnte, wurde in der untersuchten PatientInnenpopulation in 4 Fällen vor Beginn der Therapie proximal eine höhere Eosinophilenzahl im Ösophagus detektiert als distal, in 3 Fällen davon bei Patienten und in einem Fall bei einer Patientin. In 10 Fällen war die Eosinophilenzahl proximal im Ösophagus vor Einleitung der Therapie mit konsekutiver Remission durch die Anwendung von Jorveza® nicht höher als distal und in 17 Fällen konnten diesbezüglich keine verwertbaren Angaben im Rahmen der Datenerhebung gefunden werden.

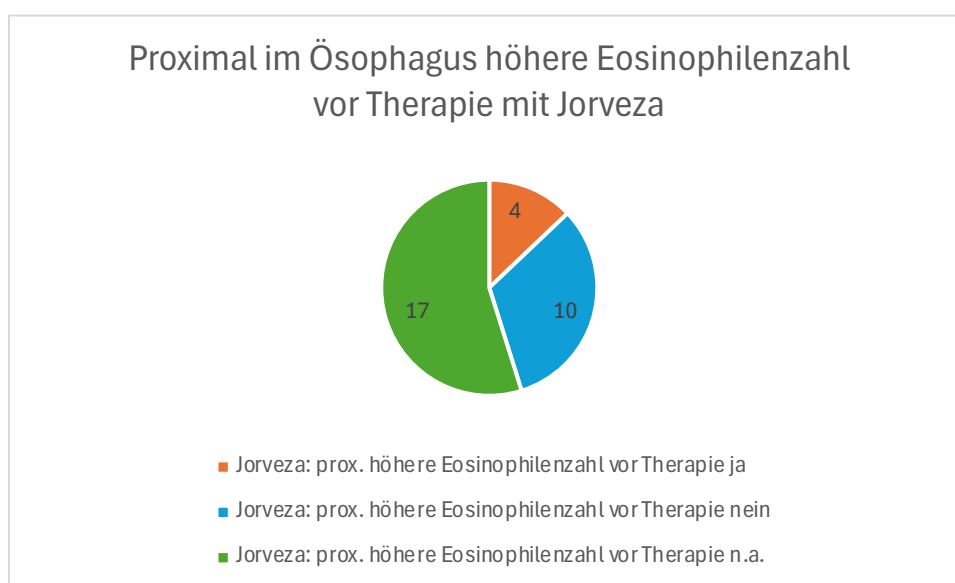


Abbildung 93: Proximal im Ösophagus höhere Eosinophilenzahl vor Therapie mit Jorveza

#### 4.3.7.3. Tagesdosis in Milligramm (mg) in der Induktionstherapie

In 29 Fällen (davon 19 Patienten und 10 Patientinnen) wurde Jorveza® bei erfolgreicher Induktionstherapie mit einer Tagesdosis von 2 mg angewendet und in 2 Fällen wurde hinsichtlich der Tagesdosis von Jorveza® „n.a.“ dokumentiert.

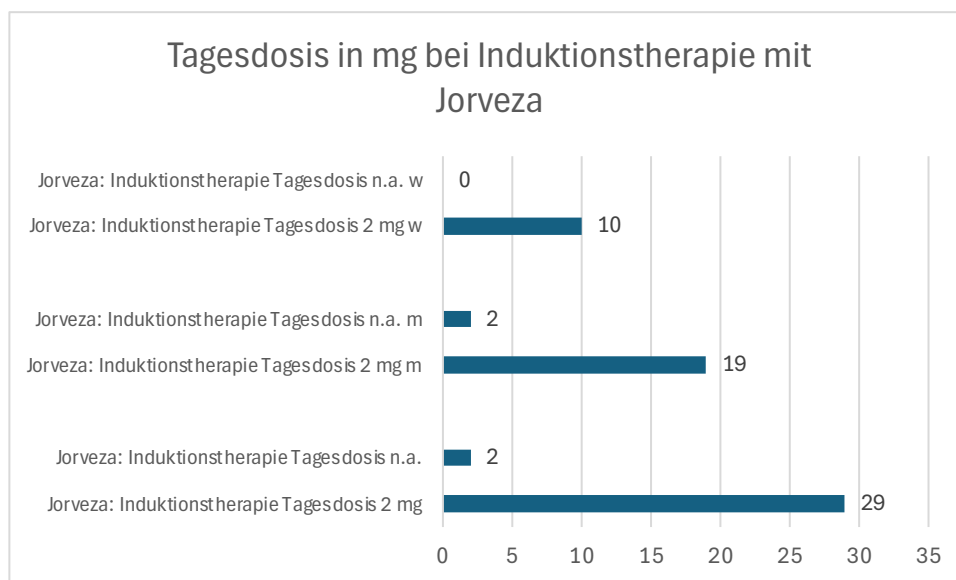


Abbildung 94: Tagesdosis in mg Jorveza

#### 4.3.7.4. Tagesdosis in Milligramm (mg) in der Erhaltungstherapie

Im Rahmen der Erhaltungstherapie mit Jorveza® bei zuvor erfolgter Remission mit Jorveza® wurden in der analysierten PatientInnenpopulation unterschiedliche Dosierungen angewendet: In 2 Fällen wurde die Erhaltungstherapie mit 2 mg Jorveza® täglich durchgeführt, in 5 Fällen mit 1 mg und in einem Fall mit 0,5 mg. In 23 Fällen wurden diesbezüglich keine numerischen Angaben gefunden.

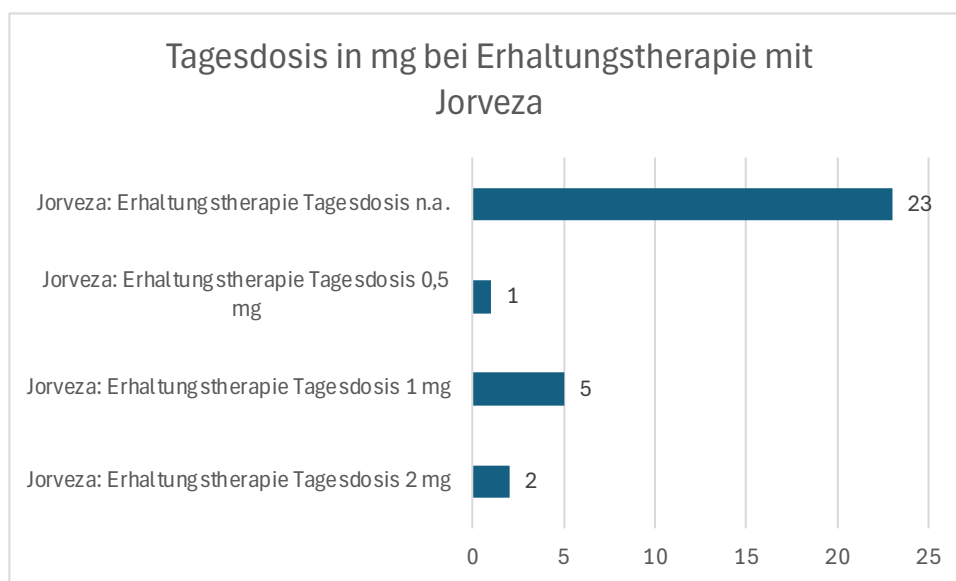


Abbildung 95: Tagesdosis in mg bei Erhaltungstherapie mit Jorveza



Bei geschlechtergetrennter Betrachtung der Daten wurden bei den Patienten in einem Fall 2 mg zur Erhaltung der Remission verwendet, in 5 Fällen 1 mg und in einem Fall 0,5 mg. Bei den analysierten Patientinnen wurde ebenfalls in einem Fall 2 mg angewendet. In den restlichen Fällen konnten keine Angaben detektiert werden.

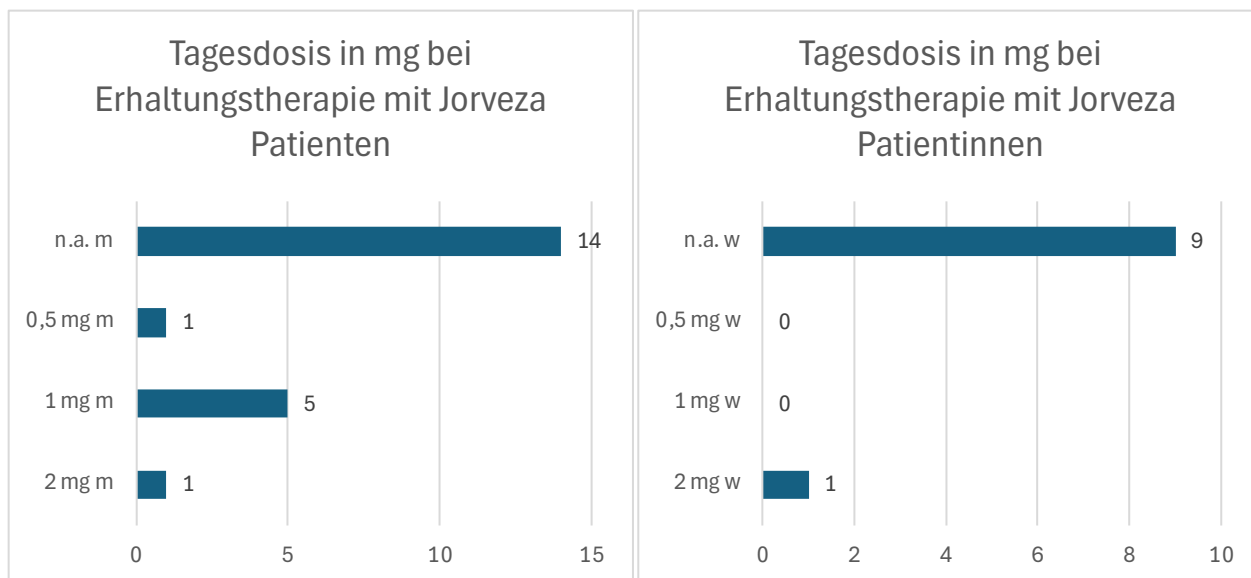


Abbildung 96: Vergleich Tagesdosis in mg bei Erhaltungstherapie mit Jorveza Patienten und Patientinnen

#### 4.3.8. Protonenpumpeninhibitor (PPI)

##### 4.3.8.1. Remission

Mit der Anwendung von PPI als Therapie bei EoE konnte in der analysierten PatientInnenpopulation in insgesamt 9 Fällen eine Remission erreicht werden. In 31 Fällen wurden entweder keine PPI zur Remissionsinduktion bei EoE eingesetzt beziehungsweise wurde der Therapieerfolg nicht entsprechend dokumentiert. In weiteren 9 Fällen konnte keine Remission mit dem Einsatz von PPI erreicht werden.

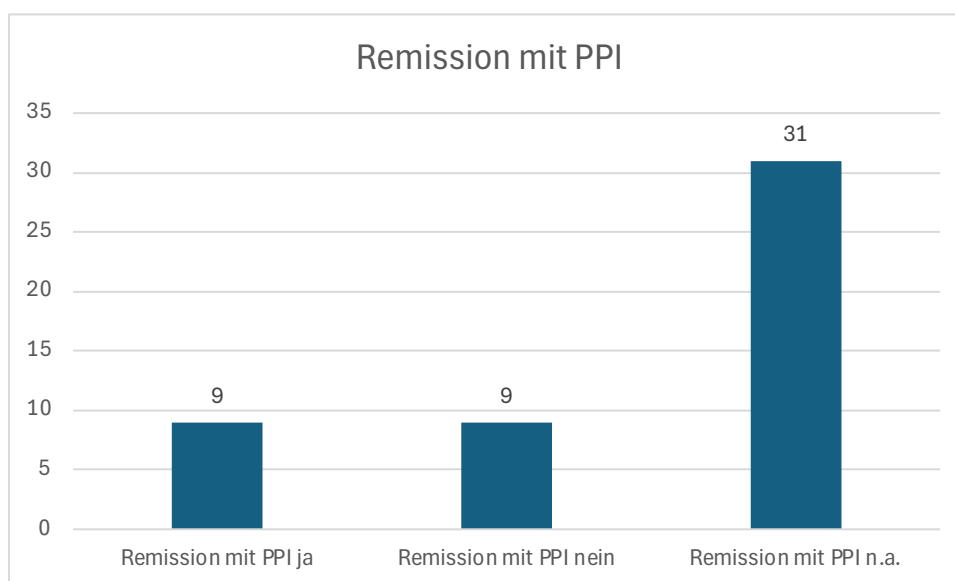


Abbildung 97: Remission mit PPI

Bei geschlechtergetrennter Betrachtung der PatientInnenpopulation konnte bei den Patienten in 7 Fällen und bei den Patientinnen in 2 Fällen eine Remission der EoE mit Hilfe der Anwendung von PPI erreicht werden. In 5 Fällen konnte bei den Patienten mit PPI keine Remission erreicht werden und in 4 Fällen bei den Patientinnen.

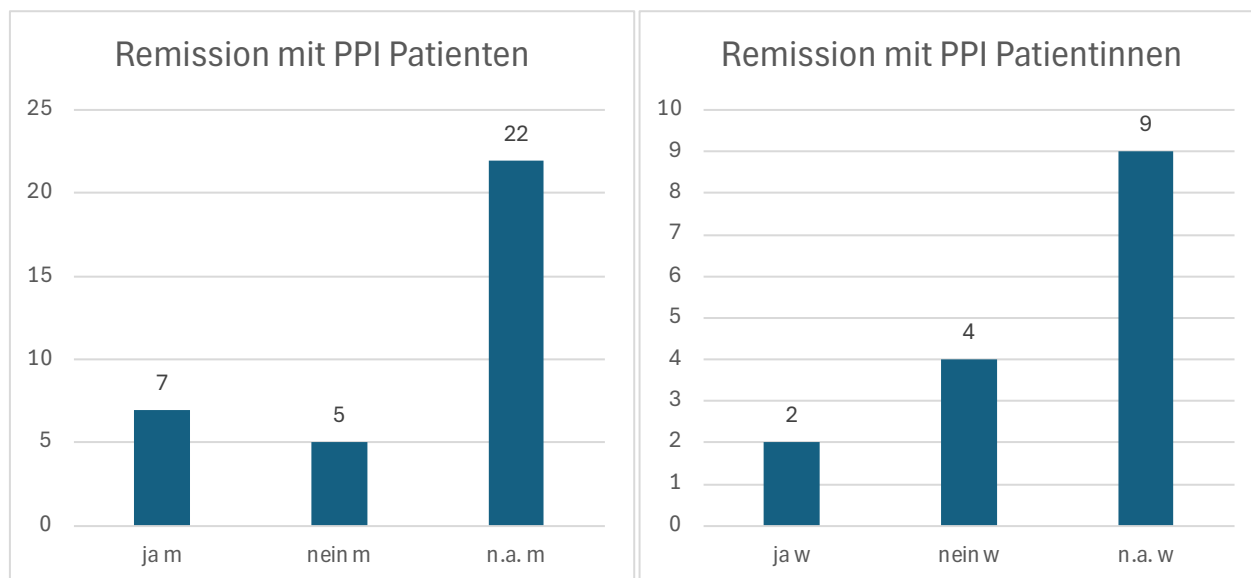


Abbildung 98: Vergleich Remission mit PPI Patienten und Patientinnen

#### 4.3.8.2. Vor der Therapie höhere Eosinophilenzahl pro hochauflösendes Gesichtsfeld (Eos/hpf) distal im Ösophagus

Wenn in der analysierten PatientInnenpopulation eine Remission der EoE mit der Anwendung von PPI erreicht werden konnte, wurde in 2 Fällen vor Beginn der Therapie distal eine höhere Eosinophilenzahl im Ösophagus detektiert als proximal (in jeweils einem Fall bei einem Patienten und einer Patientin). In 3 Fällen war die Eosinophilenzahl distal im Ösophagus vor Einleitung der Therapie mit PPI mit konsekutiver Remission nicht höher als proximal und in 4 Fällen wurde diesbezüglich n.a. im Rahmen der Datenerhebung dokumentiert.

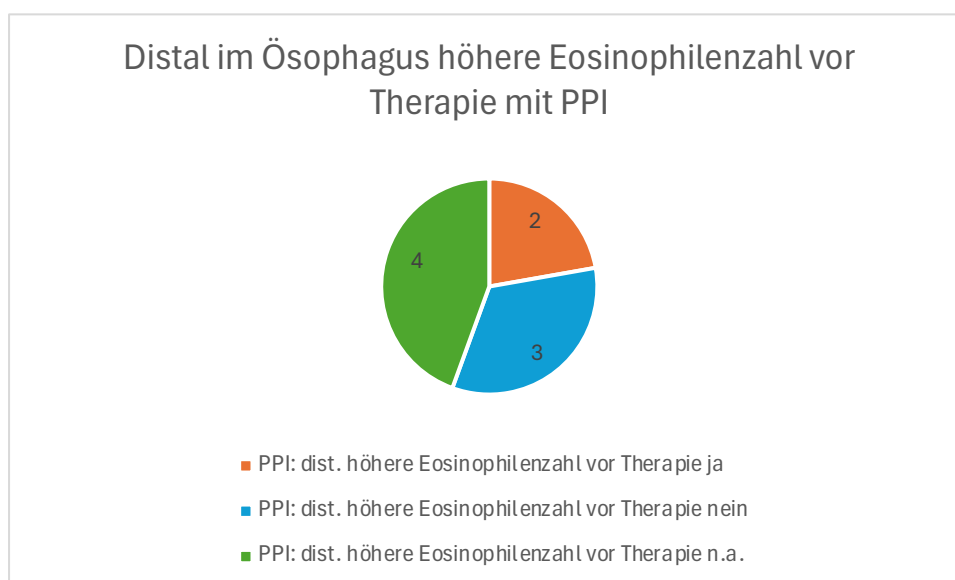


Abbildung 99: Distal im Ösophagus höhere Eosinophilenzahl vor Therapie mit PPI

#### 4.3.8.3. Tagesdosis in Milligramm (mg) in der Induktionstherapie

Im Rahmen der erfolgreichen Induktion einer Remission mit der Anwendung von PPI wurden Dosierungen von 40 und 80 mg eingesetzt. In 5 Fällen wurden 40 mg verwendet, davon in 3 Fällen bei Patienten und in 2 Fällen bei Patientinnen. PPI in 80 mg Dosierung wurden in 2 Fällen und ausschließlich bei Patienten eingesetzt. In weiteren 2 Fällen wurden hinsichtlich der Tagesdosis in mg von PPI zur erfolgreichen Induktion einer Remission im Rahmen der Datenerhebung keine numerischen Angaben gefunden.

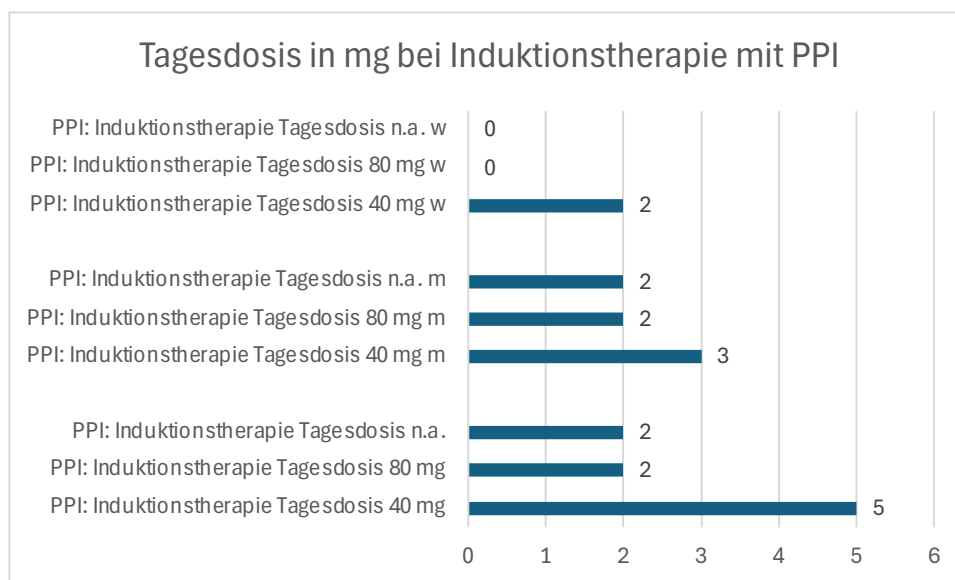


Abbildung 100: Tagesdosis in mg bei Induktionstherapie mit PPI

#### 4.3.8.4. Tagesdosis in Milligramm (mg) in der Erhaltungstherapie

In allen Fällen, in denen PPI nach Erreichen einer Remission auch als Erhaltungstherapie bei EoE eingesetzt wurden und eine numerische Dosisangabe dokumentiert war, wurde eine Dosierung von 40 mg täglich gewählt. Die Erhaltungstherapie mit 40 mg PPI wurde bei 3 Patienten angewendet. In 6 Fällen wurde hinsichtlich einer Erhaltungstherapie mit PPI „n.a.“ vermerkt.

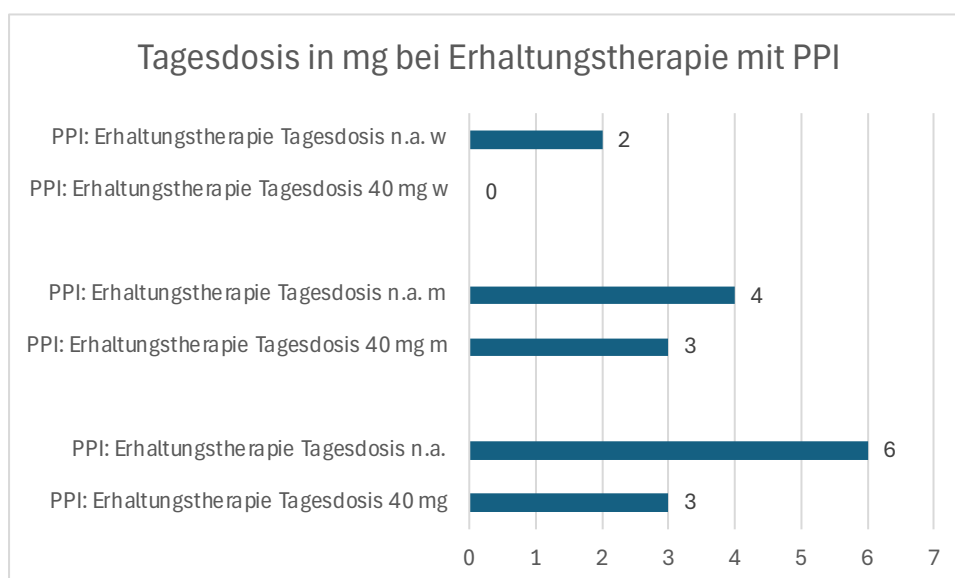


Abbildung 101: Tagesdosis in mg bei Erhaltungstherapie mit PPI

#### 4.3.9. Dupixent® (Dupilumab): Remission mit 300 mg einmal wöchentlich subcutan

Bei der Anwendung von 300 mg Dupixent® (Dupilumab) wöchentlich s.c. wurde in 3 Fällen (ausschließlich Patienten) eine Remission dokumentiert. Bei einer einzigen Patientin konnte keine Remission erreicht werden und in 45 Fällen wurde Dupixent® entweder nicht angewendet oder der Effekt der Therapie war nicht entsprechend im Krankenhausinformationssystem dokumentiert.

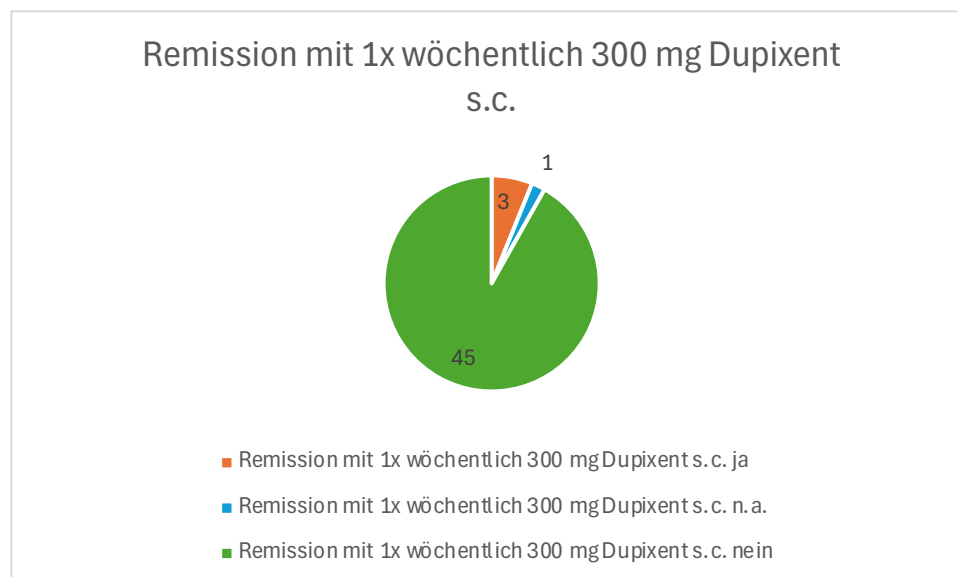


Abbildung 102: Remission mit 1x wöchentlich 300 mg Dupixent s.c.

#### 4.3.10. Eliminationsdiät: Remission

Im Rahmen der Anwendung einer Eliminationsdiät zur Therapie der EoE konnte in einem Fall bei einem Patienten eine Remission erreicht werden. Bei 3 Patienten und einer Patientin konnte keine Remission mittels Eliminationsdiät erreicht werden. In 44 Fällen war der Therapieerfolg einer Eliminationsdiät nicht dokumentiert beziehungsweise wurde keine Diät durchgeführt.

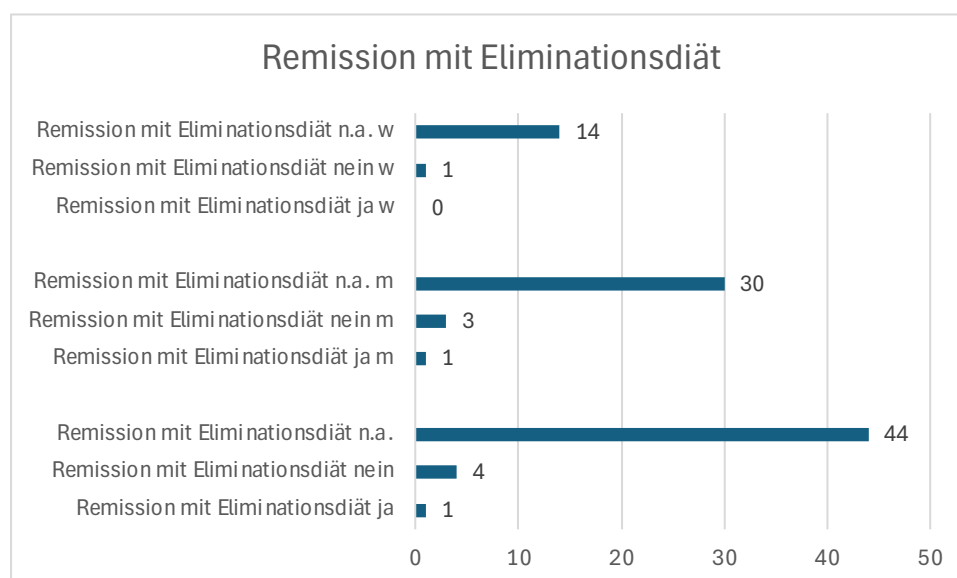


Abbildung 103: Remission mit Eliminationsdiät

#### 4.3.11. Therapieauslassversuch

Bei 21 der 49 analysierten PatientInnen wurde ein Therapieauslassversuch vorgenommen (bei 13 Patienten und 8 Patientinnen). In 15 Fällen wurde nicht versucht, die EoE-Therapie abzusetzen, und in 13 Fällen wurden keine Angaben hinsichtlich eines Therapieauslassversuches im Rahmen der Datenerhebung gefunden.

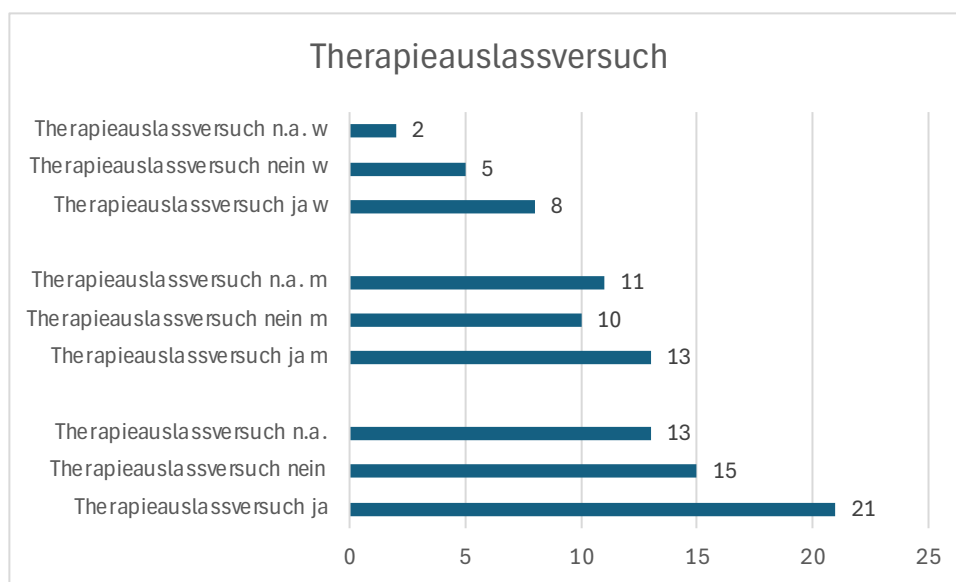


Abbildung 104: Therapieauslassversuch

##### 4.3.11.1. Rezidiv nach Absetzen der Therapie

Nach Absetzen der Therapie wurde in 18 Fällen ein Rezidiv der EoE verzeichnet. In 2 Fällen kam es zu keinem Rezidiv und in einem Fall war der Effekt des Absetzens der Therapie nicht entsprechend im Krankenhausinformationssystem dokumentiert.

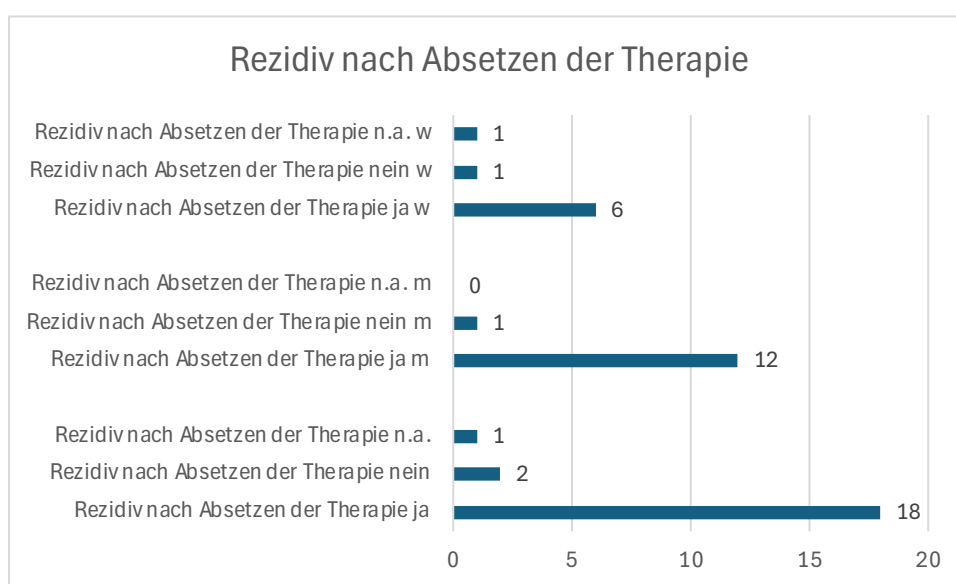


Abbildung 105: Rezidiv nach Absetzen der Therapie

#### 4.3.12. Notwendigkeit einer endoskopischen Dilatation nach Therapiebeginn

In der untersuchten PatientInnenpopulation war die Durchführung einer endoskopischen Dilatation in 2 Fällen (jeweils bei einem Patienten und bei einer Patientin) notwendig. Bei 44 der 49 analysierten PatientInnen war eine derartige Intervention nach Therapiebeginn nicht erforderlich und in 3 Fällen konnten diesbezüglich keine Angaben erhoben werden.

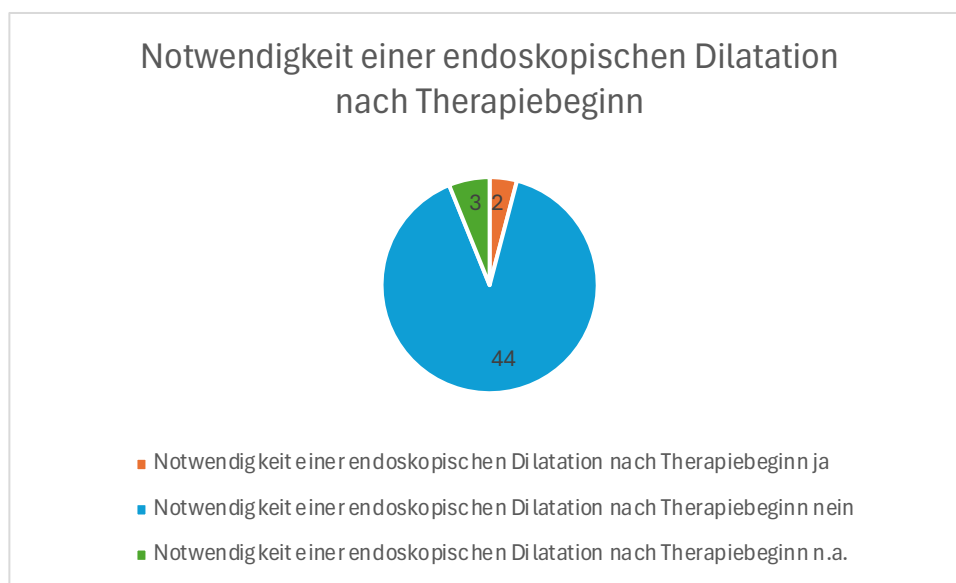


Abbildung 106: Notwendigkeit einer endoskopischen Dilatation nach Therapiebeginn

#### 4.3.13. Gesamte Beobachtungsdauer

Die gesamte Beobachtungsdauer der einzelnen analysierten PatientInnen betrug zwischen 2 Wochen und 10 Jahren. Im Durchschnitt lag die Beobachtungsdauer bei 29 Monaten mit einer Standardabweichung von 28 Monaten. Am häufigsten betrug die Beobachtungsdauer 10 Monate (Modalwert). Die Quartile Q1, Q2 und Q3 lagen bei 9, 20 und 40 Monaten Beobachtungsdauer.

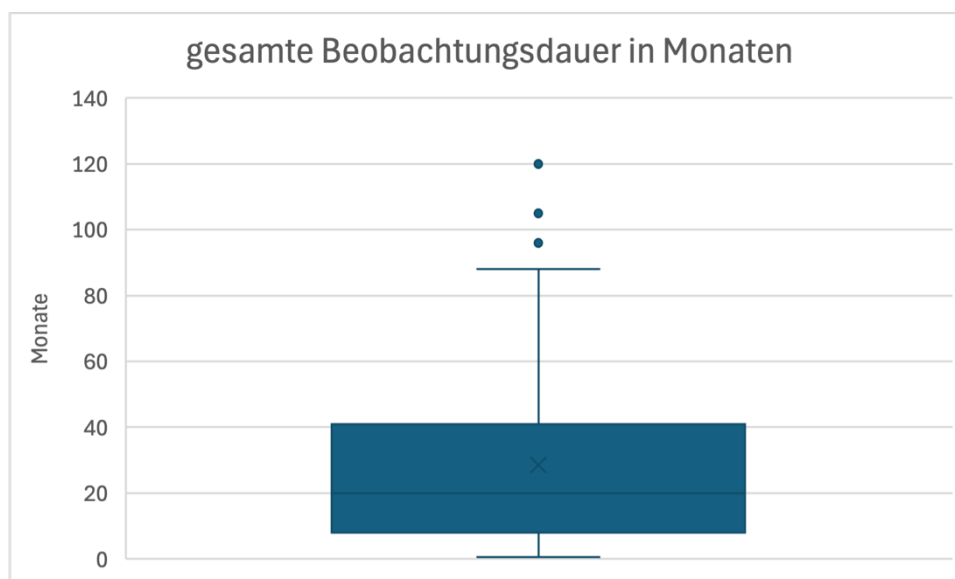


Abbildung 107: gesamte Beobachtungsdauer in Monaten

## 5. Diskussion der Ergebnisse

Bei der Eosinophilen Ösophagitis handelt es sich um eine Erkrankung mit einer stark ansteigenden Inzidenz und Prävalenz (4,5).

Diese Tatsache spiegelte sich auch in den im Rahmen dieser retrospektiven Datenanalyse erhobenen Diagnosejahren wider (vergleiche Tabelle 1): Während in den Jahren 2013 – 2018 jeweils eine EoE-Diagnose oder gar keine gestellt wurde, wurden in den Jahren 2019 bis 2024 jeweils 5 – 9 EoE-Diagnosen verzeichnet.

Das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung lag in der analysierten PatientInnenpopulation bei 40 Jahren. Patienten waren im Durchschnitt 37 Jahre alt bei Diagnosestellung und PatientInnen 44 Jahre.

Dies ist vergleichbar mit den Ergebnissen größerer Studien, gemäß denen eine Eosinophile Ösophagitis in den meisten Fällen im dritten und vierten Lebensjahrzehnt diagnostiziert wird (6,7).

In der Literatur wird ein zwei- bis dreifach erhöhtes Erkrankungsrisiko des männlichen Geschlechts bei der EoE beschrieben (4).

Auch hier sind die im Rahmen dieser retrospektiven Analyse erhobenen Daten ähnlich: Die von EoE betroffene PatientInnenpopulation am Ordensklinikum Linz teilte sich hinsichtlich des biologischen Geschlechts in 34 Patienten (69 %) und 15 Patientinnen (31 %) auf.

Bei 8 der 49 PatientInnen (16 % der analysierten PatientInnen am Ordensklinikum Linz) lagen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der EoE Strikturen/Stenosen vor.

In der aktuellen S2k-Leitlinie Gastroösophageale Refluxkrankheit und eosinophile Ösophagitis der DGVS von Madisch et al. wird die Häufigkeit des Auftretens von Strikturen bei 12 % der erwachsenen EoE-Patienten eingeschätzt (1).

Nach erfolgter Induktionstherapie lagen nur noch bei 3 PatientInnen und somit in 6 % der analysierten PatientInnenpopulation endoskopisch sichtbare Strikturen/Stenosen vor.

Die Sensitivität der endoskopischen Erkennung von ösophagealen Veränderungen (unter anderem von Strikturen) im Rahmen der EoE liegt einer 2012 publizierten Metaanalyse zufolge jedoch lediglich bei 15 – 48 % (202). Bei der Anwendung von EndoFLIP® zum Assessment von EoE-assoziiertem Remodeling des Ösophagus korreliert ein niedriger Distensibilitätsindex mit dem Schweregrad der fibrostenotischen Veränderungen bei EoE (203).

In unterschiedlichen Studien konnte gezeigt werden, dass es sich bei der EoE um eine sogenannte „patchy disease“ handelt, bei der histologisch deutliche Unterschiede in der Eosinophilenzahl und somit im Ausmaß der Inflammation innerhalb einer Biopsie sowie zwischen Biopsien aus unterschiedlichen Bereichen einer Speiseröhre gefunden werden können (38,42,43).

Auch bei den im Rahmen dieser Masterarbeit analysierten PatientInnen waren sowohl proximal als auch distal im Ösophagus vor Einleitung einer Induktionstherapie in einigen Fällen keine Eosinophilen nachweisbar trotz der histologisch verifizierten Diagnose einer EoE.

Bei ausschließlicher Berücksichtigung von absolut angegebenen Eosinophilenzahlen konnten in der vorliegenden Studie proximal im Ösophagus durchschnittlich 15 Eos/hpf vor einer initialen Induktionstherapie festgestellt werden und distal 19 Eos/hpf. Proximal im Ösophagus war 15 Eos/hpf auch die am häufigsten dokumentierte Eosinophilenzahl, wohingegen distal am

häufigsten 0 Eos/hpf detektiert wurden. Bei 18 % der PatientInnen waren proximal im Ösophagus vor Induktionstherapie 15 oder mehr Eos/hpf dokumentiert und bei 10 % der PatientInnen < 15 Eos/hpf. Distal in der Speiseröhre zeigten sich ebenfalls bei 18 % der PatientInnen  $\geq 15$  Eos/hpf und bei 8 % < 15 Eos/hpf vor der initialen Induktionstherapie. In den meisten Fällen waren jedoch keine beziehungsweise keine im Rahmen der Datenanalyse verwertbaren Angaben dokumentiert. Gemäß der ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Eosinophilic Esophagitis sollten für das weitere Patientenmanagement detailliertere Angaben hinsichtlich der Eosinophilenzahlen im Ösophagus als lediglich beispielsweise „> 15 Eos/hpf“ dokumentiert werden. Auch wenn die absolute Anzahl an Eosinophilen im Ösophagus nicht zwingend mit der symptomatischen Krankheitsaktivität korreliert, kann der antiinflammatorische Therapieeffekt bei genau dokumentierter Quantifizierung der Eosinophilen dennoch am Ausmaß der Reduktion der Eos/hpf im Ösophagus gemessen werden (38).

Sowohl in aktuellen US-amerikanischen als auch in europäischen Leitlinien wird empfohlen, eine Induktionstherapie mit dem Ziel einer klinisch-histologischen Remission einzuleiten, wenn eine aktive Eosinophile Ösophagitis diagnostiziert wurde, da ohne entsprechende Behandlung ein hohes Risiko für Bolusobstruktionen sowie die Entstehung von Fibrosen und Strikturen im Ösophagus besteht (1).

In 37 % der Fälle konnte mit der initialen Therapieoption nach 8 – 12 Wochen eine Remission erreicht werden. In 16 % der Fälle konnte initial keine Remission erreicht werden. Der Effekt der initialen Therapie war aber wieder in vielen Fällen nicht entsprechend dokumentiert, da die initiale Therapie oft in einem anderen Krankenhaus beziehungsweise im niedergelassenen Bereich begonnen wurde.

Nach erfolgter Induktionstherapie waren proximal im Ösophagus (sofern diesbezüglich Angaben dokumentiert waren) bis auf einen einzigen Fall mit 21 Eos/hpf in allen anderen Fällen 0 Eos/hpf vermerkt. Distal im Ösophagus wurden ebenfalls am häufigsten 0 Eos/hpf (Modalwert) nach erfolgter Induktionstherapie dokumentiert. Diese Daten sprechen für die Effektivität der unterschiedlichen Therapieoptionen in der Induktion einer Remission bei EoE.

In 48 der 49 analysierten Fälle wurde in der von EoE betroffenen PatientInnenpopulation am Ordensklinikum Linz eine 1. Therapie bei EoE eingeleitet und dokumentiert. Am häufigsten wurde mit 49 % Jorveza® als initiale Therapieoption bei EoE gewählt, gefolgt von einer Kombinationstherapie aus Jorveza® + PPI in 27 % und einer PPI-Monotherapie in 10 % der Fälle. Bei Jorveza® und PPI handelt es sich neben der Anwendung einer 6-Food-Eliminationsdiät um die derzeit empfohlenen Optionen zur Induktion einer Remission bei aktiver EoE bei Erwachsenen (1).

Am häufigsten wurde die 1. Therapieoption bei EoE bei den untersuchten PatientInnen 3 Monate lang verabreicht.

Dieser Wert kann mit der Empfehlung einer klinischen sowie endoskopisch-histologischen Kontrolle nach 8 -12 Wochen EoE-Therapie erklärt werden (1).

Gemäß einer 2020 veröffentlichten Metaanalyse handelt es sich bei einer zweimal täglich verabreichten 1 mg Budesonid-Tablette um die bestmögliche Therapieoption zur Induktion einer Remission bei EoE (1,73).



Passend dazu wurde die 1. Therapie bei den analysierten PatientInnen am häufigsten (in 39 % der Fälle) aufgrund einer Remission der EoE gewechselt, die in den meisten Fällen mit der Anwendung von Jorveza® erreicht wurde. In 20 % der Fälle wurde aufgrund eines Nichtansprechens der 1. Therapie auf die 2. Therapie gewechselt. Dafür war in den meisten dokumentierten Fällen eine initiale PPI-Monotherapie verantwortlich. Im Rahmen der Anwendung der 1. Therapie wurden auch sowohl eine subjektive Heilung als auch eine subjektive Besserung am häufigsten mittels der Anwendung von Jorveza® beziehungsweise einer Kombinationstherapie aus Jorveza® + PPI erreicht.

Auch im Rahmen der 2. Therapie wurde in der untersuchten PatientInnenpopulation am häufigsten Jorveza® zur Therapie der EoE eingesetzt. Am zweithäufigsten wurde ein Therapieauslassversuch in der 2. Therapielinie vorgenommen.

Gemäß der Empfehlung der aktuellen S2k-Leitlinie Gastroösophageale Refluxkrankheit und eosinophile Ösophagitis der DGVS von Madisch et al. sollte jedoch eine remissionserhaltende (gegebenenfalls dosisreduzierte) Therapie mit dem in der Remissionsinduktion erfolgreichen Therapieprinzip durchgeführt werden (1). Dennoch gaben in einer von der ÖGGH durchgeführten Umfrage 26 % der 222 befragten Endoskopiker an, keine Erhaltungstherapie bei EoE zu etablieren (204).

Die im Rahmen dieser retrospektiven Analyse erhobenen Daten unterstützen die Empfehlung der Leitlinie: Am häufigsten wurde aufgrund einer aktiven EoE von der 2. Therapielinie weg gewechselt, und diese war in den meisten Fällen die Folge eines Therapieauslassversuches. Auch der subjektive Effekt der 2. Therapieoption zeigte sich dazu passend, da dieser in den meisten Fällen als „verschlechtert“ eingestuft wurde, erneut am häufigsten aufgrund eines Therapieauslassversuches.

Mit der Anwendung von Jorveza® konnte bei 63 % der EoE-PatientInnen, die am Ordensklinikum Linz betreut wurden, eine Remission erreicht werden.

In Metaanalysen werden die Ansprechraten auf eine EoE-Therapie mit STC im Vergleich zur Anwendung von Placebo ebenfalls bei 60 – 70 % eingeschätzt (38). In einer von Lucendo et al. durchgeführten randomisierten, placebokontrollierten Studie hinsichtlich der Wirksamkeit von BOT als Induktionstherapie bei EoE konnten nach 6 Wochen Therapie 58 % der PatientInnen eine Remission erreichen und nach 12 Wochen 85 % (87).

Bei jenen 31 PatientInnen, bei denen eine Remission mittels Jorveza® induziert werden konnte, wurde in 13 % der Fälle vor Beginn der Therapie proximal im Ösophagus eine höhere Eosinophilenzahl als distal detektiert und in 32 % war dies nicht der Fall.

In den restlichen Fällen konnten diesbezüglich keine entsprechenden numerischen Angaben erhoben werden. In 94 % der Fälle wurde die Remission mit einer Dosierung von 2 mg Jorveza® täglich erreicht. In der Erhaltungstherapie mit Jorveza® nach zuvor erfolgter Remissionsinduktion mit Jorveza® wurde hingegen am häufigsten eine Dosierung von 1 mg Jorveza® pro Tag angewendet.

In einer retrospektiv durchgeführten Kohortenstudie hinsichtlich der Anwendung von PPI (Omeprazol) zur Therapie einer EoE wurde insgesamt eine histologische Ansprechrate von 42,3 % angegeben. Die 305 PatientInnen wurden in vier Gruppen eingeteilt, die entweder einmal oder zweimal täglich 20 oder 40 mg Omeprazol zur Therapie der EoE erhielten. Konkret lag die histologische Ansprechrate bei einmal täglich 20 mg bei 11,8 %, bei einmal täglich 40 mg bei 10 %, bei zweimal täglich 20 mg bei 52,8 % und bei zweimal täglich 40 mg bei 54,3 % (103).

An dieser Stelle weichen die Ergebnisse der vorliegenden retrospektiven Datenanalyse etwas stärker von den in der Literatur angegebenen Daten ab: Die Anwendung von PPI konnte bei 18 % der untersuchten EoE-PatientInnen eine erfolgreiche Induktion einer Remission bewirken. Bei ebenso vielen PatientInnen scheiterte der Versuch einer Remissionsinduktion mittels PPI-Therapie. Von jenen 9 PatientInnen, bei denen eine Remission mittels PPI induziert werden konnte, wurde in 22 % der Fälle distal eine höhere Eosinophilenzahl in der Speiseröhre als proximal vor der Therapie detektiert und in 33 % traf dies nicht zu.

In den restlichen Fällen konnten diesbezüglich keine verwertbaren numerischen Angaben erhoben werden. Im Rahmen der Induktionstherapie wurde in 56 % der Fälle eine Remission mit der Anwendung von 40 mg PPI täglich erreicht und in 22 % der Fälle mit 80 mg PPI täglich. In der Erhaltungstherapie wurde (sofern diesbezüglich eine Dokumentation vorliegend war) ausschließlich eine Dosierung von 40 mg PPI täglich in 33 % der Fälle angewendet.

Im Rahmen der Anwendung von einmal wöchentlich 300 mg Dupilumab s.c. zur Therapie der EoE bei den analysierten PatientInnen am Ordensklinikum Linz konnte in 3 von 4 dokumentierten Fällen eine Remission erreicht werden.

In einer internationalen, randomisiert-kontrollierten Studie mit 321 TeilnehmerInnen konnte im Rahmen der wöchentlichen Applikation von 300 mg Dupilumab s.c. in 60 % der Fälle eine Remission der EoE erreicht werden (160).

Die Anwendung einer Eliminationsdiät zur Therapie der EoE führte in der untersuchten PatientInnenpopulation lediglich in einem einzigen Fall zur Remission der Erkrankung. In vier Fällen war hingegen keine erfolgreiche Induktion einer Remission mittels FED möglich.

In einer prospektiven Studie mit 50 erwachsenen EoE-PatientInnen konnte in 70 % eine histologische Remission der Erkrankung erreicht werden (136). In einer retrospektiven Studie mit einer größeren PatientInnenkohorte lagen die histologische Ansprechraten bei Anwendung einer 6-FED bei 54 – 58 % (205). Hinsichtlich der Anwendung von Eliminationsdiäten zur Therapie der EoE fehlen placebokontrollierte Studien, die jedoch schwierig durchführbar wären (38).

Bei insgesamt 43 % der analysierten PatientInnen wurde ein Therapieauslassversuch vorgenommen. Ohne EoE-Therapie wurde jedoch in 86 % der Fälle ein Rezidiv der Erkrankung diagnostiziert.

Derzeit gibt es keine Hinweise darauf, dass es sich bei der Eosinophilen Ösophagitis um eine präkanzeröse Erkrankung handeln könnte. Demnach schränkt eine EoE nach derzeitigem Wissensstand auch die Lebenserwartung nicht ein. Es handelt sich in der Regel jedoch um eine chronische Erkrankung. Sobald die Therapie der EoE abgesetzt oder abgebrochen wird, kommen die Symptome üblicherweise wieder zum Vorschein (192).

Der natürliche, chronisch-progressive Verlauf der Erkrankung kann bei PatientInnen beobachtet werden, die im Rahmen von prospektiven Studien zur EoE-Therapie mit Placebo behandelt wurden (1). Nach einem Jahr Therapie der EoE mit Placebo wurde in einer großen Multicenterstudie beispielsweise in jeweils 60 % der Fälle ein klinisches Rezidiv beziehungsweise eine endoskopische Progression beobachtet. Zu einem histologischen Rezidiv kam es im Rahmen dieser europäischen Studie in über 90 % der Fälle (1,80).

Da Strikturen im Ösophagus in vielen Fällen für Schluckbeschwerden verantwortlich sind und als wichtigster Risikofaktor für Bolusimpaktionen bei EoE gelten, wird in der aktuellen S2k-Leitlinie Gastroösophageale Refluxkrankheit und eosinophile Ösophagitis der DGVS von Madisch et al.

eine endoskopische Dilatation/Bougierung beim Vorliegen von symptomatischen, therapierefraktären Strikturen empfohlen (1).

Bei den am Ordensklinikum Linz behandelten EoE-PatientInnen war eine endoskopische Dilatation des Ösophagus in 4 % der Fälle nach Beginn einer EoE-Therapie erforderlich. 90 % der analysierten PatientInnen benötigten keine derartige Intervention nach Therapiebeginn.

## 6. Limitationen

Da es sich bei dem Studiendesign der vorliegenden Masterarbeit um eine retrospektive Datenanalyse handelt, sollen an dieser Stelle auch einige Limitationen der Studie berücksichtigt werden.

Die retrospektive Erhebung der Daten für diese Studie erfolgte in Kooperation mit Martin Kugler, BSc., da am Ordensklinikum Linz zwei Masterarbeiten zum Thema „Eosinophile Ösophagitis“ mit unterschiedlichen Schwerpunkten vergeben wurden. Die Schwerpunkte waren zum einen „Endoskopie und Therapie“, zum anderen „Ätiologie, Komorbiditäten, Symptomatik und Krankheitsverlauf“. Die Verwendung von Daten desselben PatientInnenkollektives erforderte folglich eine möglichst genaue Übereinstimmung in der Vorgangsweise bei der Erhebung der Daten, einzelne Unterschiede in der Herangehensweise bei der Datenerhebung beziehungsweise bei der Interpretation der Parameter können jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Die Datenerhebung erfolgte durch eine retrospektive Analyse der elektronischen Patientenakte (histologische Befunde, Befunde der Endoskopie sowie Arztbriefe aus stationären und ambulanten Krankenhausaufenthalten) über einen Zugang zum Krankenhausinformationssystem des Ordensklinikum Linz. Aus diesem Grund konnten lediglich jene Daten für die Parameter der Studie erhoben werden, die bereits dokumentiert waren. Folglich musste in zahlreichen Fällen „n.a.“ vermerkt werden, da hinsichtlich vieler Parameter entweder keine beziehungsweise nur ungenaue Informationen zu finden waren. Als Beispiel soll hier etwa die Anzahl an Eosinophilen in unterschiedlichen Lokalisationen im Ösophagus angeführt werden: In zahlreichen Fällen fanden sich in den Befunden der Histologie Angaben wie „passend zu EoE“, „vermehrt Eos“, „zahlreiche Eos“ oder „relevanter Anteil an Eos“, die leider in numerischen Berechnungen nicht berücksichtigt werden konnten.

In der Studie wurden auch auswärtig erhobene, mitgebrachte Befunde bei früher auswärts gestellter EoE-Diagnose berücksichtigt. In diesen Fällen konnte der bisherige Krankheits- und Therapieverlauf aufgrund unzureichend genauer Dokumentation oftmals nicht oder nur sehr schwer nachvollzogen werden. In anderen Fällen war auch unklar, ob ein fehlendes Follow-up aufgrund einer weiteren Betreuung in einem anderen Krankenhaus oder in der Niederlassung bedingt war oder ob die PatientInnen überhaupt keine weitere medizinische Betreuung hinsichtlich der Eosinophilen Ösophagitis in Anspruch nahmen. Auch diese Tatsache könnte sowohl durch das subjektive Gefühl einer Heilung der Erkrankung als auch lediglich durch Non-Compliance bedingt sein.

Eine weitere Limitation der vorliegenden Studie ist die geringe Anzahl von 49 StudienteilnehmerInnen, wodurch die statistische Aussagekraft deutlich eingeschränkt ist und Ergebnisse durch Ausreißer verfälscht sein können. In der ersten Therapielinie konnten beispielsweise noch zahlreiche Daten erhoben werden, wohingegen nur eine einzige Patientin

eine Therapie in der 6. Linie erhielt. Mit jeder weiteren Therapielinie konnten im Rahmen der Datenerhebung weniger Parameter erhoben werden. Bei einer derartig niedrigen Datenmenge können folglich keine statistisch validen beziehungsweise reproduzierbaren Aussagen generiert werden.

Hinsichtlich der Dokumentation der Therapielinien war auch in vielen Fällen (und vor allem bei der Anwendung einer Kombinationstherapie aus Jorveza® + PPI) nicht eindeutig ersichtlich, ob eine PPI-Therapie aufgrund der EoE oder lediglich aufgrund einer möglicherweise gleichzeitig vorliegenden Refluxösophagitis durchgeführt wurde. Eine gleichzeitige Asthma- beziehungsweise Antiallergiemedikation sowie verschwiegene Komplementärmedizin könnten die Ergebnisse der vorliegenden Studie ebenfalls verfälscht haben.

## 7. Fazit

Da es sich bei der Eosinophilen Ösophagitis um eine Erkrankung mit einer stark ansteigenden Inzidenz und Prävalenz handelt, sollte in Zukunft vor allem ein besonderes Augenmerk auf die Früherkennung der Erkrankung gelegt werden. AllgemeinmedizinerInnen sollten hinsichtlich der doch oft eher unspezifischen EoE-Symptome sensibilisiert werden und potenziell Betroffene frühzeitig zu einer Gastroskopie überweisen. Auch wenn PatientInnen aufgrund einer Bolusimpaktion in der Notfallambulanz vorstellig werden, sollte unbedingt im Verlauf an eine EoE-Abklärung mittels der Entnahme von Biopsien aus dem Ösophagus gedacht werden. Bei konsequenter Therapie konnte bei den analysierten PatientInnen in den meisten Fällen eine Remission der Erkrankung erreicht werden, insbesondere bei der Anwendung von Jorveza®. Besonders wichtig ist deshalb, dass EoE-PatientInnen über den chronisch-progressiven Krankheitscharakter aufgeklärt werden, um die Therapieadhärenz sowie die Bereitschaft der Betroffenen für regelmäßige Verlaufskontrollen zu steigern. Da die Anzahl an EoE-PatientInnen in den letzten Jahren im Ordensklinikum deutlich angestiegen ist und dieser Trend sich mit großer Wahrscheinlichkeit fortsetzen wird, wäre eine erneute retrospektive Analyse der PatientInnendaten in einigen Jahren interessant. Möglicherweise könnte in Zukunft eine höhere Anzahl an EoE-PatientInnen am Ordensklinikum Linz analysiert werden, die tatsächlich statistisch valide Aussagen erlauben würde, vor allem unter der Berücksichtigung einer zunehmend genauer werdenden Dokumentation im Krankenhausinformationssystem.

## 8. Abkürzungsverzeichnis

1-FED	1-Food-Eliminationsdiät
2-FED	2-Food-Eliminationsdiät
4-FED	4-Food-Eliminationsdiät
6-FED	6-Food-Eliminationsdiät
ACG	American College of Gastroenterology
ASGE	American Society for Gastrointestinal Endoscopy
BMI	Body Mass Index
BOS	orale Budesonid-Suspensionen
BOT	orodispersible Budesonid-Tabletten
CKD	Chronic Kidney Disease
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CRTH <sub>2</sub>	Chemoattractant Rezeptor-homologes Molekül für TH <sub>2</sub> -Zellen
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DSQ	Dysphagia Symptom Questionnaire
EEsAI	PRO Eosinophilic Esophagitis Activity Index Patient Reported Outcome
ED	Erstdiagnose
EndoFLIP <sup>®</sup>	Endoluminal Functional Lumen Imaging Probe
EoE	Eosinophile Ösophagitis
EoEHSS	Eosinophilic Esophagitis Histology Scoring System
Eos/hpf	Eosinophile pro hochauflösendes Gesichtsfeld
EREFS	Exsudate, Ringe, Ödem, Furchen, Strikturen
EsoFLIP <sup>®</sup>	Esophageal Functional Lumen Imaging Probe
FDA	The United States Food and Drug Administration
FIRE	Food-induced immediate response of the esophagus
GERD	Gastroösophageale Refluxkrankheit
HRM	High-Resolution Manometry, Hochauflösende Manometrie
HRQoL	health-related quality of life, gesundheitsbezogene Lebensqualität
IgE	Immunglobulin E
IgG4	Immunglobulin G4
IL-4R $\alpha$	Interleukin-4-Rezeptor-Alpha
IL-5	Interleukin-5

IL-13	Interleukin-13
IL-33	Interleukin-33
n.a.	nicht angegeben
OIT	orale Immuntherapie
ÖGGH	Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie
P-CAB	Potassium-Competitive Acid Blocker
PPI	Protonenpumpeninhibitor/en
PPI-REE	Protonenpumpeninhibitor-responsive Eosinophilie
PRO	Patient Reported Outcome
RCT	randomized controlled trial, randomisierte kontrollierte Studie
STC	Swallowed Topical Corticosteroid/s
s.c.	subcutan
TCS	Topische/s Corticosteroid/e
TH <sub>2</sub> -Zellen	Subgruppe der T-Helfer-Zellen

## 9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Anzahl der neuen EoE-Diagnosen pro Jahr .....	38
--	----

## 10. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Diagnosealter nach Geschlecht.....	39
Abbildung 2: Geschlechterverteilung .....	39
Abbildung 3: Striktur/Stenose bei Erstdiagnose .....	40
Abbildung 4: Vergleich Striktur/Stenose bei Erstdiagnose Patienten und Patientinnen .....	41
Abbildung 5: Vergleich Eos/hpf proximal und distal im Ösophagus vor Induktionstherapie .....	42
Abbildung 6: Eos/hpf proximal im Ösophagus vor Induktionstherapie .....	42
Abbildung 7: Vergleich Eos/hpf proximal im Ösophagus vor Induktionstherapie Patienten und Patientinnen.....	43
Abbildung 8: Eos/hpf distal im Ösophagus vor Induktionstherapie .....	43
Abbildung 9: Vergleich Eos/hpf distal im Ösophagus vor Induktionstherapie Patienten und Patientinnen.....	44
Abbildung 10: Induktion einer Remission mit der initialen Therapieoption .....	45
Abbildung 11: Vergleich Induktion einer Remission mit der initialen Therapieoption Patienten und Patientinnen.....	45
Abbildung 12: Striktur/Stenose nach Induktionstherapie .....	46
Abbildung 13: Vergleich Striktur/Stenose nach Induktionstherapie Patienten und Patientinnen. ....	46
Abbildung 14: Eos/hpf proximal im Ösophagus nach erfolgter Induktionstherapie .....	47
Abbildung 15: Vergleich Eos/hpf proximal im Ösophagus nach erfolgter Induktionstherapie Patienten und Patientinnen .....	48
Abbildung 16: Eos/hpf distal im Ösophagus nach erfolgter Induktionstherapie .....	48
Abbildung 17: Vergleich Eos/hpf distal im Ösophagus nach erfolgter Induktionstherapie Patienten und Patientinnen .....	49
Abbildung 18: 1. Therapie .....	50
Abbildung 19: Vergleich 1. Therapie Patienten und Patientinnen .....	50
Abbildung 20: Therapiedauer in Monaten 1. Therapie .....	51
Abbildung 21: Grund für Therapiewechsel 1. Therapie .....	52
Abbildung 22: Vergleich Grund für Therapiewechsel 1. Therapie Patienten und Patientinnen... ..	52
Abbildung 23: Grund für Wechsel 1. Therapie: aktive EoE (Nichtansprechen).....	53
Abbildung 24: Grund für Wechsel 1. Therapie: Remission.....	53
Abbildung 25: Eos/hpf proximal im Ösophagus nach Beginn der 1. Therapie .....	54
Abbildung 26: Vergleich Eos/hpf proximal im Ösophagus nach Beginn der 1. Therapie Patienten und Patientinnen.....	55
Abbildung 27: Eos/hpf distal im Ösophagus nach Beginn der 1. Therapie .....	55
Abbildung 28: Vergleich Eos/hpf distal im Ösophagus nach Beginn der 1. Therapie Patienten und Patientinnen.....	56
Abbildung 29: Vergleich Eos/hpf proximal und distal im Ösophagus nach PPI als 1. Therapie.. ..	56
Abbildung 30: Vergleich Eos/hpf proximal und distal im Ösophagus nach Jorveza als 1. Therapie .....	57
Abbildung 31: Vergleich Eos/hpf proximal und distal im Ösophagus nach Studienmedikament als 1. Therapie .....	57
Abbildung 32: Vergleich Eos/hpf proximal und distal im Ösophagus nach Jorveza + PPI als 1. Therapie .....	58
Abbildung 33: Vergleich Eos/hpf proximal und distal im Ösophagus nach PPI + off-label STC als 1. Therapie .....	58
Abbildung 34: subjektiver Effekt der 1. Therapie .....	59



Abbildung 35: Vergleich subjektiver Effekt der 1. Therapie Patienten und Patientinnen.....	60
Abbildung 36: Effekt "subjektiv geheilt" mit 1. Therapieoption.....	60
Abbildung 37: Effekt "subjektiv gebessert" mit 1. Therapieoption .....	61
Abbildung 38: 2. Therapie .....	62
Abbildung 39: Vergleich 2. Therapie Patienten und Patientinnen .....	62
Abbildung 40: Therapiedauer in Monaten 2. Therapie .....	63
Abbildung 41: Grund für Therapiewechsel 2. Therapie .....	63
Abbildung 42: Vergleich Grund für Therapiewechsel 2. Therapie Patienten und Patientinnen...	64
Abbildung 43: Grund für Wechsel 2. Therapie: aktive EoE (Nichtansprechen).....	65
Abbildung 44: Eos/hpf proximal im Ösophagus nach Beginn der 2. Therapie .....	66
Abbildung 45: Vergleich Eos/hpf proximal im Ösophagus nach Beginn der 2. Therapie Patienten und Patientinnen.....	66
Abbildung 46: Eos/hpf distal im Ösophagus nach Beginn der 2. Therapie .....	67
Abbildung 47: Vergleich Eos/hpf distal im Ösophagus nach Beginn der 2. Therapie Patienten und Patientinnen.....	67
Abbildung 48: Vergleich Eos/hpf proximal und distal im Ösophagus nach PPI als 2. Therapie..	68
Abbildung 49: Eos/hpf proximal und distal im Ösophagus nach Jorveza als 2. Therapie .....	68
Abbildung 50: Vergleich Eos/hpf proximal und distal im Ösophagus nach 6-FED als 2. Therapie .....	69
Abbildung 51: Vergleich Eos/hpf proximal und distal im Ösophagus ohne 2. Therapie .....	70
Abbildung 52: Vergleich Eos/hpf proximal und distal im Ösophagus nach Jorveza + PPI als 2. Therapie .....	70
Abbildung 53: subjektiver Effekt der 2. Therapie .....	71
Abbildung 54: Vergleich subjektiver Effekt der 2. Therapie Patienten und Patientinnen.....	71
Abbildung 55: Effekt "subjektiv geheilt" mit 2. Therapieoption.....	72
Abbildung 56: Effekt "subjektiv gleichbleibend" mit 2. Therapieoption .....	72
Abbildung 57: Effekt "subjektiv verschlechtert" mit 2. Therapieoption.....	73
Abbildung 58: 3. Therapie .....	74
Abbildung 59: Vergleich 3. Therapie Patienten und Patientinnen .....	74
Abbildung 60: Therapiedauer in Monaten 3. Therapie .....	75
Abbildung 61: Grund für Therapiewechsel 3. Therapie .....	75
Abbildung 62: Vergleich Grund für Therapiewechsel 3. Therapie Patienten und Patientinnen...	76
Abbildung 63: Grund für Wechsel 3. Therapie: aktive EoE (Nichtansprechen).....	77
Abbildung 64: Eos/hpf proximal im Ösophagus nach Beginn der 3. Therapie .....	78
Abbildung 65: Vergleich Eos/hpf proximal im Ösophagus nach Beginn der 3. Therapie Patienten und Patientinnen.....	78
Abbildung 66: Eos/hpf distal im Ösophagus nach Beginn der 3. Therapie .....	79
Abbildung 67: Vergleich Eos/hpf distal im Ösophagus nach Beginn der 3. Therapie Patienten und Patientinnen.....	79
Abbildung 68: Vergleich Eos/hpf proximal und distal im Ösophagus nach PPI als 3. Therapie..	80
Abbildung 69: Vergleich Eos/hpf proximal und distal im Ösophagus nach Jorveza als 3. Therapie .....	80
Abbildung 70: Vergleich Eos/hpf proximal und distal im Ösophagus ohne 3. Therapie .....	81
Abbildung 71: subjektiver Effekt der 3. Therapie .....	82
Abbildung 72: Vergleich subjektiver Effekt der 3. Therapie Patienten und Patientinnen.....	82
Abbildung 73: 4. Therapie .....	83
Abbildung 74: Vergleich 4. Therapie Patienten und Patientinnen .....	84

Abbildung 75: Therapiedauer in Monaten 4. Therapie .....	84
Abbildung 76: Grund für Therapiewechsel 4. Therapie .....	85
Abbildung 77: Grund für Therapiewechsel 4. Therapie Patienten und Patientinnen.....	85
Abbildung 78: Eos/hpf proximal im Ösophagus nach Beginn der 4. Therapie .....	86
Abbildung 79: Eos/hpf distal im Ösophagus nach Beginn der 4. Therapie .....	87
Abbildung 80: Vergleich Eos/hpf proximal und distal im Ösophagus nach PPI als 4. Therapie..	87
Abbildung 81: Vergleich Eos/hpf proximal und distal im Ösophagus nach Jorveza als 4. Therapie .....	88
Abbildung 82: Vergleich Eos/hpf proximal und distal im Ösophagus nach Dupilumab als 4. Therapie .....	88
Abbildung 83: Vergleich Eos/hpf proximal und distal im Ösophagus nach Studienmedikament als 4. Therapie .....	89
Abbildung 84: subjektiver Effekt der 4. Therapie .....	89
Abbildung 85: Vergleich subjektiver Effekt der 4. Therapie Patienten und Patientinnen.....	90
Abbildung 86: Effekt "subjektiv geheilt" mit 4. Therapieoption.....	90
Abbildung 87: 5. Therapie .....	91
Abbildung 88: Vergleich 5. Therapie Patienten und Patientinnen .....	92
Abbildung 89: Therapiedauer in Monaten 5. Therapie .....	92
Abbildung 90: Vergleich Eos/hpf proximal und distal im Ösophagus nach Beginn der 5. Therapie .....	93
Abbildung 91: Remission mit Jorveza .....	94
Abbildung 92: Vergleich Remission mit Jorveza Patienten und Patientinnen .....	95
Abbildung 93: Proximal im Ösophagus höhere Eosinophilenzahl vor Therapie mit Jorveza .....	95
Abbildung 94: Tagesdosis in mg Jorveza .....	96
Abbildung 95: Tagesdosis in mg bei Erhaltungstherapie mit Jorveza .....	96
Abbildung 96: Vergleich Tagesdosis in mg bei Erhaltungstherapie mit Jorveza Patienten und Patientinnen.....	97
Abbildung 97: Remission mit PPI .....	97
Abbildung 98: Vergleich Remission mit PPI Patienten und Patientinnen .....	98
Abbildung 99: Distal im Ösophagus höhere Eosinophilenzahl vor Therapie mit PPI .....	98
Abbildung 100: Tagesdosis in mg bei Induktionstherapie mit PPI.....	99
Abbildung 101: Tagesdosis in mg bei Erhaltungstherapie mit PPI.....	99
Abbildung 102: Remission mit 1x wöchentlich 300 mg Dupixent s.c.....	100
Abbildung 103: Remission mit Eliminationsdiät.....	100
Abbildung 104: Therapieauslassversuch.....	101
Abbildung 105: Rezidiv nach Absetzen der Therapie.....	101
Abbildung 106: Notwendigkeit einer endoskopischen Dilatation nach Therapiebeginn .....	102
Abbildung 107: gesamte Beobachtungsdauer in Monaten.....	102

## 11. Literatur

1. Madisch A, Koop H, Miehke S, Leers J, Lorenz P, Lynen Jansen P, u. a. S2k-Leitlinie Gastroösophageale Refluxkrankheit und eosinophile Ösophagitis der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) – März 2023 – AWMF-Registernummer: 021–013. *Z Gastroenterol.* Juli 2023;61(07):862–933.
2. Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TR, Jones JB. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci.* Januar 1993;38(1):109–16.
3. 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.* 20. August 1994;124(33):1419–29.
4. Dellon ES, Hirano I. Epidemiology and Natural History of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* Januar 2018;154(2):319–332.e3.
5. Navarro P, Arias Á, Arias-González L, Laserna-Mendieta EJ, Ruiz-Ponce M, Lucendo AJ. Systematic review with meta-analysis: the growing incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther.* Mai 2019;49(9):1116–25.
6. Prasad GA, Alexander Jeffery A, Schleck CD, Zinsmeister AR, Smyrk Thomas C, Elias RM, u. a. Epidemiology of Eosinophilic Esophagitis over 3 Decades in Olmsted County, Minnesota. *Clin Gastroenterol Hepatol.* Oktober 2009;7(10):1055–61.
7. Dellon ES, Jensen ET, Martin CF, Shaheen NJ, Kappelman MD. The Prevalence of Eosinophilic Esophagitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol.* April 2014;12(4):589–596.e1.
8. Reed CC, Dellon ES. Eosinophilic esophagitis. *Med Clin North Am.* Januar 2019;103(1):29–42.
9. Doyle AD, Masuda MY, Pyon GC, Luo H, Putikova A, LeSuer WE, u. a. Detergent exposure induces epithelial barrier dysfunction and eosinophilic inflammation in the esophagus. *Allergy.* Januar 2023;78(1):192–201.
10. Kottyan LC, Parameswaran S, Weirauch MT, Rothenberg ME, Martin LJ. The Genetic Etiology of Eosinophilic Esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* Januar 2020;145(1):9–15.
11. Martin LJ, He H, Collins MH, Abonia JP, Biagini Myers JM, Eby M, u. a. Eosinophilic esophagitis (EoE) genetic susceptibility is mediated by synergistic interactions between EoE-specific and general atopic disease loci. *J Allergy Clin Immunol.* Mai 2018;141(5):1690–8.
12. Hill DA, Grundmeier RW, Ramos M, Spergel JM. Eosinophilic Esophagitis is a Late Manifestation of the Allergic March. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(5):1528–33.
13. 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.* Mai 2017;118(5):582–590.e2.
14. Simon D, Cianferoni A, Spergel JM, Aceves S, Holbreich M, Venter C, u. a. Eosinophilic esophagitis is characterized by a non-IgE-mediated food hypersensitivity. *Allergy.* Mai 2016;71(5):611–20.

15. Alexander ES, Martin LJ, Collins MH, Kottyan LC, Sucharew H, He H, u. a. Twin and family studies reveal strong environmental and weaker genetic cues explaining heritability of eosinophilic esophagitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. November 2014;134(5):1084-1092.e1.
16. Allen-Brady K, Firszt R, Fang JC, Wong J, Smith KR, Peterson KA. Population-based familial aggregation of eosinophilic esophagitis suggests a genetic contribution. *J Allergy Clin Immunol*. Oktober 2017;140(4):1138–43.
17. Sánchez-García S, Rodríguez Del Río P, Escudero C, Martínez-Gómez MJ, Ibáñez MD. Possible eosinophilic esophagitis induced by milk oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. April 2012;129(4):1155–7.
18. Miehlik S, Alpan O, Schröder S, Straumann A. Induction of Eosinophilic Esophagitis by Sublingual Pollen Immunotherapy. *Case Rep Gastroenterol*. 3. September 2013;7(3):363–8.
19. Lucendo AJ, Arias A, Tenias JM. Relation between eosinophilic esophagitis and oral immunotherapy for food allergy: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. Dezember 2014;113(6):624–9.
20. Miehlik S. Clinical features of Eosinophilic esophagitis in children and adults. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. Oktober 2015;29(5):739–48.
21. Dellon ES, Gibbs WB, Fritch KJ, Rubinas TC, Wilson LA, Woosley JT, u. a. Clinical, endoscopic, and histologic findings distinguish eosinophilic esophagitis from gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Dezember 2009;7(12):1305–13.
22. Croese J, Fairley SK, Masson JW, Chong AKH, Whitaker DA, Kanowski PA, u. a. Clinical and endoscopic features of eosinophilic esophagitis in adults. *Gastrointest Endosc*. Oktober 2003;58(4):516–22.
23. Shaheen NJ, Mukkada V, Eichinger CS, Schofield H, Todorova L, Falk GW. Natural history of eosinophilic esophagitis: a systematic review of epidemiology and disease course. *Dis Esophagus*. 31. März 2018;31(8):doy015.
24. Karpf J, Safroneeva E, Rossel JB, Hildenbrand F, Saner C, Greuter T, u. a. Odynophagia and Retrosternal Pain Are Common in Eosinophilic Esophagitis and Associated with an Increased Overall Symptom Severity. *Dig Dis Sci*. Oktober 2024;69(10):3853–62.
25. Gonsalves NP, Aceves SS. Diagnosis and Treatment of Eosinophilic Esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. Januar 2020;145(1):1–7.
26. Biedermann L, Holbreich M, Atkins D, Chehade M, Dellon ES, Furuta GT, u. a. Food-induced immediate response of the esophagus-A newly identified syndrome in patients with eosinophilic esophagitis. *Allergy*. Januar 2021;76(1):339–47.
27. Muir AB, Brown-Whitehorn T, Godwin B, Cianferoni A. Eosinophilic esophagitis: early diagnosis is the key. *Clin Exp Gastroenterol*. 15. August 2019;12:391–9.
28. Alexander R, Alexander JA, Ravi K, Geno D, Tholen C, Mara K, u. a. Measurement of Observed Eating Behaviors in Patients With Active and Inactive Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Oktober 2019;17(11):2371–3.
29. Dellon ES, Kim HP, Sperry SLW, Rybnicek DA, Woosley JT, Shaheen NJ. A phenotypic analysis shows eosinophilic esophagitis is a progressive fibrostenotic disease. *Gastrointest Endosc*. April 2014;79(4):577-85.e4.

30. Straumann A, Aceves SS, Blanchard C, Collins MH, Furuta GT, Hirano I, u. a. Pediatric and adult eosinophilic esophagitis: similarities and differences. *Allergy*. April 2012;67(4):477–90.
31. Moawad FJ, Robinson CL, Veerappan GR, Summers TA, Maydonovitch CL, Wong RK. The tug sign: an endoscopic feature of eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol*. Dezember 2013;108(12):1938–9.
32. Sgouros SN, Bergele C, Mantides A. Eosinophilic esophagitis in adults: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. Februar 2006;18(2):211–7.
33. 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*. September 2012;10(9):988-996.e5.
34. Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, Furuta GT, Spergel JM, Zevit N, u. a. Updated international consensus diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: Proceedings of the AGREE conference. *Gastroenterology*. Oktober 2018;155(4):1022-1033.e10.
35. 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*. April 2013;62(4):489–95.
36. Wechsler JB, Bolton S, Amsden K, Wershil BK, Hirano I, Kagalwalla AF. Eosinophilic Esophagitis Reference Score Accurately Identifies Disease Activity and Treatment Effects in Children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Juli 2018;16(7):1056–63.
37. Dellon ES, Cotton CC, Gebhart JH, Higgins LL, Beitia R, Woosley JT, u. a. Accuracy of the Eosinophilic Esophagitis Endoscopic Reference Score in Diagnosis and Determining Response to Treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Januar 2016;14(1):31–9.
38. Dellon ES, Muir AB, Katzka DA, Shah SC, Sauer BG, Aceves SS, u. a. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Eosinophilic Esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 1. Januar 2025;120(1):31–59.
39. Schoepfer AM, Hirano I, Coslovsky M, Roumet MC, Zwahlen M, Kuehni CE, u. a. Variation in Endoscopic Activity Assessment and Endoscopy Score Validation in Adults With Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Juli 2019;17(8):1477-1488.e10.
40. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, Gupta SK, Justinich C, Putnam PE, u. a. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology*. Oktober 2007;133(4):1342–63.
41. Gonsalves N, Policarpio-Nicolas M, Zhang Q, Rao MS, Hirano I. Histopathologic variability and endoscopic correlates in adults with eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc*. September 2006;64(3):313–9.
42. Saffari H, Peterson KA, Fang JC, Teman C, Gleich GJ, Pease LF. Patchy eosinophil distributions in an esophagectomy specimen from a patient with eosinophilic esophagitis: Implications for endoscopic biopsy. *J Allergy Clin Immunol*. September 2012;130(3):798–800.
43. Es D, O S, K W, S C, S R, Nj S, u. a. Distribution and variability of esophageal eosinophilia in patients undergoing upper endoscopy. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc [Internet]*. März 2015 [zitiert 25. Februar 2025];28(3). Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25216228/>
44. Shah A, Kagalwalla AF, Gonsalves N, Melin-Aldana H, Li BUK, Hirano I. Histopathologic variability in children with eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol*. März 2009;104(3):716–21.

45. Gupta SK, Fitzgerald JF, Chong SK, Croffie JM, Collins MH. Vertical lines in distal esophageal mucosa (VLEM): a true endoscopic manifestation of esophagitis in children? *Gastrointest Endosc.* Juni 1997;45(6):485–9.
46. Lim JR, Gupta SK, Croffie JM, Pfefferkorn MD, Molleston JP, Corkins MR, u. a. White specks in the esophageal mucosa: An endoscopic manifestation of non-reflux eosinophilic esophagitis in children. *Gastrointest Endosc.* Juni 2004;59(7):835–8.
47. Kaur S, Rosen JM, Kriegermeier AA, Wechsler JB, Kagalwalla AF, Brown JB. Utility of Gastric and Duodenal Biopsies During Follow-up Endoscopy in Children With Eosinophilic Esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* Oktober 2017;65(4):399–403.
48. Dellon ES, Speck O, Woodward K, Gebhart JH, Madanick RD, Levinson S, u. a. Clinical and endoscopic characteristics do not reliably differentiate PPI-responsive esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis in patients undergoing upper endoscopy: a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol.* Dezember 2013;108(12):1854–60.
49. Aceves SS, Alexander JA, Baron TH, Bredenoord AJ, Day L, Dellon ES, u. a. Endoscopic approach to eosinophilic esophagitis: American Society for Gastrointestinal Endoscopy Consensus Conference. *Gastrointestinal Endoscopy.* Oktober 2022;96(4):576-592.e1.
50. Chang JW, Olson S, Kim JY, Dolan R, Greenson J, Sanders G, u. a. Loss to follow-up after food impaction among patients with and without eosinophilic esophagitis. *Dis Esophagus.* 31. Dezember 2019;32(12):doz056.
51. Collins MH. Histopathologic features of eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastrointestinal diseases. *Gastroenterol Clin North Am.* Juni 2014;43(2):257–68.
52. Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, Furuta GT, Spergel JM, Zevit N, u. a. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. *Gastroenterology.* Oktober 2018;155(4):1022-1033.e10.
53. Dellon ES, Aderoju A, Woosley JT, Sandler RS, Shaheen NJ. Variability in diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: a systematic review. *Am J Gastroenterol.* Oktober 2007;102(10):2300–13.
54. Collins MH, Martin LJ, Alexander ES, Boyd JT, Sheridan R, He H, u. a. Newly developed and validated eosinophilic esophagitis histology scoring system and evidence that it outperforms peak eosinophil count for disease diagnosis and monitoring. *Dis Esophagus.* 1. Februar 2017;30(3):1–8.
55. Furuta GT, Kagalwalla AF, Lee JJ, Alumkal P, Maybruck BT, Fillon S, u. a. The oesophageal string test: a novel, minimally invasive method measures mucosal inflammation in eosinophilic oesophagitis. *Gut.* Oktober 2013;62(10):1395–405.
56. Katzka DA, Geno DM, Ravi A, Smyrk TC, Lao-Sirieix P, Miremadi A, u. a. Accuracy, safety, and tolerability of tissue collection by Cytosponge vs endoscopy for evaluation of eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* Januar 2015;13(1):77-83.e2.
57. Visaggi P, Ghisa M, Barberio B, Marabotto E, de Bortoli N, Savarino E. Systematic Review: esophageal motility patterns in patients with eosinophilic esophagitis. *Dig Liver Dis.* September 2022;54(9):1143–52.
58. Ghisa M, Laserra G, Marabotto E, Ziola S, Tolone S, de Bortoli N, u. a. Achalasia and Obstructive Motor Disorders Are Not Uncommon in Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* August 2021;19(8):1554–63.
59. Nennstiel S, Bajbouj M, Becker V, Slotta-Huspenina J, Wagenpfeil S, Schmid RM, u. a. High-resolution manometry in patients with eosinophilic esophagitis under topical steroid

- therapy-a prospective observational study (HIMEOS-study). *Neurogastroenterol Motil.* April 2016;28(4):599–607.
60. Wakim El-Khoury J, Safroneeva E, Schoepfer AM. The Role of Esophageal Physiologic Tests in Eosinophilic Esophagitis. *Inflamm Intest Dis.* 12. November 2024;9(1):296–303.
  61. Hoskins B, Almazan E, Hohl B, Ng K. Esophageal dilation with EsoFLIP is faster than CRE balloon dilation combined with EndoFLIP in children. *Surg Endosc.* August 2023;37(8):6308–14.
  62. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, u. a. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J.* April 2017;5(3):335–58.
  63. Gonsalves N, Yang GY, Doerfler B, Ritz S, Ditto AM, Hirano I. Elimination diet effectively treats eosinophilic esophagitis in adults; food reintroduction identifies causative factors. *Gastroenterology.* Juni 2012;142(7):1451-1459.e1; quiz e14-15.
  64. Lucendo AJ, Arias Á, González-Cervera J, Yagüe-Compadre JL, Guagnozzi D, Angueira T, u. a. Empiric 6-food elimination diet induced and maintained prolonged remission in patients with adult eosinophilic esophagitis: a prospective study on the food cause of the disease. *J Allergy Clin Immunol.* März 2013;131(3):797–804.
  65. Eckmann JD, Ravi K, Katzka DA, Davis DR, See JA, Geno DR, u. a. Efficacy of Atopy Patch Testing in Directed Dietary Therapy of Eosinophilic Esophagitis: A Pilot Study. *Dig Dis Sci.* März 2018;63(3):694–702.
  66. Katzka DA. The complex relationship between eosinophilic esophagitis and gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis.* 2014;32(1–2):93–7.
  67. Schoepfer AM, Safroneeva E, Bussmann C, Kuchen T, Portmann S, Simon HU, u. a. Delay in diagnosis of eosinophilic esophagitis increases risk for stricture formation in a time-dependent manner. *Gastroenterology.* Dezember 2013;145(6):1230-1236.e1-2.
  68. Warners MJ, Oude Nijhuis RAB, de Wijkerslooth LRH, Smout AJPM, Bredenoord AJ. The natural course of eosinophilic esophagitis and long-term consequences of undiagnosed disease in a large cohort. *Am J Gastroenterol.* Juni 2018;113(6):836–44.
  69. Hirano I, Chan ES, Rank MA, Sharaf RN, Stollman NH, Stukus DR, u. a. AGA Institute and the Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters Clinical Guidelines for the Management of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* Mai 2020;158(6):1776–86.
  70. Straumann A, Katzka DA. Diagnosis and Treatment of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* Januar 2018;154(2):346–59.
  71. Carlson DA, Hirano I, Zalewski A, Gonsalves N, Lin Z, Pandolfino JE. Improvement in Esophageal Distensibility in Response to Medical and Diet Therapy in Eosinophilic Esophagitis. *Clin Transl Gastroenterol.* 5. Oktober 2017;8(10):e119.
  72. Chang JW, Rubenstein JH, Mellinger JL, Kodroff E, Strobel MJ, Scott M, u. a. Motivations, Barriers, and Outcomes of Patient-Reported Shared Decision Making in Eosinophilic Esophagitis. *Dig Dis Sci.* Juni 2021;66(6):1808–17.
  73. 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.* Juni 2016;31(6):1111–9.

74. Schoepfer AM, Straumann A, Panczak R, Coslovsky M, Kuehni CE, Maurer E, u. a. Development and validation of a symptom-based activity index for adults with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. Dezember 2014;147(6):1255-1266.e21.
75. 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*. September 2013;38(6):634–42.
76. van Rhijn BD, Verheij J, Smout AJPM, Bredenoord AJ. The Endoscopic Reference Score shows modest accuracy to predict histologic remission in adult patients with eosinophilic esophagitis. *Neurogastroenterol Motil*. November 2016;28(11):1714–22.
77. Safroneeva E, Straumann A, Coslovsky M, Zwahlen M, Kuehni CE, Panczak R, u. a. Symptoms Have Modest Accuracy in Detecting Endoscopic and Histologic Remission in Adults With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. März 2016;150(3):581-590.e4.
78. Straumann A, Conus S, Degen L, Frei C, Bussmann C, Beglinger C, u. a. Long-term budesonide maintenance treatment is partially effective for patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Mai 2011;9(5):400-409.e1.
79. Dellon ES, Woosley JT, Arrington A, McGee SJ, Covington J, Moist SE, u. a. Rapid Recurrence of Eosinophilic Esophagitis Activity After Successful Treatment in the Observation Phase of a Randomized, Double-Blind, Double-Dummy Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Juni 2020;18(7):1483-1492.e2.
80. Straumann A, Lucendo AJ, Miehlke S, Vieth M, Schlag C, Biedermann L, u. a. Budesonide Orodispersible Tablets Maintain Remission in a Randomized, Placebo-Controlled Trial of Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. November 2020;159(5):1672-1685.e5.
81. Faubion WA, Perrault J, Burgart LJ, Zein NN, Clawson M, Freese DK. Treatment of eosinophilic esophagitis with inhaled corticosteroids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. Juli 1998;27(1):90–3.
82. Franciosi JP, Gordon M, Sinopoulou V, Dellon ES, Gupta SK, Reed CC, u. a. Medical treatment of eosinophilic esophagitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 20. Juli 2023;7(7):CD004065.
83. Rank MA, Sharaf RN, Furuta GT, Aceves SS, Greenhawt M, Spergel JM, u. a. Technical Review on the Management of Eosinophilic Esophagitis: A Report From the AGA Institute and the Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters. *Gastroenterology*. Mai 2020;158(6):1789-1810.e15.
84. Cotton CC, Eluri S, Wolf WA, Dellon ES. Six-Food Elimination Diet and Topical Steroids are Effective for Eosinophilic Esophagitis: A Meta-Regression. *Dig Dis Sci*. September 2017;62(9):2408–20.
85. Lucendo AJ, Miehlke S, Schlag C, Vieth M, von Arnim U, Molina-Infante J, u. a. Efficacy of Budesonide Orodispersible Tablets as Induction Therapy for Eosinophilic Esophagitis in a Randomized Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology*. Juli 2019;157(1):74-86.e15.
86. Hirano I, Collins MH, Katzka DA, Mukkada VA, Falk GW, Morey R, u. a. Budesonide Oral Suspension Improves Outcomes in Patients With Eosinophilic Esophagitis: Results from a Phase 3 Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. März 2022;20(3):525-534.e10.
87. Lucendo AJ, Miehlke S, Schlag C, Vieth M, von Arnim U, Molina-Infante J, u. a. Efficacy of Budesonide Orodispersible Tablets as Induction Therapy for Eosinophilic Esophagitis in a Randomized Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology*. Juli 2019;157(1):74-86.e15.



88. Dellon ES, Lucendo AJ, Schlag C, Schoepfer AM, Falk GW, Eagle G, u. a. Fluticasone Propionate Orally Disintegrating Tablet (APT-1011) for Eosinophilic Esophagitis: Randomized Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. November 2022;20(11):2485-2494.e15.
89. Philpott H, Dougherty MK, Reed CC, Caldwell M, Kirk D, Torpy DJ, u. a. Systematic review: adrenal insufficiency secondary to swallowed topical corticosteroids in eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. April 2018;47(8):1071–8.
90. Hirano I, Dellon ES, Gupta SK, Katzka DA, Collins MH, Wojtowicz AM, u. a. Safety of an investigational formulation of budesonide (budesonide oral suspension) for eosinophilic oesophagitis: an integrated safety analysis of six phase 1-3 clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther*. Mai 2023;57(10):1117–30.
91. Wolf WA, Cotton CC, Green DJ, Hughes JT, Woosley JT, Shaheen NJ, u. a. Predictors of response to steroid therapy for eosinophilic esophagitis and treatment of steroid-refractory patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. März 2015;13(3):452–8.
92. Eluri S, Runge TM, Cotton CC, Burk CM, Wolf WA, Woosley JT, u. a. The extremely narrow-caliber esophagus is a treatment-resistant subphenotype of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc*. Juni 2016;83(6):1142–8.
93. Aceves SS, Newbury RO, Chen D, Mueller J, Dohil R, Hoffman H, u. a. Resolution of remodeling in eosinophilic esophagitis correlates with epithelial response to topical corticosteroids. *Allergy*. Januar 2010;65(1):109–16.
94. Schaefer ET, Fitzgerald JF, Molleston JP, Croffie JM, Pfeifferkorn MD, Corkins MR, u. a. Comparison of oral prednisone and topical fluticasone in the treatment of eosinophilic esophagitis: a randomized trial in children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Februar 2008;6(2):165–73.
95. Kedika RR, Souza RF, Spechler SJ. Potential anti-inflammatory effects of proton pump inhibitors: a review and discussion of the clinical implications. *Dig Dis Sci*. November 2009;54(11):2312–7.
96. Cheng E, Zhang X, Huo X, Yu C, Zhang Q, Wang DH, u. a. Omeprazole blocks eotaxin-3 expression by oesophageal squamous cells from patients with eosinophilic oesophagitis and GORD. *Gut*. Juni 2013;62(6):824–32.
97. Zhang X, Cheng E, Huo X, Yu C, Zhang Q, Pham TH, u. a. Omeprazole blocks STAT6 binding to the eotaxin-3 promoter in eosinophilic esophagitis cells. *PLoS One*. 2012;7(11):e50037.
98. Rochman M, Xie YM, Mack L, Caldwell JM, Klingler AM, Osswald GA, u. a. Broad transcriptional response of the human esophageal epithelium to proton pump inhibitors. *J Allergy Clin Immunol*. Mai 2021;147(5):1924–35.
99. van Rhijn BD, Weijenborg PW, Verheij J, van den Bergh Weerman MA, Verseijden C, van den Wijngaard RMJGJ, u. a. Proton pump inhibitors partially restore mucosal integrity in patients with proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia but not eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. November 2014;12(11):1815-1823.e2.
100. Peterson KA, Thomas KL, Hilden K, Emerson LL, Wills JC, Fang JC. Comparison of esomeprazole to aerosolized, swallowed fluticasone for eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci*. Mai 2010;55(5):1313–9.
101. Moawad FJ, Veerappan GR, Dias JA, Baker TP, Maydonovitch CL, Wong RKH. Randomized controlled trial comparing aerosolized swallowed fluticasone to esomeprazole for esophageal eosinophilia. *Am J Gastroenterol*. März 2013;108(3):366–72.

102. 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*. Januar 2016;14(1):13-22.e1.
103. Muftah M, Goldin AH, Barshop K, Hsu Blatman K, Hamilton MJ, Lo WK, u. a. Twice-Daily Proton Pump Inhibitor Induces Higher Remission Rate in Eosinophilic Esophagitis Than Once-Daily Regimen Regardless of Total Daily Dose. *Am J Gastroenterol*. 1. Mai 2024;119(5):991–5.
104. Molina-Infante J, Rodriguez-Sanchez J, Martinek J, van Rhijn BD, Krajciova J, Rivas MD, u. a. Long-Term Loss of Response in Proton Pump Inhibitor-Responsive Esophageal Eosinophilia Is Uncommon and Influenced by CYP2C19 Genotype and Rhinoconjunctivitis. *Am J Gastroenterol*. November 2015;110(11):1567–75.
105. Gómez-Torrijos E, García-Rodríguez R, Castro-Jiménez A, Rodríguez-Sanchez J, Méndez Díaz Y, Molina-Infante J. The efficacy of step-down therapy in adult patients with proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia. *Aliment Pharmacol Ther*. Februar 2016;43(4):534–40.
106. Francis DL, Foxx-Orenstein A, Arora AS, Smyrk TC, Jensen K, Nord SL, u. a. Results of ambulatory pH monitoring do not reliably predict response to therapy in patients with eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. Januar 2012;35(2):300–7.
107. Sodikoff J, Hirano I. Proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia does not preclude food-responsive eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. Februar 2016;137(2):631–3.
108. Lucendo AJ, Arias Á, González-Cervera J, Olalla JM, Molina-Infante J. Dual response to dietary/topical steroid and proton pump inhibitor therapy in adult patients with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. März 2016;137(3):931-934.e2.
109. Alexander R, Alexander JA, Akambase J, Harmsen WS, Geno D, Tholen C, u. a. Proton Pump Inhibitor Therapy in Eosinophilic Esophagitis: Predictors of Nonresponse. *Dig Dis Sci*. September 2021;66(9):3096–104.
110. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, Connolly SJ, Dyal L, Shestakovska O, u. a. Safety of Proton Pump Inhibitors Based on a Large, Multi-Year, Randomized Trial of Patients Receiving Rivaroxaban or Aspirin. *Gastroenterology*. September 2019;157(3):682-691.e2.
111. Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S, Dentino A, Nugent K. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol*. Juli 2011;106(7):1209–18; quiz 1219.
112. Philippoteaux C, Paccou J, Chazard E, Cortet B. Proton pump inhibitors, bone and phosphocalcic metabolism. *Joint Bone Spine*. September 2024;91(5):105714.
113. Ishimura N, Ishihara S, Kinoshita Y. Sustained Acid Suppression by Potassium-Competitive Acid Blocker (P-CAB) May Be An Attractive Treatment Candidate for Patients with Eosinophilic Esophagitis. *Am J Gastroenterol*. August 2016;111(8):1203–4.
114. Kuzumoto T, Tanaka F, Sawada A, Nadatani Y, Otani K, Hosomi S, u. a. Vonoprazan shows efficacy similar to that of proton pump inhibitors with respect to symptomatic, endoscopic, and histological responses in patients with eosinophilic esophagitis. *Esophagus*. April 2021;18(2):372–9.
115. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, Yardley JH, Perman JA, Sampson HA. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology*. November 1995;109(5):1503–12.

116. Markowitz JE, Spergel JM, Ruchelli E, Liacouras CA. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. *Am J Gastroenterol*. April 2003;98(4):777–82.
117. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, Verma R, Mascarenhas M, Semeao E, u. a. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Dezember 2005;3(12):1198–206.
118. Kagalwalla AF, Sentongo TA, Ritz S, Hess T, Nelson SP, Emerick KM, u. a. Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. September 2006;4(9):1097–102.
119. Henderson CJ, Abonia JP, King EC, Putnam PE, Collins MH, Franciosi JP, u. a. Comparative dietary therapy effectiveness in remission of pediatric eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. Juni 2012;129(6):1570–8.
120. Peterson KA, Byrne KR, Vinson LA, Ying J, Boynton KK, Fang JC, u. a. Elemental diet induces histologic response in adult eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol*. Mai 2013;108(5):759–66.
121. 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*. Juni 2014;146(7):1639–48.
122. Groetch M, Venter C, Skypala I, Vlieg-Boerstra B, Grimshaw K, Durban R, u. a. Dietary Therapy and Nutrition Management of Eosinophilic Esophagitis: A Work Group Report of the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(2):312-324.e29.
123. Mayerhofer C, Kavallar AM, Aldrian D, Lindner AK, Müller T, Vogel GF. Efficacy of Elimination Diets in Eosinophilic Esophagitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. August 2023;21(9):2197-2210.e3.
124. Kagalwalla AF, Shah A, Li BUK, Sentongo TA, Ritz S, Manuel-Rubio M, u. a. Identification of specific foods responsible for inflammation in children with eosinophilic esophagitis successfully treated with empiric elimination diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. August 2011;53(2):145–9.
125. 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*. Juni 2014;146(7):1639–48.
126. Chang JW, Kliewer K, Haller E, Lynett A, Doerfler B, Katzka DA, u. a. Development of a Practical Guide to Implement and Monitor Diet Therapy for Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Juli 2023;21(7):1690–8.
127. Molina-Infante J, Arias Á, Alcedo J, Garcia-Romero R, Casabona-Frances S, Prieto-Garcia A, u. a. Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: The 2-4-6 study. *J Allergy Clin Immunol*. April 2018;141(4):1365–72.
128. Kliewer KL, Gonsalves N, Dellon ES, Katzka DA, Abonia JP, Aceves SS, u. a. One-food versus six-food elimination diet therapy for the treatment of eosinophilic oesophagitis: a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. Mai 2023;8(5):408–21.
129. Kliewer KL, Abonia JP, Aceves SS, Atkins D, Bonis PA, Capocelli KE, u. a. One-food versus 4-food elimination diet for pediatric eosinophilic esophagitis: A multisite randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*. Februar 2025;155(2):520–32.

130. Gonsalves N. Dietary Therapy in Eosinophilic Esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* Januar 2018;28(1):89–96.
131. Lucendo A, Groetch M, Gonsalves N. Dietary Management of Eosinophilic Esophagitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* Mai 2024;44(2):223–44.
132. Alsalamah M, Makhija M, Somers G, Marcon M, Hummel D, Upton J. Anaphylaxis to Milk After Elimination Diet for Eosinophilic Gastrointestinal Disease. *Am J Gastroenterol.* Mai 2016;111(5):752–3.
133. Soller L, Mill C, Avinashi V, Teoh T, Chan ES. Development of anaphylactic cow's milk allergy following cow's milk elimination for eosinophilic esophagitis in a teenager. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(5):1413–4.
134. Gottlieb SJ, Markowitz JE, Dellon ES. New IgE immediate hypersensitivity reactions on reintroduction of food restricted for treatment of eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* April 2019;122(4):419–20.
135. Molina-Infante J, Martin-Noguerol E, Alvarado-Arenas M, Porcel-Carreño SL, Jimenez-Timon S, Hernandez-Arbeiza FJ. Selective elimination diet based on skin testing has suboptimal efficacy for adult eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* November 2012;130(5):1200–2.
136. Gonsalves N, Yang GY, Doerfler B, Ritz S, Ditto AM, Hirano I. Elimination diet effectively treats eosinophilic esophagitis in adults; food reintroduction identifies causative factors. *Gastroenterology.* Juni 2012;142(7):1451-1459.e1; quiz e14-15.
137. Lim AHW, Ngoi B, Perkins GB, Wong S, Whitelock G, Hurtado P, u. a. Outcomes of Serum Food-Specific Immunoglobulin G 4 to Guide Elimination Diet in Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 1. Juni 2024;119(6):1066–73.
138. Schoepfer AM, Gonsalves N, Bussmann C, Conus S, Simon HU, Straumann A, u. a. Esophageal dilation in eosinophilic esophagitis: effectiveness, safety, and impact on the underlying inflammation. *Am J Gastroenterol.* Mai 2010;105(5):1062–70.
139. 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.* 1. Juli 2017;30(7):1–7.
140. Schupack DA, Ravi K, Geno DM, Pierce K, Mara K, Katzka DA, u. a. Effect of Maintenance Therapy for Eosinophilic Esophagitis on Need for Recurrent Dilation. *Dig Dis Sci.* Februar 2021;66(2):503–10.
141. Greuter T, Safroneeva E, Bussmann C, Biedermann L, Vavricka SR, Katzka DA, u. a. Maintenance Treatment Of Eosinophilic Esophagitis With Swallowed Topical Steroids Alters Disease Course Over A 5-Year Follow-up Period In Adult Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol.* Februar 2019;17(3):419-428.e6.
142. Greenberg S, Chang NC, Corder SR, Reed CC, Eluri S, Dellon ES. Dilation-predominant approach versus routine care in patients with difficult-to-treat eosinophilic esophagitis: a retrospective comparison. *Endoscopy.* März 2022;54(3):243–50.
143. 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.* Mai 2008;6(5):598–600.
144. Yamabe A, Irisawa A, Shibukawa G, Abe Y, Saito A, Imbe K, u. a. Clinical effects of eosinophilic esophagitis observed using endoscopic ultrasound. *Clin J Gastroenterol.* August 2014;7(4):305–9.

145. Suzuki Y, Ochiai Y, Hosoi A, Okamura T, Hayasaka J, Mitsunaga Y, u. a. Mucosal and Submucosal Thickening of Esophageal Wall Is a Promising Factor in the Development of Symptoms in Eosinophilic Esophagitis. *Gut Liver*. 15. Januar 2024;18(1):50–9.
146. Rieder F, Nonevski I, Ma J, Ouyang Z, West G, Protheroe C, u. a. T-helper 2 cytokines, transforming growth factor  $\beta$ 1, and eosinophil products induce fibrogenesis and alter muscle motility in patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. Mai 2014;146(5):1266–1277.e1-9.
147. Schoepfer AM, Simko A, Bussmann C, Safroneeva E, Zwahlen M, Greuter T, u. a. Eosinophilic Esophagitis: Relationship of Subepithelial Eosinophilic Inflammation With Epithelial Histology, Endoscopy, Blood Eosinophils, and Symptoms. *Am J Gastroenterol*. März 2018;113(3):348–57.
148. Hirano I. Clinical relevance of esophageal subepithelial activity in eosinophilic esophagitis. *J Gastroenterol*. März 2020;55(3):249–60.
149. Moawad FJ, Cheatham JG, DeZee KJ. Meta-analysis: the safety and efficacy of dilation in eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. Oktober 2013;38(7):713–20.
150. Jacobs JW, Spechler SJ. A systematic review of the risk of perforation during esophageal dilation for patients with eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci*. Juni 2010;55(6):1512–5.
151. Dougherty M, Runge TM, Eluri S, Dellon ES. Esophageal dilation with either bougie or balloon technique as a treatment for eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. Oktober 2017;86(4):581-591.e3.
152. 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*. Juli 2017;46(2):96–105.
153. Jung KW, Gundersen N, Kopacova J, Arora AS, Romero Y, Katzka D, u. a. Occurrence of and risk factors for complications after endoscopic dilation in eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc*. Januar 2011;73(1):15–21.
154. Kavitt RT, Ates F, Slaughter JC, Higginbotham T, Shepherd BD, Sumner EL, u. a. Randomized controlled trial comparing esophageal dilation to no dilation among adults with esophageal eosinophilia and dysphagia. *Dis Esophagus*. November 2016;29(8):983–91.
155. de Rooij WE, Dellon ES, Parker CE, Feagan BG, Jairath V, Ma C, u. a. Pharmacotherapies for the Treatment of Eosinophilic Esophagitis: State of the Art Review. *Drugs*. September 2019;79(13):1419–34.
156. Blanchard C, Stucke EM, Rodriguez-Jimenez B, Burwinkel K, Collins MH, Ahrens A, u. a. A striking local esophageal cytokine expression profile in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. Januar 2011;127(1):208–17, 217.e1-7.
157. Blanchard C, Mingler MK, Vicario M, Abonia JP, Wu YY, Lu TX, u. a. IL-13 involvement in eosinophilic esophagitis: transcriptome analysis and reversibility with glucocorticoids. *J Allergy Clin Immunol*. Dezember 2007;120(6):1292–300.
158. Gandhi NA, Pirozzi G, Graham NMH. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. *Expert Rev Clin Immunol*. Mai 2017;13(5):425–37.
159. Hirano I, Dellon ES, Hamilton JD, Collins MH, Peterson K, Chehade M, u. a. Efficacy of Dupilumab in a Phase 2 Randomized Trial of Adults With Active Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. Januar 2020;158(1):111-122.e10.

160. Dellon ES, Rothenberg ME, Collins MH, Hirano I, Chehade M, Bredenoord AJ, u. a. Dupilumab in Adults and Adolescents with Eosinophilic Esophagitis. *N Engl J Med.* 22. Dezember 2022;387(25):2317–30.
161. Rothenberg ME, Dellon ES, Collins MH, Hirano I, Chehade M, Bredenoord AJ, u. a. 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. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* November 2023;8(11):990–1004.
162. Camela E, Giampetruzzi AR, De Pità O, Pallotta S, Russo F. Dupilumab in real-life settings: a review of adverse events and their pathogenesis. *Expert Opin Drug Saf.* April 2024;23(4):439–47.
163. Francuzik W, Alexiou A, Worm M. Safety of dupilumab in patients with atopic dermatitis: expert opinion. *Expert Opin Drug Saf.* September 2021;20(9):997–1004.
164. Sitek AN, Li JT, Pongdee T. Risks and safety of biologics: A practical guide for allergists. *World Allergy Organ J.* Januar 2023;16(1):100737.
165. Wechsler ME, Klion AD, Paggiaro P, Nair P, Staumont-Salle D, Radwan A, u. a. Effect of Dupilumab on Blood Eosinophil Counts in Patients With Asthma, Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps, Atopic Dermatitis, or Eosinophilic Esophagitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* Oktober 2022;10(10):2695–709.
166. Bredenoord AJ, Dellon ES, Hirano I, Lucendo AJ, Schlag C, Sun X, u. a. Dupilumab demonstrated efficacy and was well tolerated regardless of prior use of swallowed topical corticosteroids in adolescent and adult patients with eosinophilic oesophagitis: a subgroup analysis of the phase 3 LIBERTY EoE TREET study. *Gut.* 23. Februar 2024;73(3):398–406.
167. Rothenberg M, Dellon E, Bredenoord AJ, Martire E, Sun X, Laws E, u. a. A213 DUPILUMAB EFFICACY IN EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS PERSISTS FOR HISTOLOGIC, SYMPTOMATIC, AND ENDOSCOPIC OUTCOMES REGARDLESS OF CONCOMITANT HIGH-DOSE PROTON PUMP INHIBITOR USE. *J Can Assoc Gastroenterol.* 14. Februar 2024;7(Suppl 1):168–9.
168. Lee CJ, Dellon ES. Real-World Efficacy of Dupilumab in Severe, Treatment-Refractory, and Fibrostenotic Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* Februar 2024;22(2):252–8.
169. Hirano I, Collins MH, Assouline-Dayana Y, Evans L, Gupta S, Schoepfer AM, u. a. RPC4046, a Monoclonal Antibody Against IL13, Reduces Histologic and Endoscopic Activity in Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* Februar 2019;156(3):592–603.e10.
170. Dellon ES, Collins MH, Rothenberg ME, Assouline-Dayana Y, Evans L, Gupta S, u. a. Long-term Efficacy and Tolerability of RPC4046 in an Open-Label Extension Trial of Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* März 2021;19(3):473–483.e17.
171. Charriez CM, Zhang S, de Oliveira CHMC, Patel V, Oh YS, Hirano I, u. a. Design of a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, 48-week study to evaluate the efficacy and safety of cendakimab in adult and adolescent patients with eosinophilic esophagitis. *Contemp Clin Trials.* Dezember 2024;147:107708.
172. Dellon ES, Spergel JM. Biologics in eosinophilic gastrointestinal diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol.* Januar 2023;130(1):21–7.

173. Straumann A, Conus S, Grzonka P, Kita H, Kephart G, Bussmann C, u. a. Anti-interleukin-5 antibody treatment (mepolizumab) in active eosinophilic oesophagitis: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Gut*. Januar 2010;59(1):21–30.
174. Assa'ad AH, Gupta SK, Collins MH, Thomson M, Heath AT, Smith DA, u. a. An antibody against IL-5 reduces numbers of esophageal intraepithelial eosinophils in children with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. November 2011;141(5):1593–604.
175. Spergel JM, Rothenberg ME, Collins MH, Furuta GT, Markowitz JE, Fuchs G, u. a. Reslizumab in children and adolescents with eosinophilic esophagitis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. Februar 2012;129(2):456–63, 463.e1-3.
176. Clayton F, Fang JC, Gleich GJ, Lucendo AJ, Olalla JM, Vinson LA, u. a. Eosinophilic esophagitis in adults is associated with IgG4 and not mediated by IgE. *Gastroenterology*. September 2014;147(3):602–9.
177. Rothenberg ME, Dellon ES, Collins MH, Bredenoord AJ, Hirano I, Peterson KA, u. a. Eosinophil Depletion with Benralizumab for Eosinophilic Esophagitis. *N Engl J Med*. 27. Juni 2024;390(24):2252–63.
178. Dellon ES, Peterson KA, Mitlyng BL, Iuga A, Bookhout CE, Cortright LM, u. a. Mepolizumab for treatment of adolescents and adults with eosinophilic oesophagitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Gut*. Oktober 2023;72(10):1828–37.
179. Rothenberg ME, Wen T, Greenberg A, Alpan O, Enav B, Hirano I, u. a. Intravenous anti-IL-13 mAb QAX576 for the treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. Februar 2015;135(2):500–7.
180. Straumann A, Bussmann C, Conus S, Beglinger C, Simon HU. Anti-TNF-alpha (infliximab) therapy for severe adult eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. August 2008;122(2):425–7.
181. Nhu QM, Chiao H, Moawad FJ, Bao F, Konijeti GG. The Anti- $\alpha 4\beta 7$  Integrin Therapeutic Antibody for Inflammatory Bowel Disease, Vedolizumab, Ameliorates Eosinophilic Esophagitis: a Novel Clinical Observation. *Am J Gastroenterol*. August 2018;113(8):1261–3.
182. Taft TH, Mutlu EA. The Potential Role of Vedolizumab in Concomitant Eosinophilic Esophagitis and Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. November 2018;16(11):1840–1.
183. Massironi S, Mulinacci G, Gallo C, Elvevi A, Danese S, Invernizzi P, u. a. Mechanistic Insights into Eosinophilic Esophagitis: Therapies Targeting Pathophysiological Mechanisms. *Cells*. 18. Oktober 2023;12(20):2473.
184. Attwood SEA, Lewis CJ, Bronder CS, Morris CD, Armstrong GR, Whittam J. Eosinophilic oesophagitis: a novel treatment using Montelukast. *Gut*. Februar 2003;52(2):181–5.
185. Stumphy J, Al-Zubeidi D, Guerin L, Mitros F, Rahhal R. Observations on use of montelukast in pediatric eosinophilic esophagitis: insights for the future. *Dis Esophagus*. Mai 2011;24(4):229–34.
186. Lucendo AJ, De Rezende LC, Jiménez-Contreras S, Yagüe-Compadre JL, González-Cervera J, Mota-Huertas T, u. a. Montelukast was inefficient in maintaining steroid-induced remission in adult eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci*. Dezember 2011;56(12):3551–8.

187. Alexander JA, Ravi K, Enders FT, Geno DM, Kryzer LA, Mara KC, u. a. Montelukast Does not Maintain Symptom Remission After Topical Steroid Therapy for Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Februar 2017;15(2):214-221.e2.
188. Abonia JP, Blanchard C, Butz BB, Rainey HF, Collins MH, Stringer K, u. a. Involvement of mast cells in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. Juli 2010;126(1):140–9.
189. Lieberman JA, Zhang J, Whitworth J, Cavender C. A randomized, double-blinded, placebo-controlled study of the use of viscous oral cromolyn sodium for the treatment of eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. Mai 2018;120(5):527–31.
190. Straumann A, Hoesli S, Bussmann C, Stuck M, Perkins M, Collins LP, u. a. Anti-eosinophil activity and clinical efficacy of the CRTH2 antagonist OC000459 in eosinophilic esophagitis. *Allergy*. März 2013;68(3):375–85.
191. 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*. Oktober 2007;19(10):865–9.
192. Furuta GT, Katzka DA. Eosinophilic Esophagitis. *N Engl J Med*. 22. Oktober 2015;373(17):1640–8.
193. Jensen ET, Eluri S, Lebwohl B, Genta RM, Dellon ES. Increased Risk of Esophageal Eosinophilia and Eosinophilic Esophagitis in Patients With Active Celiac Disease on Biopsy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. August 2015;13(8):1426–31.
194. Mulder DJ, Hookey LC, Hurlbut DJ, Justinich CJ. Impact of Crohn disease on eosinophilic esophagitis: evidence for an altered T(H)1-T(H)2 immune response. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. August 2011;53(2):213–5.
195. Abonia JP, Wen T, Stucke EM, Grotjan T, Griffith MS, Kemme KA, u. a. High prevalence of eosinophilic esophagitis in patients with inherited connective tissue disorders. *J Allergy Clin Immunol*. August 2013;132(2):378–86.
196. Leigh LY, Spergel JM. An in-depth characterization of a large cohort of adult patients with eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. Januar 2019;122(1):65-72.e1.
197. van Rhijn BD, Oors JM, Smout AJPM, Bredenoord AJ. Prevalence of esophageal motility abnormalities increases with longer disease duration in adult patients with eosinophilic esophagitis. *Neurogastroenterol Motil*. September 2014;26(9):1349–55.
198. Straumann A. The natural history and complications of eosinophilic esophagitis. *Thorac Surg Clin*. November 2011;21(4):575–87.
199. Taft TH, Guadagnoli L, Edlynn E. Anxiety and Depression in Eosinophilic Esophagitis: A Scoping Review and Recommendations for Future Research. *J Asthma Allergy*. 2019;12:389–99.
200. Klinnert MD, Silveira L, Harris R, Moore W, Atkins D, Fleischer DM, u. a. Health-related quality of life over time in children with eosinophilic esophagitis and their families. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. September 2014;59(3):308–16.
201. Mukkada V, Falk GW, Eichinger CS, King D, Todorova L, Shaheen NJ. Health-Related Quality of Life and Costs Associated With Eosinophilic Esophagitis: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. April 2018;16(4):495-503.e8.



202. 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*. September 2012;10(9):988-996.e5.
203. Almazan E, Liang TZ, Hohl B, Hoskins BJ, Birkness-Gartman JE, Ng K. EndoFLIP distensibility index correlates with histologic findings in children with eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. Mai 2025;80(5):824–31.
204. Schreiner P, Balcar L, Schlager H, Madl C, Ziachehabi A, Mader M, u. a. Management of suspected and known eosinophilic esophagitis-a nationwide survey in Austria. *Wien Klin Wochenschr*. August 2023;135(15–16):406–13.
205. Zalewski A, Doerfler B, Krause A, Hirano I, Gonsalves N. Long-Term Outcomes of the Six-Food Elimination Diet and Food Reintroduction in a Large Cohort of Adults With Eosinophilic Esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 1. Dezember 2022;117(12):1963–70.