



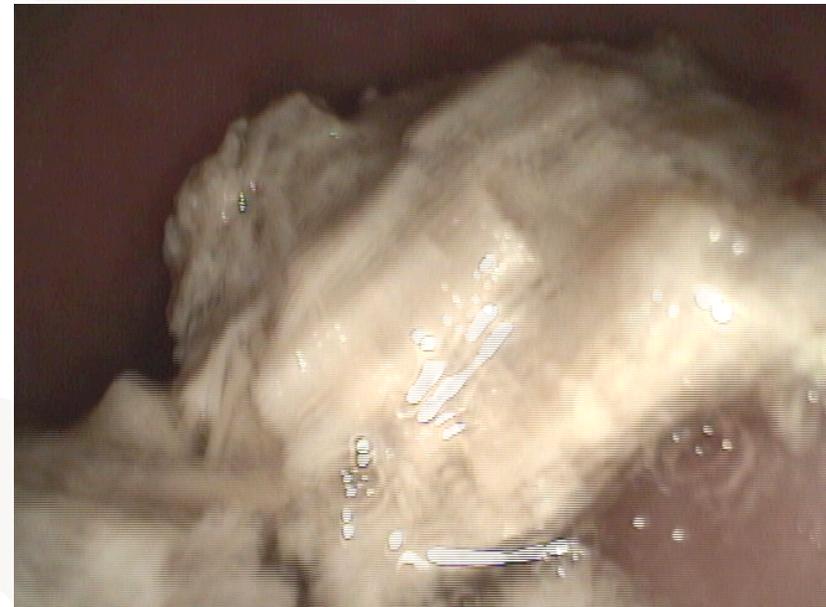
Eosinophile Ösophagitis



Dr. med. Frank Kinzel

40 jähriger männlicher Patient, gesund

02/2010: Akute Dysphagie durch **Bolus** nach Fleischmahlzeit



ÖGD-Befund:

„Fleischbolus in der oberen Speiseröhre bei relativer Engstellung im Bereich von 25 cm ab ZR. Vorschieben des Bolus in den Magen. Kontrollgastroskopie in 8 Tagen.“

Kasuistik 1

02/2012 (= 2 Jahre nach Bolusgeschehen)

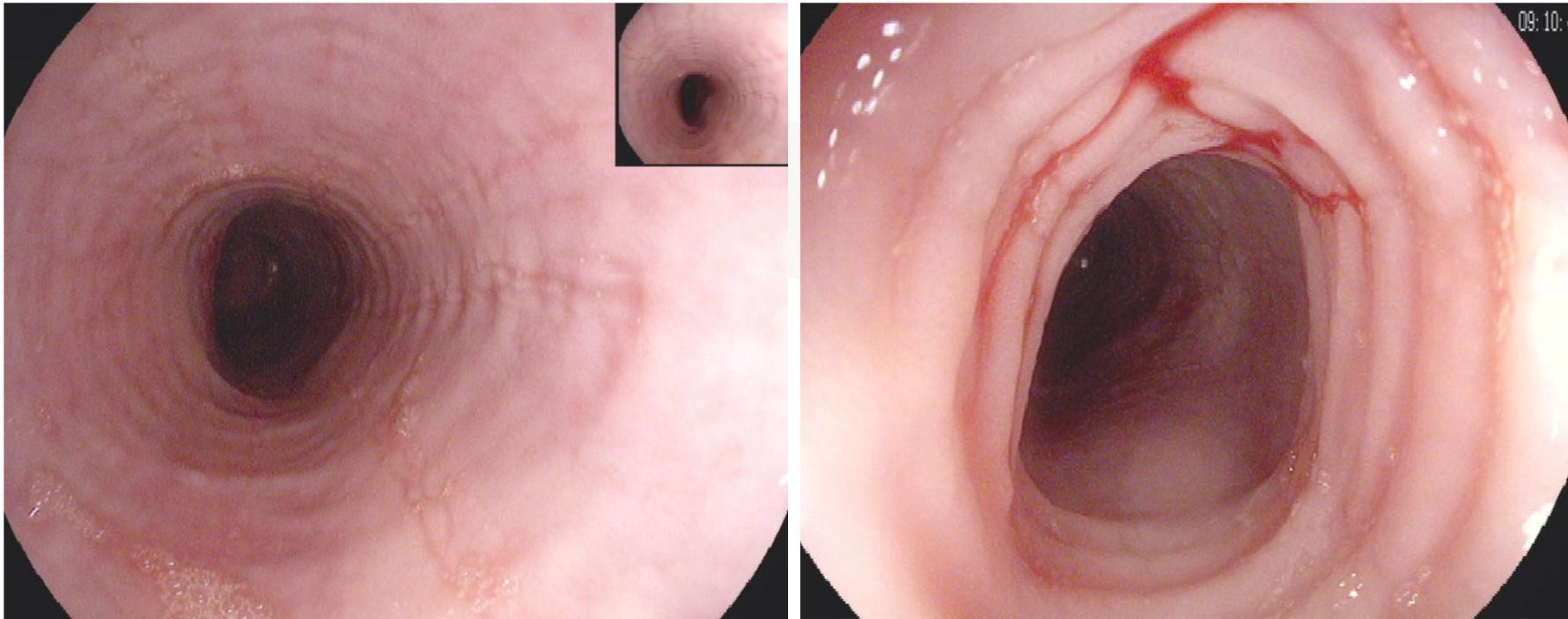
Deutlich **eingengter Ösophagus** im oberen Drittel, **längliche Furchen und Ringe** (chronische Entzündung – eosinophile Ösophagitis?)

Angedeuteter Schatzki-Ring

Motilitätsstörungen

Erythem und Erosionen im Antrum

Biopsien: Antrum, Korpus, **4 x Speiseröhre** (Z-Linie 39, 34, 30, 25 cm)



02/2012, Histologie:

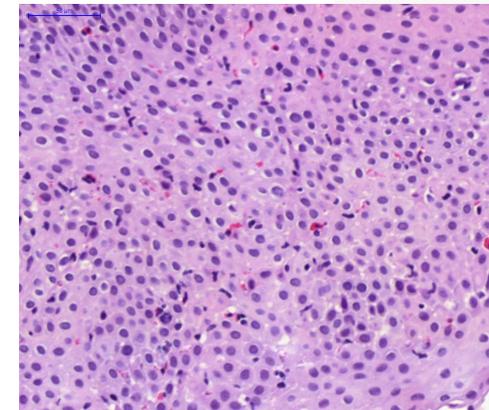
III: Hier Streifen hyperplastischen, parakeratotisch verhornenden, gering entzündlich alterierten, papillomartig aufgebauten Plattenepithels mit etwas anhängendem Stroma, trotz fehlender zylinderepithelialer Mukosa gut vereinbar mit einer gastro-ösophagealen Refluxerkrankung (GERD).
Daneben stellenweise deutlich als 20 eosinophile Granulozyten in einem HPF, so dass hier ebenfalls von einer eosinophilen Ösophagitis gesprochen werden

IV: Streifen hyperplastischen Plattenepithels, zum Teil mit papillomartigem Aufbau, mit teilweise auch basaler Regeneration. Auch hier stellenweise deutliche Vermehrung Eosinophiler im Sinne der bereits unter III erwähnten eosinophilen Ösophagitis.

V: Zunächst gleicher Befund wie unter IV, wobei die Zahl eosinophiler Granulozyten hier nur gering erhöht ist.

> 20 Eosinophile/ HPF

Diagnose:
Eosinophile Ösophagitis



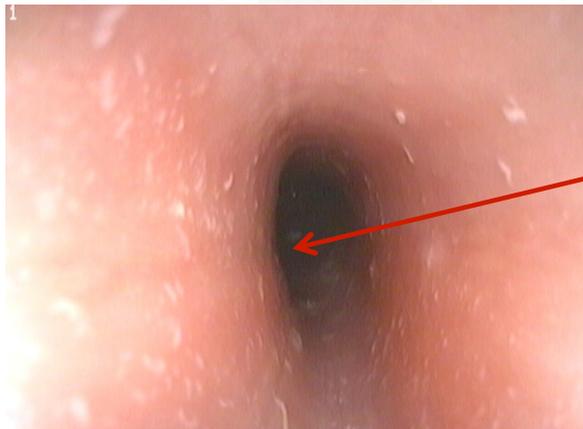
15-jähriger Schüler

Nach Verschlucken einer **Erdnuss** – **Dysphagie**, starker Würgereiz, zuvor bereits längere Zeit Schluckbeschwerden, Nahrung umgestellt

Notfallgastro.:

Relativ fest sitzender FK (Erdnuss) im oberen Ösophagusdrittel, die mittels Fremdkörperzange zerkleinert und entfernt wird

Es resultiert ein deutlicher **Mukosariss**

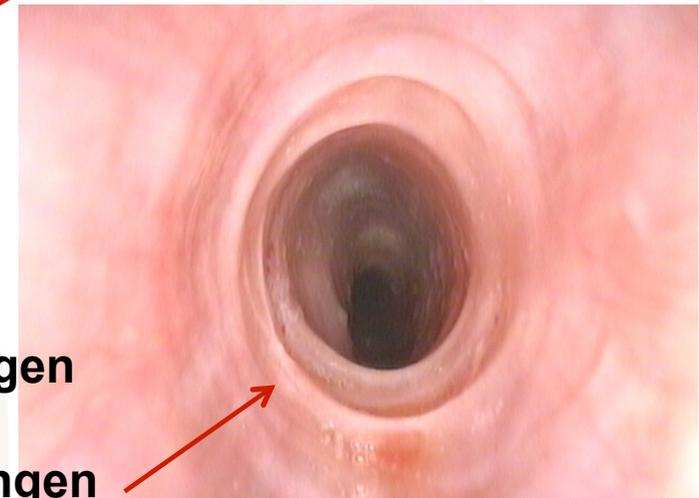
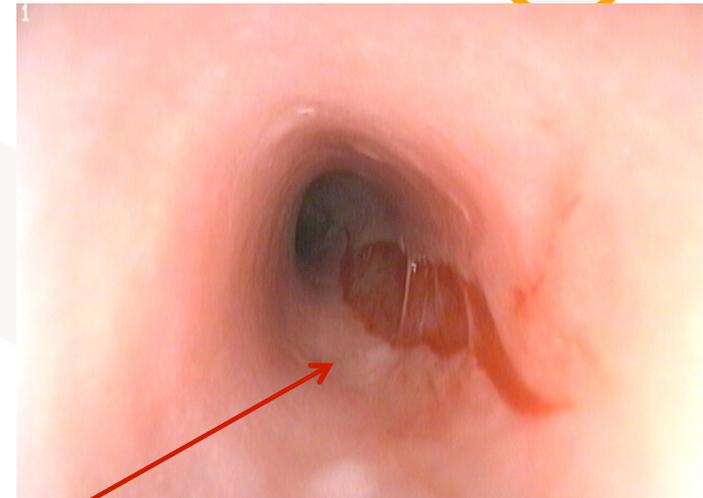


Außerdem:

weißliche Auflagerungen

zirkuläre Einschnürungen

relative Stenose im oberen Drittel

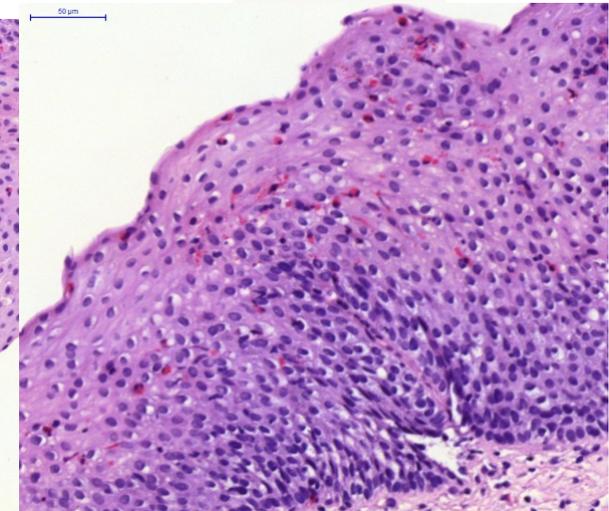
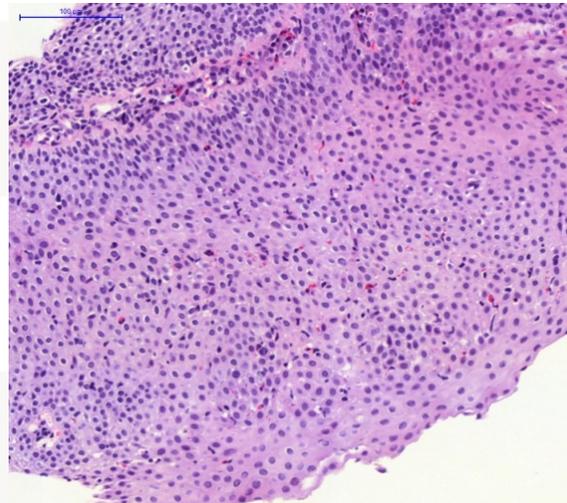


Histologie:

IV. Hier Streifen hyperplastischen, regenerativ transformierten, entzündlich alterierten, papillomartige aufgebauten Plattenepithels mit deutlicher Vermehrung eosinophiler Granulozyten (stellenweise mehr als 40 in einem hochauflösenden Gesichtsfeld), sodass hier die Diagnose einer

> 40 Eosinophile/ HPF

Diagnose:
Eosinophile Ösophagitis





Eosinophile Ösophagitis (EoE)



Erstbeschreibung:

Landres et al. :

„Eosinophilic esophagitis in a patient with vigorous Achalasia“,
Gastroenterology, 1978 Jun; 74 (6):1298:1301

Abstract:

... Eosinophilic infiltration of the esophagus probably represents a variant of the eosinophilic gastroenteritis syndrome and may predispose to an esophageal motor disorder.

Prävalenz:

Bevölkerung	0,4% - 1,1%
Gastroskopiepat. (unselektiert)	6,5%
Gastroskopie wegen Dysphagie	10% - 15%

Kim et al., Clinical Gastroenterology and Hepatology Vol. 10, No.9, 2012 Review



Eosinophile Ösophagitis

Diagnostik

Klinische Befunde/ Anamnese

Dysphagie, Bolus, retrosternale Schmerzen, Refluxsymptome, Erbrechen, Regurgitation, Nahrungsmittelallergie

Endoskopie

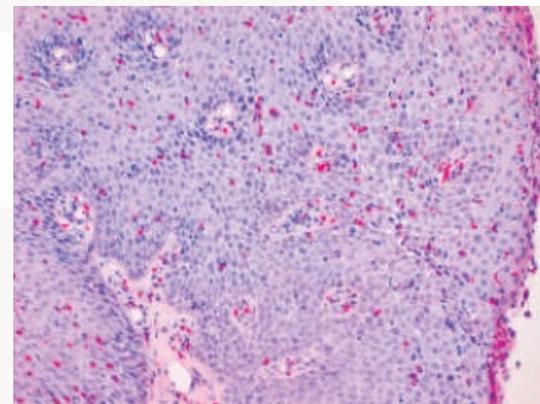
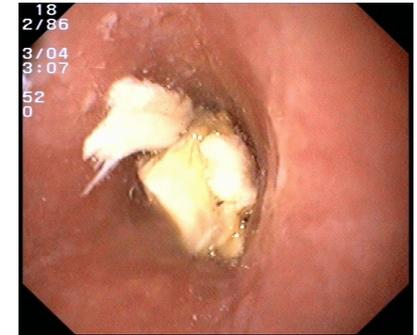
Strikturen, Ringbildungen, weiße Papeln, Längliche Furchen, fragile Mukosa (pergamentartig)

Histologie

> 15 Eosinophile/ HPF

(Röntgen)

Barium: Strikturen (5 cm), Ringbildungen



Furuta 2007, Gastroenterology 133: 1342-1363

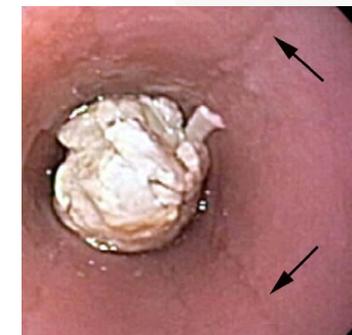
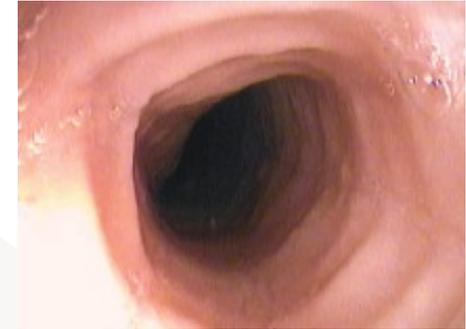


Diagnostik

Endoskopische Befunde



- Mukosale **Ringbildungen** 44%
 - lineare vertikale **Furchenbildungen** 48%
 - **Strikturen** 21%
 - Weißliche **Plaques** oder Exsudate 27%
 - **Blässe** oder Gefäßrarefizierung (Ödem) 41%
 - **Lumeneinengung** (narrow-caliber e.) 9%
 - Erosive Ösophagitis 17%
-
- **Normal** 17%

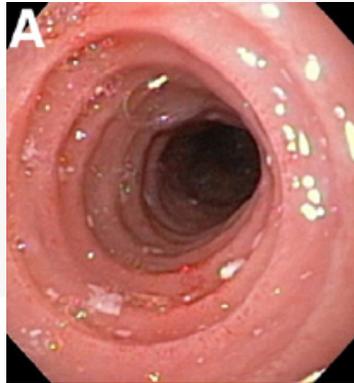


Kein einheitliches Bild – Histologie erforderlich

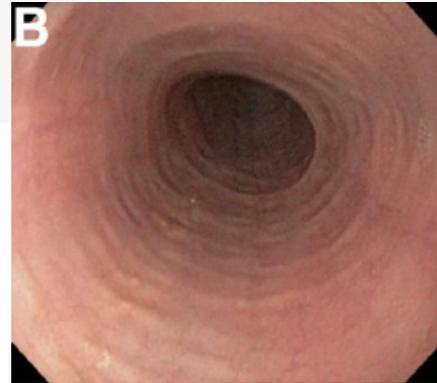
Kim et al., Clinical Gastroenterology and Hepatology Vol. 10, No.9, 2012 Review

Diagnostik

Endoskopische Hauptbefunde



A Ringe und Lumeneinengung



B Ringe und längl. Furchen



E längl. Furchen, weiße Plaques



83% mindestens
1 endoskopische Veränderung

Erwachsene Ringe und Strikturen häufiger

Kinder Weiße Plaques und Blässe häufiger

Diagnostik

Vorgeschlagenes Klassifikations- und Gradingssystem



Major-Kriterien	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3
Ödem (Blässe, Gefäßrarefiz.)	fehlend	Ödem, Gefäße raref.	-	-
Ringe	fehlend	Geringe Ringbildung	Mäßige Ringe, Passage möglich	Starke Ringbildung, keine Passage
Exsudate/ Plaques	fehlend	<10% des Ösophagus	Ausgeprägt, > 10%	-
Furchenbildung	fehlend	vorhanden	-	-
Strikturen	fehlend	Vorhanden (Diameter angeben)	-	-

Minor-Kriterien	Grad 0	Grad 1	
Krepp-Papier-Ösophagus	fehlend	vorhanden	Lazerationen bei der Passage
Lumen-Einengung	fehlend	vorhanden	Reduzierter Lumendurchmesser der tub. Speiseröhre

Hirano et al., Gut 2013, 62

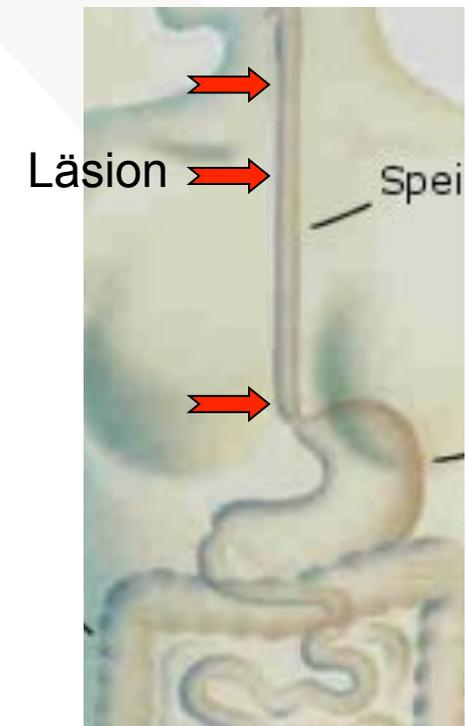
Endoskopie - Wo biopsieren?

Proximaler Ösophagus (4 Biopsien)

Läsion (weiße Herde, ...)

Distaler Ösophagus (4 Biopsien)

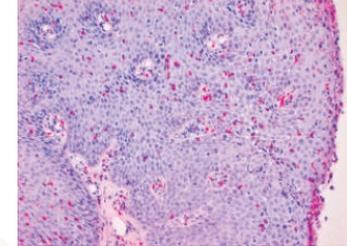
Biopsien auch bei unauffälligem Aspekt (≥ 8 Biopsien)



Eosinophile Ösophagitis

Diagnostische Kriterien

= Definition der EoE =



1. Klinische **Symptome** einer ösophagealen Dysfunktion
2. **Histologie: ≥ 15 Eosinophile / HPF**
3. **Ausschluss** anderer Eosinophilieursachen
(insb. GERD)



Diagnostisches Vorgehen



**Dysphagie für geformte Speisen
Bolusimpaktierungen**



**Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
Biopsien (proximal/ distal/ Läsion)**

Histo > 15 Eos/ HPF



**Ergänzung Anamnese
(Allergie, Angehörige)
Labor
(Diff-BB, IgE)**

Therapie

Histo < 15 Eos/ HPF



**pH-Metrie
Manometrie**

**anhaltende Symptome
Diagnose unklar**

**Wiederholung ÖGD
Biopsie**



Diagnostisches Vorgehen Besonderheit PPI-REE



PPI-responsive Eosinophilie im Ösophagus

**1. Typische Refluxösophagitis/
Barrett-Ösophagus**
- Histologie: Eosinophile Ösophagitis

**2. Typische Symptome u./
o. Befunde der EoE**
- PPI-Therapie: Rückbildung!

Isolierte ösophageale Eosinophilie

PPI-Therapie (2x 20-40mg/d) für 8 Wochen

Eosinophilie-Persistenz trotz PPI

Rückbildung unter PPI (Eos, Symptome)

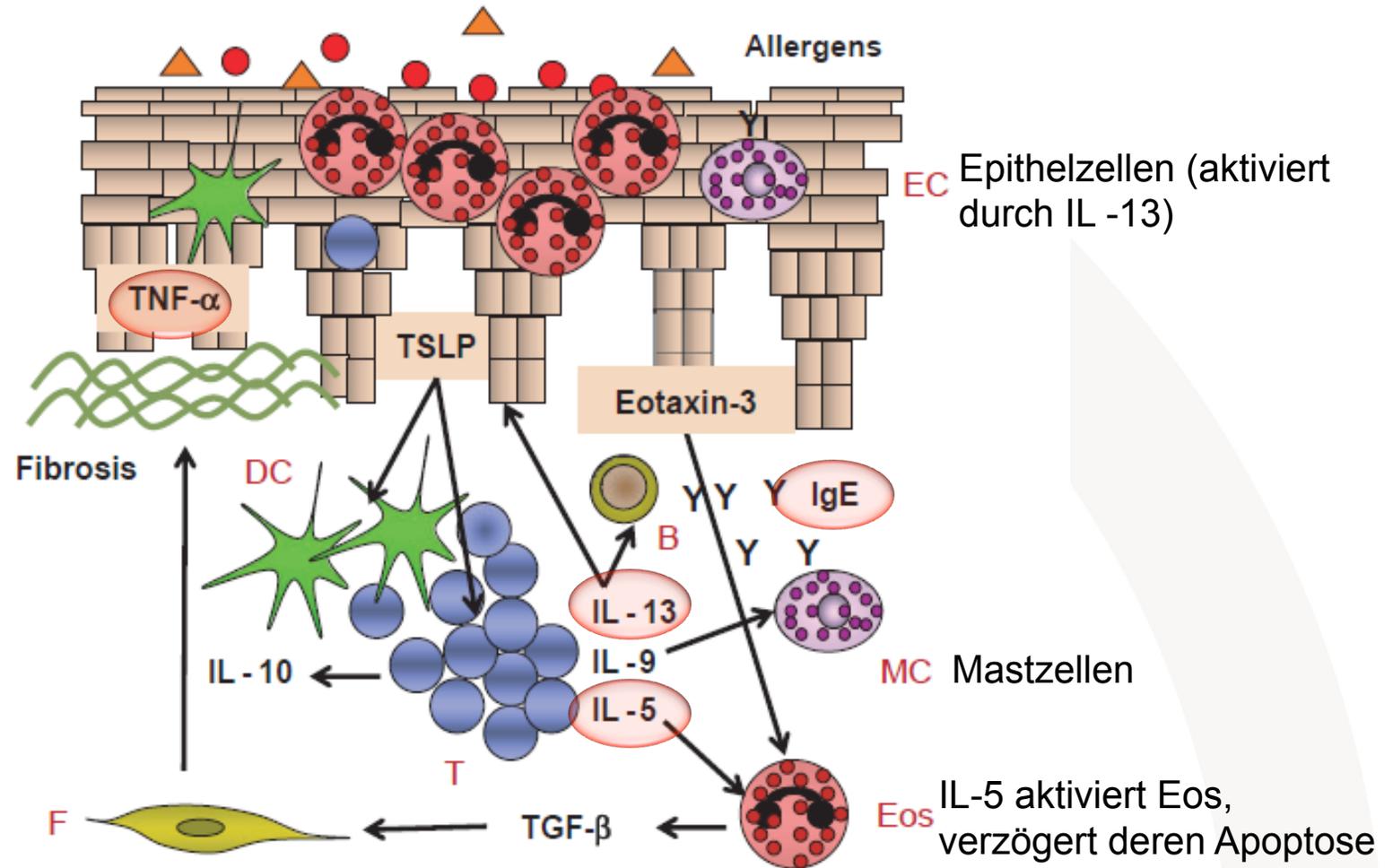
Eosinophile Ösophagitis

Non-GERD PPI-REE
(Mechanismus unklar)

GERD mit Eosinophilie
(säurevermittelt)

Eosinophile Ösophagitis

Immunpathogenese



Nach: Straumann et al., Allergy, 67, 2012



Eosinophile Ösophagitis

Therapieziele



Beschwerdefreiheit

Nahrungsaufnahme ohne Einschränkungen

**Regredienz der endoskopischen/
mikroskopischen Veränderungen**



Eosinophile Ösophagitis

Therapeutische Strategien



3 D`s

Ernährung

Diät

Medikamentöse Therapie

Drugs

Endoskopisch-interventionell

Dilatation



Eosinophile Ösophagitis

Therapie durch spezielle Ernährung



„1. D“

Entfernung/ Meidung potentieller Antigene

Elementardiäten
Aminosäurebasierte Diät
mehrere Studien (Kinder)
Totale Elimination aller A.

Elimination potentieller Antigene
Haut-Tests (Prick, Antigenidentifik.)
Vermeidung der Antigene
(Eliminationsdiät)

Empirische Elimination
6 typischer allergener NM
Soja, Ei, **Milch**, Weizen,
Nüsse, Fisch

„SFED“

Symptomrückbildung

Histopathologische Remission

Allergologe!

Aerogene Allergene Erw.

Einsatz v.a. bei Kindern





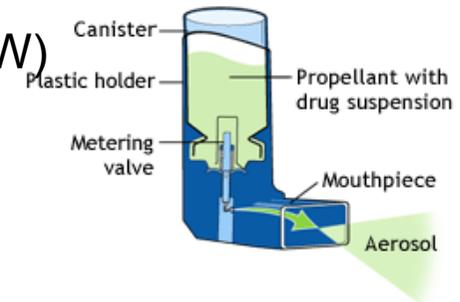
Eosinophile Ösophagitis

Medikamentöse Therapie



„2. D“

- **Systemische Kortikosteroide** – (1-2 mg/kg d, 2-4 Wo, NW)
- **Topische Kortikoide** - Therapie der ersten Wahl
Fluticason ⁽¹⁾: 2 x 250 – 500µg/d (880-1760 µg/d ²)



2 x 5 Hübe/d 1 Hub Flutide mite = 50µg (schlucken), 1 Hub Flutide = 125 µg

Budesonid : 2 x 0,25 – 2mg/d (2 mg/d ²)

z.B. Pulmicort-Suspension 1mg/2ml

(1) bei > 70 Erw. und Kindern angewandt, nach Furuta et al. Aliment Pharmacol Ther 2006

(2) Dellon et al. for the ACG, Practice Guidelines, Am J Gastroenterol, 9 April 2013

- **Biologika** (Monoklonale Antikörper gegen IL-5, IL-13, TNFα und IgE) ∅
- **Immunsuppressiva** (Azathioprin, 6-Mercaptopurin) ?? kaum Daten
- **Antiallergika** (Leukotrienantagonisten, CRTH-2- Blocker) ∅

Eosinophile Ösophagitis

Medikamentöse Therapie

1. Wie lange therapieren?

Akuttherapie

8 Wochen

2. Erhaltungstherapie durchführen?

Ja:

- Bolusgeschehen, ausgeprägte Dysphagie, „narrow-caliber esophagus“
- Strikturen, Notwendigkeit von wiederholten Dilatationen
- rasches symptomatisches oder histologisches Rezidiv nach Akuttherapie

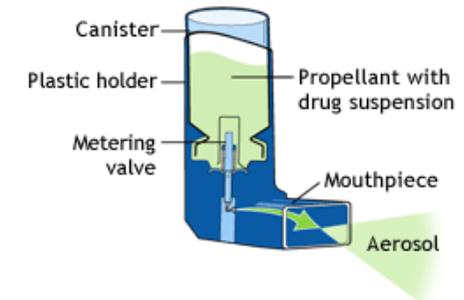
Nein: - unkomplizierter Verlauf nach Akuttherapie

3. Reduktion der Dosis in der Erhaltungstherapie?

Ja: Empfohlene Dosis: Fluticason 880 µg/d, Budesonid 0,5-1mg/d ¹

4. Erhaltungstherapie wie lange?

50 Wochen (50% in Remission) ^{2?}, lebenslang?, symptomorientiert? histologieorientiert?



1 Dellon et al. for the ACG, Practice Guidelines, Am J Gastroenterol, 9 April 2013

2 Straumann, Clin Gastroenterol Hepatol, 2011, 9



Eosinophile Ösophagitis

Medikamentöse Therapie



Erhaltungstherapie mit niedrigdosiertem Budesonid

- Prospektive randomisierte, placebo-kontrollierte Studie
- **50 Wochen** Erhaltungstherapie mit **2 x 0,25 mg Budesonid/d** (nach Remission)
- 28 Patienten

Ergebnisse:

	Budesonid	Placebo
Ösophageale Eosinophilie	0.4 → 31.8	0.7 → 65.0
Komplette histol. Remission	35.7%	0
Partielle Remission (5-20 Eos)	14.3%	28.6%
Klinische Remission	64.3%	35.7%
Mukosadicke (Endosono)	0.75 → 0.45 mm	keine Änderg.

Kernaussagen:

- 1) Unbehandelte EoE führt zu Schädigung d. Ösophagus/Fibrose
- 2) Effektive Therapie erforderlich
- 3) Hohe Rezidivrate nach Akuttherapie erfordert Erhaltungstherapie
- 4) Niedrigdos. Budesonid - gut verträglich, 50% in Remission (Dosis? Formulierung?)

Straumann et al., Long-Term Budesonide Maintenance Therapy is Partially Effective for Patients with Eosinophile Esophagitis, Clin Gastroenterol Hepatol, 2011, 9

Eosinophile Ösophagitis

Endoskopische Therapie

„3. D“

Dilatationsbehandlung:

- **0,3%** Perforationen

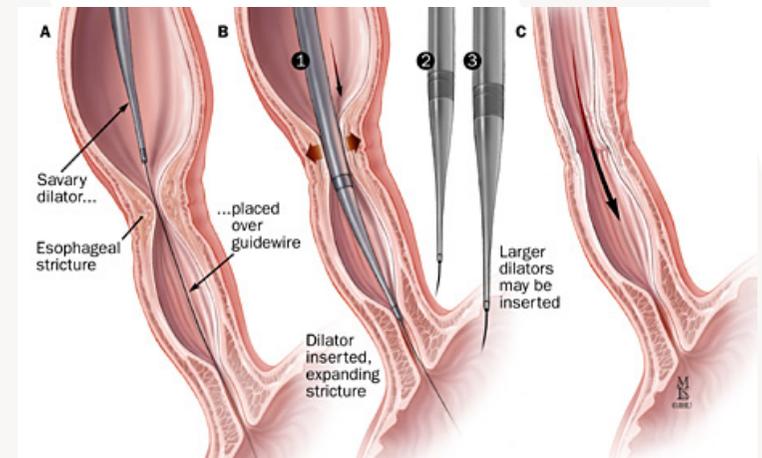
nicht höher als bei anderen Dil.
(neuere Daten, Erfahrung...)

- **Bougies** vs. Ballondilatationen:

Savary-Bougies mit Vorteilen: - langstreckige Stenosen, narrow-caliber E.
- einfaches Prozedere
- kein erhöhtes Risiko gegenüber Ballon

- intermittierende ösophageale Dilatationen,
(**beschwerdeabhängig**)

- gute Aufklärung der Patienten



03/2012 (zwei Jahre nach Bolusgeschehen):

2 x 5 Hübe Fluticason mite (500 µg)

Symptome (Schluckbeschwerden) erheblich gebessert



30.07.2012: Kontrollösophagoskopie

„Besserung des Befundes in der Speiseröhre. Diese wirkt nun nicht mehr so starr wie im Vorbefund, eine Einengung ist heute nicht nachweisbar. Leichte Epithelablösung in der oberen Speiseröhre. Ansonsten heute unauffälliger Befund. Es erfolgen PE an der Z-Linie, bei 30 und 20 cm.“

Histologie

I bis III: Dysplasiefreies, plattenepitheliales, papillär-hyperplastisches Ösophagusepithel. Keine eosinophile Ösophagitis, keine eigenständige Entzündung, keine Atypien. Im vorliegenden Material kein Anhalt für Malignität.

Diagnose einer EoE (PPI-REE diskriminieren)

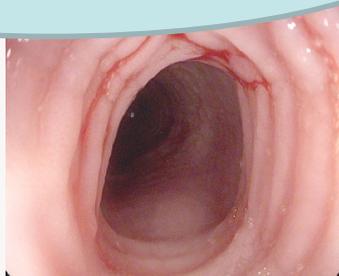
Hinweise für **fibrotische EoE**
(Ringe u./o. Strikturen)

Hinweise für **inflammatorische EoE**
(Furchen, weiße Exsudate, unauff. Endo)

Dilatation

Kortikosteroide u./o. SFED

Kortikosteroide u./o. SFED



Nach Segal et al., J Clin Gastroenterol, 47, 2013



Eosinophile Ösophagitis

Was noch zu klären und rätselhaft ist



Medizinisches Rätsel

1993/ 1994 erste Publikationen zur EoE (Schweiz, USA)

Dramatischer und **echter Anstieg der Erkrankung** bis heute: nicht nur durch Kenntnis der Ärzte (Prävalenz 40-55/100.000)

Epidemiologie

EoE v.a. in industrialisierten Ländern: Nordamerika, Europa, Australien

Aber: **nicht in Japan!**? – industrialisiert, Allergien ebenso vorhanden ?

- **genetische** Besonderheit?

Endoskopische Veränderungen

Typische Veränderungen in 83% aber auch 17% normale Schleimhaut

Welche endoskopischen Veränderungen korrespondieren mit welchen histopathologischen?

Wer entwickelt eine Striktur, wer nicht?



Eosinophile Ösophagitis

Was noch zu klären und rätselhaft ist



Histopathologie

EoE ist eine T-Helferzell (Th2-Typ) vermittelte Inflammation

Die pathologischen Veränderungen (Eosinophilie, Basalzonenhyperplasie, Lamina propria Fibrose) sind aber **nicht spezifisch** für die EoE – kommen auch bei anderen Erkrankungen vor

Die Säure

4 mögliche **Assoziationen** zwischen EoE und GERD :

- 1) GERD – Eosinophilie der Speiseröhre
- 2) EoE – Funktion des unteren Sphinkters beeinflusst: sekundäre GERD
- 3) Koexistenz ohne gegenseitige Beeinflussung
- 4) **PPI-REE** (Symptome der EoE, Ansprechen auf PPI)

Therapie

Fokus der Therapie auf Symptome oder auch auf Remission biologischer Marker und der histopathologischen Abnormalitäten?

Wie lange Erhaltungstherapie, bei wem und mit welcher Dosis?



Eosinophile Ösophagitis

Was wissen wir - was ist gesichert



Die EoE ist auf den Ösophagus beschränkt

Die EoE ist eine chronische, immun/antigen-vermittelte Ösophaguserkrankung mit klinischen Symptomen einer ösophagealen Dysfunktion und histologisch dominanter eosinophiler Entzündung

Minimal sind 15 Eos / HPF für die Diagnose erforderlich

Diagnosesicherung z.Z.nur durch Endoskopie mit Biopsie

Bei Diagnosestellung ist allergologische Beurteilung erforderlich

Behandlung mit Eliminationsdiät oder/und topischen Kortikosteroiden führt zur Remission

Lia Couras 2011, J Allergy Clin Immunol, 128: 3-20



Eosinophile Ösophagitis

Was ist ungeklärt – unbekannt?



Die Pathophysiologie der PPI-responsiven ösophagealen Eosinophilie

Pathognomonische Merkmale

Optimale histologische Charakterisierung

Diagnostisch verwertbare Biomarker und molekulare Muster

Therapeutisch prädiktiver Epikutan- oder Intrakutantest

Nutzen der diätetischen Behandlung bei Erwachsenen

Natürlicher Verlauf der Erkrankung. Häufigkeit und prädiktive Bedeutung von Komplikationen

Sollte die asymptomatische isolierte ösophageale Eosinophilie behandelt werden?



Eosinophile Ösophagitis „Falk-Studie“



Phase 2 Studie mit **2 verschiedenen oralen Budesonidformulierungen** zur Kurzzeittherapie der EoE (Lutschtablette und visköse Formulierung)

Ergebnisse noch nicht publiziert (für DDW erwartet)

Positives Ergebnis beider Formulierungen

2. Jahreshälfte 2014 - **Phase 3 Programm** geplant

Bei Interesse (als Prüfarzt):

Dr. Ralph Müller
- *Project Manager Clinical Research* -
mueller@drfalkpharma.de
Dr. Falk Pharma GmbH
Tel: +49-(0)761-1514-101



Wichtigste Literatur 2013



ACG Clinical Guideline: Evidenced Based Approach to the Diagnosis and Management of Esophageal Eosinophilia and Eosinophilic Esophagitis (EoE)

Evan S. Dellon, MD, MPH^{1,6}, Nirmala Gonsalves, MD^{2,6}, Ikuo Hirano, MD, FACP^{2,6}, Glenn T. Furuta, MD³, Chris A. Liacouras, MD⁴ and David A. Katzka, MD, FACP⁵

Esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE) are increasingly recognized and prevalent conditions, which now represent common clinical problems encountered by gastroenterologists, pathologists, and allergists. The study of EoE has become a dynamic field with an evolving understanding of the pathogenesis, diagnosis, and treatment. Although there are limited data supporting management decisions, clinical parameters are needed to guide the care of patients with eosinophilic–esophageal disorders. In this evidence-based review, recommendations developed by adult and pediatric gastroenterologists are provided for the evaluation and management of these patients. New terminology is emphasized, particularly the concepts of esophageal eosinophilia and proton-pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia (PPI-REE) as entities distinct from EoE.

Am J Gastroenterol advance online publication, 9 April 2013; doi:10.1038/ajg.2013.71

© 2013 by the American College of Gastroenterology

The American Journal of GASTROENTEROLOGY

