

EOSINOPHILE ÖSOPHAGITIS: UPDATE 2022

Thea von Graffenried, Alain M. Schoepfer, Andreas Nydegger

Übersetzer: Rudolf Schlaepfer



Thea von Graffenried

<https://doi.org/10.35190/Paediatria.d.2022.2.4>

Kontext und Einführung

Die eosinophile Ösophagitis (EoE) ist eine chronische dysimmune Krankheit des Ösophagus, die sich klinisch durch Symptome einer Ösophagusdysfunktion und histologisch durch eine vorwiegend eosinophile Entzündung kennzeichnet¹⁻³⁾. Die Symptomatik ändert sich, (in der pädiatrischen wie adulten Population, altersabhängig) mit zunehmendem Alter und reicht von Erbrechen, Bauch- und Brustschmerzen beim Säugling zu Schluckbeschwerden und Bolusobstruktion bei Jugendlichen und Erwachsenen³⁾. Die Diagnose beruht auf der Kombination von Klinik und histologischen Befunden. Bei der Endoskopie müssen mindestens 6 Biopsien aus verschiedenen Abschnitten der Ösophagusschleimhaut entnommen werden, um die Eosinophilendichte als wichtigstes diagnostisches Kriterium zu bestimmen. Die Schwelle wird bei 15 Eosinophilen pro hochauflösendem Gesichtsfeld angesetzt³⁾. Die Therapieoptionen bestehen aus pharmakologischen und diätetischen Massnahmen bis zur Dilatation des Ösophagus. Aktuell sind in der Schweiz nur die Budesonid-Schmelztabletten (Jorveza®) zur Behandlung der EoE beim Erwachsenen zugelassen. Wichtigste Behandlungsziele sind die Linderung der Symptome und die Verbesserung der Lebensqualität, die Remission der histopathologischen Veränderungen sowie die Vorbeugung von Komplikationen⁴⁻⁶⁾. Unbehandelt verläuft die Krankheit progredient und ist gekennzeichnet durch eine persistierende Entzündung, Schädigung und Umbau der Ösophaguswand, Kollagenablagerungen, Fibrose der Lamina propria, was (wiederum) zu Stenosen führt und das Risiko von Ösophagusperforationen in sich birgt^{7,8)}. Angesichts des chronischen Verlaufs der EoE und der Tendenz, wenige Wochen bis Monate nach Absetzen der Behandlung zu rezidivieren, ist im Allgemeinen eine langfristige Behandlung notwendig⁹⁾.

Pathophysiologie

Die Pathophysiologie der EoE ist komplex, indem mehrere Faktoren bei Personen mit einer genetischen Prädisposition eine Rolle spielen. Es kommt zu einer abnormen Immunantwort auf Umweltantigene und Veränderung der Schleimhautbarriere, eventuell auch des Mikrobioms, wodurch Nahrungs- und durch Luft übertragene Allergene ins Epithel eindringen und Rezeptoren und Entzündungszellen, insbesondere Eosinophile aktivieren können. Letztere sezernieren toxische Granula und Zytokine, die zur chronischen Entzündung sowie Gewebeschädigung und Fibrose führen¹⁰⁾.

Epidemiologie

Im Verlaufe der vergangenen zwei Jahrzehnte hat sich die Epidemiologie der EoE erheblich verändert, im Sinne einer starken Zunahme der krankheitsbedingten Morbidität. Lange als ein seltenes Leiden betrachtet, ist die EoE eine in der gastroenterologischen Praxis häufig angetroffene Krankheit geworden. Inzidenz und Prävalenz haben in den letzten Jahren zugenommen, mit jährlich 1-20 neu festgestellten Fällen bzw. 13 bis 49 Fällen auf 100'000 Einwohner³⁾. Die EoE stellt die häufigste Ursache für Schluckstörungen im Erwachsenenalter dar.

Klinisches Bild

Im Säuglings- und Kleinkindesalter besteht die Symptomatik meist aus gastroösophagealem Reflux, Erbrechen, Bauchschmerzen, Ernährungsschwierigkeiten und Gedeihstörung. Kinder die alt genug sind, um die Schmerzen zu lokalisieren und Erwachsene geben spezifischere Symptome an, wie Schluckstörung bei fester Nahrung, Thoraxschmerzen und Episoden von Bolusobstruktion.

Endoskopischer Befund

Es gibt keine pathognomonischen Befunde der EoE, hingegen werden oft ein Ödem oder eine Verletzbarkeit des Ösophagus, Längsfurchen, weisse punktförmige Exsudate, eine Trachealisierung des Ösophagus oder Stenosen beschrieben^{2,11)}. Zu bemerken ist, dass ein makroskopisch normales Aussehen des Ösophagus eine EoE nicht ausschliesst, fällt doch die Endoskopie bei 10-25% der EoE-Patienten normal aus^{9,12)}. Besteht ein klinischer Verdacht, sollten immer Ösophagusbiopsien durchgeführt werden. Es gibt eine Klassifizierung der Krankheit auf der Basis des Endoskopie-Scores EREFS (Exudates, Rings, Edema, Furrows, Stricture), der für die erwachsene wie pädiatrische Population angewendet wird^{13,14)}. EoE-verdächtige Merkmale sind in *Abbildung 1* dargestellt.

Diagnose der eosinophilen Ösophagitis

Die Diagnose der eosinophilen Ösophagitis stützt sich auf die Kombination von Klinik und histologischen Befunden. Letztere beruhen auf den Ösophagusbiopsien. Es wird empfohlen, mindestens sechs Biopsien auf verschiedenen Niveaus durchzuführen, bevorzugt an Stellen mit Schleimhautveränderungen^{3,15,16)}. Die diagnostische Schwelle liegt bei 15 Eosinophilen pro hochauflösendem Gesichtsfeld³⁾. Es ist wichtig, weitere Diagnosen auszuschliessen, die zu einer eosino-

Korrespondenz:

Andreas.Nydegger@chuv.ch

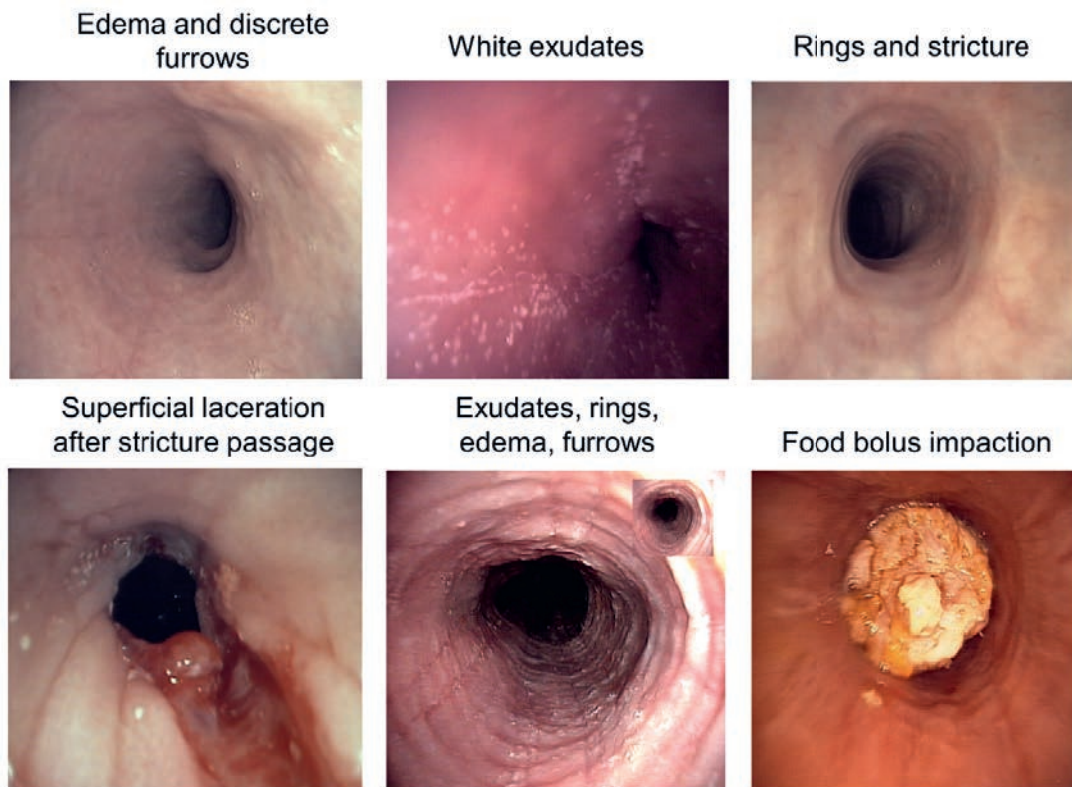


Abbildung 1. Endoskopische Befunde bei eosinophiler Ösophagitis.

Courtesy by Prof. Alain Schoepfer

philen Ösophagitis führen können, wie ein gastroösophagealer Reflux, eine infektiöse oder autoimmune Ätiologie sowie eine chronisch entzündliche Darmerkrankung. Es wäre wichtig, eine zuverlässige und wenig invasive diagnostische Methode zu finden, bisher gibt es jedoch keine nicht invasiven Biomarker als Alternative zur Endoskopie.

Behandlung

Die Behandlung der EoE umfasst pharmakologische Substanzen, diätetische Massnahmen und die Dilatation des Ösophagus beim Vorhandensein von Stenosen. Da es sich um eine chronische Krankheit handelt, die eine langfristige Behandlung benötigt, ist es wichtig mit dem Patienten die verschiedenen Therapieoptionen zu besprechen, um eine optimale Behandlung und Compliance des Patienten zu erreichen. Die Behandlungsziele sind die Linderung der Symptome, die Rückbildung der Ösophagusentzündung, die Verbesserung der Lebensqualität sowie die Vorbeugung von Komplikationen. Die Behandlung der EoE ist eine Herausforderung insbesondere wegen der Anpassungsfähigkeit der Patienten an das erschwerte Schlucken und der geringen Korrelation zwischen Symptomen und endoskopischen und histologischen Befunden^{17,18}.

Protonenpumpenhemmer

Eine versuchsweise Behandlung mit *Protonenpumpenhemmern* (PPI) ist für die Diagnose nicht mehr notwendig, wird jedoch als therapeutische Option für diese Krankheit anerkannt^{19,20}. Angesichts ihrer Wirksamkeit, einfachen Anwendung, guten Toleranz und geringen Nebenwirkungsrate werden die PPI häufig als Medikament der ersten Wahl verordnet. Studien

geben dabei eine Remissionsquote bei Kindern und Erwachsenen von 30-50% an^{3,21,22}. Es muss erwähnt werden, dass die Evidenz bezüglich der Indikation von PPI bei EoE-Patienten gering ist und die entsprechenden Daten sehr heterogen sind. Im Übrigen werden die PPI «off label» verschrieben.

Bei den Patienten, die auf diese Behandlung ansprechen, ist die Remission langfristig ungewiss, wobei jedoch mehrere Studien bei einer Mehrheit Patienten eine anhaltende Remission bei tief dosierter Medikation nachweisen^{3,23}. Die empfohlene Dosierung von Omeprazol beträgt 1-2 mg/kgKG im Kindesalter, und 20-40 mg zweimal täglich für Erwachsene³.

Topische Kortikosteroide

Topische Kortikosteroide sind im Kindes- wie Erwachsenenalter wirksam zur Induktion einer histologischen Remission, wobei die Ansprechrate 60-70% beträgt^{24,25}. Das verschriebene Medikament und seine Dosierung, die Verabreichungsart, die Dauer der Behandlung und die Definition der Remission erklären die sehr unterschiedlichen in den Studien angegebenen Daten betreffend Wirksamkeit. Die histologische Remission wird bei peroral verabreichten Kortikosteroiden im Vergleich zu inhalierten als günstiger betrachtet, insbesondere dank der längeren Kontaktzeit des Medikamentes mit der Ösophagusschleimhaut sowie bei zweimal täglicher Anwendung²⁶. Die Aufsichtsbehörde hat kürzlich Budesonid-Schmelztabletten (Jorveza®) für die Behandlung des Erwachsenen ab 18 Jahre zugelassen²⁷. Nebenwirkungen beschränken sich im Wesentlichen auf Candidainfektionen in Mund, Rachen und Ösophagus bei 10% der langfristig be-

handelten Patienten^{28,29}. Systemische Kortikosteroide werden für die EoE-Behandlung nicht empfohlen³⁰. Das Behandlungsschema ist in *Tabelle 1* angegeben.

Diätetische Behandlung

IgE-vermittelte Allergien sind bei Patienten mit einer EoE häufig und gezielte therapeutische Massnahmen wären denkbar, doch ist die Korrelation zwischen histologischer Remissionsquote und auf Allergietests beruhender Diät gering. Weniger als die Hälfte der Patienten zeigen eine positive Wirkung³¹. Der Nutzen der Allergietests ist deshalb bei dieser Population ungenügend (**diagnostic accuracy <50%**). Eine empirische Diät mit Ausschluss der im Kindesalter häufigsten Nahrungsmittelallergene (Kuhmilch, Weizen, Ei, Soja, Erdnuss/Nuss, Fisch/Meeresfrüchte) führt zu einer klinischen und histologischen Remission bei ca. 75% der Patienten^{32,33}. Die damit verbundenen Einschränkungen und die Notwendigkeit, bei jedem Wiedereinführen eines Nahrungsmittels eine Kontrollendoskopie durchzuführen, begrenzt jedoch diesen diätetischen Ansatz. Der Ausschluss von zwei oder vier allergenen Nahrungsmitteln hat mit 40-50% der Patienten eine geringere Wirksamkeit, was jedoch durch die niedrigere Zahl Endoskopien aufgewogen wird^{27,34,35}. Die Elementarkost ist die wirksamste Diät und führt bei ca. 90% der Patienten zu einer Remission. Es ist aber auch die am stärksten einschränkende Massnahme, da bei Kindern häufig eine Magensonde eingelegt werden muss, mit entsprechend verminderter Lebensqualität und damit verbunden geringerer Compliance³⁶.

Ösophagusdilatation

Das Dilatieren des Ösophagus lindert die Symptome, insbesondere die Schluckstörungen, bei ca. 75% der Patienten mit einer Ösophagusstenose, ohne jedoch die zugrunde liegende Entzündung zu beeinflussen³⁷. Die Risiken dieses Eingriffes sind gering und liegen unter 1%³⁷.

Schlussfolgerung

Die EoE ist eine in der gastroenterologischen Sprechstunde häufig anzutreffende Krankheit und stellt die häufigste Ursache von Schluckstörungen und Bolusobstruktion bei Kindern und Erwachsenen dar. Die Diagnose wird endoskopisch gestellt und histologisch bestätigt. Während Kortikosteroide lange die einzige empfohlene Behandlung der EoE waren, wurden PPI, diätetische Massnahmen sowie die Ösophagusausweitung zunehmend durch die verschiedenen Arbeitsgruppen anerkannt. Die Optimierung und individuelle Anpassung der Behandlung sind wichtig, mit dem Ziel sowohl Klinik als auch die endoskopischen und histologischen Veränderungen zu verbessern. Zahlreiche Studien befassen sich mit dem Einsatz biologischer, gegen spezifische Immunprozesse gerichteter Substanzen.

Für das Literaturverzeichnis verweisen wir auf unsere Online Version des Artikels.

Medikament	Population	Initialdosis (4-8 Wochen)	Erhaltungsdosis
Fluticason (peroral)	Pädiatrie (Jugendliche)	880-1760 mcg/d	440-880 mcg/d
	Erwachsene	1760 mcg/d	880-1760 mcg/d
Budesonid (peroral)	Pädiatrie (Jugendliche)	1 mg 2x/d	0.5 mg 2x/d
	Erwachsene	1 mg 2x/d	0.5 mg 2x/d
Ohne Vorschaltkammer in den Mund zerstäuben oder schlucken			
Nach Einnahme des Medikamentes während 30-60 Min. keine Nahrung oder Flüssigkeit einnehmen			
Nach Einnahme des Medikamentes Mund spülen (nicht schlucken)			

Tabelle 1. Behandlung der eosinophilen Ösophagitis im Kindes- und Erwachsenenalter (angepasst nach Lucendo et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults).

Autoren

Dr. med. Thea von Graffenried, Unité de Gastroentérologie, Hépatologie et Nutrition pédiatrique, Département Femme-Mère-Enfant, Service de Pédiatrie, CHUV et Université de Lausanne
 Prof. Alain M. Schoepfer, Division de Gastroentérologie et Hépatologie, CHUV et Université de Lausanne
 Dr. med. Andreas Nydegger, Unité de Gastroentérologie, Hépatologie et Nutrition pédiatrique, Département Femme-Mère-Enfant, Service de Pédiatrie, CHUV et Université de Lausanne

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.