

Eosinofil øsofagitis

Forfattere og korrespondance

Inger Bak Andersen (tovholder), Lasse Bremholm, Troels Havelund, Søren Peter Jørgensen, Anne Lund Krarup, Mahin Mohammadi (patolog), Stine Vejgaard (klinisk diætist), Lisette Rasmussen (klinisk diætist), Christina Reimer, Mogens Vyberg (patolog)

Korrespondance Inger Bak Andersen, overlæge, Gastroenheden, Medicinsk sektion, Hvidovre hospital, inger.bak.andersen@regionh.dk

Status

Guideline godkendt	30.10.2015
Guideline skal revideres senest	30.10.2019

Indledning

Afgrænsning af emnet

Denne guideline omhandler diagnostik og behandling af eosinofil øsofagitis hos voksne.

Forkortelser

EoE: Eosinofil øsofagitis; PPI: Protonpumpehæmmer; PPI-REE: PPI responsiv øsofagus eosinofili; GERD: Gastroøsofageal reflukssygdom; Eos/hpf - Eosinofile granulocytter i ét high power field (lysmikroskopi); SFED: "Six food elimination"-diæt.

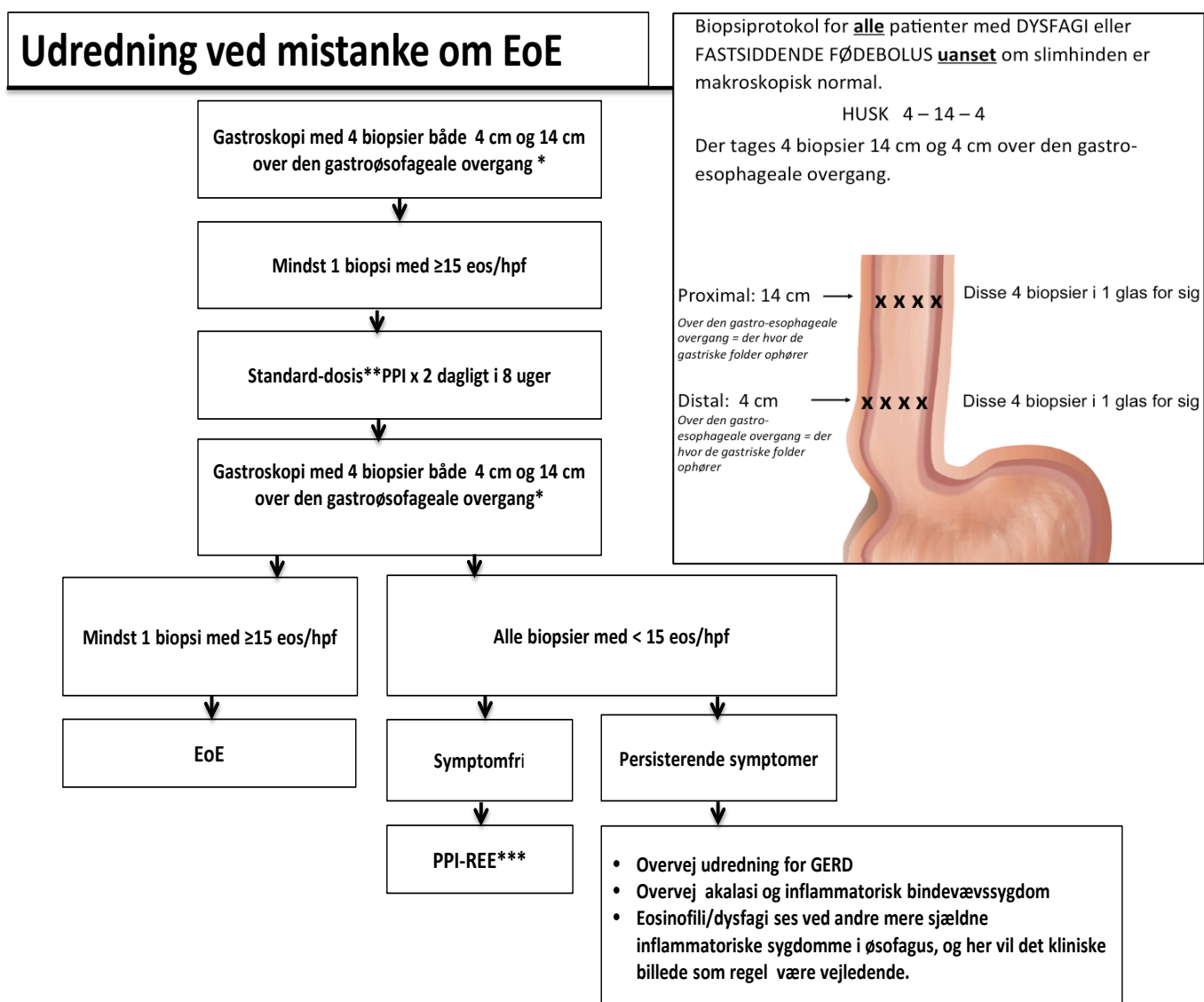
Quick-guide

Hvem skal undersøges for EoE?

Patienter med

- Dysfagi
- Fastsiddende fødebolus uanset symptomer i øvrigt
- Anden esophagusdysfunktion f.eks. ændret spisemønster.

Biopsivejledning (flow chart)



Hvordan stilles diagnosen EoE?

*Biopsivejledning til ophængning i endoskopiafsnittet (Bilag 1)

**Pantoprazol 40mg*2, Omeprazol 20mg*2, Lanzoprazol 30mg*2, Esomeprazol 20 mg x 2 eller Rabeprazol 20mg*2

***PPI responsiv øsofagus eosinofili

Hvordan behandles EoE?

Behandling af EoE

Ligeværdige førstevalgsbehandlinger:

- 1) Fluticason 750 µg x 2 dagligt i 8 uger (3 pust á 250 µg sprayes i mundhulen og synkes 2 gange dagligt)
- 2) "Six Food Elimination"- diæt (SFED)
- 3) Budesonid 1 mgx1 dagligt (opløst i væske og tilsat fortykningsmiddel)

Overvej at rebiopere mhp histologisk respons uanset symptomer

Symptomer

Asymptomatisk

Overvej:

- compliance
- at tjekke patientens steroiddevice (Forkert device udleveret? Kan pt håndtere den? Tomt device?)
- at forlænge behandlingsvarigheden
- at øge dosis flixotide/budesonid
- skift af steroidpræparat
- skifte til diæt (diætist vejledt)
- udredning for candida øsofagitis/herpes infektion i øsofagus
- fibrøs øsofagusstriktur (dilatation?)
- røntgen af øsofagus ("lille kaliber øsofagus"?)
- differentialdiagnoser (se udredningsflowchart)
- systemisk prednisolon (1mg/kg/dag, max 60 mg)

Der er ikke evidens for vedligeholdelsesbehandling. Fortsat medicinsk behandling, evt. i reduceret dosis, kan overvejes hos patienter med:

- tidligere akut endoskopisk fjernelse af fastsiddende fødebolus
- lille kaliber øsofagus
- tidligere øsofagusstrikturer der har krævet gentagne dilatationer
- tidligere øsofagusperforation
- svære symptomer
- ønske om vedligeholdelsesbehandling

Behandlingsmålet er både en markant reduktion af de kliniske symptomer og af inflammationen med eosinofile granulocytter. Komplet resolution af både symptomer og histologi er det ideelle behandlingsmål, men kan være vanskeligt at opnå.

Behandlingseffekt på symptomer afspejler ikke altid histologisk respons, hvorfor det må overvejes at rebiopere efter hver ny behandlingsmodalitet.

Indledning

Eosinofil øsofagitis (EoE) er en kronisk immun-/antigenmedieret sygdom begrænset til øsofagus og karakteriseret ved øsofagusdysfunktion og eosinofil granulocyt-penetration i øsofagusslimhindens pladeepitel^{1,2}. Incidensen af EoE er i Danmark tyvedoblet på 15 år (fra 0,13/100.000 i 1997 til 2,6/100.000 i 2012)³. En stor del af incidensstigningen må tilskrives stigende opmærksomhed hos klinikere og patologer. Hvorvidt der også er tale om en reel stigning i forekomsten af EoE kan kun vurderes, hvis der i en længere periode foretages en omhyggelig og standardiseret registrering af øsofaguseosinofili og symptomer, der kan relateres til EoE, samt behandlingseffekt heraf. Siden 2014 har EoE haft en selvstændig diagnosekode K20.9D. EoE er formentlig fortsat underdiagnosticeret, da øsofagus ofte vurderes normal ved gastroskopi. EoE er en kronisk tilstand, som recidiverer ved seponering af medicinsk eller diætetisk behandling og efter dilatation³. EoE er godartet og medfører ikke øget risiko for esophaguscarcinom, eosinofil leukæmi, hypereosinofili syndrom eller eosinofil gastroenterit⁴. Der er tiltagende evidens for, at varigheden af ubehandlet EoE er stærkt associeret med udvikling af fibrostenoser i esofagus⁵. Da sygdommen er ny, er evidensen stadig sparsom og guideline må forventes at ændres inden for en kort årrække.

Definition af eosinofil øsofagitis (EoE)

Eosinofil øsofagitis er en kronisk, immun-/antigenmedieret øsofagussygdom karakteriseret klinisk af symptomer relateret til dysfunktion af øsofagus og histologisk af eosinofil inflammation. Der er ingen patognomoniske kliniske fund ved EoE.

Definitionen af EoE er fastlagt af en international konsensusgruppe i 2007¹ og modificeret til sin nuværende form af en international konsensusgruppe i 2011⁶.

Definition af PPI responsiv øsofagus eosinofili (PPI-REE)

PPI-REE er defineret ved symptomer foreneligt med EoE og fuldt symptomatisk og histologisk respons på protonpump hæmmer (PPI) behandling. Det er uklart, om patienter med PPI-REE repræsenterer en (tidlig) variant af EoE, en helt selvstændig sygdomsgruppe eller en gruppe med atypisk GERD.

Evidensniveau (EL) og rekommentationsgrad (RG) for kliniske rekommandationer

Evidensniveau (*evidence level, EL*) og rekommentationsgrad (*recommendation grade, RG*) er vurderet efter Oxford centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (2009) (www.cebm.net).

Rekommandation	EL	RG
Diagnostik af EoE		
Patienter med dysfagi, fastsiddende fødebolus eller anden øsofagusdysfunktion (herunder ændret spisemønster) bør udredes	2b	B
Diagnosen EoE stilles ud fra en samlet klinisk, endoskopisk og histologisk vurdering	5	D
Diagnosen PPI-REE stilles ved symptomer foreneligt med EoE og med fuldt symptomatisk og histologisk respons på 8 ugers behandling med standarddosis PPI x 2 dagligt	3b	B
Karakteristiske makroskopiske fund ses ved endoskopi hos over 80 %	2b	B
Bioptering foretages ca. 4 cm og ca. 14 cm oralt for Z-linien. Hvert sted tages 4 biopsier	5	D
Esophaguseosinofili er defineret som mindst 15 eosinofile i et enkelt high power field	4	C
Ingen serologiske markører inkl. IgE kan bruges til at diagnosticere eller til at følge udviklings- eller behandlingsrespons	3b	B
Behandling af EoE		
Lokalbehandling med steroid er førstevalgsbehandling, f.eks. fluticason 750 µg x 2 dagligt i 8 uger	1b	A
Fastsiddende fødebolus bør fjernes med fleksibelt gastroskop	4	C
Ved symptomgivende fibrøs stenose i er der indikation for dilatation	4	C

Perforation og blødning er sjældne komplikationer (0,1-0,2 %) ved dilatation. Mere end halvdelen af de dilaterede får retrosternale synkesmerter	2a	B
"Six food elimination"-diæt er en effektiv behandling. Kræver dedikeret klinisk diætist	2a	B
Allergologisk testning forud for valg af diæt er ikke effektivt	2b	B
Behandlingsmål		
Behandlingsmålet er både en markant reduktion af kliniske symptomer og af den eosinofile inflammation i øsofagus	5	D
Da behandlingseffekt på symptomer ikke altid afspejler histologisk respons, kan det overvejes at rebioptere efter start på nyt behandlingsprincip	5	D
Videre behandling og opfølgning		
Der er endnu ingen dokumenteret effekt af vedligeholdelsesbehandling	2b	B
Man bør overveje vedligeholdelsesterapi ved stor risiko for udvikling af stenoser	5	D
Behandlingssvigt		
Der er ingen studier af patienter med behandlingssvigt på lokalsteroidbehandling. Forslag til strategi ud fra casestudier er summeret i Quick Guidens behandlingsalgoritme	4	C

Litteratursøgningsmetode

Litteratursøgning i MEDLINE og Cochrane Library er afsluttet februar 2015. "Eosinophilic Esophagitis" er MESH-term siden 2011 ellers er der foretaget fritekstsøgning. Der er anvendt følgende subheadings - /pathology,/diagnosis, /etiology, /diet therapy, /drug therapy, /epidemiology, /therapy.

Emneopdelt gennemgang

Problemstilling 1. Hvordan stilles diagnosen EoE?

Hvordan diagnosen EoE stilles er fastsat af internationale konsensusgrupper og publiceret i 2007¹ med modifikationer i 2011⁶. American College of Gastroenterology (ACG) har tilføjet deres EoE guidelines i 2013⁵.

Udredningsalgoritme

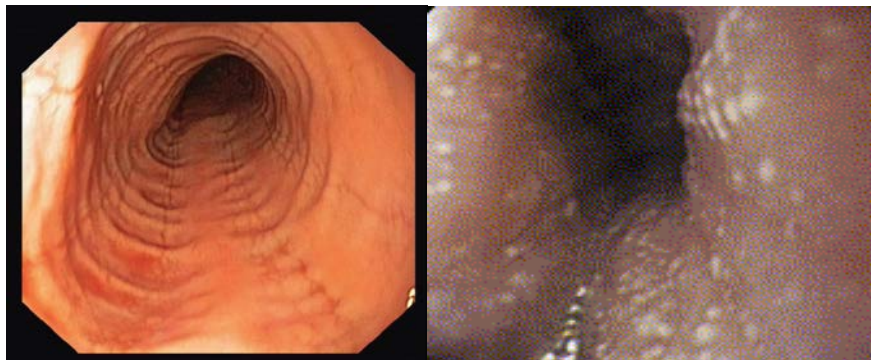
Se flowchart med biopsivejledning.

Symptomer

EoE skal mistænkes ved symptomer på øsofagusdysfunktion f.eks. 1) dysfagi, 2) fastsiddende fødebolus 3) refluxsymptomer 4) øsofagussmerter og 5) ændrede spisemønstre som respons på langsomt udviklet dysfagi, typisk langsom spising eller stort indtag af væske til måltider.

Endoskopiske fund

De endoskopiske forandringer findes ved nøje inspektion hos over 80 %⁸. Et systematisk klassifikations- og graderingsystem er beskrevet og valideret^{9,10}. Der er fundet acceptabel til god overensstemmelse for længdegående furer, hvide eksudater, ødem, multiringe og lumenforsnævring. Furer, eksudater og ødem er karakteristiske for akut inflammation. Multiringe og lumenforsnævring er ofte udtryk for remodellering og fibrose¹¹. Det endoskopiske fund med multiple ringe kan ligne trachea og kan benævnes trachealisering. Længdegående rifter i den vulnerable slimhinde opstår let ved endoskopisk traumatisering.



De makroskopiske fund er hverken specifikke eller sensitive nok til at stille diagnosen, og biopsier er derfor nødvendige. Inflammationen er ikke jævnt udbredt og for at undgå prøvevariationsfejl er multiple biopsier derfor et krav. Der er varierende holdninger til, hvor mange biopsier, der skal tages, og hvor de skal tages. En sensitivitet på tæt ved 100% er opnået med 6-9 biopsier i 2-3 niveauer¹²⁻¹⁴. Som en pragmatisk, mnemoteknisk tilgang anbefales 4 biopsier i hhv. 4 og 14 cm's højde over den gastroøsofageale overgang².

Patologi

Esophaguseosinofili er i konsensusartikler empirisk defineret som mindst 15 eosinofile i et enkelt high power field, idet denne værdi har vist sig at have den højeste positive og negative prædiktive værdi¹⁵. Det absolutte antal eosinofile granulocytter i synsfeltet (x40, ~0,24 mm²) med den højeste koncentration rapporteres. Kun

de intraepiteliale, kerneholdige eosinofile granulocytter skal medregnes. Lokalisationen i epitelet (profund vs. superficial) har ingen betydning. Pladeepitelet udviser oftest basalcellehyperplasi og spongiose og i varierende omfang degranulering af eosinofile granulocytter samt eosinofile mikroabscesser (defineret som en gruppe på mindst 4 intraepiteliale eosinofile granulocytter), ligesom der i et mindre antal tilfælde i lamina propria kan identificeres fibrose. Forekomst af eosinofile mikroabscesser anses for specifikt for EoE, men i øvrigt bidrager ingen af de nævnte forandringer til den diagnostiske sensitivitet eller specificitet. EoE er en kombineret klinisk-patologisk diagnose.

Behandling med protonpumpehæmmer

Patienter med symptomer og histologi der tyder på EoE bør behandles med PPI i standarddosis x 2 dagligt i 8 uger og derefter kontrolleres klinisk, endoskopisk og histologisk for at udelukke PPI-REE. Årsagen er, at et "manglende respons på PPI-behandling" indgår i de nuværende diagnostiske kriterier for EoE^{5,6}.

Hos voksne patienter med symptomer og histologi foreneligt med EoE opnår 25-80 % klinisk effekt og 33-61 % histologisk remission på PPI behandling¹⁶. Disse patienter defineres som havende PPI-REE og ikke EoE. Responsraterne er primært opnået i prospektive og retrospektive opgørelser¹⁷⁻¹⁹ samt to randomiserede studier, hvor effekten af PPI blev undersøgt overfor fluticason^{20,21}. Tilstedeværelsen af denne betydende gruppe af patienter med effekt af PPI er baggrunden for at foretage et behandlingsforsøg med PPI hos alle patienter med symptomer og histologi foreneligt med EoE.

Patienter med PPI-REE er ikke forskellige fra patienter med EoE i forhold til klinisk præsentation, endoskopiske forandringer eller molekylære karakteristika, hvilket tyder på, at PPI-REE og EoE kunne være forskellige spektre af samme sygdom. Rationalet for at behandle EoE eller PPI-REE med PPI er: 1) PPI virker i sig selv antiinflammatorisk, 2) PPI behandler evt. samtidigt tilstedeværende GERD og 3) PPI behandling fremmer genopbygning af øsofagus slimhindens integritet hos patienter med PPI-REE⁵.

De eneste to RCT, hvor patienter med øsofagus eosinofili og symptomer på EoE behandles med PPI, benytter esomeprazol 40 mg*1 dagligt (N=15 og N=21)^{5,6}. Effekten er et klinisk respons hos 25 - 33% og et histologisk respons hos 33%. I retrospektive og prospektive studier er der indtil nu set effekt af Rabeprazol 20 mg*2, Pantoprazol 40 mg*1 og Esomeprazol 40 mg*2. Effekten af PPI behandling hos disse patienter varierer på grund af studierne meget forskellige definitioner for respons. Generelt er studierne små.

Specifikke anvisninger om optimal dosis og varighed af PPI behandling findes der ingen evidens for.

Øvrig udredning

Der er ingen serologiske markører, der kan bruges til at diagnosticere eller til at følge udviklings- og behandlingsrespons hos patienter med EoE. Hos patienter mistænkt for EoE eller med sikker EoE diagnose kan det i nogle tilfælde være relevant at undersøge for:

GERD med 24-timers-pH-måling (hyppigt halsbrand og/eller regurgitation)

Akalasi med High Resolution impedance Manometri (HRiM) og røntgen af øsofagus (behandlingsresistent, endoskopiske tegn)

Andre komorbiditeter ved relevante symptomer (se udrednings flow chart)

Allergologisk udredning er kun relevant, hvis patienten er mistænkt for en af de hyppige allergiske komorbiditeter f.eks. astma, eksem, rhinit, fødevareallergi⁶.

Kliniske rekommandationer 1

- Patienter med dysfagi, fastsiddende fødebolus eller anden øsofagusdysfunktion (herunder ændret spisemønster) bør udredes (Niveau 2b)
- Diagnosen EoE stilles ud fra en samlet klinisk, endoskopisk og histologisk vurdering (Niveau 5)
- PPI-behandling er nødvendigt i udredningsfasen for at adskille PPI-REE og EoE. Der anbefales minimum 8 ugers behandling med PPI i standarddosis x 2 dagligt (Niveau 2b)
- Diagnosen PPI-REE stilles ved symptomer foreneligt med EoE og fuldt symptomatisk og histologisk respons på PPI behandling (Niveau 3b)
- Karakteristiske makroskopiske fund ses ved endoskopi hos over 80 % (Niveau 2b)
- Bioptering fra øsofagus foretages ca. 4 cm og ca. 14 cm oralt for Z-linien, og hvert sted tages 4 biopsier (Niveau 5)
- Øsofaguseosinofili er defineret som mindst 15 eosinofile i et enkelt high power field (Niveau 4)
- Ingen serologiske markører inkl. IgE kan bruges til at diagnosticere eller til at følge udviklings- eller behandlingsrespons (Niveau 3b)

Problemstilling 2. Hvordan behandles EoE?

Behandlingsalgoritme

Se flow chart over behandling.

Medicinsk behandling

Behandling med lokaltvirkende steroid

Der er aktuelt ingen præparater indregistreret til behandling af EoE. Lokalbehandling med steroid i øsofagus kan gives som:

1. Fluticason der via en astmaspray sprøjtes ind i mundhulen og synkes
2. Budesonid rørt op i væske med fortykningsmiddel der synkes

De fleste randomiserede studier er foretaget med børn og yngre voksne og viser signifikant histologisk og klinisk effekt af både fluticason og budesonid overfor placebo^{22,23}. Hos voksne er der gennemført et enkelt randomiseret placebo-kontrolleret forsøg med fluticason, hvor komplet histologisk remission blev set hos 62% i den aktivt behandlede gruppe mod 0% i placebogruppen, men ikke signifikant forskel i symptomatisk effekt (57% vs 33%)²⁴. De anvendte doser varierer fra 880 til 1760 µg/dag og behandlingsvarigheden fra 6-12 uger. Effekten af opløst budesonid (1 mg dagligt i 15 dage) er i et enkelt studie undersøgt overfor placebo²⁵ med signifikant bedre histologisk og klinisk respons i den aktivt behandlede gruppe. I internationale

guidelines anbefales som første valg fluticason 440-880 µg x 2 dagligt i 8 uger⁵, idet budesonid er vanskeligere at administrere, da patienten selv skal varetage opløsning og sammenblanding med fortykningsmiddel.

Behandling med systemisk steroid

Effekten af systemisk steroid er kun undersøgt hos børn, hvor man i et enkelt kohortestudie fandt komplet histologisk resolution efter 4 ugers steroidbehandling²⁶ og i et randomiseret studie fandtes bedre histologisk respons ved systemisk steroid sammenlignet med lokalbehandling med fluticason²⁷. På grund af bivirkningsprofilen og de ofte gode resultater af lokalsteroidbehandling, anbefales systemisk steroid kun i nødstilfælde.

Behandling med andre medicingrupper

Følgende lægemidler anbefales ikke til behandling af EoE⁵:

1. Leucotrienantagonister (Montelukast): Initiel effekt fra cases har ikke kunnet bekræftes i efterfølgende studier.
2. Mastcelle stabilisatorer (Natriumcromoglicat): Har ikke vist effekt.
3. Azathioprin (Imurel) og 6-mercaptopurin (Puri-Nethol): Kun 3 patienter behandlet forsøgsmæssigt. Ingen randomiserede forsøg. Klinisk effekt, men symptomerne kom igen efter seponering. Pga. toksiciteten anbefales disse præparater ikke.
4. Biologisk behandling ((Mepolizumab (anti IL5), Reslizumab (anti-IL5), Omalizumab (anti-IgE) og Infliximab (anti-TNF)): Indtil videre ikke anbefalet behandling pga. små studier uden overbevisende klinisk effekt.

Endoskopisk behandling

Fastsiddende fødebolus bør fjernes med fleksibelt endoskop for at mindske risikoen for perforation. I et enkelt retrospektivt studie er perforationsrisikoen markant forøget ved brug af et stift skop i forhold til et fleksibelt (20% versus 0%)²⁸.

Dilatation

Den kroniske eosinofile inflammation medfører remodellering og fibrose af de overfladiske lag i væggen²⁹. Konsekvensen er generelt forsnævret lumen med nedsat distensibilitet og ikke sjældent lokaliserede fibrøse stenoser. Stenoser findes ved endoskopi, enten ved modstand mod passage af endoskopet eller iagttagelse af fikserede ringe. Den ofte lange tid fra symptomdebut til udredning medfører, at denne komplikation kan være til stede allerede ved diagnosetidspunktet. Indikation for primær dilatation er stenoser, som ikke tillader passage af standard gastroskop (10mm). Ved stenoser med diameter > 10 mm afgøres indikationen af det endoskopiske fund, en anamnese med fastsiddende fødebolus og manglende effekt af medicinsk behandling.

Dilatation foretages med endoskopisk placeret ballonkateter alternativt med dilatatorer over guidewire med røntgengennemlysning. Fordelene ved ballondilatation er, at det er nemmere at håndtere, at der er mulighed for at inspicere det dilaterede område umiddelbart efter proceduren, og at det også kan foretages uden røntgengennemlysning. Diameteren vælges efter endoskopifundet med en ballonstørrelse lige over den formodede diameter af stenosen. Der tilstræbes +3 mm i diameter i hver dilatationsseance og kun 1 mm ved hver

oppustning af ballonen. Dvs. hvis diameteren på stenosen er 9 mm, dilateres til 10,11 og 12 mm konsekutivt og yderligere dilatation foretages ved ny procedure 4-8 uger senere. Hvis stenosen giver sig uden mucosælæsion, kan der dilateres 2-3 mm ekstra^{30,31}.

Perforationsrisikoen ved dilatation blev i tidlige case serier rapporteret som forøget i forhold til peptiske stenoser. Senere analyser inklusiv en metaanalyse konkluderer, at den samlede risiko for blødning og perforation er omkring 0,1-0,2 %³²⁻³⁴. Risikofaktorer for perforation er meget snævre stenoser, lokalisation i midterste eller øvre del af øsofagus og måske anvendelse af dilatorer i forhold til balloner³². Mucosælæsionerne efter dilatation er større end ved andre tilstande, hvilket skyldes den diffust udbredte subepiteliale fibrose og deraf følgende nedsatte elasticitet. Overfladiske mucosælæsioner med let blødning betragtes som det synlige bevis på effektiv dilatation³⁵. Mere end halvdelen får retrosternale synkesmerter efter behandlingen, og det er således forventeligt og ikke at betragte som en komplikation i sig selv.

Diæt

Eliminationsdiæt

De fleste voksne med EoE kan blive symptomfrie ved at følge "Six Food Elimination"-diæt (SFED). I denne diæt udelukkes hvede, æg, mælkeprodukter, soja, peanuts/nødder og fisk/skaldyr. Et systematisk review og en metaanalyse har gennemgået 33 studier omhandlende effekten af forskellige diætetiske interventioner for behandling af EoE. SFED var den mest effektfulde diætetiske behandling med histologisk respons (≤ 5 eos/hpf) hos 64 % og nedsat synkebesvær hos 94 % af patienterne³⁶. Disse studier er baseret på algoritmer, der kræver endoskopisk kontrol med biotering før start af diæt samt efter hver re-introduktion af to fødeemner i kosten medførende et minimum af 4 gastrokopier per patient og dermed svært at gennemføre i daglig klinisk praksis.

Elementarkost ledsages ligeledes af et højt histologisk respons (72 % har ≤ 10 eos/hpf). Prisen og diætens konsistens og smag gør elementarkost meget svær at gennemføre^{36,37}. Eliminationsdiæt på baggrund af forudgående allergitestning har hos voksne vist betydeligt lavere histologiske responsrater end SFED, 27-35 %.

En spansk gruppe har udviklet en "four food eliminations"-diæt, som er afprøvet i et prospektivt multicenter kohortestudie med en klinisk-patologisk responsrate på 54 %³⁸. I denne diæt udelukkes mælkeprodukter, hvede, æg og bælgfrugter.

En symptombaseret tilgang til SFED er i brug i Danmark. Eliminationsdiæten styres ud fra symptomer og ikke ud fra biopsier. Den er mest anvendelig hos patienter med hyppige symptomer.

Ved SFED udelukkes proteiner fra mælkeprodukter, soja, æg, hvede, peanuts/nødder og fisk/skaldyr fra kosten³⁹. Diæten er meget omfattende og kræver god compliance for effekt. Efter en eliminationsperiode på seks uger, introduceres hver fødevarergruppe enkeltvis med to ugers mellemrum³⁷. Rækkefølgen af fødevarergruppernes genindførsel kan være individuel. Såfremt der ikke opstår symptomer ved reintroduktion af en fødevarergruppe, fortsættes indtaget hvorefter næste fødevarergruppe kan reintroduceres to uger senere. Oplever patienten symptomer, vejledes der i at gå tilbage til den fulde eliminationsdiæt i to uger indtil patienten

atter er symptomfri, hvorefter næste fødevaregruppe kan indføres³⁷. Undersøgelser viser, at flere og ikke kun én fødevaregruppe kan give symptomer^{39,40}.

Den første samtale, hvor patienten introduceres til diæten, er meget omfattende, og kræver en grundig vejledning. Patienten skal have en forståelse for og vejledning i sammensætningen af kosten, samt skal vejledes i at læse varedeklarationer. Det er vigtigt, at kosten er sammensat således, at anbefalingerne for makro- og mikronæringsstoffer opfyldes. Da der i eliminationsperioden er risiko for ensidig kost, anbefales et dagligt tilskud af en multivitamintablet, samt kalk og D-vitamin.

Opfølgning anbefales inden for de første to uger efter start på eliminationsdiæten, hvor patienten forinden har kostregistreret for tre dage som dokumentation af forståelsen for diæten samt for at udelukke eventuelle kontaminationer af fødeemner³⁹. Herefter anbefales opfølgning hver anden uge inden introduktion af ny fødevaregruppe samt kontrolgastroskopi med biopsier, når patientens eliminationskost er afklaret for at sikre, at der også er histologisk effekt.

Kliniske rekommandationer 2

- Lokalbehandling med steroid er førstevalgsbehandling, f.eks. fluticason 750 µg x 2 dagligt. i 8 uger (Niveau 1b)
- Fastsiddende fødebolus bør fjernes med fleksibelt gastroskop (Niveau 4)
- Ved symptomgivende fibrøs stenose er der indikation for dilatation (Niveau 4)
- Perforation og blødning er sjældne komplikationer (0,1-0,2 %) ved dilatation. Mere end halvdelen får retrosternale synkesmerter (Niveau 2a)
- "Six food elimination"-diæt er en effektiv behandling. Kræver dedikeret klinisk diætist (Niveau 2b)
- Allergologisk testning forud for valg af diæt er ikke effektivt (Niveau 2b)

Problemstilling 3. Hvad er behandlingsmålet for EoE?

Det ideelle mål er komplet symptomlindring og elimination af alle eosinofile granulocytter i øsofagusepitelet. Histologisk remission antages at forhindre komplikationer til vedvarende inflammation som stenoser og for lille øsofaguskaliber. Histologisk respons er i nogle studier defineret som totalt fravær af eosinofile granulocytter i biopsier²⁵, i andre anvendes blot en reduktion i antallet som udtryk for behandlingseffekt⁴¹. Der er ikke altid overensstemmelse mellem symptomatisk og histologisk respons⁴², hvorfor kontrol af behandlingseffekt optimalt omfatter fornyet bioptering. Det ideelle behandlingsmål kan være vanskeligt at opnå, og man må ofte nøjes med en betydelig reduktion af inflammationen og symptomerne⁵.

Kliniske rekommandationer 3

- Behandlingsmålet er både en markant reduktion af kliniske symptomer og af den eosinofile inflammation (Niveau 5).
- Da behandlingseffekt på symptomer ikke altid afspejler histologisk respons, kan det overvejes at rebioptere efter start på nyt behandlingsprincip (Niveau 5).

Problemstilling 4. Den videre behandling og opfølgning af patienter med EoE eller PPI-REE

Der foreligger ingen studier af hvilke patienter, der vil have gavn af vedligeholdelsesbehandling.

Der er lavet et RCT af langtidsbehandling af voksne med EoE (N=28), med 1 mg budesonid versus placebo i 50 uger. Der var ingen histologisk effekt ⁴³.

Det anbefales i de amerikanske ACG EoE guidelines, at man trods den manglende evidens på området overvejer vedligeholdelsesterapi hos nedenstående patientgrupper⁵:

- tidligere akut endoskopisk fjernelse af fastsiddende fødebolus
- lille kaliber øsofagus
- tidligere strikturer der har krævet gentagne dilatationer
- tidligere øsofagusperforation
- svære symptomer
- patienten ønsker det

Argumentet for denne strategi er, at retrospektive studier tyder på, at risikoen for at udvikle øsofagusstrikturer og lange øsofagusstenoser ("narrow caliber esophagus") korrelerer stærkt med varigheden af symptomer hos EoE patienter før behandling initieres og formodentligt dermed også med graden af inflammation⁵. Da ovennævnte patientgrupper enten har fibrostenoser eller menes at være i høj risiko for at udvikle dem, giver det mening at forsøge at dæmpe inflammationen for at forhindre eller bremse fibroseudviklingen.

Det er også uvist, hvordan patienter med PPI-REE bedst følges. Internationale ekspertgrupper anbefaler at udrede for GERD, fortsætte PPI-behandling og fortsætte kliniske kontroller hos PPI-REE patienter.

Der er i litteraturen case-rapporter, hvor PPI-REE med tiden udvikler sig til regelret EoE^{16,44}.

Kliniske rekommandationer 4

- Der er endnu ingen dokumenteret effekt af vedligeholdelsesbehandling for EoE (Niveau 2b).
- Man bør overveje vedligeholdelsesterapi ved stor risiko for udvikling af stenoser (Niveau 5).

Problemstilling 5 - Behandlingssvigt eller manglende sammenhæng mellem symptomer og histologi

I flow chartet for behandling af EoE er hyppige årsager til behandlingssvigt opsummeret, og der er givet forslag til videre behandling ud fra publicerede caseserier og kohortestudier. Der er publiceret effekt af at øge steroiddosis, at skifte steroidpræparat, men oftest ses behandlingssvigt pga. compliance-problemer, eller fordi patienten har fået udleveret et device med fluticason, der kun udløses ved inhalation. Derudover er der talrige eksempler i litteraturen på cases, hvor histologi og symptomer ikke følges ad. Overvej i disse situationer altid, om der er tilkommet fibrøs øsofagusstriktur og om patienten har en af differentialdiagnoserne³³.

Klinisk rekommandation 5

- Der er ingen studier af EoE patienter med behandlingssvigt på lokalsteroidbehandling. Forslag til strategi ud fra casestudier er summeret i Quick Guidens behandlingsalgoritme (Niveau 4).

Interessekonflikter

Ingen af forfatterne til denne guideline har interessekonflikter.

Referencer

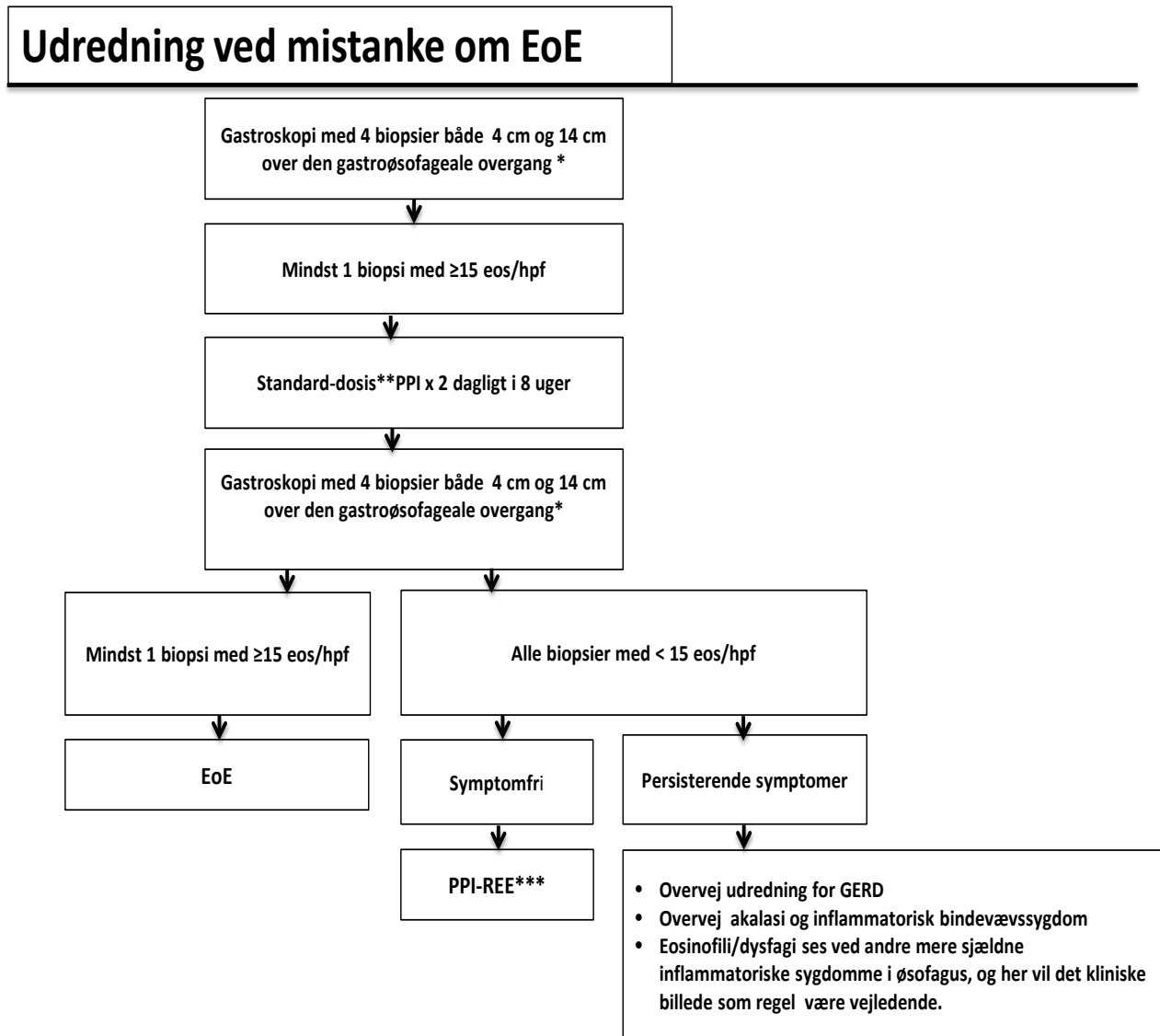
1. Futura GT, Liacouras CA, Collins MH et al. Eosinophilic Esophagitis in Children and Adults: A Systematic Review and Consensus Recommendations for Diagnosis and Treatment. *Gastroenterology* 2007;133:1342-63
2. Krarup AL, Vyberg M, Ejstrup P. Eosinofil øsofagitis hos voksne. *Ugeskr læger* 2014;176:1755-
3. Dellon ES, Erichsen R, Baron JA et al. The Increasing Incidence and Prevalence of Eosinophilic esophagitis outpaces changes in endoscopic and biopsy practice: National Population-based estimates from Denmark (submitted to publication)
4. Akiyama J, Alexandre L, Baruah A et al. Strategy for prevention of cancers of the esophagus. *Ann N Y Acad Sci* 2014;1325:108-26
5. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I et al. ACG clinical guideline: Evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol* 2013;108:679-92
6. Liacouras CA, Futura GT, Hirano I et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:3-20
7. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE et al. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-6
8. Dellon ES. Do you see what I see? Towards standardized reporting of endoscopic findings in eosinophilic esophagitis. *Endoscopy* 2014;46:1043-5
9. Hirano I, Moy M, Heckman MG et al. Endoscopic assessment of the endoscopic features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut* 2013;62:489-952
10. van Rhijn BD, Marijn JW, Wouter LC et al. *Endoscopy* 2014;46:1049-55
11. Aceves SS. Remodeling and fibrosis in chronic eosinophil inflammation. *Dig Dis* 2014;32:15-21
12. Peery AF, Cao H, Dominik R et al. Variable reliability of endoscopic findings with white-light and narrow-band imaging for patients with suspected eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:475–480
13. Shah A, Kagalwalla AF, Gonsalves N et al. Histopathologic variability in children with eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:716–721
14. Bussmann C. Requirements of the Pathologist to the Endoscopist (Biopsy Sampling) *Dig Dis* 2014;32:74-7
15. Dellon ES, Speck O, Woodward K, Covey S, Rusin S, Shaheen NJ, Woosley JT. Distribution and variability of esophageal eosinophilia in patients undergoing upper endoscopy. *Mod Pathol*. 2014 Sep 12. doi: 10.1038/modpathol.2014.110. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25216228
16. Molina-Infante J, Katzka DA, Gisbert JP. Review article: proton pump inhibitor therapy for suspected eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:1157-64
17. Molina-Infante J, Ferrando-Lamana L, Ripoll C et al. Esophageal eosinophilic infiltration responds to proton pump inhibition in most adults. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:110-17
18. Francis DL, Foxx-Orenstein A, Arora AS et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:300-7
19. Abe Y, Lijima K, Ohara S et al. *J Gastroenterol* 2011;46:25-30
20. Peterson KA, Thomas KL, Hilden K et al. *Dig Dis Sci* 2010;55:1313-9
21. Moawad FJ, Ganesh R, Johnny A et al. Randomized Controlled Trial Comparing Aerosolized Swallowed Fluticasone to Esomeprazole for Esophageal Eosinophilia. *Am J Gastroenterol* 2013;108:366-72

22. Butz BK, Wen T, Gleich GJ et al. Efficacy, dose reduction, and resistance to high-dose fluticasone in patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2014;147:324-33
23. Dohil R, Newbury R, Fox L et al. Oral viscous budesonide is effective in children with eosinophilic esophagitis in a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2010;139:418-29
24. Alexander JA, Jung KW, Arora AS et al. Swallowed fluticasone improves histologic but not symptomatic response of adults with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:742-9
25. Straumann A, Conus S, Degen L et al. Budesonide is effective in adolescent and adult patients with active eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2010;139:1526-37
26. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E et al. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:1198-206
27. Schaefer ET, Fitzgerald JF, Molleston JP et al. Comparison of oral prednisone and topical fluticasone in the treatment of eosinophilic esophagitis: a randomized trial in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:165-73
28. Straumann A, Bussmann C et al. Eosinophilic esophagitis: analysis of food impaction and perforation in 251 adolescent and adult patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:598-600
29. Aceves SS. Remodeling and fibrosis in chronic eosinophil inflammation. *Dig Dis* 2014;32:15-21
30. Saligram S, McGrath K. The safety of a strict wire-guided dilation protocol for eosinophilic esophagitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;26:699-703
31. Schoepfer AM, Gonsalves N, Bussmann C et al. Esophageal dilation in eosinophilic esophagitis: effectiveness, safety and impact on the underlying inflammation. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1062-70
32. Jung KW, Gundersen N et al. Occurrence of and risk factors for complications after endoscopic dilatation in eosinophilic esophagitis. *Gastrointestinal endoscop* 2011;73:15-21
33. Moawad FJ, Cheatham JG, DeZee KJ. Meta-analysis: the safety and efficacy of dilation in eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:713-20
34. Schoepfer A. Treatment of eosinophilic esophagitis by dilation. *Dig Dis* 2014;32:130-3
35. Dellon ES, Liacouras CA. Advances in clinical management of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2014;147:1238-54
36. Arias Á, González-Cervera J, Tenias JM et al. Efficacy of Dietary Interventions for Inducing Histologic Remission in Patients with Eosinophilic Esophagitis: A systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2014;146:1639-48
37. Peterson KA, Byrne KR, Vinson LA, et al. Elemental diet induces histologic responses in adult eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:759-66.
38. Molina-Infante J, Arias A, Barrio J et al. Four-food group elimination diet for adult eosinophilic esophagitis: A prospective multicenter study. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:1093-9
39. Gonsalves N, Guang-Yu Yang, Doerfler B et al. Elimination diet Effectively Treats Eosinophilic Esophagitis in Adults; Food Reintroduction Identifies Causative Factors, *Gastroenterology* 2012;142:1451-9
40. Lucendo AJ, Arias A, Gonzalez J et al. 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* 2013;131:797-804
41. Kagalwalla AF, Sentongo TA, Ritz S et al. Effect of six-food elimination diet on clinical and histological outcomes in eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1097-102

42. Hirano I. Therapeutic end points in eosinophilic esophagitis: is elimination of esophageal eosinophils enough? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:750-2 (letter)
43. Straumann A, Conus S, Degen L et al. Long-term budesonide maintenance treatment is partially effective for patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:400-9
44. Dellon ES. Diagnosis and management of eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:1066-78

Figurer

Biopsivejledning (flow chart)

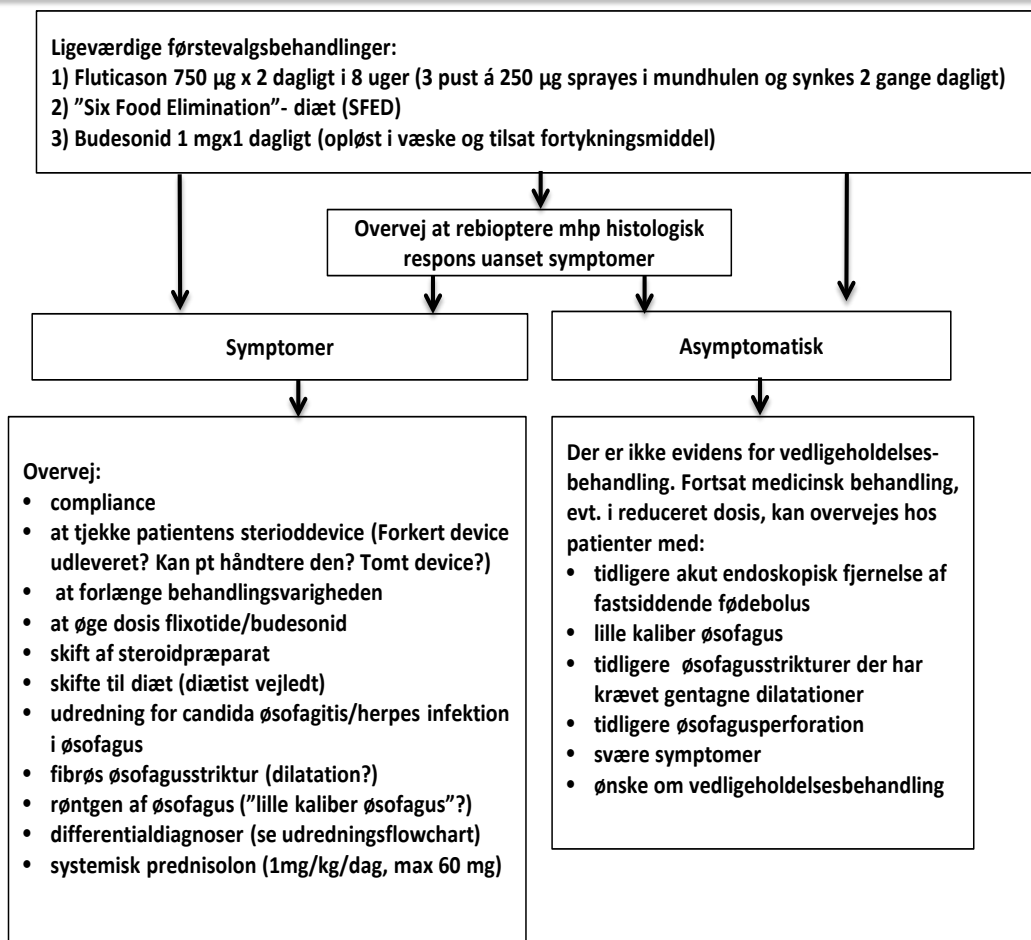


*Biopsivejledning til ophængning i endoskopiafsnittet (Bilag 1)

**Pantoprazol 40mg*2, Omeprazol 20mg*2, Lanzoprazol 30mg*2, Esomeprazol 20mg*2 eller Rabeprazol 20mg*2

***PPI responsiv øsofagus eosinofili

Behandling af EoE



Biopsiprotokol for alle patienter med dysfagi

Biopsiprotokol for **alle** patienter med DYSFAGI eller FASTSIDDENDE FØDEBOLUS **uanset** om slimhinden er makroskopisk normal.

HUSK 4 – 14 – 4

Der tages 4 biopsier 14 cm og 4 cm over den gastro-esophageale overgang.

