

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), 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 revideret dec. 2020

Indledning

Afgrænsning af emnet

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

Forkortelser

EoE: Eosinofil øsofagitis; PPI: Protonpumpehæmmer; 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:

- 1) Dysfagi
- 2) Fastsiddende fødebolus uanset symptomer i øvrigt
- 3) Anden øsofagusdysfunktion f.eks. ændret spisemønster ("STUD" symptomer)
 - a. S piser langsomt
 - b. T ygger maden meget grundigt
 - c. U ndgår fødevarer
 - d. D rikker meget til måltiderne

Hvordan stilles diagnosen EoE?

Der henvises til flow chart med biopsivejledning og udredningsvejledning

Hvordan behandles EoE?

Der henvises til flow chart med behandlingsvejledning

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.

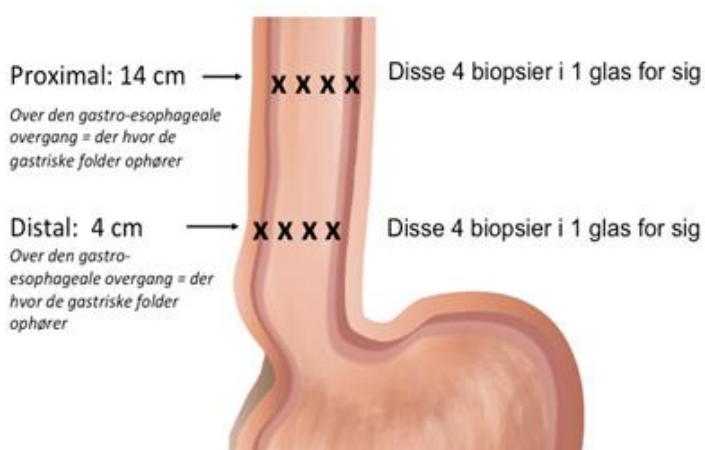
Behandlingseffekt på symptomer afspejler ofte ikke det histologiske respons, hvorfor det anbefales at rebiopteres efter hver ny behandlingsmodalitet.

Quick guide: Biopsivejledning

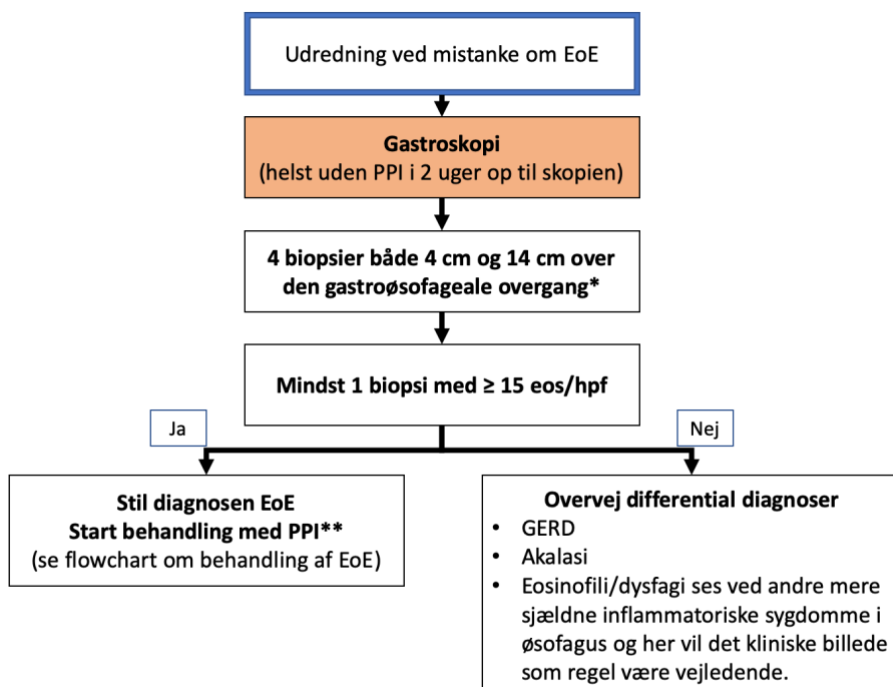
Biopsiprotokol for **alle** patienter med DYSFAGI eller FASTSIDDENDE FØDEBOLUS **uanset** om slimhinden er makroskopisk normal.

HUSK 4 – 14 – 4

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



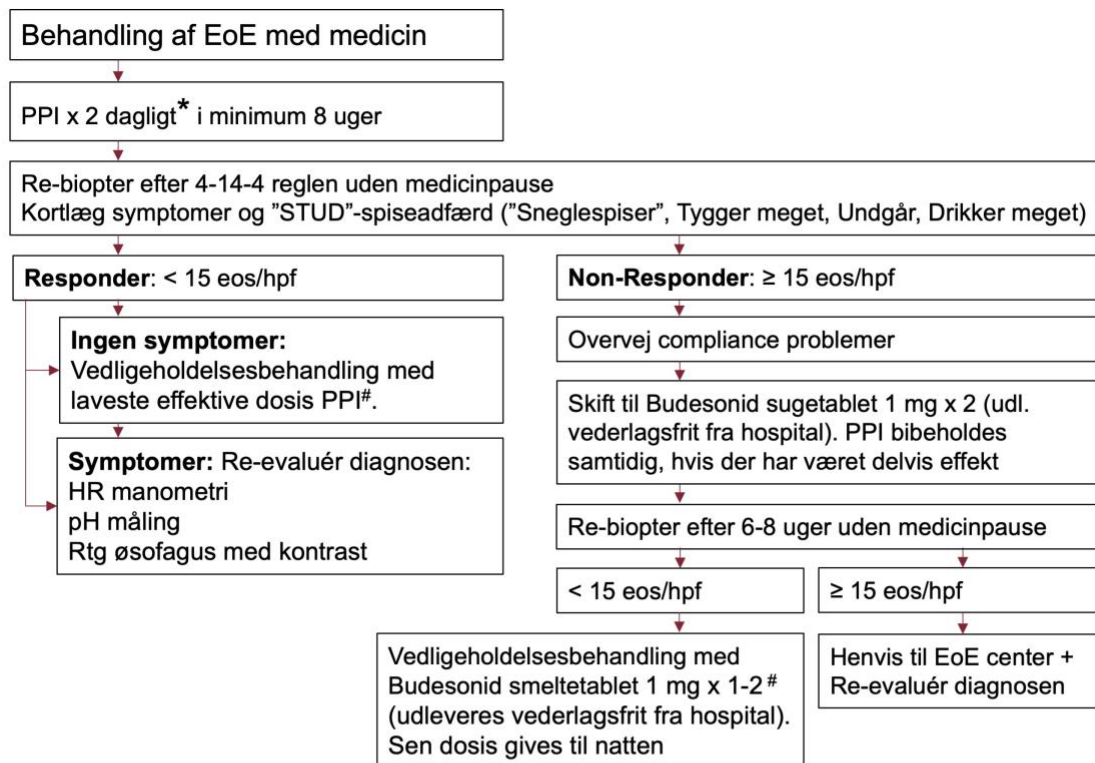
Quick guide: Udredning af EoE



*Biopsivejledning til ophængning i endoskopiafsnittet kan hentes sidst i denne guideline

** PPI-REE anses nu for en del af EoE-spektret

Quick guide: Medicinsk behandling af EoE



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

Hvis patienten ikke ønsker kontinuerlig behandling, da kure af mindst 8 uger ved fornyet synkebesvær

Indledning

Eosinofil øsofagitis (EoE) er en kronisk immun-/antigenmedieret sygdom begrænset til øsofagus og karakteriseret ved øsofagusdysfunktion og eosinofil granulocyt-penetration i øsofagusslimhindens pladeepitel¹². 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. Derudover er den i Region Nordjylland steget til 8.7/100,000 i 2017 efter en indsats for opsporing på skopiafdelingerne⁴. 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 diætisk behandling og efter dilatation⁵. Behandlingen er derfor vedvarende. EoE er godartet og medfører ikke øget risiko for øsofagus cancer, eosinofil leukæmi, hypereosinofili syndrom eller eosinofil gastroenterit⁶. Til gengæld udvikler mange komplikationer f.eks. i form af fastsiddende fødebolus⁵. Varigheden af ubehandlet EoE er associeret med udvikling af fibrostenoser i øsofagus⁷.

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 2018⁵.

PPI responsiv øsofagus eosinofili (PPI-REE) blev tidligere defineret ved symptomer foreneligt med EoE og med fuldt symptomatisk og histologisk respons på protonpump hæmmere (PPI) behandling. De nyeste internationale guidelines konkluderer, at PPI-REE og EoE er forskellige spektre af samme sygdom. PPI indgår nu i behandlingen af EoE, og er ikke længere et diagnostisk kriterium^{5,8}. EoE og GERD er to forskellige sygdomme i spiserøret, der kan være til stede som to uafhængige sygdomme eller som to sygdomme, der vekselvirker med hinanden⁸.

Litteratursøgningsmetode

Litteratursøgning i MEDLINE og Cochrane Library afsluttet i februar 2015 og i marts 2019.

"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.

Evidensniveau (EL) og recommendationsgrad (RG) for kliniske anbefalinger

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

Rekommendationer	Evidensniveau	Anbefaling
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
Karakteristiske makroskopiske fund ses ved endoskopi hos op til 80 %	2b	B
Bioptering foretages ca. 4 cm og ca. 14 cm oralt for Z-linien. Hvert sted tages 4 biopsier	5	D
Øsofaguseosinofili 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, højdosis PPI-behandling eller eliminationsdiæt er ligeværdige førstevalgsbehandlinger.	1b	A
PPI skal afprøves før lokalbehandling med steroid kan udleveres gratis	5	D
Fastsiddende fødebolus bør fjernes med fleksibelt gastroskop	4	C
Ved symptomgivende fibrøs stenose 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
Eliminationsdiæt er en effektiv behandling. Vejledning i diæten kræver en dedikeret klinisk diætist og patient	2a	B
Allergologisk testning forud for valg af diæt er ikke effektivt	2b	B
Behandlingsmål		
Behandlingsmålet er ophør af kliniske symptomer og histologisk remission	5	D
Der rebiopteres efter start på nyt behandlingsprincip, da behandlingseffekt på symptomer ikke altid afspejler histologisk respons	2	B

Videre behandling og opfølgning		
Der er dokumentation for medicinsk vedligeholdelsesbehandling med budsonid sugetabletter i mindst 1 år	1b	A
PPI og eliminationsdiæt er hos responderende EoE-patienter vist effektive i at bibeholde klinisk og histologisk respons i henholdsvis 1 og 3 år	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 flow chart med behandlingsvejledning	4	C

Emneopdelt gennemgang

Problemstilling 1 - Hvordan stilles diagnosen EoE?

Hvordan diagnosen EoE stilles er fastsat af internationale konsensusgrupper og publiceret i 2007¹ med modifikationer i 2018^{6,7}.

Udredningsalgoritme

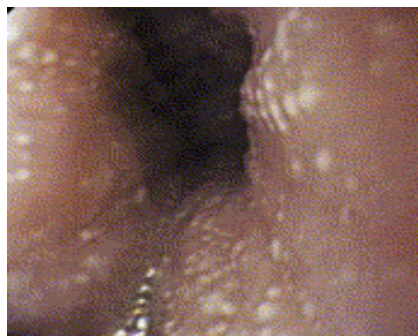
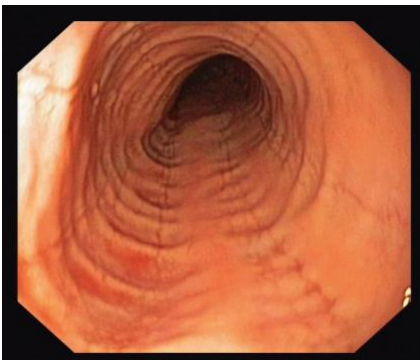
Se flow chart med biopsivejledning sidst i denne guideline.

Symptomer

EoE skal mistænkes ved symptomer på øsofagusdysfunktion f.eks. 1) dysfagi, 2) fastsiddende fødebolus 3) reflukssymptomer 4) øsofagussmerter og 5) ændrede spisemønstre som respons på langsomt udviklet dysfagi. Ændret spisemønster vil ofte være "STUD" spiseadfærd: "S" Sneglespisning/langsom spisning, "T" meget grundig Tygning, "U" Undgåelse af bestemte fødevarer eller "D" Drikker meget til måltider.

Endoskopiske fund

De endoskopiske forandringer findes ved nøje inspektion hos over 80 %⁹, men i daglig klinisk praksis hos færre, da fundene ofte er diskrete⁴. Et systematisk klassifikations- og graderingssystem, EREFS scoren, er beskrevet og valideret og kan ses i appendiks^{10,11}. 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 fibrose¹². 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 niveauer¹³⁻¹⁵. Som en pragmatisk, mnemoteknisk tilgang anbefales 4 biopsier i hhv. 4 og 14 cm's højde over den gastrøsofageale overgang².

Patologi

Øsofaguseosinofili 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 værdi¹⁶. 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. superficiel) 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.

Øvrig udredning

Der er ingen serologiske markører, der kan bruges til at diagnosticere eller til at følge udviklings- og behandlingsrespons hos patienter med EoE¹⁷. Hos patienter mistænkt for EoE eller med sikker EoE diagnose kan det i nogle tilfælde og især ved histologisk behandlingssvigt på budesonid sugetablet, være relevant at foretage fysiologiske og billeddiagnostiske undersøgelser for andre øsofagussygdomme (24-timers-pH-måling, High Resolution Manometri, og røntgen af øsofagus).

Allergologisk udredning er kun relevant, hvis patienten er mistænkt for en af de hyppige allergiske komorbiditeter f.eks. astma, eksem, rhinit, fødevarerallergi⁵.

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)
- 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-linjen, 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 med behandlingsvejledning

PPI-behandling, diæt og lokalbehandling med steroid kan alle anvendes som førstevalgsbehandling af EoE. Med de aktuelle tilskudsregler i Danmark skal PPI behandling prøves før budesonid sugetablet⁸. Valg af behandling bør ske i samråd med patienten, og type af behandling kan veksle over tid⁷.

Der foreligger ingen prospektive, dobbelt-blindede, randomiserede studier, der har sammenlignet effekten af PPI med lokalbehandling med steroid eller diæt overfor PPI⁵.

Medicinsk behandling

Behandling med protonpumpehæmmer

Patienter med symptomer og histologi foreneligt med EoE kan behandles med PPI i standarddosis x 2 dagligt i 8 uger og derefter kontrolleres klinisk, endoskopisk og histologisk for at bestemme behandlingseffekten^{5,8}. Klinisk effekt opnås hos 25-80 % og 33-61 % opnår histologisk remission på PPI behandling¹⁸. Det er almindeligt, at en del af patienterne ikke har samme respons symptomatisk og histologisk, hvorfor både amerikanske og europæiske guidelines anbefaler rebiopsi efter hver ny behandlingsmodalitet^{7,8}. I Region Nordjylland er der på populationsniveau fundet uoverensstemmelse mellem symptomer og histologi hos en tredjedel. Det gælder både fravær af symptomer trods fortsat inflammation og omvendt (Frandsen L, Krarup AL et al, Submitteret nov 2020). Responsraterne på PPI er primært opnået i prospektive og retrospektive opgørelser samt to randomiserede studier, hvor effekten af PPI blev undersøgt overfor fluticason¹⁹⁻²³. Denne betydende effekt af PPI er baggrunden for et behandlingsforsøg med PPI hos alle patienter med symptomer og histologi foreneligt med EoE. En del af patienterne med EoE vil samtidig have GERD. Nogle vil derfor have behov for både PPI og anti-inflammatorisk behandling med lokalt steroid

eller eliminationsdiæt⁵. Det anbefales at fastholde PPI hos patienter, der har symptomatisk bedring og tillægge anden behandling ved histologisk svigt.

Rationalet for at behandle EoE 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 integritet⁷.

EoE-patienter, der responderer på PPI, har effekt af langtidsbehandling med PPI. Ved pausering af PPI reciderer symptomer og eosinofili i øsofagus. Der findes endnu kun data for 1 års follow up⁸.

Behandling med lokalt virkende steroid

En smeltetablet indeholdende 1 mg budesonid (Jorveza®) er godkendt til behandling af EoE i Danmark, og i oktober 2020 er det besluttet at budesonid smeltetablet udleveres vederlagsfrit fra danske hospitaler, hvis der er behandlingssvigt på højdosis PPI. Den europæiske godkendelse af præparatet bygger på tidligere studier med lokal steroidbehandling samt et nyt mindre (N=88) randomiseret placebo-kontrolleret fase III studie²⁴. Dette studie viste, at efter 6 ugers behandling med to smeltetabletter dagligt var 58 % af de aktivt behandlede (N=59) i komplet histologisk og symptomatisk remission sammenlignet med ingen i den placebo-behandlede gruppe (N=29). Efter 12 ugers behandling var 85 % af de aktivt behandlede i histologisk remission og dette er bekræftet i flere andre studier²⁵. Til gengæld er den symptomatiske remission sværere at opnå.

Lokalbehandling med steroid i øsofagus har til nu været givet som fluticason der via en astmaspray sprøjtes ind i mundhulen og synkes. Behandling med fluticasonspray 750 mcg x 2 dgl i 8 uger er fortsat indiceret til EoE-patienter, der ikke tåler eller ønsker behandling med Jorveza.

De fleste randomiserede studier er foretaget med børn og yngre voksne, og de viser signifikant histologisk og klinisk effekt af både fluticason og budesonid overfor placebo^{26,27}. 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 %)²⁸. 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 placebo²⁹ 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 uger⁷

Der er ikke registreret alvorlige bivirkninger til lokalbehandling med steroid. Der er beskrevet tilfælde af candidiasis i øsofagus, men de beskrevne tilfælde var asymptomatiske og tilfældige fund ved endoskopisk kontrol⁸.

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 steroidbehandling³⁰ og i et randomiseret studie fandtes bedre histologisk respons ved systemisk steroid sammenlignet med lokalbehandling med fluticason³¹. På grund af bivirkningsprofilen og de ofte gode resultater af lokalsteroidbehandling, anbefales systemisk steroid kun i nødstilfælde⁵.

Behandling med andre medicingrupper

Følgende lægemidler anbefales ikke til behandling af EoE⁷:

1. Leucotrienantagonister (Montelukast): Initieffekt fra cases har ikke kunnet bekræftes i efterfølgende studier.
2. Mastcellestabilisatorer (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: Afventer fase III studier.

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 %) ³³.

Dilatation

Den kroniske eosinofile inflammation medfører remodelering og fibrose af de overfladiske lag i væggen ³⁴. 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 dilatorer 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 mucosalæsion, kan der dilateres 2-3 mm ekstra ^{35, 36}.

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 % ³⁷⁻³⁹. Risikofaktorer for perforation er meget snævre stenoser, lokalisation i midterste eller øvre del af øsofagus og måske anvendelse af dilatorer i forhold til balloner ³⁷. Mucosalæsionerne efter dilatation er større end ved andre tilstande, hvilket skyldes den diffus udbredte subepiteliale fibrose og deraf følgende nedsatte elasticitet. Overfladiske mucosalæsioner med let blødning betragtes som det synlige bevis på effektiv dilatation ³⁹. 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 patienterne ⁴⁰. Disse studier er baseret på algoritmer, der kræver endoskopisk kontrol med bioptering før start af diæt, efter perioden på den fulde eliminationsdiæt samt efter hver re-introduktion af to fødeemner i kosten medførende et minimum af 5 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 diættens konsistens og smag gør elementarkost meget svær at gennemføre ^{41,42}. Eliminationsdiæt på baggrund af forudgående allergitestning har hos voksne vist betydeligt lavere histologiske responsrater end SFED, 27-35 %.

En spansk gruppe har i et prospektivt multicenter kohortestudie undersøgt effekten af "Two Food Elimination Diet" (TFED) ⁴². Patienterne fortsatte på "Four Food Elimination Diet" (FFED) eller SFED ved manglende effekt af TFED. Studiet viste en klinisk-patologisk responsrate på 43 % ved TFED, 60% ved FFED og 79 % ved SFED. Ved TFED udelukkes mælkeprodukter og hvede, hvor der ved FFED også udelukkes æg og bælgfrugter. TFED og FFED eliminerer færre fødeemner end SFED, men der er risiko for en længere

periode på eliminationsdiæt, såfremt TFED og FFED ikke har effekt. Det er op til den enkelte behandler i samarbejde med patienten at vælge, hvilken eliminationsdiæt det vil være relevant at starte med.

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 kosten^{43,44}. Diæten er meget omfattende og kræver god compliance for effekt. Efter en eliminationsperiode på seks uger, introduceres hver fødevaregruppe enkeltvis med to ugers mellemrum⁴³. Rækkefølgen af fødevaregruppernes genindførelse kan være individuel. Såfremt der ikke opstår symptomer ved reintroduktion af en fødevaregruppe, fortsættes indtaget hvorefter næste fødevaregruppe 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 indføres^{43,44}. En undersøgelse har gennemgået de publicerede studier med FFED og SFED og opgjort, hvor ofte der er påvist mere end et udløsende allergen⁴⁵. Mellem 50-80 % af EoE patienterne har kun ét udløsende fødeemne, oftest mælk eller hvede.

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 multivitamin-tablet, samt kalk og D-vitamin. Der findes flere udenlandske artikler med udførlig beskrivelse af den praktiske implementering af diætbehandling af EoE⁴⁶.

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 fødeemner⁴⁴. 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

- PPI-behandling, lokalbehandling med steroid eller eliminationsdiæt er ligeværdige førstevalgsbehandlinger (Niveau 1b)
- Vejledning i eliminationsdiæt kræver en dedikeret klinisk diætist (Niveau 2b)
- Allergologisk testning forud for valg af diæt er ikke effektivt (Niveau 2b)
- 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)

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 biopsier²⁹, i andre anvendes blot en reduktion i antallet som udtryk for behandlingseffekt⁴⁷. Der er ikke altid overensstemmelse mellem symptomatisk og histologisk respons^{48,49}, hvorfor kontrol af behandlingseffekt omfatter fornyet bioptering. Det ideelle behandlingsmål kan være vanskeligt at opnå, men data fra studierne med budesonid sugetablet giver grund til optimisme, så over 90 % kan forventes at komme i histologisk remission⁵⁰. Andre gange må man nøjes med en betydelig reduktion af inflammationen og symptomerne⁷.

Kliniske rekommandationer 3

- Behandlingsmålet ophør af kliniske symptomer og histologisk remission (Niveau 5)

- Da behandlingseffekt på symptomer ikke altid afspejler histologisk respons skal der rebiopteres efter start på nyt behandlingsprincip (Niveau 5)

Problemstilling 4 – Den videre behandling og opfølgning af patienter med EoE

Langtidsbehandling kan foregå kurevist eller ved lavest mulige dosis, der holder symptomerne i ro. Der er nu studier på budesonid sugetablet, der viser god effekt af 1 års behandling med 1 mg x 2 dagligt⁵⁰. I en tidligere RCT af langtidsbehandling af voksne med EoE (N=28) med 1 mg viskøs budesonid versus placebo i 50 uger var der ingen histologisk effekt⁴⁸. Den samme gruppe publicerede i 2017 et prospektivt kohortestudie af langtidseffekten af lokal steroidbehandling (Flixotide 0,25 mg x 2 dgl.) til EoE-patienter, der var i verificeret klinisk og histopatologisk remission. Ud af 351 EoE patienter var kun 33 (9,4 %) fortsat i fuld remission efter 6 måneders vedligeholdelsesbehandling⁵¹.

Blandt EoE patienter, som responderer på PPI med klinisk og histologisk remission, vil 73% fortsat være i remission efter et år⁸. Stoppes PPI-behandling recidiverer symptomer og/eller øsofagusesosinofili indenfor kort tid.

Der foreligger flere studier der viser, at EoE patienter, der opnår klinisk og histopatologisk remission på eliminationsdiæt, forbliver i remission så længe de følger diæten strikte. Det længste follow-up er på 3 år⁵². En kombineret diætbehandling i dagligdagen suppleret med Flixotide-og/eller PPI-kur, når patienten er på ferie, kongres o.lign. fungerer i praksis i Danmark.

Det anbefales i de amerikanske ACG EoE guidelines, at man trods den manglende evidens på området overvejer vedligeholdelsesterapi hos nedenstående patientgrupper⁷:

- 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 inflammation⁷. Da ovennævnte patientgrupper enten har fibrostenoser eller menes at være i høj risiko for at udvikle dem, giver det mening af forsøge at dæmpe inflammationen for at forhindre eller bremse fibroseudviklingen.

Kliniske rekommandationer 4

- Der er dokumenteret effekt af vedligeholdelsesbehandling for EoE (Niveau 2b)
- Man bør som minimum overveje vedligeholdelsesterapi ved stor risiko for udvikling af stenoser (Niveau 5)
- Der er dokumenteret effekt i op til et år af langtidsbehandling med PPI/Budesonid sugetablet til EoE-patienter, som tidligere har responderet på den givne behandling (Niveau 2/1)
- Eliminationsdiæt kan holde EoE patienter i remission og medicinfri, hvis diæten følges strikte (Niveau 2)

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 differential-diagnoserne³⁸.

Klinisk rekommendation 5

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

Interessekonflikter

Anne Lund Krarup har været dansk konsulent på oversættelsen af Jorveza brochuren.

Referencer

1. Furuta, G. T. *et al.* Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* **133**, 1342–1363 (2007).
2. Krarup, A. L., Vyberg, M. & Ejstrup, P. [Eosinophilic oesophagitis in adults]. *Ugeskr. Laeger* **176**, (2014).
3. Dellon, E. S. *et al.* The increasing incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis outpaces changes in endoscopic and biopsy practice: national population-based estimates from Denmark. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **41**, 662–670 (2015).
4. Krarup, A. L., Drewes, A. M., Ejstrup, P., Laurberg, P. T. & Vyberg, M. Implementation of a biopsy protocol to improve detection of esophageal eosinophilia: a Danish registry-based study. *Endoscopy* (2020) doi:10.1055/a-1206-0852.
5. Dellon, E. S. *et al.* Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. *Gastroenterology* **155**, 1022–1033.e10 (2018).
6. Akiyama, J. *et al.* Benign and precursor lesions in the esophagus. *Annals of the New York Academy of Sciences* vol. 1325 226–241 (2014).
7. Dellon, E. S. *et al.* ACG clinical guideline: Evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am. J. Gastroenterol.* **108**, 679–92; quiz 693 (2013).
8. Lucendo, A. J. *et al.* Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United Eur. Gastroenterol. J.* **5**, 335–358 (2017).
9. Dellon, E. S. Do you see what I see? Towards standardized reporting of endoscopic findings in eosinophilic esophagitis. *Endoscopy* vol. 46 1043–1045 (2014).
10. Hirano, I. *et al.* Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut* **62**, 489–495 (2013).
11. van Rhijn, B. D. *et al.* Evaluating the endoscopic reference score for eosinophilic esophagitis: moderate to substantial intra- and interobserver reliability. *Endoscopy* **46**, 1049–1055 (2014).
12. Aceves, S. S. Remodeling and fibrosis in chronic eosinophil inflammation. *Dig. Dis.* **32**, 15–21 (2014).
13. Peery, A. F., Cao, H., Dominik, R., Shaheen, N. J. & Dellon, E. S. Variable reliability of endoscopic findings with white-light and narrow-band imaging for patients with suspected eosinophilic esophagitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.* **9**, 475–480 (2011).
14. Shah, A. *et al.* Histopathologic variability in children with eosinophilic esophagitis. *Am. J. Gastroenterol.* **104**, 716–721 (2009).
15. Busmann, C. Requirements of the pathologist to the endoscopist (biopsy sampling). *Dig. Dis.* **32**, 74–77 (2014).
16. Dellon, E. S. *et al.* Distribution and variability of esophageal eosinophilia in patients undergoing upper endoscopy. *Mod. Pathol. an Off. J. United States Can. Acad. Pathol. Inc* **28**, 383–390 (2015).
17. Liacouras, C. A. *et al.* Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J. Allergy Clin. Immunol.* **128**, 2–3 (2011).
18. Molina-Infante, J., Katzka, D. A. & Gisbert, J. P. Review article: proton pump inhibitor therapy for suspected eosinophilic oesophagitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **37**, 1157–1164 (2013).
19. Molina-Infante, J. *et al.* Esophageal eosinophilic infiltration responds to proton pump inhibition in most adults. *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.* **9**, 110–117 (2011).

20. Francis, D. L. *et al.* Results of ambulatory pH monitoring do not reliably predict response to therapy in patients with eosinophilic oesophagitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **35**, 300–307 (2012).
21. Abe, Y. *et al.* A Japanese case series of 12 patients with esophageal eosinophilia. *J. Gastroenterol.* **46**, 25–30 (2011).
22. Peterson, K. A. *et al.* Comparison of esomeprazole to aerosolized, swallowed fluticasone for eosinophilic esophagitis. *Dig. Dis. Sci.* **55**, 1313–1319 (2010).
23. Blackshaw, L. A. *et al.* Pharmacologic treatments for esophageal disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences* vol. 1325 23–39 (2014).
24. Lucendo, A. J. *et al.* Efficacy of Budesonide Orodispersible Tablets as Induction Therapy for Eosinophilic Esophagitis in a Randomized Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology* **157**, 74–86.e15 (2019).
25. Miehlike, S., Lucendo, A. J., Straumann, A., Jan Bredenoord, A. & Attwood, S. Orodispersible budesonide tablets for the treatment of eosinophilic esophagitis: a review of the latest evidence. *Therap. Adv. Gastroenterol.* **13**, 1756284820927282 (2020).
26. Butz, B. K. *et al.* Efficacy, dose reduction, and resistance to high-dose fluticasone in patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* **147**, 324–33.e5 (2014).
27. Dohil, R., Newbury, R., Fox, L., Bastian, J. & Aceves, S. Oral viscous budesonide is effective in children with eosinophilic esophagitis in a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* **139**, 418–429 (2010).
28. Alexander, J. A. *et al.* Swallowed fluticasone improves histologic but not symptomatic response of adults with eosinophilic esophagitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.* **10**, 742–749.e1 (2012).
29. Straumann, A. *et al.* Budesonide is effective in adolescent and adult patients with active eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* **139**, 1526–37, 1537.e1 (2010).
30. Liacouras, C. A. *et al.* Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.* **3**, 1198–1206 (2005).
31. Schaefer, E. T. *et al.* Comparison of oral prednisone and topical fluticasone in the treatment of eosinophilic esophagitis: a randomized trial in children. *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.* **6**, 165–173 (2008).
32. Greuter, T., Hirano, I. & Dellon, E. S. Emerging therapies for eosinophilic esophagitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* **145**, 38–45 (2020).
33. Straumann, A. *et al.* Eosinophilic esophagitis: analysis of food impaction and perforation in 251 adolescent and adult patients. *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.* **6**, 598–600 (2008).
34. Saligram, S. & McGrath, K. The safety of a strict wire-guided dilation protocol for eosinophilic esophagitis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **26**, 699–703 (2014).
35. Schoepfer, A. M. *et al.* Esophageal dilation in eosinophilic esophagitis: effectiveness, safety, and impact on the underlying inflammation. *Am. J. Gastroenterol.* **105**, 1062–1070 (2010).
36. Jung, K. W. *et al.* Occurrence of and risk factors for complications after endoscopic dilation in eosinophilic esophagitis. *Gastrointest. Endosc.* **73**, 15–21 (2011).
37. Moawad, F. J., Cheatham, J. G. & DeZee, K. J. Meta-analysis: the safety and efficacy of dilation in eosinophilic oesophagitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **38**, 713–720 (2013).
38. Schoepfer, A. Treatment of eosinophilic esophagitis by dilation. *Dig. Dis. Sci.* **32**, 130–133 (2014).
39. Dellon, E. S. & Liacouras, C. A. Advances in clinical management of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* **147**, 1238–1254 (2014).
40. Arias, A., González-Cervera, J., Tenias, J. M. & Lucendo, A. J. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* **146**, 1639–1648 (2014).
41. Peterson, K. A. *et al.* Elemental diet induces histologic response in adult eosinophilic esophagitis. *Am. J. Gastroenterol.* **108**, 759–766 (2013).
42. Molina-Infante, J. *et al.* Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: The 2-4-6 study. *J. Allergy Clin. Immunol.* **141**, 1365–1372 (2018).
43. Gonsalves, N. *et al.* Elimination diet effectively treats eosinophilic esophagitis in adults; food reintroduction identifies causative factors. *Gastroenterology* **142**, 1451–1455 (2012).
44. Lucendo, A. 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.* **131**, 797–804 (2013).
45. Molina-Infante, J. & Lucendo, A. J. Letter: dietary therapy in eosinophilic oesophagitis - do not test,




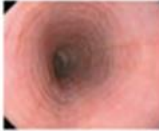
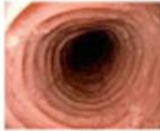



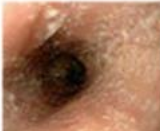

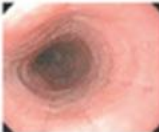
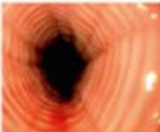
just eliminate and reintroduce the most common food triggers. *Alimentary pharmacology & therapeutics* vol. 44 904–905 (2016).

46. Doerfler, B., Bryce, P., Hirano, I. & Gonsalves, N. Practical approach to implementing dietary therapy in adults with eosinophilic esophagitis: the Chicago experience. *Dis. esophagus Off. J. Int. Soc. Dis. Esophagus* **28**, 42–58 (2015).
47. Hirano, I. Therapeutic end points in eosinophilic esophagitis: is elimination of esophageal eosinophils enough? *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* vol. 10 750–752 (2012).
48. Straumann, A. *et al.* Long-term budesonide maintenance treatment is partially effective for patients with eosinophilic esophagitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.* **9**, 400–9.e1 (2011).
49. Dellon, E. S. Diagnosis and management of eosinophilic esophagitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.* **10**, 1066–1078 (2012).
50. Straumann, A. *et al.* Budesonide Orodispersible Tablets Maintain Remission in a Randomized, Placebo-Controlled Trial of Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* **159**, 1672–1685.e5 (2020).
51. Greuter, T. *et al.* Long-Term Treatment of Eosinophilic Esophagitis With Swallowed Topical Corticosteroids: Development and Evaluation of a Therapeutic Concept. *Am. J. Gastroenterol.* **112**, 1527–1535 (2017).
52. Reed, C. C., Fan, C., Koutlas, N. T., Shaheen, N. J. & Dellon, E. S. Food elimination diets are effective for long-term treatment of adults with eosinophilic oesophagitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **46**, 836–844 (2017).

Appendix: EREFS score

EoE Endoscopic ReFERENCE Score (EREFs)

EREFs angives som summen af de fem graderinger. Dvs. et tal mellem 0 og 9

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Edema (loss of vascular markings) <ul style="list-style-type: none"> • Grade 0: Distinct vascularity • Grade 1: Absent or decreased 				
Rings (trachealization) <ul style="list-style-type: none"> • Grade 0: None • Grade 1: Mild (ridges) • Grade 2: Moderate (distinct rings) • Grade 3: Severe (scope will not pass) 				
Exudate (white plaques) <ul style="list-style-type: none"> • Grade 0: None • Grade 1: Mild (\leq 10% surface area) • Grade 2: Severe ($>$ 10% surface area) 				
Furrows (vertical lines) <ul style="list-style-type: none"> • Grade 0: None • Grade 1: Mild • Grade 2: Severe (depth) 				
Stricture <ul style="list-style-type: none"> • Grade 0: Absent • Grade 1: Present 	