

Eosinofil øsofagitis

Forfattere og korrespondance

Anne Lund Krarup (tovholder), Line Tegtmeyer Frandsen, Søren Peter Jørgensen, Stine Dam Henriksen (kirurg), Troels Havelund, Andreas Hallan, Synne Semb, Christian Mortensen, Stine Roug, Mogens Vyberg (patolog), Lisette Rasmussen (klinisk diætist), Malene Lyngesen (klinisk diætist)

Korrespondance

Anne Lund Krarup, forskningsansvarlig
overlæge, Akut- og Traumecenter og
Medicinsk Gastroenterologisk Afdeling,
Aalborg Universitetshospital apslk@rn.dk

Status

Guideline godkendt	30.10.2015
Guideline revideret	Jan. 2025

Indledning

Afgrænsning af emnet

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

Forkortelser

EoE: Eosinofil øsofagitis; PPI: Protonpumpehæmmer; GERD: Gastroøsofageal refluks sygdom; Eos/hpf: Antal eosinofile granulocytter i ét high power field (lysmikroskopi); EREFS; Endoscopic reference score, IgE; Immunoglobulin E, SIP; Sphingosine-1-phosphate, TNF; Tumor necrosis factor, SFED: Six-food elimination diet TFED; Two-food elimination diet, FBO; Food bolus obstruction.

Quick Guide: Hvem skal undersøges for EoE?

Patienter med:

- 1) Dysfagi (intermitterende eller konstant)
- 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 Quick guide 1 og 2.

Hvordan behandles EoE?

Se Quick guide 4, 5 og 6 for behandlingsvejledning.

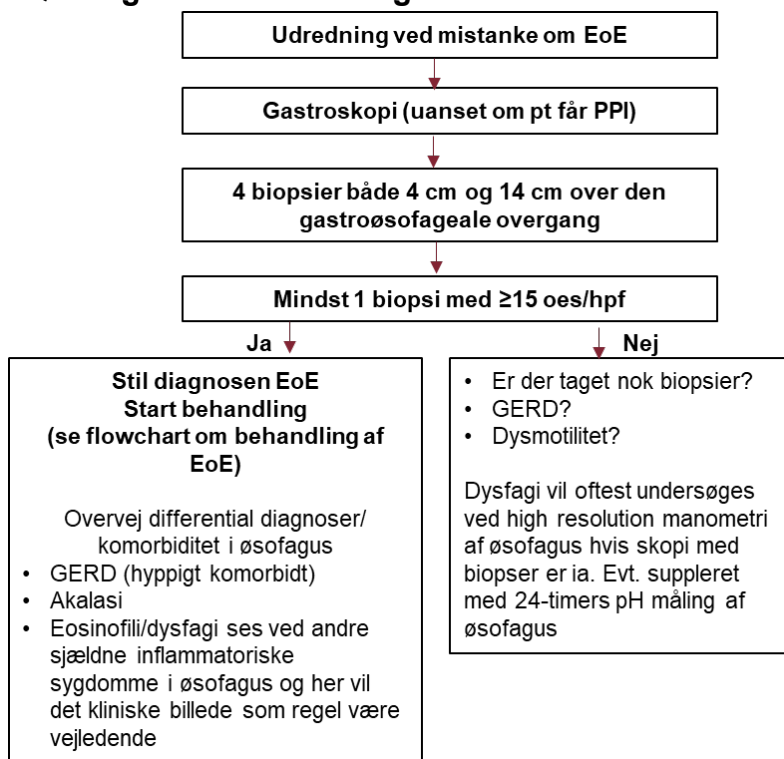
Behandlingsmålet er både en markant reduktion af de kliniske symptomer og af inflammationen med eosinofile granulocytter. Komplet resolution af både symptomer og histologi er det ideelle behandlingsmål, men dette kan være svært at opnå.

Da behandlingseffekt på symptomer ofte ikke afspejler det histologiske respons, er det en klar anbefaling at rebiopere efter både hver ny behandlingsmodalitet og efter hver dosisændring.

Diætbehandling giver generelt histologisk remission hos ca. 50% af voksne, med varians afhængig af grad af fødevarergruppe-elimination, hvor "Six-Food Elimination Diet" (SFED) har vist sig mest effektiv. I praksis kan

SFED være udfordrende at gennemføre og med negativ indflydelse på livskvaliteten. Diætbehandling anbefales derfor ikke generelt som førstevalgsbehandling.

Quick guide 1: Udredning af EoE

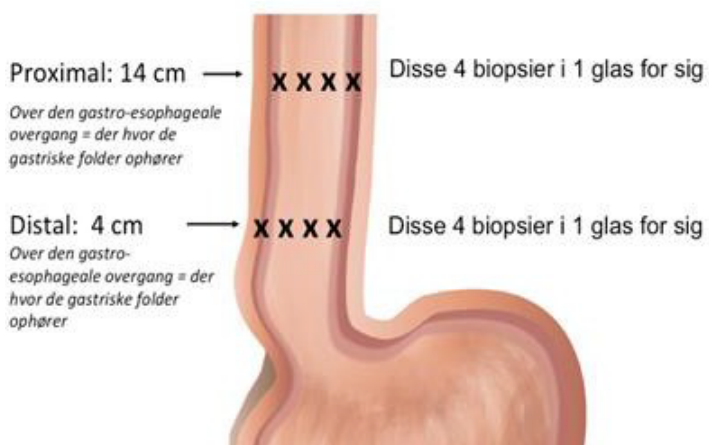


Quick guide 2: Biopsivejledning

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

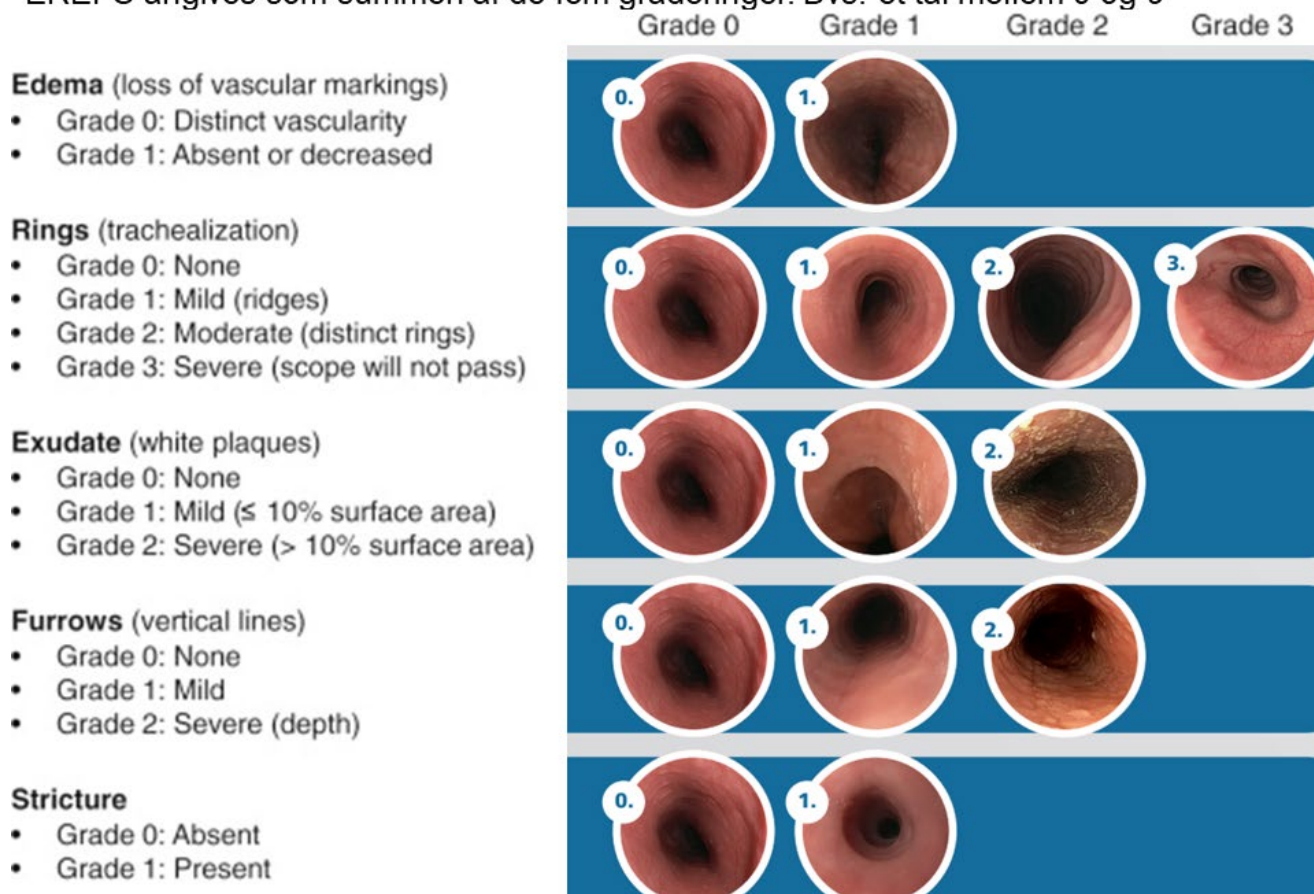
HUSK 4 – 14 – 4

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



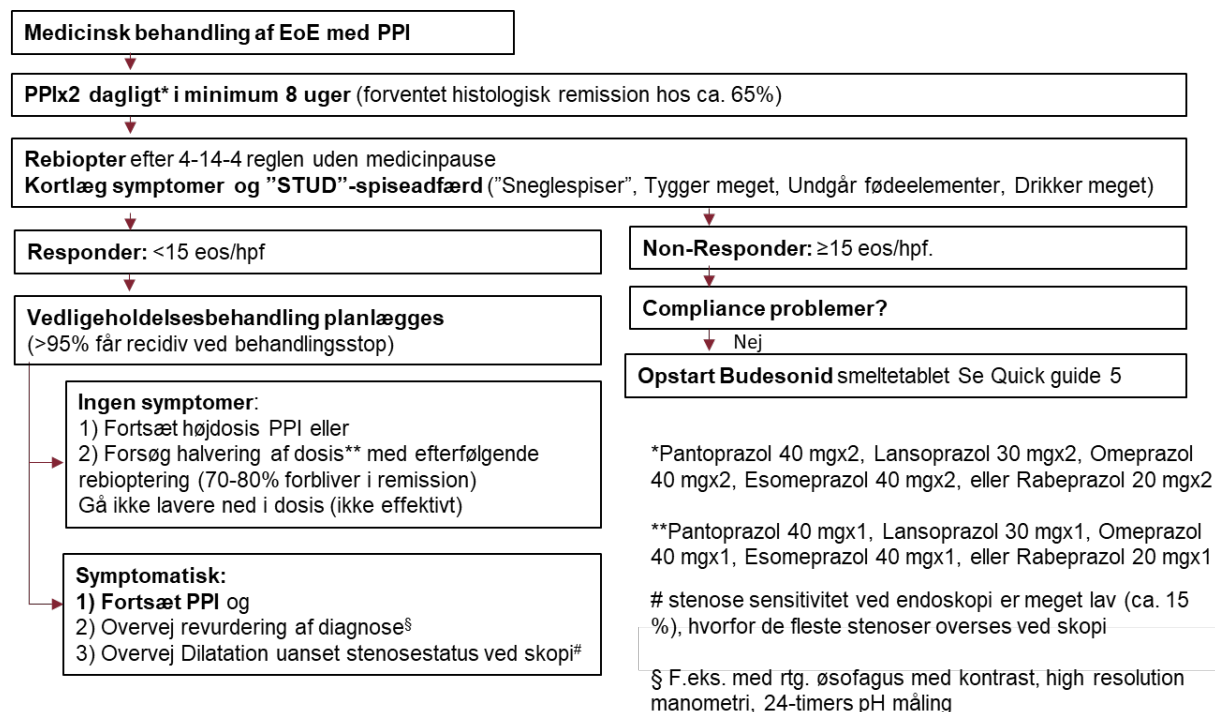
Quick guide 3: Skopibeskrivelse med EREFS score

EoE **Endoscopic ReFeRence Score (EREFS)** scores ud fra det sygeste sted set. EREFS angives som summen af de fem graderinger. Dvs. et tal mellem 0 og 9

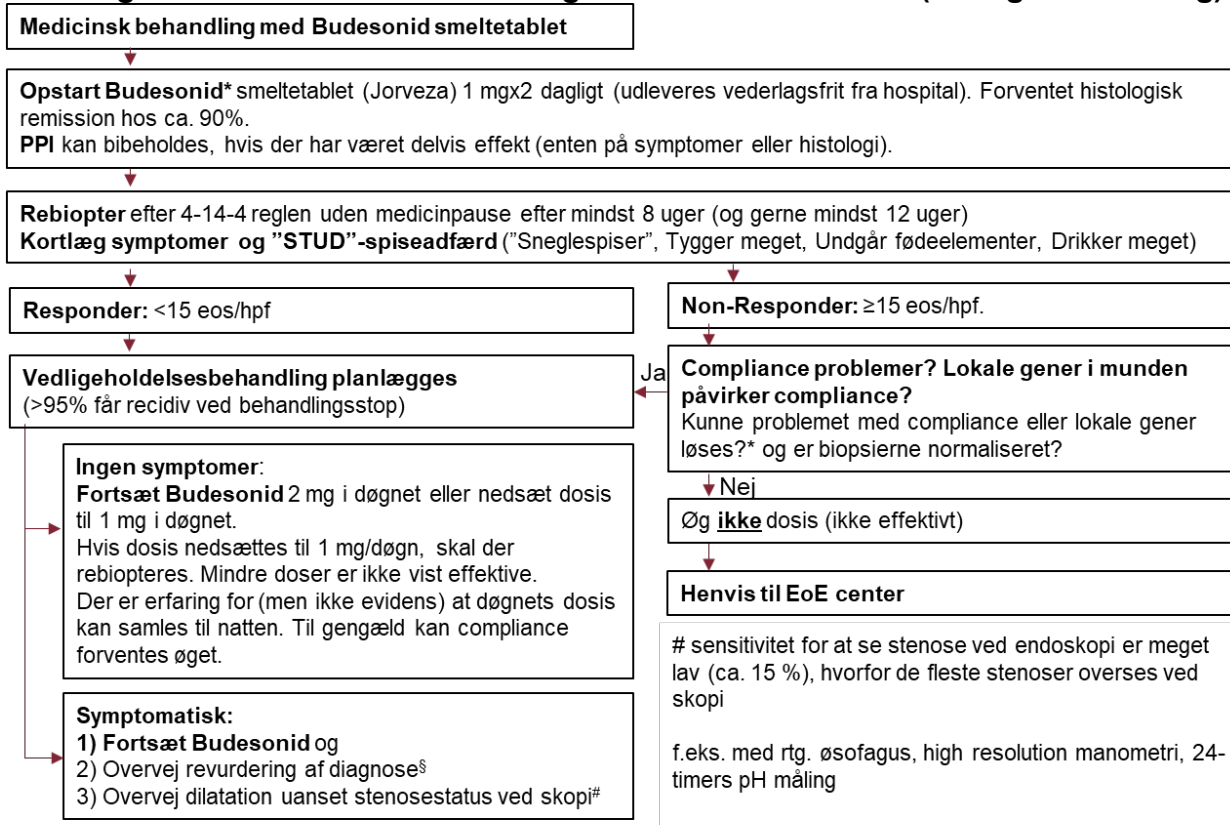


Billeder venligst udlånt af Aldona Blanka Dlugosz, Karolinska Institute, Stockholm, Sverige

Quick guide 4: Medicinsk behandling af EoE – PPI (1. valgs behandling)



Quick guide 5: Medicinsk behandling af EoE – Lokal steroid (2. valgs behandling)

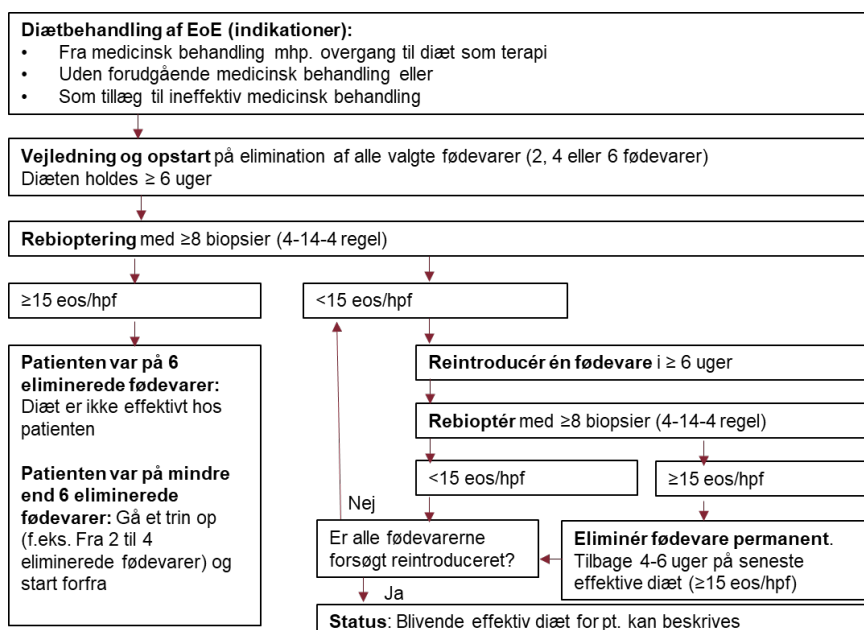


* Ved lokale gener i munden er der erfaring for (men ikke evidens) at patienter ofte kan afhjælpes ved en eller flere af følgende:

- 1) Samle dosis til natten (1 dosering/døgn) og/eller
- 2) Opløs tablet/ter i få dråber vand og rør op i en skefuld honning/syltetøj som spises langsomt.
- 3) Pod for svamp (mange har det ikke)
- 4) Skift til Flixotide og monitorer tæt for fejl ved indtag

Lokale gener i munden kan være smagsforstyrrelser, svien/brænden, følelse af fortykket spyt hele døgnet, kvalme, aphter

Quick guide 6: Diætetisk behandling med empirisk elimination



Indledning

Eosinofil øsofagitis (EoE) er en kronisk immun-/antigenmedieret sygdom begrænset til øsofagus og karakteriseret ved øsofagusdysfunktion og eosinofil granulocyt-penetration i øsofagus slimhindens pladeepitel¹. K20.9D har siden 2014 været en selvstændig diagnosekode for EoE. Incidensen af EoE er i Danmark på 20 år steget fra 0,13/100.000 i 1997 til 15/100.000 i 2018³². En stor del af incidensstigningen må tilskrives stigende opmærksomhed hos klinikere og patologer. Der er formentlig et meget stort mørketal, da incidensen i Region Nordjylland tidobledes på et år fra 2011-2012 efter en indsats for opsporing på skopiafdelingerne⁴. Samtidig var incidensen i tre ud af fem regioner i 2018 50% højere end de to sidste regioner, der burde være sammenlignelige. EoE er formentlig fortsat underdiagnosticeret, da øsofagus ofte vurderes normal ved gastroskopi og endoskopøren af og til formentlig stadig vælger ikke at bioptere, hvorved diagnosen ikke stilles.

EoE er en kronisk tilstand, som recidiverer ved seponering af medicinsk eller diætetisk behandling og efter dilatation⁵. Behandlingen er derfor vedvarende. EoE er godartet og medfører ikke øget risiko for øsofagus cancer, eosinofil leukæmi, hypereosinofilt syndrom eller eosinofil gastroenteritis⁶. Mange patienter udvikler komplikationer f.eks. i form af fastsiddende fødebolus (>30 %) ⁵. Lang varighed af ubehandlet EoE er associeret med udvikling af fibrostenoser i øsofagus⁷. Arveligheden ved EoE ses. Risikoen for at en anden søskende får EoE er 41% ved enæggede tvillinger, 22% ved tveæggede tvillinger, men kun 2,4% ved anden søskenderelation³.

Definition

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 er ikke længere en selvstændig sygdom, men en subgruppe af EoE, som har behandlingseffekt af PPI^{5,8}. EoE og GERD er to forskellige sygdomme i spiserøret, men er til stede samtidig hos mindst 1/3 af EoE patienter, og sygdommene vekselvirker formentlig med hinanden⁸.

Litteratursøgningsmetode

Litteratursøgning i MEDLINE og Cochrane Library afsluttet i december 2024. "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 og recommendationsgrad for kliniske rekommandationer

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

Rekommandationer	Evidensniveau	Anbefaling
1. Diagnostik af EoE		
Patienter med dysfagi, fastsiddende fødebolus eller anden øsofagusdysfunktion (herunder ændret spisemønster) bør udredes med øsofagusbioptering	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 den gastroøsofageale overgang. 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- og behandlingsrespons	3b	B
EoE er en kronisk sygdom, der kan være transmural og udvikle sig progressivt fibrotisk	3b	B
2. Behandling af EoE		
Højdosis PPI-behandling, lokalbehandling med steroid eller eliminationsdiæt kan alle bruges som førstevalgsbehandlinger	1b	A
Højdosis PPI er førstevalg ved medicinsk behandling pga. nuværende tilskudsregler og real-life histologisk effectiveness hos ca. 2/3.	1b	A
Budesonid smeltetablet er andet valg ved medicinsk behandling og real-life histologisk effectiveness er ca. 90 %	1b	A
Biologisk behandling med dupilumab er effektivt til behandling af EoE med en histologisk remission hos over 60 %	1b	A
SFED er den mest effektive diæt og real-life effectiveness er ca. 50 %	1b	A
Step-up eliminationsdiæt startende på 2 eliminerede fødevarer og stigende til max SFED er bedre tolereret og kræver færre skopier, men giver længere tid fra opstart til endelig diæt er fundet.	2b	B
Vejledning i eliminationsdiæt kræver en dedikeret klinisk diætist	2b	?
Allergologisk testning forud for valg af diæt er ikke effektivt	2b	B
Fastsiddende fødebolus bør fjernes med fleksibelt gastroskop	4	C
Ved symptomgivende fibrøs stenose er der indikation for dilatation	4	C
Endoskopi har en meget lav sensitivitet for at diagnosticere stenoser	4	C
Ved symptomer hos en patient i histologisk remission uden erkendt stenose er der indikation for empirisk dilatation af hele øsofagus	4	C
Perforation og blødning er sjældne komplikationer (0,1-0,2 %) ved dilatation. Mere end halvdelen af de dilaterede får forbigående retrosternale synkesmerter efter dilatation	2a	B
Lav compliance medfører en fordoblet risiko for behov for dilatation sammenlignet med høj compliance (15 % versus 8 %)	3	B

3. Behandlingsmål		
Behandlingsmålet er ophør af kliniske symptomer og histologisk remission	5	D
Der anbefales rebioptering efter hver ny behandlingsmodalitet eller ændring af dosis (øgning eller reduktion) da symptomer ikke afspejler histologisk respons hos ¼ af patienter	2	B
4. Manglende sammenhæng mellem symptomer og histologi		
Et histologisk respons (ikke det symptomatiske) prædikerer mindre risiko for komplikationer	2	B
Hos asymptomatiske patienter med inflammation bør behandlingen optimeres indtil histologisk remission er sikret for at reducere risikoen for fibrostenotiske komplikationer	3	B
Hos symptomatiske patienter uden inflammation kan der med empirisk dilatation opnås en vis symptomreduktion hos over halvdelen	4	C
Hos symptomatiske EoE patienter uden inflammation ses hyppigt uspecifikke manometriske forandringer som f.eks. ineffektiv motilitet, som der ikke findes effektiv behandling for.	5	D
5. Den videre behandling og opfølgning af patienter med EoE		
Vedligeholdelsesbehandling for EoE nedsætter risikoen for fibrostenotiske komplikationer	2b	B
Langtidsbehandling med PPI i op til 1 år, med Budesonid smeltetablet i op til tre år og med dupilumab i op til tre år kan holde EoE-patienterne i histologisk remission, hvis de har responderet på den givne behandling	2b	B
Langtidsbehandling med eliminationsdiæt kan holde EoE patienter i remission og medicinfri i op til tre år, hvis diæten følges strikt, men compliance problemer er hyppige	1b	A
Ved histologisk behandlingssvigt på PPI, Budesonid smeltetablet og diæt er biologisk behandling med dupilumab lige nu den eneste effektive intiinflammatoriske behandlingsmulighed	1a	A

Emneopdelt gennemgang

Problemstilling 1 - Hvordan stilles diagnosen EoE?

Diagnosen EoE stilles efter retningslinjer fastlagt af internationale konsensusgrupper, offentliggjort i 2007¹ med opdateringer i 2018^{6,7}. Ifølge disse stilles diagnosen på baggrund af følgende kriterier: 1) symptomer på øsofagusdysfunktion, 2) mindst én biopsi fra øsofagus med øsofaguseosinofili (≥ 15 eos/hpf), og 3) udelukkelse af andre årsager til øsofaguseosinofili.

Udredningsalgoritme

Se flowdiagram med biopsivejledning i denne guidelines Quick guide 1 og 2.

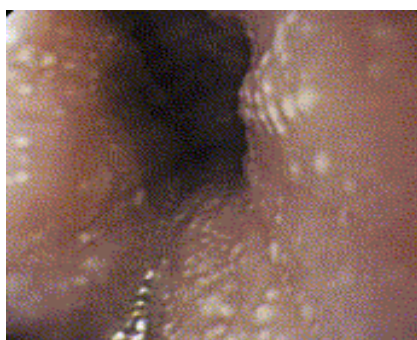
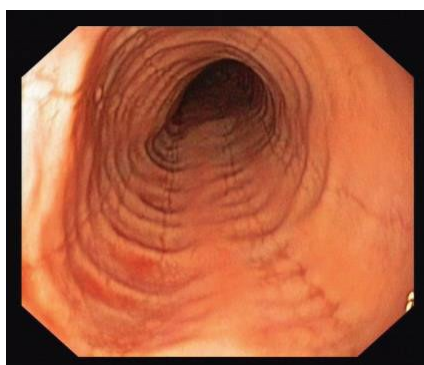
Symptomer

EoE skal mistænkes ved symptomer på øsofagusdysfunktion f.eks. 1) dysfagi, 2) fastsiddende fødebolus 3)

øsofagusmerte (odynofagi) eller 4) ændret spisemønster 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 quick-guide 3^{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 kan opstå ved passage af endoskopet.



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 gastroøsofageale overgang². Ses exudater andet steds kan nogle af biopsierne med fordel tages der.

Patologi

De histomorfologiske forandringer ved EoE omfatter intraepitelial eosinofili (uden anden kendt årsag), spongiose (dilaterede intercellularrum) og basalcellehyperplasi, samt i nogle tilfælde submukøs fibrose. Det diagnostiske kriterium for EoE er ≥ 15 intraepitelliale eosinofile granulocytter i ét high-power-field (typisk ved $\times 40 = 0,3 \text{ mm}^2$) i biopsier taget mindst 4 cm over den gastroesofageale overgang. Antallet betegnes ofte 'peak eosinofil number'. Tallet skal ikke forstås som et gennemsnit over flere biopsier, men hvis bare én biopsi har over 15 eosinofile i et high power field er det nok. Kun kerneholdige eosinofile granulocytter tælles med. Basalcellehyperplasi, hvor basalcellelaget udgør $>20\%$ af den totale epiteltykkelse, ses i $>95\%$ af alle tilfælde af EoE. Mindst 15 eosinofile i et enkelt high power field, har vist sig at have den højeste positive og negative prædiktive værdi¹⁶. Det absolutte antal eosinofile granulocytter i synsfeltet med den højeste koncentration rapporteres. Forekomst af eosinofile mikroabscesser anses for specifikt for EoE, men i øvrigt bidrager ingen af de nævnte forandringer til den diagnostiske sensitivitet eller specificitet. Autopsistudier har vist at sygdommen kan være transmural⁴⁻⁷. 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. Ved behov for dokumentation og kvantitering af reflukskomponent anbefales 24 timers pH- og impedansmåling. High resolution manometri kan være relevant ved differentialdiagnostisk problemstilling. Der er ikke specifik dysmotilitet ved EoE, men øget forekomst af svag og ineffektiv motilitet er relateret til lang sygdomsvarighed^{8,9}. Forklaringen kunne være øget stivhed af øsofagus væggen pga. progredierende fibrosedannelse.

Billeddiagnostik med røntgen af øsofagus eller CT-scanning er ikke relevant. Vurdering af distensibiliteten med øsofageal planimetri (EndoFLIP, Medtronic) er eksperimentel og den klinisk anvendelse er på nuværende tidspunkt ikke fastlagt. Allergologisk udredning er kun relevant, hvis patienten er mistænkt for en af de hyppige allergiske komorbiditeter f.eks. astma, eksem, rhinitis, fødevareallergi eller næsepolypper⁵.

Kliniske rekommandationer 1

- Patienter med dysfagi, fastsiddende fødebolus eller anden øsofagusdysfunktion (herunder ændret spisemønster) bør udredes med øsofagusbioptering (Niveau 2b)
- Diagnosen EoE stilles ud fra en samlet klinisk, endoskopisk og histologisk vurdering (Niveau 5d)
- Karakteristiske makroskopiske fund ses ved endoskopi hos op til 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)
- EoE er en kronisk sygdom, der kan være transmural og udvikle sig progressivt fibrotisk (Niveau 4C)

Problemstilling 2 – Hvordan behandles EoE?

Behandlingsalgoritme

Se quick guide 4-6 med behandlingsvejledning. PPI, lokalsteroid, eliminationsdiæt, biologisk medicin og dilatation er effektive behandlinger af EoE. Dilatation bør suppleres med anden behandling, der bringer histologisk remission. 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 diæt⁵. Til gengæld findes flere store studier af "real-life-effectiveness" på alle præparater på nær biologisk medicin. Dvs. andelen af patienter med effekt i store ublindede kliniske behandlingskohorter.

Med de aktuelle tilskudsregler i Danmark skal PPI behandling afprøves før budesonid smeltetablet kan tilbydes⁸. Selvom PPI og lokalbehandling med steroid begge kan anvendes primært er PPI reelt derfor første valg, fori prisen på budesonid smeltetablet er for høj til brug uden tilskud. Diæt er også en god behandling, men effektiv hos langt færre og associeret med compliance problemer og psykologisk mistrivsel.

Medicinsk behandling

Nedenfor skitseres den gængse behandling for patienter med EoE. Der kan dog med fordel skeles til EoE fænotype i beslutningsprocessen for den enkelte patient. Patienter, hvis fænotype inkluderer ringe og/eller stenose, bør følges tæt så inflammation undgås mest muligt. Der bør skelnes mellem induktions- og langtidsbehandling.

Behandling med protonpumpehæmmer (1. valg medicinsk behandling)

Medikamentel førstelinje behandling er PPI i standarddosering x 2 dagligt i mindst 8 uger. Der anbefales klinisk, endoskopisk og histologisk kontrol efter 8-12 uger. Klinisk effekt opnås hos 60-70% og ca. 50% opnår histologisk remission. Behandlingsresultaterne er fundet i metaanalyser og helt tilsvarende i et dansk regionalt studie¹⁰⁻¹². Dobbelt standarddosering giver den højeste responsrate og ved behandling udover 8-12 uger kan yderligere effekt nogle gange opnås. Negative prædiktive faktorer for effekt er fibrotisk fænotype og oral udbredning.

En del patienter vil samtidig have reflukssygdom på grund af tilstandens hyppighed, og det kan være svært at adskille de to tilstande. Rationalet for at behandle EoE med PPI er - ud over behandling af samtidigt tilstedeværende GERD - en direkte antiinflammatorisk effekt i øsofagusslimhinden¹³. PPI-behandling fremmer også genopbygning af øsofagusslimhindens integritet.

Det anbefales at fastholde PPI hos patienter, der har symptomatisk bedring og tillægge anden behandling ved histologisk svigt. EoE-patienter, der responderer på PPI, har effekt af langtidsbehandling med PPI. Ved pausering af PPI reciderer symptomer, endoskopiske fund og inflammation med eosinofili. Der findes 1 års follow-up data.

Behandling med lokalt virkende steroid (2. valg medicinsk behandling)

Budesonid smeltetablet (Jorveza) er godkendt til behandling af EoE i Danmark, og udleveres vederlagsfrit fra gastroenterologiske og kirurgiske specialafdelinger ved klinisk og histologisk behandlingssvigt på dobbelt standarddosis PPI.

Den europæiske godkendelse af præparatet er baseret på tidligere studier med lokal steroidbehandling samt et mindre (n=88) randomiseret placebo-kontrolleret fase III studie¹⁴. Dette studie viste, at efter 6 ugers behandling med budesonid smeltetablet 1 mg x 2 dagligt var 58% af de aktivt behandlede (n=59) i komplet histologisk og symptomatisk remission sammenlignet med ingen i placebogruppen (n=29). Efter 12 uger var 85% af de aktivt behandlede i histologisk og histologisk remission, og dette er bekræftet i andre studier^{24, 25}. En senere tværsnitsundersøgelse af europæiske EoE-patienter har antydnet at budesonid >2 mg/døgn ikke øger behandlingseffekten mhp. induktion af remission, hvorimod en dosering på 1 mg/døgn viste sig signifikant dårligere til at inducere remission sammenlignet med 2 mg/døgn¹⁵.

Et opfølgende randomiseret placebokontrolleret studie af patienter (n=204) i klinisk-histologisk remission viste at 74% (n=68) behandlet med budesonid smeltetablet 0,5 mg x2 og 75% (n=68) behandlet med budesonid smeltetablet 1 mg x2 var i histologisk og klinisk remission, sammenlignet med 4,4% i placebogruppen (n=68) efter 48 uger. Uafhængigt af budesoniddosis blev der beskrevet tilfælde af symptomatisk og histologisk verificeret orofaryngeal eller øsofageal candidiasis hos 3,6% (n=5/136). De kunne behandles tilfredsstillende med nystatin lokal suspension uden behov for ophør med budesonid. Der blev ikke registreret alvorlige bivirkninger til lokalbehandling med steroid¹⁶. Upublicerede open-label data af den samme kohorte med 96 ugers forlængelse (samlet 3 års follow-up) behandlet med 0,5-1 mg x 2 daglig viste at 78% (n=115/148) var i dyb histologisk remission efter 3 år¹⁷.

I lighed med ovenstående studier har et dansk studie fra Region Nordjylland vist at blandt patienter behandlet med smeltetablet budesonid med varierende behandlingsvarighed, gik (opnåede?) 89% (n=40/45) (i) histologisk remission og 71% (n=32/45) (i) klinisk og histologisk remission ved follow-up¹⁸.

Lokalbehandling med steroid i øsofagus har tidligere været givet som fluticason der via en astmaspray sprøjtes ind i mundhulen og synkes. Behandling med fluticason spray 750 µg x 2 daglig kan fortsat anvendes til EoE-patienter, der ikke tåler eller ønsker behandling med budesonid smeltetablet. 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 og med komplet histologisk remission hos 62% i den aktivt behandlede gruppe mod 0% i placebogruppen. Der var dog 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.

Behandling med systemisk steroid

Generelt har systemisk steroid ikke en plads i behandlingen af EoE. 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 biologisk medicin

Den øgede indsigt i den inflammatoriske proces/kaskade ved EoE (type 2 inflammation) har medført stort potentiale for targeterede biologiske lægemidler.

dupilumab er som det eneste biologiske lægemiddel godkendt til behandling af EoE hos patienter, der har utilstrækkelig effekt af, er intolerante overfor eller som ikke er kandidater til konventionel medicinsk behandling.

dupilumab er et rekombinant monoklonalt antistof der blokerer effekten af IL-4 og IL-13, som har en vigtig rolle i den inflammatoriske proces ved EoE (type 2 inflammation)²¹. dupilumab anvendes allerede ved svær atopisk dermatitis, eosinofil astma og kronisk rhinosinuitis med nasale polypper (andre type 2 inflammationssygdomme) og kan overvejes som behandling tidligt hos denne subgruppe af patienter. I et placebokontrolleret blindet fase 3 studie fandt man, at subkutan administration af dupilumab 300 mg både hver og hver anden uge førte til histologisk remission (<6 eosinofile/HPF) hos 60% af patienter med PPI refraktær sygdom efter 24 ugers behandling (Dellon, NEJM 2022). Der var dog kun signifikant reduktion af dysfagisympomer ved ugentlig dosering. Efter 52 ugers behandling sås vedvarende og/eller yderligere forbedring, hvor i alt 85% af patienterne, som fik ugentlig dosering, opnåede histologisk remission²². I en

subanalyse fandt man, at tidligere brug af lokalt virkende steroid ikke påvirkede effekten af dupilumab²³. Resultaterne synes at kunne reproducere i en klinisk setting²⁴. Behandlingen er sikker, og bivirkninger er først og fremmest lokal reaktion ved indstikstedet og en lille øget risiko for øvre luftvejsinfektioner²⁵. Den histologiske remissionsinducerende effekt er mindre end ved lokalvirkende steroid. dupilumab kan overvejes ved behandlingsrefraktær sygdom, især hvis patienten har en fibrotisk fænotype eller gentagne fastsiddende fødebolus.

Der er en række lægemidler, som har videnskabelig bevågenhed, men som fortsat ikke er godkendte til brug i behandlingen af EoE i klinikken²⁶.

Følgende biologiske præparater afventer fase III studier (Tezepelumab, Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab, Cendakimab, CALY-002, Lirentelimab)

Følgende biologiske præparater har ikke vist effekt: Anti-IgE (Omalizumab), SIP receptor, Anti-TNF (Infliximab).

Behandling med andre medicingrupper

Følgende lægemidler anbefales ikke til behandling af EoE⁷:

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.

Endoskopisk behandling

FBO

Fastsiddende fødebolus (food bolus obstruction; FBO) 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 endoskop i forhold til et fleksibelt endoskop (20% versus 0%)³³. Patienter med fastsiddende fødebolus bør endoskoperes. Den østrigske guideline fra 2024 anbefaler at patienter med fastsiddende fødebolus gastroskoperes indefor 6 timer, da en længerevarende tilstand med fastsiddende fødebolus kan være associeret med øget risiko for øsofagusruptur²⁷. Nyere data er dog modsigende. Et retrospektivt studie fra 2020 sammenligner komplikationsrisikoen ved FBO i forhold til tidspunktet for den akutte gastroskopi (indenfor 12 timer eller efter 12 timer)²⁸. Man fandt ingen forskel i komplikationerne perforation, aspiration, indlæggelsestid eller 30-dages mortalitet.

Dilatation

Den kroniske eosinofile inflammation medfører remodellering og fibrose af de overfladiske lag i væggen³⁴. Konsekvensen er et 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.

Størstedelen af den viden, der aktuelt foreligger på effekten af dilatationsbehandling, er baseret på retrospektive (single) enkelt center studier. En metaanalyse fra 2013 baseret på ni studier med i alt 525 patienter fandt at 75% (95%CI 59%-93%) oplevede symptombedring efter dilatationsbehandling³⁷. De britiske dilatations guidelines²⁹ anbefaler dilatation som "first line" behandling til patienter med akutte symptomer i form af fastsiddende fødebolus og dagligt synkebesvær. Dilatation anbefales desuden til patienter med strikturer/stenoser i øsofagus, som ikke responderer på diæt eller medicinsk behandling. Generelt anbefales dilatationsbehandling i kombination med medicinsk behandling, da dilatationen udelukkende behandler fibrosen, men ikke den underliggende inflammation. Patienter, der ikke også behandles medicinsk, har større risiko for at få symptomtilbagefald og gentagne behov for dilatationsbehandling^{30,31}.

Der er indikation for primær dilatation ved stenoser, som ikke tillader passage af standard gastroskop (9mm-10). Ved skoppassable stenoser afgøres indikationen af det endoskopiske fund, en anamnese med fastsiddende fødebolus og manglende effekt af medicinsk behandling. Man vil ofte afvente at inflammationen er bragt i ro inden dilatation og derpå dilaterer i hele øsofagus' længde, da stenoser kan være svære at se og dermed også deres placering.

Dilatation foretages med endoskopisk placeret ballonkateter, alternativt med dilatatorer over guidewire under røntgengennemlysning³² eller cap påsat endoskopet (BougieCap)³³. Fordelene ved ballondilatation er, at der er mulighed for at inspicere det dilaterede område under proceduren, og at det ofte kan foretages uden røntgengennemlysning. Ballondiameteren vælges efter endoskopifundet og ofte lige over den formodede diameter af stenosen. Såfremt stenosen er meget snæver og ikke skoppassabel, anbefales generelt at den initiale dilationsdiameter maximal er på 10-12 mm. Der anbefales +3 mm i diameter i hver dilationsseance og hvis muligt kun 1 mm ved hver oppustning af ballonen. Dvs. hvis diameteren på stenosen er 9 mm, dilateres til 10, 11 og 12 mm konsekutivt. Det skal dog understreges at der ikke er evidens for at "3 mm reglen" medfører øget effekt og øget sikkerhed. Selvom der mangler evidens, må der generelt anbefales forsigtighed, "start low – go slow". Hvis stenosen giver sig uden mucosælæsion, kan der dilateres yderligere i samme seance^{35,36}. Der tilstræbes en slutdilations diameter på 16 mm^{34,35}. Patienter har ofte behov for gentagne procedure for at opnå den ønskede effekt.

Dilatation af EoE patienter er generelt en høj-risiko procedure. Perforationsrisikoen ved dilatation af EoE stenoser blev i tidligere 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 0,1-0,38%³⁶⁻³⁹. Dette er set i studier, hvor endoskopøren har erfaring med at dilaterer. Perforations risikoen er dermed på samme niveau som hos "ikke-EoE" patienter. Risikofaktorer for perforation er meget snævre stenoser, lokalisation i midterste eller øvre del af øsofagus og måske anvendelse af dilatatorer i forhold til balloner³⁷. Mucosa-læsionerne 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 dilatation³⁹. Mere end halvdelen får forbigående retrosternale synkesmerter efter behandlingen, hvilket er forventeligt og ikke at betragte som en komplikation i sig selv.

En mindre case serie fandt endvidere, at patienter med tidligere perforation ikke havde øget perforations risiko ved efterfølgende dilatationer. Dog skulle der flere dilations-sessioner til (4.0 ± 1.8 versus 2.32 ± 1.0 (95% CI: 0.17, 3.19; $P=0.03$)) for at opnå samme øsofageale slutdiameter i den komplicerede patientgruppe. Hvilket kan være udtryk for behov for en mere forsigtig tilgang til denne patientgruppe⁴⁰

Hos patienter med vedvarende synkebesvær til trods for histologisk remission og ingen synlige strikturer kan dilatation forsøges. Et retrospektivt studie har vist at endoskopi har en lav sensitivitet (25% sensitivitet ved cut-off diameter på <15 mm) for at påvise relative strikturer⁴¹.

Diæt

Eliminationsdiæt

Den diætetiske behandling af EoE har traditionelt set bestået af den såkaldte "Six-Food Elimination Diet" (SFED). Her udelukkes de seks mest kendte allergene fødevarer (alle animalske mælkeprodukter inklusiv laktosefri, hvede (ikke at forveksle med gluten), æg, soja, nødder inkl. peanuts samt fisk og skaldyr) fuldstændig fra kosten i mindst 6 uger. Denne behandling er effektiv, hvor der er vist histologisk respons (≤ 5 eos/hpf) hos 64% og reduktion i synkebesvær hos 94 % af patienterne⁴⁰.

Diætens udelukkelses- og genintroduktionsperiode varierer i forskellige undersøgelser. Der anbefales en udelukkelsesperiode på minimum 6 uger og genintroduktionsperiode (én fødevarergruppe ad gangen) på minimum 4 uger⁴²⁻⁴⁶. Hvis en fødevarergruppe forårsager symptomer i løbet af genintroduktionsperioden eller histologisk opblussen, udelukkes denne fra kosten og patienten starter ny "Wash out" periode på mindst 4 uger, inden næste fødevarergruppe kan genintroduceres⁴³. Hvis patienten tåler fødevarergruppen, fortsættes med at spise denne, samtidig med at øvrige fødevarergrupper afprøves. Rebiotypering for hvert trin er nødvendigt (se quickguide). Når patienten har været igennem hele genintroduktionen og har identificeret evt. symptomgivende fødevarergruppe(r), anbefales det at disse fødevarer fremover udelukkes fra kosten⁴⁴.

SFED er omfattende og vejledningen bør varetages af en erfaren klinisk diætist, gerne med særlige kompetencer indenfor det gastroenterologiske område. For patienten kan diæten være voldsomt

indgribende i dagligdagen og den kræver høj grad af compliance.

Ved den første samtale med diætist introduceres patienten til diæten. Patienten skal have en forståelse for og vejledes i sammensætningen af kosten i udelukkelsesperioden. Patienten skal vejledes grundigt i at læse varedeklarationer, og patientens selverfærede fødevaregruppe-intolerance(r), ressourcer og kostpræferencer skal afdækkes. Der anbefales en opfølgende samtale med diætist, 2-3 uger efter start på diæten. Her vurderes compliance, evt. ernæringsmæssige mangler og symptomer. Herefter anbefales samtale med diætist forud for introduktion af hver ny fødevaregruppe.

Kosten skal sammensættes så de officielle anbefalinger for makro- og mikronæringsstoffer opfyldes. Særligt i udelukkelsesperioden, hvor der er stor sandsynlighed for at kosten bliver ensidig, men også når det er afklaret hvilke fødevarer der evt. fremover bør udelukkes fra kosten.

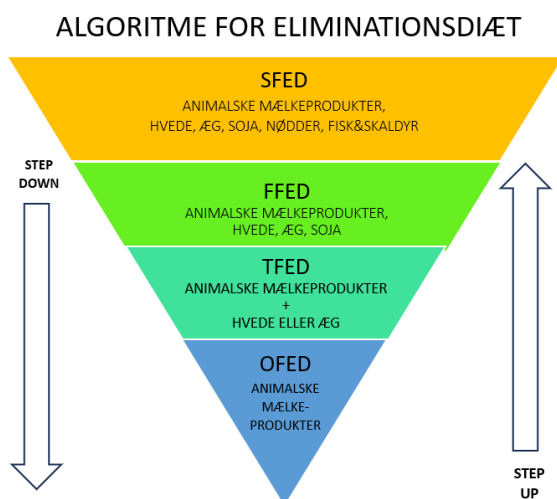
Der anbefales dagligt multivitamintilskud, samt tilskud med kalk og D-vitamin. Desuden skal patienten vejledes i "ikke marine" kilder til alfa-linolensyre, f.eks. rapsolie, hørfrø og chiafrø.

Som beskrevet er SFED omfattende, og derfor er mindre invasive diæter undersøgt. Herunder Four-Food Elimination diet (FFED) hvor mælkeprodukter, hvede, æg og bælgrugter udelukkes fra kosten. Her blev det vist at 50-80 % af patienter med EoE kun havde ét symptomudløsende fødeemne, som oftest var enten mælk eller hvede⁴⁵.

Senere er effekten af "Two-Food Elimination Diet" (TFED), hvor mælk og enten hvede eller æg udelukkes, blevet undersøgt⁴². Hvis patienterne ikke oplevede effekt af TFED "eskalerede" de til FFED og igen yderligere til SFED, ved manglende effekt af FFED. Der blev fundet højst histologisk responsrate ved SFED på 79 %, hvor responsrate ved FFED var 60 % og TFED var 43 %⁴⁷.

I British Society of Gastroenterology og British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition's fælles konsensusguideline, anbefales det at diæten startes med at udelukke så få fødevaregrupper som muligt og der herefter "eskaleres" der til næste trin ved manglende effekt - en "Step-up" algoritme (se figur "Algoritme for diætetisk behandling af EoE" nedenfor). Rationalet for denne tilgang er at SFED er svær at implementere og overholde. Desuden har "Step-up" tilgangen reduceret behovet for endoskopiske undersøgelser med 20%⁴².

Med denne algoritme er det dog vigtigt at være opmærksom på, at patienten har udsigt til en forlænget eliminationsperiode, og en deraf udfordret compliance ved at skulle udelukke yderligere fødevaregrupper, hvis f.eks. One-food eliminations diæt eller TFED ikke har haft forventet effekt.



Algoritme for diætetisk behandling af EoE. Ved voksne starter "step-up" med to fødevarer, mens der startes med mælk hos børn.

Ved "Step-up" tilgangen anbefales stadig udelukkelsesperiode på minimum 6 uger og gen-

introduktionsperiode med én fødevarergruppe ad gangen, på minimum 4 uger. Samt ny "Wash out" periode på mindst 4 uger, hvis en fødevarergruppe er symptomgivende.

Kontrolgastroskopi med biopsier skal udføres, når patientens eliminationskost er afklaret for at sikre, at der også er histologisk effekt.

Flere diætetiske behandlingsmuligheder er blevet undersøgt gennem tiden. F.eks. viste elementarkost med et aminosyrebaseret produkt, høj histologisk respons på 72 % (≤ 10 eos/hpf), dog med begrænset symptombedring^{41,42}. Elementardiæten er særdeles restriktiv, og giver øget risiko for ernæringsmæssige mangler. Derudover er diæten omkostningstung, dyr og elementarkostens konsistens og smag besværliggør compliance samt kan påvirke livskvaliteten negativt.

Diæt baseret på forudgående allergitest er blevet foreslået som en praktisk tilgang til behandlingen. Der blev dog påvist betydeligt lavere histologiske responsrate (27-35 %) hos voksne patienter der fulgte denne tilgang, end den effekt der er fundet ved SFED^{48,49},

Kliniske rekommandationer 2

- Højdosering PPI-behandling, lokalbehandling med steroid eller eliminationsdiæt kan alle bruges som førstevalgsbehandlinger (Niveau 1b).
- Højdosering PPI er førstevalgs medicinsk behandling pga. nuværende tilskudsregler og real-life histologisk effectiveness hos ca. 2/3 (Niveau 1b).
- Budesonid smeltetablet er andet valgs medicinsk behandling og real-life histologisk effectiveness er ca. 90 % (Niveau 1b).
- Biologisk behandling med dupilumab er effektivt til behandling af EoE med en histologisk remission hos over 60 % (Niveau 1b).
- SFED er den mest effektive diæt og real-life effectiveness er ca. 50 % (Niveau 1b)
- Step-up eliminationsdiæt startende på 2 eliminerede fødevarer og stigende til max SFED er bedre tolereret, kræver færre skopier, men giver længere tid fra opstart til endelig diæt er fundet.
- 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)
- Endoskopi har en meget lav sensitivitet for at diagnosticere stenoser (Niveau 4)
- Ved symptomer hos en patient i histologisk remission uden erkendt stenose er der indikation for empirisk dilatation af hele øsofagus (Niveau 4)
- Perforation og blødning er sjældne komplikationer (0,1-0,2 %) ved dilatation. Mere end halvdelen af de dilaterede får forbigående retrosternale synkesmerter efter dilatation (Niveau 2a)
- Lav compliance medfører en fordoblet risiko for behov for dilatation sammenlignet med høj compliance (15 % versus 8 %, Niveau 3).

Problemstilling 3 – Hvad er behandlingsmålet for EoE?

Det ultimative behandlingsmål er komplet symptomlindring, fuldstændig elimination af eosinofile granulocytter i øsofagus epitel og normalisering af de endoskopiske forandringer⁵⁰. Histologisk remission er i flere studier vist at korrelere med mindre risiko for komplikationer som stenoser og for lille øsofaguskaliber^{12,51-54}. Histologisk respons defineres i nogle studier som et totalt fravær af eosinofile granulocytter i biopsier²⁹, mens andre anvender en reduktion i antallet som mål for behandlingseffekt⁴⁷.

Der er ikke altid en sammenhæng mellem symptomatisk og histologisk respons^{48,49}, hvilket gør det nødvendigt at følge op på behandlingseffekten med gentagen øsofagusbiopsier efter ændringer i behandlingen eller doseringen. Selvom det ultimative behandlingsmål kan være svært at opnå, giver data fra studier med budesonid smeltetabletter anledning til optimisme, idet mere end 90 % af patienterne forventes at opnå histologisk remission⁵⁰. I andre tilfælde kan man måtte nøjes med en markant reduktion af både inflammation og symptomer⁷.

Ved histologisk behandlingssvigt skal compliance og korrekt håndtering af medicinen (PPI og lokalsteroid) først sikres. Hvis medicinen er korrekt håndteret er mulighederne forlængelse af behandlingsvarigheden, skift til diætbehandling eller biologisk behandling.

Kliniske rekommandationer 3

- Behandlingsmålet er ophør af kliniske symptomer og histologisk remission (Niveau 5).
- Der anbefales rebioptering efter hver ny behandlingsmodalitet eller ændring af dosis (øgning eller reduktion) da symptomer ikke afspejler histologisk respons hos ¼ af patienter (Niveau 2)

Problemstilling 4 - Manglende sammenhæng mellem symptomer og histologi

Histologi og symptomer følges ofte ikke ad så patienten enten har 1) symptomer uden inflammation, eller er 2) asymptomatiske med inflammation^{49,55,56}. Dårligere synes overensstemmelsen at være, hvis der er foretaget dilatation⁵⁷. Komplikationerne følger inflammationen, ikke symptomerne¹².

1) Symptomer uden inflammation: Overvej om der er komorbid reflux eller tilkommet fibrøs øsofagusstriktur. I sjældnere tilfælde kan patienten have en af differentialdiagnoserne f.eks. akalasi, ³⁸. Gastroskopi har en lav sensitivitet for detektion af stenose (ca. 15 %). Dilatation, der resulterer i en overfladisk mucosalæsion, er lige nu den mest sensitive metode for stenose detektion. Et lille studie af 14 patienter viste symptomatisk effekt hos 13/14 på empirisk dilatation ^{58,59}. High resolution manometri har en plads, når der ikke er mistanke om stenose. Undersøgelsen kan bl.a. vise om patienten har uspecifikke motilitetsforstyrrelser (hyppigt hos EoE patienter), komorbid akalasi, akalasi uden EoE (lignende symptomer og histologi), eller anden dysfagiudløsende motilitetssygdom (Jackhammer øsofagus, spasmer m.m.). Insufficient peristaltik er et hyppigt fund som tilskrives arvæv i øsofagusvæggen. Hvis der ikke er fundet løsning på symptomerne som beskrevet ovenfor, må det overvejes, om patienten har fået en kronisk følgetilstand med nedsat elasticitet i øsofagusvæggen, hvor der ikke er yderligere behandlingstilbud.

2) Asymptomatiske patienter med inflammation: Grundig anamnese for skjulte symptomer (STUD spiseadfærd). Mange patienter er så tilvænnede, at de kun anser meget svære og langvarige symptomer som værende rigtige symptomer. Nogle patienter er dog reelt asymptomatiske, hvilket også ses ved anden øsofagus patologi som f.eks. svær erosiv refluxsygdom. Den inflammatoriske proces må anses for at være pågående og lige så destruktiv, som hvis patienten havde symptomer, hvorfor det anbefales at behandle patienten indtil histologisk remission.

Kliniske rekommandationer 4

- Et histologisk respons (ikke det symptomatiske) prædikerer mindre risiko for komplikationer (Niveau 2b)
- Hos asymptomatiske patienter med inflammation bør behandlingen optimeres indtil histologisk remission er sikret for at reducere risikoen for fibrostenotiske komplikationer (Niveau 3b)
- Hos symptomatiske patienter uden inflammation kan der med empirisk dilatation opnås en vis symptomreduktion hos over halvdelen (Niveau 4c)
- Ved symptomatiske EoE patienter uden inflammation ses hyppigt uspecifikke manometriske forandringer som f.eks. ineffektiv motilitet, som der ikke findes effektiv behandling for (Niveau 5)

Problemstilling 5 – Den videre behandling og opfølgning af patienter med EoE

Langtidsbehandling

I talrige randomiserede kontrollerede studier ses recidiv hos ca. 95 % af patienterne i placebogrupperne på et år^{60,61}. De længste randomiserede prospektive studier af langtidsbehandling for EoE er af tre års varighed, hvilket patienterne bør informeres om. Den viden vi har om langtids effekt af over tre års behandlingsvarighed stammer primært fra kohortestudier med risiko for bias.

Der er evidens for at kontinuert behandling er at foretrække fremfor kure, da varigheden af inflammation mindskes og dermed risiko for fibrostenotiske komplikationer. På grund af compliance udfordringer kan kurevis behandling dog være en bedre løsning for de patienter, der ellers ikke ønsker behandling. Hos patienter med svær sygdom må det dog tilstræbes at motivere for kontinuert. Behandlingsstop er vist i flere RCT at medføre recidiv hos >95% efter et år.

Langtidsbehandling er også udfordret af reelt tab af effekt over tid både ved medicinsk og diætetisk behandling. For patienter, der responderer på PPI med klinisk og histologisk remission, opretholdes remission kun hos 73% efter et år⁸. Lignende resultater ses for budesonid smeltetablet, diæt og behandling med dupilumab. I den samme kohorte er det vist, at den eneste betydende markør, der karakteriserer patienter der har udviklet

komplikationer, er varigheden af den diagnostiske forsinkelse. Det er også i andre lande vist at øsofagusstrikturer og lange øsofagusstenoser ("narrow caliber esophagus") korrelerer stærkt med symptomvarigheden før behandlingsstart og sandsynligvis også med graden af inflammation⁷.

Opfølgningsregime

Opfølgningen har til formål at reducere risikoen for fibrostenotiske komplikationer og øge andelen af patienter med god livskvalitet. Flere patienter synes at tabe behandlingsrespons over tid, og det er dokumenteret, at kontrolintervaller længere end 24 måneder er forbundet med dårligere behandlingsresultater på alle parametre⁶². Efter patienten har været bragt histologisk i remission og overgår til opfølgningsregime bør der foretages biopsier:

- Efter behandlings- eller dosisændring for at sikre remission.
- Ved relaps af symptomer under behandling.

Ved kompliceret fænotype kan histologisk overvågning overvejes som led i monitorering uagtet symptomer f.eks. hvert andet år⁶³.

Et nyere monitoreringsværktøj "index of severity **og** EoE" (I-SEE) er introduceret fra AGA, gratis tilgængeligt som App og vil måske med tiden blive en del af den kliniske hverdag⁶⁴. I-SEE bruges til at udregne en score for EoE sværhedsgrad på flere kliniske parametre og scores korrelerer med behandlingseffekt. Det er ikke valideret på danske patienter og er indtil videre ikke taget i brug i Danmark.

Der er ikke fundet tegn på alvorlige langtidskomplikationer f.eks. binyrebarkinsufficiens ved budesonid behandling. Patienter, der har været velbehandlede på PPI i flere år, kan overvejes afsluttet til egen læge. Da der er over 40 % som mister PPI responset over tid, kan det anbefales at sikre histologisk remission inden afslutning og at give klare instruktioner om genhenvisning ved symptomrecidiv.

Kliniske rekommandationer 5

- Vedligeholdelsesbehandling for EoE nedsætter risikoen for fibrostenotiske komplikationer (Niveau 2b).
- Langtidsbehandling med PPI i op til 1 år, med Budesonid smeltetablet i op til tre år og med dupilumab i op til tre år kan holde EoE-patienterne i histologisk remission, hvis de har responderet på den givne behandling (Niveau 2b).
- Langtidsbehandling med eliminationsdiæt kan holde EoE patienter i remission og medicinfri i op til tre år, hvis diæten følges strikt, men compliance problemer er hyppige (Niveau 2).
- Ved histologisk behandlingssvigt på PPI, Budesonid smeltetablet og diæt er biologisk behandling med dupilumab lige nu den eneste effektive antiinflammatoriske behandlingsmulighed for EoE (Niveau 1a).

Interessekonflikter

Anne Lund Krarup har været dansk konsulent på oversættelsen af en Jorveza brochure sponseret af Vifor Pharma.

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: Evidence-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. Miehke, 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.* **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).