

Eosinofil oesophagitis

Problemstilling	1
Definition af begreber	1
Få mistanken	2
Stil diagnosen	2
Comorbiditet	2
Komplikationer	3
Behandling	3
Information	3
PPI behandling	3
Lokal steroidbehandling	3
Endoskopisk dilatation	4
Eliminationsdiæt	4
Elementardiæt	4
Systemisk steroid	4
Leucotrienantagonister	4
Referencer	5

Problemstilling

Eosinofil oesophagitis (EoE) blev først beskrevet i 1978 (1993 hos voksne) og endnu er der diskussion om definitionen af sygdommen. Den første definition blev vedtaget i 2007 og efterfølgende rettet til i konsensus rapporten fra 2011. Definitionen er nu: Eosinofili i oesophagusbiopsier (uden anden kendt årsag) og symptomer på øsofageal dysfunktion som for eksempel dysfagi (hos langt de fleste), fastsiddende fødebolus, refluxsymptomer og brystsmerte er kendetegn. Desuden skal tilstanden respondere på steroid eller fjernelse af antigen ved kendt allergi. Måske er dysfagien, som den langt overvejende del af patienterne har, udløst af spasmer i oesophagusmuskulaturen pga. udsættelse for allergener (som allergenudløste astmaanfald), men det er endnu ikke dokumenteret. Relationen til gastro-øsofageal reflux (GORD) er uafklaret, men der ses overlap. Sygdommen er socialt invaliderende (50 % har nedsat livskvalitet) og er kronisk, men forventes ikke at afkorte levetiden. Et svensk prævalensstudie af 1000 tilfældige voksne udtrukket fra CPR registret og efterfølgende skoperet viste eosinofile celler i 5 % og eosinofil oesophagitis hos 0.2 %.

Definition af begreber

1. Der er nu følgende konsensus om kriterierne (Liacouras et al 2011 reference 19):
2. Symptomer på oesophagus dysfunktion f.eks. dysfagi, fastsiddende fødebolus, refluxsymptomer, brystsmerte.
3. Typisk øsofageal histologi med mere end 15 eosinofile granulocytter pr. high powerfield i 2 udsnit eller over 25 i et udsnit (evt. andre fænomener som mikroabscesser mm, men ikke dette er ikke diagnostisk).
4. Ingen anden årsag til eosinofili i biopsien: f.eks. isoleret reflux (kræver behandlings effekt med PPI for at fastslå det), mb Coeliacus, mb Crohn, infektion (eks parasitter), malignitet, achalasi, bindevævssygdom, hypereosinofilisyndrom eller eosinofil gastropati.
5. Ingen histologisk effekt af PPI (mindst 8 uger).

Effekt af steroid behandling eller diæt.



Få mistanken

Klinisk mistanke om eosinofil øsofagit ved:

- Dysfagi, evt. intermitterende og evt. provokeret af fødeemner.
- Behandlingskrævende, fastsiddende fødebolus.

ALLE med dysfagi/fastsiddende fødebolus bør have taget 8 biopsier i oesophagus (15 % har EoE).

- Andre oesophagus symptomer hos pt. samtidig kendt astma, rhinit, eksem eller fødevareallergi.
- Endoskopiske tegn på EoE: hvide ekssudater, multiringe, jernbane spor i oesophagus. (OBS slimhinden er makroskopisk normal hos ca. 60 %).
- Histologi med eosinofili (mere end 15 eosinofile granulocytter pr high power field (hpf) tilfældigt fundet.

Børns symptombillede kan være meget mere uspecifikt! (feeding intolerance, væksthæmning, mavesmerter, opkastninger). Denne instruks vil ikke yderligere behandle EoE hos børn.

Stil diagnosen

De fleste patienter diagnosticeres først efter at have haft symptomer i flere år.

For at stille diagnosen kræves en:

- Anamnese med symptomer som: intermitterende/konstant dysfagi, tidligere fastsiddende fødebolus, typiske refluksymptomer, brystmerter.
- PPI behandling i 8 uger uden resolution af symptomer eller histologi
- Eosinofil granulocyt inflammation fundet ved:
 - Mindst 4 biopsier 3-5 cm over den gastro-oesophageale overgang.
 - Mindst 4 biopsier 10 cm over de første biopsier dvs. 13-15 cm over den gastro-oesophageale overgang.

Færre biopsier giver langt dårligere sensitivitet, da sygdommen histologisk er meget pletvist forekommen.

- Respons på lokalsteroidbehandling eller diæt
- Gerne fotodokumentation hvis der ses klassiske forandringer i oesophagus i form af jernbanespor, hvide ekssudater eller multiringe.
- Udeluk andre årsager til eosinofili i oesophagus f.eks. parasitær infektion, malignitet mm.

Comorbiditet

Gastro-øsofageal refluks og EoE kan optræde samtidigt. Måske kan EoE medføre GORD eller omvendt. Dette er for tiden uafklaret.

Hyppigt er asthma (70 %), rhinit (75 %), eksem (60 %) eller fødevareallergi (15-43 %) allerede tilstede hos patienterne og skal udredes (allergologisk udredning: prik test, lappeprøver, opsporing af fødevare allergi, peak flow måling mm).

Både EoE og refluks sygdom kan i sig selv medføre målbare motilitetsforstyrrelser, der svinder på behandling.



Komplikationer

Behandlingskrævende fastsiddende fødebolus hos op til 50 % af patienterne.

Vulnerabel/sprød slimhinde hos nogle patienter giver risiko for slimhindelæsioner eller perforationer ved endoskopi også uden dilatation. Stenoser.

Behandling

Generelt: evidensen er meget sparsom og bygger mest på studier i pædiatriske populationer. For voksne er der 2 randomiserede studie i små populationer. Lokal steroid, diæt og dilatation giver alle godt respons i ublindede studier.

Information

Langtidsoverlevelsen er som hos normalbefolkningen. Der er ikke øget risiko for kræft. Symptomerne er ofte intermitterende gennem år. Der findes kun få og hyppigst ublindede korttidsbehandlingsstudier, men generelt er der flere gode alternativer i forhold til symptomlindring. Desværre må man forvente opblussen af symptomer så snart behandlingen seponeres, så EoE må anses for at være kronisk. Nogle patienter har sæson variation formodentligt på baggrund af allergi. Komorbiditet af astma, rhinit, eksem og fødevarerallergi er hyppigt.

PPI behandling

Bruges til 1) at udelukke dysfagi og andre symptomer på baggrund af syrerefluks, 2) til at udelukke PPI-responsiv øsofageal eosinofili og 3) til behandling af EoE med comorbiditet i form af GERD.

Der skal gives 8 ugers behandling med en af følgende: Omeprazol 20-40 mg x 1-2/ Pantoloc 20-40mg x 1-2/Lansoprazol 30 mg x 1-2/Esomeprazol 40mg x 1-2.

Flere uafhængige rapporter har vist bedring på symptomer, histologi og endoskopiske fund på PPI behandling alene hos voksne. Denne tilstand kaldes "PPI-responsiv øsofageal eosinofili" og signifikansen kendes ikke (blev defineret for første gang juli 2011).

Giver dette ingen eller ikke tilstrækkelig effekt er det sandsynligt at patienten har EoE og kan behandles med følgende:

Lokal steroidbehandling

(+/- fortsat PPI behandling afhængig af tidligere effekt).

F.eks. inhalations spray Fluticasonpropionat (Flixotide) 500 µg x 2 dagligt i 4-6 uger.

Sprayer direkte ind i munden mens pt. holder vejret og indholdet synkes. Munden skylles med vand (som spytted ud) for at undgå oral candidiasis og patienten må hverken spise eller drikke de næste 3-4 timer.

Alternativt budesonid (1 mg*2) oprørt i viskøs væske drukket efterfulgt af pause fra indtag af føde eller væske i 3 timer.

Der findes 2 randomiserede, dobbeltblindet og placebokontrollerede studier på voksne. Det første inkluderede 36 voksne. 18 patienter fik budesonid (1 mg*2 i 15 dage). 13 patienter havde signifikant symptom bedring og 3 havde endoskopisk mild symptomfri candidiasis. Det andet sammenlignede Esomeprazol (40 mg*1) og Fluticason (440 µg*2 i 8 uger), men deres patienter havde ikke været PPI behandlet først og repræsenterer derfor en blanding af EoE og PPI responsiv øsofageal eosinofili. Her fandtes ingen forskel mellem PPI og fluticason, hvilket ikke er overraskende pga. den valgte population.



Der findes andre små studier uden randomisering på lokal steroid behandling og alle viser god symptomkontrol. Flere studier har vist at symptomerne recidiverer efter seponering af steroidkur f.eks. 3 mdr. efter seponering af Fluticasonpropionat havde 14 ud af 19 tilbagevendende symptomer. Langtidsbehandling er endnu ikke beskrevet.

Et randomiseret, dobbeltblindet og placebokontrolleret studie med 36 børn. 21 fik aktiv behandling med lokalsteroid i 3 mdr. og kun 50 % havde histologisk effekt og 67 % symptomlindring (mod 9 % og 27 % i placebogruppen).

Langtidsstrategien er ikke fastlagt. Flere studier er i gang mhp at afklare på om patienterne skal have kure af måneders varighed eller hellere behandling til symptom resolution efterfulgt af lavdosis vedligehold. Må diskuteres med patienten, da der ingen evidens er.

Endoskopisk dilatation

Kan være en god behandling, men hvis det er muligt bør medicinsk behandling forsøges først. Flere rapporter om perforation er beskrevet og de er uenige om størrelsen af risikoen. Det ser dog ud til at forsigtig dilatation ikke giver nogen høj perforationsrate (0,8 %) (reference 18 giver detaljerede instruktioner + reference 19). Man skal forvente smerter under/efter proceduren hos 75% (!) og indlæggelse til smertebehandling hos ca. 5 %. Som ved anden behandling recidiverer symptomerne ofte efter dilatation, men der kan gå år.

Eliminationsdiæt

Giver remission hos børn med EoE og specifikke fødevarerallergier. Hos voksne kan det forsøges hos motiverede individer med evident allergi, men de fleste ønsker sædvanligvis ikke at leve på sådan en diæt. Til gengæld har mange patienter med EoE fundet ud af at holde sig fra en del fødevarer, der provokerer symptomerne.

Elementardiæt

Guldstandard hos børn for at bestemme om allergi er involveret. har vist gode resultater hos 25 ud af 27 børn i korttidsstudier. Symptomerne forsvinder på 7-10 dage. Endnu ingen studier på voksne, og grundet dårlig compliance anbefales det ikke at forsøge.

Systemisk steroid

Kan være indiceret ved svære symptomer som stort vægttab, svær dysfagi, dehydrering eller strikturer. Man anbefaler 1-2mg/kg/dag dog max. 60mg/døgn. Det vil dog hos langt de fleste være obsolet pga. god respons på lokalsteroid eller dilatation specielt set i forhold til at behandlingen ofte vil blive livslang.

Leucotrienantagonister

Denne behandling rekommanderes ikke. Der findes 1 ublindt studie i 8 patienter, hvor Montelukast (singulair) er givet i dosering 20-40 mg. dagligt. 7 af 8 havde komplet remission og den sidste forbedring af symptomerne. Behandlingsvarigheden var i gennemsnit 14 mdr. og 6 af 8 pt. fik relaps efter seponering. Der var ingen effekt på histologien, men til gengæld få bivirkninger i form af kvalme og myalgi. Kan muligvis anvendes på forsøgsbasis ved problemer med anden behandling.



Referencer

6. **Dubecz A, Mentrikoski M, Peters JH.** Eosinophilic esophagitis with severe GERD. *Am.J.Gastroenterol.* 2009;104(2)527-529.
7. **Molina-Infante J, Ferrando-Lamana L, Mateos-Rodriguez JM, Perez-Gallardo B, Prieto-Bermejo AB.** Overlap of reflux and eosinophilic esophagitis in two patients requiring different therapies: a review of the literature. *World J.Gastroenterol.* 2008;14(9)1463-1466.
8. **Spechler SJ, Genta RM, Souza RF.** Thoughts on the complex relationship between gastroesophageal reflux disease and eosinophilic esophagitis. *Am.J.Gastroenterol.* 2007;102(6)1301-1306.
9. **Straumann A, Spichtin HP, Grize L, Bucher KA, Beglinger C, Simon HU.** Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a follow-up of 30 adult patients for up to 11.5 years. *Gastroenterology* 2003;125(6)1660-1669.
10. **Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, Gupta SK, Justinich C, Putnam PE, Bonis P, Hassall E, Straumann A, Rothenberg ME.** Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2007;133(4)1342-1363.
11. **Foroutan M, Norouzi A, Molaei M, Mirbagheri SA, Irvani S, Sadeghi A, Derakhshan F, Tavassoli S, Besharat S, Zali M.** Eosinophilic Esophagitis in Patients with Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *Dig.Dis.Sci.* 2009.
12. **Gonsalves N, Policarpio-Nicolas M, Zhang Q, Rao MS, Hirano I.** Histopathologic variability and endoscopic correlates in adults with eosinophilic esophagitis. *Gastrointest.Endosc.* 2006;64(3)313-319.
13. **Remedios M, Campbell C, Jones DM, Kerlin P.** Eosinophilic esophagitis in adults: clinical, endoscopic, histologic findings, and response to treatment with fluticasone propionate. *Gastrointest.Endosc.* 2006;63(1)3-12.
14. **Konikoff MR, Noel RJ, Blanchard C, Kirby C, Jameson SC, Buckmeier BK, Akers R, Cohen MB, Collins MH, Assa'ad AH, Aceves SS, Putnam PE, Rothenberg ME.** A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fluticasone propionate for pediatric eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2006;131(5)1381-1391.
15. **Kaplan M, Mutlu EA, Jakate S, Bruninga K, Losurdo J, Losurdo J, Keshavarzian A.** Endoscopy in eosinophilic esophagitis: "feline" esophagus and perforation risk. *Clin.Gastroenterol.Hepatol.* 2003;1(6)433-437.
16. **Morrow JB, Vargo JJ, Goldblum JR, Richter JE.** The ringed esophagus: histological features of GERD. *Am.J.Gastroenterol.* 2001;96(4)984-989.
17. **Liacouras CA, Wenner WJ, Brown K, Ruchelli E.** Primary eosinophilic esophagitis in children: successful treatment with oral corticosteroids. *J.Pediatr.Gastroenterol.Nutr.* 1998;26(4)380-385.
18. **Picus D, Frank PH.** Eosinophilic esophagitis. *AJR Am.J.Roentgenol.* 1981;136(5)1001-1003.
19. **Vitellas KM, Bennett WF, Bova JG, Johnson JC, Greenson JK, Caldwell JH.** Radiographic manifestations of eosinophilic gastroenteritis. *Abdom.Imaging* 1995;20(5)406-413.
20. **Attwood SE, Lewis CJ, Bronder CS, Morris CD, Armstrong GR, Whittam J.** Eosinophilic oesophagitis: a novel treatment using Montelukast. *Gut* 2003;52(2)181-185.



21. **Garrett JK, Jameson SC, Thomson B, Collins MH, Wagoner LE, Freese DK, Beck LA, Boyce JA, Filipovich AH, Villanueva JM, Sutton SA, Assa'ad AH, Rothenberg ME.** Anti-interleukin-5 (mepolizumab) therapy for hypereosinophilic syndromes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004;113(1):115-119.
22. **Kagalwalla AF, Sentongo TA, Ritz S, Hess T, Nelson SP, Emerick KM, Melin-Aldana H, Li BU.** Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006;4(9):1097-1102.
23. **Moawad FJ, Veerappan GR, Wong RK.** Eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci.* 2009;54:1818-1828.
24. **Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA et al.** Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Jul;128(1):3-20.e6; quiz 21-2. Epub 2011 Apr 7.