



Slovenska priporočila za obravnavo odraslih bolnikov z eozinofilnim ezofagitisom

Slovenian recommendation for eosinophilic esophagitis in the adult population

Bojan Tepeš,¹ Gregor Novak,² Jasna Volfand,³ Katja Tepeš,⁴ Milan Stefanovič,³ Borut Štabuc²

Izveček

Eozinofilni ezofagitis (EoE) je kronično, imunsko pogojeno vnetje celotne stene požiralnika, ki povzroča disfagijo in zatikanje hrane pri odraslih bolnikih, probleme pri hranjenju, bolečine v zgornjem delu trebuha in za prsnico, pri otrocih pa tudi bruhanje. Diagnozo postavimo na osnovi histološke analize biptov sluznice požiralnika (najmanj 6 biopsij) in dokazom eozinofilnega vnetja z ≥ 15 eozinofilnih granulocitov na polje velike povečave oz. z dokazom > 60 eozinofilnih granulocitov/ mm^2 in odsotnostjo drugih bolezni, povezanih z eozinofilnim vnetjem požiralnika. Eozinofilni ezofagitis je imunski odgovor Th2 na alergene v hrani pri bolnikih z genetsko predispozicijo. Po oceni je bolezen prisotna pri 1/2.000 prebivalcev. Bolniki imajo pogosto tudi druge alergične bolezni, kot so astma, alergijski rinitis, ekcem, atopični dermatitis.

Nezdravljena bolezen lahko vodi v stenotične spremembe celotne stene požiralnika. V klinični sliki odraslih prevladuje simptom disfagije, impakcija hrane ali bolečine za prsnico. Pri 7–17 % bolnikih z dokazanim EoE je endoskopska slika požiralnika normalna. Pri ostalih bolnikih endoskopija odkrije znak vzdolžne brazde, obroče (trahealizacija požiralnika), belkaste eksudate, edem sluznice in/ali ožji požiralnik oz. strikture požiralnika.

Obstajajo 3 možne oblike zdravljenja: izločitvene diete, zdravljenje z zaviralci protonске črpalke ali lokalno zdravljenje z kortikosteroidi. Uspeh zdravljenja ocenjujemo z endoskopijo in 6 biopsijami požiralnika 3 mesece po uvedbi zdravljenja. Ko bolnik doseže histološko in klinično remisijo, je potrebno trajno nadaljevanje zdravljenja. Pri t. i. vzdrževalnem zdravljenju običajno uporabimo polovične odmerke zdravil, ki so bolniku pomagala do remisije, oziroma izključitveno dieto. Če se ugotovi fibrostenotična oblika bolezni (dolgotrajna nediagnosticirana bolezen brez zdravljenja) je potreben ukrep endoskopske dilatacije požiralnika.

¹ Diagnostični center Rogaška, Rogaška Slatina, Slovenija

² Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

³ Diagnostični center Bled, Bled, Slovenija

⁴ Splošna bolnišnica Celje, Celje, Slovenija

Korespondenca / Correspondence: Bojan Tepeš, e: bojan.tepes@siol.net

Ključne besede: eozinofilni ezofagitis; diagnoza; zdravljenje; zapleti

Key words: eosinophilic esophagitis; diagnosis; treatment; complications

Prispelo / Received: 16. 10. 2022 | **Sprejeto / Accepted:** 22. 5. 2024

Citirajte kot/Cite as: Tepeš B, Novak G, Volfand J, Tepeš K, Stefanovič M, Štabuc B. Slovenske smernice za obravnavo odraslih bolnikov z eozinofilnim ezofagitisom. Zdrav Vestn. 2024;93(7–8):D21–40. DOI: <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3392>



Avtorske pravice (c) 2024 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

Abstract

Eosinophilic esophagitis (EoE) is a chronic immune-mediated inflammation of the entire esophageal wall that causes dysphagia and food impaction in adult patients, feeding problems, upper abdominal and sternal pain with associated vomiting in children. The diagnosis is made on the basis of histological analysis of biopsies of the esophageal mucosa (at least 6 biopsies) and evidence of eosinophilic inflammation with ≥ 15 eosinophilic granulocytes per high-magnification field or with evidence of > 60 eosinophilic granulocytes/mm² and the absence of other diseases associated with eosinophilic inflammation of the esophagus. Eosinophilic esophagitis represents a Th2 immune response to food allergens in genetically predisposed patients. It is estimated that the disease is present in 1/2000 inhabitants. Patients often have associated other allergic diseases such as asthma, allergic rhinitis, eczema, atopic dermatitis.

Untreated disease can lead to stenotic changes of the entire esophageal wall. The clinical picture of adults is dominated by symptoms of dysphagia, food impaction, or retrosternal pain. Between 7%–17% of patients with proven EoE have a normal endoscopic picture of the esophagus. Other patients have signs of longitudinal furrows, rings (trachealization of the esophagus), whitish exudates, mucosal edema and/or a narrowed esophagus or esophageal strictures.

There are three possible forms of treatment: elimination diets, treatment with proton pump inhibitors, or treatment with topical corticosteroids. The success of the treatment is assessed by endoscopy and 6 biopsies of the esophagus 3 months after the initiation of treatment. When the patient achieves histological and clinical remission, it is necessary to continue the treatment permanently. In maintenance treatment, we usually use half doses of drugs used for successful initial treatment or elimination diet. If the fibrostenotic form of the disease occurs (long-term undiagnosed disease without treatment), endoscopic dilatation of the esophagus is necessary.

1 Uvod

Eozinofilni ezofagitis (EoE) je kronično, imunsko pogojeno vnetje celotne stene požiralnika, ki povzroča disfagijo in zatikanje hrane pri odraslih bolnikih, probleme pri hranjenju, bolečine v zgornjem delu trebuha in za prsnico, pri otrocih pa tudi bruhanje. Diagnozo postavimo na osnovi histološke analize bioptov sluznice požiralnika in dokazom eozinofilnega vnetja z ≥ 15 eozinofilnih granulocitov na polje velike povečave oz. z dokazom > 60 eozinofilnih granulocitov/mm² in odsotnostjo drugih bolezni, povezanih z eozinofilnim vnetjem požiralnika (1). Eozinofilni ezofagitis je imunski odgovor Th2 na alergene v hrani pri bolnikih z genetsko predispozicijo. Po oceni je bolezen prisotna pri 1/2.000 prebivalcev (2). Je več kot dvakrat pogostejša pri moških kot pri ženskah in pri belcih kot pri drugih rasah. Bolniki imajo pogosto pridružene druge alergične bolezni, kot so astma, alergijski rinitis, ekcem, atopični dermatitis. Pri neenojajčnih dvojčkih je bolezen prisotna pri obeh v 36 %, pri enojajčnih pa v 58 %, kar je dokaz pomena genetske predispozicije. Bolezen se lahko pojavi kadar koli v otroškem ali v odraslem obdobju, vrh pojavljanja bolezni pa je med 20. in 50. letom (3-5). EoE so v literaturi prvič opisali šele v letih 1993 in 1994 (6,7).

2 Metode dela

Skupina avtorjev je bila izbrana med člani SZGH na podlagi njihovega dosedanjega delovanja na področju obravnave EoE. Pri delu smo uporabili sistem GRADE (*angl.* Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) (8). Pri odločanju o pomembnih vprašanjih, na katere naj bi odgovorila priporočila, smo uporabili sistem PICO (*angl.* Population, Intervention, Comparator, and Outcomes) (9). Avtorji so pregledali najnovejšo literaturo s področja EoE s pomočjo baz podatkov Pubmed in Medline ob upoštevanju priporočil, ki so jih izdala vodilna tuja združenja (1,10,11).

Pogoj za vključitev posamezne trditve v Slovenska priporočila za obravnavo bolnikov z EoE je bilo doseženo soglasje med člani skupine. Samo če je bilo doseženo soglasje glede posameznega priporočila v > 80 %, je bilo priporočilo vključeno v Slovenska priporočila za obravnavo bolnikov z EoE.

Priporočila je potrdil Strokovni svet za interno medicino Slovenskega zdravniškega društva dne 25. 3. 2024 ter Glavni strokovni svet Slovenskega zdravniškega društva dne 9. 4. 2024.

Vrednotenje priporočil prikazujeta **Tabeli 1** in **2**.

Tabela 1: Številčno ocenjevanje ravni dokazov.

1++	zelo kakovostne metaanalize, sistematični pregledi kontroliranih randomiziranih raziskav (KRR), ali same KRR z zelo majhnim tveganjem za pristranost
1+	dobro izpeljane metaanalize, sistematični pregledi KRR ali same KRR z majhnim tveganjem za pristranost
1-	metaanalize, sistematični pregledi KRR ali same KRR z velikim tveganjem za pristranost
2++	zelo kakovostni sistematične pregledi raziskav primerov s kontrolami ali kohortne raziskave, ali same raziskave primerov s kontrolami ali kohortne raziskave z zelo majhnim tveganjem za pristranost
2+	zelo kakovostne raziskave primerov s kontrolami ali kohortne raziskave z majhnim tveganjem za pristranost
2-	raziskave primerov s kontrolami ali kohortne raziskave z velikim tveganjem za pristranost
3	neanalitične raziskave (raziskave primerov ali skupin primerov)
4	mnenja strokovnjakov

3 Definicija bolezni in epidemiološki podatki

- Eozinofilni ezofagitis je bolezen, za katero so značilni simptomi disfagije in/ali zatikanja hrane pri odraslih ter težave s hranjenjem, bolečine v trebuhu in za prsnico, pri otrocih pa tudi bruhanje. Dokaz bolezni je eozinofilno vnetje sluznice požiralnika z ≥ 15 eozinofilcev / polje visoke povečave ali z > 60 eozinofilcev/mm², ob izključitvi drugih vzrokov ezofagealne eozinofilije.**

Raven dokazov: visoka.

Stopnja priporočila: visoka.

Eozinofilni ezofagitis (EoE) je kronično, imunsko pogojeno vnetje celotne stene požiralnika, ki lahko povzroči disfagijo in zatikanje hrane pri odraslih bolnikih; probleme pri hranjenju, bolečine v zgornjem delu trebuha in za prsnico in z bruhanjem pri otrocih. Diagnozo postavimo na osnovi histološke analize bioptov sluznice požiralnika in z dokazom eozinofilnega vnetja z ≥ 15 eozinofilnih granulocitov na polje velike povečave oz. z dokazom > 60 eozinofilnih granulocitov/mm², a z odsotnostjo drugih bolezni, povezanih z eozinofilnim

Tabela 2: Določitev stopnje moči za posamezno stališče v priporočilih.

A	Stališče je podprto z vsaj eno kakovostno KRR ali z naborom dokazov eksperimentalnih študij ali sistematičnih pregledov eksperimentalnih študij z majhno pristranostjo, z doslednimi rezultati in neposredno uporabnostjo za ciljno populacijo (raven dokaza 1++ in 1+).
B	Stališče je podprto s kakovostnimi sistematičnimi pregledi raziskav primerov s kontrolami ali kohortnimi raziskavami ali s samimi raziskavami primerov s kontrolami in kohortnimi raziskavami z zelo majhnim tveganjem za pristranost (raven dokaza 2++).
C	Stališče je podprto s kakovostnimi raziskavami primerov s kontrolami in kohortnimi raziskavami z majhnim tveganjem za pristranost (raven dokaza 2+).
D	Stališče je podprto z dokazi iz primerov oz. skupin primerov ali z mnenjem strokovnjakov (raven dokaza 3 ali 4).

vnetjem požiralnika (1). Te druge bolezni so: gastroezofagealna refluksna bolezen (GERB), eozinofilni gastroenteritis, bolezen vezivnega tkiva, vaskulitis, hipereozinofilni sindrom, Crohnova bolezen, celiakija (5-7,12).

- Prevalenca eozinofilnega ezofagitisa se tako pri odraslih kot otrocih povečuje.**

Raven dokazov: visoka.

Stopnja priporočila: ne gre za priporočilo.

V zadnjih letih ugotavljamo, da EoE ni zelo redka bolezen, ampak da število bolnikov, predvsem v Evropi in Severni Ameriki, narašča od 15 primerov/100.000 prebivalcev pred letom 2007 na 63 primerov/100.000 prebivalcev po letu 2017. Bolezen je 3-krat pogostejša pri moških kot pri ženskah. Bolniki z EoE imajo pogosto pridružene druge atopične bolezni, kot so alergična astma, alergični rinitis, atopični dermatitis in ekcem (4). Metaanaliza ugotavlja incidenco 3,7/100.000/leto (95% IZ 1,7–6,5), višja pa je v odrasli dobi kot pri otrocih. Šlo naj bi za realen porast incidence in prevalence bolezni, ne le za boljše zavedanje o obstoju EoE (13).

3. **EoE je pogostejši pri moških kot pri ženskah in pri belcih kot pri drugih rasah. Tveganje za razvoj EoE je večje, kolikor ima bolezen sorodnik prvega dednega reda. Incidenca pojavnosti bolezn narašča v obdobju pozne adolescence in doseže vrh v 3. in 4. desetletju življenja.**

Raven dokazov: visoka.

Stopnja priporočila: ne gre za priporočilo.

Večina raziskav o EoE se ni izvajala pri belcih, pri katerih ugotavljajo, da je bolezen trikrat pogostejša pri moških kot pri ženskah. Vrh bolezn nastopi v obdobju pozne adolescence in v 3. in 4. desetletju življenja (14). Bolezen je pogostejša v družinah, v katerih so že bolniki z EoE, tveganje za bolezen pa je lahko tudi do 64-krat večje. Pri neenojajčnih dvojčkih je bolezen prisotna pri obeh v 36 %, pri enojajčnih pa v 58 %, kar je dokaz o pomenu genetske predispozicije za nastanek bolezn (15). Način dedovanja je poligeniski brez dominantnega ali recesivnega vzorca prenosa. Geni, ki so povezani z nastankom EoE, kodirajo beljakovine s funkcijo vzdrževanja epitelne pregrade ali sistema imunskega odgovora T-celic pomagalk. Vpliv doslej znanih genov je zmeren (16).

4 Klinična slika

4. **Pri odraslih sta disfagija in zatikanje hrane v požiralniku močno povezana z diagnozo EoE.**

Raven dokazov: srednja.

Stopnja priporočila: ne gre za priporočilo.

V retrospektivni raziskavi 546 bolnikov, ki so bili sprejeti zaradi zatikanja hrane v požiralniku, so pri 46 % oseb, ki so imele že opravljene biopsije požiralnika, ugotovili EoE (17). Med 400 bolniki po endoskopiji zaradi disfagičnih težav je bil EoE dokazan pri 7,3 % bolnikov (18). V novejši prospektivni raziskavi pa je med 100 bolniki z neobstruktivno disfagijo kar 22 % bolnikov imelo EoE (19).

V retrospektivni raziskavi, ki je vključila 353 bolnikov z refluksnimi težavami, je bila diagnoza EoE ugotovljena z biopsijami pri 7,7 % bolnikov (20).

5. **Pri bolnikih z endoskopskimi znaki EoE, a tudi pri bolnikih brez endoskopskih znakov EoE, ki pa imajo simptome disfagije ali zatikanja hrane, je potrebno za izključitev EoE opraviti biopsije.**

Raven dokazov: močna.

Stopnja priporočila: visoka.

7–17 % bolnikov z dokazanim EoE ima normalno endoskopsko sliko požiralnika. Ostali bolniki imajo pri endoskopiji znak vzdolžnih brazd, obročev (trahealizacija požiralnika), belkaste eksudate, edem sluznice in/ali ožji požiralnik oz. strikture požiralnika. V metaanalizi so ugotovili, da je občutljivost teh sprememb za dokaz EoE do 46 %, specifičnost pa do 95 %, pozitivna napovedna vrednost je 51–73 %. Vsaj eno od teh endoskopskih sprememb pa odkrijejo pri 93 % bolnikov (21).

Priporočamo, da se biopsije za diagnozo EoE vzamejo pri prvi endoskopiji pri vseh bolnikih z disfagijo ali zatikanjem hrane, v neodvisnosti od makroskopskega izgleda sluznice.

6. **Endoskopska preiskava z biopsijami sluznice požiralnika pri bolniku s tipičnimi znaki GERB-a, ki se ne odzivajo na zdravljenje z zaviralci protonske črpalke (ZPČ), običajno ni na mestu. Razlog je nizka verjetnost za ugotovitev EoE ob odsotnosti kliničnih znakov za EoE oz. spremljajočih bolezn (disfagija, atopične bolezn).**

Raven dokazov: srednja.

Stopnja priporočila: visoka.

Dve prospektivni raziskavi bolnikov z GERB-om, neodzivnimi na zdravljenje z ZPČ, ugotavljata, da je pri teh bolnikih EoE prisoten v 0,8 % oz. v 4 % (22,23). V drugi retrospektivni raziskavi je bil delež EoE bolnikov le 0,9 % in povezan s simptomom disfagije (RO 12), mladostjo (RO 5) in atopijo (RO 3) (24).

7. **Pri bolnikih z zatikanjem hrane se priporoča odvzem biopsij za dokaz EoE takoj pri prvi endoskopiji.**

Raven dokazov: srednja.

Stopnja priporočila: visoka.

Pri bolnikih z zatikanjem hrane EoE dokažemo pri 46 % bolnikov, čeprav v tej raziskavi biopsij pri prvi endoskopiji niso odvzeli pri 73 % bolnikov (17). Če biopsij niso odvzeli pri endoskopiji zaradi simptoma zatikanja hrane, 79 % bolnikov ni prišlo na kontrolno gastroscopijo, pomemben del bolnikov pa ni imel ugotovljen EoE in ni začel zdravljenja bolezn (25). Odvzem biopsij pri bolniku z impakcijo hrane ni povezan s povečanim tveganjem za perforacijo požiralnika (26). Če biopsije ob

prvi endoskopiji iz katerega koli razloga niso bile odvzete, je potrebno zagotoviti, da bo bolnik prišel na kontrolno gastroskopijo.

8. Vzdrževalno zdravljenje z lokalno delujočimi kortikosteroidi zmanjša možnost za ponovitev zatikanja s hrano.

Raven dokazov: srednja.

Stopnja priporočila: visoka.

Z zgodnjim začetkom zdravljenja bolnikov z EoE izboljšamo kakovost življenja bolnikov in zmanjšamo možnost ponovnega zatikanja s hrano (27,28). Če pri bolniku z zatikanjem hrane in znaki EoE odvzamemo biopsije za diagnosticiranje bolezni, lahko takoj začnemo zdravljenje. Podatki prospektivne raziskave 206 bolnikov kažejo, da v multivariatni analizi le lokalno zdravljenje s kortikosteroidi in zožanje požiralnika vplivata na možnost ponovitve zatikanja s hrano pri teh bolnikih (29).

9. Za natančno diagnozo EoE priporočamo, da bolniki vsaj 3 tedne pred endoskopsko preiskavo in biopsijami sluznice požiralnika prenehajo jemati ZPČ.

Raven dokazov: nizka.

Stopnja priporočila: visoka.

Metaanaliza 33 raziskav je ugotovila, da zdravljenje z ZPČ doseže remisijo bolezni pri 51 % bolnikov (30). Odvzem biopsij za diagnozo EoE pri bolnikih, zdravljenih z ZPČ, lahko zakrije diagnozo EoE pri velikem številu bolnikov. Zato v primerih, ko bolniki jemljejo ZPČ in obstaja sum na EoE, svetujemo ponovno endoskopijo z biopsijami za EoE po začasni prekinitvi zdravljenja z ZPČ v trajanju vsaj 3 tednov.

10. Če pri bolniku obstaja visoka klinična verjetnost za EoE (klinična in endoskopska slika), histološke preiskave bioptov pa niso potrdile diagnoze, svetujemo ponovno endoskopijo in 6 biopsij po protokolu za EoE.

Raven dokazov: nizka.

Stopnja priporočila: visoka.

Ne obstaja veliko raziskav, v katerih bi v primeru kliničnih in endoskopskih znakov, značilnih za EoE in

histologiji brez jasne diagnoze ponovno opravili endoskopijo z biopsijami po protokolu za EoE. Pomembno pa je, da bolniki pred biopsijami požiralnika ne jemljejo ZPČ in prenehajo restriktivno dieto. V retrospektivni raziskavi 59 bolnikov z disfagijo in negativnim izvidom biopsij za EoE so pri 14 ponovili endoskopijo z biopsijami za EoE, ob tem pa pri 5 (36 %) bolnikih potrdili diagnozo EoE (31).

11. Zgodnja postavitev diagnoze in zdravljenje EoE lahko prepreči pozne zaplete bolezni, kot so fibrozne spremembe stene požiralnika in zožitve, ki bi sicer zahtevale dilatacijo.

Raven dokazov: nizka.

Stopnja priporočila: nizka.

Obstaja nekaj retrospektivnih raziskav, ki ugotovljajo, da je delež bolnikov z EoE, ki razvijejo fibrozne spremembe stene požiralnika in/ali zožitve večji, če se bolezen dolgo ne zdravi. V retrospektivni raziskavi, v kateri so spremljali 200 bolnikov, so ugotovili, da če sta od začetka simptomov do prve endoskopije minili 2 leti, so zoženje ugotovili pri 17 % bolnikov. Če pa je odlog do postavitve diagnoze trajal 20 let, so bile zožitve prisotne pri 71 % bolnikov (32).

V nizozemski raziskavi, ki je vključila 721 bolnikov (od tega 112 otrok) so ugotovili podobne rezultate. V primerih, ko je bila zamuda od pojava simptomov do postavitve diagnoze manj kot 2 leti, so bile fibro-stenotične spremembe prisotne pri 19 % bolnikov. Pri daljši zamudi do postavitve diagnoze pa so bile fibrostenotične spremembe prisotne pri kar 52 % bolnikov (33).

12. Bolniki z EoE, ki odgovorijo simptomatsko in histološko na zdravljenje z ZPČ, imajo enako bolezen kot tisti bolniki z EoE, pri katerih odgovora na zdravljenje z ZPČ ni.

Raven dokazov: nizka.

Stopnja priporočila: nizka.

Znano je, da lahko bolniki z EoE, ki nimajo simptomov GERB-a, dobro odgovorijo na zdravljenje z ZPČ (34). Obstaja dovolj podatkov za trditev, da so bolniki z EoE, ki odgovorijo oz. ne odgovorijo na zdravljenje z ZPČ, del iste skupine in se ne razlikujejo glede kliničnih in endoskopskih značilnosti, kakor tudi ne glede na rezultate 24-urne pH-metrije ter histoloških, imunoloških in molekularnih značilnosti (35-38).

Tabela 3: Drugi razlogi ob dokazanem eozinofilnim ezofagitisom (EoE), ki lahko povzročijo eozinofilijo v sluznici požiralnika.

Razlogi
Gastroezofagealna refluksna bolezen (GERB)
Ahalazija
Eozinofilni gastroenteritis
Crohnova bolezen
Okužba (glivična, virusna)
Ezofagitis zaradi jemanja tablet
Hipereozinofilni sindrom
Preobčutljivostna reakcija na zdravila
Bolezen vezivnega tkiva
Bolezen presadka proti gostitelju

Bolniki, ki imajo ≥ 15 eozinofilnih granulocitov na polje velike povečave, imajo EoE. Seveda pa pri posameznem bolniku lahko obstaja več razlogov za eozinofilijo (npr. EoE in GERB; Tabela 3).

Druge bolezni redko povzročijo vnetne spremembe z ≥ 15 eozinofilci na polje velike povečave.

13. EoE in GERB se ne izključujeta in sta lahko prisotna skupaj pri istem bolniku.

Raven dokazov: visoka.

Stopnja priporočila: ni ustrezno.

GERB je najpogostejša diagnoza med boleznimi požiralnika v svetovnem merilu (prevalenca 9.283/100.000 prebivalcev) (39). V metaanalizi raziskav o prevalenci EoE pa je povprečna prevalenca EoE 34,4/100.000 (pri odraslih 42,2/100.000; pri otrocih pa 34/100.000) (4). Tudi če ne bi bilo nikakršne povezave med obema boleznima, bi bil GERB prisoten vsaj pri 10 % bolnikov z EoE.

Obstaja več možnih medsebojnih vplivov med GERB-om in EoE:

- Upočasnjeno praznjenje požiralnika lahko prispeva k patologiji GERB-a zaradi upočasnjenega čiščenja vsebine refluksa. To je možno predvsem pri bolnikih s fibrozo stene požiralnika (40).
- Eozinofilno vnetje požiralnika pri bolnikih z EoE lahko poveča mukozno permeabilnost in olajša di-

fuzijo kisline in pepsina (41).

- Prav tako lahko povečana permeabilnost sluznice bolnikov z GERB-om olajša prodiranje prehranskih alergenov v sluznico in nastanek EoE pri genetski predispoziciji posameznikov (42).

Pri bolnikih s histološko dokazanim EoE ob kliničnih simptomih in endoskopskih znakih za GERB lahko upravičeno sklepamo, da ima bolnik hkrati obe bolezni.

14. Formalni prenos skrbi za bolnike z EoE iz pediatrične oskrbe na raven gastroenterološke oskrbe odraslih lahko prispeva k boljšemu zdravljenju bolnikov.

Raven dokazov: zelo nizka.

Nivo priporočila: ni ustrezno.

Ob prehodu bolnikov z EoE iz otroškega v odraslo obdobje moramo upoštevati sociološke dejavnike in sodelovanje bolnika pri zdravljenju. Pomembno je, da bolnik pozna bolezen in dobro sodeluje pri zdravljenju, kar pa je v tem starostnem obdobju lahko zapleteno. Vse to vodi v slabše nadzorovanje bolezni (43). V Evropi pri zdravljenju pediatričnih bolnikov z EoE v primerjavi z odraslimi bolniki pogosteje uporabljamo eliminacijsko dieto (48 % vs. 14 %) (44).

5 Preiskave

15. Vsaj 6 biopsij iz različnih segmentov požiralnika je potrebno odvzeti za postavitve diagnoze EoE in tudi ob spremljanju uspeha zdravljenja.

Raven dokazov: srednja.

Stopnja priporočila: visoka.

Endoskopska slika EoE narekuje postavitve diagnoze, vendar so lahko nekatere spremembe (zožitve) prisotne tudi pri drugih boleznih (zaužitje kavstičnih snovi, obsevanje) ali jih lahko zamenjamo z drugimi boleznimi (npr. ezofagitis zaradi candidide). 7–17 % bolnikov z dokazanim EoE ima normalno endoskopsko sliko požiralnika (21). Za diagnozo EoE je nujna histopatološka potrditev. Ker je razporeditev vnetja lahko razporejena krpasto, je potrebnih več biopsij za potrditev diagnoze (45). Z odvzemom 6 biopsij z različne višine požiralnika je verjetnost za pravilno postavitve diagnoze EoE 97–100 % (46,47). Svetuje se odvzeti biopte iz opaznih sprememb, tipičnih za EoE, kakor tudi iz navidez normalne sluznice.

16. Pri endoskopski oceni bolezni uporabljamo točkovni sistem EREFS.

Raven dokazov: srednja.

Stopnja priporočila: srednja.

Točkovačnik EREFS uporablja stopenjsko oceno tipičnih endoskopskih sprememb pri EoE:

Edema (edem): 0 - normalna palisadna struktura žilja; 1 - delno zbrisana struktura žilja; 2 - popolnoma zabrisana struktura žilja.

Rings (obroči, trahealizacija sluznice): 0 - normalna sluznica; 1 - nakazani obroči; 2 - jasno vidni obroči, 3 - močni obroči, ki tako zožujejo svetlino, da prehod z endoskopom ni možen

Eksudate (eksudati) - belkasti eozinofilni abscesi: 0 - niso prisotni; 1 - eksudati prekrijejo do 10 % sluznice; 2 - eksudati prekrijejo > 10 % sluznice

Furrows (vzdolžne brazde): 0 - niso prisotne; 1 - vzdolžne brazde prisotne; 2 - globoke vzdolžne brazde

Strictures (strikture): 0 - niso prisotne; 1 - prisotne.

Stopnja po EREFS lestvici je tako lahko od 0 do največ 10 točk (48). V prospektivni raziskavi so potrdili dobro skladnost pri uporabi točkovnika tako med splošnimi kot tudi med akademsko delujočimi gastroenterologi (49). V drugi raziskavi pa je bilo ujemanje med endoskopisti pri uporabi tega točkovnika zmerno (50). Potrebne so nove prospektivne raziskave za dokončno oceno vrednosti točkovnika EREFS.

17. Gostota eozinofilcev se izrazi kot število eozinofilcev na 0,3 mm², kar je enako običajnemu polju velike povečave. Meja za diagnozo naj bo ≥ 15 eozinofilcev na 0,3 mm² v katerem koli vzorcu.

Raven dokazov: srednja.

Stopnja priporočila: visoka.

Dogovorjena meja 15 eo/0,3 mm² v katerem koli vzorcu pomaga pri ločevanju EoE od drugih vnetnih bolezni požiralnika, predvsem GERB-a. GERB in EoE sta lahko prisotna hkrati in se ne izključujeta. Meja 15 eo/0,3mm² ima občutljivost 100 % in specifičnost 96 % (47).

18. Sluznično eozinofilijo spremljajo še druge spremembe, značilne za eozinofilni ezofagitis, kot so: prisotnost hiperplazije bazalnih celic, edem (spon-

gioza), eozinofilni mikro abscesi, plastenje eozinofilcev, degranulacija in podepitelna skleroza.

Raven dokazov: srednja.

Stopnja priporočila: visoka.

Pri EoE je lahko prisotna izrazita spremenljivost gostote eozinofilcev, in sicer tako med bolniki kot tudi pri istem bolniku v različnem času. Diagnozo EoE zato lahko podpira še prisotnost drugih histoloških značilnosti, ki naj se vključijo v histološki izvid, kot so hiperplazija bazalnih celic, edem (spongioza), eozinofilni mikro abscesi, plastenje eozinofilcev, degranulacija in podepitelna skleroza (34,51).

19. Pri zdravljenem eozinofilnem ezofagitisu se histološki odgovor ocenjuje glede na gostoto eozinofilcev. Histološka remisija se opredeljuje kot maksimalno število eozinofilcev < 15 eo/0,3mm².

Raven dokazov: nizka.

Stopnja priporočila: visoka.

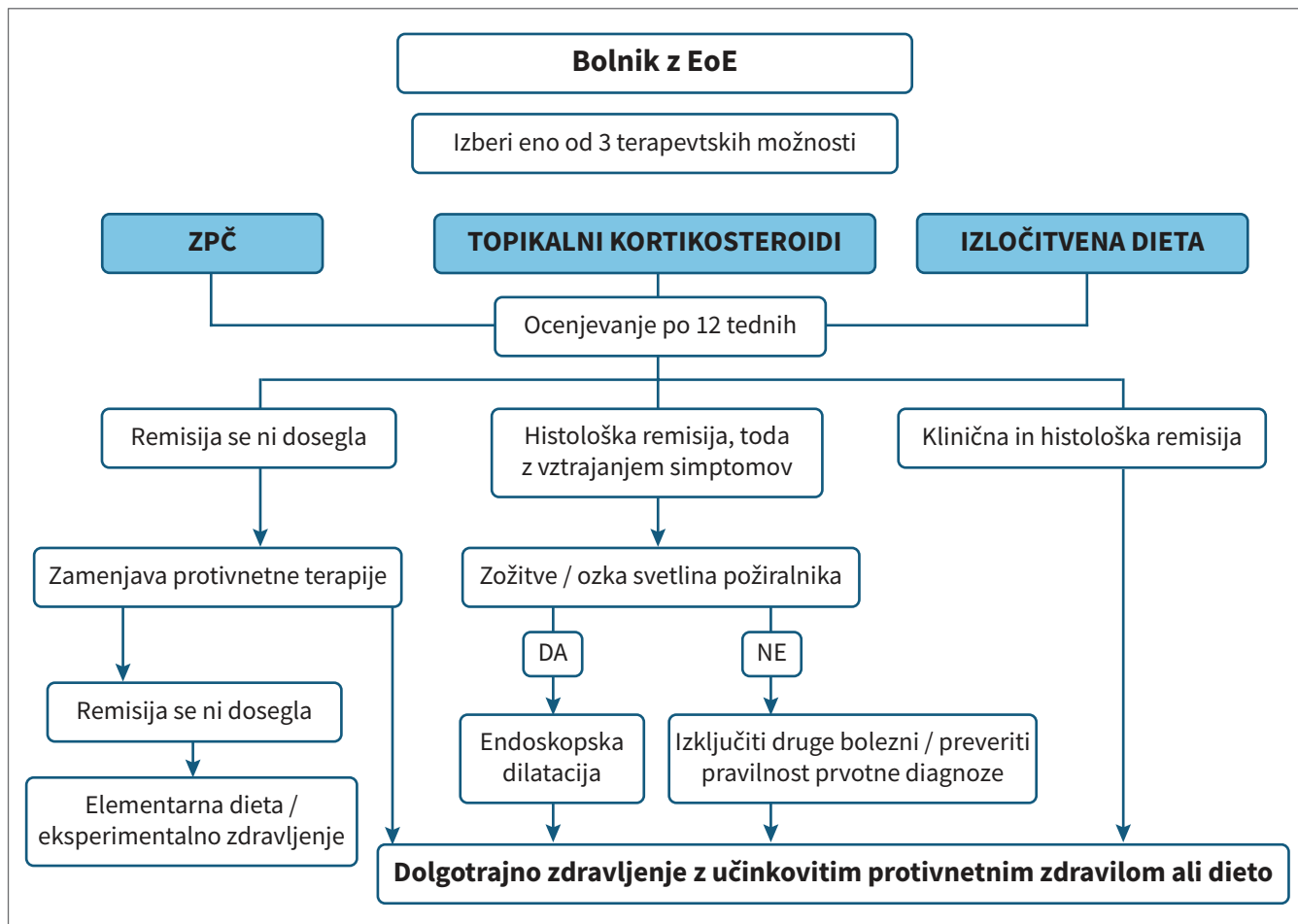
Za obravnavo bolnika je smiselno zagotoviti objektivno oceno uspešnosti zdravljenja, prav tako pa je to potrebno za primerjavo različnih terapevtskih pristopov. Število eozinofilcev se lahko s časom in z mestom biopsije spreminja. Zaenkrat zato ni čvrstega soglasja o merilih za opredelitev histološke remisije. Trenutno velja dogovor, da pri vrednosti pod 15 eo/0,3mm² gre za histološko remisijo, pri vrednosti pod 5 eo/0,3 mm² pa je remisija popolna (52,53).

20. Če pri bolnikih s histološko remisijo še vztraja disfagija, nimajo pa fibrostenoze pri endoskopiji, je treba razmišljati o nadaljnjih fizioloških preiskavah.

Raven dokazov: nizka.

Stopnja priporočila: visoka.

EoE lahko sproži raznolike spremembe v motiliteti požiralnika, zaradi katerih simptomi vztrajajo kljub dokazani histološki remisiji (54-56). V primeru vztrajanja simptomov so zato smiselne nadaljnje fiziološke preiskave (pH-metrija, visokoločljivostna manometrija), po potrebi pa tudi rentgensko slikanje požiralnika s kontrastom.



Slika 1: Algoritem zdravljenja bolnikov z eozinofilnim ezofagitisom (EoE).

EoE – eozinofilni ezofagitis; ZPČ – zaviralci protonske črpalke.

6 Zdravljenje

21. Po uvedbi farmakološkega ali dietnega zdravljenja je potrebno učinkovitost preveriti endoskopsko in histološko, saj simptomi vedno ne koreliirajo s histološko aktivnostjo vnetja. Kontrolna endoskopija z biopsijami se izvede po 12 tednih, medtem pa se bolnik zdravi (Slika 1).

Raven dokazov: nizka.

Stopnja priporočila: visoka.

Cilj zdravljenja EoE je dolgoročna klinična in histološka remisija. Številne študije kažejo, da je naravni potek ezofagealne eozinofilije napredovanje iz vnetnega v fibrostenotični fenotip (32,33,57-60). Zato je pomembno, da umiritev eozinofilnega vnetja potrdimo histološko.

Klinično remisijo lahko opredelimo z validiranimi

vprašalniki (*angl.* Dysphagia Symptoms Questionnaire, DSQ; ali *angl.* Eosinophilic Esophagitis Activity Index, EEsAI), ki pa se zaenkrat uporabljajo bolj v randomiziranih kliničnih raziskavah. Vprašalniki pa so za rutinsko klinično delo zamudni, v našem okolju pa tudi niso validirani (12,61).

Številne raziskave, celo večja metaanaliza 1.202 bolnikov, pa pokažejo, da skoraj 41 % bolnikov poroča o izboljšanju težav kljub odsotnosti histološke potrditve izboljšanja (62).

Zaenkrat tako ostaja edino zanesljivo merilo za odgovor histološka ocena, ki naj bi se izvedla z biopsijami po 12 tednih zdravljenja, sicer z jasno obliko zdravljenja.

Pripomba: vse 3 metode zdravljenja so lahko prva izbira zdravljenja.

22. Izločitvene diete so učinkovite, če se doseže klinična in histološka remisija pri odraslih bolnikih z eozinofilnim ezofagitisom.

Raven dokazov: srednja.
Stopnja priporočila: visoka.

Že leta 1995 je bila objavljena prva študija o 10 otrocih, pri katerih je eozinofilija požiralnika izzvenela po aminokislinski elementarni dieti, a se povrnila po ponovnem uvajanju hrane (63). Zaradi zahtevnosti elementarne diete so v nadaljevanju odredili dieto z izločitvijo 6 najpogostejših alergenih živil (ID6), torej mleko, pšenica, jajca, soja, oreški, ribe in morski sadeži. Metaanaliza je pokazala, da takšna dieta privede do histološkega odgovora pri 72,1 % odraslih in otrok (64). Zaradi zapletenosti diete ID6 brez 6 živil so oblikovali enostavnejše strategije (ID4) z izločitvijo 4 ali (ID2) samo z izločitvijo 2 živil. Bile so učinkovite v 40–50 %. V retrospektivni študiji 337 otrok se je pokazalo, da so vzročni alergeni: posamezni ali v kombinaciji z mlekom (42 %), jajci (21,5 %), pšenico (10,9 %), arašidi (9,9 %) in sojo (8,4 %) (65). Na tej osnovi so oblikovali dieto ID2 brez mleka in pšenice, ki bi bila uspešna pri 37 %, ali ID2 brez mleka in jajc (33 %). Prospektivne observacijske študije so potrdile učinkovitost izločitvenih diet (66–69).

Če se odločimo za zdravljenje z izločitveno dieto, je potrebno sodelovanje izkušenega dietetika. Praviloma začnemo z ID2, po potrebi pa stopnjujemo izločanje, vendar obvezno z endoskopsko in histološko kontrolno preiskavo na 12 tednov.

23. Dieta z izločitvijo 6 živil pogosteje privede do histološke remisije kot pa diete z izločitvijo 2 ali 4 živil, vendar je povezana s slabšim sodelovanjem bolnika in s povečanim številom endoskopskih preiskav.

Raven dokazov: srednja.
Stopnja priporočila: visoka.

Multicentrična prospektivna študija »step up pristopa« k izboru diet je pokazala, da pride do klinično-histološke remisije v 43 % pri ID2 (mleko in pšenica), pri ID4 v 60 % (mleko, pšenica, jajca in stročnice) in pri 6ID pa v 79 %. Pri tem je »step up pristop« zmanjšal število endoskopij za 20 %. Pri kar 92 % bolnikov so z ID2 ali ID4 ugotovili 1 ali 2 sprožilca, kar zagotavlja učinkovitost dolgotrajne izločitvene diete (68). Žal pa študije kažejo, da je sodelovanje pri dolgoročnih dietah slabo in da skoraj vsak drugi bolnik dieto opusti, kar pa tudi vodi v ponovno histološko poslabšanje bolezni (70,71).

24. Ob dietnem zdravljenju eozinofilnega ezofagitisa je potrebna podpora izkušenega dietetika, tako v času izločanja kot tudi v času ponovnega uvajanja živil.

Raven dokazov: nizka.
Stopnja priporočila: visoka.

Izločitvene diete lahko privedejo do poslabšanja prehranskega statusa in hujšanja pri otrocih in odraslih (72,73), zato se pri uvajanju dietnega zdravljenja priporoča sodelovanje usmerjenega dietetika in alergologa (slednjega tudi zaradi pridruženih alergičnih bolezni; 74).

25. Kombinacija diete in farmakološkega zdravljenja se rutinsko ne priporoča, vendar se lahko uporabi v primerih neučinkovitosti monoterapije.

Raven dokazov: zelo nizka.
Stopnja priporočila: visoka.

Kombinacij zdravljenja še niso sistematsko preučevali. V manjši retrospektivni pediatrični študiji so ugotovili, da je bilo zdravljenje s kortikosteroidi uspešno v 50 %, dieta v 60 % in kombinacija v 80 %, dodatno izboljšanje pri kombinaciji terapij so zaznali še v 2 manjših retrospektivnih analizah tudi pri odraslih (75–77).

26. Alergijski testi za hrano (kožni vbodni, specifični IgE, krpični testi) se ne priporočajo za izbor tipa izločitvene diete.

Raven dokazov: nizka.
Stopnja priporočila: visoka.

Pri bolnikih z EoE so pogosto pridružene druge atopijske bolezni (78,79). EoE pa ni z IgE posredovana bolezen, kar potrjujejo tudi neuspešni poskusi zdravljenja s protitelesi anti-IgE (omalizumab) (80). Usmerjena izločitvena dieta na osnovi IgE testov ali atopijskih krpičnih testov ni pokazala večje učinkovitosti kot empirične izločitvene diete (64,81).

27. Izključno elementarne diete imajo pri zdravljenju eozinofilnega ezofagitisa omejeno vlogo. Čeprav so visoko učinkovite, je sodelovanje bolnikov nizko in so zato lahko uporabne le pri bolnikih, ki so neodzivni na vsa ostala zdravljenja.

Raven dokazov: nizka.

Stopnja priporočila: visoka.

Izključno elementarne diete na osnovi aminokislin so visoko učinkovite pri doseganju remisije (64,69), vendar pa so drage in s slabim sodelovanjem bolnika zaradi neokusnosti. Zato niso uporabne za daljši čas (82). Delno hidrolizirani pripravki v terapiji EoE niso uporabni, saj še vsebujejo imunsko aktivne mlečne beljakovine.

28. Zdravljenje z zaviralci protonske črpalke (ZPČ) je učinkovito za indukcijo histološko in klinično remisijo bolnikov z eozinofilnim ezofagitisom.

Raven dokazov: srednja.

Stopnja priporočila: visoka.

Nedavna sistemska pregledna študija z metaanalizo 33 študij s 619 bolniki je pokazala, da ZPČ vodi v histološko remisijo v 50,5 % (30). Uspešnost je sicer večja pri bolnikih s patološkim izvidom pH-metrije (83,84), vendar pa je zaradi protivnetnega učinka ZPČ učinkovita tudi pri približno tretjini bolnikov brez patološke kislosti v požiralniku (83).

29. Zaviralci protonske črpalke naj se dajejo 2-krat dnevno vsaj 12 tednov, pred ponovno endoskopijo in histološko oceno, ki naj bo na terapiji.

Raven dokazov: nizka.

Stopnja priporočila: visoka.

Zdravljenje z visokimi odmerki ZPČ (npr. omeprazol 2 x 40 mg) se je izkazalo za bolj uspešno (51 %) kot tiste z nizkimi odmerki (36 %); trajanje zdravljenja 8–10 tednov je bilo manj uspešno (50 %) kot pa trajanje 10–12 tednov (65 %) (85).

30. Pri bolnikih, pri katerih pride do histološkega odgovora, je ZPČ učinkovito tudi za vzdrževanje remisije.

Raven dokazov: nizka.

Stopnja priporočila: visoka.

O vzdrževalnem zdravljenju ni na voljo prospektivnih randomiziranih študij, nekatere retrospektivne raziskave pa kažejo na dolgoročno uspešnost v 70–80 % (83,86,87).

31. Zdravljenje z lokalno delujočimi oz. topikalnimi kortikosteroidi je učinkovito za indukcijo histološke in klinične remisije bolnikov z eozinofilnim ezofagitisom.

Raven dokazov: visoka.

Stopnja priporočila: visoka.

Številne randomizirane kontrolirane študije, združene v metaanalizi, potrjujejo, da so topikalni kortikosteroidi učinkoviti za indukcijo remisije pri bolnikih z EoE. Histološka remisija je bila dosežena z razmerjem obetov 13,7 (95% CI 2,7–70,3) (88).

Med študijami obstajajo razlike v uporabljenih zdravilih, odmerkih, oblikah vnosa in trajanju zdravljenja. Viskozni budezonid se je izkazal za vsaj primerljivo učinkovitega s pogosto uporabljenim flutikazonom (89,90).

Prelomna randomizirana kontrolirana študija je dokazala, da orodisperzibilne tablete budezonida 1 mg 2-krat dnevno dosežejo klinično in histološko remisijo pri 58 % bolnikov po 6 tednih zdravljenja v primerjavi z 0 % pri placebo (28). Delež remisije so je povišal na 85 % pri podajšanju zdravljenja do 12 tednov.

Priporočila podpirajo uporabo orodisperzibilnih tablet budezonid pred ostalimi oblikami formulacij lokalnih steroidov za indukcijo remisije pri EoE tudi zato, ker ima zdravilo za indikacijo EoE odobritev regulacijskih organov.

32. Klinično in histološko poslabšanje EoE je pogosto po ukinitvi topikalnih steroidov, zato je vzdrževalno zdravljenje priporočljivo.

Raven dokazov: srednja.

Stopnja priporočila: visoka.

Randomizirana kontrolirana študija 3. faze, ki je primerjala vzdrževalno zdravljenje z orodisperzibilnimi tabletami budezonida 0,5 mg 2-krat dnevno, 1 mg 2-krat dnevno in s placebo, je dokazala vztrajanje remisije pri 74 % in 75 % bolnikov, zdravljenih z budezonidom v primerjavi s 4 % pri placebo po 48 tednih (91). Povprečni čas do zagona EoE je bil 87 dni pri placebo in > 350 dni pri budezonidu. Ta študija je pokazala višjo učinkovitost vzdrževalnega zdravljenja kot študije z ostalimi inhalacijskimi topikalnimi steroidi, ki jih je bilo potrebno pogoltniti.

Zdravljenje je varno brez resnih stranskih učinkov. V 22 % je lahko prisoten blag stranski učinek kot

kandidoza požiralnika, ki ni vplival na vsakodnevne aktivnosti in povzročil prekinitve zdravljenja (91).

Priporočila podpirajo uporabo orodisperzibilnih tablet budesonid pred ostalimi oblikami formulacij lokalnih steroidov za vzdrževanje remisije pri EoE. Ko je bolnik v klinični in histološki remisiji in na vzdrževalnem zdravljenju, kontrolne endoskopije in histološke kontrolne preiskave niso potrebne.

33. Sistemski kortikosteroidi niso priporočljivi pri EoE.

Raven dokazov: visoka.

Stopnja priporočila: visoka.

Ni podatkov o uporabi sistemskih kortikosteroidov pri zdravljenju EoE pri odraslih.

Randomizirana kontrolirana študija pri 80 otrocih z EoE je pokazala primerljivo stopnjo histološke remisije po 4 tednih (94 %) med prednisolom in oralnim vnosom inhalacijskega flutikazona, vendar je bilo v skupini s prednisolom več stranskih učinkov (40 %: hiperfagija, porast telesne teže, kušingoidni izgled) v primerjavi s skupino s flutikazonom (15 %: kandidiaza požiralnika) (92). V retrospektivni študiji se je 20 otrok kratkotrajno zdravilo s sistemskimi kortikosteroidi zaradi strikturirajoče bolezni. Pri 95 % je prišlo do resolucije stenoz, pri 67 % se je normaliziralo število eozinofilcev, pri vseh pa je prišlo do kliničnega izboljšanja (93).

Priporočila ne priporočajo uporabe sistemskih kortikosteroidov pri odraslih in otrocih z ne-strikturirajočo obliko EoE.

34. Imunomodulatorji (azatioprin, 6-merkaptopurin) niso priporočljivi pri zdravljenju EoE.

Raven dokazov: nizka.

Stopnja priporočila: šibka.

Ni dovolj dokazov, da bi priporočili imunomodulatorje pri zdravljenju EoE. Pri 3 bolnikih, ki so bili odvisni od kortikosteroidov, so imunomodulatorji sicer sprožili klinično in histološko remisijo, vendar pa je po ukinitvi prišlo do poslabšanja (94).

35. Biološka zdravila v obliki monoklonskih protiteles (npr. zaviralci tumor nekrotizirajočega faktorja alfa in antiintegrinska zdravila), ki se uporabljajo pri zdravljenju kronične vnetne črevesne bolezni, niso priporočljivi pri zdravljenju EoE.

Raven dokazov: nizka.

Stopnja priporočila: nizka.

Ni dovolj dokazov, da bi priporočili biološka zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje kronične vnetne črevesne bolezni, tudi pri obravnavi EoE.

Uporaba infliximaba (zaviralec tumor nekrotizirajočega faktorja alfa) v odmerku 5 mg/kg pri bolnikih s hudo obliko od kortikosteroidov odvisnega EoE ni pokazala endoskopskega in histološkega izboljšanja EoE. Prisotno je bilo zgolj blago klinično izboljšanje po dveh infuzijah (95). Obstajajo posamezni klinični primeri o izboljšanju EoE ob uporabi vedolizumaba (anti- $\alpha 4 \beta 7$ integrin) pri bolnikih s pridruženo Crohnovo boleznijo (96).

36. Nova biološka zdravila za druge alergične bolezni (npr. dupilumab, cendakimab in benralizumab) kažejo potencial za učinkovitost pri zdravljenju EoE.

Raven dokazov: nizka.

Stopnja priporočila: nizka.

Monoklonsko protitelo proti interlevkinskemu (IL) 4 in IL 13 receptorju dupilumab, ki je na mestu za zdravljenje atopijskega dermatitisa in astme, so uporabili v randomizirani s placebom kontrolirani študiji faze 2 pri bolnikih z aktivnim EoE. Bolniki v skupini z dupilumabom so imeli manj simptomov disfagije po 10 tednih zdravljenja, pomembno zmanjšanje števila eozinofilcev histološko in izboljšanje endoskopskih parametrov po 12 tednih v primerjavi s placebom. Opisanih je bilo več stranskih učinkov z dupilumabom (rdečina na vbodnem mestu, nazofaringitis) v primerjavi s placebom (97).

Monoklonsko protitelo proti IL-13 cendakimab je pokazal učinkovitost v randomizirani s placebom kontrolirani študiji faze 2, z 99 bolniki z EoE. Po 16 tednih zdravljenja je bilo pomembno zmanjšanje števila eozinofilcev in simptomov disfagije v primerjavi s placebom, tudi pri bolnikih, neodzivnih na kortikosteroide (98). Poteka študija faze 3 pri bolnikih z EoE.

Monoklonsko protitelo proti IL-5 receptorju benralizumab, ki se predpisuje za eozinofilno astmo, se je izkazalo za učinkovitega pri izboljšanju disfagije in doseganju histološke remisije pri bolniku z EoE, zdravljenim zaradi pridružene astme (99). Benralizumab je pokazal učinkovitost tudi pri bolnikih s hipereozinofilnim sindromom, pri katerih je pomembno znižal število

eozinofilcev v serumu in tkivih. Klinična študija faze 3 pri bolnikih s EoE poteka (100).

Zaenkrat ni dovolj dokazov, da bi priporočali uporabo dupilumaba, cendakimaba in benralizumaba pri zdravljenju EoE, a so možne opcije zdravljenja pri bolnikih s pridruženimi alergičnimi boleznimi. Nadaljnje klinične študije so v teku.

37. Natrijev kromoglikat, montelukast in antihistaminiki niso priporočljivi pri zdravljenju EoE, a imajo svojo vlogo pri pridruženih atopičnih boleznih.

Raven dokazov: srednja.

Stopnja priporočila: visoka.

Natrijev kromoglikat pri 14 otrocih po 4 tednih ni vplival na zmanjšanje simptomov ali izboljšanih histoloških preiskav (101). Antagonist levkotrienskih receptorjev montelukast v randomizirani kontrolirani študiji faze 2 ni bil učinkovitejši od placeba pri vzdrževanju s steroidi sprožene remisije pri bolnikih z EoE (102).

38. Če se simptomi ponovijo med zdravljenjem, se priporoča ponovitev endoskopije za oceno stanja in histološko vzorčenje.

Raven dokazov: nizka.

Stopnja priporočila: visoka.

Pri bolnikih na vzdrževalnem zdravljenju za EoE so številni razlogi disfagičnih simptomov, in sicer refraktarno vnetje, predhodno neodkrita fibrostenotična bolezen, možne posledice zdravljenja (npr. kandidoza požiralnika) (28,91).

Pri ponovitvi simptomov je smiselna ponovna histološka ocena vnetja in izključitev zapletov EoE ali zapletov zaradi zdravljenja.

39. Pri bolnikih z EoE refraktornim na zdravljenje in/ali s pridruženo pomembno atopijsko boleznijo je smiselna skupna obravnava s strani gastroenterologa in alergologa za optimiziranje predpisane zdravljenja.

Raven dokazov: zelo nizka.

Stopnja priporočila: nizka.

Čeprav je malo dokazov, da je zdravljenje atopijske

bolezni učinkovito pri EoE, je smiselna optimizacija obravnave atopijske bolezni pri bolnikih s simptomi. Pomembna je vključitev dietetika v obravnavo za pripravo individualnih eliminacijskih diet zaradi z IgE posredovane nutritivne alergije, zadostitve potrebam prehrane posameznika in pogovor o preferencah ali možnostih zdravljenja EoE, in sicer glede kombinacije dietetičnih in farmakoloških vidikov.

7 Zapleti

40. Endoskopisti lahko podcenijo pogostost zoženj in ožje svetline požiralnika pri EoE.

Raven dokazov: srednja.

Stopnja priporočila: visoka.

EoE je lahko vnetnega ali fibrotičnega fenotipa. Otroci pogosteje zbolijo za vnetnim fenotipom, ki lahko z leti vodi do razvoja zoženj, medtem ko so v odrasli dobi pogostejše strikture že v času pojava težav (32,103). Daljši čas do postavitvi diagnoze poveča tveganje za razvoj zoženj, ki se lahko razvijejo kjer koli v požiralniku, vendar najpogosteje v distalnem delu požiralnika (104).

Ena od težavnosti pri obravnavi bolnikov z EoE je nepredvidljivost fibrotičnega preustroja požiralnika, saj bolezen pri nekaterih bolnikih ne napreduje do zoženj, medtem ko jih drugi razvijejo v krajšem času. Vsaj 10 % bolnikov razvije strikture, še več bolnikov pa ozko svetlino požiralnika. Oboje je težko predvidevati le na osnovi anamneze. Težje se opazi tudi med endoskopijo (32,33,105,106). Pomagamo si lahko tudi s kontrastno preiskavo požiralnika (107,108).

41. Zdravljenje s topikalnimi kortikosteroidi zmanjša pogostost razvoja zožanj.

Raven dokazov: srednja.

Stopnja priporočila: visoka.

EoE je kronična bolezen. Kolikor bolniki ne prejema učinkovite protivnetne terapije, lahko pride do fibrostenotičnega preustroja (58,109). Tudi po prvotni obravnavi zoženj s širitvijo lahko pride do ponovitve že v okviru enega leta, če bolniki ne prejema protivnetnega zdravljenja (91,110,111). Pri otrocih se je ob 24-mesečnem zdravljenju z lokalnim flutikonazolom fibroza uspešno zmanjšala z 92 % na 39 % (110).

42. Endoskopska širitev je učinkovita pri izboljšanju simptomov bolnikov s fibrostenotično obliko bolezn.

Raven dokazov: srednja.

Stopnja priporočila: visoka.

EoE lahko vodi do fibro-stenotičnih sprememb zaradi kroničnega vnetja. To se lahko pokaže kot ozka svetlina požiralnika (< 13 mm) ali zoženje. Endoskopsko širjenje izboljša simptome disfagije pri ozki svetlini požiralnika in zoženjih, vendar ne vpliva na osnovni vnetni proces. Večina raziskav o učinkovitosti endoskopske širitve je retrospektivnih, rezultati 9 študij so analizirani v metaanalizi 525 odraslih bolnikov, ki so imeli opravljene 992 širitve. Klinično izboljšanje so dokazali pri 75 % bolnikov (112). Britanske smernice svetujejo zadovoljiv ciljni premer 16 mm, saj širša svetlina dodatno ne izboljša klinične slike (11,113). Trajanje učinka po širitvi se razlikuje. Izkazalo se je, da je potrebnih manj širitve oz. da je čas med širitvama daljši, če bolniki prejemajo hkrati topikalni kortikosteroid (11).

43. Klinični izid bolnikov z zožitvami je boljši, če se terapevtsko zoženje kombinira z učinkovitimi protivnetnimi zdravili, kot so topikalni kortikosteroidi.

Raven dokazov: srednja.

Stopnja priporočila: visoka.

Stopnja izboljšanja disfagije po širitvi je dobra in predvidoma traja do enega leta (114,115). Stopnja in trajanje izboljšanja simptomov sta odvisni od resolucije fibrotičnega preostroja v steni požiralnika in zmanjšanja vnetja. Zato je indicirano kombinirano zdravljenje s topikalnimi kortikosteroidi in širitev posameznih zožanj (116).

44. Endoskopsko širjenje je varno pri bolnikih z EoE.

Raven dokazov: visoka.

Stopnja priporočila: visoka.

Endoskopsko širjenje pri EoE je na mestu, kadar so prisotne zožitve in simptomi disfagije kljub primernemu protivnetnemu zdravljenju, kot so topični kortikosteroidi (117). Bolnike je potrebno opozoriti na bolečino, ki je pogosto prisotna (v 75 %) med in po dilataciji (114,118). Vendar ni večjega tveganja za perforacijo v primerjavi z drugimi benignimi indikacijami za širjenje. Z izdajo mednarodnih smernic in boljšim razumevanjem ter

pristopom k dilataciji pri bolnikih z EoE je zdaj tveganje za perforacijo še nižje (113); v metaanalizi pri pediatrični populaciji je bila incidenca perforacije 0,38 % (119), v metaanalizi pri odrasli populaciji pa 0,3 % (112). Tako je tveganje nižje kot pri ahalaziji in malignih boleznih (120). Prav tako ni razlik v učinkovitosti in varnosti med balonskim širjenjem in bužiranjem (119-121).

45. EoE je najpogostejši vzrok za spontano perforacijo požiralnika in se lahko zgodi tako pri otrocih kot v odrasli dobi.

Raven dokazov: visoka.

Stopnja priporočila: ni ustrežno.

EoE je najpogostejši vzrok za spontano perforacijo požiralnika (2,122-124). Doslej je objavljenih 76 primerov perforacije pri odraslih in 9 primerov pri otrocih (26,124). Večina teh je bila spontana, 2 pa sta bili povezani z uporabo togih endoskopov (123) in 5 s potiskanjem zataknenega čepa hrane proti želodcu (26).

Pomembno je ločevanje med perforacijo pri bolnikih z EoE in bolnikih z Boerhaavejevim sindromom. Pri slednjem namreč gre za veliko poko preko celotne stene v spodnji tretjini distalnega požiralnika z masivno kontaminacijo v desnem delu prsnega koša ob visoki smrtnosti (> 50 %). Običajno potrebuje kirurško oskrbo (125). Pri EoE pride do perforacije najpogosteje, ko se zatakne čep hrane (123,126,127). Perforacij je lahko več in so manjše, delne poke z omejenim izstopom večino zraka in tekočine, a brez večje kontaminacije s hrano v trebušni ali prsni votlini (26,128). Kirurška oskrba je potrebna pri manjšini (30 %), o smrtnih izidih doslej še niso poročali (26). Pri večini se stanje izboljša le s konzervativnim zdravljenjem z nazogastrično sondo, parenteralnim hidriranjem in profilaktičnim antibiotičnim zdravljenjem.

46. Pri perforaciji je potrebno opraviti CT prsnih organov s peroralnim vodotopnim jodovim kontrastnim sredstvom za oceno stopnje ekstrapazije.

Raven dokazov: nizka.

Stopnja priporočila: visoka.

Za oceno stopnje ekstrapazije je potrebno opraviti CT prsnega koša s peroralnim vnosom vodotopnega jodovega kontrastnega sredstva. V primeru manjših pok je možno konzervativno zdravljenje, pri daljših pokah pa je lahko potrebno endoskopsko ali kirurško zdravljenje (11,34,129).

47. V primeru perforacije požiralnika pri bolnikih z EoE z manjšo/omejena ekstrasvazacijo se po vključitvi multidisciplinarnega tima gastroenterologa, kirurga in radiologa bolnik lahko zdravi konzervativno.

Raven dokazov: srednja.
Stopnja priporočila: visoka.

Pri obravnavi perforacije pri EoE je potrebna multidisciplinarna obravnava gastroenterologov, kirurgov, radiologov in dietetikov (34). Odločitev se sprejme glede na prizadetost področja zunaj požiralnika ali v prsnem košu (130). Pri omejenih okvarah (< 3 cm) oz. manjši ekstrasvazaciji se svetuje endoskopska vstavitve nosnega drena s sukcijo ali brez nje (131,132). Podatkov o endoskopskem vakumskem dreniranju pri bolnikih s perforacijo zaradi EoE še ni. Pri prepočasnem celjenju poke ali pri večji votlini zunaj stene požiralnika, ki se je že primerno drenirala, je na mestu vstavitve stenta (26,133,134). Obravnava bolnikov s perforacijo zaradi EoE je individualizirana in potrebuje multidisciplinarno obravnavo.

48. Psihološki vpliv izločitvene diete je treba upoštevati in se o tem pogovoriti z bolniki in njihovimi starši/partnerji.

Raven dokazov: nizka.
Stopnja priporočila: visoka.

Psihološki vpliv izločitvene diete je pri bolnikih z EoE velik in se ga je treba zavedati ter se o tem pogovoriti z bolniki (135). Izločitvena dieta in tudi sama bolezen imata velik socialni vpliv tako zaradi telesnih težav s hranjenjem kot tudi zaradi prehranskih omejitev. To dokazujejo tudi podatki o višji pogostosti duševnih bolezni in zdravljenje le-teh pri bolnikih z EoE, predvsem pri starejših ženskah (136).

49. Anksioznost in depresija sta pogosti pri bolnikih z EoE zaradi vztrajajočih simptomov in socialnih omejitev, kar se lahko ublaži z učinkovitim zdravljenjem.

Raven dokazov: nizka.
Stopnja priporočila: visoka.

Zaradi vztrajajočih simptomov, dietnih omejitev in

ponavljajočih se endoskopskih preiskav imajo bolniki z EoE pogosteje težave z anksioznostjo in depresijo (137). Pri otrocih so bile v 69 % prisotne socialne težave, v 41 % anksioznost, v 33 % motnje spanja, v 28 % depresija, v 26 % težave v šoli, medtem ko se incidenca anksioznosti in depresije povečuje tudi s starostjo (138). Zato je nujno potrebna dobra psihološka podpora in učinkovito zdravljenje bolezni.

50. Kolikor zdravljenje z zaviralci protonske črpalke povzroča neželene stranske učinke (diareja, okužbe prebavil ali pomanjkanje magnezija), je smiselno uvesti drugo vrsto zdravljenja, kot je izločitvena dieta ali zdravljenje z topikalnimi kortikosteroidi.

Raven dokazov: srednja.
Stopnja priporočila: visoka.

Veliko je objavljenih člankov o možnih stranskih učinkih zdravljenja z ZPČ, vendar so le-ti pogosto le možne povezave brez dokaza vzročne povezave (139). Zato se svetuje menjave terapije le, če se pojavijo potrjeni stranski učinki, kot so diareja in okužbe prebavil. Pomanjkanje magnezija lahko nastopi iz različnih vzrokov, zato se tukaj odločamo individualno.

51. V nizkem odstotnem deležu bolnikov, ki so zdravljeni s topikalnimi kortikosteroidi, lahko pride do kandidiaze. Zato je potrebna uvedba topikalnega antimikotičnega zdravljenja, če se zdravljenje s topikalnimi kortikosteroidi nadaljuje.

Raven dokazov: srednja.
Stopnja priporočila: visoka.

Histološko potrjeno orofaringealno ali ezofagealno kandidiazo s simptomi so ugotovili pri 3,9 % bolnikov, zdravljenih z orodisperzibilnim budezonidom po 1 letu zdravljenja (12 tednov indukcije in nato 48 tednov vzdrževalnega zdravljenja). Po zdravljenju s topikalnim antimikotikom se je okužba pozdravila, ob tem pa ni bilo treba ukiniti topikalnih kortikosteroidov (91). Ezofagealna kandidiaza brez simptomov, naključno ugotovljena pri endoskopski preiskavi, je bila prisotna v 5–26 % po indukciji in v 0–5 % po vzdrževalnem zdravljenju s topikalnimi kortikosteroidi (140).

52. O sistemskih stranskih učinkih dolgotrajnega zdravljenja s topikalnimi kortikosteroidi ni poročil, vendar se svetuje spremljanje stanja kostne gostote in delovanja nadledvičnice pri otrocih in najstnikih.

Raven dokazov: visoka.

Stopnja priporočila: visoka.

Raziskava, v kateri so spremljali bolnike, zdravljene 1 leto z orodisperzibilnim budezonidom, ni pokazala

razlik v ravni kortizola med kontrolno in zdravljeno skupino (91). Čeprav se pri otrocih in najstnikih, ki se dolgotrajno zdravijo z višjimi odmerki topikalnih kortikosteroidov, svetuje spremljanje kostne gostote in delovanje nadledvičnice (11). Vzdrževalno zdravljenje (s topikalnimi kortikosteroidi, ZPČ ali z izločitveno dieto) je trajna oblika zdravljenja.

Izjava o navzkrižju interesov

Avtorji nimamo navzkrižja interesov.

Literatura

- Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J*. 2017;5(3):335-58. DOI: [10.1177/2050640616689525](https://doi.org/10.1177/2050640616689525) PMID: 28507746
- Dellon ES, Hirano I. Epidemiology and Natural History of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2018;154(2):319-332.e3. DOI: [10.1053/j.gastro.2017.06.067](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.06.067) PMID: 28774845
- O'Shea KM, Aceves SS, Dellon ES, Gupta SK, Spergel JM, Furuta GT, et al. Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2018;154(2):333-45. DOI: [10.1053/j.gastro.2017.06.065](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.06.065) PMID: 28757265
- Navarro P, Arias Á, Arias-González L, Laserna-Mendieta EJ, Ruiz-Ponce M, Lucendo AJ. Systematic review with meta-analysis: the growing incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(9):1116-25. DOI: [10.1111/apt.15231](https://doi.org/10.1111/apt.15231) PMID: 30887555
- Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, Furuta GT, Spergel JM, Zevit N, et al. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: proceedings of the AGREE Conference. *Gastroenterology*. 2018;155(4):1022-1033.e10. DOI: [10.1053/j.gastro.2018.07.009](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.07.009) PMID: 30009819
- Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TR, Jones JB. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci*. 1993;38(1):109-16. DOI: [10.1007/BF01296781](https://doi.org/10.1007/BF01296781) PMID: 8420741
- Straumann A, Spichtin HP, Bernoulli R, Loosli J, Vöggtlin J. Idiopathic eosinophilic esophagitis: a frequently overlooked disease with typical clinical aspects and discrete endoscopic findings. *Schweiz Med Wochenschr*. 1994;124(33):1419-29. PMID: 7939509
- Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, et al.; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ*. 2008;336(7653):1106-10. DOI: [10.1136/bmj.39500.677199.AE](https://doi.org/10.1136/bmj.39500.677199.AE) PMID: 18483053
- Huang X, Lin J, Demner-Fushman D. Evaluation of PICO as a knowledge representation for clinical questions. *AMIA Annu Symp Proc*. 2006;2006:359-63. PMID: 17238363
- Hirano I, Chan ES, Rank MA, Sharaf RN, Stollman NH, Stukus DR, et al.; AGA Institute Clinical Guidelines Committee; Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters. AGA Institute and the Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters Clinical Guidelines for the Management of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1776-86. DOI: [10.1053/j.gastro.2020.02.038](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.038) PMID: 32359562
- Dhar A, Haboubi HN, Attwood SE, Auth MK, Dunn JM, Sweis R, et al. British Society of Gastroenterology (BSG) and British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (BSPGHAN) joint consensus guidelines on the diagnosis and management of eosinophilic oesophagitis in children and adults. *Gut*. 2022;71(8):1459-87. DOI: [10.1136/gutjnl-2022-327326](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327326) PMID: 35606089
- Ma C, Schoepfer AM, Safroneeva E, Collaborators CO, Collaborators CO; COREOS Collaborators; COREOS Collaborators. Development of a Core Outcome Set for Therapeutic Studies in Eosinophilic Esophagitis (COREOS): An International Multidisciplinary Consensus. *Gastroenterology*. 2021;161(3):748-55. DOI: [10.1053/j.gastro.2021.04.080](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.04.080) PMID: 34022180
- Arias Á, Pérez-Martínez I, Tenías JM, Lucendo AJ. Systematic review with meta-analysis: the incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(1):3-15. DOI: [10.1111/apt.13441](https://doi.org/10.1111/apt.13441) PMID: 26510832
- Kapel RC, Miller JK, Torres C, Aksoy S, Lash R, Katzka DA. Eosinophilic esophagitis: a prevalent disease in the United States that affects all age groups. *Gastroenterology*. 2008;134(5):1316-21. DOI: [10.1053/j.gastro.2008.02.016](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.02.016) PMID: 18471509
- Alexander ES, Martin LJ, Collins MH, Kottyan LC, Sucharew H, He H, et al. Twin and family studies reveal strong environmental and weaker genetic cues explaining heritability of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(5):1084-1092.e1. DOI: [10.1016/j.jaci.2014.07.021](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.07.021) PMID: 25258143
- Kottyan LC, Davis BP, Sherrill JD, Liu K, Rochman M, Kaufman K, et al. Genome-wide association analysis of eosinophilic esophagitis provides insight into the tissue specificity of this allergic disease. *Nat Genet*. 2014;46(8):895-900. DOI: [10.1038/ng.3033](https://doi.org/10.1038/ng.3033) PMID: 25017104
- Sperry SL, Crockett SD, Miller CB, Shaheen NJ, Dellon ES. Esophageal foreign-body impactions: epidemiology, time trends, and the impact of the increasing prevalence of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc*. 2011;74(5):985-91. DOI: [10.1016/j.gie.2011.06.029](https://doi.org/10.1016/j.gie.2011.06.029) PMID: 21889135
- Veerappan GR, Perry JL, Duncan TJ, Baker TP, Maydonovitch C, Lake JM, et al. Prevalence of eosinophilic esophagitis in an adult population undergoing upper endoscopy: a prospective study. 2009;7(4):420-6. DOI: [10.1016/j.cgh.2008.10.009](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2008.10.009) PMID: 19162236
- Ricker J, McNear S, Cassidy T, Plott E, Arnold H, Kendall B, et al. Routine screening for eosinophilic esophagitis in patients presenting with dysphagia. *Therap Adv Gastroenterol*. 2011;4(1):27-35. DOI: [10.1177/1756283X10384172](https://doi.org/10.1177/1756283X10384172) PMID: 21317992

20. Salem SB, Kushner Y, Marcus V, Mayrand S, Fallone CA, Barkun AN. The potential impact of contemporary developments in the management of patients with gastroesophageal reflux disease undergoing an initial gastroscopy. *Can J Gastroenterol*. 2009;23(2):99-104. DOI: [10.1155/2009/859271](https://doi.org/10.1155/2009/859271) PMID: 19214284
21. Kim HP, Vance RB, Shaheen NJ, Dellon ES. The prevalence and diagnostic utility of endoscopic features of eosinophilic esophagitis: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(9):988-96.e5. DOI: [10.1016/j.cgh.2012.04.019](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.04.019) PMID: 22610003
22. Sá CC, Kishi HS, Silva-Werneck AL, Moraes-Filho JP, Eisig JN, Barbuti RC, et al. Eosinophilic esophagitis in patients with typical gastroesophageal reflux disease symptoms refractory to proton pump inhibitor. *Clinics (São Paulo)*. 2011;66(4):557-61. DOI: [10.1590/S1807-59322011000400006](https://doi.org/10.1590/S1807-59322011000400006) PMID: 21655746
23. García-Compeán D, González González JA, Marrufo García CA, Flores Gutiérrez JP, Barboza Quintana O, Galindo Rodríguez G, et al. Prevalence of eosinophilic esophagitis in patients with refractory gastroesophageal reflux disease symptoms: A prospective study. *Dig Liver Dis*. 2011;43(3):204-8. DOI: [10.1016/j.dld.2010.08.002](https://doi.org/10.1016/j.dld.2010.08.002) PMID: 20843755
24. Poh CH, Gasiorowska A, Navarro-Rodríguez T, Willis MR, Hargadon D, Noelck N, et al. Upper GI tract findings in patients with heartburn in whom proton pump inhibitor treatment failed versus those not receiving antireflux treatment. *Gastrointest Endosc*. 2010;71(1):28-34. DOI: [10.1016/j.gie.2009.08.024](https://doi.org/10.1016/j.gie.2009.08.024) PMID: 19922918
25. Chang JW, Olson S, Kim JY, Dolan R, Greenson J, Sanders G, et al. Loss to follow-up after food impaction among patients with and without eosinophilic esophagitis. *Dis Esophagus*. 2019;32(12). DOI: [10.1093/dote/doz056](https://doi.org/10.1093/dote/doz056) PMID: 31175359
26. Arias-González L, Rey-Iborra E, Ruiz-Ponce M, Laserna-Mendieta EJ, Arias Á, Lucendo AJ. Esophageal perforation in eosinophilic esophagitis: A systematic review on clinical presentation, management and outcomes. *Dig Liver Dis*. 2020;52(3):245-52. DOI: [10.1016/j.dld.2019.10.019](https://doi.org/10.1016/j.dld.2019.10.019) PMID: 31836305
27. Schupack DA, Lenz CJ, Geno DM, Tholen CJ, Leggett CL, Katzka DA, et al. The evolution of treatment and complications of esophageal food impaction. *United European Gastroenterol J*. 2019;7(4):548-56. DOI: [10.1177/2050640619836052](https://doi.org/10.1177/2050640619836052) PMID: 31065372
28. Lucendo AJ, Miehle S, Schlag C, Vieth M, von Arnim U, Molina-Infante J, et al.; International EOS-1 Study Group. Efficacy of Budesonide Orosdispersible Tablets as Induction Therapy for Eosinophilic Esophagitis in a Randomized Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2019;157(1):74-86.e15. DOI: [10.1053/j.gastro.2019.03.025](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.03.025) PMID: 30922997
29. Kuchen T, Straumann A, Safroneeva E, Romero Y, Bussmann C, Vavricka S, et al. Swallowed topical corticosteroids reduce the risk for long-lasting bolus impactions in eosinophilic esophagitis. *Allergy*. 2014;69(9):1248-54. DOI: [10.1111/all.12455](https://doi.org/10.1111/all.12455) PMID: 24894658
30. Lucendo AJ, Arias Á, Molina-Infante J. Efficacy of Proton Pump Inhibitor Drugs for Inducing Clinical and Histologic Remission in Patients With Symptomatic Esophageal Eosinophilia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(1):13-22.e1. DOI: [10.1016/j.cgh.2015.07.041](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.07.041) PMID: 26247167
31. Ravi K, Talley NJ, Smyrk TC, Katzka DA, Kryzer L, Romero Y, et al. Low grade esophageal eosinophilia in adults: an unrecognized part of the spectrum of eosinophilic esophagitis? *Dig Dis Sci*. 2011;56(7):1981-6. DOI: [10.1007/s10620-011-1594-1](https://doi.org/10.1007/s10620-011-1594-1) PMID: 21298480
32. Schoepfer AM, Safroneeva E, Bussmann C, Kuchen T, Portmann S, Simon HU, et al. Delay in diagnosis of eosinophilic esophagitis increases risk for stricture formation in a time-dependent manner. 2013;145(6):1230-6.41-2. DOI: [10.1053/j.gastro.2013.08.015](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.08.015) PMID: 23954315
33. Warners MJ, Oude Nijhuis RA, de Wijkerslooth LR, Smout AJ, Bredenoord AJ. The natural course of eosinophilic esophagitis and long-term consequences of undiagnosed disease in a large cohort. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(6):836-44. DOI: [10.1038/s41395-018-0052-5](https://doi.org/10.1038/s41395-018-0052-5) PMID: 29700481
34. 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;128(1):3-20.e6. DOI: [10.1016/j.jaci.2011.02.040](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.02.040) PMID: 21477849
35. Moawad FJ, Schoepfer AM, Safroneeva E, Ally MR, Chen YJ, Maydonovitch CL, et al. Eosinophilic esophagitis and proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia have similar clinical, endoscopic and histological findings. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(6):603-8. DOI: [10.1111/apt.12636](https://doi.org/10.1111/apt.12636) PMID: 24461332
36. Moawad FJ, Wells JM, Johnson RL, Reinhardt BJ, Maydonovitch CL, Baker TP. Comparison of eotaxin-3 biomarker in patients with eosinophilic esophagitis, proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia and gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(2):231-8. DOI: [10.1111/apt.13258](https://doi.org/10.1111/apt.13258) PMID: 26011446
37. Dellon ES, Speck O, Woodward K, Gebhart JH, Madanick RD, Levinson S, et al. Clinical and endoscopic characteristics do not reliably differentiate PPI-responsive esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis in patients undergoing upper endoscopy: a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(12):1854-60. DOI: [10.1038/ajg.2013.363](https://doi.org/10.1038/ajg.2013.363) PMID: 24145677
38. Francis DL, Foxx-Orenstein A, Arora AS, Smyrk TC, Jensen K, Nord SL, et al. Results of ambulatory pH monitoring do not reliably predict response to therapy in patients with eosinophilic esophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(2):300-7. DOI: [10.1111/j.1365-2036.2011.04922.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04922.x) PMID: 22111863
39. Dirac MA, Safiri S, Tsoi D, Adedoyin RA, Afshin A, Akhlaghi N, et al.; GBD 2017 Gastro-oesophageal Reflux Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of gastro-oesophageal reflux disease in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(6):561-81. DOI: [10.1016/S2468-1253\(19\)30408-X](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30408-X) PMID: 32178772
40. Cheng E, Souza RF, Spechler SJ. Tissue remodeling in eosinophilic esophagitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012;303(11):G1175-87. DOI: [10.1152/ajpgi.00313.2012](https://doi.org/10.1152/ajpgi.00313.2012) PMID: 23019192
41. Furuta GT, Nieuwenhuis EE, Karhausen J, Gleich G, Blumberg RS, Lee JJ, et al. Eosinophils alter colonic epithelial barrier function: role for major basic protein. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2005;289(5):G890-7. DOI: [10.1152/ajpgi.00015.2005](https://doi.org/10.1152/ajpgi.00015.2005) PMID: 16227527
42. Souza RF, Huo X, Mittal V, Schuler CM, Carmack SW, Zhang HY, et al. Gastroesophageal reflux might cause esophagitis through a cytokine-mediated mechanism rather than caustic acid injury. *Gastroenterology*. 2009;137(5):1776-84. DOI: [10.1053/j.gastro.2009.07.055](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.07.055) PMID: 19660463
43. Dellon ES, Jones PD, Martin NB, Kelly M, Kim SC, Freeman KL, et al. Health-care transition from pediatric to adult-focused gastroenterology in patients with eosinophilic esophagitis. *Dis Esophagus*. 2013;26(1):7-13. DOI: [10.1111/j.1442-2050.2011.01315.x](https://doi.org/10.1111/j.1442-2050.2011.01315.x) PMID: 22309247
44. Tourlaimain G, Garcia-Puig R, Gutiérrez-Junquera C, Papadopoulou A, Roma E, Kalach N, et al.; ESPGHAN EGD Working Group. Differences in Management of Eosinophilic Esophagitis in Europe: An Assessment of Current Practice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;71(1):83-90. DOI: [10.1097/MPG.0000000000002672](https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002672) PMID: 32097371
45. 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):313-9. DOI: [10.1016/j.gie.2006.04.037](https://doi.org/10.1016/j.gie.2006.04.037) PMID: 16923475
46. Vanstapel A, Vanuytsel T, De Hertogh G. Eosinophilic peak counts in eosinophilic esophagitis: a retrospective study. *Acta Gastroenterol Belg*. 2019;82(2):243-50. PMID: 31314183
47. Dellon ES, Speck O, Woodward K, Covey S, Rusin S, Shaheen NJ, et al. Distribution and variability of esophageal eosinophilia in patients undergoing upper endoscopy. *Mod Pathol*. 2015;28(3):383-90. DOI: [10.1038/modpathol.2014.110](https://doi.org/10.1038/modpathol.2014.110) PMID: 25216228

48. Hirano I, Moy N, Heckman MG, Thomas CS, Gonsalves N, Achem SR. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut*. 2013;62(4):489-95. DOI: [10.1136/gutjnl-2011-301817](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301817) PMID: 22619364
49. Dellon ES, Cotton CC, Gebhart JH, Higgins LL, Beitia R, Woosley JT, et al. Accuracy of the Eosinophilic Esophagitis Endoscopic Reference Score in Diagnosis and Determining Response to Treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(1):31-9. DOI: [10.1016/j.cgh.2015.08.040](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.08.040) PMID: 26404868
50. van Rhijn BD, Warners MJ, Curvers WL, van Lent AU, Bekkali NL, Takkenberg RB, et al. Evaluating the endoscopic reference score for eosinophilic esophagitis: moderate to substantial intra- and interobserver reliability. *Endoscopy*. 2014;46(12):1049-55. DOI: [10.1055/s-0034-1377781](https://doi.org/10.1055/s-0034-1377781) PMID: 25208033
51. Collins MH, Martin LJ, Alexander ES, Boyd JT, Sheridan R, He H, et al. Newly developed and validated eosinophilic esophagitis histology scoring system and evidence that it outperforms peak eosinophil count for disease diagnosis and monitoring. *Dis Esophagus*. 2017;30(3):1-8. PMID: 26857345
52. Straumann A, Katzka DA. Diagnosis and Treatment of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2018;154(2):346-59. DOI: [10.1053/j.gastro.2017.05.066](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.05.066) PMID: 28756235
53. Eke R, Li T, White A, Tariq T, Markowitz J, Lenov A. Systematic review of histological remission criteria in eosinophilic esophagitis. *JGH Open*. 2018;2(4):158-65. DOI: [10.1002/jgh3.12059](https://doi.org/10.1002/jgh3.12059) PMID: 30483582
54. Muroi K, Kakushima N, Furukawa K, Ishikawa E, Sawada T, Ishikawa T, et al. Subjective Symptoms in Patients with Eosinophilic Esophagitis Are Related to Esophageal Wall Thickness and Esophageal Body Pressure. *Dig Dis Sci*. 2021;66(7):2291-300. DOI: [10.1007/s10620-020-06527-5](https://doi.org/10.1007/s10620-020-06527-5) PMID: 32772203
55. Nennstiel S, Bajbouj M, Becker V, Slotta-Huspenina J, Wagenpfeil S, Schmid RM, et al. High-resolution manometry in patients with eosinophilic esophagitis under topical steroid therapy-a prospective observational study (HIMEOS-study). *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28(4):599-607. DOI: [10.1111/nmo.12753](https://doi.org/10.1111/nmo.12753) PMID: 26891170
56. von Arnim U, Kandulski A, Weigt J, Malfertheiner P. Correlation of High-Resolution Manometric Findings with Symptoms of Dysphagia and Endoscopic Features in Adults with Eosinophilic Esophagitis. *Dig Dis*. 2017;35(5):472-7. DOI: [10.1159/000458407](https://doi.org/10.1159/000458407) PMID: 28231565
57. Lipka S, Kumar A, Richter JE. Impact of Diagnostic Delay and Other Risk Factors on Eosinophilic Esophagitis Phenotype and Esophageal Diameter. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50(2):134-40. DOI: [10.1097/MCG.000000000000297](https://doi.org/10.1097/MCG.000000000000297) PMID: 25710524
58. Dellon ES, Kim HP, Sperry SL, Rybnicek DA, Woosley JT, Shaheen NJ. A phenotypic analysis shows that eosinophilic esophagitis is a progressive fibrostenotic disease. *Gastrointest Endosc*. 2014;79(4):577-85.e4. DOI: [10.1016/j.gie.2013.10.027](https://doi.org/10.1016/j.gie.2013.10.027) PMID: 24275329
59. Philpott H, Dellon ES. The role of maintenance therapy in eosinophilic esophagitis: who, why, and how? *J Gastroenterol*. 2018;53(2):165-71. DOI: [10.1007/s00535-017-1397-z](https://doi.org/10.1007/s00535-017-1397-z) PMID: 29018965
60. Koutlas NT, Dellon ES. Progression from an Inflammatory to a Fibrostenotic Phenotype in Eosinophilic Esophagitis. *Case Rep Gastroenterol*. 2017;11(2):382-8. DOI: [10.1159/000477391](https://doi.org/10.1159/000477391) PMID: 29033756
61. Safroneeva E, Straumann A, Coslovsky M, Zwahlen M, Kuehni CE, Panczak R, et al.; International Eosinophilic Esophagitis Activity Index Study Group. Symptoms Have Modest Accuracy in Detecting Endoscopic and Histologic Remission in Adults With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2016;150(3):581-590.e4. DOI: [10.1053/j.gastro.2015.11.004](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.11.004) PMID: 26584601
62. Warners MJ, Hindryckx P, Levesque BG, Parker CE, Shackelton LM, Khanna R, et al. Systematic Review: Disease Activity Indices in Eosinophilic Esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(11):1658-69. DOI: [10.1038/ajg.2017.363](https://doi.org/10.1038/ajg.2017.363) PMID: 29039850
63. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, Yardley JH, Perman JA, Sampson HA. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology*. 1995;109(5):1503-12. DOI: [10.1016/0016-5085\(95\)90637-1](https://doi.org/10.1016/0016-5085(95)90637-1) PMID: 7557132
64. Arias A, González-Cervera J, Tenias JM, Lucendo AJ. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2014;146(7):1639-48. DOI: [10.1053/j.gastro.2014.02.006](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.02.006) PMID: 24534634
65. Hoofien A, Dias JA, Malamisura M, Rea F, Chong S, Oudshoorn J, et al. Pediatric Eosinophilic Esophagitis: Results of the European Retrospective Pediatric Eosinophilic Esophagitis Registry (RetroPEER). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;68(4):552-8. DOI: [10.1097/MPG.0000000000002215](https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002215) PMID: 30540712
66. Kagalwalla AF, Wechsler JB, Amsden K, Schwartz S, Makhija M, Olive A, et al. Efficacy of a 4-Food Elimination Diet for Children With Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(11):1698-1707.e7. DOI: [10.1016/j.cgh.2017.05.048](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.05.048) PMID: 28603055
67. Molina-Infante J, Arias A, Barrio J, Rodríguez-Sánchez J, Sanchez-Cazalilla M, Lucendo AJ. Four-food group elimination diet for adult eosinophilic esophagitis: A prospective multicenter study. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(5):1093-9.e1. DOI: [10.1016/j.jaci.2014.07.023](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.07.023) PMID: 25174868
68. Molina-Infante J, Arias Á, Alcedo J, Garcia-Romero R, Casabona-Frances S, Prieto-Garcia A, et al. Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: The 2-4-6 study. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(4):1365-72. DOI: [10.1016/j.jaci.2017.08.038](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.08.038) PMID: 29074457
69. Warners MJ, Vlieg-Boerstra BJ, Verheij J, van Rhijn BD, Van Ampting MT, Harthoorn LF, et al. Elemental diet decreases inflammation and improves symptoms in adult eosinophilic oesophagitis patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(6):777-87. DOI: [10.1111/apt.13953](https://doi.org/10.1111/apt.13953) PMID: 28112427
70. Wang R, Hirano I, Doerfler B, Zalewski A, Gonsalves N, Taft T. Assessing Adherence and Barriers to Long-Term Elimination Diet Therapy in Adults with Eosinophilic Esophagitis. *Dig Dis Sci*. 2018;63(7):1756-62. DOI: [10.1007/s10620-018-5045-0](https://doi.org/10.1007/s10620-018-5045-0) PMID: 29611076
71. Reed CC, Fan C, Koutlas NT, Shaheen NJ, Dellon ES. Food elimination diets are effective for long-term treatment of adults with eosinophilic esophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(9):836-44. DOI: [10.1111/apt.14290](https://doi.org/10.1111/apt.14290) PMID: 28877359
72. Groetch M, Venter C, Skypala I, Vlieg-Boerstra B, Grimshaw K, Durban R, et al.; Eosinophilic Gastrointestinal Disorders Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Dietary Therapy and Nutrition Management of Eosinophilic Esophagitis: A Work Group Report of the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(2):312-324.e29. DOI: [10.1016/j.jaip.2016.12.026](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.12.026) PMID: 28283156
73. Cianferoni A, Shuker M, Brown-Whitehorn T, Hunter H, Venter C, Spergel JM. Food avoidance strategies in eosinophilic oesophagitis. *Clin Exp Allergy*. 2019;49(3):269-84. DOI: [10.1111/cea.13360](https://doi.org/10.1111/cea.13360) PMID: 30714219
74. Chang JW, Haller E, Dellon ES. Dietary Management of Eosinophilic Esophagitis: Man Versus Food or Food Versus Man? *Gastroenterol Clin North Am*. 2021;50(1):59-75. DOI: [10.1016/j.gtc.2020.10.009](https://doi.org/10.1016/j.gtc.2020.10.009) PMID: 33518169
75. Constantine G, Seth N, Chokshi N, Minard CG, Guffey D, Olive AP, et al. Combination Steroid and Test-based Food Elimination for Eosinophilic Esophagitis: A Retrospective Analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(6):933-8. DOI: [10.1097/MPG.0000000000001584](https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001584) PMID: 28541260
76. Reed CC, Tappata M, Eluri S, Shaheen NJ, Dellon ES. Combination Therapy With Elimination Diet and Corticosteroids Is Effective for Adults With Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(13):2800-2. DOI: [10.1016/j.cgh.2019.03.009](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.03.009) PMID: 30885887

77. Reed CC, Safta AM, Qasem S, Angie Almond M, Dellon ES, Jensen ET. Combined and Alternating Topical Steroids and Food Elimination Diet for the Treatment of Eosinophilic Esophagitis. *Dig Dis Sci*. 2018;63(9):2381-8. DOI: [10.1007/s10620-018-4931-9](https://doi.org/10.1007/s10620-018-4931-9) PMID: [29380175](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29380175/)
78. Chehade M, Jones SM, Pesek RD, Burks AW, Vickery BP, Wood RA, et al. Phenotypic Characterization of Eosinophilic Esophagitis in a Large Multicenter Patient Population from the Consortium for Food Allergy Research. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(5):1534-1544.e5. DOI: [10.1016/j.jaip.2018.05.038](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.05.038) PMID: [30075341](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30075341/)
79. González-Cervera J, Arias Á, Redondo-González O, Cano-Mollinedo MM, Terreehorst I, Lucendo AJ. Association between atopic manifestations and eosinophilic esophagitis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;118(5):582-590.e2. DOI: [10.1016/j.anaai.2017.02.006](https://doi.org/10.1016/j.anaai.2017.02.006) PMID: [28366582](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28366582/)
80. Clayton F, Fang JC, Gleich GJ, Lucendo AJ, Olalla JM, Vinson LA, et al. Eosinophilic esophagitis in adults is associated with IgG4 and not mediated by IgE. *Gastroenterology*. 2014;147(3):602-9. DOI: [10.1053/j.gastro.2014.05.036](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.05.036) PMID: [24907494](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24907494/)
81. Rank MA, Sharaf RN, Furuta GT, Aceves SS, Greenhawt M, Spergel JM, et al.; AGA Institute; Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters collaborators. Technical Review on the Management of Eosinophilic Esophagitis: A Report From the AGA Institute and the Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1789-1810.e15. DOI: [10.1053/j.gastro.2020.02.039](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.039) PMID: [32359563](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32359563/)
82. Peterson KA, Byrne KR, Vinson LA, Ying J, Boynton KK, Fang JC, et al. Elemental diet induces histologic response in adult eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):759-66. DOI: [10.1038/ajg.2012.468](https://doi.org/10.1038/ajg.2012.468) PMID: [23381017](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23381017/)
83. Molina-Infante J, Ferrando-Lamana L, Ripoll C, Hernandez-Alonso M, Mateos JM, Fernandez-Bermejo M, et al. Esophageal eosinophilic infiltration responds to proton pump inhibition in most adults. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(2):110-7. DOI: [10.1016/j.cgh.2010.09.019](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2010.09.019) PMID: [20920599](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20920599/)
84. Molina-Infante J, Katzka DA, Gisbert JP. Review article: proton pump inhibitor therapy for suspected eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(12):1157-64. DOI: [10.1111/apt.12332](https://doi.org/10.1111/apt.12332) PMID: [23656497](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23656497/)
85. Laserna-Mendieta EJ, Casabona S, Guagnozzi D, Savarino E, Perelló A, Guardiola-Arévalo A, et al.; EUREOS EoE CONNECT Research group. Efficacy of proton pump inhibitor therapy for eosinophilic oesophagitis in 630 patients: results from the EoE connect registry. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(5):798-807. DOI: [10.1111/apt.15957](https://doi.org/10.1111/apt.15957) PMID: [32677040](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32677040/)
86. Gutiérrez-Junquera C, Fernández-Fernández S, Cilleruelo ML, Rayo A, Echeverría L, Borrell B, et al. Long-term Treatment With Proton Pump Inhibitors Is Effective in Children With Eosinophilic Esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;67(2):210-6. DOI: [10.1097/MPG.0000000000001952](https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001952) PMID: [29509636](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29509636/)
87. Gómez-Torrijos E, García-Rodríguez R, Castro-Jiménez A, Rodríguez-Sánchez J, Méndez Díaz Y, Molina-Infante J. The efficacy of step-down therapy in adult patients with proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(4):534-40. DOI: [10.1111/apt.13496](https://doi.org/10.1111/apt.13496) PMID: [26662868](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26662868/)
88. Sawas T, Dhalla S, Sayyar M, Pasricha PJ, Hernaez R. Systematic review with meta-analysis: pharmacological interventions for eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(9):797-806. DOI: [10.1111/apt.13147](https://doi.org/10.1111/apt.13147) PMID: [25728929](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25728929/)
89. Dellon ES, Sheikh A, Speck O, Woodward K, Whitlow AB, Hores JM, et al. Viscous topical is more effective than nebulized steroid therapy for patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2012;143(2):321-4.e1. DOI: [10.1053/j.gastro.2012.04.049](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.04.049) PMID: [22561055](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22561055/)
90. Dellon ES, Woosley JT, Arrington A, McGee SJ, Covington J, Moist SE, et al. Efficacy of Budesonide vs Fluticasone for Initial Treatment of Eosinophilic Esophagitis in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2019;157(1):65-73.e5. DOI: [10.1053/j.gastro.2019.03.014](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.03.014) PMID: [30872104](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30872104/)
91. Straumann A, Lucendo AJ, Miehke S, Vieth M, Schlag C, Biedermann L, et al.; International EOS-2 Study Group. Budesonide Orodispersible Tablets Maintain Remission in a Randomized, Placebo-Controlled Trial of Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2020;159(5):1672-1685.e5. DOI: [10.1053/j.gastro.2020.07.039](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.07.039) PMID: [32721437](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32721437/)
92. Schaefer ET, Fitzgerald JF, Molleston JP, Croffie JM, Pfefferkorn MD, Corkins MR, et al. Comparison of oral prednisone and topical fluticasone in the treatment of eosinophilic esophagitis: a randomized trial in children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(2):165-73. DOI: [10.1016/j.cgh.2007.11.008](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.11.008) PMID: [18237866](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18237866/)
93. Hoofien A, Rea F, Espinheira MD, Amil Dias J, Romano C, Oliva S, et al.; ESPGHAN EGID Working Group. Systemic steroids have a role in treating esophageal strictures in pediatric eosinophilic esophagitis. *Dig Liver Dis*. 2021;53(3):324-8. DOI: [10.1016/j.dld.2020.11.025](https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.11.025) PMID: [33334703](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33334703/)
94. Netzer P, Gschossman JM, Straumann A, Sendensky A, Weimann R, Schoepfer AM. Corticosteroid-dependent eosinophilic oesophagitis: azathioprine and 6-mercaptopurine can induce and maintain long-term remission. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007;19(10):865-9. DOI: [10.1097/MEG.0b013e32825a6ab4](https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e32825a6ab4) PMID: [17873610](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17873610/)
95. Straumann A, Bussmann C, Conus S, Beglinger C, Simon HU. Anti-TNF-alpha (infliximab) therapy for severe adult eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(2):425-7. DOI: [10.1016/j.jaci.2008.06.012](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.06.012) PMID: [18678345](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18678345/)
96. Nhu QM, Chiao H, Moawad FJ, Bao F, Konijeti GG. The Anti-α4β7 Integrin Therapeutic Antibody for Inflammatory Bowel Disease, Vedolizumab, Ameliorates Eosinophilic Esophagitis: a Novel Clinical Observation. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(8):1261-3. DOI: [10.1038/s41395-018-0145-1](https://doi.org/10.1038/s41395-018-0145-1) PMID: [29895980](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29895980/)
97. Hirano I, Dellon ES, Hamilton JD, Collins MH, Peterson K, Chehade M, et al. Efficacy of Dupilumab in a Phase 2 Randomized Trial of Adults With Active Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2020;158(1):111-122.e10. DOI: [10.1053/j.gastro.2019.09.042](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.09.042) PMID: [31593702](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31593702/)
98. Hirano I, Collins MH, Assouline-Dayana Y, Evans L, Gupta S, Schoepfer AM, et al.; HEROES Study Group. RPC4046, a Monoclonal Antibody Against IL13, Reduces Histologic and Endoscopic Activity in Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2019;156(3):592-603.e10. DOI: [10.1053/j.gastro.2018.10.051](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.10.051) PMID: [30395812](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30395812/)
99. Schneider A, Rubinstein A. Benralizumab intended for eosinophilic asthma leads to complete resolution of eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(5):S127. DOI: [10.1016/j.anaai.2018.09.422](https://doi.org/10.1016/j.anaai.2018.09.422)
100. Kuang FL, Legrand F, Makiya M, Ware J, Wetzler L, Brown T, et al. Benralizumab for PDGFRA-Negative Hypereosinophilic Syndrome. *N Engl J Med*. 2019;380(14):1336-46. DOI: [10.1056/NEJMoa1812185](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812185) PMID: [30943337](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30943337/)
101. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, Verma R, Mascarenhas M, Semeao E, et al. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(12):1198-206. DOI: [10.1016/S1542-3565\(05\)00885-2](https://doi.org/10.1016/S1542-3565(05)00885-2) PMID: [16361045](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16361045/)
102. Alexander JA, Ravi K, Enders FT, Geno DM, Kryzer LA, Mara KC, et al. Montelukast Does not Maintain Symptom Remission After Topical Steroid Therapy for Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(2):214-221.e2. DOI: [10.1016/j.cgh.2016.09.013](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.09.013) PMID: [27650328](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27650328/)
103. Menard-Katcher C, Furuta GT, Kramer RE. Dilatation of Pediatric Eosinophilic Esophagitis: Adverse Events and Short-term Outcomes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(5):701-6. DOI: [10.1097/MPG.0000000000001336](https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001336) PMID: [28055990](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28055990/)
104. Eluri S, Tappata M, Huang KZ, Koutlas NT, Robey BS, Fan C, et al. Distal esophagus is the most commonly involved site for strictures in patients with eosinophilic esophagitis. *Dis Esophagus*. 2020;33(2). DOI: [10.1093/dote/doz088](https://doi.org/10.1093/dote/doz088) PMID: [31778150](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31778150/)
105. Gentile N, Katzka D, Ravi K, Trenkner S, Enders F, Killian J, et al. Oesophageal narrowing is common and frequently under-appreciated at endoscopy in patients with oesophageal eosinophilia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(11-12):1333-40. DOI: [10.1111/apt.12977](https://doi.org/10.1111/apt.12977) PMID: [25287184](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25287184/)

106. Kasagi Y, Dods K, Wang JX, Chandramouleeswaran PM, Benitez AJ, Gambanga F, et al. Fibrostenotic eosinophilic esophagitis might reflect epithelial lysyl oxidase induction by fibroblast-derived TNF- α . *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(1):171-82. DOI: [10.1016/j.jaci.2018.10.067](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.10.067) PMID: 30578874
107. Lin Z, Kahrilas PJ, Xiao Y, Nicodème F, Gonsalves N, Hirano I, et al. Functional luminal imaging probe topography: an improved method for characterizing esophageal distensibility in eosinophilic esophagitis. *Therap Adv Gastroenterol*. 2013;6(2):97-107. DOI: [10.1177/1756283X12470017](https://doi.org/10.1177/1756283X12470017) PMID: 23503784
108. Desprez C, Roman S, Leroi AM, Gourcerol G. The use of impedance planimetry (Endoscopic Functional Lumen Imaging Probe, EndoFLIP®) in the gastrointestinal tract: A systematic review. *Neurogastroenterol Motil*. 2020;32(9). DOI: [10.1111/nmo.13980](https://doi.org/10.1111/nmo.13980) PMID: 32856765
109. Straumann A. The natural history and complications of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2008;18(1):99-118. DOI: [10.1016/j.giec.2007.09.009](https://doi.org/10.1016/j.giec.2007.09.009) PMID: 18061105
110. Andreae DA, Hanna MG, Magid MS, Malerba S, Andreae MH, Bagiella E, et al. Swallowed Fluticasone Propionate Is an Effective Long-Term Maintenance Therapy for Children With Eosinophilic Esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(8):1187-97. DOI: [10.1038/ajg.2016.238](https://doi.org/10.1038/ajg.2016.238) PMID: 27325220
111. Schupack DA, Ravi K, Geno DM, Pierce K, Mara K, Katzka DA, et al. Effect of Maintenance Therapy for Eosinophilic Esophagitis on Need for Recurrent Dilation. *Dis Dig Sci*. 2021;66(2):503-10. DOI: [10.1007/s10620-020-06192-8](https://doi.org/10.1007/s10620-020-06192-8) PMID: 32166623
112. Moawad FJ, Cheatham JG, DeZee KJ. Meta-analysis: the safety and efficacy of dilation in eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(7):713-20. DOI: [10.1111/apt.12438](https://doi.org/10.1111/apt.12438) PMID: 23915046
113. Sami SS, Haboubi HN, Ang Y, Boger P, Bhandari P, de Caestecker J, et al. UK guidelines on oesophageal dilatation in clinical practice. *Gut*. 2018;67(6):1000-23. DOI: [10.1136/gutjnl-2017-315414](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-315414) PMID: 29478034
114. Bohm ME, Richter JE. Review article: oesophageal dilation in adults with eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(7):748-57. DOI: [10.1111/j.1365-2036.2011.04593.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04593.x) PMID: 21320137
115. Kim JP, Weingart G, Hiramoto B, Gregory DL, Gonsalves N, Hirano I. Clinical outcomes of adults with eosinophilic esophagitis with severe stricture. *Gastrointest Endosc*. 2020;92(1):44-53. DOI: [10.1016/j.gie.2020.01.015](https://doi.org/10.1016/j.gie.2020.01.015) PMID: 31954704
116. Aceves SS, Newbury RO, Chen D, Mueller J, Dohil R, Hoffman H, et al. Resolution of remodeling in eosinophilic esophagitis correlates with epithelial response to topical corticosteroids. *Allergy*. 2010;65(1):109-16. DOI: [10.1111/j.1398-9995.2009.02142.x](https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02142.x) PMID: 19796194
117. Schoepfer AM, Gschossman J, Scheurer U, Seibold F, Straumann A. Esophageal strictures in adult eosinophilic esophagitis: dilation is an effective and safe alternative after failure of topical corticosteroids. *Endoscopy*. 2008;40(2):161-4. DOI: [10.1055/s-2007-995345](https://doi.org/10.1055/s-2007-995345) PMID: 18253909
118. Jung KW, Gundersen N, Kopacova J, Arora AS, Romero Y, Katzka D, et al. Occurrence of and risk factors for complications after endoscopic dilation in eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc*. 2011;73(1):15-21. DOI: [10.1016/j.gie.2010.09.036](https://doi.org/10.1016/j.gie.2010.09.036) PMID: 21067739
119. Moawad FJ, Molina-Infante J, Lucendo AJ, Cantrell SE, Tmanova L, Douglas KM. Systematic review with meta-analysis: endoscopic dilation is highly effective and safe in children and adults with eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(2):96-105. DOI: [10.1111/apt.14123](https://doi.org/10.1111/apt.14123) PMID: 28513085
120. Lucendo AJ, Molina-Infante J. Esophageal dilation in eosinophilic esophagitis: risks, benefits, and when to do it. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018;34(4):226-32. DOI: [10.1097/MOG.0000000000000442](https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000442) PMID: 29846259
121. Mark JA, Anderson BT, Pan Z, Menard-Katcher C, Kramer RE. Comparative Analysis of Adverse Events After Esophageal Balloon and Bougie Dilations in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;68(5):630-4. DOI: [10.1097/MPG.0000000000002237](https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002237) PMID: 30562312
122. Shaheen NJ, Mukkada V, Eichinger CS, Schofield H, Todorova L, Falk GW. Natural history of eosinophilic esophagitis: a systematic review of epidemiology and disease course. *Dis Esophagus*. 2018;31(8). DOI: [10.1093/dote/doy015](https://doi.org/10.1093/dote/doy015) PMID: 29617744
123. Straumann A, Bussmann C, Zuber M, Vannini S, Simon HU, Schoepfer A. Eosinophilic esophagitis: analysis of food impaction and perforation in 251 adolescent and adult patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(5):598-600. DOI: [10.1016/j.cgh.2008.02.003](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2008.02.003) PMID: 18407800
124. Donnet C, Destombe S, Lachaux A, Michaud L, Triolo V, Heissat S, et al. Esophageal perforation in eosinophilic esophagitis: five cases in children. *Endosc Int Open*. 2020;8(7):E830-3. DOI: [10.1055/a-0914-2711](https://doi.org/10.1055/a-0914-2711) PMID: 32617387
125. Aidem HP, Baker LD. THE BOERHAAVE SYNDROME. *JAMA*. 1964;187(1):57. DOI: [10.1001/jama.1964.03060140063021](https://doi.org/10.1001/jama.1964.03060140063021) PMID: 14067976
126. Runge TM, Eluri S, Cotton CC, Burk CM, Woosley JT, Shaheen NJ, et al. Causes and Outcomes of Esophageal Perforation in Eosinophilic Esophagitis. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(9):805-13. DOI: [10.1097/MCG.0000000000000718](https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000718) PMID: 27680593
127. Sengupta N, Tapper EB, Corban C, Sommers T, Leffler DA, Lembo AJ. The clinical predictors of aetiology and complications among 173 patients presenting to the Emergency Department with oesophageal food bolus impaction from 2004-2014. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(1):91-8. DOI: [10.1111/apt.13237](https://doi.org/10.1111/apt.13237) PMID: 25963885
128. Fianchi F, De Matteis G, Cianci R, Pizzoferrato M, Cardone S, Nicolazzi MA, et al. Acute intramucosal dissection in eosinophilic esophagitis. *Clin J Gastroenterol*. 2019;12(6):525-9. DOI: [10.1007/s12328-019-00990-y](https://doi.org/10.1007/s12328-019-00990-y) PMID: 31054020
129. Sørreide JA, Viste A. Esophageal perforation: diagnostic work-up and clinical decision-making in the first 24 hours. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2011;19(1):66. DOI: [10.1186/1757-7241-19-66](https://doi.org/10.1186/1757-7241-19-66) PMID: 22035338
130. Markar SR, Mackenzie H, Wiggins T, Askari A, Faiz O, Zaninotto G, et al. Management and Outcomes of Esophageal Perforation: A National Study of 2,564 Patients in England. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(11):1559-66. DOI: [10.1038/ajg.2015.304](https://doi.org/10.1038/ajg.2015.304) PMID: 26437667
131. Vermeulen BD, van der Leeden B, Ali JT, Gudbjartsson T, Hermansson M, Low DE, et al.; Benign Esophageal Perforation Collaborative Group. Early diagnosis is associated with improved clinical outcomes in benign esophageal perforation: an individual patient data meta-analysis. *Surg Endosc*. 2021;35(7):3492-505. DOI: [10.1007/s00464-020-07806-y](https://doi.org/10.1007/s00464-020-07806-y) PMID: 32681374
132. Spaander MC, Baron TH, Siersema PD, Fuccio L, Schumacher B, Escorsell À, et al. Esophageal stenting for benign and malignant disease: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2016;48(10):939-48. DOI: [10.1055/s-0042-114210](https://doi.org/10.1055/s-0042-114210) PMID: 27626318
133. Larsson H, Attwood S. Eosinophilic esophagitis (EoE); a disease that must not be neglected - implications of esophageal rupture and its management. *BMC Gastroenterol*. 2020;20(1):185. DOI: [10.1186/s12876-020-01330-y](https://doi.org/10.1186/s12876-020-01330-y) PMID: 32527222
134. Gubler C, Bauerfeind P. Self-expandable stents for benign esophageal leakages and perforations: long-term single-center experience. *Scand J Gastroenterol*. 2014;49(1):23-9. DOI: [10.3109/00365521.2013.850735](https://doi.org/10.3109/00365521.2013.850735) PMID: 24164499
135. Votto M, Castagnoli R, De Filippo M, Brambilla I, Cuppari C, Marseglia GL, et al. Behavioral issues and quality of life in children with eosinophilic esophagitis. *Minerva Pediatr*. 2020;72(5):424-32. DOI: [10.23736/S0026-4946.20.05913-7](https://doi.org/10.23736/S0026-4946.20.05913-7) PMID: 32506880
136. Reed CC, Corder SR, Kim E, Sanders E, Tappata M, Eluri S, et al. Psychiatric Comorbidities and Psychiatric Medication Use Are Highly Prevalent in Patients With Eosinophilic Esophagitis and Associate With Clinical Presentation. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(6):853-8. DOI: [10.14309/ajg.0000000000000597](https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000597) PMID: 32195733

137. Taft TH, Guadagnoli L, Edlynn E. Anxiety and Depression in Eosinophilic Esophagitis: A Scoping Review and Recommendations for Future Research. *J Asthma Allergy*. 2019;12:389-99. DOI: [10.2147/JAA.S193045](https://doi.org/10.2147/JAA.S193045) PMID: [31849499](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31849499/)
138. Harris RF, Menard-Katcher C, Atkins D, Furuta GT, Klinnert MD. Psychosocial dysfunction in children and adolescents with eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57(4):500-5. DOI: [10.1097/MPG.0b013e31829ce5ad](https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31829ce5ad) PMID: [23752077](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23752077/)
139. Dhar A, Maw F, Dallal HJ, Attwood S. Side effects of drug treatments for gastro-oesophageal reflux disease: current controversies. *Frontline Gastroenterol*. 2020;13(1):45-9. DOI: [10.1136/flgastro-2019-101386](https://doi.org/10.1136/flgastro-2019-101386) PMID: [34966532](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34966532/)
140. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J*. 2017;5(3):335-58. DOI: [10.1177/2050640616689525](https://doi.org/10.1177/2050640616689525) PMID: [28507746](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28507746/)