

Eosinophile Ösophagitis

Rarität oder doch häufiger als erwartet?

Verschiedene epidemiologische Studien belegen eine signifikante Zunahme der eosinophilen Ösophagitis bei Kindern und Erwachsenen. Klinisch lässt sich die Erkrankung nicht einfach abgrenzen, da die Symptome denjenigen bei gastroösophagealem Reflux gleichen. Letztlich erfordert die Diagnose die histologische Untersuchung von Ösophagus-, Magen- und Duodenumbiopsien. Rund jeder zweite Patient hat zusätzliche allergische Erkrankungen, und bis zu drei Viertel haben eine positive Familienanamnese bezüglich Atopien. Der Spontanverlauf der eosinophilen Ösophagitis ist noch weitgehend unklar. Die beiden grundsätzlichen Therapieansätze sind die Allergenkarrenz beziehungsweise die antientzündliche medikamentöse Therapie.

Von Pascal Müller

Erste Beschreibungen der eosinophilen Ösophagitis (EE, eosinophilic esophagitis) gehen auf das Ende der Siebzigerjahre zurück, als neben der bereits bekannten eosinophilen Gastroenteropathie bei einzelnen Patienten eine isolierte Ösophagusinfiltration mit eosinophilen Granulozyten beschrieben wurde. In den folgenden Achtzigerjahren erschienen vor allem in der radiologischen Literatur Beschreibungen von Patienten mit Strikturen und Irregularitäten der Speiseröhre. Als eigene klinikopathologische Entität wurde die eosinophile Ösophagitis jedoch erstmalig 1993 in einem Artikel von Attwood (1) beschrieben. Zwölf erwachsene Patienten mit klinisch refluxartiger Symptomatik, welche auf eine konventionelle Therapie mit Protonenpumpenhemmer (PPI) nicht angesprochen hatten, hatten jeweils isoliert im Ösophagus dichte Infiltrate von eosinophilen Granulozyten.

Kurz darauf konnten Kelly et al. (2) eine Verbindung zu Nahrungsmittelallergien zeigen, indem zehn Kinder mit «therapierefraktärem» gastroösophagealem Reflux mit einer auf Aminosäuren basierten Diät behandelt wurden, worauf eine signifikante Verbesserung der klinischen Symptomatik als auch eine Regredienz der Mukosaeosinophilie erzielt werden konnten. Das gemeinsame Merkmal dieser pädiatrischen Patienten war, dass die meisten an weiteren allergischen Erkrankungen litten und auch eine familiäre atopische Belastung bestand.

In den folgenden Jahren stieg die Anzahl der Publikationen über diese noch junge Erkrankung sprunghaft an, und das Wissen bezüglich epidemiologischer, pathogenetischer und klinischer Merkmale

nahm deutlich zu. Ziel dieser Übersicht ist es, Pädiater mit dieser Erkrankung vertraut zu machen und sie insbesondere bezüglich der klinischen Symptomatik zu sensibilisieren, um das noch immer (zu) grosse Intervall zwischen Symptombeginn und korrekter Diagnose zu verkürzen.

Definition und diagnostische Kriterien

Klinisch lässt sich die eosinophile Ösophagitis nicht einfach abgrenzen, da die Symptome gleich oder ähnlich wie bei gastroösophagealem Reflux sind. Diese umfassen retrosternale Schmerzen, Dysphagie, Odynophagie, Sodbrennen oder ösophageale Bolusimpaktion; beim kleinen Kind jedoch auch unspezifische Beschwerden wie epigastrische Schmerzen, Erbrechen oder Nahrungsverweigerung sowie Fütterungsstörungen beim Säugling. Allen Altersstufen ist gemeinsam, dass diese Symptome nicht oder nur partiell auf eine magensäuresupprimierende Therapie ansprechen. Letztlich muss die Diagnose jedoch histologisch erfolgen und erfordert somit eine Ösophago-Gastro-Duodenoskopie. Histologische Diagnosekriterien haben sich in den vergangenen Jahren insbesondere bezüglich geforderter Anzahl von Eosinophilen pro Gesichtsfeld (high power field [HPF] = 400-fache Vergrößerung im Mikroskop) geändert, wobei nun von den meisten Experten die Zahl von ≥ 15 Eos/HPF gefordert wird (3). Typischerweise finden sich histologische Veränderungen im gesamten Ösophagus und nicht nur wie bei gastroösophagealem Reflux (GÖR) nur im distalen Abschnitt. Die diagnostischen

**Tabelle:
Diagnostische Kriterien**

- Klinische Symptome des oberen Gastrointestinaltrakts
 - Isolierte, schwere Infiltration von Eosinophilen des Ösophagus (≥ 15 Eos/HPF) in mindestens einem Gesichtsfeld
 - Absenz von saurem gastroösophagealem Reflux (normale pH-Metrie oder PPI-Therapieversuch)
- adaptiert nach (3)

Kriterien sind in der *Tabelle* zusammengefasst.

Im Ösophagus lassen sich sonst beim Gesunden keine eosinophilen Granulozyten nachweisen, aber die Eosinophileninfiltration ist nicht pathognomonisch für die eosinophile Ösophagitis. Differenzialdiagnostisch muss, wie bereits erwähnt, an die GÖR-Krankheit gedacht werden, jedoch müssen auch Morbus Crohn, Infektionen (Candida, Herpesviren), Medikamentennebenwirkungen (Carbamazepin, Enalapril u.a.) oder sehr seltene Erkrankungen wie Vaskulitiden, eosinophile Gastroenteropathien (Mitbeteiligung des Magens und Dünndarms) oder das hypereosinophile Syndrom ausgeschlossen werden.

Pathogenese

Das Wissen um die Mechanismen der Entstehung der eosinophilen Ösophagitis hat in den letzten Jahren dank tierexperimenteller wie auch raffinierter Genexpressionsanalysen stark zugenommen. Ähnlich wie beim Ekzem oder Asthma bronchiale findet sich auch bei der eosinophilen Ösophagitis eine Th2-gesteuerte Immunantwort mit insbesondere verstärkter IL-5- und IL-13-Expression. In der Rekrutierung von Eosinophilen spielt Eotaxin (ein Peptid) eine Schlüsselrolle. So induziert ösophageal appliziertes Ovalbumin eine IL-5-abhängige eosinophile Ösophagitis bei der Maus. Andererseits hat sich nach der klinischen Beobachtung einer Patientin, welche während der Pollensaison eine histologisch gesicherte eosinophile Ösophagitis aufwies, die in den Wintermonaten spontan verschwand, auch im Tiermodell die mögliche Abhängigkeit von inhalativen

Allergenen gezeigt. Die unterschiedliche Prävalenz in verschiedenen Regionen lässt aber sicherlich neben einer genetischen Prädisposition auch einen mit ursächlichen Umweltfaktor wahrscheinlich erscheinen.

Epidemiologie und klinische Symptomatik

Während der letzten Dekade haben verschiedene epidemiologische Studien eine signifikante Zunahme der eosinophilen Ösophagitis bei Kindern und Erwachsenen ergeben. Dass es sich dabei nicht einfach nur um eine verstärkte Wahrnehmung handelt, zeigte sich unter anderem in der Arbeit von Noel et al. (4). Mittels retrospektiver Analysen aller Ösophagusbiopsien zwischen 1991 und 2003 im Landkreis Hamilton, Ohio, fand man 315 Fälle von eosinophiler Ösophagitis, wobei nur 9 Fälle (2,8%) vor dem Jahr 2000 aufgetreten waren. Epidemiologische Daten stehen inzwischen aus den USA, Australien und aus Teilen Europas zur Verfügung, wobei in der Schweiz aus Untersuchungen von Straumann eine kumulative Prävalenz von 2/100 000 auf 27/100 000 Einwohner über 16 Jahre beobachtet wurde. Dies sind jedoch Daten aus Erwachsenenregistern, grossflächige pädiatrische Populationsstudien aus Europa liegen bis jetzt noch nicht vor. Insgesamt deutet aber einiges darauf hin, dass die Prävalenz in Europa geringer ist als in Teilen der USA (5). In allen Studien zeigt sich ein deutlich höherer Anteil an Knaben und Männern (70–80%), das Alter bei Diagnosestellung lag in einer nordamerikanischen Studie meist bei 5 bis 10 Jahren (6). Über 50 Prozent der Patienten haben zusätzliche allergische Erkrankungen wie Rhinokonjunktivitis, Asthma oder Ekzem, und bis zu drei Viertel haben eine positive Familienanamnese bezüglich Atopien (4). Wie bei anderen Erkrankungen ist die klinische Präsentation der eosinophilen Ösophagitis in verschiedenen Altersgruppen sehr unterschiedlich. Bei Säuglingen und Kleinkindern stehen Ernährungsschwierigkeiten, Erbrechen oder Reflux im Vordergrund, beim jungen Schulkind kann Nausea, retrosternaler oder epigastischer Bauchschmerz das Leitsymptom

sein. Je älter die Patienten sind, desto eher ist das Leitsymptom die Dysphagie für feste Speisen, welche als Mühe beim Schlucken bis zum Steckenbleiben, typischerweise von trockenen oder faserigen Speisen wie Reis oder Fleisch, angegeben wird (3, 4). Die Patienten finden jedoch sehr schnell individuelle Strategien zur Vermeidung dieser Symptomatik, indem sie entsprechende Speisen meiden, sehr langsame Esser werden oder mit Wasser nachhelfen, den Speisebrei zu spülen. Entsprechende Symptome müssen also sehr genau in der Anamnese gesucht und nachgefragt werden.

Diagnosestellung

Besteht bei einem Patienten der klinische Verdacht auf eosinophile Ösophagitis, so wird meistens zuerst aufgrund der unspezifischen Symptomatik eine Refluxerkrankung gesucht beziehungsweise ausgeschlossen. Dies kann mittels pH-Metrie oder einer probatorischen Behandlung mittels PPI geschehen. Bei therapieresistentem Verlauf oder aber auch typischer Symptomatik muss endoskopiert werden, wobei es sinnvoll sein kann, vorgängig eine Kontrastmitteldarstellung des oberen Magen-Darm-Trakts zu machen, um auf eine eventuelle Stenose vorbereitet zu sein. Biopsien sollten fraktioniert aus dem distalen und proximalen Ösophagus, aber auch aus Duodenum und Magen entnommen werden. Dies ist insbesondere zur Differenzialdiagnose der vorgängig erwähnten Pathologien wichtig. Da die entzündliche Aktivität häufig inhomogen auftritt, sollten mehrere Biopsien (idealerweise 4 pro Etage) entnommen werden, um die Diagnose nicht zu verpassen. In zirka 15 bis 30 Prozent der Fälle erscheint der Ösophagus makroskopisch unauffällig (6), was routinemässig durchgeführte Ösophagusbiopsien bei entsprechend klinischem Verdacht dringlich macht. Am häufigsten wird eine Längsfurchung einer diffus fragilen Mukosa (sog. Krepppapier-Mukosa) oder eine weisse Tüpfelung der Ösophagusschleimhaut gefunden, Letzteres ist makroskopisch leicht mit einer Soor-Ösophagitis zu verwechseln. Histologisch entspricht diese jedoch Mikroabszessen eosinophiler Granulozyten.

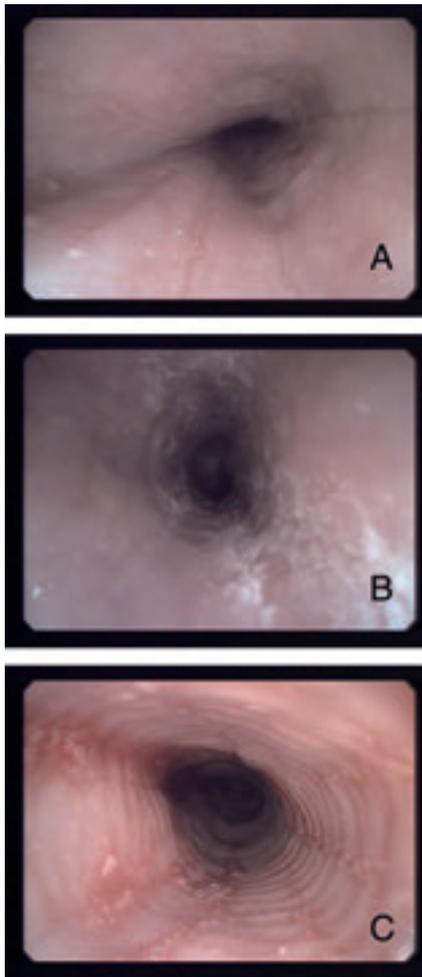


Abbildung 1: Endoskopische Aspekte der eosinophilen Ösophagitis: (A) longitudinale Furchung; (B) weisse Exsudate (Tüpfelung); (C) vertikale Ringbildung («Trachealisierung»)

Seltener im Kindesalter kann der Ösophagus multiple Ringbildungen annehmen, was einen tracheaähnlichen Aspekt ergibt (sog. Trachealisierung). Typische endoskopische Aspekte sind in *Abbildung 1* zusammengestellt. Die wichtigste histologische Veränderung ist die dichte Infiltration eosinophiler Granulozyten, welche häufig in Gruppen an der luminalen Oberfläche der Mukosa lokalisiert sind (*Abbildung 2*).

Im Anbetracht der hohen Prävalenz von sowohl Nahrungsmittelallergien als auch der Sensibilisierung auf Aeroallergene sollte eine allergologische Abklärung mittels Haut-Pricktestung und falls möglich eine Patchtestung bei Patienten mit neu diagnostizierter eosinophiler Ösophagitis durchgeführt werden. Da es sich bei der eosinophilen Ösophagitis wahrscheinlich um eine Mischung aus IgE-

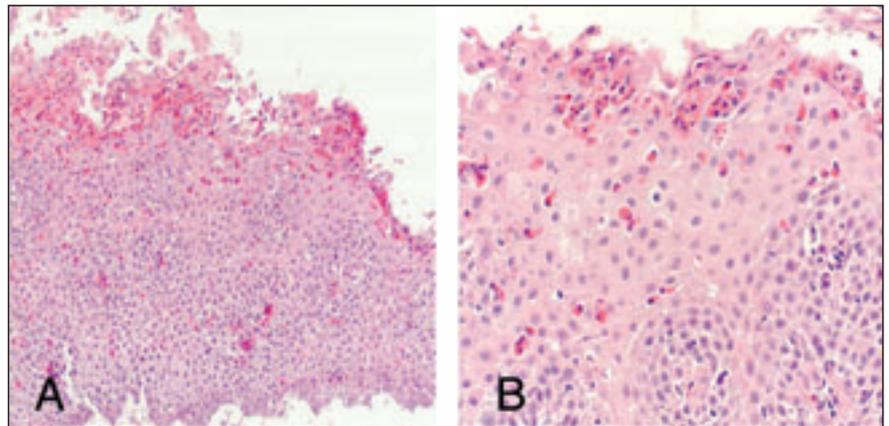


Abbildung 2: Histologie der eosinophilen Ösophagitis. (A) Dichte Infiltration eosinophiler Granulozyten in der Plattenepithelschleimbaut des Ösophagus, Basalzonenhyperplasie und Papillenelongation, (B) HPF mit ≥ 15 Eos/HPF, mikroabszessartig gruppiert unter der luminalen Oberfläche

und Non-IgE-vermittelter Immunantwort handelt, wäre eine Testkombination sinnvoll, wobei es für die Patchtests zurzeit keine Standardisierung gibt. Spergel konnte zeigen, dass die Testkombination von Prick- und Patchtests für die allermeisten nutritiven Allergene eine sehr hohe Sensitivität und Spezifität aufweist und daraus abgeleitete Eliminationsdiäten ein hohes Therapieansprechen mit sich bringen (7).

Therapie

Der Spontanverlauf der eosinophilen Ösophagitis ist noch weitgehend unklar. Grundsätzlich handelt es sich bei der eosinophilen Ösophagitis um eine chronisch verlaufende Erkrankung, wobei in Einzelfällen Spontanheilungen oder auch saisonal rezidivierende Verläufe beschrieben wurden. Die Therapie sollte neben der Symptomlinderung Komplikationen der eosinophilen Ösophagitis, wie zum Beispiel Bolusimpaktion oder Perforation des Ösophagus, sowie ein Remodeling mit entsprechend fibrotischem Umbau des Ösophagus aufgrund der chronischen Entzündung verhindern.

Die beiden grundsätzlichen Therapieansätze sind entsprechend der Pathogenese die Allergenkenz beziehungsweise die antientzündliche medikamentöse Therapie. Wie Kelly bereits 1995 und später auch Markowitz 2003 gezeigt haben, erzielt eine Elementardiät (Neocate®, Pregomin AS®) nach einem Monat bei nahezu allen Patienten sowohl eine Symptomremission als auch eine signifi-

kante Reduktion der histologisch nachweisbaren Entzündung (2, 8). Die praktische Umsetzung beim älteren Kind scheitert jedoch häufig an der Akzeptanz dieser Therapie. Ein spezifischerer Ansatz ist das Vermeiden von bekannten nutritiven Allergenen, welche aber aufgrund der zur Verfügung stehenden allergologischen Tests nicht in jedem Fall zuverlässig diagnostiziert werden können. Im Kindesalter sind die häufigsten Allergene Kuhmilch, Soja, Weizen, Erdnuss, Ei und Fisch (3).

Systemische Kortikosteroide haben, ähnlich der Elementardiät, eine ausgezeichnete Remissionsrate, sind jedoch aufgrund des Nebenwirkungsprofils nur in wenigen klinischen Situationen indiziert, zum Beispiel wenn ein schnelles Ansprechen auf die Therapie erreicht werden muss. Bereits früh konnte jedoch gezeigt werden, dass geschluckte topische Steroide ebenfalls eine effiziente Therapieoption darstellen, bei jedoch deutlich weniger Nebenwirkungen. In einer placebokontrollierten pädiatrischen Studie mit 36 Patienten konnte nach drei Monaten topischer Therapie mit Fluticason eine histologische Remission in 50 versus 9 Prozent erreicht werden (9). In der Schweiz kann Fluticason (Axotide® 250 DA) oder Budesonid (Pulmicort® 0,25 mg Respules) je nach Alter in der Dosis von 2×1 Hub oder 2×2 Hüben geschluckt für 6 bis 8 Wochen verschrieben werden. Ebenfalls gibt es die Möglichkeit der topischen Verabreichung in einer selbst hergestellten viskösen Form, was die Effizienz bezüglich Remission möglicher-

weise noch steigert (10). Daten bezüglich Dauer oder minimal wirksamer Dosis stehen zurzeit noch nicht zur Verfügung. Verschiedene weitere Medikamente wurden als Therapie bei eosinophiler Ösophagitis untersucht. Leukotrienrezeptor-Antagonisten oder Mastzellstabilisatoren zeigten in den meisten Studien nicht die gewünschte Effizienz oder aber ein ungünstiges Nebenwirkungsprofil, weshalb sie generell nicht empfohlen werden können. Im Rahmen von Studien kann bei therapierefraktären Verlaufsformen ein monoklonaler IL-5-Antikörper (Mepolizumab) versucht werden, wobei aber weder Sicherheits- noch Langzeitdaten vorhanden sind.

Ausblick

Viele Fragen bleiben bis heute noch unbeantwortet. So ist es zum Beispiel unklar, welche Patientengruppen unbehandelt Langzeitkomplikationen entwickeln werden. Wie soll mit asymptomatischen Patienten verfahren werden, welche im Rahmen einer Endoskopie mit einer anderen Fragestellung die Diagnose einer eosinophilen Ösophagitis erhielten? Da die Endoskopie vor allem bei pädiatrischen Patienten meistens eine Narkose notwendig macht, wären nicht invasive Marker der Erkrankungsaktivität dringend notwendig. Des Weiteren sind die Behandlungsendpunkte, ob lediglich eine klinische oder auch eine histologische Remission erreicht werden muss, noch nicht definiert. Da bis heute keine vali-

dierte Krankheitsaktivitätsskala zur Verfügung steht, ist es schwierig, Endpunkte verschiedener Therapiestudien zu vergleichen. Eine internationale Experten-Gruppe unter Schweizer Führung ist derzeit damit beschäftigt, einen entsprechenden «Disease Activity Score» zu evaluieren und zu validieren. Ebenfalls wurde vor einem Jahr ein pädiatrisches Register gegründet, um schweizweit die Erkrankung der eosinophilen Ösophagitis besser zu erfassen und Information über Epidemiologie und Krankheitsverlauf erhalten zu können. Daher auch die Bitte an niedergelassene Pädiater, sich mit dem Autor in Verbindung zu setzen, falls diese Patienten mit eosinophiler Ösophagitis betreuen, welche nicht von einem pädiatrischen Gastroenterologen diagnostiziert wurden. ☉

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Pascal Müller
Pädiatrische Gastroenterologie und Hepatologie
Ostschweizer Kinderspital
9006 St. Gallen
E-Mail: pascal.mueller@kispisg.ch

Verdankung

Der Autor bedankt sich bei Prof. A. Straumann, Olten, für die zur Verfügung gestellten endoskopischen Abbildungen, und bei Dr. J. Neuweiler, Pathologie Kantonsspital St. Gallen, für die histologischen Aufnahmen.

Referenzen:

1. Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TR, et al. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci* 1993; 38(1): 109–116.

2. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, et al. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology* 1995; 109(5): 1503–1512.
3. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2007; 133(4): 1342–1363.
4. Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med* 2004; 351(9): 940–941.
5. Dalby K, Nielsen RG, Kruse-Andersen S, et al. Eosinophilic Oesophagitis in Infants and Children in the Region of Southern Denmark: A Prospective Study of Prevalence and Clinical Presentation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; Epub ahead of print.
6. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, et al. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3(12): 1198–1206.
7. Spergel JM, Brown-Whitehorn T, Beausoleil JL, et al. Predictive values for skin prick test and atopy patch test for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119(2): 509–511.
8. Markowitz JE, Spergel JM, Ruchelli E, et al. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(4): 777–782.
9. Konikoff MR, Noel RJ, Blanchard C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fluticasone propionate for pediatric eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2006; 131(5): 1381–1391.
10. Dohil R, Newbury R, Fox L, et al. Oral Viscous Budesonide Is Effective in Children With Eosinophilic Esophagitis in a Randomized, Placebo-controlled Trial. *Gastroenterology* 2010; Epub ahead of print.

Eine darüber hinausgehende, detaillierte Literaturliste ist beim Autor erhältlich.