

Allergenbedingter entzündlicher Prozess

Charakteristika und Management der eosinophilen Ösophagitis

Nach der offiziellen Kongresseröffnung startete das wissenschaftliche Programm des 25. Allergy Immunology Update (AIU) in Grindelwald mit dem Vortrag des Gastroenterologen Prof. Petr Hruz vom Universitären Bauchzentrum, Clarunis Basel, zur eosinophilen Ösophagitis.

Die eosinophile Ösophagitis (EoE) gehört zusammen mit der eosinophilen Gastroenteritis (EGE) zu den eosinophilen gastrointestinalen Erkrankungen (eosinophilic gastro-intestinal disorders, EGID). «Sowohl bei der EoE als auch bei der EGE handelt es sich um chronisch entzündliche gastro-intestinale Erkrankungen mit einem Überwiegen von Eosinophilen im entzündlichen Prozess», erklärte Hruz. Wie er weiter erläuterte, ist die EoE im Gegensatz zur EGE gut definiert. «Wir haben es bei der EoE mit einem allergenbedingten entzündlichen Prozess zu tun. Bei der EGE handelt es sich dagegen um einen ganzen Pool an unterschiedlichen Erkrankungen mit unklarer Pathogenese», sagte er. Ebenfalls bekannt ist, dass in einem gesunden Ösophagus keine Eosinophilen zu finden sind, ihr Vorliegen also als pathologisch gilt. Demgegenüber wurde für den übrigen Gastrointestinaltrakt bisher noch nicht genau definiert, welche Zahl an Eosinophilen noch als physiologisch anzusehen ist.

Männer häufiger betroffen

Die EoE wurde erstmals 1993/1994 beschrieben, praktisch zeitgleich durch Straumann et al. in der Schweiz und Attwood et al. in England (1, 2). Die EoE tritt häufiger auf als die EGE. «In der Schweiz leiden etwa 50 pro 100 000 Menschen an einer EoE, während eine EGE etwa bei 1 bis 2 Personen pro 100 000 auftritt», so Hruz. Die EoE ist in ländlichen Gegenden seltener zu finden als in vorstädtischen/städtischen Gebieten. Das mediane Alter bei Auftreten beträgt 40 Jahre. «Wir haben aber auch viele Kinder und Jugendliche, die unter einer EoE leiden», ergänzte er. Männer sind 3-mal häufiger betroffen als Frauen. «Bei etwa 30 bis 40 Prozent der Erkrankten finden wir in der Anamnese allergische Erkrankungen wie allergische Rhinitis, Asthma, atopische Dermatitis oder Nahrungsmittelallergien.»

Endoskopisch lassen sich bei einer EoE verschiedene Befunde nachweisen. Dazu gehören Längsfurchen und weisse Exsudate. Bei einer länger bestehenden EoE können sich durch eine Fibrosierung und ein Remodelling des Ösophagus Strikturen bilden («Trachealisierung»). «Es können auch mehrere dieser Veränderungen kombiniert vorliegen», so der Redner.

Symptomatik ist altersabhängig

Symptome treten bei Personen mit EoE im Zusammenhang mit der Aufnahme von festen Nahrungsmitteln auf (3). Die Betroffenen können aber auch symptomfrei sein und einen guten Allgemeinzustand aufweisen. Je nach Alter der betroffenen Person äussert sich die Erkrankung unterschiedlich (Tabelle 1). Während bei Säuglingen Fütterungsprobleme, Bauchschmerzen und Gedeihstörungen auftreten können, leiden ältere Kinder unter Dysphagie, Brustschmerzen und spontaner Bolusobstruktion. Bei Erwachsenen stehen die Symptome Dysphagie und Bolusobstruktion beim Verzehr trockener Nahrungsmittel im Vordergrund. Einige Patienten leiden unter retrosternalen Schmerzen.

Epithelbarriere beeinträchtigt

Die Pathophysiologie der Erkrankung beinhaltet viele verschiedene Komponenten. Es wird heute davon ausgegangen, dass bei entsprechender genetischer Prädisposition ernährungsassoziierte Faktoren (Allergene, chemische/mechanische Reize) sowie Reflux zu einer Beeinträchtigung der Epithelbarriere führen (3). In der Folge können Mikroorganismen und Allergene anhaften, ins Epithel eindringen und dort eine Freisetzung verschiedener Zytokine, gefolgt von einer TH2-Immunantwort, auslösen. Die in das Gewebe rekrutierten Eosinophilen beteiligen sich unter anderem durch die Freisetzung von spezifischen Proteinen am Entzündungsprozess. Über die Freisetzung von Zytokinen modulieren sie gleichzeitig die Entzündung und können deren Chronifizierung vorantreiben, was letztlich zu einer Fibrose führt, die wiederum negative Auswirkungen auf die Barrierefunktion des Epithels hat.

Die im letzten Jahr publizierten Resultate einer Schweizer Forschungsarbeit zeigten zudem, dass die IL-20-Unterfamilie für die Funktion der Epithelbarriere des Ösophagus eine bisher unbekannt regulatorische Rolle spielt (4). Dabei löst eine aberrante Signalübertragung der IL-20-Unterfamilie eine Störung der Integrität der Ösophagusepithelbarriere aus und fördert so die Entwicklung einer EoE. Die gezielte Beeinflussung dieses Signalwegs könnte damit eine neue Strategie für die Behandlung von EoE darstellen.

Tabelle 1:

Symptome einer eosinophilen Ösophagitis bei Kindern und Erwachsenen (nach [3])

Kinder	Erwachsene
▲ Bauchschmerzen	▲ Dysphagie
▲ Reflux	▲ Bolusobstruktion
▲ Husten	▲ retrosternale Schmerzen
▲ Dysphagie	
▲ Regurgitation	
▲ Erbrechen	
▲ Übelkeit	
▲ Pharyngitis/Halsschmerzen	
▲ Appetitverlust	
▲ Nahrungsverweigerung	
▲ Schlafstörungen	

Tabelle 2:

Nahrungsmittel, auf die im Rahmen einer Four- bzw. Six-Food-Eliminationsdiät bei eosinophiler Ösophagitis verzichtet werden muss

Four-Food-Eliminationsdiät	Six-Food-Eliminationsdiät
▲ Milchprodukte	▲ Milchprodukte
▲ Weizen	▲ Weizen
▲ Eier	▲ Eier
▲ Soja	▲ Soja
	▲ Nüsse
	▲ Meeresfrüchte und Krustentiere

Therapie der EoE: «die 3 D»

«Die Behandlung der EoE hat sich in den vergangenen Jahren nicht verändert», erklärte Hruz. Die aktuelle Strategie lässt sich unter der Bezeichnung «3 D» zusammenfassen: Diät, Medikamente (drugs) und endoskopische Dilatation. «Mit einer sogenannten aminosäurebasierten Formeldiät lassen sich sehr gute Remissionsraten erreichen. Allerdings kann man diese Ernährung kaum über längere Zeit fortführen», berichtete er. Häufiger angewendet werden daher die sogenannten Four- beziehungsweise Six-Food-Eliminationsdiäten (Tabelle 2).

Zur medikamentösen Therapie eingesetzt werden Protonenpumpenhemmer (PPI), topische (Budesonid, Fluticason) und systemische Steroide (Prednison, in schweren Fällen), Biologika (Anti-IL4/IL-13), Immunsuppressiva (Azathioprin, 6-Mercaptopurin) sowie (eher von untergeordneter Bedeu-

tung) Antiallergika (Leukotrienantagonisten, Blocker des CRTH2 [chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on Th2 cells]). Mit einem PPI lässt sich bei 30 bis 50 Prozent der Betroffenen eine histologische Remission erreichen (5). Bei topischen Steroiden liegt die Remissionsrate bei etwa 80 Prozent und bei einer Four-Food-Eliminationsdiät bei 60 Prozent.

«Bisher gab es für Betroffene, bei denen mit diesen Optionen keine Remission erreicht werden konnte, keine Alternative», so der Redner. Nun konnte jedoch in einer Phase-III-Studie gezeigt werden, dass eine Behandlung mit Dupilumab – dem rekombinanten, humanen, monoklonalen IgG4-Antikörper, der die Signalwege von IL-4 und IL-13 hemmt – bei 60 Prozent der Studienteilnehmer (Jugendliche ab 12 Jahre und Erwachsene) zu einer histologischen Remission führte (6).

Krankheitsmonitoring – erst wenig gute Biomarker

«Krankheitsmonitoring ist ein etwas frustrierendes Thema für uns», führte Hruz weiter aus. Bisher beschränkten sich die Optionen auf das Zählen der Eosinophilen in einer endoskopisch gewonnenen Gewebeprobe. Parameter wie der Stickstoffmonoxidgehalt in der ausgeatmeten Luft (FeNO) sowie verschiedene Biomarker im Stuhl haben sich weder bei der Diagnose noch im Monitoring der EoE als erfolgreich erwiesen. Besser schnitten Parameter wie die absolute Anzahl an Eosinophilen im Blut sowie die Serumkonzentrationen des eosinophilen kationischen Proteins (ECP) und des eosinophilen Neurotoxins (EDN) ab. «In eigenen Untersuchungen fanden wir hier signifikante Unterschiede zwischen Menschen mit aktiver EoE und Gesunden sowie zwischen Personen mit aktiver EoE und solchen in Remission», schloss Hruz. ▲

Therese Schwender

Quelle:

25th Allergy and Immunology Update (AIU), Schweizerische Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (SSAI), 27. bis 29. Januar 2023 in Grindelwald.

Referenzen:

1. Attwood SE et al.: Esophageal eosinophilia with dysphagia, a distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci.* 1993;38:109-116.
2. Straumann A et al.: Idiopathic eosinophilic esophagitis: a frequently overlooked disease with typical clinical aspects and discrete endoscopic findings. *Schweiz Med Wochenschr.* 1994;124:1419-1429.
3. Simon D et al.: Current concepts in eosinophilic esophagitis. *Allergo J Int.* 2017;26:258-266.
4. Kaymak T et al.: IL-20 subfamily cytokines impair the oesophageal epithelial barrier by diminishing filaggrin in eosinophilic oesophagitis. *Gut.* 2022;72(5):821-833.
5. Feo-Ortega S, Lucendo AJ: Evidence-based treatments for eosinophilic esophagitis: insights for the clinician. *Therap Adv Gastroenterol.* 2022;15:17562848211068665.
6. Dellon ES et al.: Dupilumab in Adults and Adolescents with Eosinophilic Esophagitis. *N Engl J Med.* 2022;387:2317-2330.