

Erforschung der eosinophilen Ösophagitis: Wie kann ein multidisziplinäres Management die Ergebnisse verbessern?



Haftungsausschluss

- *Nicht zugelassene Produkte oder nicht zugelassene Verwendungen von zugelassenen Produkten können von der Fakultät diskutiert werden; diese Situationen können den Zulassungsstatus in einer oder mehreren Rechtsordnungen widerspiegeln.*
- *Die präsentierende Fakultät wurde von USF Health und touchIME beraten, um sicherzustellen, dass sie alle Hinweise auf eine nicht gekennzeichnete oder nicht zugelassene Verwendung offenlegt.*
- *Durch die Erwähnung nicht zugelassener Produkte oder nicht zugelassener Anwendungen oder deren Verwendung bei Aktivitäten von USF Health und touchIME erfolgt keine Billigung dieser Produkte durch USF Health und touchIME und eine solche Billigung wird auch nicht impliziert.*
- *USF Health und touchIME übernehmen keine Verantwortung für Fehler oder Auslassungen.*



Expertenpodium



Prof. Jonathan Spergel
Children's Hospital of
Philadelphia, Philadelphia, USA



Prof. Arjan Bredenoord
Amsterdam University Medical
Center, Amsterdam, Niederlande



Dr. Isabel Skypala
Royal Brompton and Harefield NHS
Foundation Trust, London,
Vereinigtes Königreich



Tagesordnung

Pathophysiologie von EoE: Was sehen wir bei Patienten/Patientinnen?

Symptome von EoE: Was ist die Belastung für Patienten/Patientinnen?

EoE behandeln: Welche Möglichkeiten eröffnen sich für Patienten/Patientinnen?

Gespräch 1

*Pathophysiologie von EoE:
Was sehen wir bei Patienten/Patientinnen?*

Prof. Jonathan Spergel
Allergologe/Immunologe



Prof. Arjan Bredenoord
Gastroenterologe



Umwelt und genetisch bedingte Faktoren, die zur Entstehung von EoE beitragen



~**3:1** Geschlechterverhältnis¹



Über **30 Kandidatengene** identifiziert, die hauptsächlich die epitheliale Barrierefunktion oder die Th2-vermittelte Immunantwort beeinflussen^{2,3}

Häufigkeit von EoE bei Zwillingen und Geschwistern im Vergleich zum Vorkommen in der allgemeinen Population⁴

41 % eineiige Zwillinge

22 % zweieiige Zwillinge

2,4 % Geschwister

5,5/10.000 allgemeine Population

Umweltbedingte Risikofaktoren im Zusammenhang mit EoE

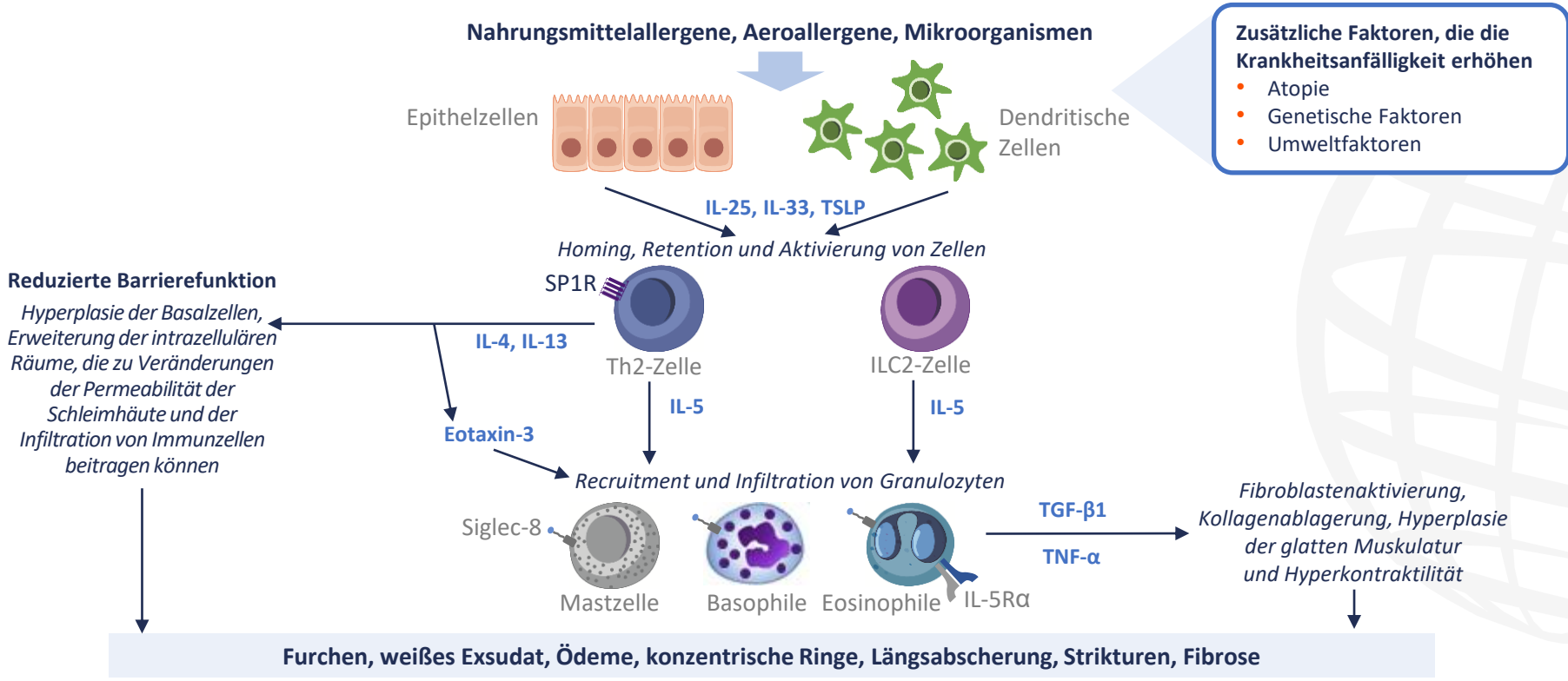
- Vorzeitige Wehen¹
- Kaiserschnitt^{1,5}
- Ergänzungsnahrung für gestillte Säuglinge^{1,5}
- Aufnahme auf der neonatalen Intensivstation^{1,5}
- Einnahme von Antibiotika oder antisekretorischen Medikamenten im Säuglingsalter^{1,5}
- Haustiere mit Fell im Kindesalter⁵
- *Helicobacter pylori*

EoE, eosinophile Ösophagitis; Intensivstation; Th2, T-Helferzellen Typ 2.

1. Lucendo AJ, et al. *Ther Adv Gastroenterol.* 2022;15:1–16; 2. Lyles J, Rothenberg M. *Curr Opin Immunol.* 2019;60:46–53; 3. Muir A, Falk GW. *JAMA.* 2021;326:1310–18;

4. Alexander ES, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134: 1084–92; 5. Jensen ET, Dellon ES. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142:32–40.

EoE-Pathophysiologie¹⁻⁵



IL-5Rα, IL-5-Rezeptor α; ILC2, angeborene lymphoide Zellen vom Typ 2; Siglec-8, sialinsäurebindendes Ig-ähnliches Lektin 8; SP1R, Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor; TGF-β, transformierender Wachstumsfaktor-β; Th2, T-Helferzellen vom Typ 2; TNF-α, Tumornekrosefaktor-α; TSLP, thymisches stromales Lymphopoietin.

1. Muir A, Falk GW. *JAMA*. 2021;326:1310–18; 2. Racca F, et al. *Front Physiol*. 2022;12:815842; 3. Furuta GT, Katzka DA. *N Engl J Med*. 2015;373:1640–8; 4. Hill DA, Spergel JM. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142:1757–8; 5. Lam AY, et al. *Curr Opin Pharmacol*. 2022;63:102183.

Gespräch 2

Symptome von EoE:

Was ist die Belastung für Patienten/Patientinnen?

Prof. Jonathan Spergel
Allergologe/Immunologe



Prof. Arjan Bredenoord
Gastroenterologe



Dr. Isabel Skypala
Diätassistentin



Klinischer Fall – Martin

PATIENTENANAMNESE

- Männlich, 33 Jahre alt
- In der Vorgeschichte des Betroffenen finden sich Rhinitis und Asthma, diagnostiziert im späten Teenageralter
- Familienanamnese von Allergien und Asthma
- Nichtraucher, trinkt nur in Gesellschaft
- Präsentiert sich in der ZNA mit steckengebliebenem Essen in der Speiseröhre
- In den letzten 5 Jahren hat sich die Dysphagie verschlimmert und er hat beim Essen häufig Sodbrennen
- Berichtet, dass er seine Essgewohnheiten angepasst hat, um künftige Obstruktionen zu vermeiden, und dass er Angst hat, feste Nahrung zu sich zu nehmen
- Die Symptome beeinträchtigen seine Stimmung und sein soziales Leben



KLINISCHE UNTERSUCHUNG

Endoskopie:

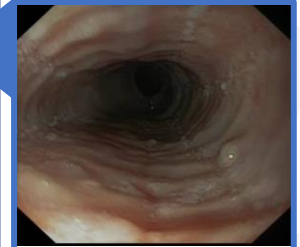
- Weißes Exsudat
- Schleimhautödem mit mehreren Ringen
- Lineare vertikale Furchen in der Ösophagusschleimhaut

Biopsie:

- Eosinophile: bis zu 48 pro HPF

Blutuntersuchungen:

- Vollständiges Blutbild und grundlegende biochemische Tests waren normal
- Keine Eosinophilie



Endoskopie-Befunde

Gespräch 3

EoE behandeln: Welche Möglichkeiten eröffnen sich für Patienten/Patientinnen?

Prof. Jonathan Spergel
Allergologe/Immunologe



Prof. Arjan Bredenoord
Gastroenterologe



Dr. Isabel Skypala
Diätassistentin



Klinischer Fall – Martin

PATIENTENANAMNESE

- Männlich, 33 Jahre alt
- In der Vorgeschichte des Betroffenen finden sich Rhinitis und Asthma, diagnostiziert im späten Teenageralter
- Familienanamnese von Allergien und Asthma
- Nichtraucher, trinkt nur in Gesellschaft
- Präsentiert sich in der ZNA mit steckengebliebenem Essen in der Speiseröhre
- In den letzten 5 Jahren hat sich die Dysphagie verschlimmert und er hat beim Essen häufig Sodbrennen
- Berichtet, dass er seine Essgewohnheiten angepasst hat, um künftige Obstruktionen zu vermeiden, und dass er Angst hat, feste Nahrung zu sich zu nehmen
- Die Symptome beeinträchtigen seine Stimmung und sein soziales Leben



KLINISCHE UNTERSUCHUNG

Endoskopie:

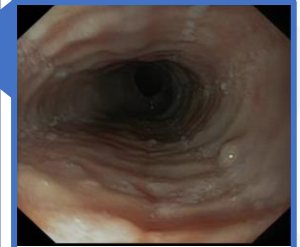
- Weißes Exsudat
- Schleimhautödem mit mehreren Ringen
- Lineare vertikale Furchen in der Ösophagusschleimhaut

Biopsie:

- Eosinophile: bis zu 48 pro HPF

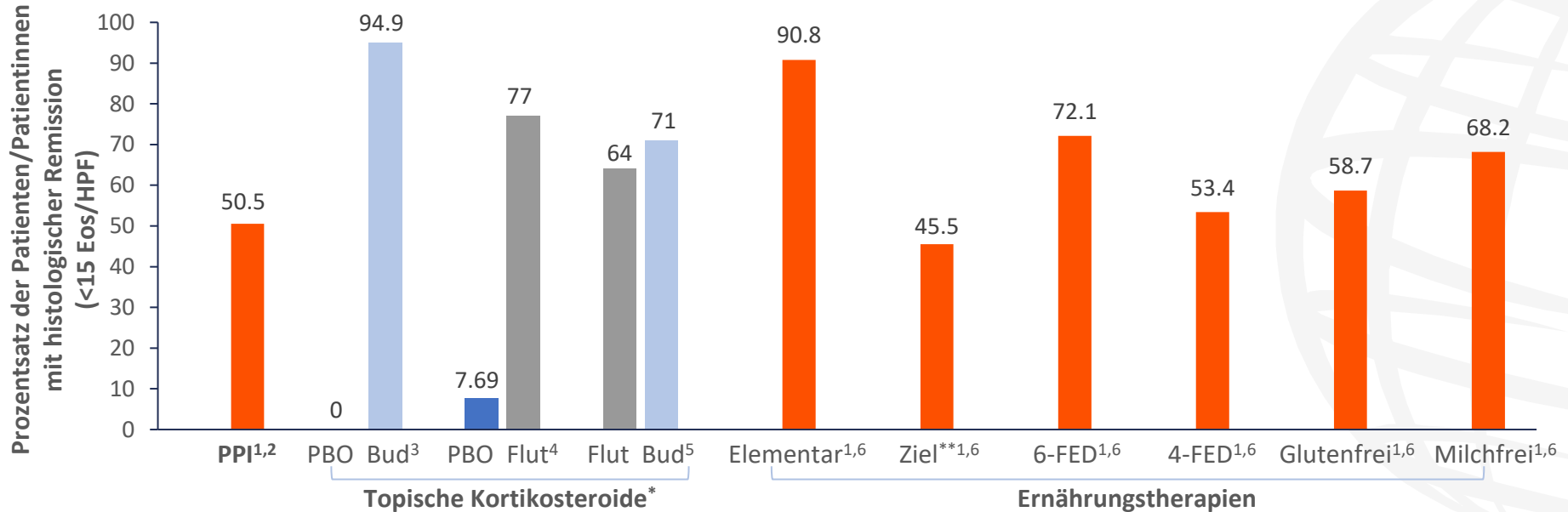
Blutuntersuchungen:

- Vollständiges Blutbild und grundlegende biochemische Tests waren normal
- Keine Eosinophilie



Endoskopie-Befunde

Histologische Remission mit therapeutischen Interventionen bei EoE



*Die Daten zur Wirksamkeit topischer Kortikosteroide stammen aus randomisierten, placebokontrollierten Studien, die sich in der Medikation, der Dosierung und den Verabreichungsmethoden unterscheiden, jedoch mit homogenen Toleranzgrenzen von <15 Eos/HPF, die auf eine histologische Remission hinweisen; **Eliminierung von Nahrungsmitteln aufgrund der Allergietestergebnisse.

Bud, Budesonid; EoE, eosinophile Ösophagitis; Eos, Eosinophile; 4-FED, Weglassen von vier Nahrungsgruppen (four-food elimination diet); 6-FED, Weglassen von sechs Nahrungsgruppen (six-food elimination diet); Flut, Fluticason; HPF, Hauptgesichtsfeld (High-Power-Field); PBO, Placebo; PPI, Protonenpumpeninhibitor.

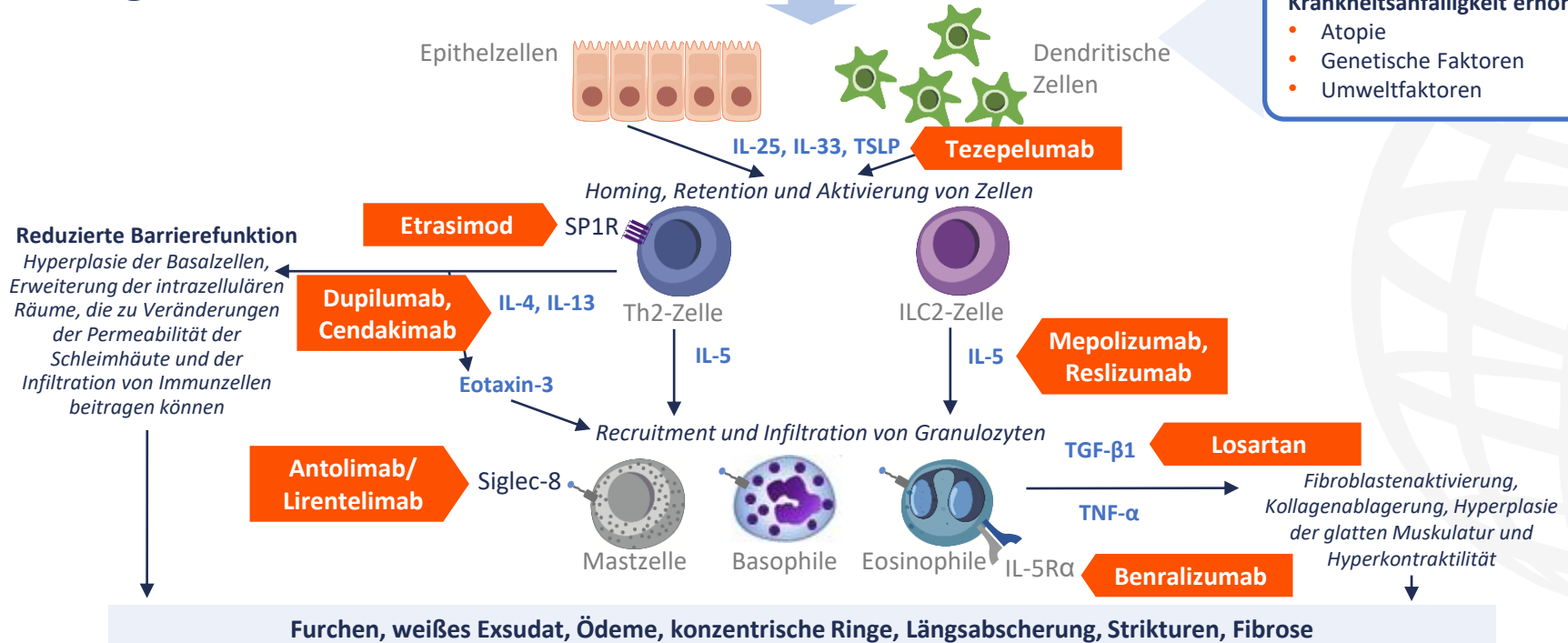
1. Visaggi P, et al. *Ther Adv Gastroenterol.* 2020;14:1–17; 2. Lucendo AJ, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:13–22; 3. Lucendo AJ, et al. *Gastroenterology.* 2019;157:74–86; 4. Butz BK, et al. *Gastroenterology.* 2014;147:324–33; 5. Dellon ES, et al. *Gastroenterology.* 2019;157:65–73; 6. Arias Á, et al. *Gastroenterology.* 2014;146:1639–48.

Wirkstoffe in der Entwicklung, die auf die Pathophysiologie von EoE ausgerichtet sind^{1–5}

Nahrungsmittelallergene, Aeroallergene, Mikroorganismen

Zusätzliche Faktoren, die die Krankheitsanfälligkeit erhöhen

- Atopie
- Genetische Faktoren
- Umweltfaktoren



IL-5Rα, IL-5-Rezeptor α; ILC2, angeborene lymphoide Zellen vom Typ 2; Siglec-8, Sialinsäure-bindendes Ig-ähnliches Lektin 8; SP1R, Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor;

TGF-β, transformierender Wachstumsfaktor-β; Th2, T-Helferzellen Typ 2; TNF-α, Tumornekrosefaktor-α; TSLP, thymisches stromales Lymphopoietin.

1. Muir A, Falk GW. *JAMA*. 2021;326:1310–18; 2. Racca F, et al. *Front Physiol*. 2022;12:815842; 3. Furuta GT, Katzka DA. *N Engl J Med*. 2015;373:1640–8;

4. Hill DA, Spergel JM. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142:1757–8; 5. Lam AY, et al. *Curr Opin Pharmacol*. 2022;63:102183.

Dupilumab-Ergebnisse bei EoE



Retrospektive Überprüfung der Krankenblätter von Patienten/Patientinnen, denen Dupilumab zur Behandlung einer primären atopischen Erkrankung* mit einer klinischen Diagnose von EoE verschrieben wurde (N=45)¹

Histologie¹
(Nachuntersuchung, n=26)

Gesamtverbesserung
(vor vs. nach Dupilumab):
52,9 vs. 4,5 Eos/HPF, p<0,001
22 Patienten/Patientinnen <6 Eos/HPF

Besserung der EoE-Symptome
(Nachuntersuchung, n=34)¹

28/28 Patienten/Patientinnen
6 Patienten hatten keine Symptome, bevor sie Dupilumab nutzten

Reduzierung der EoE-Medikamente/Erweiterung der Diät¹

29/29 Patienten/Patientinnen

Dupilumab verbesserte signifikant die histologische Kontrolle von EoE, verbesserte die symptomatische Kontrolle von EoE und reduzierte die Ausweitung der EoE-Medikation/-Diät, wenn es bei primärer atopischer Erkrankung eingesetzt wurde¹

*Grund für die Verschreibung von Dupilumab: Atopische Dermatitis (n=27), Asthma (n=11), Compassionate-Use (n=4), Nasenpolypen (n=3); ¹Spitzenwert der intraepithelialen Eosinophilen in der Speiseröhre von ≤6 Eos/HPF.

AD, atopische Dermatitis; DSQ, Dysphagia Symptom Questionnaire; EoE, eosinophile Ösophagitis; Eos, Eosinophile; HPF, Hauptgesichtsfeld (High-Power-Field); TEAE, therapiebedingtes unerwünschtes Ereignis.

1. Spergel B, et al. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2022;00:1–5; 2. Rothenberg M, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149:AB312.



Dreiteilige (A, B und C) placebokontrollierte Phase-III-Studie mit Dupilumab bei Jugendlichen/Erwachsenen mit EoE (LIBERTY EoE TREET, NCT03633617)²

Teil B: Patienten/Patientinnen, die auf wöchentliches Dupilumab 300 mg (n=80) oder Placebo (n=79) randomisiert wurden²

Klinische und histologische Ergebnisse der 24. Woche mit Dupilumab verglichen mit Placebo:²

Histologische Remission[†]

58,8 % vs. 6,3 % (p<0,0001)

Dysphagie Verbesserung

Least-Square-Mittelwert der absoluten Veränderungen des DSQ-Wertes:
-23,78 vs. -13,86 (p<0,0001)

Sicherheit

TEAE insgesamt:
83,8 % vs. 70,5 %

Häufigste therapiebedingte unerwünschte Ereignisse (TEAE): Reaktionen an der Injektionsstelle (37,5 % vs. 33,3 %), Fieber (6,3 % vs. 1,3 %)

Im Vergleich zu Placebo führte wöchentliches Dupilumab zu einer signifikanten Verbesserung der EoE-Symptome über 24 Wochen, wobei ein größerer Anteil der Patienten/Patientinnen eine histologische Remission erreichte; Dupilumab hatte ein akzeptables Sicherheitsprofil²