

Was gibt es Neues zur eosinophilen Ösophagitis? Eine fallbezogene Diskussion über die Patientenversorgung



Rechtliche Hinweise und 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*

Untersuchung der Pathophysiologie und klinischen Symptome von EoE

Dr. Stuart Carr

Snö Asthma & Allergie, Abu Dhabi,
Vereinigte Arabische Emirate



Perinatale Faktoren und das Risiko von EoE

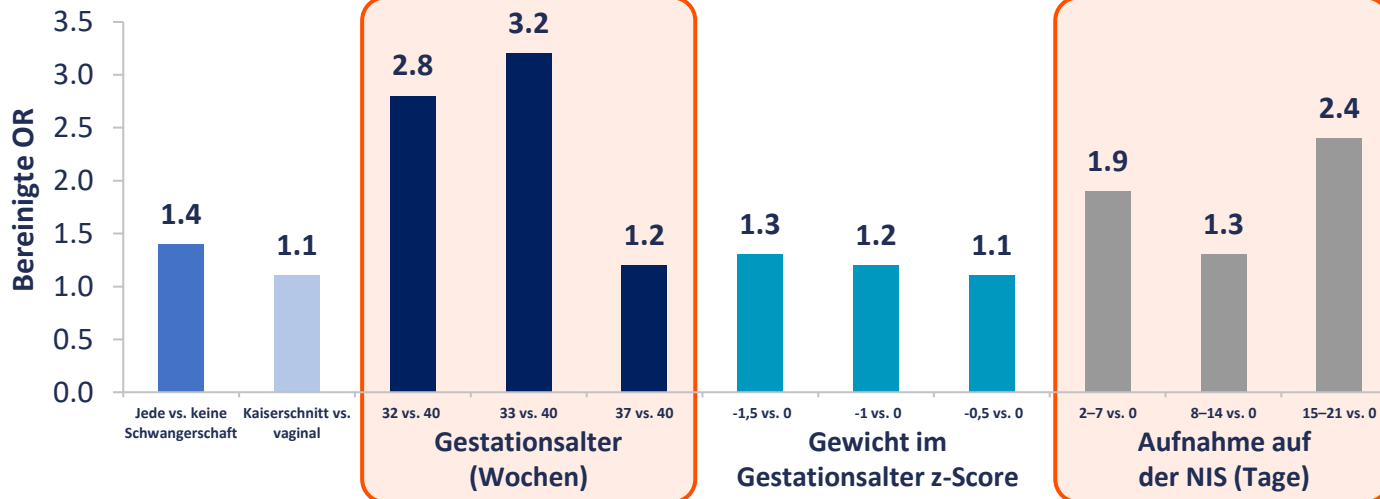


Krankheitsregister- und populationsbezogene Fall-Kontroll-Studie in Dänemark, die alle pädiatrischen Patienten mit EoE mit Geburtsjahren 1997–2018 erfasst



n=393 EoE-Fälle, n=3.659 Kontrollen
(nach Ausschlüssen bei fehlenden Daten)

Zusammenhang von perinatalen Faktoren mit der Entwicklung von EoE



Perinatale Faktoren, insbesondere Frühgeburten und die Aufnahme auf die NIS, sind mit der Entwicklung von EoE verbunden

Metallverunreinigungen im Trinkwasser und EoE

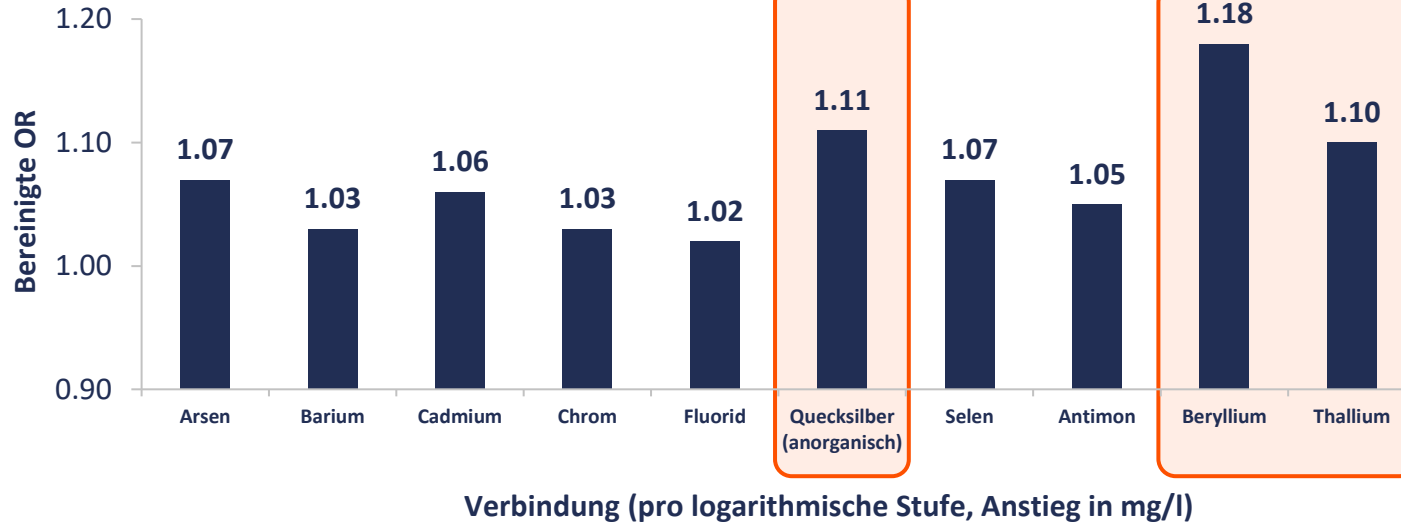


US-basierte Fallkontrollstudie in einer Pathologie-Datenbank mit Ösophagus-Biopsien



n=29.560 EoE-Fälle, n=587.826 Kontrollen

Zusammenhang zwischen Metallverunreinigungen* im Trinkwasser und EoE



Verbindung (pro logarithmische Stufe, Anstieg in mg/l)

Die Daten zeigen einen positiven Zusammenhang zwischen bestimmten Metallkontaminanten* im Trinkwasser und EoE, insbesondere Thallium, anorganisches Quecksilber und Beryllium

*Entsteht bei Herstellungs-, Bergbau- und Raffinationsprozessen.

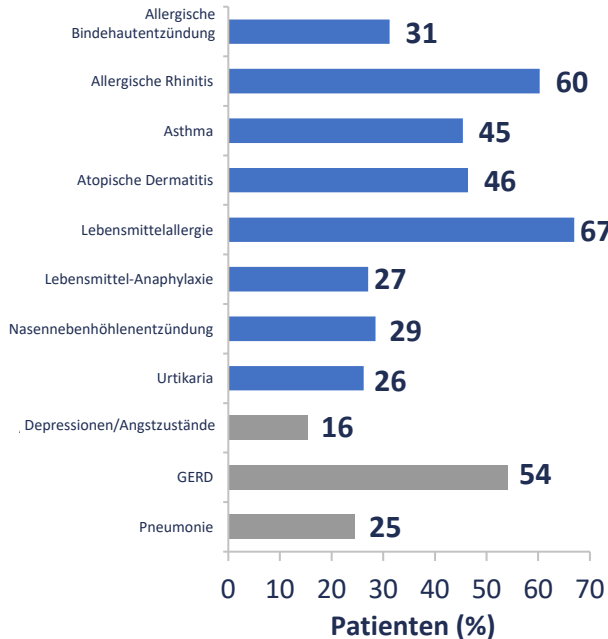
EoE, eosinophile Ösophagitis; OR, Odds-Ratio.

Siebrasse A, et al. Vorgestellt auf der: DDW 2022, Virtual/San Diego, CA. 21. bis 24. Mai 2022. Poster Su1191.

EoE und andere entzündliche Erkrankungen vom Typ 2

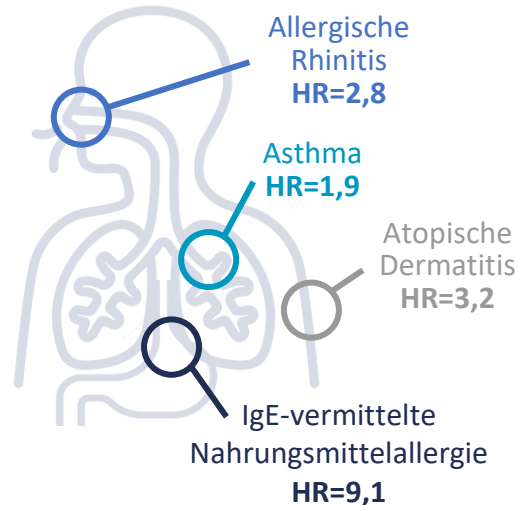
Begleiterkrankungen sind bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit EoE weit verbreitet¹

Begleiterkrankungen bei Patienten mit EoE



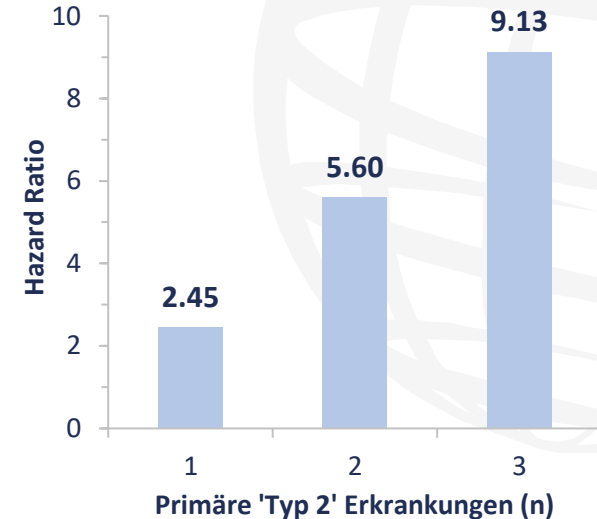
Primäre Typ-2-Erkrankungen erhöhen die Wahrscheinlichkeit einer sekundären EoE-Diagnose²

Wahrscheinlichkeit einer sekundären EoE-Diagnose bei Patienten mit einer primären Erkrankung vom Typ 2



Die Rate der EoE-Diagnose ist bei Personen mit ≥ 1 allergischen Begleiterkrankungen höher²

Rate der EoE-Diagnose nach Anzahl der primären allergischen Erkrankungen



EoE, eosinophile Ösophagitis; GERD, gastro-ösophageale Refluxerkrankung; HR, Hazard Ratio; IgE, Immunglobulin E.

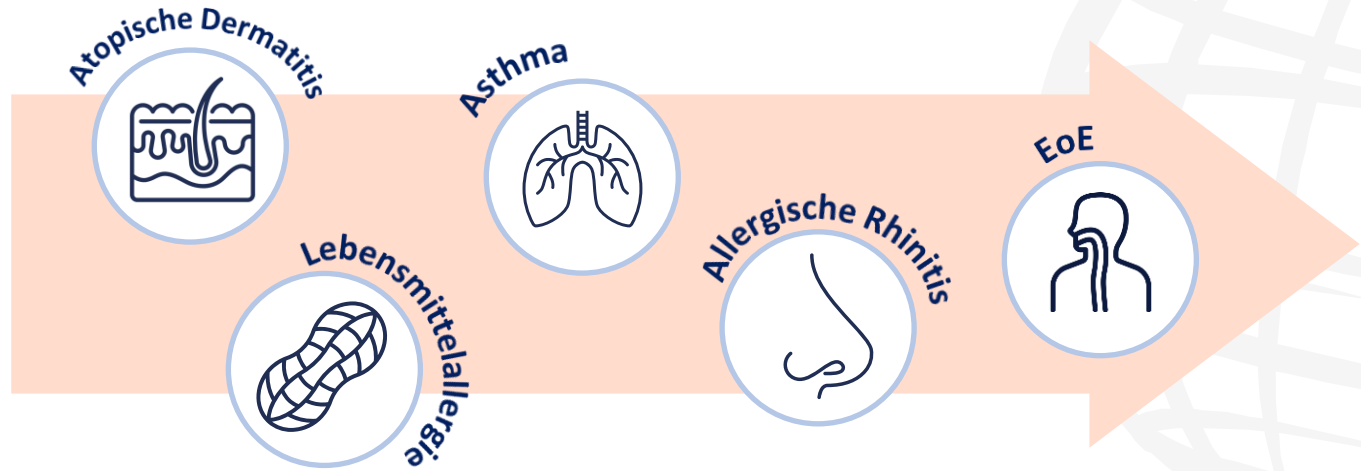
1. Chehade M, et al. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6:1534–44; 2. Hill DA, et al. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6:1528–33.

Allergischer/atopischer Verlauf

Beeinflussende Faktoren^{1,2}

-  Genetisch
-  Krankheitsgeschichte der Familie
-  Umweltbedingt
-  Immunologisch
-  Psychosozial
-  Mikrobiom

Allergischer/atopischer Verlauf^{1,2}



Anzahl und Reihenfolge der atopischen Bedingungen sind variabel²

EoE, eosinophile Ösophagitis

1. Capucilli P, Hill DA. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;57:111–27; 2. Maiello N, et al. *Children (Basel).* 2022;9:450.

Die Rolle von IgG4 bei EoE: Daten von der AAAAI 2022



Studiendetails



Studiengruppen



Wesentliche Befunde

Masuda M, et al.¹

Prospektive Bewertung der lebensmittelspezifischen IgG4-Spiegel im Plasma und des oberen GI-Trakts bei Erwachsenen, die sich einer oberen Endoskopie unterziehen

Kontrollen (n=15)
Aktive EoE (n=24)
Inaktive EoE (n=8)

Durchschnittliches IgG4 für Milch und Weizen war im Plasma und im gesamten oberen GI-Trakt von Patienten mit aktiver EoE im Vergleich zu Kontrollen erhöht

Erwin E, et al.²

Untersuchung der Rolle von milchspezifischem IgG4 bei EoE bei pädiatrischen Patienten, die sich einer ÖGD unterziehen

EoE (n=66)
Nicht-EoE-Kontrollen (n=113)

Assoziationen zwischen IgG4, Symptomen und Krankheit liefern Beweise dafür, dass Milch für EoE kausal sein kann

Li R-C, et al.³

Pilotstudie zur Untersuchung der Ko-Lokalisierung von IgG4 und Milchproteinen bei Patienten aus der UVA-EoE-Kohorte, bei denen eine Ösophagusbiopsie durchgeführt wurde

Aktive EoE (n=5)
Remission (orale Steroide; n=5)
Remission (Diät; n=5)
Nicht-EoE-Kontrollen (n=5)

IgG4-Milch-Ablagerungen waren bei aktivem EoE vorhanden, gingen aber bei Remission und Kontrollen deutlich zurück; möglicherweise bestehen direkte Wechselwirkungen zwischen IgG4 und Milchproteinen

Klinische Erscheinungsformen von EoE

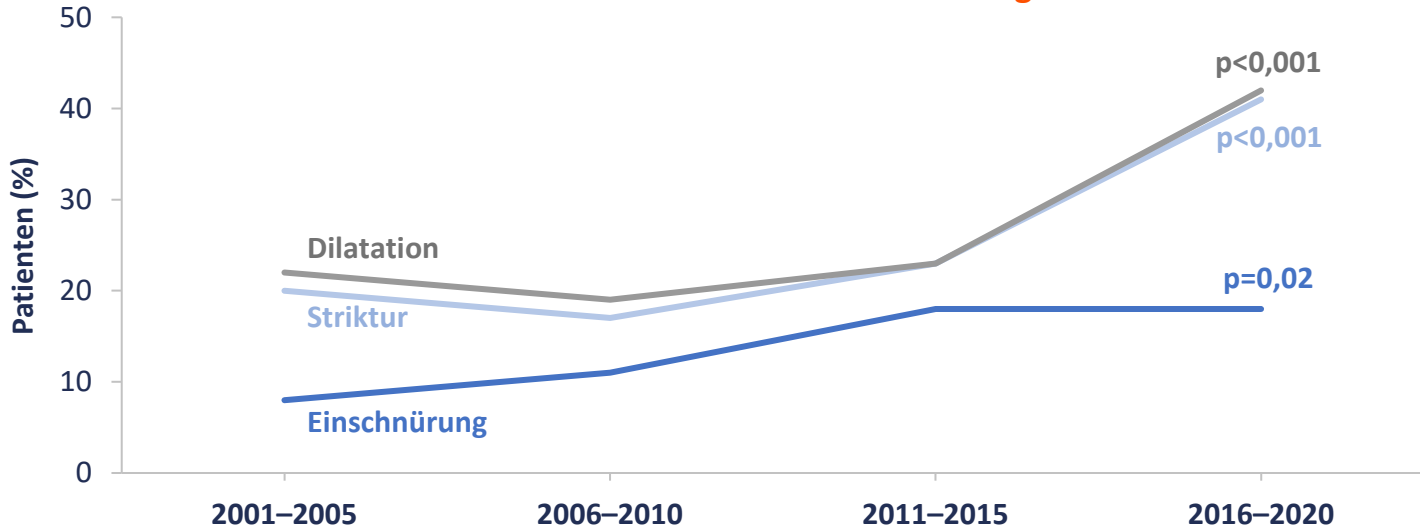


Retrospektive Kohortenstudie von Patienten in der klinisch-pathologischen EoE-Datenbank der Universität von North Carolina



• N=1.064 Erwachsene und Kinder mit EoE

Klinische Merkmale der EoE bei der Diagnose

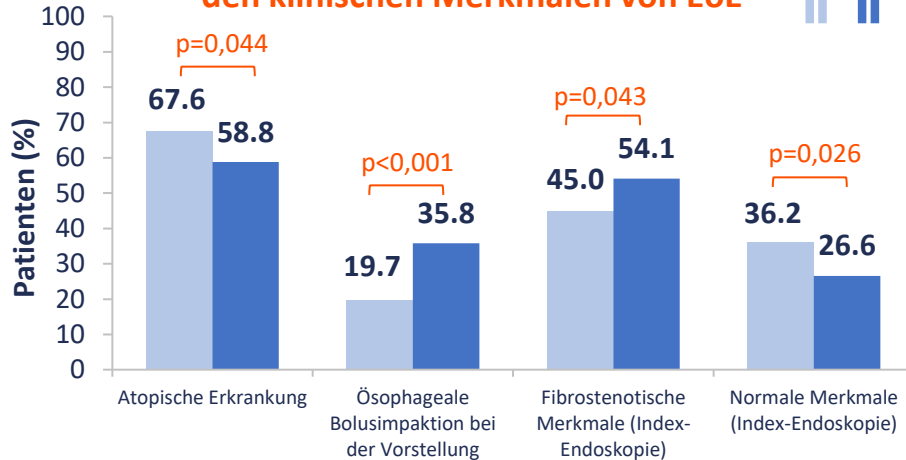


18 % Erhöhung der Wahrscheinlichkeit einer Striktur pro Jahr nach Berücksichtigung von Alter und Symptomlänge vor der Diagnose (aOR 1,18, 95 % KI 1,12-1,23)

Klinische Erscheinungsformen von EoE

US-basierte retrospektive Beobachtungsstudie
eines einzelnen Zentrums mit Krankenakten
von Patienten mit EoE (n=489)¹

Geschlechtsspezifische Unterschiede bei
den klinischen Merkmalen von EoE



Odds-Ratio der Dilatation, Männer vs. Frauen: **OR 1,985**, p<0,01

US-basierte retrospektive Fallkontrollstudie
über Patienten mit Nahrungsbolus, die sich
einer ÖGD unterzogen (N=146, n=51 mit EoE)²

Saisonale Schwankungen bei
Nahrungsbolusfällen

Frühling/Sommer vs. Herbst/Winter

Patienten mit EoE



Patienten ohne EoE



EoE, eosinophile Ösophagitis; KI, Konfidenzintervall; ÖGD, Ösophago-Gastro-Duodenoskopie; OR, Odds-Ratio.

1. Folga R, et al. Vorgestellt auf der: DDW 2022, Virtual/San Diego, CA. 21. bis 24. Mai 2022. Poster EP1110; 2. Alali F, Piper MS. Vorgestellt auf der: DDW 2022, Virtual/San Diego, CA. 21. bis 24. Mai 2022. Poster Su1198.

Behandlung von EoE: Diagnose und Behandlung von pädiatrischen Patienten

Dr. Mário Vieira

Zentrum für pädiatrische Gastroenterologie
Hospital Pequeno Príncipe Curitiba, PR,
Brasilien



Fallpräsentation

Präsentation und Anamnese



Alter: 6 Jahre

Präsentation: Schwierigkeiten beim Stillen, leichte Bauchschmerzen, gelegentliches Erbrechen, Würgen beim Essen seit dem Alter von 4 Jahren. Vermeidet Fleisch und Obst, es sei denn, es ist püriert, bevorzugt Flüssigkeiten und isst langsam. Seine Mutter berichtet, dass er nach jedem Bissen trinkt. Vor einem Jahr begann seine Gewichtszunahme zu sinken und hörte vor 6 Monaten ganz auf

Persönliche Anamnese: Asthma und allergische Rhinitis

Familienanamnese: Vater hat Asthma und Refluxsymptome mit häufigem Sodbrennen



Klinische Untersuchung



Endoskopie: Weiße Exsudate, Schleimhautödeme und lineare Furchen



Biopsie: bis zu 63 eos/HPF

Bluttests: Vollständiges Blutbild und grundlegende biochemische Tests waren normal, keine Eosinophilie

Klinische Erscheinungsformen von EoE in der Kindheit

Säuglinge und Kleinkinder¹



- Abneigung/Unverträglichkeit beim Stillen bzw. Füttern
- Erbrechen
- Nahrungsverweigerung
- Würgen während der Mahlzeiten
- Gedeihstörung
- Schlafstörung

Kinder¹



- Dysphagie
- Bolusimpaktion
- Erbrechen/Aufstoßen
- Würgen/Brechreiz mit groben Texturen
- Schmerzen im Unterleib/Brustkorb
- Halsschmerzen
- Übelkeit
- Schlafstörung
- Verminderter Appetit

Jugendliche²

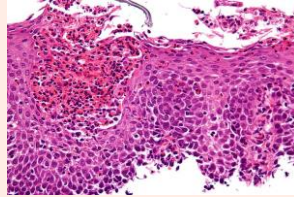


- Dysphagie
- Bolusimpaktion
- Sodbrennen
- Gastro-ösophagealer Reflux

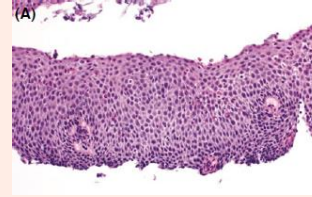
Endoskopische und histopathologische Erscheinungen von EoE



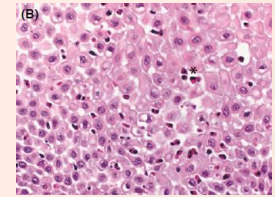
Histopathologische Befunde



≥ 15 eos/hpf¹
(erforderlich für die Diagnose)



Basalzellenhyperplasie²



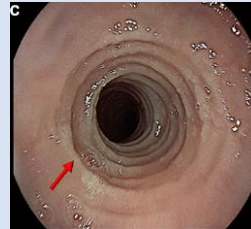
Erweiterte
interzelluläre Räume²



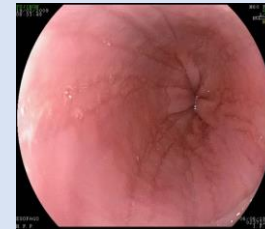
Endoskopie- Befunde (EREFS)



Ödeme³



Konzentrische Ringe³



Vertikale Furchen⁴



Weißes Exsudat⁴

EoE, eosinophile Ösophagitis; eos/HPF, Eosinophile/Haupt Gesichtsfeld; EREFS, endoskopischer Referenzwert.

1. Bild von Wikimedia Commons. Eosinophile Ösophagitis – stark vergrößert Verfügbar auf: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Eosinophilic_esophagitis_very_high_mag.jpg (abgerufen am 18. Juli 2022). Lizenz zur Verwendung unter der Creative Commons Attribution-Share Alike 3.0 Unported

(<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/deed.en>); 2. Warners MJ, et al. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47:940–50; 3. Racca F, et al. *Front Physiol.* 2022;12:815842;

4. Die Bilder wurden mit freundlicher Genehmigung von Dr. Mário Vieira zur Verfügung gestellt.

Behandlungsansatz für Kinder mit EoE

Schritt 1

Besprechen Sie die verfügbaren Behandlungsoptionen mit dem Patienten und den Eltern bzw. dem Betreuer¹⁻³



Überlegungen:²

- Alter
- Behandlungsbelastung
- Erwartete Wirksamkeit
- Schweregrad der Krankheit
- Verfügbarkeit von Behandlungen und Personal, z. B. Diätassistenten

Schritt 2

Behandlung einleiten

Diättherapie^{1,3}

- Empirische Elimination
- Formelnahrung

Medizinische Therapie^{1,3,4}

- PPI
- TCS
- *Dupilumab**

Schritt 3

Regelmäßige Überprüfung des klinischen und histologischen Ansprechens^{1,2}



Ansprechen:^{1,3,5}

- Beibehaltung der derzeitigen Behandlung

Keine Veränderung:

- Nicht-Einhaltung der Therapietreue ausschließen
- Eskalation der derzeitigen Behandlung
- Behandlung wechseln/hinzufügen
- Mechanische Dilatation

*Dupilumab ist von der FDA für Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren mit EoE und einem Gewicht von ≥ 40 kg zugelassen.

EoE, eosinophile Ösophagitis; FDA, US Food and Drug Administration; PPI, Protonenpumpeninhibitor; TCS, topische Kortikosteroide.

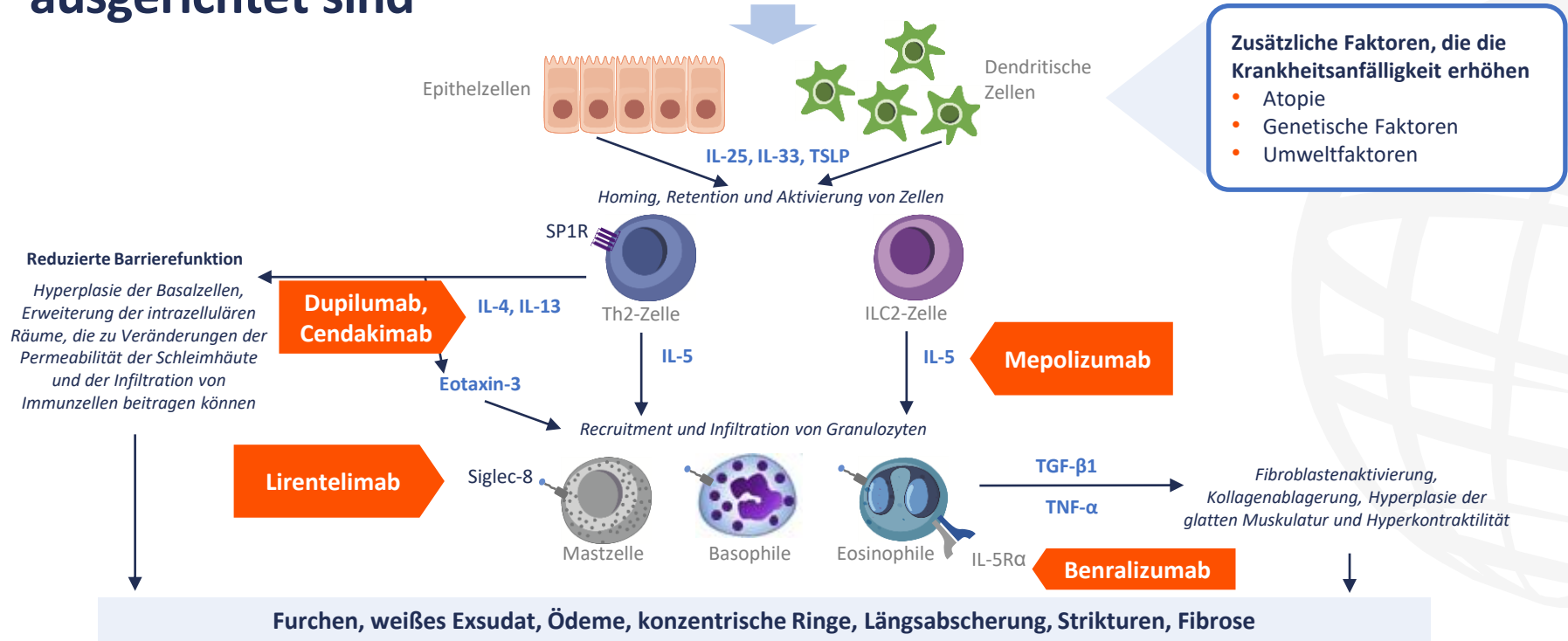
1. Barni S, et al. *Ital J Pediatr.* 2021;47:230; 2. Hirano I, Furuta GT. *Gastroenterology.* 2020;158:840–51; 3. Gutiérrez Junquera C, et al. *An Pediatr (Engl Ed).* 2020;92:376.e1–376.e10;

4. FDA. Dupilumab PI. 2022. Verfügbar unter: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761055s040lbl.pdf (abgerufen am 7. Juni 2022);

5. Gonsalves NP, Aceves SS. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145:1–7.

Wirkstoffe in der Entwicklung, die auf die Pathophysiologie von EoE ausgerichtet sind¹⁻⁵

Nahrungsmittelallergene, Aeroallergene, Mikroorganismen



EoE, eosinophile Ösophagitis; IL-5Rα, Interleukin-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;326:1310-8; 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.

Überwachung der Krankheitsaktivität bei Kindern mit EoE

Derzeit verwendete Überwachungstools und -techniken

Histologisch/ endoskopisch

Endoskopie und Biopsie (eos/hpf, EREFS, zusätzliche Merkmale, z.B. Basalzellenhyperplasie)^{1,2}

Klinisch/ Symptome

Dysphagia Symptom Questionnaire (DSQ), Pediatric EoE Symptom Score (PEESS) v2.0²

Neue Überwachungstools und -techniken

Histologisch/ endoskopisch

Transnasale Endoskopie, Ösophagus-String-Test, Ösophagus-Schwamm, biophotonische Bildgebung, EoEHSS¹⁻³

Funktional

Funktionelle Sonde zur Lumenabbildung, Schleimhautimpedanz, hochauflösende Manometrie, endoskopischer Ultraschall¹⁻⁴

Biomarker

Serum/Blut/Urin, immunhistochemisch, epigenetisch^{3,5}

Klinisch/ histologisch/ endoskopisch

Index of Severity for EoE (I-SEE)⁶

EoE, eosinophile Ösophagitis; EoEHSS, EoE Histologic Severity Score; eos/HPF, Eosinophile pro Haupt Gesichtsfeld; EREFS, endoskopischer Referenzscore.

1. Nguyen N, et al. *Front Pediatr.* 2021;9:713027; 2. Godwin B, et al. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;124:240–7; 3. Hiremath G, Gupta SK. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15:1655–64; 4. Pytrus T, et al. *Pediatr Rep.* 2022;14:13–9; 5. Votto M, et al. *Acta Biomed* 2021;92(Suppl. 7):e2021530; 6. Dellon ES, et al. *Gastroenterology.* 2022;163:59–76.

Index of Severity for EoE (I-SEE)

Score:



Gesamtpunktzahl:

<1: Inaktive EoE

1–6: Milde aktive EoE

7–14: Moderat aktive EoE

≥15: Schwere aktive EoE



Für jedes EoE-Merkmal, das ein Patient aufweist, gibt es Punkte



Bewertet bei der Erstdiagnose und bei jedem nachfolgenden Besuch

Bewertete Merkmale:

Symptome

Basierend auf der Häufigkeit des Ereignisses: wöchentlich, täglich, mehrmals am Tag oder wenn das soziale Funktionieren gestört wird

Komplikationen

Bolusimpaktion, die einen Besuch in der Notaufnahme oder eine Endoskopie erfordert; Krankenhauseinweisung wegen EoE; Perforation; Unterernährung; Notwendigkeit einer Formelnahrung, systemischer Steroide oder einer immunmodulatorischen Behandlung

Entzündliche Merkmale

Endoskopisch: lokalisierte oder diffuse Ödeme, Furchen und/oder Exsudate
Histologisch: 15–60 eos/hpf oder >60 eos/hpf

Fibrosenotische Merkmale

Endoskopisch: Ringe/Strikturen vorgestellt, aber Endoskop geht leicht durch oder erfordert Dilatation
Histologisch: Hyperplasie der Basalzone, Fibrose der Lamina propria oder Veränderung des Oberflächenepithels und dyskeratotische Epithelzellen

Behandlung von EoE: Diagnose und Behandlung von erwachsenen Patienten

Prof. Arjan Bredenoord

Medizinisches Zentrum der Universität
Amsterdam in den Niederlanden



Patientenfall

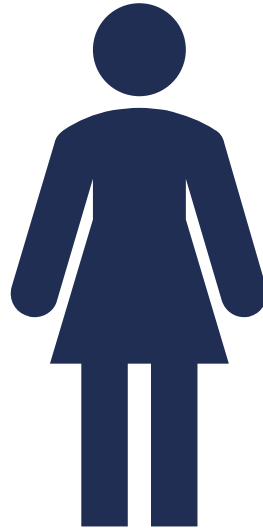
Präsentation und Anamnese

Alter: 29 Jahre

Präsentation: Symptome von epigastrischen Beschwerden, Sodbrennen und Dysphagie in den letzten 5 Jahren, was zu einer Anpassung der Essgewohnheiten geführt hat, z. B. Trinken nach jedem Bissen Essen

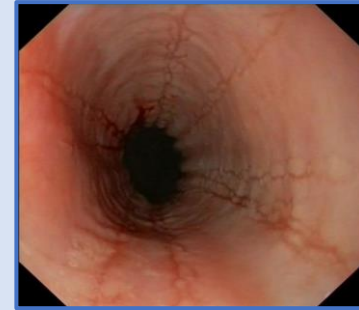
Persönliche Anamnese: Allergien gegen Nüsse, Soja und Hülsenfrüchte. Die Patientin versucht, eine gezielte Eliminationsdiät für ihre Allergien durchzuführen, gibt aber zu, dass sie sich nicht konsequent daran hält

Familienanamnese: Nicht berichtet



Klinische Untersuchung

Endoskopie: Furchen, Ringe, Schleimhautödeme








Biopsie: bis zu 63 eos/hpf

Bluttests: Vollständiges Blutbild und grundlegende biochemische Tests waren normal, keine Eosinophilie

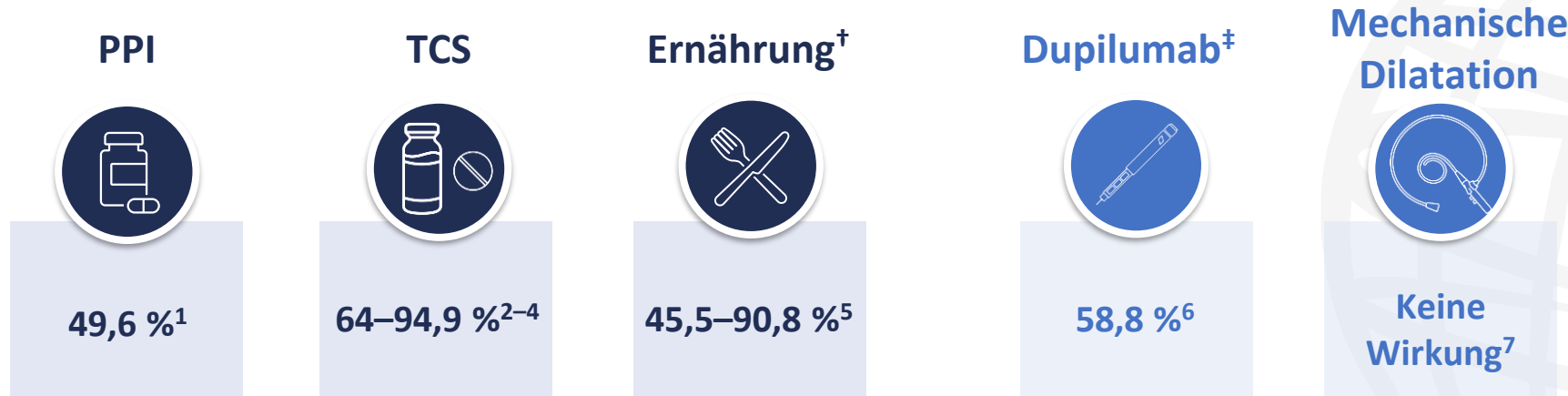


GERD: Eine wichtige Differenzialdiagnose für EoE^{1,2}

	Merkmal	EoE	GERD
	Dominantes Symptom	Dysphagie	Sodbrennen, Aufstoßen
	Bolusimpaktion	Häufig	Ungewöhnlich
	Geschlecht	Männliche Dominanz (3:1)	Männlich = Weiblich
	Endoskopische Befunde	Ödeme, Ringe, Exsudate, Furchen, Strikturen, Krepppapier-Ösophagus, schmalkalibriger Ösophagus. Eine Minderheit hat normale Befunde	Erosionen, Geschwüre, Barrett-Adenokarzinom, Strikturen. Eine Mehrheit hat normale Befunde
	Histologie, eos/hpf	≥15	<5
	Ätiologie	Immunvermittelte oder Antigen-vermittelte Reaktion	Säurereflux
	Zugehörige atopische Bedingungen	Allergisches Asthma, atopische Dermatitis und allergischer Schnupfen	Keine
	Ambulante pH-Tests	Meist negativ, manchmal positiv	Positiv

Derzeitige Behandlungsmöglichkeiten für Erwachsene mit EoE

Prozentsatz der Patienten, die eine histologische Remission erreichen (<15 eos/hpf)*



*Die Daten stammen aus Studien, die sich in Bezug auf Therapie, Dosierung und Verabreichungsmethoden unterschieden, jedoch einen einheitlichen Cut-off-Wert von <15 eos/hpf aufwiesen, der auf eine histologische Remission hindeutet; [†]Das Ansprechen variierte je nach Art der Ernährung: Der Verzicht auf Lebensmittel, die im Rahmen von Allergietests getestet wurden, wurde mit den niedrigsten Remissionsraten in Verbindung gebracht; die Formelnahrung hatte die höchsten Remissionsraten; [‡]In den USA. EoE, eosinophile Ösophagitis; eos/HPF, Eosinophile/Hauptgesichtsfeld; PPI, Protonenpumpeninhibitor; TCS, topische Kortikosteroide.

1. Lucendo AJ, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:13–22; 2. Lucendo AJ, et al. *Gastroenterology.* 2019;157:74–86; 3. Butz BK, et al. *Gastroenterology.* 2014;147:324–33; 4. Dellon ES, et al. *Gastroenterology.* 2019;157:65–73; 5. Arias Á, et al. *Gastroenterology.* 2014;146:1639–48; 6. Rothenberg M, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149:AB312; 7. Visaggi P, et al. *Ther Adv Gastroenterol.* 2021;14:doi: 10.1177/1756284820980860.

Neue Therapien für Erwachsene mit EoE

SP1R



Th2-Zelle

Etrasimod^{1,2}

Phase II: NCT04682639 (VOYAGE)

Alter 18–65 Jahre

Mai 2023

IL-13



Cendakimab^{1,2}

Phase III: NCT04753697, NCT04991935

Alter 12–75 Jahre

Juli 2024; August 2026

IL-5



Mepolizumab^{1,2}

Phase II: NCT03656380

Alter 16–75 Jahre

Juli 2022

IL-5R α



Benralizumab^{1,2}

Phase III: NCT04543409 (MESSINA)

Alter 12–65 Jahre

Mai 2024

Siglec-8



Lirentelimab^{1,2}

Phase II/III: NCT04322708 (KRYPTOS)

Alter 12–80 Jahre

Mai 2022

IL-4R α



IL-13R α 1

Dupilumab^{1,2}

Phase III: NCT03633617 (LIBERTY EoE TREET) Phase IV: NCT05247866

Alter \geq 12 Jahre

Juli 2022

Alter 6–25 Jahre

September 2025

EoE, eosinophile Ösophagitis; IL, Interleukin; IL-4R α , IL-4-Rezeptor α -Subeinheit; IL-5R, IL-5-Rezeptor; IL-5R α , IL-5-Rezeptor α -Subeinheit; IL-13R α 1, IL-13-Rezeptor α -Subeinheit-1; Siglec-8, Sialinsäure-bindendes Ig-ähnliches Lektin 8; SP1R, Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor; Th2, T-Helferzelle Typ 2.

1. Racca F, et al. *Front Physiol.* 2022;12:815842; 2. ClinicalTrials.gov. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/home> (abgerufen am 15. Juni 2022).

Überwachung der Krankheitsaktivität und des Behandlungserfolgs bei Erwachsenen mit EoE

Derzeit verwendete Überwachungstools und -techniken

Klinisch/ Symptome	Dysphagia Symptom Questionnaire (DSQ), EoE Activity Index (EEsAI) ^{1,2}
Histologisch	Biopsie (eos/hpf, zusätzliche Merkmale, z. B. Basalzellhyperplasie) ^{1,2}
Endoskopie	EREFS ^{1,2}
Lebensqualität	Adult EoE Quality of Life Instrument (EoO-QOL-A) ^{1,2}

Neue Überwachungstools und -techniken

Histologisch	String-Test, Ösophagusschwamm ^{1,2}
Funktional	Funktionelle Sonde zur Lumenabbildung, hochauflösende Manometrie, endoskopischer Ultraschall ^{1,3-6}
Biomarker	Serum/Blut, immunhistochemisch, epigenetisch ⁷⁻¹⁰

EoE, eosinophile Ösophagitis; eos/HPF, Eosinophile pro Haupt Gesichtsfeld; EREFS, endoskopischer Referenzwert.

1. Lucendo AJ, et al. *United European Gastroenterol J.* 2017;5:335–58; 2. Schoepfer A, et al. *Dis Esophagus.* 2016;29:959–66; 3. Pannala R, et al. *VideoGIE.* 2022;7:1–20;

4. Visaggi P, et al. Vorge stellt auf der: DDW 2022, Virtual/San Diego, CA. 21. bis 24. Mai 2022. Poster Su1189; 5. Wong S, et al. *JGH Open.* 2020;4:851–5;

6. Pytrus T, et al. *Pediatr Rep.* 2022;14:13–9; 7. Votto M, et al. *Acta Biomed.* 2021;92(Suppl. 7):e2021530; 8. Venkateshaiah SU, et al. *Int J Basic Clin Immunol.* 2021;4:1–8;

9. Sarbinowska J, et al. *Biomolecules.* 2021;11:890; 10. Bhardwaj N, et al. *Allergy Rhinol (Providence).* 2020;11:2152656720953378.