

Der Pathologe

Organ der Deutschen Abteilung der Internationalen Akademie für Pathologie,
der Deutschen, der Österreichischen und der Schweizerischen Gesellschaft für
Pathologie und des Berufsverbandes Deutscher Pathologen

Elektronischer Sonderdruck für

A. Schoepfer

Ein Service von Springer Medizin

Pathologe 2012 · 33:225–227 · DOI 10.1007/s00292-012-1643-3

© Springer-Verlag 2012

zur nichtkommerziellen Nutzung auf der
privaten Homepage und Institutssite des Autors

A. Schoepfer

Eosinophile Ösophagitis

Die Sicht des Gastroenterologen

Eosinophile Ösophagitis

Die Sicht des Gastroenterologen

Epidemiologie

Die eosinophile Ösophagitis wurde 1993 erstmals als eigene Entität in den USA und 1994 in der Schweiz beschrieben [1, 2]. Sie kann sich bei Patienten jeden Alters manifestieren, meist wird die Diagnose jedoch im Alter von 20–40 Jahren gestellt. Die Erkrankung kommt beim männlichen Geschlecht häufiger vor (*m:w* 80:20) und scheint in industrialisierten Ländern zuzunehmen. Daten aus den USA sowie der Schweiz dokumentieren eine Erhöhung der Inzidenz über die letzten 20 Jahre, wobei die Prävalenz aktuell zwischen 1/1800 und 1/2500 Einwohner liegt [3, 4]. Das Zeitintervall vom Auftreten erster Symptome bis zur Diagnosestellung beträgt im Median 4–5 Jahre [4].

Klinisches Erscheinungsbild

Die klinische Manifestation ist altersabhängig. Bei Neugeborenen ist oftmals eine Nahrungsverweigerung zu beobachten, während Kinder refluxähnliche Symptome zeigen, wie z. B. saures Aufstoßen, Regurgitation (Häufigkeit 5–82%), Erbrechen (Häufigkeit 5–68%) sowie Bauchschmerzen (Häufigkeit 8–100%; [5]). Mit zunehmendem Alter sind Dysphagie und Speisebolusimpaktation häufiger zu beobachten. Selten treten bei Kindern Wachstumsverzögerung, Thoraxschmerzen oder Diarrhö auf. Bei Jugendlichen ähneln die Symptome der eosinophilen Ösophagitis denen der erwachsenen Patienten, wobei Dysphagie (Häufigkeit 29–100%) und Bolusimpaktation (Häufigkeit 25–100%) dominieren. Bei einer Minderheit der erwachsenen Patienten treten

unabhängig von der Nahrungsaufnahme Thoraxschmerzen auf [5].

Klinische Untersuchung und Laborparameter sind, abgesehen von einer leichten Eosinophilie und erhöhten IgE-Werten, die bei 50–70% der Patienten mit eosinophiler Ösophagitis vorliegen, normalerweise unauffällig.

Endoskopie

Bei Patienten mit Dysphagie beginnt die Diagnostik i.d.R. mit einer Ösophagogastroduodenoskopie. Bei eosinophiler Ösophagitis kann eine Vielzahl verschiedener unspezifischer Veränderungen gleichzeitig vorliegen. Diese sind entweder Korrelate einer aktiven eosinophilen Entzündung, wie z. B. weißliche Exsudate, Mukosaödeme, Längsfurchungen („furrows“), oder einer chronischen Entzündung, wie z. B. konzentrische Ringe oder Strikturen. Diese endoskopischen Zeichen sind sowohl bei Kindern wie auch bei Erwachsenen zu finden (■ **Abb. 1 und 2**).



Abb. 1 ▲ Weiße Exsudate bei histologisch hoch aktiver eosinophiler Ösophagitis entsprechen eosinophilen Mikroabszessen

Die oben beschriebenen endoskopischen Zeichen deuten zwar auf das Vorliegen einer eosinophilen Ösophagitis hin, sind aber für sich, d. h. ohne die zugehörige Klinik (ösophageale Dysfunktion) und Histologie nicht beweisend für die Erkrankung. In rund einem Drittel der Fälle ist die Endoskopie gar völlig unauffällig. Daher wird bei jedem Patienten, der sich mit Dysphagie oder unklaren retrosternalen Schmerzen in der Vorgeschichte zur oberen Endoskopie vorstellt, die Entnahme von Biopsien aus dem distalen (5 cm oberhalb Z-Linie) sowie aus dem proximalen Ösophagus empfohlen. Fünf Biopsate aus dem Ösophagus reichen i.d.R. aus, um eine bestehende eosinophile Ösophagitis mit etwa 98%iger Wahrscheinlichkeit zu diagnostizieren [6].

Diagnose

Kürzlich hat eine internationale Experten-Gruppe zur eosinophilen Ösophagitis folgende konzeptuelle Definition publiziert:



Abb. 2 ▲ Multiple Ringbildungen mit Kalibersprünge bei stenosierender eosinophiler Ösophagitis

Tab. 1 Diagnostische Kriterien der eosinophilen Ösophagitis

Klinik	Symptome ösophagealer Dysfunktion
Histologische Manifestationen	Mindestens 15 eosinophile Granulozyten (unter Säuresuppression) in mindestens einem „high power field“ (Vergrößerung 400-fach)
Ausschlusskriterien	Ausschluss anderer Erkrankungen, die mit ösophagealer Eosinophilie assoziiert sind, wie z. B. Morbus Crohn, Medikamentenunverträglichkeit, infektiöse Ösophagitis, Pemphigus, Achalasie

Die eosinophile Ösophagitis stellt eine chronische, immunvermittelte ösophageale Erkrankung dar, die klinisch durch das Vorliegen von Symptomen ösophagealer Dysfunktion und histologisch durch eosinophile Infiltrate charakterisiert ist [5].

Diese Definition impliziert, dass bei der Diagnostik der eosinophilen Ösophagitis sowohl der Gastroenterologe wie auch der Pathologe eine Schlüsselrolle spielen. Es existiert keine spezifische klinische Manifestation für die eosinophile Ösophagitis, ebenso wenig ist die ösophageale Eosinophilie spezifisch. Die ösophageale Eosinophilie lässt sich z. B. auch bei gastroösophagealer Refluxerkrankung, Morbus Crohn, oder infektiöser Ösophagitis beobachten. Um eine Abgrenzung gegenüber der refluxinduzierten ösophagealen Eosinophilie zu ermöglichen, wird empfohlen, im Rahmen der Erstdiagnostik die Ösophagusbiopsien nach mindestens 4-wöchiger Therapie mit einem hochdosierten (zweifache Dosis) Protonenpumpenblocker zu entnehmen. Persistiert eine relevante ösophageale Eosinophilie unter hochdosierter Therapie mit Protonenpumpenhemmern, spricht dies für eine eosinophile Ösophagitis. Ein deutlicher Rückgang der eosinophilen Infiltrate unter Therapie mit Protonenpumpenhemmern spricht für das Vorliegen eines gastroösophagealen Reflux. Die aktuelle Definition trägt dem Umstand Rechnung, dass eine Koexistenz von eosinophiler Ösophagitis und Refluxkrankheit auftreten kann. Diese ist aufgrund der hohen Refluxprävalenz bei rund 20% der Patienten mit eosinophiler Ösophagitis zu beobachten.

Die Diagnose der eosinophilen Ösophagitis beruht somit auf einem Puzzle von Klinik, Histologie und Ausschluss von Differenzialdiagnosen der ösophagealen Eosinophilie. Bemerkenswerterweise wurden die endoskopischen Alterationen

aufgrund ihrer großen Variabilität nicht in die Diagnosekriterien mit aufgenommen. Die Symptomerhebung erfordert eine sorgfältige Anamnese, die Nahrungsmodifikationen (Zusammenstellung verschiedener Lebensmittel), Vermeidungsverhalten (z. B. Verzicht auf Steak) oder vermehrten Zeitbedarf für die Nahrungsaufnahme miteinbezieht. Die diagnostischen Kriterien sind in **Tab. 1** aufgelistet.

Dieser Review geht nicht auf die histologische Diagnostik ein, da dieses Thema von Bussmann et al. in diesem Supplement von „Der Pathologe“ behandelt wird.

Behandlungsindikationen

Aus einer prospektiven Langzeitstudie mit unbehandelten Patienten wissen wir, dass die eosinophile Ösophagitis chronisch verläuft; die ösophageale Eosinophilie persistiert, ebenso wie die Symptome [7]. Chronische unbehandelte eosinophile Entzündung führt zur subepithelialen Fibrose mit konzentrischer Einengung des ösophagealen Lumens [7]. Ösophageale Strikturen sind assoziiert mit Dysphagie und Speisebolusimpaktation, die eine notfallmäßige endoskopische Bolusentfernung erfordert [8].

Es gibt mehrere Gründe, Patienten mit einer klinisch und histologisch aktiven eosinophilen Ösophagitis zu behandeln, zum einen zur Verbesserung der Lebensqualität (Ziel ist die physiologische Nahrungsaufnahme) und zum anderen, um die ösophagealen Umbauprozesse (remodeling) zu reduzieren. Diese gehen mit einem Funktionsverlust einher und stellen einen Risikofaktor für die Speisebolusimpaktation dar.

Behandlungsstrategien im Jahr 2012

In den letzten 20 Jahren wurden verschiedene medikamentöse Therapien, Eliminationsdiäten sowie Dilatationen als Behandlungsstrategien evaluiert.

Pathologie 2012 · [Suppl 2] 33:225–227
DOI 10.1007/s00292-012-1643-3
© Springer-Verlag 2012

A. Schoepfer

Eosinophile Ösophagitis. Die Sicht des Gastroenterologen

Zusammenfassung

Die eosinophile Ösophagitis ist charakterisiert durch Symptome ösophagealer Dysfunktion (meist Dysphagie) und eosinophile Entzündungsinfiltrate im Ösophagus. Diese kommen in anderen Abschnitten des Gastrointestinaltrakts nicht vor. Differenzialdiagnosen, die mit ösophagealer Eosinophilie einhergehen, müssen vor der Diagnose einer eosinophilen Ösophagitis ausgeschlossen werden. Der typische Patient mit eosinophiler Ösophagitis ist männlich und hat atopische Begleiterkrankungen. Zu den Behandlungsoptionen gehören medikamentöse Therapie, Eliminationsdiät sowie ösophageale Dilatation.

Schlüsselwörter

Eosinophile Ösophagitis · Dysphagie · Budesonid · Eliminationsdiät · Ösophageale Dilatation

Eosinophilic esophagitis. The gastroenterologist's perspective

Abstract

Eosinophilic esophagitis is characterized by symptoms of esophageal dysfunction and eosinophil-predominant esophageal inflammation. Eosinophilic inflammation in other parts of the gastrointestinal tract is absent and several differential diagnoses for esophageal eosinophilia have to be excluded before diagnosing eosinophilic esophagitis. Most patients are male and have concomitant atopic disorders. Therapeutic options are based on drugs, diet and dilation.

Keywords

Eosinophilic esophagitis · Dysphagia · Budesonide · Elimination diet · Esophageal dilation

nationsdiäten sowie Dilatationen als Behandlungsstrategien evaluiert.

Topisch angewendete (orale Applikation) Kortikosteroide (Budesonid und/oder Fluticason) haben in placebokontrollierten randomisierten Studien bzgl. der klinischen Manifestation sowie der ösophagealen Eosinophilie eine gute Wirksamkeit gezeigt (80–90% Ansprechrates). Sie

gelten als Standardtherapie der eosinophilen Ösophagitis [5, 9]. Topische Steroide besitzen die gleiche Wirksamkeit wie systemische Steroide, was Klinik und Histologie betrifft, haben aber deutlich weniger Nebenwirkungen. Nach Absetzen der Kortikosteroide rezidiviert die eosinophile Ösophagitis innerhalb weniger Wochen. Die empfohlene Behandlungsdauer bei akuter eosinophiler Ösophagitis beträgt 2–12 Wochen, anschließend werden die Patienten mit einem niedriger dosierten Erhaltungsschema therapiert [5].

Leukotrieninhibitoren haben nicht zu einer Verbesserung der Klinik bzw. Histologie geführt und sollten daher nicht angewendet werden. Als Reservetherapien können bei steroidrefraktären Patienten Biologicals, wie z. B. Mepolizumab (humanisierter Anti-IL5-Antikörper) oder Azathioprin, zur Anwendung kommen [5].

Mehrere randomisierte Studien haben verschiedene Eliminationsdiäten evaluiert. Zur Anwendung kommen drei verschiedenen Arten von Diäten:

1. proteinfreie Elementardiät (Zufuhr via nasogastrale Sonde),
2. individuell angepasste Eliminationsdiät (basierend auf einer Allergieabklärung),
3. „6-food elimination diet“, bei der die 6 häufigsten Speiseallergene ohne vorherige Allergietestung entfernt werden.

All diese Diäten haben eine klinische sowie histologische Verbesserung bei pädiatrischen sowie auch adulten Patienten mit eosinophiler Ösophagitis gezeigt [5]. Diäten können einschneidende Maßnahmen darstellen. Demzufolge sollten bei Therapieentscheidungen auch die Lebensgewohnheiten der Patienten sowie die familiären Ressourcen mit einbezogen werden.

Die ösophageale Dilatation mittels Bougies oder Ballons, die direkt über das Endoskop eingeführt werden, kann bei Patienten, die nicht adäquat auf eine Therapie mit Steroiden ansprechen und bei denen in erster Linie eine funktionell relevante Engstellung des Ösophagus besteht [10], langfristig zu einer Verbesserung der Dysphagie führen. Ein Nachteil der ösophagealen Dilatation besteht darin, dass die eosinophile Grunderkrankung unbe-

handelt bleibt. Demzufolge soll die Dilatation lediglich als „Second line“-Therapie zur Anwendung kommen.

Fazit für die Praxis

- Der typische Patient mit eosinophiler Ösophagitis ist männlich, leidet unter Dysphagie und hat multiple Allergien.
- Die Diagnose wird klinisch (typische Symptomatik) und histologisch durch den Nachweis von eosinophilen Infiltraten im Ösophagus gestellt.
- Ösophagusbiopsien sollten nach mindestens 4-wöchiger Therapie mit einem hochdosierten (zweifache Dosis) Protonenpumpenhemmer entnommen werden, um eine Unterscheidung gegenüber der refluxinduzierten ösophagealen Eosinophilie zu ermöglichen.

Korrespondenzadresse

Dr. A. Schoepfer

Division de Gastroentérologie
et Hépatologie, Centre Hospitalier
Universitaire Vaudois/CHUV
Rue de Bugnon 44, 07/2409,
1011 Lausanne
Schweiz
Alain.Schoepfer@chuv.ch

Danksagung. Die vorliegende Arbeit wurde durch ein Stipendium des Schweizerischen Nationalfonds zugunsten des Autors ermöglicht (SNF grant Nummer 32003B_135665/1).

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.
The supplement this article is part of is not sponsored by the industry.

Literatur

1. Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TR, Jones JB (1993) Esophageal eosinophilia with dysphagia, a distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci* 38:109–116
2. Straumann A, Spichtin HP, Bernoulli R et al (1994) Idiopathic eosinophilic esophagitis: a frequently overlooked disease with typical clinical aspects and discrete endoscopic findings. *Schweiz Med Wochenschr* 124:1419–1429
3. Prasad GA, Alexander JA, Schleck CD et al (2009) Epidemiology of eosinophilic esophagitis over three decades in Olmsted County, Minnesota. *Clin Gastroenterol Hepatol* 7:1055–1061

4. Hruz P, Straumann A, Bussmann C et al (2011) Escalating incidence of eosinophilic esophagitis: A 20 year prospective, population-based study in Olten County Switzerland. *J Allergy Clin Immunol* 128:1349–1350
5. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I et al (2011) Eosinophilic esophagitis: Updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 128:3–20
6. Gonsalves N, Policarpio-Nicolas M, Zhang Q et al (2006) Histopathologic variability and endoscopic correlates in adults with eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endoscopy* 64:313–319
7. Straumann A, Spichtin HP, Grize L et al (2003) Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a follow-up of thirty patients for up to 11.5 years. *Gastroenterology* 125:1660–1669
8. Straumann A, Bussmann C, Zuber M et al (2008) Eosinophilic esophagitis: analysis of food impaction and perforation in 251 adolescent and adult patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 6:598–600
9. Straumann A, Conus S, Degen L et al (2011) Long-term budesonide maintenance treatment is partially effective for patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 9:400–409
10. Schoepfer AM, Gonsalves N, Bussmann C et al (2010) Esophageal dilation in eosinophilic esophagitis: effectiveness, safety, and impact on the underlying inflammation. *Am J Gastroenterol* 105:1062–1070