

Aus dem medizinischen Versorgungszentrum  
Portal 10  
-Direktor: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ernst-Christoph Foerster-

# Die eosinophile Ösophagitis

---

## Diagnostik und Therapie

INAUGURAL – DISSERTATION  
zur  
Erlangung des doctor medicinae  
der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von  
Chiar Scheikh Ali  
aus Aleppo / Syrien  
2014

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-  
Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wilhelm Schmitz

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Hartmut Hans-Jürgen Schmidt

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ernst-Christoph Foerster

Tag der mündlichen Prüfung: 27.01.2014

Aus dem medizinischen Versorgungszentrum  
Portal 10

-Direktor: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ernst-Christoph Foerster-  
-Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Hartmut Hans-Jürgen Schmidt -  
-Koreferent: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ernst-Christoph Foerster-

### **ZUSAMMENFASSUNG**

Die eosinophile Ösophagitis  
Diagnostik und Therapie  
Chiar Scheikh Ali

Die eosinophile Ösophagitis (EE) bezeichnet eine chronische Entzündung des Ösophagus, die mit einer dichten Infiltration der Ösophagusschleimhaut durch eosinophile Granulozyten assoziiert ist.

Die vorliegende retrospektive klinische Beobachtungsstudie beschäftigt sich in erster Linie mit der Klinik, Diagnostik und Therapie der EE bei erwachsenen Patienten.

Die Erkrankung verursacht zum größten Teil eine Vielfalt von nicht pathognomonischen Symptomen. Die 5 häufigsten Symptome, welche in unserem Kollektiv aufgetreten sind, schließen folgende ein: Dysphagie (40%), Sodbrennen (38%), Oberbauchbeschwerden (37%), Nahrungsimpaktionen (29%) und retrosternale Beschwerden (22%).

Eine Assoziation zwischen der eosinophilen Ösophagitis und Atopien, verschiedenen Allergien oder einer Nahrungsmittelunverträglichkeit lässt sich vermuten. Eine positive Anamnese war bei 65% der Fälle repräsentiert.

Die Diagnose basiert in erster Linie auf der Durchführung einer Endoskopie mit gleichzeitiger Entnahme von Stufenbiopsien aus dem Ösophagus, Magen und Duodenum.

Die Endoskopie zeigte weiße Beläge (55%), erosive Läsionen (25%), Rötung der Schleimhaut (15%), Längsfurchen (10%), Einengungen (7%) und Trachealisierung des Ösophagus bei 6% der Patienten. Die Endoskopie kann jedoch in bis zu 18% der Fälle normal sein. Aus diesem Grund schließt ein negativer Endoskopiebefund die Diagnose einer eosinophilen Ösophagitis nicht aus. Eine mögliche Assoziation besteht zwischen der eosinophilen Ösophagitis und einer Hiatushernie, die bei 61% der Patienten gleichzeitig im Rahmen der Endoskopie festgestellt wurde.

Die Biopsieentnahmen zeigten bei allen Patienten eine dichte Infiltration der Ösophagusschleimhaut von  $\geq 15$  Eos/HPF. Daher stellt die histologische Untersuchung das Mittel der Wahl bei der Diagnose einer eosinophilen Ösophagitis dar. Die gleichzeitige entnommenen Biopsien aus dem Magen zeigten in 81% d.F. eine Typ-C-Gastritis und in 11% eine Typ-B-Gastritis.

Die laborchemische Untersuchung zeigte bei 77% der untersuchten Patienten eine periphere Eosinophilie. Andere Diagnostika wie pH-Metrie und Röntgen-KM-Breischluck zeigen meistens keinen pathologischen Befund.

Therapeutisch konnte kein signifikanter Unterschied zwischen einer Kortikosteroid-, einer Kombinationstherapie (PPI und Kortikosteroid) oder einer Diät festgestellt werden. Alle Therapeutika sind jedoch einer alleinigen PPI-Therapie signifikant überlegen.

**Tag der mündlichen Prüfung: 27.01.2014**

## **ERKLÄRUNG**

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel: Die eosinophile Ösophagitis, -Diagnostik und Therapie- in der/im (Klinik, Institut, Krankenanstalt): Medizinisches Versorgungszentrum Portal 10 unter der Anleitung von: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ernst-Christoph Foerster

1. selbständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

Ort, Datum  
Münster, den 27.01.2014

Name: Chiar Scheikh Ali

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1. Definition .....	2
1.2. Epidemiologie.....	2
1.3. Ätiologie .....	3
1.4. Pathogenese .....	3
1.5. Symptome .....	7
1.6. Diagnose .....	7
1.6.1. Endoskopie.....	7
1.6.2. Histologie.....	8
1.6.3. 24-Stunden-pH-Metrie .....	9
1.6.4. Labor .....	9
1.6.5. Endoskopischer Ultraschall (EUS).....	10
1.7. Differentialdiagnose .....	10
1.8. Therapie .....	12
1.8.1. Diättherapie .....	12
1.8.2. Pharmakotherapie .....	13
1.8.2.1. Protonenpumpeninhibitoren .....	13
1.8.2.2. Topische Kortikosteroide.....	13
1.8.2.3. Systemische Kortikosteroide .....	14
1.8.2.4. Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten.....	16
1.8.2.5. Biologika .....	16
1.8.3. Endoskopische Dilatation .....	16
1.9. Prognose.....	17
<b>2. Ziel der Arbeit und Thesen</b> .....	<b>18</b>
2.1. Primäre Thesen.....	18

2.2. Sekundäre Thesen.....	19
<b>3. Methodik und Patienten .....</b>	<b>20</b>
3.1. Klinische Methodik .....	20
3.2. Statistische Methodik .....	22
<b>4. Ergebnisse .....</b>	<b>23</b>
4.1. Überblick auf die untersuchten Patienten.....	23
4.1.1. Epidemiologie .....	23
4.1.2. Symptome .....	25
4.2. Diagnostika .....	27
4.2.1. Endoskopie.....	27
4.2.1.1. Ösophagoskopie .....	27
4.2.1.2. Gastroskopie.....	29
4.2.2. Biopsie.....	30
4.2.3. 24-Stunden-pH-Metrie .....	30
4.2.4. Röntgen-Kontrastmittel-Breischluck .....	30
4.2.5. Laborchemische Diagnostik.....	31
4.3. Therapie.....	31
4.4. Rezidiv .....	34
<b>5. Diskussion .....</b>	<b>35</b>
5.1. Das Patientenkollektiv .....	35
5.2. Symptome .....	36
5.3. Assoziation mit anderen Erkrankungen.....	37
5.4. Diagnostik .....	37
5.5. Therapie.....	39
5.6. Management der EE .....	42
<b>6. Zusammenfassung .....</b>	<b>46</b>
<b>7. Anhang .....</b>	<b>49</b>
7.1. Therapieart und -ergebnisse .....	49

7.2. Allergien, Atopien und Nahrungsmittelunverträglichkeit .....	51
7.3. Fisher-Signifikanztest: Kortikosteroid vs. PPI.....	53
7.4. Fisher-Signifikanztest: Kortikosteroid vs. Kombinationstherapie .....	53
7.5. Fisher-Signifikanztest: Kortikosteroid vs. Diät .....	54
7.6. Fisher-Signifikanztest: PPI vs. Kombinationstherapie .....	54
7.7. Fisher-Signifikanztest: PPI vs. Diät .....	55
7.8. Fisher-Signifikanztest: Kombinationstherapie vs. Diät .....	55
7.9. Fisher-Signifikanztest: Therapie vs. Rezidivrate .....	56
<b>8. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>57</b>
<b>9. Danksagung .....</b>	<b>66</b>
<b>10. Lebenslauf.....</b>	<b>67</b>



## **Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1: Mögliche Pathogenese der eosinophilen Ösophagitis.....	6
Abb. 2: Geschlechtsverteilung in verschiedenen Altersklassen.....	23
Abb. 3: Altersdurchschnitt der Patienten.....	24
Abb. 4: Typische Symptome der eosinophilen Ösophagitis.....	25
Abb. 5: Geschlechtsspezifische Symptome der eosinophilen Ösophagitis.....	26
Abb. 6: Befunde der Ösophagoskopie.....	28
Abb. 7: Grafische Darstellung der Besserung nach Therapie.....	32
Abb. 8: Geschlechtsverteilung des Kollektivs .....	35
Abb. 9: Management der EE .....	44

## **Tabellenverzeichnis**

Tab. 1: Differentialdiagnosen der eosinophilen Ösophagitis.....	11
Tab. 2: Die verschriebenen Medikamente .....	21
Tab. 3: Besserungsergebnisse nach medikamentöser und Diät-Therapie .....	31
Tab. 4: Signifikanzergebnisse der Besserung nach Therapie.....	33
Tab. 5: Binär-logistischer Test: Abhängigkeit der Besserung vom Alter und Geschlecht .....	34
Tab. 5: Signifikanzergebnisse des Rezidivs nach Therapie.....	34

## **Abkürzungsverzeichnis**

Abb.	Abbildung
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
EE	Eosinophilic Esophagitis
ED	Erstdiagnose
EG	Eosinophile Gastroenteritis
engl.	Englisch
d. F.	der Fälle
GERD	Gastro Esophageal Reflux Disease
GIT	Gastro-Intestinal-Trakt
HPF	High Power Field
MDT	Magen-Darm-Trakt
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
sog.	sogenannt
Tab.	Tabelle
v.a.	vor allem
V.a.	Verdacht auf
z.B.	zum Beispiel
zzgl.	zuzüglich

# Die eosinophile Ösophagitis

## Diagnostik und Therapie

### 1. Einleitung

---

## 1. Einleitung

Der Begriff der eosinophilen Ösophagitis geht auf das Ende der siebziger Jahre zurück. Dobbins beschrieb 1977 zum ersten Mal einen Patienten mit Asthma bronchiale und Heuschnupfen, dessen ösophageale Biopsie eine dichte eosinophile Infiltration der Schleimhaut- und Muskelzellschicht zeigte <sup>(1)</sup>.

In den darauf folgenden Jahren stieg die Anzahl der Berichte von ähnlichen Patienten stetig an. Es wurden immer mehr Patienten mit einer eosinophilen Infiltration der Ösophagusschleimhaut identifiziert <sup>(2, 3)</sup>.

Obwohl diese Erkrankung seit längerer Zeit bekannt ist, gilt sie erst seit 1993 unabhängig von der eosinophilen Infiltration des übrigen gastrointestinalen Traktes als eine eigenständige klinisch-pathologische Identität <sup>(4)</sup>.

Eine Reihe von Namen wurden verwendet um diese Krankheit genau zu beschreiben. Dazu zählen die eosinophile Ösophagitis (EE), primäre eosinophile Ösophagitis (PEE), allergische eosinophile Ösophagitis (AEE) und die idiopathische eosinophile Ösophagitis (IEE), wobei heutzutage der Begriff der eosinophilen Ösophagitis etabliert ist <sup>(5)</sup>.

Die Pathogenese der EE ist nicht vollständig geklärt. Sie wird jedoch in Verbindung mit Nahrungsmittelallergie und Aeroantigenen gebracht und vermutet, dass die EE mit einer allergischen TH<sub>2</sub>-Reaktion assoziiert ist <sup>(6)</sup>.

Die folgende Ausführung beschäftigt sich in erster Linie mit der Diagnose und Therapie der eosinophilen Ösophagitis bei erwachsenen Patienten, wobei es für die Therapie hauptsächlich auf 2 Medikamentengruppen, nämlich die Kortikosteroide und Protonenpumpeninhibitoren, eingegangen wird.

Des Weiteren wird retrospektiv ein umfassender Überblick auf die Symptomatik dieser Erkrankung in einem Kollektiv von 68 Patienten geworfen.

# Die eosinophile Ösophagitis

## Diagnostik und Therapie

### 1. Einleitung

---

#### 1.1. Definition

Die eosinophile Ösophagitis (abgekürzt EE, engl. Eosinophilic Esophagitis) ist eine unklare chronische Entzündung der Speiseröhre, die durch eine dichte Infiltration der Ösophagusschleimhaut mit eosinophilen Granulozyten charakterisiert ist und mittlerweile eine der Hauptursachen für Erkrankungen des Ösophagus darstellt.

#### 1.2. Epidemiologie

Epidemiologische Daten stehen aus verschiedenen Teilen Europas, Australien, Asien, Nord- und Südamerika zur Verfügung. In den Schwellen- und Entwicklungsländern scheint diese Erkrankung jedoch nicht vorzukommen <sup>(5, 7)</sup>.

Allen Studien ist gemeinsam, dass die Zahlen stetig ansteigen. Dies scheint eher die Folge der erhöhten diagnostizierten Fälle durch die verbesserten Kenntnisse zu sein, als eine echte Zunahme der Erkrankung <sup>(8)</sup>.

Die Zahlen der Prävalenz sind sehr unterschiedlich und schwanken zwischen ca. 66:100.000 in Cincinnati (USA) bei einer pädiatrischen Population <sup>(9)</sup>, 1:4000 in der Schweiz <sup>(10)</sup>, 4:1000 bei Erwachsenen in Schweden <sup>(11)</sup>, 1:70.000 bei Erwachsenen in Australien <sup>(12)</sup> und 17:100.000 in Japan <sup>(13)</sup>.

Die Inzidenz stieg in einer pädiatrischen Population von Hamilton County (Ohio) über einen Zeitraum von 4 Jahren von 1:10.000 auf 4:10.000 Patienten <sup>(14)</sup>. Auch in der Schweiz stieg sie bei einer Population über 19 Jahren von 2:100.000 auf 43:10.000 <sup>(15)</sup>.

Die EE kommt sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen vor, wobei das männliche Geschlecht bevorzugt an dieser Krankheit leidet <sup>(16, 17)</sup>.

Die Prävalenz der Erkrankung scheint v.a. bei Patienten mit einer *Helicobacter pylori* (Hp)-Infektion niedrig zu sein. Die eosinophile Ösophagitis steht in einer umgekehrten Beziehung zu einer Hp-Infektion <sup>(18)</sup>.

# Die eosinophile Ösophagitis

## Diagnostik und Therapie

### 1. Einleitung

---

Die Inzidenz einer EE ist bei Patienten mit einer Zöliakie höher als bei der Normalbevölkerung <sup>(19)</sup>.

### 1.3. Ätiologie

Die Ätiologie der EE ist nicht vollständig geklärt. Die Allergien scheinen jedoch eine wichtige Rolle zu spielen <sup>(20)</sup>. Die Mehrheit der Patienten haben verschiedene allergische Krankheiten und sind gegen verschiedene Aero- und Nahrungsmittel-Allergene sensibilisiert <sup>(21, 22)</sup>.

Eine genetische Prädisposition insbesondere auf der Ebene des Eotxin-3 und IL-5 steht auch wahrscheinlich in einem Zusammenhang mit der Entstehung einer EE <sup>(20, 23)</sup> (siehe Pathogenese).

### 1.4. Pathogenese

Die Speiseröhre (der Ösophagus) ist ein ca. 25 cm langes muskulöses Hohlorgan und ein Teil des Magen-Darm-Traktes, der durch peristaltische Kontraktionen und Dilatationen für den Transport der Nahrung vom Rachenraum bis zum Magen verantwortlich ist.

Der histologische Aufbau des Ösophagus entspricht dem des gesamten gastrointestinalen Traktes. So besteht die Wand des Ösophagus von innen nach außen aus der Mukosa, die ihrerseits in der Lamina epithelialis, Lamina propria und der Lamina muscularis weiter gegliedert ist, Submukosa, Muskularis und Adventitia.

Die Lamina propria des Ösophagus besteht aus einem lockeren Bindegewebe und enthält viele immunologische Zellen wie z.B. Lymphozyten, Plasmazellen, Granulozyten, Mastzellen und Makrophagen. Dies verleiht dem Ösophagus neben seiner Transportfunktion eine wichtige immunologische Funktion.

# Die eosinophile Ösophagitis

## Diagnostik und Therapie

### 1. Einleitung

---

Die eosinophilen Granulozyten sind ein Teil der Leukozyten, die im Knochenmark produziert werden. Nur ein kleiner Teil der reifen eosinophilen Granulozyten zirkuliert im Blut. Der größte Teil befindet sich in der Lamina propria des gastrointestinalen Traktes mit Ausnahme des Ösophagus, der unter physiologischen Bedingungen keine eosinophilen Granulozyten in der Schleimhaut enthält <sup>(24-26)</sup>.

Doch weshalb es zu einer eosinophilen Infiltration der Ösophagusschleimhaut kommt, ist letztendlich nicht vollständig geklärt <sup>(27)</sup>. Der Ösophagus kann aufgrund seiner immunologischen Funktion auf eine Vielzahl von Reizen wie Allergenen, Magensäure und verschiedenen Toxinen durch eine Ansammlung von eosinophilen Granulozyten und die Auslösung einer Entzündungsreaktion reagieren <sup>(24)</sup>.

Die eosinophilen Granulozyten sind durch rote Granula (körnchenförmige Einlagerungen) charakterisiert. In ihrer Granula enthalten sie Entzündungsmediatoren und zytotoxische Substanzen, wie das eosinophile kationische Protein (ECP), eosinophil-derived Neurotoxine (EDN) und eosinophile Peroxide (EPO) und das Major basic protein (MBP), welche durch Exozytose nach ihrer Aktivierung an die Umgebung abgegeben werden können. Dies führt einerseits zur Beseitigung der Antigene und andererseits zu einer Schädigung der Ösophagusschleimhaut <sup>(36-38)</sup>.

Durch die Zytokine kommt es zu einer gleichzeitigen Akkumulation von anderen Immunzellen u.a. Mastzellen in dem Ösophagus <sup>(6)</sup>. Das durch die Plasmazellen freigesetzte IgE setzt sich auf diese Mastzellen und führt zu einer Freisetzung ihrer Substanzen, welche das Gewebe zusätzlich schädigen.

Drei Theorien wurden für die Entwicklung einer EE verantwortlich gemacht. Die erste Theorie geht von einer Immunreaktion im Ösophagus durch verschiedene Antigene aus, welche in Form von Nahrungsmitteln oder pathogenen Keimen in den Ösophagus gelangen und ihn damit sensibilisieren <sup>(28)</sup>.

Die zweite Theorie beschreibt eine Sensibilisierung des Ösophagus mit nachfolgender eosinophiler Infiltration der Schleimhaut durch Luftallergene, die geschluckt werden und in den oberen gastrointestinalen Trakt v.a. den Ösophagus gelangen <sup>(28)</sup>. Diese Theorie beruht auf Versuchen mit Mäusen, bei welchen eine eosinophile Infiltration der Ösophagusschleimhaut ausgelöst werden konnte, nachdem sie

# Die eosinophile Ösophagitis

## Diagnostik und Therapie

### 1. Einleitung

---

wiederholt mit dem ubiquitär vorkommenden Luftallergen *Aspergillus fumigatus* (Schimmelpilz) sensibilisiert worden sind <sup>(23)</sup>.

Die dritte und letzte Theorie geht von einer Kommunikation zwischen den Immunzellen am Ort des eigentlichen Geschehens und den, die sich in der Lamina propria des Ösophagus befinden, aus <sup>(28)</sup>.

Wenn die Allergene durch die o.g. Mechanismen in den Ösophagus gelangen, werden sie von den Antigen-präsentierenden Zellen (APC) erkannt und damit wird eine Immunantwort eingeleitet. Zu den APC gehören u.a. Makrophagen, Monozyten, dendritische Zellen und B-Lymphozyten.

Die APC binden diese Allergene und präsentieren sie mithilfe des sog. Haupthistokompatibilitätskomplexes II (MHC II) auf ihrer Zelloberfläche. Diese Antigene werden dann von T-Helferzellen Typ-II ( $CD4^+$ -TH<sub>2</sub>-Zellen) erkannt, die ihrerseits dadurch aktiviert werden. Durch ihre Aktivierung setzen die TH<sub>2</sub>-Zellen verschiedene Zytokine frei. Im Vordergrund stehen das Interleukin-4 (IL-4), Interleukin-5 (IL-5) und das Interleukin 13 (IL-13) <sup>(29, 30)</sup>.

Das IL-13 führt einerseits zu einer Hyperplasie der Epithelzellen des Ösophagus und stimuliert andererseits die Fibroblasten. Durch die Hyperplasie der Epithelzellen kommt es zu einer Überexpression von Eotaxin-3. Das Chemotoxin Eotaxin-3 spielt eine wichtige Rolle bei der Aktivierung und Rekrutierung der eosinophilen Granulozyten durch Bindung an den CC-Chemokinrezeptor-3 (CCR-3), welcher auf der Zelloberfläche der eosinophilen Granulozyten überexprimiert wird. Die aktivierten Fibroblasten indizieren ihrerseits eine Überexpression von Periostin. Periostin hat hingegen 2 wichtige Funktionen. Einerseits stimuliert es die Adhäsion von den Eosinophilen, andererseits fördert es die Funktion des Eotaxin-3 <sup>(30-34)</sup>.

Das IL-5 stimuliert einerseits das Knochenmark zur Produktion von eosinophilen Granulozyten, die dann in die Blutbahn freigesetzt werden, und regelt andererseits die Reaktion zwischen Eosinophilen und Eotaxin-3 <sup>(31, 32)</sup>.

Das IL-4 führt zu einer Aktivierung der B-Lymphozyten zu Antikörper-produzierenden Zellen (Plasmazellen), die v.a. das IgE produzieren <sup>(30-34)</sup>.



# Die eosinophile Ösophagitis

## Diagnostik und Therapie

### 1. Einleitung

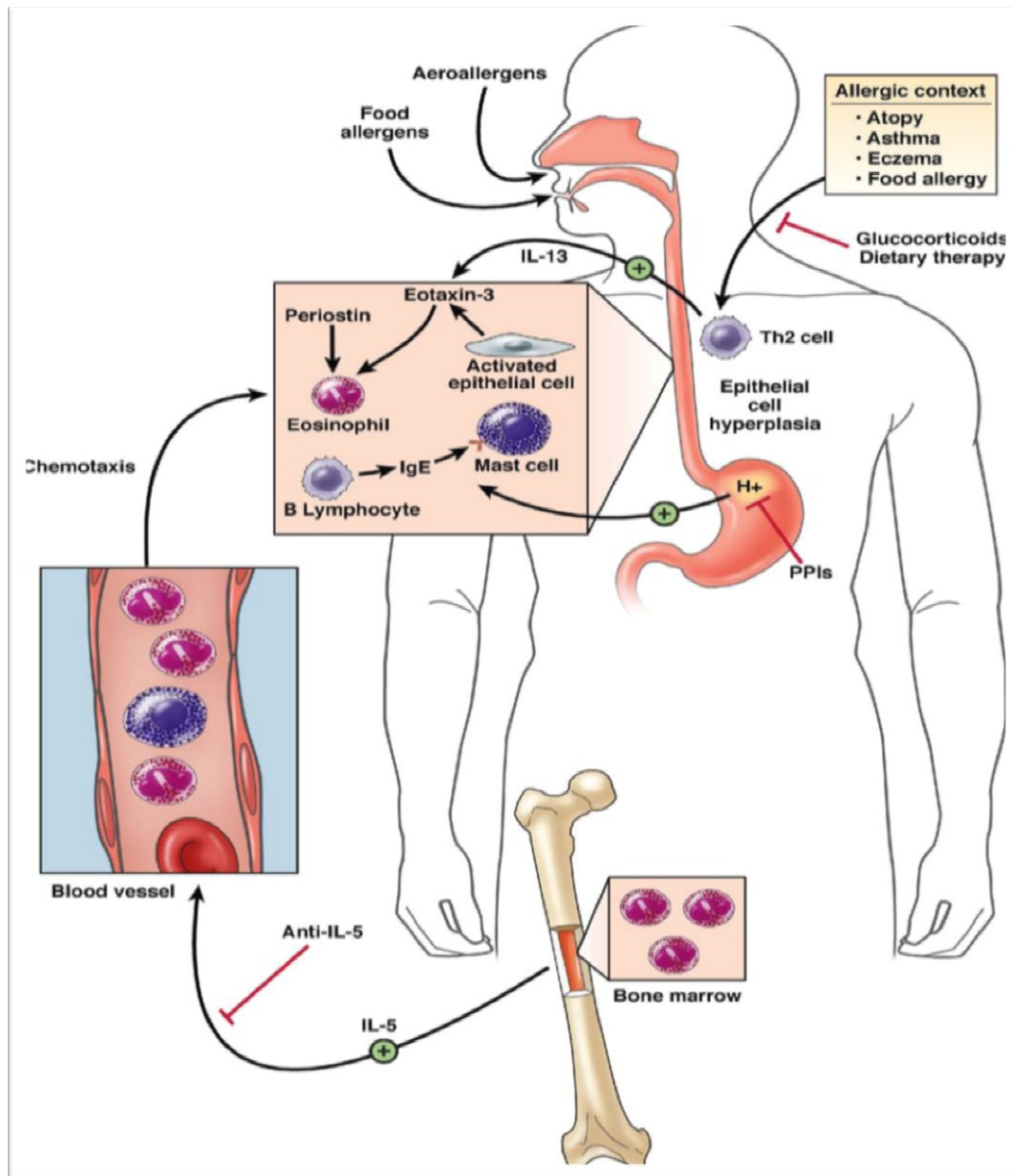


Abb. 1: Mögliche Pathogenese der EE <sup>(31)</sup>

Des Weiteren induzieren die von den TH<sub>2</sub>-Zellen produzierten Zytokine, v.a. IL-1 und IL-4, die Expression von Very late Antigen-4 (VLA-4) auf eosinophilen Granulozyten und Vascular cell adhesion protein-1 (VCAM-1), dessen Rolle die Adhäsion der eosinophilen Granulozyten mit dem Endothel des Ösophagus ist. Dadurch gelangen die eosinophilen Granulozyten durch Diapedese in die Ösophagusschleimhaut <sup>(35)</sup>.

# Die eosinophile Ösophagitis

## Diagnostik und Therapie

### 1. Einleitung

---

## 1.5. Symptome

Die EE führt zu einer Vielfalt von Symptomen, wobei sich die Symptome bei Kindern und Erwachsenen unterscheiden <sup>(5)</sup>. Die Dysphagie tritt oft bei über 90% der erwachsenen Patienten auf und stellt damit das Leitsymptom einer EE dar <sup>(12, 14, 39)</sup>. Weitere Symptome bei den Erwachsenen sind retrosternale Beschwerden <sup>(24, 39)</sup>.

Die Kinder präsentieren sich hingegen mit Übelkeit, Erbrechen, Gewichtsverlust, Entwicklungs- und Wachstumsretardierung <sup>(5)</sup>.

## 1.6. Diagnose

Die Diagnosesicherstellung scheint v.a. bei Patienten sinnvoll zu sein, die unter ungeklärten Beschwerden des gastrointestinalen Traktes und v.a. des Ösophagus leiden insbesondere wenn sie mit einer eosinophilen Infiltration des Ösophagus verbunden ist. Ebenso bei Patienten mit einer intermittierender Dysphagie und einer atopischen Vorgeschichte, Patienten mit Nahrungsimpaktionen und Patienten mit dyspeptischen Beschwerden, die meistens auf eine Säuresuppressionstherapie nicht ansprechen, sollte die EE mit in die Differentialdiagnosen einbezogen werden. Für die Diagnose einer EE stehen zwar viele Strategien zur Verfügung, nur wenige scheinen jedoch langfristig ein Nutzen zu bringen. Zu den Diagnostika zählen die Endoskopie, die Biopsientnahme mit nachfolgender histologischer Untersuchung, die laborchemische Untersuchung, 24-Stunden-pH-Metrie, endoskopischer Ultraschall (EUS) und der Röntgen-KM-Breischluck.

### 1.6.1. Endoskopie

Verschiedene Auffälligkeiten wurden bei Patienten mit eosinophiler Ösophagitis beschrieben. Die Befunde schwanken zwischen einer normalen Schleimhaut und

# Die eosinophile Ösophagitis

## Diagnostik und Therapie

### 1. Einleitung

---

einer Kombination aus verschiedenen Auffälligkeiten wie Längsfurchen, Ringbildungen, weiße Beläge und Strikturen <sup>(40-42)</sup>.

Die weißlichen Beläge sind im Gegensatz zu den restlichen Anteilen des Ösophagus durch eine erhöhte Anzahl eosinophiler Granulozyten charakterisiert. Das Ausmaß dieser Beläge steht in einem positiven Zusammenhang zu dem Grad der Dysphagie bei den Patienten mit einer EE <sup>(43)</sup>.

Das Vorliegen von Strikturen und Symptomen über einen längeren Zeitraum stellt ein erhöhtes Risiko für die Durchführung einer Endoskopie dar <sup>(44)</sup>. Zu den Risiken, die im Rahmen einer Endoskopie auftreten könnten, zählen die Schleimhautrisse, Ruptur und Perforation <sup>(41, 45)</sup>.

Die Gefahr des Übersehens von endoskopischen Merkmalen führt sehr wahrscheinlich zu einer Unterschätzung der Prävalenz dieser Erkrankung. Es sind weit mehr Leute betroffen als diagnostiziert <sup>(12)</sup>.

### 1.6.2. Histologie

Die Biopsienentnahme ist im Rahmen einer Endoskopie ist die einzige beweisende Maßnahme um eine EE zu diagnostizieren.

Die geforderte Anzahl der eosinophilen Granulozyten pro hochauflösendes Gesichtsfeld (400 fache Vergrößerung im Mikroskop), ab welcher die Diagnose einer EE gesichert werden kann, hat sich in den letzten Jahren ständig geändert. Zurzeit wird von den meisten Experten eine Zahl von  $\geq 15$  Eos/HPF gefordert <sup>(46-48)</sup>.

Zwischen der Dichte der eosinophilen Infiltration und der Symptomatik scheint es jedoch keine Korrelation zu geben. So konnte gezeigt werden, dass 85% der Kinder nach einer histologischen Remission der EE noch symptomatisch waren und bei 10% mit einer aktiven EE keine Symptome berichteten <sup>(49)</sup>.

Das Ausmaß der eosinophilen Infiltration steht in einem positiven Zusammenhang mit den Komplikationen im Rahmen einer Endoskopie. So konnte gezeigt werden, dass die dichte Infiltration mit einem erhöhten Komplikationsrisiko verbunden ist <sup>(44)</sup>.

# Die eosinophile Ösophagitis

## Diagnostik und Therapie

### 1. Einleitung

---

#### 1.6.3. 24-Stunden-pH-Metrie

Die 24-Stunden-pH-Metrie des distalen Ösophagus zeigt in der Regel einen normalen Befund. Ca. 82% der Erwachsenen und ca. 90% der Kinder, die diese Untersuchung unterzogen, zeigten keine Auffälligkeiten <sup>(5)</sup>.

Dabei ist zu bedenken, dass es keine Korrelation zwischen der dichten Infiltration von Eosinophilen und dem erhöhten gastroösophagealen Reflux besteht <sup>(71)</sup>. Der Säure-reflux ist bei geringer Anzahl eosinophiler Granulozyten (1-5 Eos/HPF) am höchsten. Mit steigender Anzahl ( $\geq 15$  Eos/HPF) sinkt der Reflux wieder ab und die Wahrscheinlichkeit wächst, dass die Ösophagitis nicht durch die Säureexposition verursacht wurde <sup>(71)</sup>.

#### 1.6.4. Labor

Bei einem Teil der Patienten können sich im peripheren Blut erhöhte Zahlen eosinophiler Granulozyten zeigen, wobei erhöhte Werte bei Kindern häufiger sind als bei Erwachsenen <sup>(50)</sup>.

Das Serum-EDN (eosinophil-derived neurotoxin) scheint eine wichtige Rolle bei der Diagnose der EE zu spielen. Kinder mit einer EE wurden über 24 Wochen beobachtet. Sie wiesen bis zur 4. Woche signifikant erniedrigte, und von der 4. bis zur 12. Woche signifikant erhöhte Werte auf <sup>(51)</sup>.

Das Oberflächenmolekül CD66b und die intrazellulären Transkriptionsfaktoren phospho-STAT1 und phospho-STAT6 der eosinophilen Granulozyten sind an entzündlichen Prozessen beteiligt. Durch die Aktivierung der eosinophilen Granulozyten im Rahmen der EE, werden im peripheren Blut unbehandelter Patienten signifikant höhere Werte gemessen als bei gesunden oder therapierten Patienten <sup>(52)</sup>.

# Die eosinophile Ösophagitis

## Diagnostik und Therapie

### 1. Einleitung

---

#### 1.6.5. Endoskopischer Ultraschall (EUS)

Der EUS wurde verwendet um die Schleimhaut und die tieferen Schichten des Ösophagus zu beurteilen. Kinder mit einer EE zeigten im Vergleich zu gesunden Kindern eine statistisch signifikante Verdickung der gesamten Wand um 7mm durch Verdickung der Mukosa und der Submukosa (5mm) und der Muskularis propria (2mm) <sup>(53)</sup>.

#### 1.7. Differentialdiagnosen

Die Präsenz eosinophiler Granulozyten in der Ösophagusschleimhaut ist nicht spezifisch für eine bestimmte Erkrankung. Kleine Zahlen eosinophiler Granulozyten können v.a. im terminalen Ösophagus bei 50% der Patienten mit gastroösophagealer Refluxkrankheit und gelegentlich auch bei gesunden Menschen beobachtet werden. Hohe Zahlen sind hingegen selten <sup>(4)</sup>.

Eine Reihe von Krankheiten kann das klinische und pathologische Bild einer EE imitieren. Einige dieser Krankheiten sind die gastroösophageale Refluxkrankheit, Pilzinfektionen, parasitäre Infektionen, Morbus Crohn, das hypereosinophile Syndrom und die medikamentenassoziierte eosinophile Infiltration <sup>(54-57)</sup>. Die weiteren Differentialdiagnosen zeigt Tabl.1.

Die primäre eosinophile Form ist durch eine dichte eosinophile Infiltration des gesamten Ösophagus charakterisiert und führt zu histopathologischen Veränderungen des Ösophagus. Die meisten Patienten mit einer primären EE zeigen eine hohe Sensibilisierung auf inhalative und Nahrungsmittelantigene. Diese Form kann auch familiär durch eine autosomal dominante Vererbung auftreten. Bei Patienten mit der sekundären eosinophilen Form wird hingegen weniger pathologische Veränderungen der Schleimhaut beobachtet <sup>(58)</sup>.

# Die eosinophile Ösophagitis

## Diagnostik und Therapie

### 1. Einleitung

---

Differentialdiagnosen der eosinophilen Ösophagitis	
1- Primäre eosinophile Krankheiten	→ Atopisch → Nicht-Atopisch → Familiär
2- Sekundäre eosinophile Krankheiten	→ Eosinophile Gastroenteritis → Das hypereosinophile Syndrom
3- Sekundäre nicht eosinophile Krankheiten	→ Die gastroösophageale Refluxkrankheit → Pilzinfektionen → Parasitäre Infektionen → Sklerodermie → Vaskuliden → Medikamentenassoziiert

Tabl. 1: Differentialdiagnose der eosinophilen Ösophagitis <sup>(58)</sup>.

Klinisch lässt sich die EE also von anderen Krankheiten des gastrointestinalen Traktes nur schwer abgrenzen. Eine besondere Herausforderung stellt die gastroösophageale Refluxkrankheit dar, denn einerseits sind die Beschwerden einer EE und die einer gastroösophagealen Refluxkrankheit sehr ähnlich und andererseits wird bei einigen Patienten zusätzlich zu einer EE eine gleichzeitige Refluxkrankheit beobachtet. Die EE ist neben der gastroösophagealen Refluxkrankheit die häufigste Differenzialdiagnose einer Dysphagie und Sodbrennen <sup>(59)</sup>.

Während die Refluxkrankheit zu einer Kumulation geringerer Mengen eosinophiler Granulozyten (<6 Eos/HPF) nur im distalen Ösophagus führt und erfolgreich mit Protonenpumpeninhibitoren therapiert wird, ist die EE durch die Ansammlung höherer Mengen eosinophiler Granulozyten (≥ 15 Eos/HPF) im gesamten Ösophagus und eine meist fehlende Wirkung der Protonenpumpeninhibitoren charakterisiert <sup>(34)</sup>.

# Die eosinophile Ösophagitis

## Diagnostik und Therapie

### 1. Einleitung

---

## 1.8. Therapie

Eine Heilung der EE ist noch nicht möglich. Die Therapie richtet sich hauptsächlich nach der Reduktion der Beschwerden, welche sich im Verlauf der Erkrankung manifestieren können. Sie dient aber nicht der Behandlung der Ursache.

Eine Reihe von Behandlungen ist wirksam bei der klinischen und histologischen Remission der EE. Dazu gehören die Vermeidungsdiät, medikamentöse Therapie und die Dilatation des Ösophagus <sup>(60)</sup>. Mit Ausnahme der Diättherapie sind die übrigen Therapieformen aber mit Risiken und unerwünschten Wirkungen verbunden.

### 1.8.1. Diättherapie

Die Beseitigung von verschiedenen Nahrungsantigenen durch eine Vermeidungsdiät könnte bei Patienten mit einer Nahrungsmittelallergie sinnvoll sein. Eine Diät hat sich v.a. bei pädiatrischen Populationen als wirksam erwiesen und sollte den ersten Schritt für die Behandlung der Kinder mit EE darstellen <sup>(61, 62)</sup>.

So konnte gezeigt werden, dass die Beseitigung der Nahrungsmittelantigene bei 98% der Kinder zu einer Verbesserung der klinischen Symptome und der Histologie führte <sup>(63)</sup>.

Durch die Vermeidungstherapie der 6 häufigsten Nahrungsmittelallergien (Milch, Eier, Weizen, Soja, Erdnüsse, Fisch) konnte bei 74%, und durch eine Aminosäuren-basierte Diät bei 88% der Kinder eine klinische und histologische Besserung beobachtet werden <sup>(64)</sup>.

Es gibt jedoch keine Daten, die eine Eliminationsdiät bei erwachsenen Populationen empfehlen. Dies kann jedoch schwierig sein, weil die Patienten oft für mehrere Nahrungsmittelantigene gleichzeitig sensibilisiert sind <sup>(22)</sup>. Deshalb ist es sinnvoll die sämtlichen Nahrungsmittelallergene mittels des Prick- und Patch-Testes zu identifizieren <sup>(65)</sup>.

# Die eosinophile Ösophagitis

## Diagnostik und Therapie

### 1. Einleitung

---

## 1.8.2. Pharmakotherapie

### 1.8.2.1. Protonenpumpeninhibitoren

Die Protonenpumpeninhibitoren sind ein Teil der Therapie bei einigen Patienten mit einer EE. Sie können bei einem Teil der Patienten, die an einer Refluxsymptomatik leiden, zu einer Reduktion der Beschwerden führen <sup>(66)</sup>.

Dies ist v.a. bei Patienten mit einer geringen Menge an eosinophiler Infiltration zu beobachten. Patienten mit einer Infiltration von mehr als 20 Eosinophilen pro hochauflösendes Gesichtsfeld zeigen hingegen ein schlechteres Ansprechen auf eine PPI-Therapie <sup>(67,68)</sup>. Nichtsdestotrotz können Patienten mit einer dichten Infiltration in seltenen Fällen auf diese Therapie ansprechen <sup>(69)</sup>.

Da die entzündete Speiseröhre besonders anfällig für Verletzungen ist und empfindlich auf die Säureexposition reagiert, scheint ein PPI-Einsatz sinnvoll zu sein <sup>(70)</sup>.

Ein PPI-Einsatz könnte eine wichtige Rolle für die Diagnose einer EE spielen. Das Fehlen einer Besserung unter einer PPI-Therapie bei Patienten mit einer eosinophilen Infiltration des Ösophagus, könnte auf eine EE hinweisen <sup>(71, 72)</sup>. Die Prävalenz der EE ist bei Patienten mit einer refraktären Refluxkrankheit, welche eine PPI-Therapie unterzogen, jedoch niedrig <sup>(81)</sup>.

### 1.8.2.2. Topische Kortikosteroide

Die topischen Steroide stellen einen wichtigen Therapieansatz einer EE dar. Eine besondere Rolle spielen v.a. Fluticasonpropionat und Budesonid. Diese wirken auf die Ösophagusschleimhaut entzündungshemmend und führen bei einem großen Teil der Patienten mit einer EE zu einer Besserung des endoskopischen, histologischen, immunologischen und klinischen Bildes <sup>(73-78)</sup>. Allerdings können Patienten mit



# Die eosinophile Ösophagitis

## Diagnostik und Therapie

### 1. Einleitung

---

Nahrungsmittelallergien, die von einer Diättherapie nicht profitierten ein vermindertes Ansprechen auf eine Fluticason-Therapie zeigen <sup>(77)</sup>.

Die topischen Kortikosteroide sind generell gut verträglich. Sie zeigen ihre Wirkung allerdings erst nach einer Woche. Fluticason und Budesonid liegen bereits bei der Applikation in biologisch aktiver Form vor und werden schnell durch die Leber inaktiviert (hoher First-pass-Metabolismus). Damit erreicht nur ein kleiner Teil den systemischen Kreislauf und die unerwünschten Wirkungen werden damit reduziert <sup>(79, 80)</sup>. Dies ist v.a. effektiv bei Patienten, bei denen eine Therapie wiederholt werden muss oder eine längere Therapiezeit erforderlich ist.

Die topischen Kortikosteroide werden nicht inhaliert, sondern oral geschluckt. Dadurch besteht die Gefahr einer Candida-Infektion. Selten ist auch mit Heiserkeit zu rechnen. Zur Vermeidung der unerwünschten Wirkungen nach inhalativer Applikation sollte der Mund gründlich gespült werden <sup>(80)</sup>.

Systemische Nebenwirkungen sind bei einer Tagesdosis unter 1mg unwahrscheinlich. Bei einer Tagesdosis über 1mg über eine längere Zeit muss mit systemischen Nebenwirkungen gerechnet werden <sup>(79)</sup> (siehe systemische Kortikosteroide).

Die Dosis beträgt für Erwachsene 4 Pumpstöße mit einem 220-µg-Inhaler 2-mal täglich für 6–12 Wochen, für Kinder über 12 Jahren 220 µg Fluticason, ein Sprühstoß 4-mal täglich und für Kinder unter 12 Jahren 110 µg Fluticason, ein Sprühstoß 4-mal täglich <sup>(27)</sup>.

Die Wirksamkeit einer Budesonid-Therapie ist bewiesen. Eine 15 tägige Therapie führte bei allen Patienten zu einer signifikanten Besserung des klinischen, histologischen und endoskopischen Bildes <sup>(94)</sup>.

### 1.8.2.3. Systemische Kortikosteroide

Kinder und junge Patienten, welche auf eine Diättherapie oder eine topische Kortikosteroidtherapie nicht ansprechen, können von einer systemischen Kortikosteroid-

# Die eosinophile Ösophagitis

## Diagnostik und Therapie

### 1. Einleitung

---

therapie profitieren <sup>(85)</sup>. Nach einer 4 wöchigen Therapie mit Methylprednisolon wiesen die meisten Kinder eine klinische und histologische Besserung auf <sup>(68)</sup>. Aufgrund des reichen Risikoprofils einer systemischen Kortikosteroidtherapie wird der Vorzug einer topischen Steroidtherapie gegeben <sup>(27)</sup>.

Unerwünschte Wirkungen treten unter richtig eingestellter Substitutionstherapie nicht auf. Die Häufigkeit und Schwere der unerwünschten Wirkungen korrelieren mit der Dauer der Therapie und der Höhe der Dosis.

Zu den unerwünschten Wirkungen, die während der Therapie auftreten können, zählen v.a. das iatrogene Cushing-Syndrom, das bei hohen Dosen auftritt, die über der endogenen Cortisonsekretion liegen. Die Symptome des Cushing-Syndroms sind: Vollmondgesicht, Stammfettsucht, Ödeme, Gewichtszunahme und Hypertonie. Weitere unerwünschte Wirkungen der systemischen Kortikosteroide sind Diabetes mellitus oder Verschlechterung einer bestehenden diabetischen Stoffwechsellage, erhöhtes Infektionsrisiko, Störungen der Wundheilung, Ulcera besonders in Kombination mit nicht-steroidalen Antiphlogistika, Myopathie, Osteoporose, psychische Störungen, Glaukome und Wachstumsstörung bei Kindern.

Zu den wichtigsten unerwünschten Wirkungen, welche bei Kortikosteroidentzug auftreten können, zählt die lebensbedrohliche akute Nebennierenrindeninsuffizienz nach schnellem Absetzen einer hochdosierten, länger dauernden Kortikosteroidtherapie. Exazerbation der Grundkrankheit nach Dosisreduktion oder Beendigung der Therapie, Kortikoidentzugssyndrom mit Fieber, Arthralgien, Myalgien und allgemeinem Krankheitsgefühl können ebenfalls auftreten.

Die systemischen Kortikosteroide führten im Gegensatz zu den topischen Kortikosteroiden bei Kindern zu einer besseren histologischen Remission <sup>(86)</sup>.

Es liegen keine Daten vor, die die Wirksamkeit der systemischen Kortikosteroide bei erwachsenen Patienten mit einer EE beurteilen <sup>(82)</sup>. Darauf geht diese Studie ein, indem die Effektivität einer Prednisolon-Therapie bei 7 erwachsenen Patienten evaluiert wird.

# Die eosinophile Ösophagitis

## Diagnostik und Therapie

### 1. Einleitung

---

#### 1.8.2.4. Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten

Die Leukotriene, die u.a. im Rahmen der EE von den Mastzellen und Eosinophilen freigesetzt werden (siehe Pathogenese), spielen eine wichtige Rolle bei entzündlichen Prozessen. Die entzündungshemmende Wirkung dieser Substanzen können durch die Bindung einiger Arzneistoffe an den zugehörigen Rezeptoren kompetitiv gehemmt werden. Zu diesen Arzneistoffen zählt v.a. das Montelukast. 12 Patienten, welche oral mit Montelukast behandelt wurden, gaben eine deutliche Besserung der klinischen Beschwerden an. Die endoskopischen Befunde zeigten jedoch keine Reduktion der eosinophilen Granulozyten in der Ösophagusschleimhaut. Ähnlich wie bei einer Therapie mit Kortikosteroiden kam es hier auch nach Absetzen des Montelukast zu einem Rezidiv<sup>(83)</sup>.

#### 1.8.2.5. Biologika

IL-5 spielt eine wichtige Rolle bei der Pathogenese der EE (siehe Pathogenese). Die Unterdrückung der IL-5-Synthese durch den monoklonalen Antikörper Mepolizumab ist eine Therapieoption bei der Behandlung der EE, die sich als wirksam bewiesen hat<sup>(84)</sup>. Mepolizumab führt zu einer Besserung der Beschwerden, Reduktion der peripheren Eosinophilie, Verminderung der eosinophilen Infiltrate im Ösophagus und beseitigt die Ösophaguseinengung<sup>(84)</sup>.

#### 1.8.3. Endoskopische Dilatation

Die Endoskopie ist bei Patienten mit einer EE besonders mit hohen Komplikationen verbunden. So kann es im Rahmen einer Dilatation bzw. Biopsientnahme zu einer Perforation kommen<sup>(87,88)</sup>.

Eine Therapieoption für die Behandlung von Ösophagusstenosen stellt die Bougierung (endoskopische Aufdehnung) dar. Die Wirksamkeit dieser Therapieform ist eingeschränkt und mit einer hohen Komplikationsrate verbunden. Allerdings

# Die eosinophile Ösophagitis

## Diagnostik und Therapie

### 1. Einleitung

---

könnte eine Vorbehandlung mit Kortikosteroiden die entzündliche Aktivität und damit die Komplikationsrate reduzieren <sup>(50)</sup>.

Die endoskopische Dilatation stellt wie die anderen Therapieformen nur eine symptomatische Option zur Behandlung der EE-assoziierten Beschwerden dar. Aufgrund des guten Ansprechens auf eine Kortikosteroidtherapie, sollte diese invasive Therapieform als ultima ratio v.a. bei Versagen der medikamentösen Therapie zum Einsatz kommen <sup>(88, 89)</sup>.

## 1.9. Prognose

Die eosinophile Ösophagitis ist eine chronische Erkrankung, die sich über Jahre streckt und die Lebensqualität einiger Patienten deutlich verschlechtert. Mit einigen sehr seltenen Ausnahmen treten die Beschwerden und die eosinophile Infiltration des Ösophagus nach Absetzen der Therapie innerhalb von wenigen Monaten oder mehreren Jahren wieder auf.

Nach der Diagnose einer EE sollte unverzüglich eine Therapie eingeleitet werden. Patienten, welche über 7 Jahre unbehandelt bleiben, haben ein erhöhtes Risiko einer Fibrosierung der Lamina propria des Ösophagus zu entwickeln <sup>(10)</sup>. Die EE ist jedoch mit keinem malignen Potential verbunden <sup>(14)</sup>.

# Die eosinophile Ösophagitis

## Diagnostik und Therapie

### 2. Ziel der Arbeit und Thesen

---

## 2. Ziel der Arbeit und Thesen

Diese geplante klinische retrospektive Beobachtungsstudie soll in erster Linie wissenschaftlich gesicherte Erkenntnisse über die Effektivität der medikamentösen Therapien und der elementaren Diättherapie der eosinophilen Ösophagitis prüfen und sie bezüglich der Besserung untereinander vergleichen lassen.

Weiterhin soll eine Übersicht über die klinischen Beschwerden und die Diagnostik gegeben werden, um das Verständnis dieser neuen Erkrankung zu verbessern und neue Aspekte zu erörtern.

### 2.1. Primäre Thesen

- H<sub>1A</sub>: Patienten, welche mit Kortikosteroid behandelt sind, unterscheiden sich von denjenigen, die mit einer alleinigen PPI-Therapie behandelt sind, hinsichtlich der Besserung.
- H<sub>1B</sub>: Die Besserung unter Kortikosteroiden und einer Kombinationstherapie ist unterschiedlich.
- H<sub>1C</sub>: Die Kortikosteroide unterscheiden sich von einer Diättherapie hinsichtlich der Besserung.
- H<sub>1D</sub>: Eine PPI-Therapie unterscheidet sich von einer Kombinationstherapie hinsichtlich der Besserung.
- H<sub>1E</sub>: Eine PPI-Therapie unterscheidet sich von einer Diättherapie hinsichtlich der Besserung.
- H<sub>1F</sub>: Die Kombinationstherapie unterscheidet sich von einer Diättherapie hinsichtlich der Besserung.
- H<sub>1G</sub>: Die Therapieart hat einen Einfluss auf die Rezidivrate.

# Die eosinophile Ösophagitis

## Diagnostik und Therapie

### 2. Ziel der Arbeit und Thesen

---

#### 2.2. Sekundäre Thesen

- H<sub>2A</sub>: Das Alter und Geschlecht der Patienten sind unterschiedlich.
- H<sub>2B</sub>: Das Alter und das Geschlecht haben einen Einfluss auf die Besserung.

# Die eosinophile Ösophagitis

## Diagnostik und Therapie

### 3. Methodik und Patienten

---

## 3. Methodik und Patienten

### 3.1. Klinische Methodik

68 Patienten mit einer EE wurden in eine retrospektive, nicht randomisierte klinische Beobachtungsstudie eingeschlossen.

Das Einschlusskriterium für die Aufnahme in diese Studie war die histologisch gesicherte Diagnose durch eine dichte eosinophile Infiltration von  $\geq 15$  Eos/HPF. Patienten mit einer Infiltration von  $< 15$  Eos/HPF wurden ausgeschlossen.

Zunächst wurde bei den Patienten eine ausführliche Anamnese durchgeführt. Hier wurden Fragen bzgl. Symptome, Dauer der Erkrankungen, evtl. vorhandenen Allergien und der Familienanamnese gestellt. Nach der Anamnese wurden Termine für die Endoskopie vergeben.

An dem Tag der Untersuchung, unterzogen die Patienten eine Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD). Gleichzeitig wurden mehrere endoskopische Stufenbiopsien aus dem gesamten Ösophagus, Magen und Duodenum entnommen. Die Biopsien wurden dann in Formalin fixiert und durch das Institut für Pathologie Ansbach (Europäisches Referenzzentrum für Mastozytose) untersucht.

Zusätzlich wurde bei 22 Patienten eine laborchemische Untersuchung, bei 8 ein Röntgen-Kontrastmittel-Breischluck und bei 4 eine 24-Stunden-pH-Metrie durchgeführt.

Nach der Diagnose einer EE durch die Pathologen bekamen 40 Patienten Protonen-Pumpeninhibitoren (61%), 11 Kortikosteroide (17%) und 9 eine Kombination aus einem Kortikosteroid und PPI (14%). Bei 5 Patienten (8%), welche sich mit einer Nahrungsmittelunverträglichkeit präsentierten, wurde eine Diättherapie empfohlen. 3 Patienten waren asymptomatisch und erhielten dementsprechend keine Therapie. Die Tabelle 2 zeigt die Medikamente, mit welchen die Patienten in dieser Studie behandelt wurden.

# Die eosinophile Ösophagitis

## Diagnostik und Therapie

### 3. Methodik und Patienten

---

Medikamentengruppe	Wirkstoffname	Handelsname	Dosis	Dauer
1- Kortikosteroide	Fluticasonpropionat	Flutide forte 500 Diskus Pul.z.Inh.	1x tägl.	4 Wochen
		Flutide For Fer INH2.0MG/2- 6x10x2	2x tägl.	6 Wochen
	Budesonid	Budenofalk®	2-3 x 3mg/d	4-8 Wochen
	Prednisolon	Decortin®	1 x 20mg/d	4-6 Wochen
2- Protonenpumpeninhibitoren	Omeprazol	Omepr®	1-2x 20mg/d	4-6 Wochen
	Pantoprazol	Pantozol®	1-2x 40mg/d	4-6 Wochen

Tabl. 2: Die verschriebenen Medikamente

Die Patienten wurden im weiteren Verlauf über die Effektivität der durchgeführten Therapie und das mögliche Auftreten eines Rezidivs nach Absetzen der medikamentösen Therapie befragt. Aus diesem Grund lassen sich ein Recall Bias und die damit verbundenen Verzerrungen nicht sicher ausschließen.

Die Therapieeffektivität wurde in 2 Kategorien eingetragen. Eine Besserung weist nur auf eine komplette Remission der Symptomatik ohne jegliche Restbeschwerden hin. Ein Therapiemißerfolg war dementsprechend dann eingetragen, wenn die Therapie zu keiner Verbesserung führte oder nur zu einer nicht kompletten Remission.

Im Anhang sind die Daten des Patientenkollektives, Ergebnisse der Anamnese, Therapie und Therapieeffektivität dargestellt.



## 3.2. Statistische Methodik

Die Auswertung dieser wissenschaftlichen Arbeit erfolgte durch die Verwendung der 19. Version des IBM SPSS Statistics-Programms.

Die Mittelwerte werden stets als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung dargestellt, zzgl. 95% Kovidenzintervalle für den Mittelwert der Grundgesamtheit.

Der Boxplot wurde verwendet, um die Verteilung stetiger Variablen zu beschreiben.

Um den Einfluss von verschiedenen Variablen auf eine binäre Zielgröße zu untersuchen, wird die logistische Regression verwendet (Einfluss des Geschlechts und Alters auf die Besserung).

Für die Beschreibung der Verteilung stetiger Variablen wurde der Boxplot verwendet. Blockdiagramme wurden für die grafische Darstellung qualitativer Merkmale eingesetzt.

Mit Hilfe des exakten Fisher-Signifikanztestes wurden zwei verschiedene Variablen auf Unabhängigkeit untersucht (Therapie vs. Besserung, Therapie vs. Rezidiv).

Die statistischen Tests bzgl. der primären Thesen halten ein multiples Signifikanzniveau von 5% ein und werden als statistisch auffällig bezeichnet, wenn die entsprechenden p-Werte  $\leq 5\%$  sind. Dazu wurden die Signifikanzniveaus nach der Holm-Bonferroni Methode adjustiert. Bei gleichen p-Werten wurde einer der beiden p-Werte willkürlich als der kleinere p-Wert festgelegt.

# Die eosinophile Ösophagitis

## Diagnostik und Therapie

### 4. Ergebnisse

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Überblick auf die untersuchten Patienten

#### 4.1.1. Epidemiologie

Die EE ist eine Erkrankung, die hauptsächlich im mittleren Lebensalter auftritt. 75% der Fälle sind zwischen dem 26. und 55. Lebensjahr diagnostiziert worden. Das Altersspektrum der Patienten schwankte zwischen 16 und 75 Jahren. Betroffen sind sowohl Männer als auch Frauen, wobei der Anteil der Männer in nahezu allen unten dargestellten Altersklassen die Mehrheit darstellt. Von den 68 Patienten waren 46 männlichen (68%) und 22 weiblichen (32%) Geschlechtes.

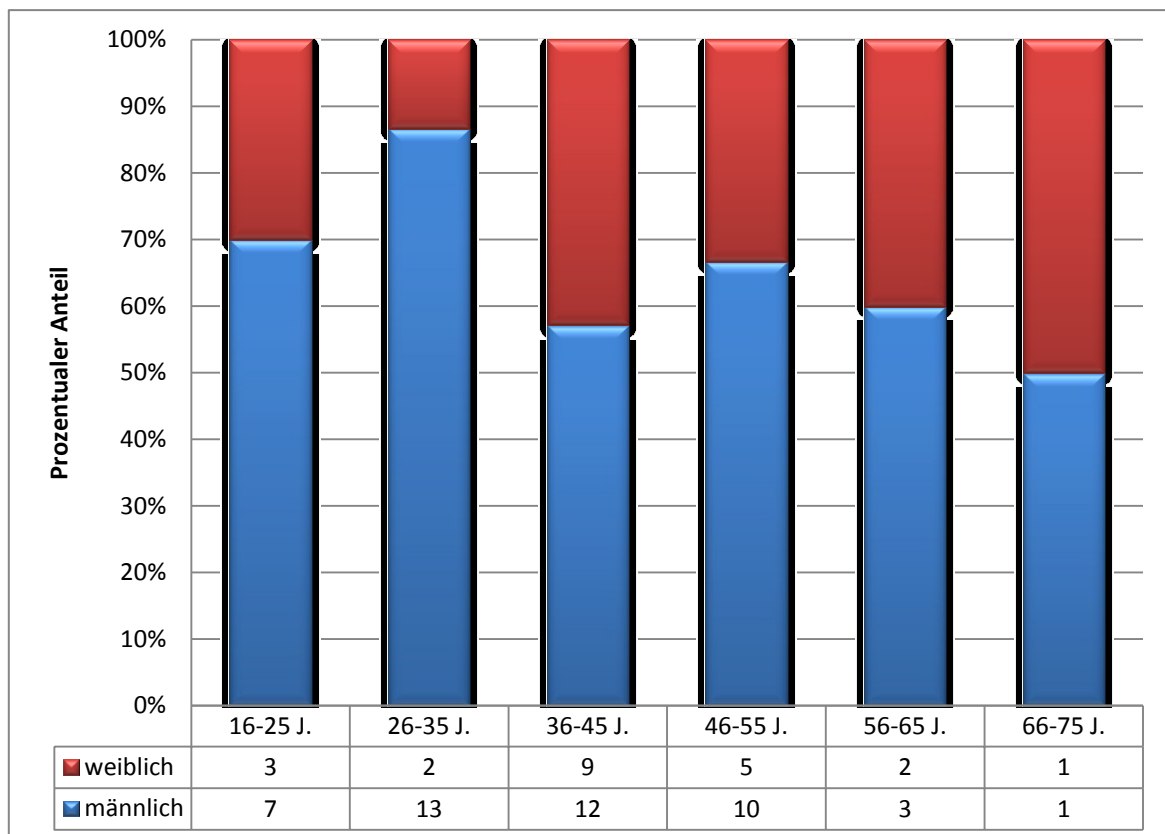


Abb. 2 : Geschlechtsverteilung in verschiedenen Altersklassen

# Die eosinophile Ösophagitis

## Diagnostik und Therapie

### 4. Ergebnisse

---

Das mittlere Alter lag bei Frauen bei  $43,23 \pm 13,97$  Jahren, 95%-Konfidenzintervall = [37,03 - 49,42 Jahre]. Das Alter der jüngsten Patientin lag bei 16 Jahren und das der ältesten bei 75 Jahren. Damit liegt die Spannweite bei 59 Jahren.

Die Männer hingegen sind bei der Erstdiagnose durchschnittlich jünger als die Frauen. Das mittlere Alter lag bei Männern bei  $38,2 \pm 12,74$  Jahren, 95%-Konfidenzintervall = [34,41 – 41,98 Jahre]. Das Alter des jüngsten Patienten lag bei 17 Jahren und das des ältesten bei 67 Jahren. Damit ergibt sich eine Spannweite von 50 Jahren.

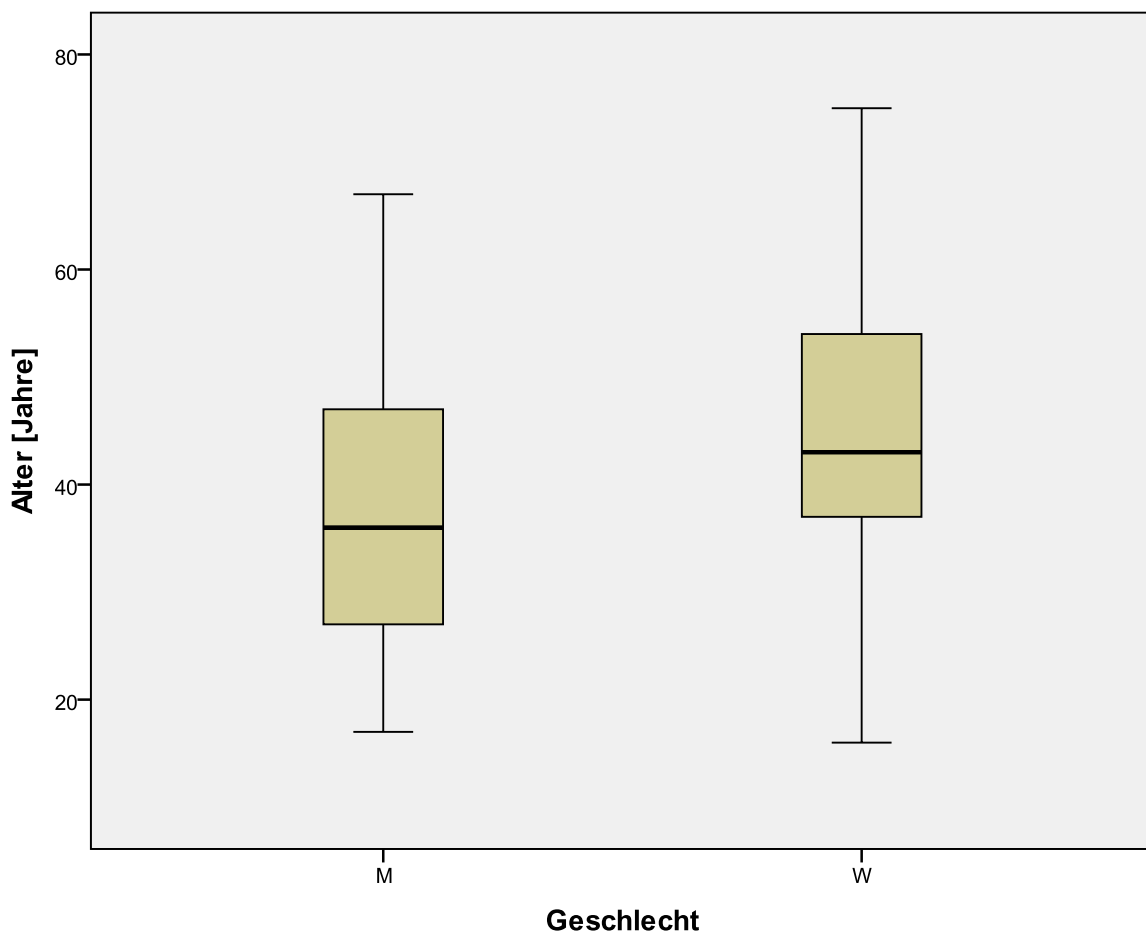


Abb. 3: Altersdurchschnitt der Patienten

# Die eosinophile Ösophagitis

## Diagnostik und Therapie

### 4. Ergebnisse

#### 4.1.2. Symptome

Die Patienten zeigten eine Vielfalt von Symptomen, wobei insbesondere 5 Symptome häufig aufgetreten sind. Das Leitsymptom der EE war in diesem Patientenkollektiv die Dysphagie (schmerzlose Schluckstörung) insbesondere beim Schlucken von festen und geformten Speisen. Sie kam bei 40% der Patienten vor.

Sodbrennen lag bei 38% der Patienten vor, gefolgt von Oberbauchbeschwerden (37%), Nahrungsimpaktion v.a. beim Fleischverzehr (29%) und retrosternalen Beschwerden (22%).

Die restlichen Beschwerden sind unspezifisch und treten seltener auf. Sie schließen folgendes ein: Aufstoßen (17%), Blähungen, Erbrechen (jeweils 14%), unspezifische abdominelle Beschwerden (11%), Übelkeit (9%), Larynxsymptome wie Reizhusten (3%) und Heiserkeit (1%). 3 Patienten präsentierten sich beschwerdefrei.

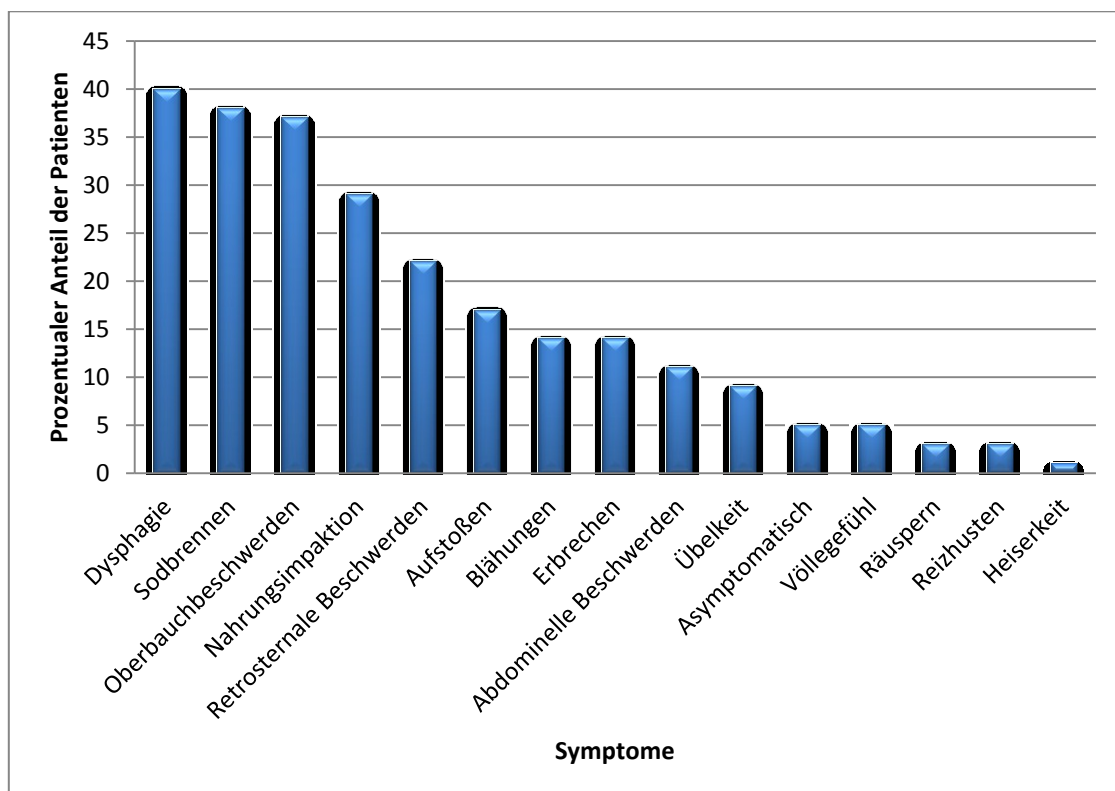


Abb. 4: Typische Symptome der eosinophilen Ösophagitis

# Die eosinophile Ösophagitis

## Diagnostik und Therapie

### 4. Ergebnisse

Die Symptome waren bei Frauen und Männern unterschiedlich vertreten. Während die Dysphagie mit ca. 44% im Vordergrund bei den Männern stand, präsentierten sich die meisten Frauen (50%) mit refluxähnlichen Symptomen und Bolusimpaktionen. Die Abbildung 5 zeigt die weiteren geschlechtsspezifischen Symptome der Patienten.

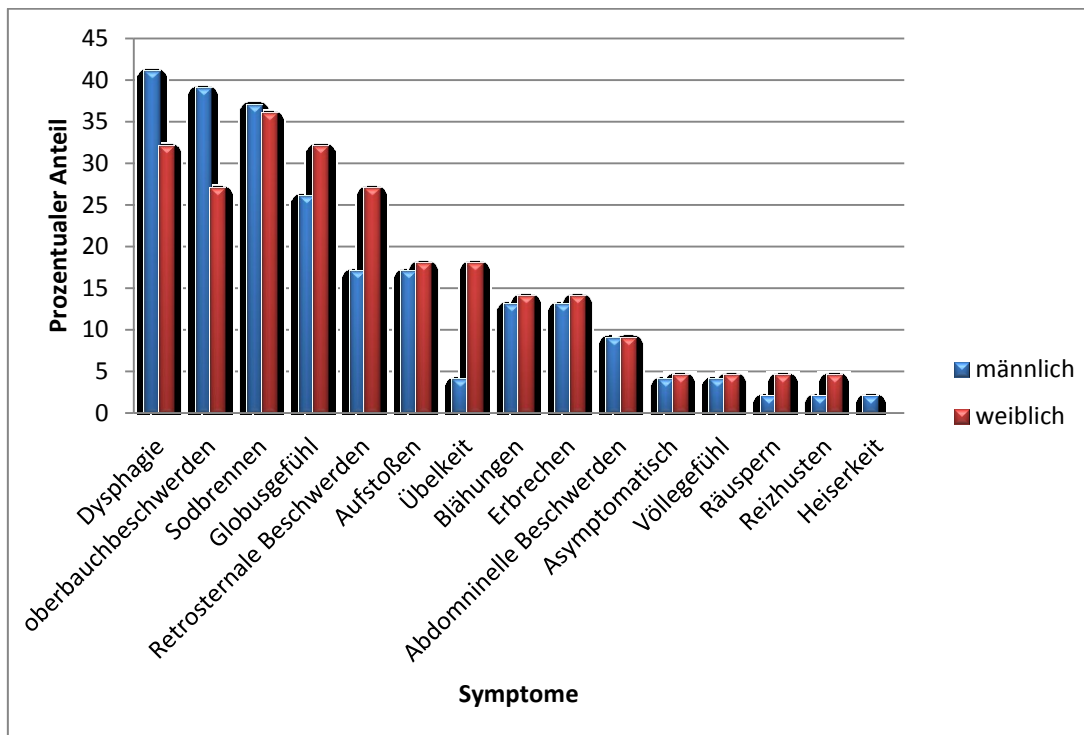


Abb. 5: Geschlechtsspezifische Symptome der Patienten

# Die eosinophile Ösophagitis

## Diagnostik und Therapie

### 4. Ergebnisse

---

## 4.2. Diagnostika

### 4.2.1. Endoskopie

#### 4.2.1.1. Ösophagoskopie

Die Befunde der Ösophagoskopie sind variabel und schwanken zwischen einem normalen Befund der Ösophagusschleimhaut (18%) bis hin zu einer Kombination aus verschiedenen Zeichen bei (82%).

Bei der Mehrheit der Patienten (55%) wurden weißliche Beläge und Rauigkeit der Schleimhautoberfläche des Ösophagus beobachtet. Weitere Auffälligkeiten waren einzelne erosive Läsionen (25%), einzelne Rötungen im Sinne einer Ösophagitis (15%), Längsfurchen (10%) Ösophaguseinengung (7%), Glykogenakanthosen (7%), Trachealisierung (6%), Barrett-Ösophagus (4%) und multiple Papillome (3%).

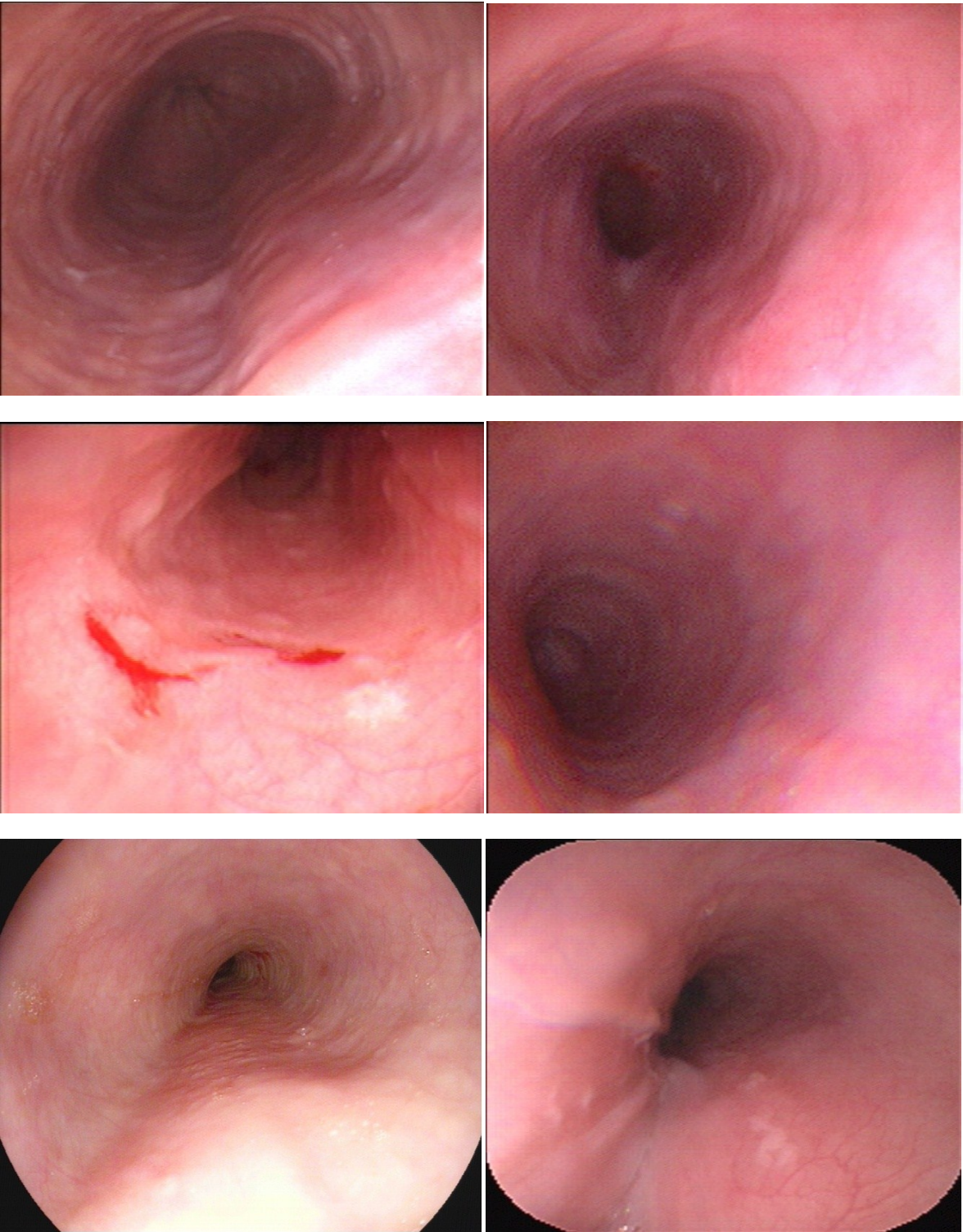
Die unten geführten Abbildungen zeigen die häufigsten Auffälligkeiten, die im Rahmen der Ösophagoskopie zur Darstellung kamen.

# Die eosinophile Ösophagitis

Diagnostik und Therapie

4. Ergebnisse

---



# Die eosinophile Ösophagitis

## Diagnostik und Therapie

### 4. Ergebnisse

---

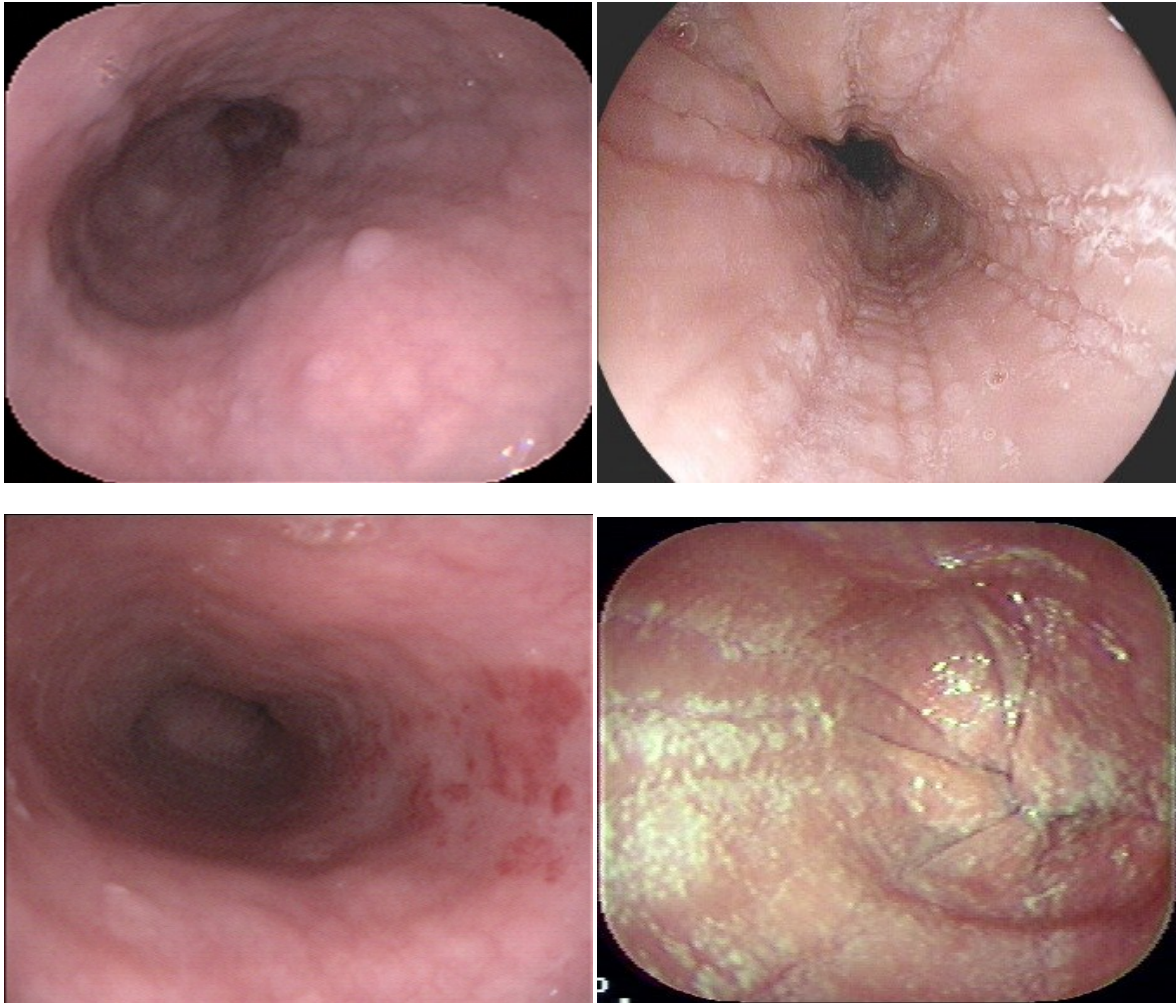


Abb. 6: Befunde der Ösophagoskopie

#### 4.2.1.2. Gastroskopie

Die Gastroskopie war nur bei einem einzigen Patienten unauffällig. Ca. 98% der Patienten zeigten eine Rötung der Schleimhaut des Magens im Sinne einer chronischen Gastritis, wobei sich dieses Schleimhauterythem bei 41 Patienten (65%) isoliert im Antrum und bei 22 Patienten (35%) im gesamten Magen manifestierte.



# Die eosinophile Ösophagitis

## Diagnostik und Therapie

### 4. Ergebnisse

---

#### 4.2.2. Biopsie

Die Entnahme von multiplen Stufenbiopsien aus der Ösophagusschleimhaut stellt den Grundbaustein der Diagnose dar. Bei den Patienten dieser Studie wurde eine unterschiedliche Anzahl von Biopsien entnommen. Sie schwanken zwischen 2-6 aus dem unterem, 2-4 aus dem mittleren und 1-2 aus dem oberen Ösophagus.

Alle Patienten, die in diese Studie eingeschlossen wurden, zeigten eine Infiltration der Ösophagusschleimhaut durch eine große Zahl eosinophiler Granulozyten. Die Dichte schwankte zwischen 15 und 50 Eosinophilen pro hochauflösendes Gesichtsfeld. Multiple Mikroabzesse waren bei 4 Patienten (6%) zu finden.

Die gleichzeitig gewonnenen Biopsien aus dem Magen wurden aus dem Corpus und Antrum entnommen. Die Schleimhaut des Magens war lediglich bei einem einzigen Patienten normal. 51 Patienten (81%) zeigten eine chronische Gastritis Typ-C, 7 Patienten (11%) zeigten eine chronische Gastritis vom Typ-B und 4 Patienten (6%) zeigten eine Kombination aus Typ-B und -C-Gastritis.

Die Dünndarmbiopsien waren bei 97% aller Patienten unauffällig. Lediglich 2 Patienten wiesen Anomalitäten auf. Bei dem ersten Patienten war eine lymphatische Hyperplasie zu sehen, und bei dem zweiten zeigten sich einzelne Rötungen im Sinne einer Duodenitis.

#### 4.2.3. 24-Stunden-pH-Metrie

4 Patienten wurden einer 24h-pH-Metrie unterzogen. Bei 3 Patienten war die Untersuchung unauffällig und bei einem Patienten, der unter einer gleichzeitigen Refluxkrankheit litt, zeigte sich ein pathologischer Befund.

#### 4.2.4. Röntgen-Kontrastmittel-Breischluck

Der Barium-Breischluck zeigte bei 7 von 8 Patienten einen normalen Befund. Bei einem Patienten zeigte die Untersuchung einen enggestellten Ösophagus.

# Die eosinophile Ösophagitis

## Diagnostik und Therapie

### 4. Ergebnisse

#### 4.2.5. Laborchemische Diagnostik

Die Patienten mit einer EE zeigen oft aber nicht immer eine periphere Eosinophilie. Bei 17 von 22 Patienten (77%) lagen erhöhte Werte eosinophiler Granulozyten im peripheren Blut vor. Die restlichen 5 Patienten (23%) zeigten hingegen normale bis erniedrigte Werte.

#### 4.3. Therapie

Das Management der EE richtet sich nach der Symptomatik der Patienten. 40 Patienten (61%) wurden nur mit Protonenpumpeninhibitoren, 11 Patienten (17%) mit Kortikosteroiden und 9 Patienten (14%) mit einer Kombinationstherapie aus einem Kortikosteroid und PPI behandelt. Bei 5 Patienten mit einer Nahrungsmittelunverträglichkeit wurde eine Vermeidungsdiät empfohlen.

Komplette Besserung		Therapie				
		PPI	Kortikosteroid	Kombination	Diät	Gesamt
Ja	Anzahl der Patienten	5	11	8	4	28
	Innerhalb von Besserung	17,9%	39,3%	28,6%	14,3%	100%
	Innerhalb von Therapie	12,5%	100%	88,9%	80%	47,7%
	Gesamtzahl	7,7%	16,9%	12,3%	6,2%	47,7%
Nein	Anzahl der Patienten	35	0	1	1	37
	Innerhalb von Besserung	94,6%	0%	2,7%	2,7%	100%
	Innerhalb von Therapie	87,5%	0%	11,1%	20%	52,3%
	Gesamtzahl	53,8%	0%	1,5%	1,5%	52,3%

Tabl. 3: Besserungsergebnisse nach medikamentöser und Diät-Therapie

Bei allen Patienten, welche alleine mit Kortikosteroiden behandelt wurden, konnte eine komplette Remission aller Beschwerden erreicht werden. 8 von 9 Patienten (89%) welche eine Kombinationstherapie erhielten, gaben eine komplette Besserung an.

# Die eosinophile Ösophagitis

## Diagnostik und Therapie

### 4. Ergebnisse

Lediglich 5 von 40 Patienten (12,5%) profitierten von einer PPI-Therapie. Bei den restlichen Patienten (87,5%) schlug die Therapie nicht an.

4 von 5 Patienten mit einer Nahrungsmittelunverträglichkeit konnten durch die Vermeidung der Allergene profitieren. Bei einem Patienten führte die Therapie nur zu einer geringen Besserung mit deutlichen Restbeschwerden.

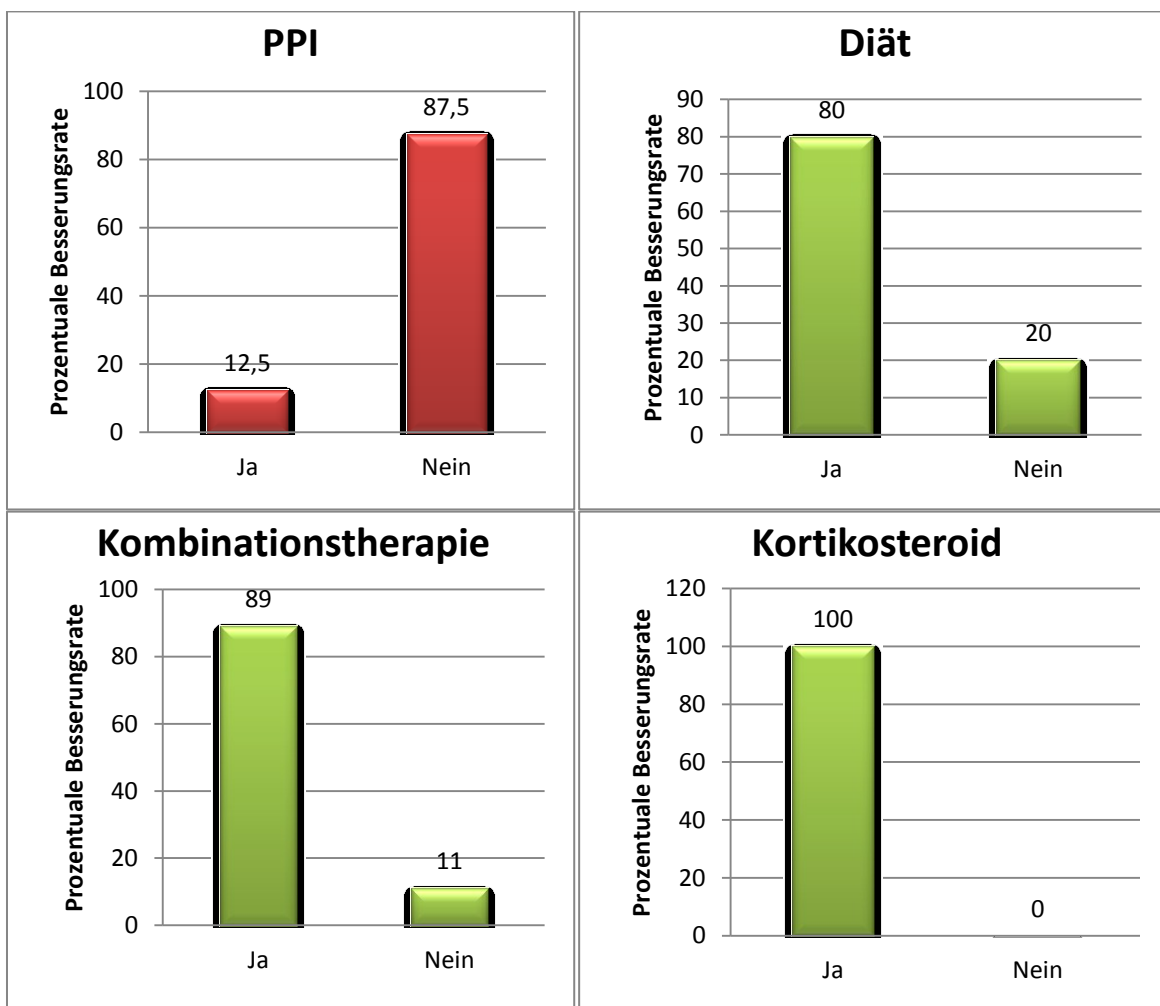


Abb. 7: Grafische Darstellung der Besserung nach Therapie

# Die eosinophile Ösophagitis

## Diagnostik und Therapie

### 4. Ergebnisse

---

Durch den exakten Fisher-Signifikanztest sollte statistisch überprüft werden, ob sich die o. g. Therapiearten hinsichtlich der Besserung signifikant unterscheiden.

Fisher-Test	p-Wert	Holm-Bonferronie-Adjustierung	Statistisch Signifikant
Kortikosteroid vs. PPI	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,05 / 7 &lt; 0,007</b>	<b>Ja</b>
Kombinationstherapie vs. PPI	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,05 / 6 &lt; 0,008</b>	<b>Ja</b>
PPI vs. Diättherapie	<b>0,004</b>	<b>&lt; 0,05 / 5 &lt; 0,01</b>	<b>Ja</b>
Kortikosteroid vs. Diättherapie	<b>0,333</b>	<b>&gt; 0,05 / 4 &gt; 0,0125</b>	<b>Nein</b>
Kortikosteroid vs. Kombinationstherapie	<b>0,450</b>	<b>&gt; 0,05 / 2 &gt; 0,025</b>	<b>Nein</b>
Kombinationstherapie vs. Diättherapie	<b>1,000</b>	<b>&gt; 0,05 / 1 &gt; 0,05</b>	<b>Nein</b>

Tab.4: Signifikanztestergebnisse der Besserung nach Therapie

Der Tabelle ist zu entnehmen, dass eine Therapie mit Glucosteroiden, Kombinationstherapie oder einer Vermeidungsdiät signifikant effektiver ist als eine alleinige PPI-Therapie.

Zwischen einer Kortikosteroid-, Kombinations- und Diättherapie besteht kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Besserung bei Patienten mit einer EE.

Die logistische Regression zeigte einen Einfluss des Geschlechtes auf die Besserung. Männer haben im Gegensatz zu Frauen eine um den Faktor 0,977 reduzierte Chance auf einer Besserung unter Therapie im Vergleich zu Frauen.

Das Alter hatte ebenso einen Einfluss auf die Besserung. Erhöht sich das Lebensalter um ein Jahr, reduziert sich die Chance auf eine Besserung unter Therapie um den Faktor 0,992.

# Die eosinophile Ösophagitis

## Diagnostik und Therapie

### 4. Ergebnisse

	RegressionskoeffizientB	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Alter (Jahre)	-,008	,019	,171	1	,679	,992
Geschlecht (Männlich)	-,023	,536	,002	1	,965	,977
Konstante	-,027	,930	,001	1	,977	,974

Tab. 5: Binär-logistischer Test: Abhängigkeit vom Alter und Geschlecht

#### 4.4. Rezidiv

Bei ca. 98% der Patienten, welche mit einer Therapie behandelt wurden, trat nach Absetzen der Medikamente ein Rezidiv auf. Lediglich ein Patient gab bis zur Erstellung dieser Arbeit kein Rezidiv an.

Durch den exakten Fisher-Signifikanztest sollte analog statistisch überprüft werden, ob die Therapieart einen signifikanten Einfluss auf die Rezidivrate hat.

Fisher-Test	p-Wert	Holm-Bonferronie-Adjustierung	Statistisch Signifikant
Therapie vs. Rezidiv	0,385	>0,05/ 3	Nein

Tab. 6: Signifikanztestergebnisse des Rezidivs nach Therapie

Mit einem p-Wert von 0,385 wird ersichtlich, dass die Therapieart keinen Einfluss auf die Rezidivrate hat.

# Die eosinophile Ösophagitis

## Diagnostik und Therapie

### 5. Diskussion

---

## 5. Diskussion

### 5.1. Das Patientenkollektiv

Die EE ist eine chronische entzündliche Erkrankung mit einer hohen Dunkelziffer <sup>(12)</sup>. Croese et al. <sup>(12)</sup> zeigten, dass dies durch das Übersehen der endoskopischen Merkmale bedingt ist. Ein weiterer Grund könnte aber auch die Essensstiländerung sein, welche einige Patienten dieses Kollektivs zur Vermeidung bzw. Reduzierung ihrer Beschwerden entwickelten, welche die Diagnose über einen langen Zeitraum verzögerte. So essen sie beispielsweise langsamer, kauen länger, verzichten gar auf bestimmte Nahrungen und nehmen viel Flüssigkeit während des Nahrungsverzehrs zu sich, was eine erleichterte Passage der Nahrung durch die Speiseröhre ermöglicht.

Die Literatur beschreibt ein bevorzugtes Auftreten der EE bei jungen Männern <sup>17,18,19</sup>. Dies kann durch diese Studie bestätigt werden. Das Patientenkollektiv bestand aus 68 Patienten, welche zwischen 2004 und Anfang 2011 unsere Praxis aufsuchten. 46 der Patienten (68%) waren männlichen und 22 (32%) weiblichen Geschlechtes.

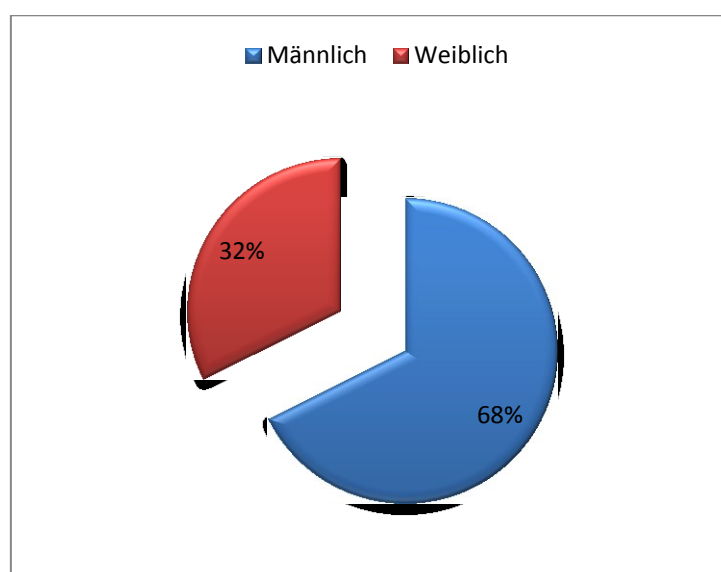


Abb. 8: Geschlechtsverteilung des Kollektivs

# Die eosinophile Ösophagitis

## Diagnostik und Therapie

### 5. Diskussion

---

Doch weshalb sind die Männer mehr betroffen als Frauen? Beeinflusst das Testosteron die EE? Der Testosteronspiegel nimmt bekanntlich mit dem Alter ab. Demnach sollte die EE mit steigendem Alter abnehmen. Tatsächlich waren in diesem Kollektiv nur 4 von möglichen 44 männlichen Patienten (9%) älter als 55 Jahre waren, was eine Assoziation der Erkrankung mit dem Testosteronspiegel vermuten lässt.

Das Durchschnittsalter der Patienten bei der Erstdiagnose liegt ungefähr zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr <sup>(12, 47)</sup>. Das war auch in dieser Studie zu sehen. Das mittlere Alter der Patienten bei der Erstdiagnose war bei 39,82 Jahren (SD: 13,264 Jahre, 95%-Konfidenzintervall 36,61-43,03 Jahre).

## 5.2. Symptome

Die Symptome der EE sind in der Literatur reichlich beschrieben, wobei das Leitsymptom in vielen Studien die Dysphagie darstellt. Sie trat bei ca. 70-80% der Patienten auf <sup>(90, 91)</sup>. Weitere Symptome sind u.a. Nahrungsimpaktion (55%), Sodbrennen (27%) <sup>(90, 91)</sup>. In dieser Studie wird ersichtlich, dass die wichtigsten und am häufigsten auftretenden Symptome der EE folgende einschließen: die Dysphagie (40%), das Sodbrennen (38%), Oberbauchbeschwerden (37%), Bolusimpaktionen (29%) und retrosternale Beschwerden (22%). Der niedrige prozentuale Anteil der Dysphagie und Bolusimpaktionen in unserem Kollektiv könnte auf die oben beschriebene Essensstiländerung zurückzuführen sein.

Pentiuk et al <sup>(49)</sup> zeigten dass es zwischen der Symptomatik und der dichten eosinophilen Infiltration des Ösophagus keine Korrelation besteht. 85% der Kinder waren nach einer histologischen Remission der EE noch symptomatisch und 10% mit einer aktiven EE berichteten über keine Symptome. Das kann in dieser Studie bestätigt werden. 3 Patienten (2 männlich: 17 und 18 Jahre, 1 weiblich: 63 Jahre) gaben eine Beschwerdefreiheit an, obwohl die Histologie eine dichte Infiltration von  $\geq 15$  Eos/HPF zeigte.

# Die eosinophile Ösophagitis

## Diagnostik und Therapie

### 5. Diskussion

---

#### 5.3. Assoziation mit anderen Erkrankungen

In der Literatur wird die EE oft mit Nahrungsmittelantigenen, atopischen Krankheiten und Aeroallergene in Zusammenhang gebracht <sup>(22,92, 93)</sup>.

In dieser Studie wurde auch eine Assoziation der EE und atopischen Prädispositionen bei 35 von 54 Patienten (65%) beobachtet. Dies unterstützt damit auch die vermutete allergische Ursache der EE. Doch bei 19 von 54 Patienten (35%) war dies nicht zu beobachten. Dies weist also auf eine andere noch unbekannte Ursache hin.

#### 5.4. Diagnostik

Zu den wichtigsten Untersuchungen, die für die Diagnose unverzichtbar sein sollen, zählen die Endoskopie und histologische Untersuchung der während der Endoskopie entnommenen Stufenbiopsien aus der Ösophagusschleimhaut. Während die Biopsien bei allen Patienten eine dichte Infiltration der Ösophagusschleimhaut von  $\geq 15$  Eos/HPF zeigen, sind die endoskopischen Merkmale bei ca. 82% der Patienten zu finden.

Die Endoskopie bringt eine Vielfalt von teilweise spezifischen Merkmalen zur Darstellung. Sie kann jedoch auch normal sein. Zu den Befunden zählen u.a. die weißlichen Beläge, Längsfurchen, Ringbildungen und Strikturen <sup>(40-42)</sup>. Ähnliche Ergebnisse zeigte auch diese Studie. Bei den meisten Patienten (55%) wurden weißliche Beläge, und Rauigkeit der Schleimhautoberfläche des Ösophagus beobachtet. Weitere Auffälligkeiten schließen einzelne erosive Läsionen (25%) oder einzelne Rötungen (15%), Längsfurchen (10%), Ösophaguseinengung (7%), Trachealisierung bzw. Ringbildungen (6%) ein. 18 % der Patienten zeigte eine normale Schleimhaut. Damit ist ein negativer Befund der Endoskopie kein Ausschlusskriterium.

Straumann et al <sup>(43)</sup> berichteten über eine signifikante Korrelation zwischen den weißlichen Belägen und dem Schweregrad der Dysphagie. Das kann in dieser Studie



# Die eosinophile Ösophagitis

## Diagnostik und Therapie

### 5. Diskussion

---

bestätigt werden. Alle Patienten, welche in dieser Studie weißliche Beläge zeigten, litten auch u.a. an Dysphagie. Allerdings kam die Dysphagie auch bei einigen Patienten ohne derartige weißliche Beläge vor.

Die Literatur beschreibt ein erhöhtes Komplikationsrisiko der Endoskopie bei Patienten mit einer EE. Kaplan et al <sup>(41)</sup> berichteten über einen Patienten, welcher unter einer Perforation des Ösophagus durch eine normale Passage des Endoskops gelitten hat. Dieses Risiko scheint jedoch übertrieben zu sein. Alle Patienten in dieser Studie, welche einer Endoskopie unterzogen worden sind, blieben komplikationslos. Ebenso erfolgten die Biopsientnahmen ohne jegliche Probleme. Dies könnte daran liegen, dass bis zu 80% aller Patienten 2-4 Wochen vor der Durchführung der Endoskopie mit PPI behandelt wurden.

Dies unterstützt die von Kaplan et al empfohlene Therapie mit PPI vor der Durchführung einer Endoskopie <sup>(41)</sup>.

In der Literatur wird meistens eine normale Magen- und Duodenumschleimhaut gezeigt <sup>(5)</sup>. Die Studie beweist, dass dies generell nicht zutrifft. Während die Duodenumschleimhaut bei 97% der Patienten unauffällig war, zeigte die Gastroskopie bei 98% der Patienten eine Rötung der Schleimhaut des Magens im Sinne einer chronischen Oberflächengastritis. Die histologische Untersuchung der Magenschleimhaut zeigte lediglich bei einem einzigen Patienten (2%) eine normale Schleimhaut. 51 Patienten (81%) zeigten eine chronische Typ-C-Gastritis, 7 Patienten (11%) zeigten eine chronische Typ-B-Gastritis und 4 Patienten (6%) zeigten eine Kombination aus den beiden Typen.

Hier stellt sich die Frage, ob es eine Assoziation zwischen der eosinophilen Ösophagitis und der Typ-C-Gastritis gibt? Und wenn ja, ist die Gastritis die Folge oder doch ein möglicher Risikofaktor für die Entstehung der Erkrankung?

Die zeitliche Reihenfolge des Auftretens einer chronischen Gastritis und einer EE kann im Rahmen dieser retrospektiven Studie wegen der gleichzeitigen Erfassung nicht bestimmt werden und erfordert weitere prospektive Studien.

# Die eosinophile Ösophagitis

## Diagnostik und Therapie

### 5. Diskussion

---

Eine gleichzeitig vorliegende axiale Hiatushernie kam bei 61% der Patienten vor. Stellt sich damit die axiale Hiatushernie als ein weiterer begünstigender Risikofaktor für die EE dar?

Zu den weiteren Diagnostika zählen die laborchemische Untersuchung, 24-Stunden-pH-Metrie und der Röntgen-Kontrastmittel-Breischluck.

Die laborchemische Untersuchung ergab bei 17 von 22 Patienten (77%) eine periphere Eosinophilie. 5 Patienten (23%) zeigten hingegen normale bis erniedrigte Werte.

Der Röntgen-KM-Breischluck ist meistens normal. Bei 7 von 8 Patienten (87,5%) war die Untersuchung unauffällig. Bei einem Patienten zeigte sich ein enggestellter Ösophagus durch Verdickung der Ösophagusschleimhaut.

Die pH-Metrie ist ebenso meist (75% d. F.) unauffällig, kann jedoch bei gleichzeitig vorhandener gastroösophagealer Refluxkrankheit pathologisch sein. Ein pathologischer Befund ist jedoch kein Ausschlusskriterium.

Fazit ist, dass die Diagnose nur durch die histologische Untersuchung von den ösophagealen Stufenbiopsien und oft auch durch die typischen Merkmale der Endoskopie sicher gestellt werden kann. Die laborchemische Untersuchung konnte bei peripherer Eosinophilie und vorhandenen Symptomen, welche auf eine EE verweisen lassen, einen Hinweis auf eine EE geben. Die pH-Metrie und der Barium-Breischluck sind meistens normal. Normale Befunde könnten damit auf eine EE hinweisen. Pathologische Befunde sind jedoch kein Ausschlusskriterium.

## 5.5. Therapie

Ein weiteres Ziel dieser Studie war, anhand dieses Patientenkollektives einen Überblick auf die medikamentöse Therapie und die Diättherapie der eosinophilen Ösophagitis zu werfen, sie untereinander zu vergleichen und die effektivste Therapie hinsichtlich der kompletten Besserung zu finden.

# Die eosinophile Ösophagitis

## Diagnostik und Therapie

### 5. Diskussion

---

Die Effektivität einer Vermeidungsdiät ist bei Patienten mit einer Nahrungsmittelunverträglichkeit bewiesen. Kagalwalla et al <sup>(64)</sup> erreichten durch Vermeidung der 6 häufigsten Nahrungsmittelallergene (Milch, Eier, Weizen, Soja, Erdnüsse, Fisch) bei 74% der Patienten eine Besserung. In dieser Studie wurden 5 Patienten mit einer Vermeidungsdiät behandelt. Bei 4 von 5 Patienten (80%) schlug die Therapie an. Die Patienten gaben eine komplette Beschwerdefreiheit an. Ein Patient profitierte von dieser Therapie nicht. Dies könnte einerseits an einer verminderten Compliance liegen und andererseits daran, dass der Patient gegen verschiedene Allergene sensibilisiert ist, welche nicht erfasst wurden. Allerdings konnten einige Patienten mit einer Nahrungsmittelunverträglichkeit auch von Kortikosteroiden profitieren. Nach Angaben der Patienten und Ergebnissen dieser Studie sind Kortikosteroide bei einigen Patienten mit einer Nahrungsmittelunverträglichkeit, bei denen mit einer verminderten Compliance zu rechnen ist, zum Einsatz gekommen. Mittel der Wahl stellt jedoch die Vermeidungsdiät, weil dies die einzige Therapiemöglichkeit, die mit keinen Risiken bzw. unerwünschten Wirkungen verbunden ist.

Zu der medikamentösen Therapie einer EE zählen u.a. die PPI, topischen (Fluticason, Budesonid) und die systemischen (Prednisolon) Kortikosteroide.

Eine alleinige PPI-Therapie schlug bei 5 von 40 Patienten (12,5%) an und führte immerhin bei 17 von 40 Patienten (ca. 42%) zu einer geringen Besserung. Das könnte bedeuten, dass die gastroösophageale Refluxkrankheit bei einigen Patienten eine Rolle bei der Pathogenese der EE spielen könnte. Aus diesem Grund und weil die entzündete Speiseröhre besonders anfällig für Verletzungen und empfindlich auf eine Säureexposition ist <sup>(70)</sup> und eine fehlende Besserung unter dieser Therapie einen Hinweis auf das Vorliegen einer EE gibt, scheint eine 2-4 wöchige PPI-Therapie bei jedem Patienten mit dem Verdacht auf eine EE sinnvoll zu sein.

Mehrere Studien wurden zur Beurteilung der Wirksamkeit der Kortikosteroide hinsichtlich der klinischen, endoskopischen, histologischen und immunologischen Remission durchgeführt.

# Die eosinophile Ösophagitis

## Diagnostik und Therapie

### 5. Diskussion

---

Die Wirksamkeit einer Fluticason-Therapie wurde in vielen Studien bewiesen. So zeigten Remedios et al. <sup>(40)</sup> eine klinische und histologische Besserung nach einer 4 wöchigen Therapie bei allen Patienten mit einer EE, welche mit oralem Fluticason behandelt wurden. Die Wirksamkeit der Fluticasone konnte in dieser Studie nicht sichergestellt werden. 2 Patienten wurden mit Fluticason behandelt. Die Therapie führte nur bei einem Patienten zu einer Besserung der Beschwerden, während der andere Patient von dieser Therapie nicht profitierte. Es könnte wahrscheinlich an der begrenzten Fallzahl und der damit verbundenen reduzierten Aussagekraft (Power) liegen.

Noel RJ et al <sup>(76)</sup> teilten ihre Patienten in eine nicht allergische und eine allergische Gruppe auf. Sie fanden heraus, dass alle nicht allergischen Patienten eine Remission des klinischen, endoskopischen und histologischen Bildes und Reduktion der Immunzellen in der Ösophagismukosa zeigten. Die allergischen Patienten hingegen zeigten schlechtere Ergebnisse. Das Gegenteil konnte in dieser Studie gezeigt werden. Während eine 55 jährige Patientin, bei der keine Allergien bekannt waren, keine wesentliche Besserung auf eine 4 wöchige orale Fluticason-Therapie (Flutide Forte 500 Disku Ed PUL 60 ST, 1x tägl. Morgens) angab, berichtete ein 19 jähriger Patient mit bekannter Pollenallergie über eine komplette Besserung der klinischen Beschwerden nach einer 6 wöchigen oralen Fluticason-Therapie (Flutide For Fer INH2.0MG/2 - 6X10X2 ML 2x tägl. Über 3 Wochen, 1x tägl. über weitere 3 postpardonale). Das kann verschiedene Ursachen haben. Einerseits könnte dies durch die begrenzte Fallzahl bedingt sein, andererseits könnte der Therapieeffekt bei dem 19. jährigen Patienten durch eine 6-wöchige Vorbehandlung mit Prednisolon (1 x 20 mg) überschätzt sein. Das Patientenalter könnte hier auch eine Rolle spielen. Konikoff et al <sup>(78)</sup> zeigten in einer randomisierten, doppel-blinden Placebo-kontrollierten Studie, dass der Therapieeffekt bei jüngeren Menschen ausgeprägter ist als bei älteren. In dieser Studie konnte auch eine generelle Abnahme des Therapieeffektes mit zunehmendem Alter gezeigt werden. Erhöht sich das Patientenalter um ein Jahr, reduziert sich die Chance auf eine Besserung unter Therapie um den Faktor 0,992.

# Die eosinophile Ösophagitis

## Diagnostik und Therapie

### 5. Diskussion

---

Die Effektivität einer Budesonid-Therapie wurde ebenso gezeigt. Straumann et al. <sup>(94)</sup> zeigten in einer randomisierten, doppel-blinden Placebo-kontrollierten Studie, dass die Gabe von oralem Budesonid (1 mg 2x tägl.) über 15 Tage bei allen Patienten mit einer EE zu einer signifikanten Besserung des histologischen, endoskopischen und klinischen Bildes im Vergleich zur Placebo-Gruppe führte. Die Effektivität konnte auch in dieser Studie bewiesen werden. 11 Patienten wurden mit Budesonid (Budenofalk®, Hartkapsel mit magensaftresistenten Pellets, 2-3x 3mg tägl., 4-8 Wochen) behandelt. Alle Patienten gaben eine komplette Beschwerdefreiheit nach der Therapie an.

Junge Patienten und Kinder, welche auf topische Kortikosteroide nicht ansprechen, konnten von einer systemischen Kortikosteroidtherapie profitieren <sup>(85)</sup>. Schaefer et al <sup>(86)</sup> berichteten eine Besserung der klinischen Beschwerden bei allen Kindern, die mit einer systemischen Kortikosteroid-Therapie behandelt wurden und im Gegensatz zu den topischen Kortikosteroiden führten die systemischen Kortikosteroide zu einer besseren histologischen Remission.

Es lagen keine Daten vor, die die Wirksamkeit der systemischen Kortikosteroide bei erwachsenen Patienten mit einer EE beurteilen <sup>(82)</sup>. Darauf ist diese Studie eingegangen.

7 Patienten (5 Männer und 2 Frauen) mit einem mittleren Alter von  $41 \pm 15,5$  Jahren, 95%-Konfidenzintervall = [26,65 – 55,35 Jahre] wurden mit Prednisolon (Decortin® 20 mg 4-6 Wochen, wöchentliche Reduktion wie gefolgt: 15mg, 10mg, 7,5mg, 5mg) behandelt. Alle Patienten gaben eine komplette Remission aller klinischen Beschwerden an. Die Wirksamkeit einer oralen Prednisolon-Therapie bei Erwachsenen wurde damit bewiesen.

## 5.6. Management der EE

Präsentiert sich ein Patient mit den Big Five Symptomen (Dysphagie, Sodbrennen, Oberbauchbeschwerden, Nahrungsmittelimpaktionen, retrosternale Beschwerden) ist

# Die eosinophile Ösophagitis

## Diagnostik und Therapie

### 5. Diskussion

---

es empfehlenswert bis zum Zeitpunkt der Endoskopie eine 2-4 wöchige PPI-Therapie durchzuführen. Wenn die Therapie bei den Patienten anschlägt, kann die Therapie fortgeführt werden, wobei zu bedenken ist, dass eine PPI selten auch bei Patienten mit einer EE hilfreich sein kann. Führt die Therapie nur zu einer geringen oder gar keinen Besserung, besteht der Verdacht auf eine EE. Es sollten weitere Diagnostika zur sicheren Diagnose angestrebt werden.

Der Goldstandard stellt die Endoskopie mit multiplen Stufenbiopsien dar. Die Endoskopie zeigt in den meisten Fällen weiße Beläge, Längsfurchen und Ringbildungen. Die Endoskopie kann bei bis zu 18% der Patienten normal sein. Aus diesem Grund ist eine gleichzeitige Biopsienentnahme aus allen Stufen des Ösophagus unverzichtbar. Sie zeigt bei allen Patienten eine Infiltration von  $\geq 15$  Eos/HPF.

Andere Diagnostika sind fakultatorisch und eher unspezifisch. Der Röntgen-KM-Breischluck ist bei den meisten Patienten normal. Eine periphere Eosinophilie ist bei ca. 77% der Patienten positiv. Die pH-Metrie zeigt ebenso meistens bei Patienten mit einer EE einen normalen Befund. Sie kann jedoch bei einer gleichzeitigen vorhandenen Refluxkrankheit pathologisch sein.

Bei dieser Kombination ist eine EE sicher und der Therapieeinsatz ist gerechtfertigt. Die Kortikosteroide hatten in unserem Kollektiv die besten Ergebnisse hinsichtlich der Besserung gezeigt. Sie führten bei 19 von 20 Patienten zu einer kompletten Remission aller klinischen Beschwerden. Bei einer Patientin schlug die Fluticason-Therapie nicht an, ein anderer gab eine komplette Remission an. Alle anderen Patienten profitierten sowohl von Budesonid als auch von Prednisolon. Aufgrund dieser Ergebnisse einerseits und den mit einer systemischen Kortikosteroidtherapie-assoziierten unerwünschten Wirkungen andererseits sollte Budesonid (Budenofalk® 3x3mg tägl. 4-8 Wochen) als ein Mittel der Wahl für die Therapie einer eosinophilen Ösophagitis eingesetzt werden. Eine gleichzeitige Gabe von Ampho-Moronal 4x tägl. 100TBL bei Dysphagie und die 4-6 wöchige PPI-Therapie (Omeprazol 1-2x 20mg oder Pantoprazol 1-2x 40mg über 4-6 Wochen) bei Refluxbeschwerden erhöht die Lebensqualität der Patienten.

# Die eosinophile Ösophagitis

## Diagnostik und Therapie

### 5. Diskussion

Bei Fehlen einer Remission könnten die Patienten von einer systemischen Kortikosteroidtherapie mit Prednisolon (3x 3mg mit wöchentlicher Dosisreduktion 4-6 Wochen) profitieren. Dabei ist es von einer längerfristigen Therapie mit systemischen Kortikosteroiden wegen des Risikoprofils abzuraten.

Patienten mit Nahrungsmittelunverträglichkeit profitieren meistens von einer Vermeidungstherapie. Bei Fehlen einer Besserung oder bei dem Verdacht einer schlechten Compliance können die o.g. Kortikosteroide eingesetzt werden.

Nach Absetzen der Therapie ist innerhalb von 2 Jahren bei allen Patienten ein Rezidiv zu erwarten. Eine erneute Therapie ist dann einzuleiten.

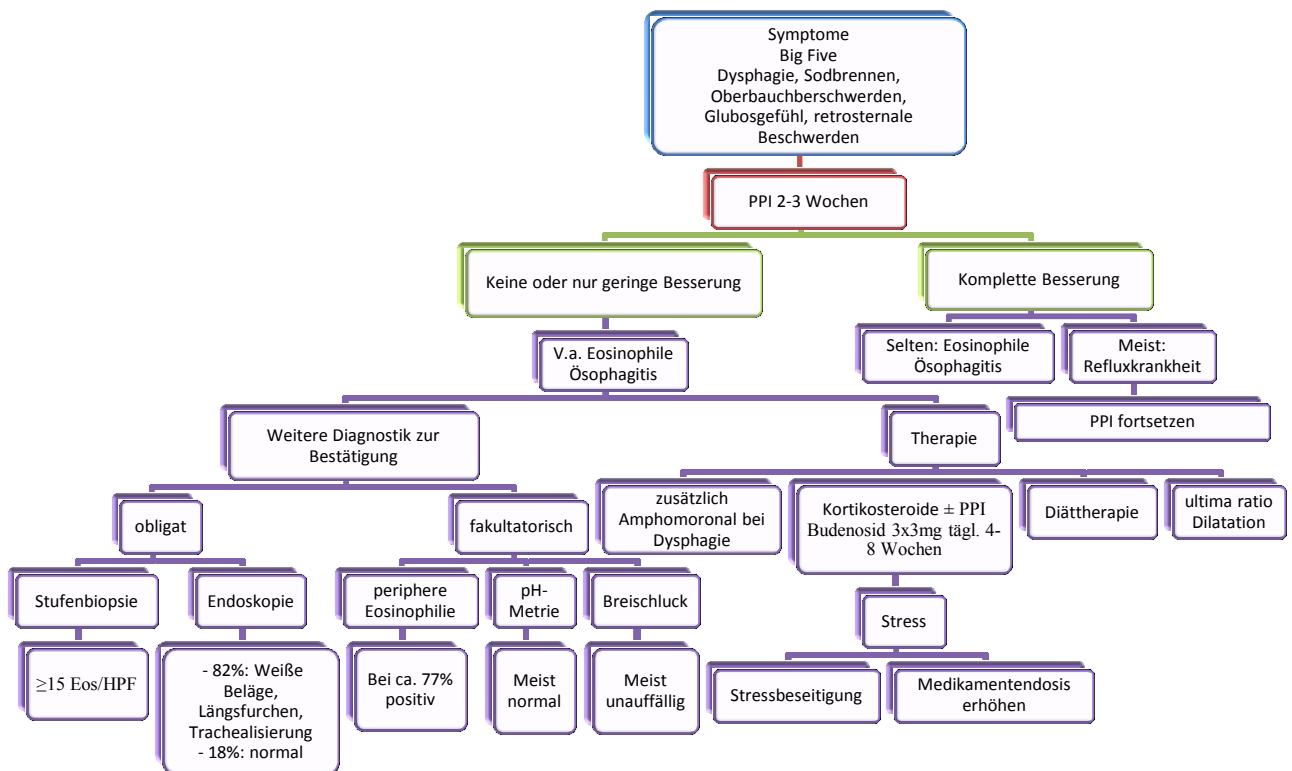


Abb. 9: Management der EE

# Die eosinophile Ösophagitis

## Diagnostik und Therapie

### 5. Diskussion

---

Eine frühzeitige Diagnose und Therapie verbessert die Lebensqualität der Patienten mit einer EE und verhindert die damit verbundenen Risiken einer Unterernährung und Gewichtsverlust.



## 6. Zusammenfassung

Die eosinophile Ösophagitis ist eine unklare chronische Entzündung der Speiseröhre, die durch eine dichte Infiltration der Ösophagusschleimhaut mit eosinophilen Granulozyten charakterisiert ist.

Ziel dieser klinischen retrospektiven Beobachtungsstudie war es in erster Linie die Effektivität einiger Therapieformen der EE zu vergleichen und eine Übersicht über die klinischen Beschwerden und die Aussagekraft verschiedener Diagnostika zu werfen.

In diese Studie wurden 68 Patienten eingeschlossen. Von diesen 68 Patienten waren 46 männlichen (68%) und 22 weiblichen (32%) Geschlechtes. Das Patientenalter bei der Erstdiagnose lag zwischen 16 und 75 Jahren. Das mittlere Alter lag bei Frauen bei  $43,23 \pm 13,97$  Jahren, 95%-Konfidenzintervall = [37,03 - 49,42 Jahre]. Die Männer hingegen waren bei der Erstdiagnose durchschnittlich jünger als die Frauen. Das mittlere Alter lag hier bei  $38,2 \pm 12,74$  Jahren, 95%-Konfidenzintervall = [34,41 – 41,98 Jahre].

Die fünf häufigsten Symptome der EE in diesem Kollektiv repräsentieren sich in Dysphagie (40%), Sodbrennen (38%), Oberbauchbeschwerden (37%), Globusgefühl (29%) und retrosternalen Beschwerden (22%).

Eine Assoziation zu atopischen Prädispositionen, Nahrungsmittelallergien wurden bei 35 von 54 Patienten (65%) beobachtet.

Die EE wurde bei allen Patienten durch die Endoskopie und multiple Biopsienentnahmen diagnostiziert. Zusätzlich zu der Endoskopie und Histologie wurde bei 22 Patienten eine laborchemische Diagnostik, bei 8 Patienten einen Röntgen-Kontrastmittel-Breischluck und bei 4 Patienten eine 24-Stunden-pH-Materie durchgeführt.

Die Ösophagoskopie zeigte in 18% d. F. einen negativen Befund und in 82% d. F. eine Vielfalt von Merkmalen der Ösophagusschleimhaut. Bei der Mehrheit der Patienten (55%) wurden weißliche Beläge und Rauigkeit der Schleimhautoberfläche des Ösophagus beobachtet. Weitere Auffälligkeiten waren einzelne erosive Läsionen

## Die eosinophile Ösophagitis

### Diagnostik und Therapie

#### 6. Zusammenfassung

---

(25%), einzelne Rötungen im Sinne einer Ösophagitis (15%), Längsfurchen (10%), Ösophaguseinengung (7%), Glykogenakanthosen (7%), Trachealisierung (6%), Barrett-Ösophagus (4%) und multiple Papillome (3%). Die Gastroskopie zeigte bei 98% der Patienten eine Schleimhautrötung der Magen im Sinne einer chronischen Oberflächengastritis. Lediglich ein Patient zeigte eine normale Gastroskopie.

Die Biopsie zeigte bei allen Patienten eine dichte Infiltration der gesamten Ösophagusschleimhaut durch eosinophile Granulozyten. Die Eosinophilenzahl schwankte dabei zwischen 15 und 50 Eos / HPF. Bei 4 Patienten (6% d. F.) zeigten sich multiple Mikroabzesse. Die histologische Untersuchung der Magenschleimhaut zeigte lediglich bei einem einzigen Patienten (2%) eine normale Schleimhaut. 51 Patienten (81%) zeigten eine chronische Typ-C-Gastritis, 7 Patienten (11%) zeigten eine chronische Typ-B-Gastritis und 4 Patienten (6%) zeigten eine Kombination aus einer Typ-B- und Typ-C-Gastritis. Die Dünndarmbiopsien waren bei 97% unauffällig. Die restlichen 3% zeigten entweder eine lymphatische Hyperplasie oder einzelne Rötungen im Sinne einer Duodenitis.

Eine periphere Eosinophilie kam bei 17 von 22 Patienten (ca. 77%) vor. Die Stunden-pH-Materie, die bei 4 Patienten durchgeführt wurde, war bei 3 Patienten unauffällig und bei einem Patienten pathologisch. Der Röntgen-Kontrastmittel-Breischluck zeigte bei 7 von 8 Patienten (87,5%) einen unauffälligen Befund. Bei einem Patienten zeigte sich ein enggestellter Ösophagus.

Zur Therapie wurden 40 Patienten (61%) nur mit Protonenpumpeninhibitoren, 11 Patienten (17%) mit Kortikosteroiden und 9 Patienten (14%) mit einer Kombinationstherapie aus einem Kortikosteroid und PPI behandelt. Bei 5 Patienten mit einer Nahrungsmittelunverträglichkeit ist eine Vermeidungsdiät empfohlen worden.

Eine Therapie mit Kortikosteroiden (p-Wert < 0,001), Kombinationstherapie (p-Wert < 0,001) oder einer Vermeidungsdiät (p-Wert = 0,004) ist signifikant effektiver als eine alleinige PPI-Therapie.

Zwischen einer Kortikosteroid-, Kombinations- oder Diättherapie besteht kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Besserung bei Patienten mit einer EE.

## Die eosinophile Ösophagitis

### Diagnostik und Therapie

#### 6. Zusammenfassung

---

Nach Absetzen der Therapie kam es bei nahezu allen Patienten zu einem Rezidiv der klinischen Beschwerden. Die Therapieart hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Rezidivrate ( $p = 385$ ).

# Die eosinophile Ösophagitis

## Diagnostik und Therapie

### 7. Anhang

## 7. Anhang

### 7.1. Therapieart und -ergebnisse

Patient	Alter (Jahre)	Geschlecht	Therapie	Komplette Besserung	Geringe Besserung	Keine Besserung	Rezidiv
1	36	M	A	X			Ja
2	47	W	A	X			Nein
3	52	M	C	X			Ja
4	50	M	C	X			Ja
5	34	M	B		X		Ja
6	55	W	C			X	Ja
7	16	W	B		X		Ja
8	43	M	D	X			Ja
9	63	M	B			X	Ja
10	33	M	B		X		Ja
11	47	M	B			X	Ja
12	17	M	X				
13	36	M	A	X			Ja
14	31	M	B		X		Ja
15	46	M	B			X	Ja
16	35	M	A	X			Ja
17	26	M	B			X	Ja
18	24	W	D		X		Ja
19	21	M	C	X			Ja
20	54	M	B			X	Ja
21	37	W	B	X			Ja
22	32	M	B			X	Ja
23	52	M	A	X			Ja
24	29	M	B		X		Ja
25	42	M	B			X	Ja
26	18	M	X				
27	24	M	C	X			Ja
28	27	M	B			X	Ja
29	40	M	B			X	Ja
30	47	M	A	X			Ja
31	27	M	B	X			Ja
32	63	W	X				
33	54	W	B	X			Ja
34	64	M	C	X			Ja
35	23	M	C	X			Ja
36	40	M	A	X			Ja

# Die eosinophile Ösophagitis

## Diagnostik und Therapie

### 7. Anhang

37	36	M	B			X	Ja
38	33	M	C	X			Ja
39	19	M	A	X			Ja
40	47	M	B		X		Ja
41	61	W	B			X	Ja
42	28	W	B			X	Ja
43	28	M	B		X		Ja
44	67	M	B			X	Ja
45	41	W	B		X		Ja
46	39	M	B		X		Ja
47	44	W	A	X			Ja
48	42	M	A	X			Ja
49	36	M	B		X		Ja
50	43	W	B			X	Ja
51	47	W	B			X	Ja
52	32	W	A	X			Ja
53	54	M	B			X	Ja
54	49	M	B	X			Ja
55	75	W	B		X		Ja
56	38	W	B		X		Ja
57	58	M	B			X	Ja
58	27	M	B			X	Ja
59	43	W	B			X	Ja
60	22	M	B		X		Ja
61	45	M	B		X		Ja
62	40	M	D	X			Ja
63	42	W	C	X			Ja
64	55	W	B		X		Ja
65	26	M	B		X		Ja
66	43	W	B		X		Ja
67	23	W	D	X			Ja
68	40	W	D	X			Ja

X = Keine Therapie, A = Kortikosteroid, B = PPI, C = Kombinationstherapie (A + B), D = Diättherapie

# Die eosinophile Ösophagitis

## Diagnostik und Therapie

### 7. Anhang

## 7.2. Allergien, Atopien und Nahrungsmittelunverträglichkeit

Patient	Alter (Jahre)	Geschlecht	Allergie / Atopien / Nahrungsmittelunverträglichkeiten
1	36	M	Asthma bronchiale, Heuschnupfen
2	47	W	k. A.
3	52	M	Heuschnupfen
4	50	M	Heuschnupfen, Nahrungsmittelunverträglichkeit
5	34	M	Asthma bronchiale
6	55	W	Keine bekannt
7	16	W	Nahrungsmittelunverträglichkeit
8	43	M	Nahrungsmittelunverträglichkeit
9	63	M	k. A.
10	33	M	Heuschnupfen
11	47	M	Keine bekannt
12	17	M	Keine bekannt
13	36	M	Asthma bronchiale
14	31	M	k. A.
15	46	M	Keine bekannt
16	35	M	Keine bekannt
17	26	M	Keine bekannt
18	24	W	Nahrungsmittelunverträglichkeit
19	21	M	Heuschnupfen
20	54	M	Hausstaub
21	37	W	Penicillin, Paracetamol, Ibuprofen, Klacid, Avalox
22	32	M	k. A.
23	52	M	Tierhaare
24	29	M	Keine bekannt
25	42	M	k. A.
26	24	M	Asthma bronchiale, Soja
27	18	M	Keine bekannt
28	27	M	k. A.
29	40	M	Asthma bronchiale, Pollen
30	47	M	Lippenbrennen (Gaumenspalte)
31	27	M	Keine bekannt
32	63	W	Keine bekannt
33	54	W	Keine bekannt
34	64	M	Keine bekannt
35	23	M	Heuschnupfen, Hausstaub
36	40	M	Viele u.a. Hausstaub
37	36	M	Keine bekannt
38	33	M	Analgetika
39	19	M	Pollen

# Die eosinophile Ösophagitis

## Diagnostik und Therapie

### 7. Anhang

---

40	47	M	Keine bekannt
41	61	W	Keine bekannt
42	28	W	Keine bekannt
43	28	M	Hausstaub, Katzenhaare
44	67	M	k. A.
45	41	W	Pollen
46	39	M	MCP, Nahrungsmittelunverträglichkeit
47	44	W	Penicillin, Pflaster, Hausstaub
48	42	M	Heuschnupfen
49	36	M	Keine bekannt
50	43	W	k. A.
51	47	W	Asthma bronchiale
52	32	W	Nahrungsmittelunverträglichkeit
53	54	M	Keine bekannt
54	49	M	Konservierungsstoffe
55	75	W	Penicillin
56	38	W	Heuschnupfen
57	58	M	k. A.
58	27	M	k. A.
59	43	W	Keine bekannt
60	22	M	Tierhaare, Pollen
61	45	M	k. A.
62	40	M	Heuschnupfen, Nahrungsmittelunverträglichkeit
63	42	W	Parabene
64	55	W	k. A.
65	26	M	k. A.
66	43	W	k. A.
67	23	W	Asthma bronchiale, Heuschnupfen, Nahrungsmittelunverträglichkeit
68	40	W	Nahrungsmittelunverträglichkeit

# Die eosinophile Ösophagitis

## Diagnostik und Therapie

### 7. Anhang

### 7.3. Fisher-Signifikanztest: Kortikosteroid vs.PPI

Verarbeitete Fälle						
	Fälle					
	Gültig		Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Besserung * Therapie	51	100,0%	0	,0%	51	100,0%

	Wert	Df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	30,680 <sup>a</sup>	1	,000	,000	,000
Kontinuitätskorrektur <sup>b</sup>	26,750	1	,000		
Likelihood-Quotient	33,307	1	,000	,000	,000
Exakter Test nach Fisher				,000	,000
Anzahl der gültigen Fälle	51				

a. 1 Zellen (25,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 3,45.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

### 7.4. Fisher-Signifikanztest: Kortikosteroid vs. Kombinationstherapie

Verarbeitete Fälle						
	Fälle					
	Gültig		Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Besserung * Therapie	20	100,0%	0	,0%	20	100,0%

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	1,287 <sup>a</sup>	1	,257	,450	,450
Kontinuitätskorrektur <sup>b</sup>	,011	1	,918		
Likelihood-Quotient	1,662	1	,197	,450	,450
Exakter Test nach Fisher				,450	,450
Anzahl der gültigen Fälle	20				

a. 2 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,45.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet



# Die eosinophile Ösophagitis

## Diagnostik und Therapie

### 7. Anhang

## 7.5. Fisher-Signifikanztest: Kortikosteroid vs. Diättherapie

Verarbeitete Fälle						
	Fälle					
	Gültig		Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Besserung * Therapie	15	100,0%	0	,0%	15	100,0%

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	2,143 <sup>a</sup>	1	,143	,333	,333
Kontinuitätskorrektur <sup>b</sup>	,134	1	,714		
Likelihood-Quotient	2,344	1	,126	,333	,333
Exakter Test nach Fisher				,333	,333
Anzahl der gültigen Fälle	15				

a. 3 Zellen (75,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,33.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

## 7.6. Fisher-Signifikanztest: PPI vs. Kombinationstherapie

Verarbeitete Fälle						
	Fälle					
	Gültig		Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Besserung * Therapie	49	100,0%	0	,0%	49	100,0%

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	21,994 <sup>a</sup>	1	,000	,000	,000
Kontinuitätskorrektur <sup>b</sup>	18,250	1	,000		
Likelihood-Quotient	20,276	1	,000	,000	,000
Exakter Test nach Fisher				,000	,000
Anzahl der gültigen Fälle	49				

a. 1 Zellen (25,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 2,39.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

# Die eosinophile Ösophagitis

## Diagnostik und Therapie

### 7. Anhang

#### 7.7. Fisher-Signifikanztest: PPI vs. Diät

Verarbeitete Fälle						
	Fälle					
	Gültig		Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Besserung * Therapie	45	100,0%	0	,0%	45	100,0%

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	12,656 <sup>a</sup>	1	,000	,004	,004
Kontinuitätskorrektur <sup>b</sup>	8,789	1	,003		
Likelihood-Quotient	9,891	1	,002	,004	,004
Exakter Test nach Fisher				,004	,004
Anzahl der gültigen Fälle	45				

a. 2 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 1,00.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

#### 7.8. Fisher-Signifikanztest: Kombinationstherapie vs. Diät

Verarbeitete Fälle						
	Fälle					
	Gültig		Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Besserung * Therapie	14	100,0%	0	,0%	14	100,0%

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,207 <sup>a</sup>	1	,649	1,000	,604
Kontinuitätskorrektur <sup>b</sup>	,000	1	1,000		
Likelihood-Quotient	,200	1	,655	1,000	,604
Exakter Test nach Fisher				1,000	,604
Anzahl der gültigen Fälle	14				

a. 3 Zellen (75,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,71.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

# Die eosinophile Ösophagitis

## Diagnostik und Therapie

### 7. Anhang

## 7.9. Fisher-Signifikanztest: Therapie vs. Rezidivrate

Rezidiv \* Therapie Kreuztabelle

		Therapie				Gesamt
		A	B	C	D	
Rezidiv	Ja	10	40	9	5	64
	Nein	1	0	0	0	1
Gesamt		11	40	9	5	65

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	4,986 <sup>a</sup>	3	,173	,385
Likelihood-Quotient	3,631	3	,304	,385
Exakter Test nach Fisher	4,890			,385
Anzahl der gültigen Fälle	65			

a. 5 Zellen (62,5%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,08.

## 8. Literaturverzeichnis

1. Dobbins JW, Sheahan DG, Behar J: Eosinophilic gastroenteritis with esophageal involvement. *Gastroenterology* 1977, 72:1312-16
2. Landres RT, Kuster GR, Strum W. Eosinophilic esophagitis in a patient with vigorous achalasia. *Gastroenterology* 1978;74:1298-1301
3. Lee RG. marked eosinophilia in esophageal mucosal biopsies. *Am J Surg Pathol* 1985;9:475–479.
4. Attwood S, Smyrck TC, Demeester TR, Jones JB. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Digest Dis Sci.* 1993;38:109-16.
5. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, Gupta SK, Justinich C, Putnam PE, Bonis P, Hassall E, Straumann A, Rothenberg ME: First international Gastrointestinal Eosinophil Research Symposium (FIGERS) Subcommittees. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and Treatment. *Gastroenterology* 2007;133(4):1342-63.
6. Straumann A, Bauer M, Fischer B, Blaser K, Simon HU. Idiopathic eosinophilic esophagitis is associated with a T(H)2-type allergic inflammatory response. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:954-61.
7. Bonis PA. Putting the puzzle together: epidemiological and clinical clues in the etiology of eosinophilic esophagitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2009;29:41–52.
8. Vanderheyden AD, Petras RE, DeYoung BR, Mitros FA. Emerging eosinophilic (allergic) esophagitis – increased incidence or increased recognition? *Arch Pathol Lab Med* 131: 777–779
9. Blanchard C, Wang N, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis: pathogenesis, genetics and therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118:1054-9.
10. Straumann A, Simon HU (2005) Eosinophilic esophagitis: escalating epidemiology? *J Allergy Clin Immunol* 115: 418–419.

# Die eosinophile Ösophagitis

## Diagnostik und Therapie

### 8. Literaturverzeichnis

---

11. Ronkainen J, Talley NJ, Aro P, et al. Prevalence of eosinophilia and eosinophilic esophagitis in adults in the community: a random population based study (Kalixanda) (abstr). *Gastroenterology* 2006;130:A575.
12. Croese J, Fairley SK, Masson JW, et al. Clinical and endoscopic features of eosinophilic esophagitis in adults. *Gastrointest Endosc* 2003;58:516–522.
13. Fujishiro H, Amano Y, Kushiyama Y, Ishihara S, Kinoshita Y. Eosinophilic esophagitis investigated by upper gastrointestinal endoscopy in Japanese patients. *J Gastroenterol*. 2011 Jul 13.
14. Straumann A, Spichtin HP, Grize L, et al. Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a follow-up of 30 adult patients for up to 11.5 years. *Gastroenterology* 2003;125:1660–1669.
15. Straumann A. Clinical evaluation of the adult who has eosinophilic esophagitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009;29:11–18.
16. Martín de Carpi J, Gómez Chiari M, Castejón Ponce E, Masiques Mas M.L. L, Vilar Escrigas P, Varea Calderón V. Aumento del diagnóstico de esofagitis eosinofílica en nuestro medio. *An Pediatr (Barc)*. 2005;62(4):333-9.
17. Fox VL, Nurko S, Furuta GT. Eosinophilic esophagitis: it's not just kid's stuff. *Gastrointest Endoscop* 2002;56:260-270.
18. Dellon ES, Peery AF, Shaheen NJ, Morgan DR, Hurrell JM, Lash RH, Genta RM Inverse association of esophageal eosinophilia with *Helicobacter pylori* based on analysis of a US pathology database. *Gastroenterology*. 2011 Jul 12.
19. Thompson JS, Lebwohl B, Reilly NR, Talley NJ, Bhagat G, Green PH. Increased Incidence of Eosinophilic Esophagitis in Children and Adults With Celiac Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2011 Jul 20.
20. Nielsen RG, Husby S. Eosinophilic oesophagitis: epidemiology, clinical aspects and association to allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;45(3):281-9.
21. Simon D, Marti H, Heer P, Simon HU, Braathen LR, Straumann A. Eosinophilic esophagitis is frequently associated with IgE-mediated allergic airway diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 May;115(5):1090-2.

# Die eosinophile Ösophagitis

## Diagnostik und Therapie

### 8. Literaturverzeichnis

---

22. Rothenberg ME. Biology and treatment of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2009 Oct;137(4):1238-49. Epub 2009 Aug 15.
23. Mishra A, Hogan SP, Brandt EB et al. An etiological role for aeroallergens and eosinophils in experimental esophagitis. *J Clin Invest* 2001;107: 83–90
24. Yan BM, Shaffer EA. Eosinophilic esophagitis: a newly establishes cause of dysphagia. 2006 Apr 21;12(15):2328-34
25. Kato M, Kephart GM, Talley NJ, Wagner JM, Sarr MG, Bonno M, McGovern TW, Gleich GJ. Eosinophil infiltration and degranulation in normal human tissue. *Anat Rec* 1998;252:418-425
26. Rothenberg ME, Mishra A, Brandt EB, Hogan SP. Gastrointestinal eosinophils. *Immunol Rev* 2001;179:139-55.
27. Ferguson DD, Foxx-Orenstein AE. Eosinophilic esophagitis: an update. *Dis Esophagus* 2007;20:2-8.
28. Arora AS, Yamazaki K. Eosinophilic esophagitis: asthma of the esophagus? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2(7):523-530.
29. Blanchard C, Rothenberg ME. Basic pathogenesis of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2008;18:133–143.
30. Bullock JZ, Villanueva JM, Blanchard C, et al. Interplay of adaptive th2 immunity with eotaxin-3/c-c chemokine receptor 3 in eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*.2007;45:22–31.
31. Rothenberg ME. Biology and treatment of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2009 Oct;137(4):1238-49. Epub 2009 Aug 15.
32. Mishra A, Hogan SP, Brandt EB, Rothenberg ME. Il-5 promotes eosinophil trafficking to the esophagus. *J Immunol*. 2002;168:2464–2469.
33. Blanchard C, Mingler MK, McBride M, et al. Periostin facilitates eosinophil tissue infiltration in allergic lung and esophageal responses. *Mucosal Immunol* 2008;1:289–296.
34. Blanchard C, Wang N, Stringer KF, et al. Eotaxin-3 and a uniquely conserved gene-expression profile in eosinophilic esophagitis. *J Clin Invest* 2006;116:536–547.
35. Furuta GT, Straumann A. Review article: the pathogenesis and management of eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:173–182.

## Die eosinophile Ösophagitis

### Diagnostik und Therapie

#### 8. Literaturverzeichnis

---

36. Gleich GJ, Adolphson CR. The eosinophilic leukocyte: structure and function. *Adv Immunol* 1986;39:177–253.
37. Chehade M. Translational research on the pathogenesis of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2008;18:145–156.
38. Mishra A. Mechanism of eosinophilic esophagitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009;29:29–40.
39. Sgouros SN, Bergele C, Mantides A (2006) Eosinophilic esophagitis in adults: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 18: 211–217
40. Remedios M, Campbell C, Jones DM, et al. Eosinophilic Esophagitis in adults: clinical, endoscopic, histologic findings, and response to treatment with fluticasone propionate. *Gastrointest Endosc* 2006;63:3–12.
41. Kaplan M, Mutlu EA, Jakate S, et al. Endoscopy in Eosinophilic esophagitis: “feline” esophagus and perforation risk. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:433–437.
42. Prasad GA, Talley NJ, Romero Y, et al. Prevalence and predictive factors of eosinophilic esophagitis in patients presenting with dysphagia: a prospective study. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:2627–2632.
43. Straumann A, Spichtin HP, Bucher KA, et al. Eosinophilic esophagitis: red on microscopy, white on endoscopy. *Digestion* 2004; 70:109–116.
44. Cohen MS, Kaufman AB, Palazzo JP, et al. An audit of endoscopic complications in adult eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:1149.
45. Benítez Cantero JM, Angel Rey JM, Rodríguez Perálvarez M, Ayllón Terán MD, Jurado García J, Soto Escribano P, Hervás Molina AJ, Poyato González A, González Galilea A. Esophageal perforation following a biopsy in a patient with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Hepatol*. 2011 Jun 22.
46. Lim JR, Gupta SK, Croffie JM, et al. White specks in the esophageal mucosa: An endoscopic manifestation of non-reflux eosinophilic esophagitis in children. *Gastrointest Endosc Jun;2004* 59 (7):835–838.

# Die eosinophile Ösophagitis

## Diagnostik und Therapie

### 8. Literaturverzeichnis

---

47. Potter JW, Saeian K, Staff D, et al. Eosinophilic esophagitis in adults: an emerging problem with unique esophageal features. *Gastrointest Endosc* Mar;2004 59(3):355–361.
48. Gonsalves N, Policarpio-Nicolas M, Zhang Q, Rao MS, Hirano I. Histopathologic variability and endoscopic correlates in adults with eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc* Sep;2006 64(3):313–319.
49. Pentiuk S, Putnam PE, Collins MH, Rothenberg ME. Dissociation between symptoms and histological severity in pediatric eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009 Feb;48(2):152-60.
50. Sgouros SN, Bergele C, Mantides A (2006) Eosinophilic esophagitis in adults: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 18: 211–217.
51. Subbarao G, Rosenman MB, Ohnuki L, Georgelas A, Davis M, Fitzgerald JF, Molleston JP, Croffie JM, Pfefferkorn MD, Corkins MR, Lim JR, Steiner SJ, Schaefer E, Gleich GJ, Gupta SK. Exploring Potential Non-Invasive Biomarkers in Eosinophilic Esophagitis: A Longitudinal Study in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011 Jun 17.
52. Nguyen T, Gernez Y, Fuentesbella J, Patel A, Tirouvanziam R, Reshamwala N, Bass D, Berquist WE, Cox KL, Kerner JA, Nadeau KC. Immunophenotyping of peripheral eosinophils demonstrates activation in eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011 Jul;53(1):40-7.
53. Fox VL, Nurko S, Teitelbaum JE, et al. High-resolution EUS in children with eosinophilic “allergic” esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2003;57:30–36.
54. Brown LF, Goldman H, Antonioli DA. Intraepithelial eosinophils in endoscopic biopsies of adults with reflux esophagitis. *Am J Surg Pathol* 1984;8:899-905.
55. Furuta GT, Ackerman SJ, Wershil BK. The role of the eosinophil in gastrointestinal diseases. *Curr Opin Gastroenterol* 1995;11:541-7.
56. Sampson HA. Food allergy. Part 1: immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:717-28.
57. Kelly KJ. Eosinophilic gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30 Suppl:S28-S35.



# Die eosinophile Ösophagitis

## Diagnostik und Therapie

### 8. Literaturverzeichnis

---

58. Rothenberg ME, Mishra A, Collins MH, Putnam PE. Pathogenesis and clinical features of eosinophilic esophagitis [editorial]. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(6):891-894.
59. Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med* 2004;351:940-1
60. Norvell JM, Venarske D, Hummell DS. Eosinophilic esophagitis: an allergist's approach. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;98:207-15.
61. Markowitz JE, Spergel JM, Ruchelli E, Liacouras CA. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:777–782.
62. Swoger JM, Weiler CR, Arora AS. Eosinophilic esophagitis: is it all allergies? *Mayo Clin Proc.* 2007;82:1541–1549.
63. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, et al. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:1198–1206.
64. Kagalwalla AF, Sentongo TA, Ritz S, et al. Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:1097–1102.
65. Justinich CJ, Ricci A Jr, Kalafus DA et al. (1997) Activated eosinophils in esophagitis in children: a transmission electron microscopic study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 25: 194–198.
66. Morrow JB, Vargo JJ, Goldblum JR, et al. The ringed esophagus: histological features of GERD. *Am J Gastroenterol* 2001;96:984–989
67. Ruchelli E, Wenner W, Voytek T, et al. Severity of esophageal eosinophilia predicts response to conventional gastroesophageal reflux therapy. *Pediatr Develop Pathol* 1999;2:15–18.
68. Liacouras C, Wenner W, Brown K, et al. Primary eosinophilic esophagitis in children: successful treatment with oral corticosteroids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;26:380–385.

# Die eosinophile Ösophagitis

## Diagnostik und Therapie

### 8. Literaturverzeichnis

---

69. Ngo P, Furuta GT, Antonioli DA, et al. Eosinophils in the esophaguspeptic or allergic eosinophilic esophagitis? Case series of three patients with esophageal eosinophilia. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1666–1670.
70. Krarup AL, Villadsen GE, Mejlgaard E, et al. Acid hypersensitivity in patients with eosinophilic oesophagitis. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45:273.
71. Steiner SJ, Gupta SK, Croffie JM, et al. Correlation between number of eosinophils and reflux index on same day esophageal biopsy and 24 hour esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 2004;99:801–805.
72. Sant'Anna AM, Rolland S, Fournet JC, et al. Eosinophilic esophagitis in children: symptoms, histology, and pH probe results. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:373–377.
73. Teitelbaum JE, Fox VL, Twarog FJ, et al. Eosinophilic esophagitis in children: immunopathological analysis and response to fluticasone propionate. *Gastroenterology*. 2002;122(5):1216-1225.
74. Arora AS, Perrault J, Smyrk TC. Topical corticosteroid treatment of dysphagia due to eosinophilic esophagitis in adults. *Mayo Clin Proc* 2003;78:830–835.
75. Faubion W, Perrault J, Burgart L, Zein N, Clawson M, Freese D. Treatment of eosinophilic esophagitis with inhaled corticosteroids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27:90–93.
76. Noel RJ, Putnam PE, Collins MH, et al. Clinical and immunopathologic effects of swallowed fluticasone for eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:568–575.
77. Noel RJ, Putnam PE, Collins MH, et al. Clinical and immunopathologic effects of swallowed fluticasone for eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:568–575
78. Konikoff MR, Noel RJ, Blanchard C, et al. A randomized, doubleblind, placebo-controlled trial of fluticasone propionate for pediatric eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2006;131: 1381–1391.
79. Gerd Herold und Mitarbeiter. *Innere Medizin* 2011.
80. Aktoris, Förstermann, Hofmann, Starke. *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 10. Auflage.

# Die eosinophile Ösophagitis

## Diagnostik und Therapie

### 8. Literaturverzeichnis

---

81. Sá CC, Kishi HS, Silva-Werneck AL, Moraes-Filho JP, Eisig JN, Barbuti RC, Hashimoto CL, Navarro-Rodriguez T. Eosinophilic esophagitis in patients with typical gastroesophageal reflux disease symptoms refractory to proton pump inhibitor. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(4):557-61.
82. Moawad FJ, Veerappan GR, Wong RK. Eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci*. 2009 Sep;54(9):1818-28. Epub 2009 Jun 25.
83. Attwood SE, Lewis CJ, Bronder CS, et al. Eosinophilic oesophagitis: a novel treatment using Montelukast. *Gut* 2003;52:181–185.
84. Stein ML, Collins MH, Villanueva JM, et al. Anti-il-5 (mepolizumab) therapy for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:1312–1319.
85. Liacouras C, Ruchelli E. Eosinophilic esophagitis. *Curr Opin Pediatr* 2004;16:560–566
86. Schaefer ET, Fitzgerald JF, Molleston JP, et al. Comparison of oral prednisone and topical fluticasone in the treatment of eosinophilic esophagitis: a randomized trial in children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:165-173.
87. Benítez Cantero JM, Angel Rey JM, Rodríguez Perálvarez M, Ayllón Terán MD, Jurado García J, Soto Escribano P, Hervás Molina AJ, Poyato González A, González Galilea A. Esophageal perforation following a biopsy in a patient with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Hepatol*. 2011 Jun 22.
88. Lucendo AJ, De Rezende L. Endoscopic dilatation in eosinophilic esophagitis: a treatment strategy associated with a high risk of perforation. *Endoscopy*. 2007;39:376.
89. Schoepfer AM, Gschossmann J, Scheurer U, Seibold F, Straumann A. Esophageal strictures in adult eosinophilic esophagitis: dilatation is an effective and safe after failure or topical corticosteroids. *Endoscopy*. 2008;40:161-4.
90. Kapel RC, Miller JK, Torres C, Aksoy S, Lash R, Katzka DA. Eosinophilic esophagitis: a prevalent disease in the United States that affects all age groups. *Gastroenterology*. 2008 May;134(5):1316-21. Epub 2008 Feb 14.
91. Pasha SF, DiBaise JK, Kim HJ, De Petris G, Crowell MD, Fleischer DE, Sharma VK. Patient characteristics, clinical, endoscopic, and histologic

# Die eosinophile Ösophagitis

## Diagnostik und Therapie

### 8. Literaturverzeichnis

---

- findings in adult eosinophilic esophagitis: a case series and systematic review of the medical literature. *Dis Esophagus*. 2007;20(4):311-9.
92. Roy-Ghanta S, Larosa DF, Katzka DA. Atopic characteristics of adult patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 May;6(5):531-5. Epub 2008 Mar 4.
93. Almansa C, Krishna M, Buchner AM, Ghabril MS, Talley N, DeVault KR, Wolfsen H, Raimondo M, Guarderas JC, Achem SR. Seasonal distribution in newly diagnosed cases of eosinophilic esophagitis in adults. *Am J Gastroenterol*. 2009 Apr;104(4):828-33. Epub 2009 Feb 24.
94. Straumann A, Conus S, Degen L, Felder S, Kummer M, Engel H, Bussmann C, Beglinger C, Schoepfer A, Simon HU. Budesonide is effective in adolescent and adult patients with active eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2010 Nov;139(5):1526-37, 1537.e1. Epub 2010 Aug 1.

# Die eosinophile Ösophagitis

## Diagnostik und Therapie

### 9. Danksagung

---

## 9. Danksagung

Ich bedanke mich herzlichst bei dem Herrn Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ernst Christoph Foerster für das Überlassen dieses Themas und sowohl für die fachspezifische Betreuung als auch für Förderung meiner persönlichen Weiterentwicklung. Vielen Dank für Ihre einzigartige nette Unterstützung bei der Erstellung dieser wissenschaftlichen Arbeit.

Danken möchte ich Herrn Sebastian Benoit vom medizinischen Versorgungszentrum Portal 10 für innere Medizin und Gastroenterologie in Münster für seinen Einsatz und die hervorragende Zusammenarbeit.

Ich möchte mich auch bei dem Herrn Dr. Robert Kwiecien aus dem Institut für Epidemiologie und medizinische Biometrie der Universitätsklinik Münster für die ausgezeichnete Erklärung bedanken.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir das Studium ermöglicht und die Ausbildung in jeglicher Hinsicht positiv begleitet haben.

# Die eosinophile Ösophagitis

Diagnostik und Therapie

10. Lebenslauf

---

## 10. Lebenslauf