



Hvidovre
Hospital

CPH
COPENHAGEN
IBD CENTER

Christian Jakobsen, overlæge, Ph.d
Børne-Ungeafdelingen Hvidovre Hospital
Copenhagen IBD center
Christian.jakobsen.01@regionh.dk

Eosinofil esophagit hos børn og unge

Lidt historie

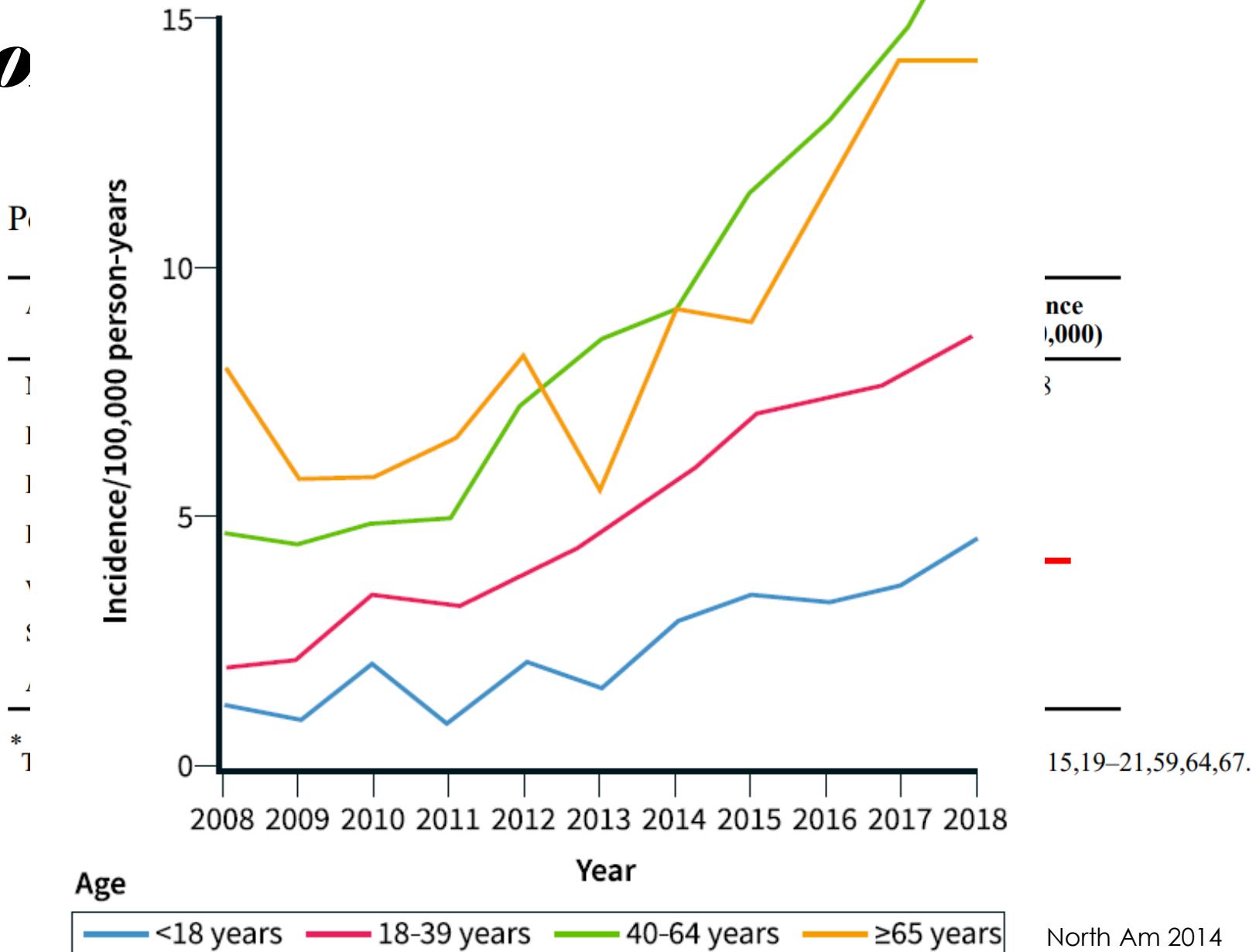
- 1993 :
 - 12 voksne med dysfagi
 - Alle normal pH måling og alle med > 20 eosinofile per HPF i biopsi fra esophagus
 - Alle behov for dilatation og 1 pt behov for systemisk steroid
 - Kontrol pt med refluksygdom alle havde < 3 eosinofile per HPF i esophagus
- 1994:
 - 10 voksne ptt med tilbagevende dysfagi over 4 år
 - Endoskopiske forandringer og mange eosinofile i biopsierne
 - Effekt af systemisk steroid og antihistamin
- 1995:
 - 10 børn med svær refluks og trivselsproblemer
 - PPI uden effekt og 2 ptt havde undergået antirefluks kirurgi
 - Grundet eosinofili i biopsier forsøgt aminosyrebaseret MME med effekt på alle pt.

Definitioner

- Kronisk, non-IgE immun/antigen **medieret** esophagus **sygdom** karakteriseret klinisk af **symptomer** relateret til **esophagus dysfunktion** og **histologisk** af eosinofili-predominant inflammation (**> 15 eosinofile per HPF**)
- Diagnosekode: DK 209D

Incidens af Eo

(a)



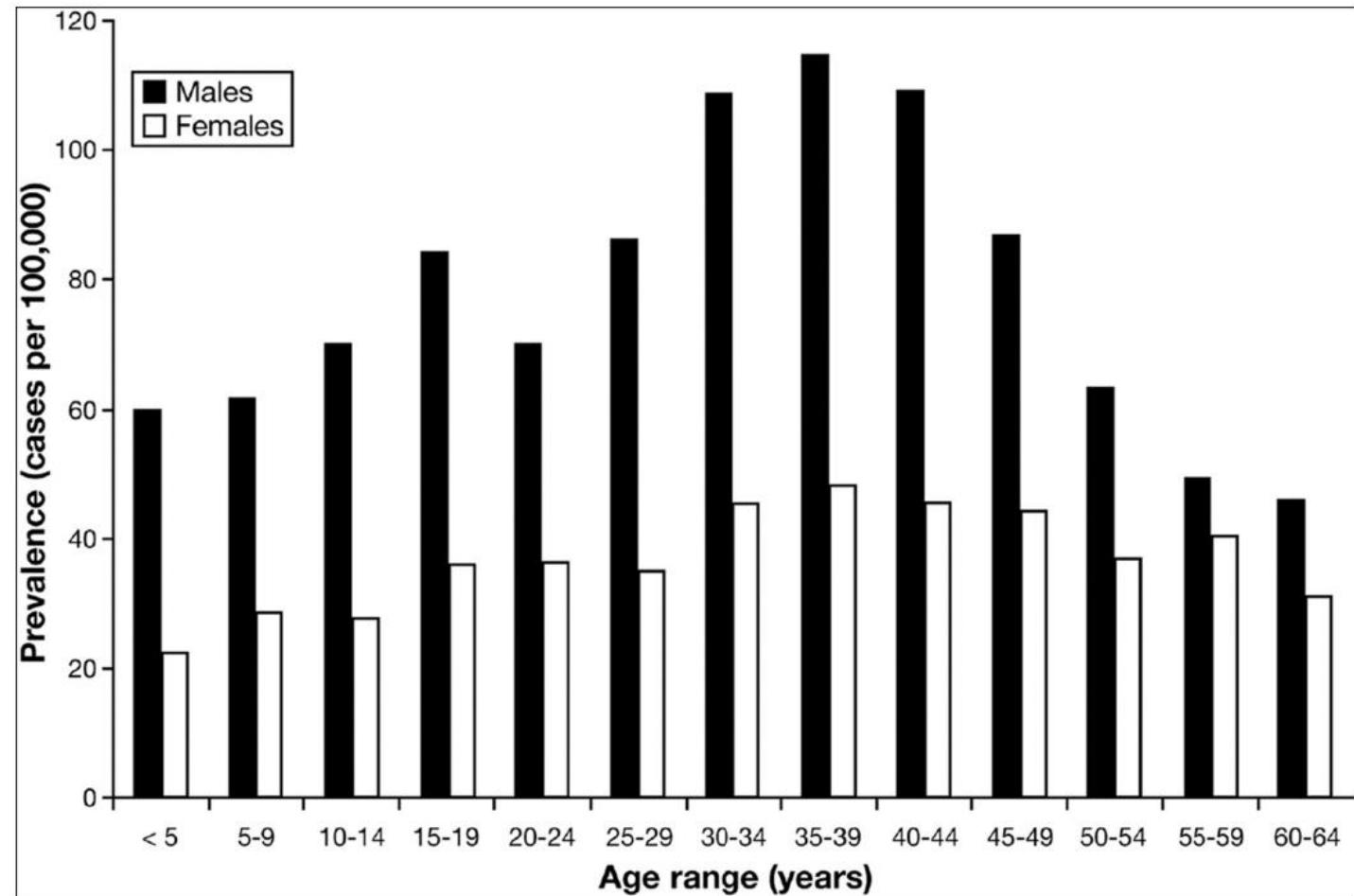


Figure 1.

Prevalence of EoE (cases per 100,000) in the United States as stratified by sex and by 5 year increments of age, in a study of an administrative health claims data. From Dellon ES,

H

• |

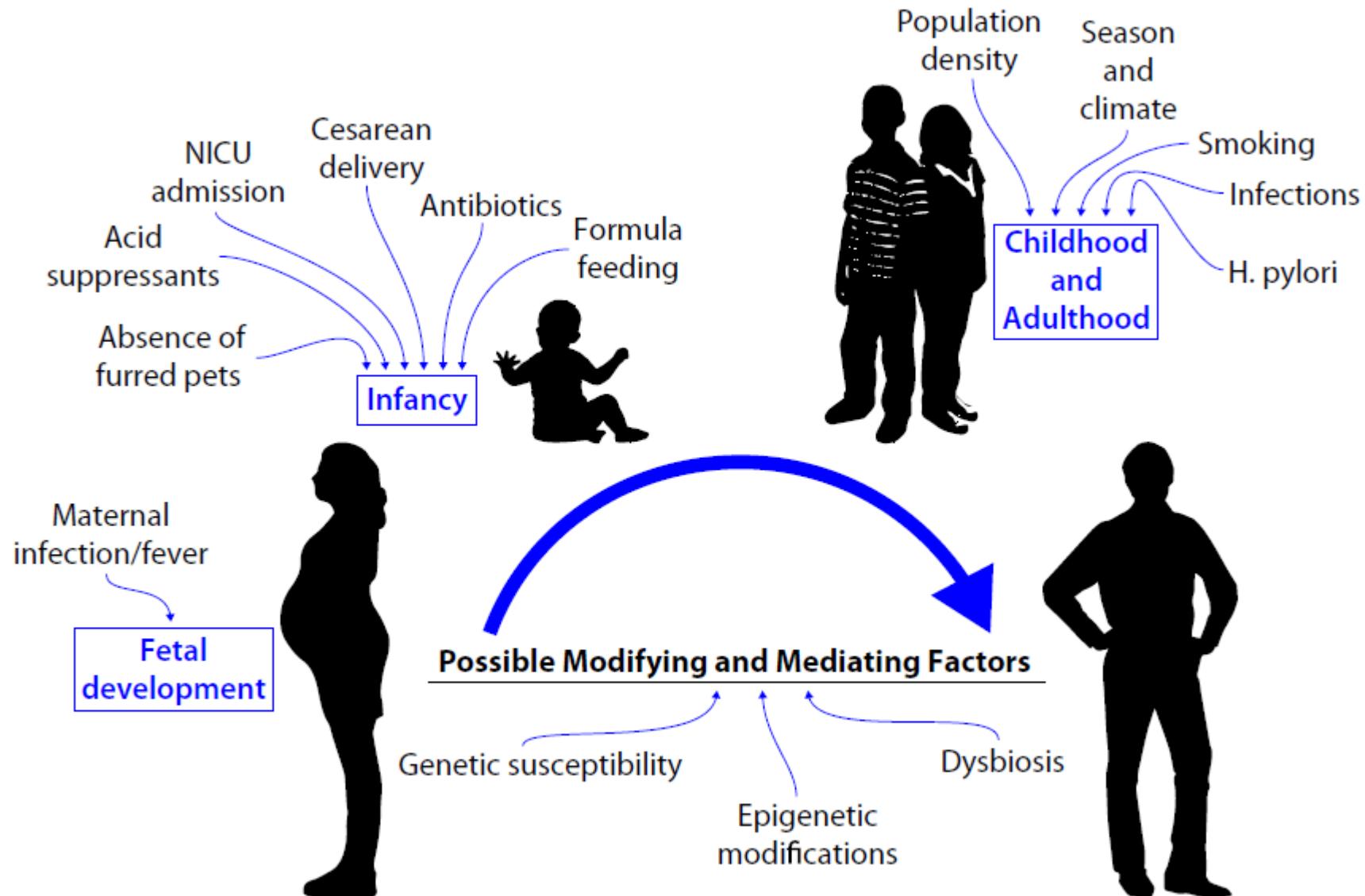
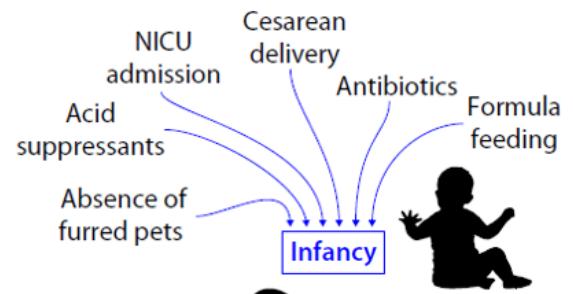
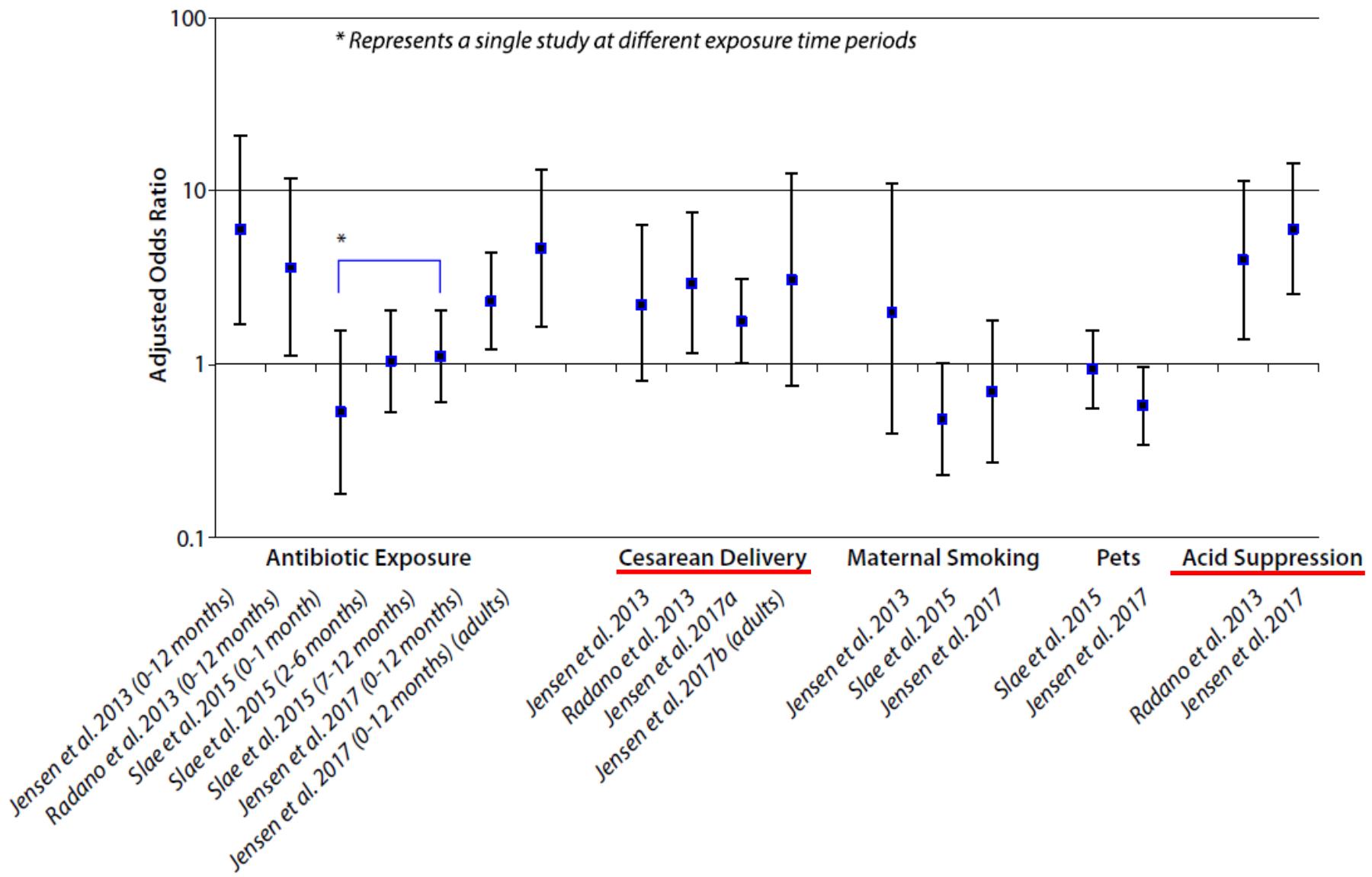


FIG 1. Candidate risk factors for development of EoE. *NICU*, Neonatal intensive care unit.



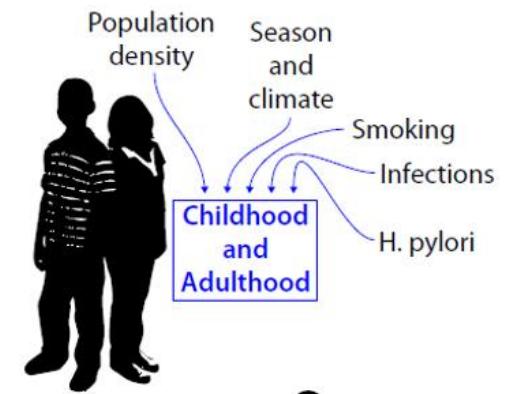
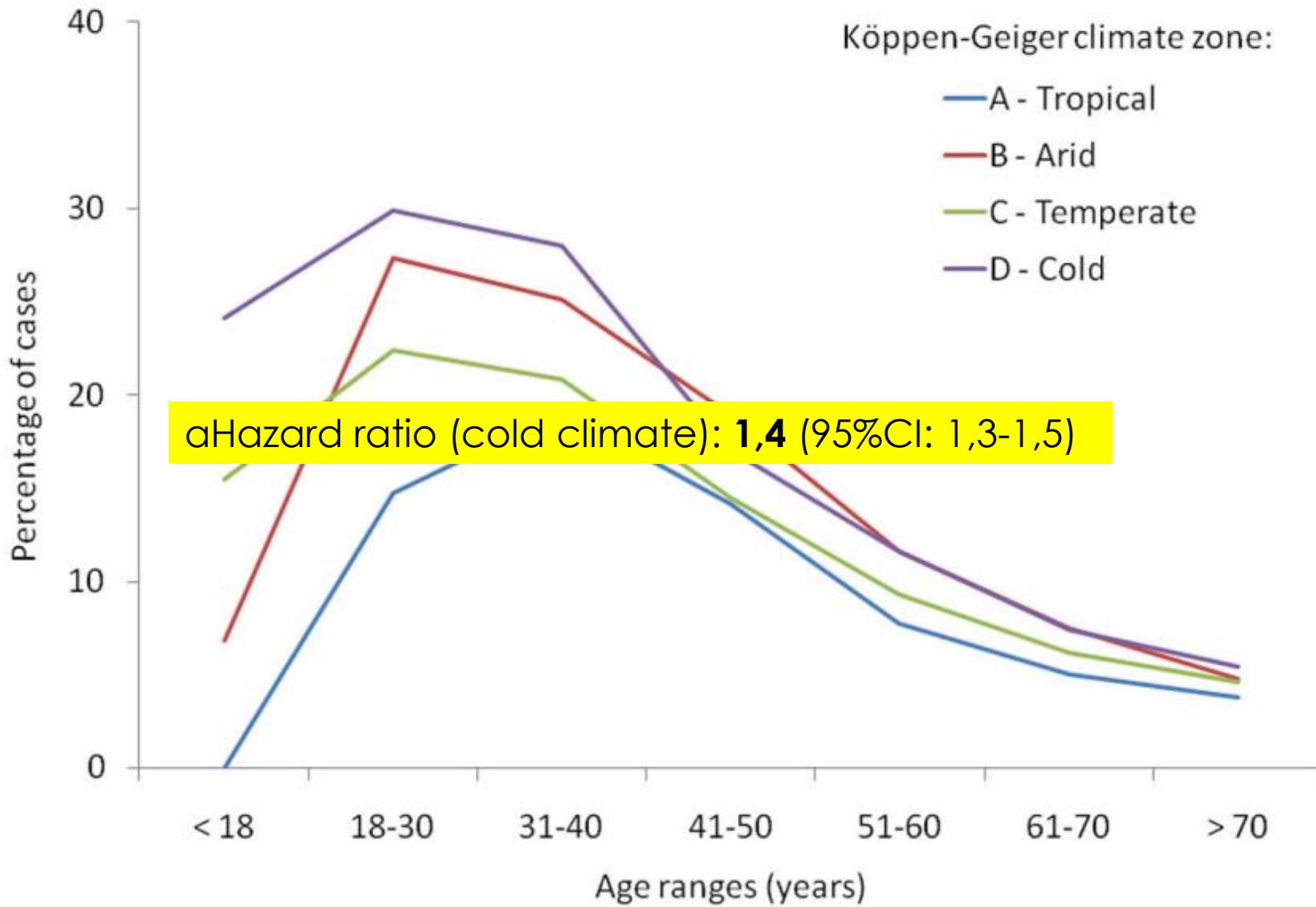
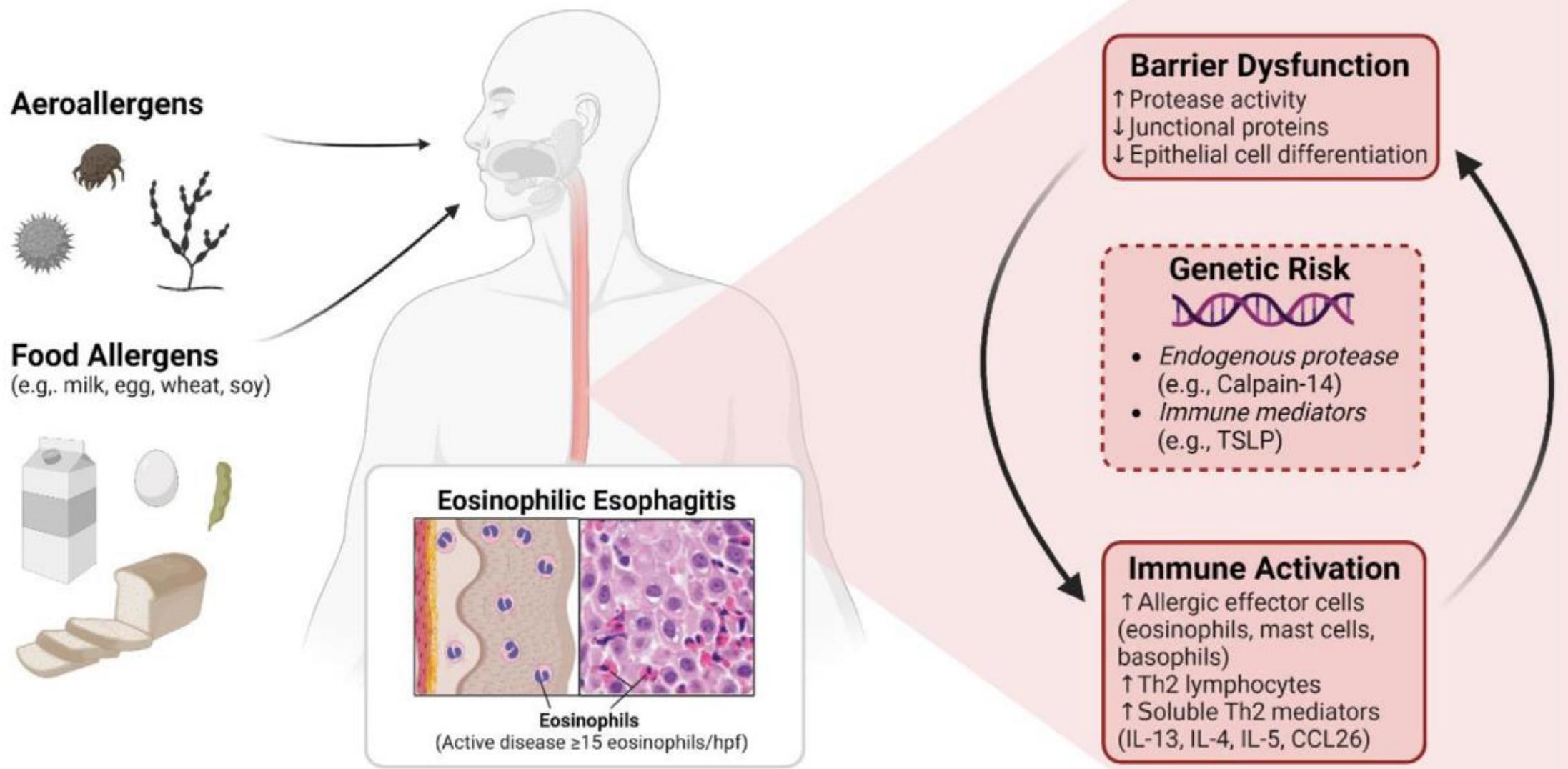
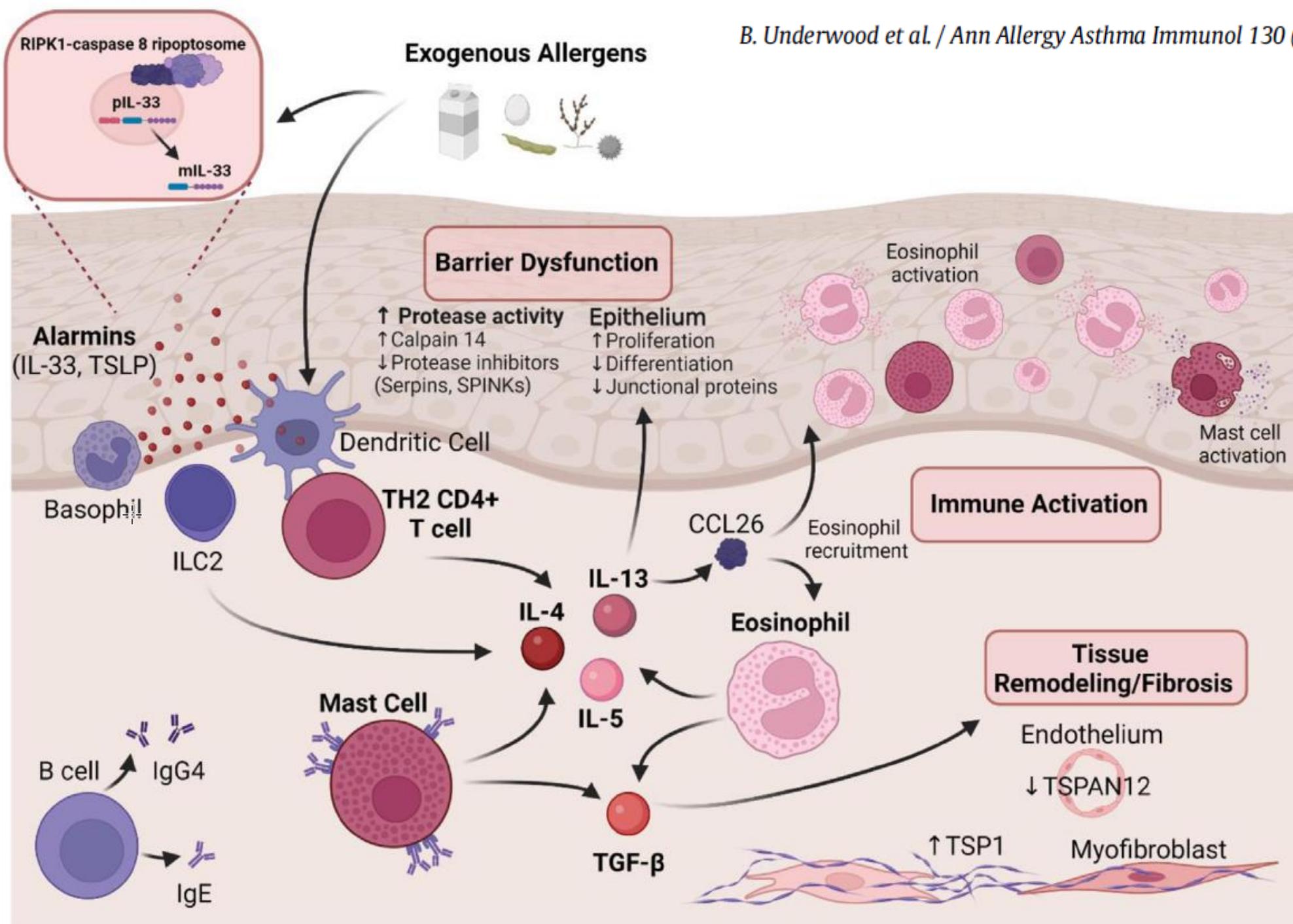


Figure 2.

Age cohort analysis by Köppen-Geiger climate zone for esophageal eosinophilia as compared to normal biopsies. The largest differences were seen in those age of 40 and under, with no substantial differences in prevalence of esophageal eosinophilia after age 50.



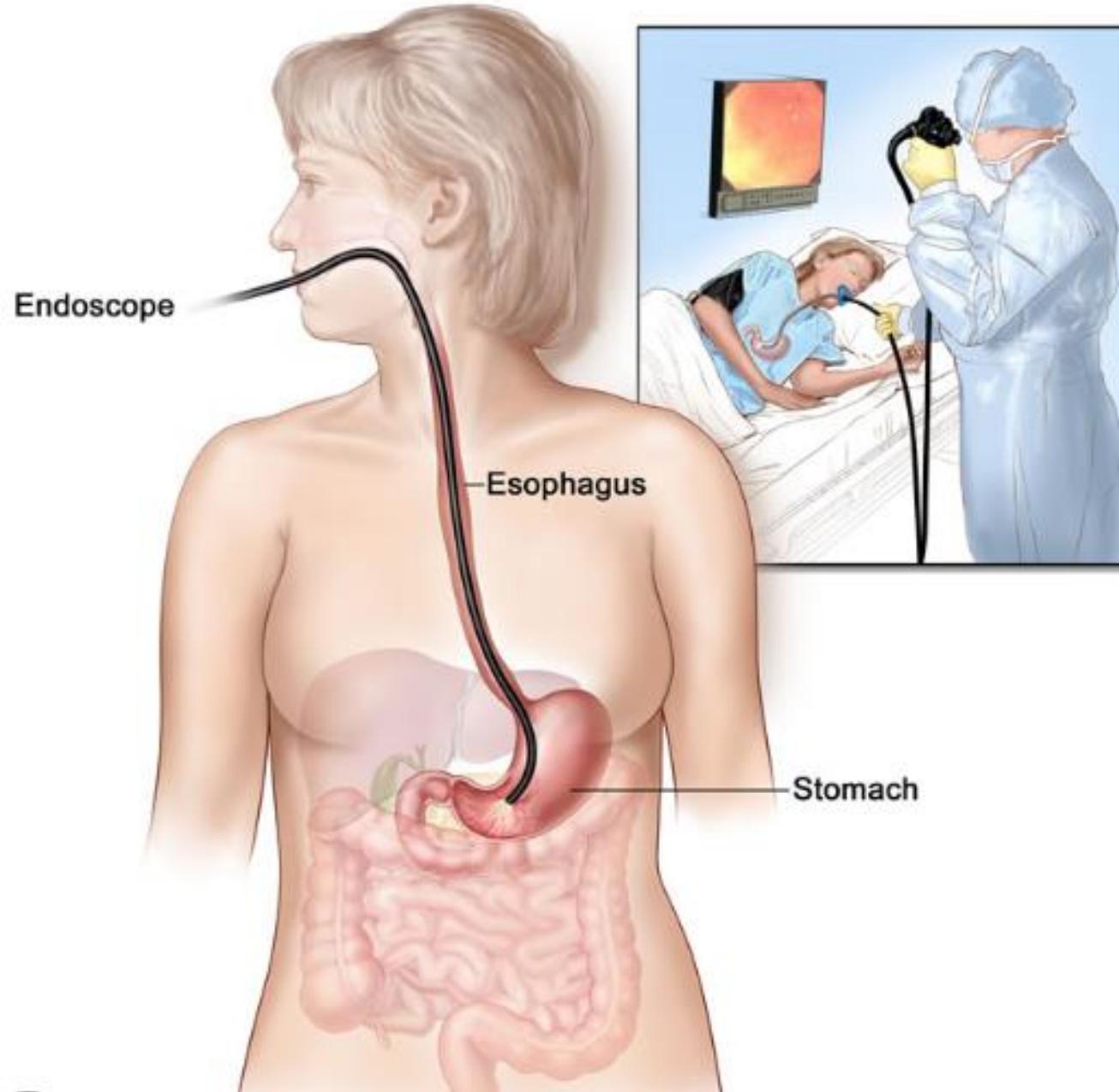


Symptomer ved EoE

Aldersafhængige:

- Spæd- og småbørn
 - Irritabilitet
 - Opkast
 - Refluks
 - Spisevægring
 - Dårlig trivsel
 - Bryst/halssmerter ved måltider
 - Mavesmerter
- Større børn (tidlige skolealder)
 - Opkast
 - Mavesmerter
 - Refluks
 - Dårlig appetit
- Unge (teenagere)
 - Fast-siddende fødeemner
 - Dysfagi
 - Sure opstød og brystsmerter

Udrea



EoE Endoscopic ReFerence Score (EREFS)

| | Grade 0 | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 |
|--|---------|---------|---------|---------|
| Edema (loss of vascular markings) | | | | |
| • Grade 0: Distinct vascularity | | | | |
| • Grade 1: Absent or decreased | | | | |

Op til 30% af børn med EoE har normal gastroskopi

- Grade 0: None
- Grade 1: Mild (ridges)
- Grade 2: Moderate (distinct ridges)



Der tages min 6 biopsier fra min 2 niveauer i esophagus!

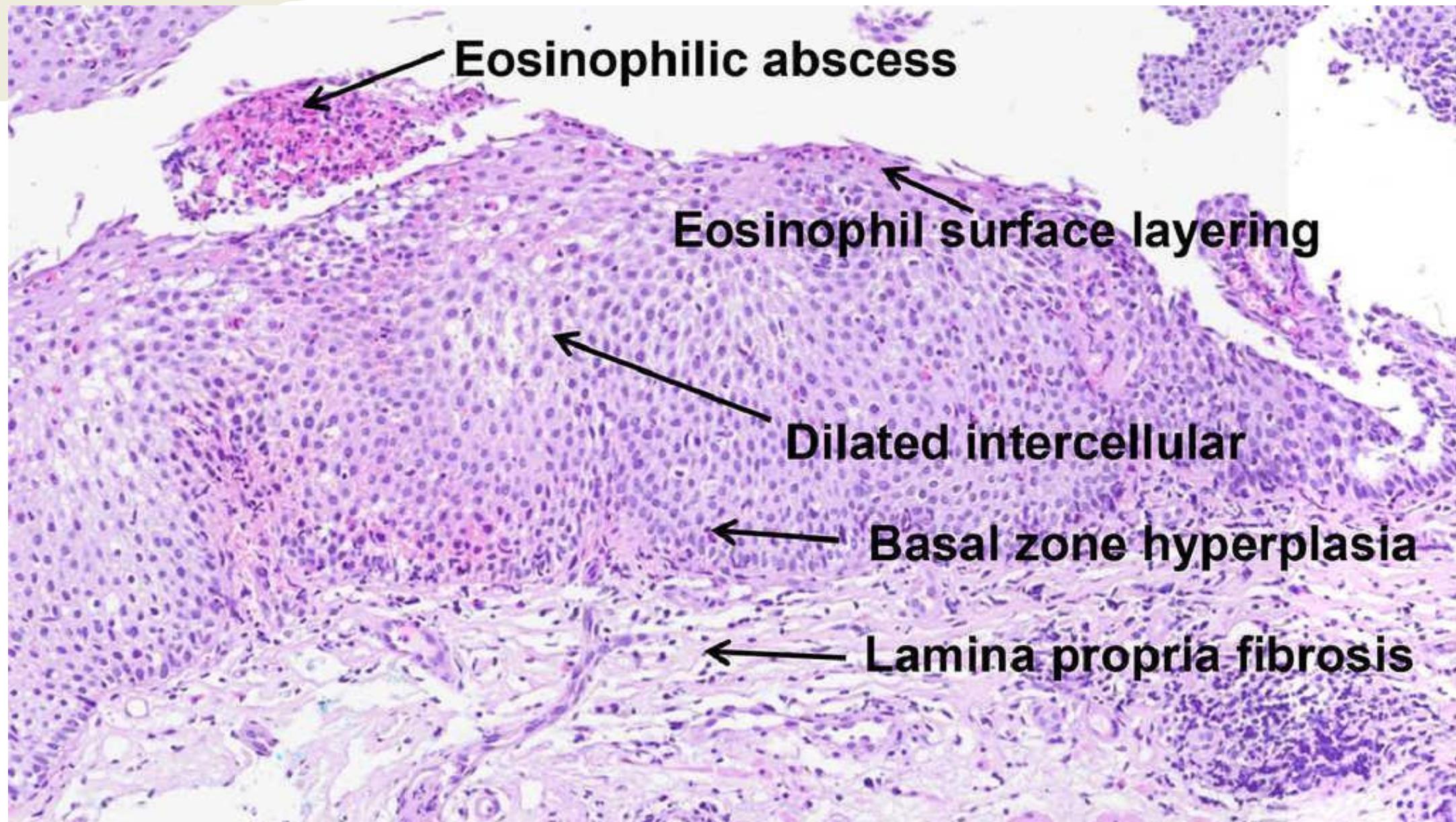
Anbefales ligeledes biopsier fra ventrikkel og duodenum (differential diagnostisk iht eosinophil gastrointestinal disease (EGID))

Stricture

- Grade 0: Absent
- Grade 1: Present



Histologi



Allergi udredning?

60% af EoE patienter har atopiske manifestationer og/eller IgE medieret fødevareallergi

Ikke klar sammenhæng mellem specifik IgE/kutan test/lappetest og fødevarer der udløser EoE

Allergi udredning anbefales **ikke** som led i udredning af EoE

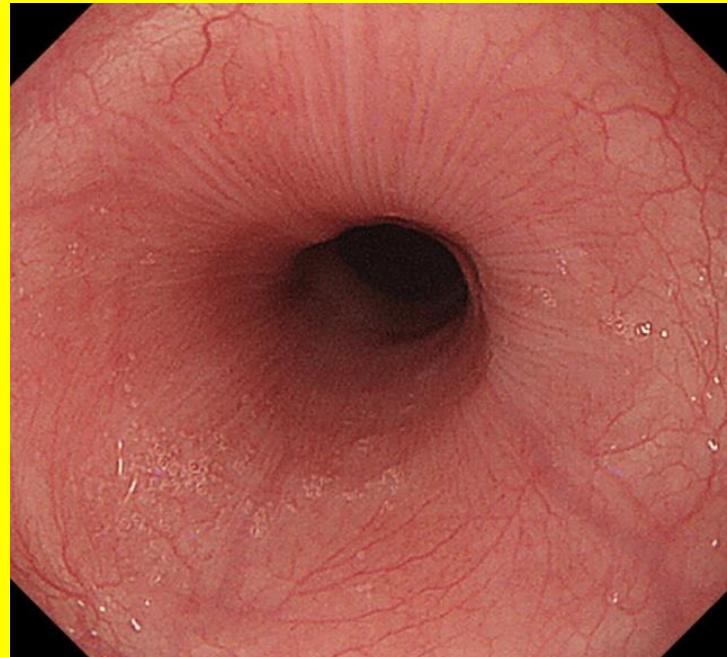
Anbefales ved mistanke om ledsagende allergiske lidelser såsom atopisk sygdom og/eller fødevareallergi (type 1).

Udredes efter anbefalede retningslinjer

Definition remission:

Normal gastroskopi:

OG



Biopsier med < 15 eosinofile per HPF

Remissionsinducerende behandling



Protonpumpe
inhibitor (PPI)



Lokal steroid

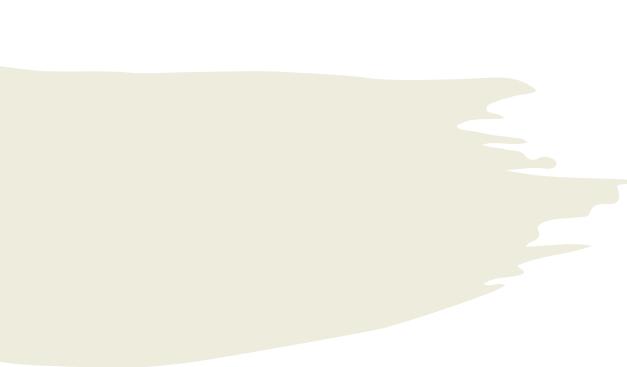


Diaet

Andre behandlinger?

Der er IKKE indikation for brug af følgende lægemidler til behandling af EoE:

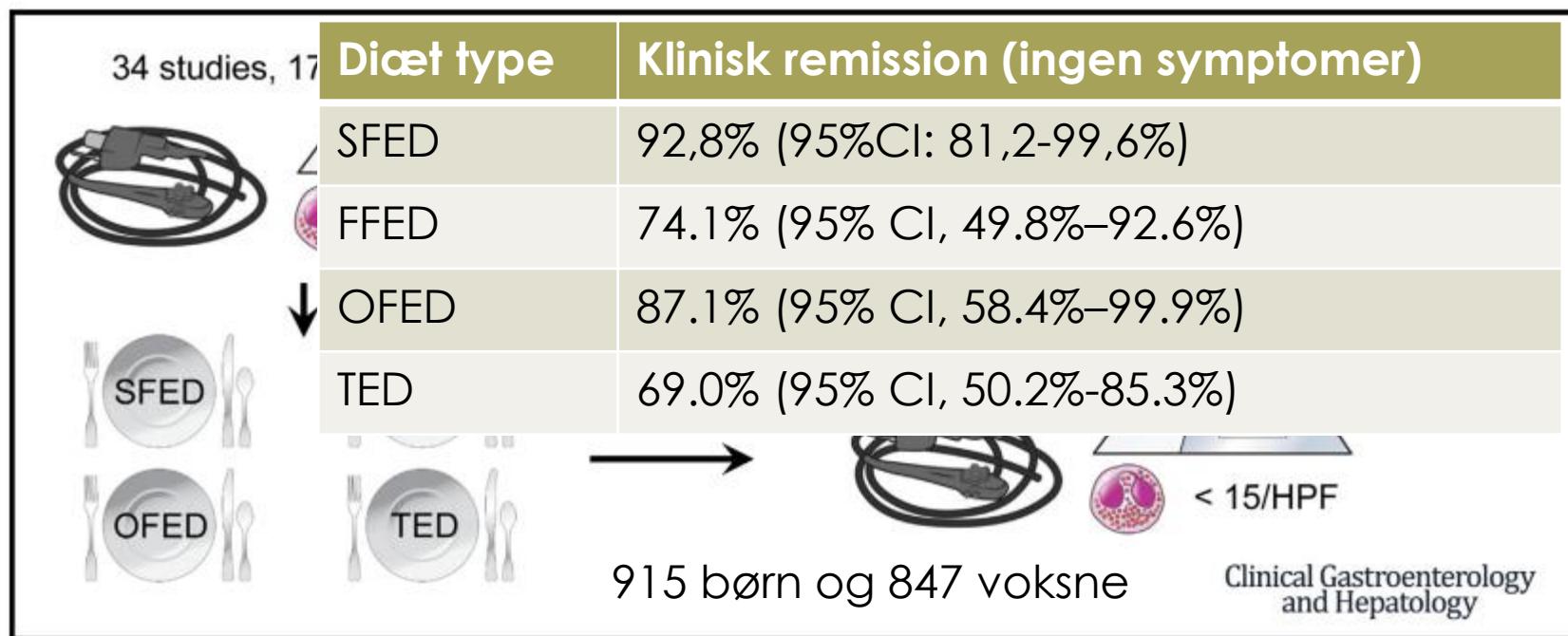
- Antihistamin
- Natriumcromoglicat (mastcellestabilisator)
- Leukotrien D4-receptorantagonist (Montelukast)
- Systemisk steroid (= samme effekt som lokal steroid, bivirkningsfrekvens højere)
- Omalizumab (anti-IgE)

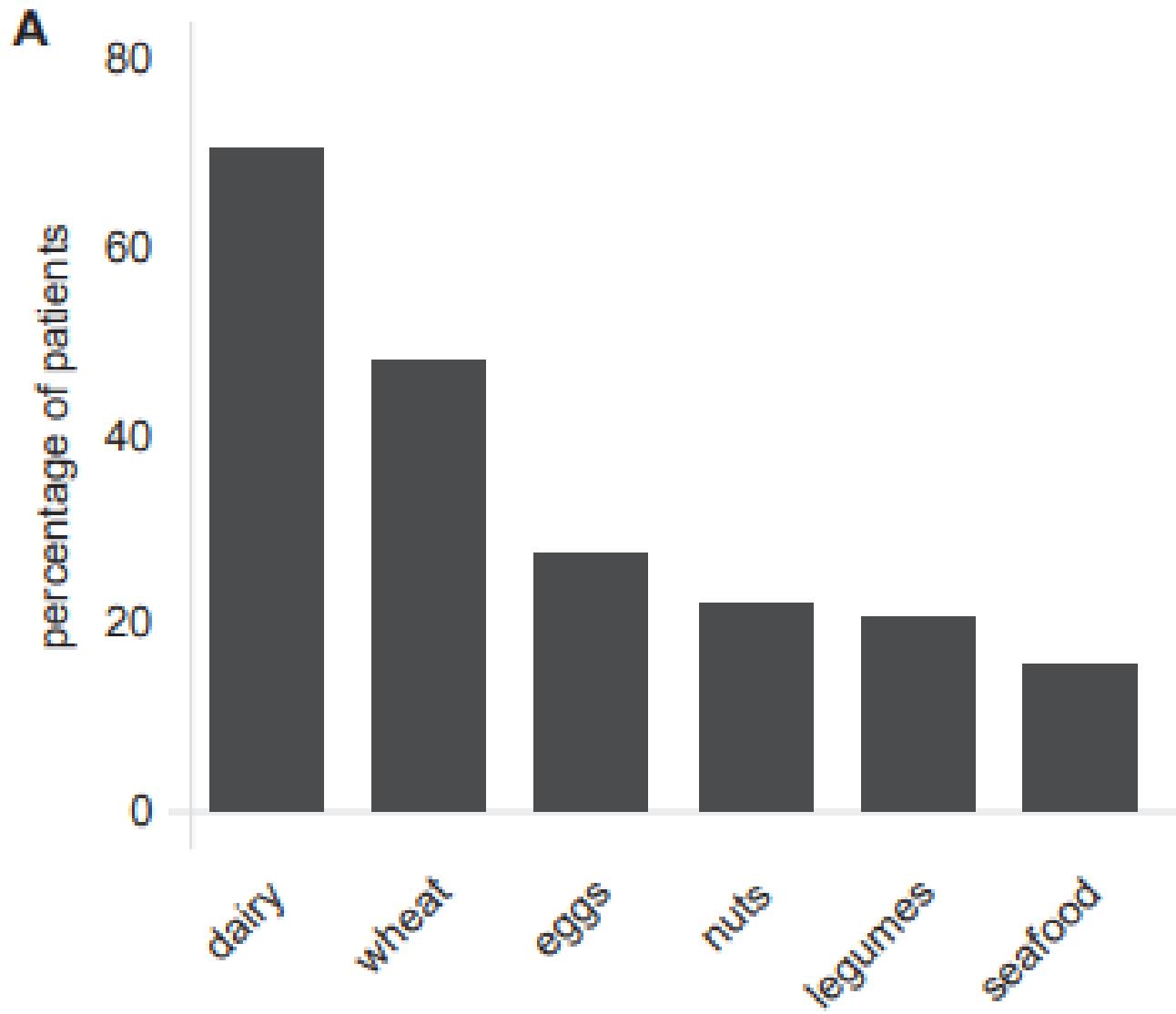


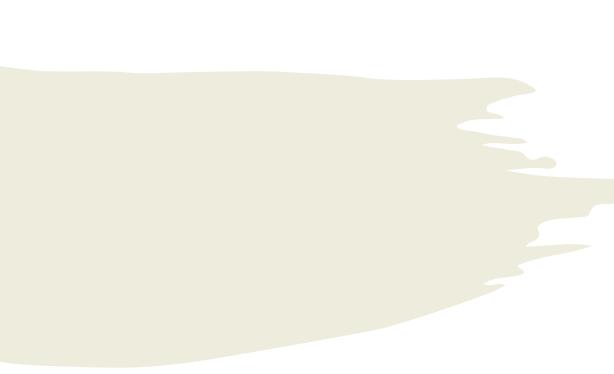
Efficacy of Elimination Diets in Eosinophilic Esophagitis: A Systematic Review and Meta-analysis

Christoph Mayerhofer,¹ Anna Maria Kavallar,¹ Denise Aldrian,¹
Andrea Katharina Lindner,² Thomas Müller,¹ and Georg Friedrich Vogel^{1,3}

Clinical Gastroenterology and Hepatology 2023;21:2197–2210







Aminosyrebaseret MME – bruges meget sjældent! ->
remission > 90%



Anbefaler step-up metoden:

1-Food: Mælk

2-Food: Mælk, æg

4-Food: Mælk, æg, hvede, soya

6-Food: Mælk, æg, hvede, soya,
peanuts/trænødder, fisk/skalddyr

(Es)omeprazol: 1-2 mg/kg – evt fordelt på 2 doser



Øvrige PPI kan også bruges (flest studier på ovenstående)

Responsrate: 30-40%



Lokal steroid

Tabel 1. Lokal behandling med steroide til børn og unge < 18 år med eosinofil esophagitis.

| Form | | |
|---|--|---|
| Aktuelt tilgængelig på det danske marked | Flix inha Styi |  |
| Godkendelse | Off-label | Off-label |
| Anbefalede start doser | 1 -11 år: 375 µg x 2 dagligt 12-18 år: 750 µg x 2 dagligt | 1-11 år: 0,5 mg x 2 dagligt 12-18 år: 1 mg x 2 dagligt |
| Generelle forholdsregler ved medicin indtag | Uanset hvilken administrationsform der anvendes, gælder det at patienten ikke må indtage mad, drikkevare eller medicin eller udføre mundhygiejne i mindst 30 min efter indtag. 30 min. efter indtag anbefales mundhygiejne samt skylle munden og drikke | |

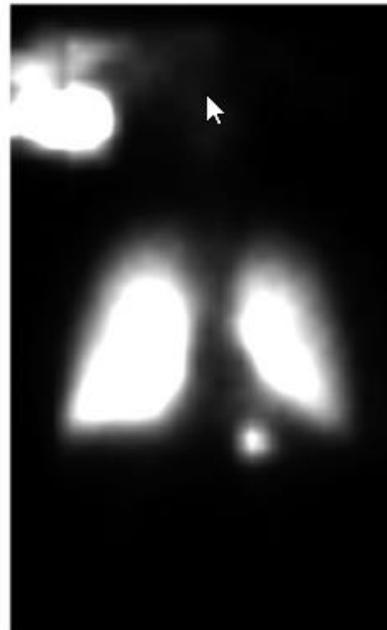
| Lokal steroid behandling | | | | |
|------------------------------|--|--|--|---|
| Form | Inhalations steroid | | Viskøs steroid | Smeltablet |
| | Spray | Pulver | | |
| Hvordan skal medicinen tages |  <p>Spray skal tages uden spacer direkte i munden. Medicin skal sprayes ind i munden og herefter skal patienten synke flere gange</p> |  <p>Pulver drysses ud på klistret masse - f.eks sucralose, stevia, sirup, honning, syltetøj. Lad pulveret synke ned i massen og herefter kan patienten synke massen. OBS må ikke gives i honning til børn < 12 mdr</p> |  <p>Viskøs budesonid kan blandes med klistret masse som nævnt under pulver eller med vand til samlet volumen 5-10 ml. Indtages langsomt over 5-10 min¹².</p> |  <p>Smelttabletten lægges på spidsen af tungen og trykkes forsigtigt mod ganen, hvor den opløses. Smelttabletten synkes med spytet efterhånden som den smuldrer.</p> |
| Fordele | Enkelt og kræver ikke andet udstyr end spray | Nem teknisk at udføre | Nem teknisk at udføre | Nem teknisk at udføre |
| Ulemper | Svært teknisk at udføre korrekt da det kræver patienten kan kordinere at udløse spray og synke korrekt. Studier har vist at meget af medicinen havner i svælg, lunger, mund og næse | Kun pulver fra easyhaler er let at drysse ud, så det begrænser muligheden for at vælge andre pulver devices og gør det også svært at ramme præcis 0,5 mg og 1 mg | Skal blandes da oral viskøs mixtur ikke er tilgængelig i Danmark. Smager bittert. Dyrt sammenlignet med pulver og spray.. | Kan tage op til 20 min. før smeltablet er helt opløst Endnu ikke godkendt til børn men flere har erfaring med brug hvis barnet er >12 år og vejer >40 kg |



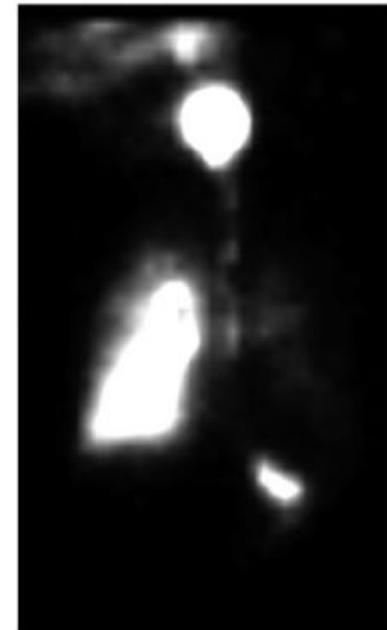
Behandling med spray bør være sidste valg



B Patient 3:



Patient 4:



Corticosteroids for Eosinophilic Esophagitis in Children: A Meta-analysis

Elizabeth Munoz-Osores, MD,^a Isabel Maldonado-Campos, MD,^a Maria T. Olivares-Labbe, BLS,^d Luis Villarroel, PhD,^c Juan Cristobal Gana, MD^{a,b}

PEDIATRICS Volume 146, number 5, November 2020:e20200874

STUDY SELECTION: We selected randomized controlled trials assessing corticosteroids versus a placebo or dietary treatment of EoE in children.

RESULTS: A total of 1655 studies were identified. Five studies were included (206 patients). Histologic response was 49.25% in the corticosteroids group and 4.16% in the placebo group (risk ratio 11.05 [confidence interval 3.8–32.15]; $P < .0001$).

Behandlings varighed remissions inducerende behandling

PPI: 8 (-12) uger

Steroid: 8 (-12) uger

Diaet: 8 uger

Kombinations behandling

Diaet + PPI

Diaet + steroid

PPI + steroid

PPI + steroid + diaet

Dilatation

EoE Endoscopic ReFerence Score (ERES)

Edema (loss of vascular markings)

- Grade 0: Distinct vascularity
- Grade 1: Absent or decreased

Grade 0



Grade 1



Grade 2



Grade 3



Rings (trachealization)

- Grade 0: None
- Grade 1: Mild (ridges)
- Grade 2: Moderate (distinct rings)
- Grade 3: Severe (scope will not pass)



Exudate (white plaques)

- Grade 0: None
- Grade 1: Mild ($\leq 10\%$ surface area)
- Grade 2: Severe ($> 10\%$ surface area)



Furrows (vertical lines)

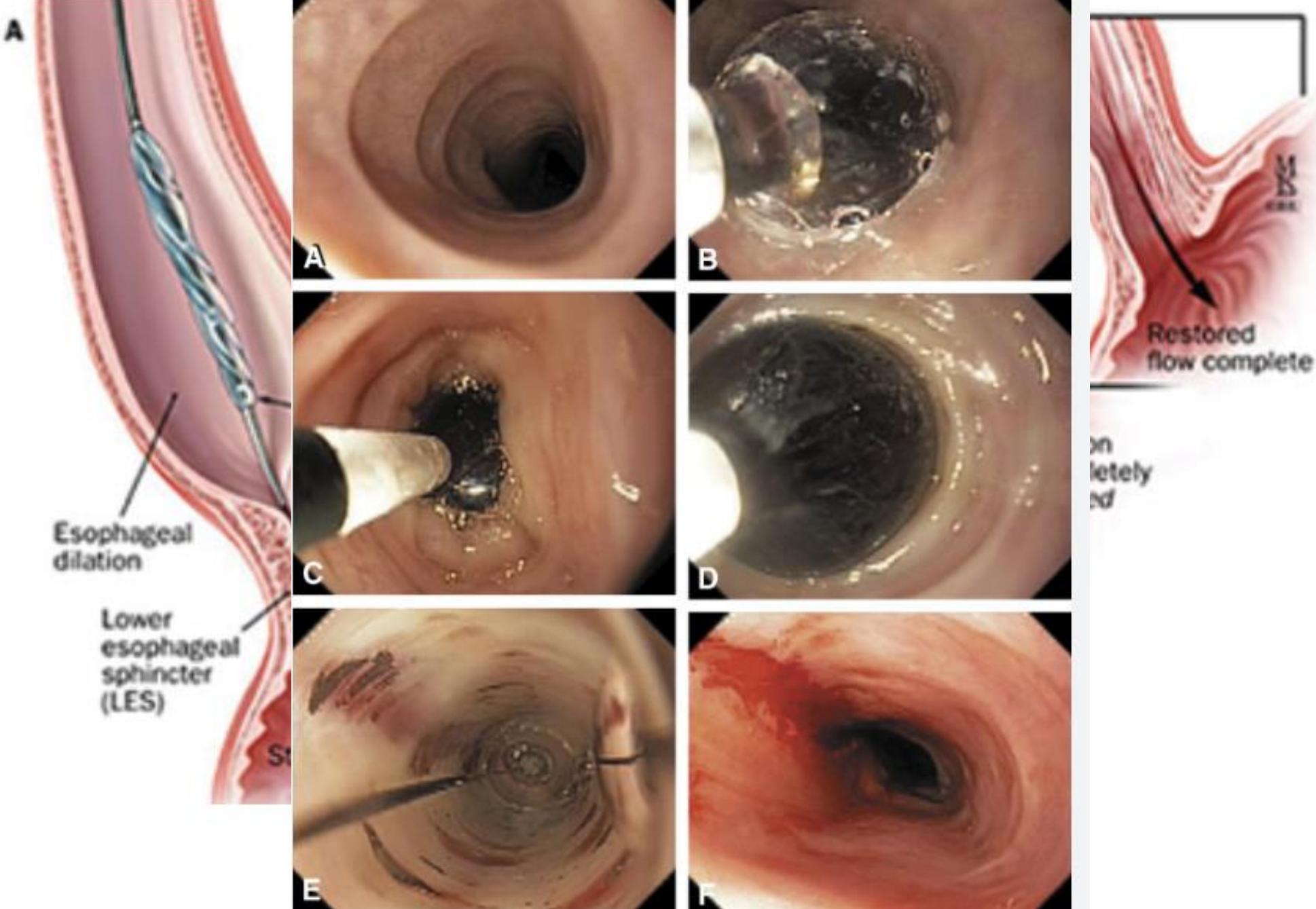
- Grade 0: None
- Grade 1: Mild
- Grade 2: Severe (depth)

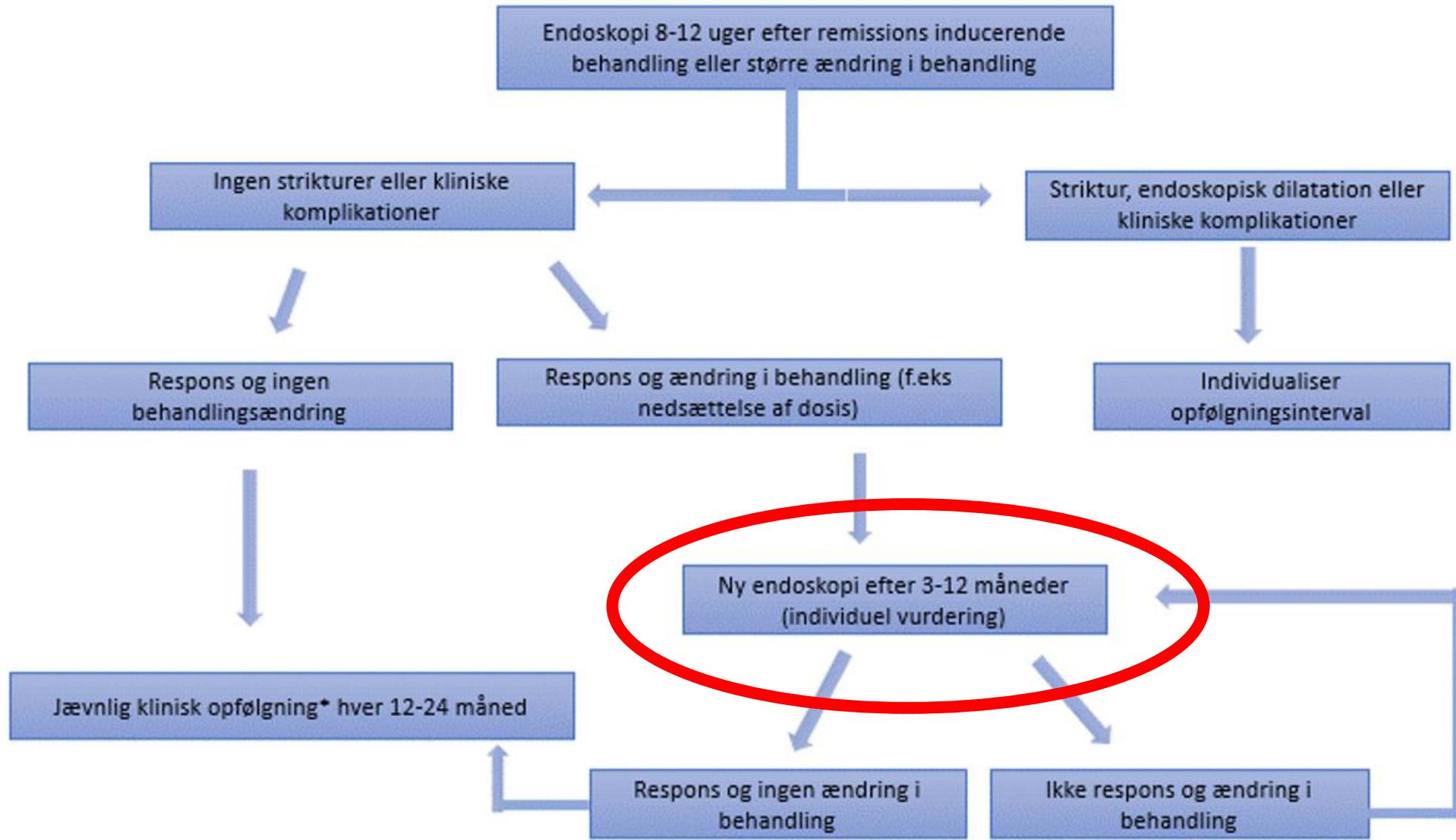


Stricture

- Grade 0: Absent
- Grade 1: Present







*Vurdering af symptomer, vurdering af bivirkninger til behandling, vurder om gentagelse af endosopi er indiceret (tidligere/mistanke om struktur der evt skal behandles, ændring i behandling påtænkes, afklaring af histologisk aktivitet)

Behandlingssvigt – what to do?

To typer behandlingssvigt:

1. Fortsat symptomer og inflammation ved skopi og/eller i biopsier
2. Fortsat symptomer men normal slimhinde ved skopi og i biopsier

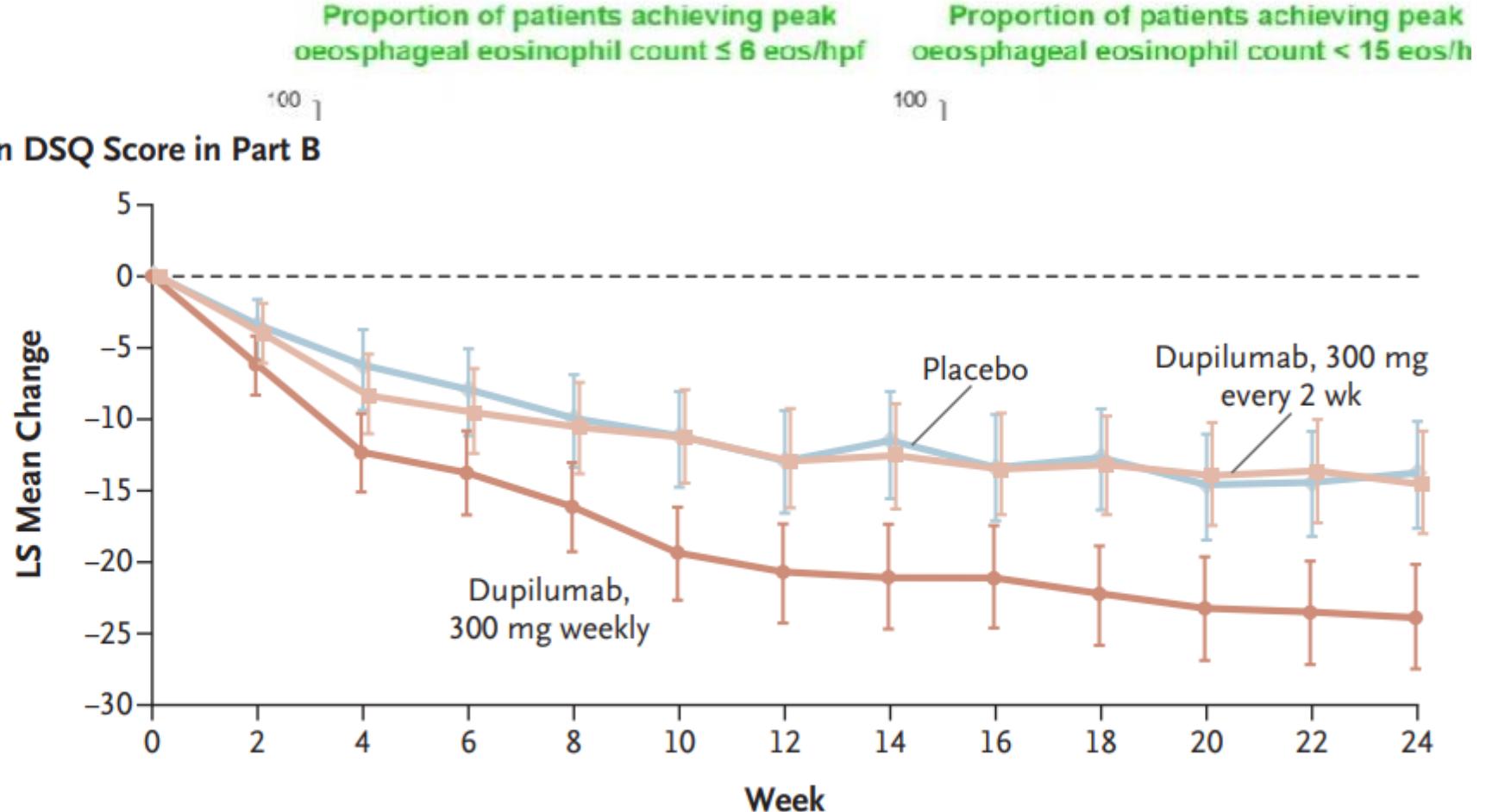
Behandlingssvigt

- Fortsat symptomer og inflammation ved skopi og/eller i biopsier:

Biologisk behandl

Dupilumab reduced peak oesophageal int eosinophil counts at weeks 24 and 52

B Change from Baseline in DSQ Score in Part B



RCT børn fra 1-12 år

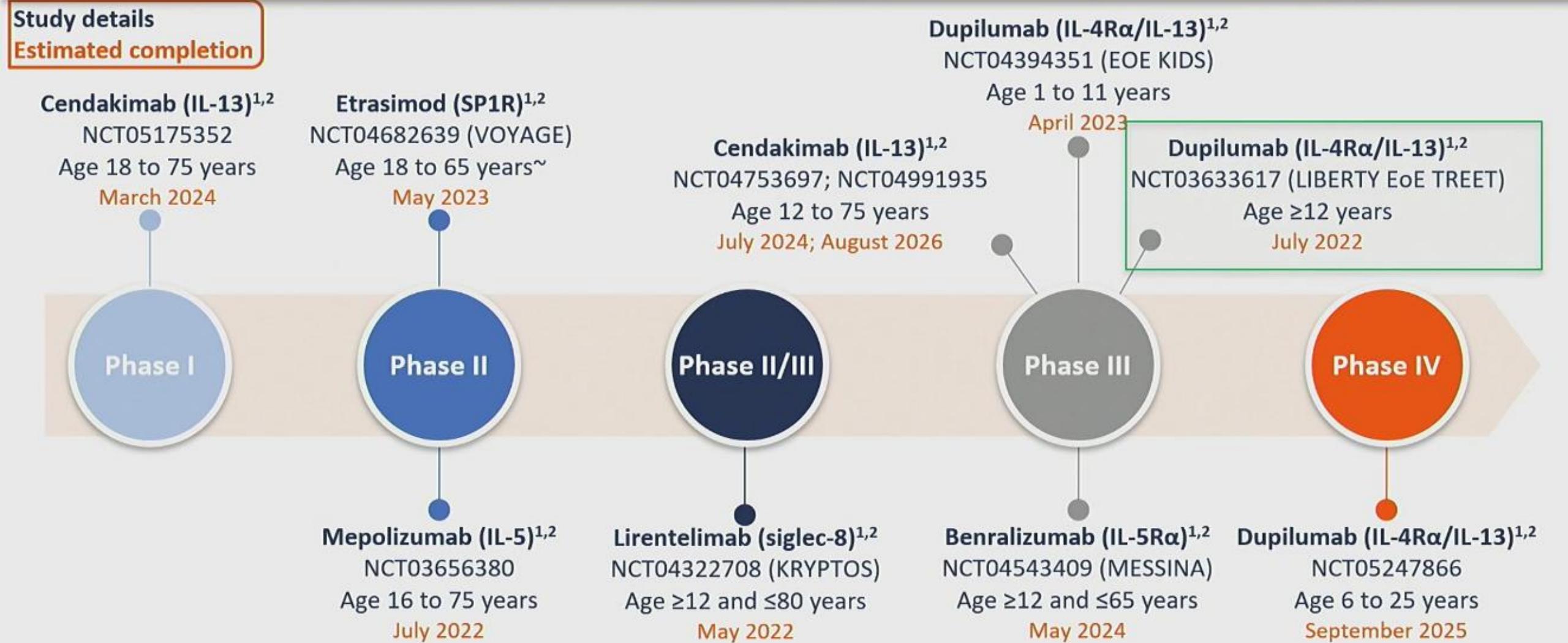
Proportion of patients achieving peak esophageal eosinophil count ≤ 6 eos/hpf



High dose og Low dose regimen – ikke publiceret i mg

Liste pris: 5676 kr per dosis = 22700 kr per måned

Biologics



Behandlingssvigt

1. Fortsat symptomer men normal slimhinde ved skopi og i biopsier:
 - "Small caliber esophagus" = diffus fibrose. Definition esophagus diamterer < 15-20 mm (voksen reference)
 - Refluks sygdom (GERD)
 - Akalasi
 - Anden esophagus motilitetsforstyrrelse

Behandling

Remissions
inducerende

Vedligeholdelse

Vedligeholdelses behandling

- **Anbefales hos alle** da recidiv risikoen er høj (82% efter 22 uger)
- Langtidsbehandling med nedsat dosis kan være effektiv (vedvarende remission 50-75% på ½ dosis efter 1-3 år)
- Få bivirkninger ved op til 3 års behandling
- **Ubehandlet EoE** kan medføre **remodellering og progressiv fibrose og udvikling af striktur**
- **Anbefaler at fortsætte den behandling der virker med lavest mulig dosering:**
 - F.eks halv dosis (PPI og lokal steroid)
 - Diæt fortsættes

Prognose

GRAPHICAL ABSTRACT



Evaluation of Long-term Course in Children with Eosinophilic Esophagitis Reveals Distinct Histologic Patterns and Clinical Characteristics

EoE ≥2 years and ≥3 endoscopies (2-13 years of follow up with a mean of 5 years of follow up)

Prædiktive faktorer for vedvarende histologisk respons over tid:

1. Pige
2. Remission ved første induktionsbehandling

Continuous Responders to Therapy



Initial Histologic Response
90%*

Intermittent Responders to Therapy



Initial Histologic Response
49%

Non-Responders to Therapy



Initial Histologic Response
14%

* $p<0.001$ between groups
hpf: high power field

virkning af

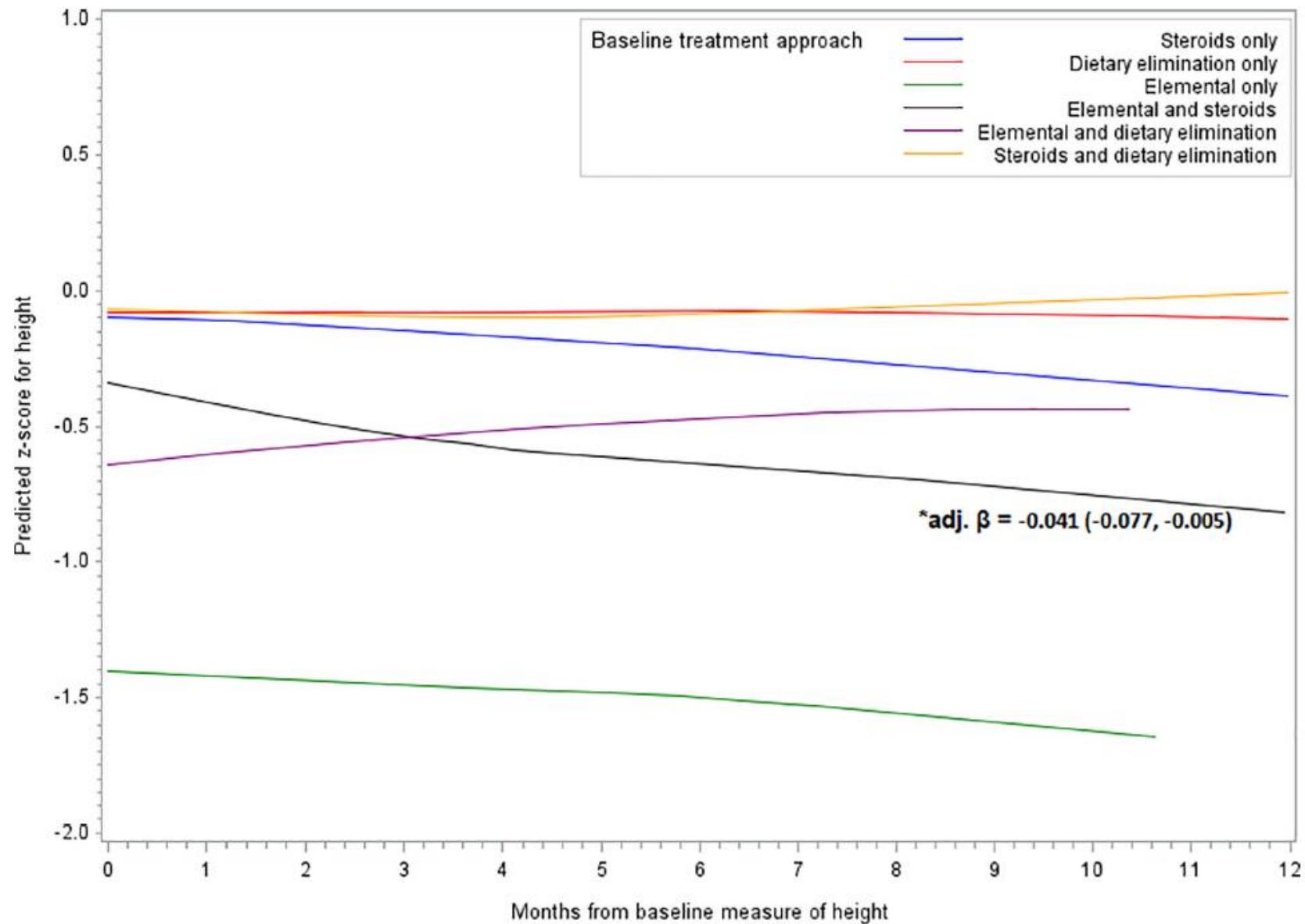


Figure 1.

Predicted change in z-score for height by treatment

Prognose

- Svamp i mund og/eller esophagus er de hyppigste bivirkninger til lokal steroid behandling: 3-15%
- Kan behandles med lokal antimykotika

Prognose

- 5/58 ptt biokemisk binyreinsufficiens, asymptomatiske
- Median opfølgning 4 år

Table II. Follow-up of patients with AI

| Patient | Age (y) | FP dose (duration of glucocorticoid therapy) | Peak cortisol ($\mu\text{g}/\text{dL}$) | Other tests | Management | Follow-up |
|---------|---------|--|---|--|--|-------------------------------|
| A | 11 | 880 $\mu\text{g}/\text{d}$ (6 y) | <0.4 | ACTH <5 pg/mL* | Discontinued FP • HC wean | H-P-A axis recovered in 11 mo |
| B | 12.5 | 1760 $\mu\text{g}/\text{d}$ (8 y) | <0.4 | ACTH <5 pg/mL* Urine 17- β FP 18 200 pg/mL [†] | Discontinued FP • Started Budesonide • HC wean | H-P-A axis recovered in 9 mo |
| C | 11.2 | 880 $\mu\text{g}/\text{d}$ (1.3 y) | 13.5 | | Discontinued FP | H-P-A axis recovered in 2 mo |
| D | 13.7 | 1320 $\mu\text{g}/\text{d}$ (6.5 y) | 14.0 | ACTH 9 pg/mL* Urine 17- β FP 2650 pg/mL [†] | Continued FP | Persistent AI |
| E | 18 | 1760 $\mu\text{g}/\text{d}$ (2.5 y) | 10.9 | | Discontinued FP | H-P-A axis recovered in 6 mo |

Opsummering

- Stigende incidens af EoE hos børn
- Aldersafhængige symptomer – uspecifikke symptomer hos førskole børn
- ALTID biopsier uanset makroskopiske fund og ALTID min 6 stk fra 2 niveauer
- PPI, diæt og lokal steroid er ligeværdige førstevalg
- Dårlig sammenhæng mellem symptomer og histologisk remission → kontrolskopi m biopsier efter behandlingsændring
- Behandlingssvigt → tænk differential diagnoser
- God prognose ved vedligeholdelsesbehandling

That's all folks



