



Nationell riktlinje

2020

På uppdrag av Svensk Gastroenterologisk Förenings styrelse

Utredning och behandling av eosinofil esofagit

Datum för fastställande: 2020-12-29

Arbetsgruppens ordförande:

Marie Carlson

Adj Professor, Överläkare
Specialmedicin, Gastrosektionen
Akademiska sjukhuset, Uppsala
marie.carlson@akademiska.se

Aldona Dlugosz

Docent, Överläkare
Stockholm Gastro Center, Stockholm
Aleris Specialistkliniker, Stockholm
aldona.dlugosz@ki.se

Arbetsgruppens medlemmar:

Sara Andersson, Dietist, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

Christer Janson, Professor, Överläkare, Allergolog, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Timo Käppi, Specialistläkare, Barn gastroenterolog, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, Göteborg

Helen Larsson, Specialistläkare, Öron-Näsa-Hals, Norra Älvsborgs Länssjukhus, Trollhättan

Helena Thulin, Biträdande Överläkare, Barn gastroenterolog, Sachsska barn- och ungdomssjukhus, Stockholm

Kotryna Truskaite, ST-läkare i Gastroenterologi, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

Alkwin Wanders, Professor, Överläkare, Patolog, Norrlands universitetssjukhus, Umeå och Aalborg universitetssjukhus, Aalborg

Innehåll

Förkortningar	2
Sammanfattning	3
Inledning	4
Epidemiologi	4
Etiologi	5
Patogenes	5
Samsjuklighet	5
Diagnostik och utredning.....	6
<i>Endoskopi</i>	6
<i>Histologi</i>	7
<i>Provtagning/utredning</i>	8
Behandling.....	9
<i>Läkemedelsbehandling</i>	10
<i>Kostbehandling vid eosinofil esofagit</i>	13
<i>Endoskopisk behandling - dilatation</i>	15
<i>Komplikationer vid behandling med immunoterapi hos patienter med EoE</i>	16
Uppföljning.....	16
JävsderklARATION	17
Figurer	18
Referenser	24
Länk till Europeiska EoE gruppen.....	27

Förkortningar

EoE	Eosinofil esofagit
Eos	Eosinofil granulocyt
EREFS	Eosinofil esofagit endoscopic reference score
FeNO	fraction of exhaled nitric oxide
FFED	four-food elimination diet
GERD	gastro-esofagal reflux sjukdom
GVHD	graft-versus-host disease
HPF	high power field
IgE	immunoglobulin E
IgG	immunoglobulin G
IgG4	immunoglobulin G subclass 4
IL-4	interleukin nr 4
IL-5	interleukin nr 5
IL-13	interleukin nr 13
mRNA	messenger ribonucleinsyra
NBI	narrow band imaging
OIT	oral immunoterapi
PAD	patologisk anatomisk diagnos
PPI	protonpump inhibitor
SCIT	subkutan immunoterapi
SFED	six-food elimination diet
SLIT	sublingual immunoterapi
TFED	two-food elimination diet
Th2	T-hjälparcell klass 2
WLE	white light endoscopy

Sammanfattning

Eosinofil esofagit (EoE) bör misstänkas hos patienter med sväljningssvårigheter, känslan av att maten har svårt att passera genom matstrupen eller återkommande problem med akut totalt stopp då fast föda fastnar i matstrupen. Mindre vanliga symptom vid EoE är smärta bakom bröstbenet, epigastralgi, kräkningar och regurgitationer.

Diagnostik av EoE kräver alltid gastroskopi med biopsitagning från esofagus. Vid misstanke om EoE bör remiss utfärdas till endoskopienhet för utredning och diagnos.

Endoskopi: notera och bilddokumentera för EoE typiska inflammatoriska förändringar så som: ödem, minskad kärletekning, vita exudat, longitudinella fåror, skör slemhinna (crêpe paper fenomen) och eventuella fibrotiska förändringar (koncentriska ringar, strikturer, narrow caliber esofagus).

Biopsitagning: sammanlagt tas minst 6 biopsier från tre olika nivåer (proximala, mediala och distala esofagus ca 2 cm ovan cardia). Biopsitagning skall riktas mot områden med patologiskt utseende. Antalet eosinofiler/HPF efterfrågas specifikt på PAD-remissen.

Histologi: EoE kännetecknas histologiskt av en eosinofildominerad inflammation. Vid ≥ 15 eosinofiler/HPF i minst en biopsi föreligger EoE.

Diagnosen EoE: baseras på att samtliga diagnoskriterier är uppfyllda (a+b+c) enligt aktuella internationella konsensusriktlinjer: a) symptom relaterade till esofageal dysfunktion b) histologiskt påvisande av ≥ 15 eosinofiler/HPF i minst en biopsi tagna från esofagusslemhinnan när c) alternativa förklaringar till eosinofilin anses uteslutna.

Behandling av EoE kan delas in i introduktions- och underhållsbehandling. Målet är att minska kliniska symptom och uppnå histologisk remission. Långsiktiga behandlingsmål hos EoE patienter är att förebygga fibrosutveckling och bibehålla symptomfrihet.

Läkemedelsbehandling: a) lokalt verkande kortikosteroider b) PPI

Kostbehandling: eliminationskost (two-food, four-food eller sex-food eliminations kost).

Endoskopisk behandling: dilatation av strikturer. Bör föregås och efterföljas av behandling med lokalt verkande kortikosteroider för att uppnå remission innan proceduren.

Uppföljning av EoE bör ske 2-3 månader efter insatt introduktionsbehandling med klinisk kontroll och gastroskopi. Under fungerande underhållsbehandling rekommenderas klinisk kontroll 1 gång per år och kontrollgastroskopi var 3-5:e år. Hos patienter med svår sjukdomsbild behöver klinisk- och endoskopisk uppföljning individualiseras och ske oftare.

Inledning

Eosinofil esofagit (EoE) är en kronisk immunmedierad inflammatorisk sjukdom i esofagus som beskrevs första gången i början av 1990-talet (1, 2). På senare år har sjukdomen fått ökad uppmärksamhet och beskrivs idag som den näst vanligaste inflammatoriska sjukdomen i esofagus efter gastro-esofagal reflux sjukdom (GERD). Trots ökad uppmärksamhet är underdiagnostiken vid dysfagi och när fast föda fastnar i matstrupen, utan att vara orsakad av cancer, påtaglig både hos barn och vuxna (3, 4).

På uppdrag av Svensk Gastroenterologisk Förenings styrelse har nationell riktlinjer för utredning och behandling av Eosinofil esofagit för vuxna framtagits. I arbetsgruppen har ingått representanter från Svenska Barnläkarföreningen. Specifika riktlinjer för barn:

<https://gastro.barnlakarforeningen.se/wp-content/uploads/sites/10/2020/10/EoE-va%CC%8Ardprogram-201009.pdf>.

Epidemiologi

Eosinofil esofagit kan drabba alla åldrar, men är vanligast mellan 20 till 40 år. Bland polikliniska patienter på väntelista för gastroskopi har prevalensen visat sig vara ca 5-6% och bland de med total bolusobstruktion är EoE en bakomliggande orsak i upp till 50% (5-7). EoE är vanligare hos män (3:1) både bland barn och vuxna (4, 8). En populationsbaserad meta-analys visar en incidens på 6.6/100 000 och prevalens på 34.4/100 000 hos vuxna personer i Europa, med en stor geografisk spridning (9). Entydigt är att prevalensen är ökande och i en svensk/finsk studie från 2007 har man visat att av 1000 skoperade friska frivilliga personer hade 1% en eosinofil inflammation i esofagusslemhinnan vilket ger indikation för var prevalensen kan komma att hamna (8). Huruvida det även föreligger en generell säsongvariation med en uttalad sjukdomsintensitet under delar av året är ännu en inte helt klarlagt då senare studier har visat motstridiga data (10, 11).

Etiologi

Den bakomliggande orsaken till EoE är ännu inte fullt klarlagd. Till skillnad från t ex. allergisk astma är EoE ingen IgE-medierad sjukdom, utan diskuteras i termer av en lokalt IgG4-medierad mucosal inflammation. Denna mucosala inflammatoriska reaktion är troligen inducerad av födoämnesallergener och till viss del även luftburna allergener som enbart påverkar esofagusslemhinnan (12).

Patogenes

Patogenesen vid eosinofil esofagit är multifaktoriell och leder till en infiltration av eosinofila granulocyter (Eos) i esofagusslemhinnan även om alla detaljer inte fullt ut är kartlagda. Sjukdomen har en genetisk predisposition, vilket är visat i familjära anhopningar och i tvillingstudier, med troligen lokus på X-kromosomen (13). En ökad permeabilitet i esofagusepitelet leder till att antigener kan presenteras för det medfödda (innata) immunsystemet som inducerar aktivering av det förvärvade (adaptiva) immunsystemet med en Th2- typ av inflammatorisk respons. Detta leder till ytterligare rekrytering och aktivering av eosinofila granulocyter som frisätter specifika cytokiner som leder till vävnadsskador och på sikt strukturella förändringar med väggförtjockning och fibros (13).

Samsjuklighet

Vid eosinofil esofagit föreligger en samsjuklighet med allergiska sjukdomar såsom allergisk astma, födoämnesallergi och pollenallergi. En ökad förekomst av sjukdomar inom det autistiska spektrumet har påvisats i två retrospektiva studier (14, 15). I en singel-centerstudie av en vuxen population med EoE-patienter beskrivs prevalensen av ökad förekomst av både ångest och depression (16). Det är i linje med en ny svensk populationsbaserad kohort studie som visar att patienter med EoE har en ökad risk att utveckla psykiatrisk sjukdom över tid jämfört både med släktingar och generellt i befolkningen (17). Speciellt uttalad var risken för patienter som diagnostiserats med EoE som barn. Avseende mortalitet har inte någon ökad dödlighet hos patienter med EoE kunnat påvisats jämfört med släktingar och generellt i befolkningen (18).

Diagnostik och utredning

Diagnosen baseras enligt aktuella internationella konsensusriktlinjer på (a) symtom relaterade till esofageal dysfunktion och (b) histopatologiskt påvisande av ≥ 15 eosinofiler/synfält (high power field-hpf) i minst en av biopsierna tagna från esofagusslemhinnan när (c) andra alternativa förklaringar till eosinofilin anses uteslutna (19). Samtliga diagnoskriterier (a+b+c) skall var uppfyllda för diagnosen EoE.

- a) De vanligaste symtomen vid eosinofil esofagit hos vuxna är sväljningssvårigheter, känsla av att maten har svårt att passera genom matstrupen och/eller återkommande problem med akut totalt stopp då fast föda fastnar i matstrupen. Mindre vanliga symtom vid EoE är smärta bakom bröstbenet, epigastralgie, kräkningar och regurgitationer. Sväljningssvårigheter vid intag av flytande föda är ovanligt. Sura uppstötningar kan förekomma särskilt om patienten har både EoE och GERD.
- b) Hos en frisk individ ses vanligen inga eosinofiler alls i esofagusslemhinnan och vid gastroesofageal refluxsjukdom är antalet ofta lätt förhöjt (vanligen < 5 eosinofiler/synfält) oftast distalt beläget. Histopatologiskt ses vid EoE förhöjt antal eosinofiler också i de proximala biopsierna från esofagus. Däremot inte i andra biopsier från gastrointestinaltrakten. I tidigare konsensusriktlinjer var kravet för diagnosen även att eosinofilin kvarstod efter högdosbehandling med protonpumpshämmare (PPI). De fall där den eosinofila inflammationen försvann efter PPI-behandling ansågs utgöra en särskild entitet skild från EoE och kallades för ”PPI-svarande esofageal *eosinofili*”. Senare studier tyder dock på att båda grupperna har en likartad geno- och fenotyp och att båda bör betraktas som EoE (20).
- c) Sjukdomar som kan vara associerade med ökad förekomst av eosinofiler i esofagusslemhinna inkluderar också GERD, celiaki, Crohn’s sjukdom, infektioner, akalasi, vaskulit, hypereosinofilt syndrom, bindvävnadssjukdomar, läkemedelsorsakade förändringar (både lokala och systemiska), GVHD (graft-versus-host disease), pemfigoid vegetans m. fl, vilka ska ha uteslutits vid EoE.

Diagnostik av EoE kräver alltid gastroskopi och biopsitagning från esofagus.

Endoskopi

Om kliniskt möjligt, bör första diagnostiska gastroskopi göras utan pågående PPI-behandling. Vid kontrollskopier skall man alltid dokumentera huruvida patienten har någon pågående behandling riktad mot EoE, hur länge denna behandling pågått och huruvida patienten upplevt symtomatisk förbättring.

Makroskopiska fynd

- Notera förekomst av för EoE typiska inflammatoriska förändringar (ödem/minskad kärlteckning, vita exudat, longitudinella fåror, skör slemhinna/crêpe papper-fenomen) och eventuella fibrotiska förändringar (koncentriska ringar, strikturer, narrow caliber esofagus). Använd "EoE Endoscopic Reference Score" (EREFS) som stöd i bedömningen (21). Se [Figur 1](#). Användning av digital kromoendoskopi (NBI) kan vara till hjälp för bättre visualisering av endoskopiska fynd (22). Se [Figur 2](#). Bilddokumentering av fynden är viktig.
- Observera att det inte finns några patognoma endoskopiska fynd vid EoE eftersom liknande endoskopiska avvikelser beskrivits även vid andra sjukdomar i matstrupen såsom t.ex. refluxsjukdom, lymfocytär esofagit och *Candida albicans* esofagit. Dessutom saknas endoskopiska fynd i esofagus i ca 10–25 % av EoE fallen (23, 24). Den allmänna rekommendationen är därför att alltid ta multipla biopsier vid utredning av dysfagi oavsett endoskopisk bild.

Biopsitagning

- Totalt bör sammanlagt minst 6 biopsier från 3 olika nivåer tas (vanligen från distala esofagus ca. 2 cm ovan cardia, mellersta och proximala esofagus). Detta för att öka diagnostisk träffsäkerhet eftersom de inflammatoriska förändringarna ofta är fläckvisa (25).
- Biopsitagning ska riktas till områden med patologiskt utseende (framför allt vita exudat och longitudinella fåror som är typiskt för eosinofilrika förändringar). Användning av NBI för riktade biopsier rekommenderas.

Histologi

Histologiskt kännetecknas EoE av eosinofildominerande inflammation i esofagusepitelet som anges i antal per hpf (mikroskopiskt *high power field*, förstoring x400, motsvarande 0.24 mm²). Ingen studie har påvisat en "exakt" tröskel för antalet eosinofiler som fastställer EoE diagnosen men det föreligger en konsensus om att ≥ 15 eosinofiler i minst ett mikroskopiskt fält i minst en biopsi (motsvarar >60 eosinofiler/mm²) tagen i mellersta eller proximala esofagus. Antal eosinofiler per hpf efterfrågas specifikt på PAD-remissen.

I litteraturen anges även andra karakteristiska fynd (t.ex. eosinofila mikroabscesser, superficiell distribution av eosinofiler, dyskeratos av ytepitelet och degranulering). Se [Figur 3](#). Den slutgiltiga diagnosen EoE skall dock enbart ställas om den kliniska uppgiften

av esofageala symptom så som sväljningssvårigheter föreligger (var god se under ”Diagnostik och utredning”). Andra histopatologiska fynd som basal zon-hyperplasi, högtstående papiller och dilaterade intracellulära utrymmen ses ofta men är tämligen ospecifika. Det finns ett nyligen publicerat förslag på en omfattande histopatologisk bedömningsmall inklusive gradering och stadiumindelning av dessa parametrar (26), men den är inte vedertagen och i dagsläget baseras den histologiska diagnostiken och utvärderingen av behandlingssvaret vid EoE enbart på antalet eosinofiler i esofagusslemhinnan (s.k. ”peak eosinophil count”). Eftersom EoE kan anses vara en IgG4-relaterad sjukdom kan en immunfärgning mot IgG4-positiva plasmaceller vara av differentialdiagnostisk hjälp (såvitt delar av lamina propria med fibros är representerade i biopsin).

Provtagning/utredning

Det finns inga särskilda biomarkörer i blod som är diagnostiska för EoE. Ett ökat antal eosinofila granulocyter i blodet kan förekomma men är inte specifikt för EoE. Idag finns det inga tillgängliga allergitesterna som specifikt kan visa vilka födoämnen som orsakar inflammationen i esofagus. Eliminationskost med histologisk utvärdering är sålunda den enda effektiva utredningen.

Hos vissa EoE-patienter kan allergiutredning vara indicerad avseende födoämnes- och/eller luftburna allergier. Den basala allergiutredning som kan övervägas hos en EoE-patient är: blodprov för analys av IgE-antikroppar mot de vanligaste inhalationsallergener (Phadiatop) och födoämnesallergen (Fx5) med önskan om analys av enskilda allergener om panelerna är positiv. I övrigt för provtagning riktas mot allergener där det finns en anamnestisk misstanke. Vid EoE finns ofta också en astmakomorbiditet varför spirometri med reversibilitetstestning och mätning av utandad kväveoxid (FeNO) också kan ingå i utredningen hos patienter med anamnes på andningsbesvär.

Hos patienter med refluxsymtom kan 24-h pH-mätning/impedansmätning övervägas för att undersöka om patienten har två diagnoser (EoE och GERD). Manometri eller hypofarynx/esofagus-röntgen ger ingen ytterligare vägledning för EoE-diagnos och rekommenderas därför inte.

Behandling

Behandling kan delas in i introduktions- och underhållsbehandling. Mål vid introduktionsbehandling är att minska kliniska symtom och uppnå histologisk remission (5). Långsiktiga mål vid underhållsterapi hos EoE patienter är att förebygga fibrosutveckling, minska behov av endoskopisk dilatation och bibehålla symtomfrihet. Oberoende av vilket terapialternativ man väljer bör effekten utvärderas kliniskt, endoskopiskt och histologiskt (gastroskopi med biopsi) för att försäkra erhållen remission. EoE bedöms vara kontrollerat när den eosinofila infiltrationen minskat till <15 eos/HPF; djup histologisk remission uppnås vid ≤ 5 eos/HPF (27).

Terapeutiska alternativ vid EoE inkluderar:

- 1) läkemedelsbehandling
 - a) lokalt verkande kortikosteroider
 - b) protonpumpshämmare (PPI)
- 2) dietbehandling och
- 3) dilatation.

EoE diagnosen ska vara histopatologiskt verifierad och säkerställd innan behandlingsstart. Behandlingsstrategin bör väljas beroende på symtomsvårighetsgrad, endoskopisk bild (inflammatorisk vs fibrotisk) och patientens önskemål. Se behandlingsalgoritm adapterad efter Lucendo et al 2017 ([Figur 4](#)) (5). När inflammatorisk EoE bild dominerar och patienten har lättare symtom är PPI behandling lämpligt att börja med. Vid fibrotisk bild såsom trachealisering eller befintlig stenoser bör lokala kortikosteroider prioriteras då det har visat sig kunna minska den eosinofila infiltrationen, sänka nivåer av proinflammatoriska cytokiner, förbättra den epiteliala barriären (28) och förhindra fibrosutveckling (29). Om patienten har svår dysfagi och komplikation i form av stenos/striktur föreligger kan kombinationsterapi övervägas (farmakologisk behandling och dilatation). Patienten bör, om möjligt, behandlas med lokala kortikosteroider både före och efter att dilatation genomförs. Det finns ännu inga svenska validerade instrument för symptommätning hos EoE-patienter varför vi rekommenderar att klinisk utvärdering sker med hjälp av dysfagi frågeformulär (t.ex. Dellon 2013). Klinisk remission, symtomlindring, kan även subjektivt mätas via patientens anamnes, om denne uppger förbättring avseende dysfagi eller andra besvär relaterade till EoE.

Obehandlad EoE samt avbrott av antiinflammatorisk terapi leder till utveckling av komplikationer såsom esofagusstrikturer och stenos (31). Studier visar att avslut av remissionsinducerat behandling med lokala kortikosteroider leder till kliniskt och

histologiskt återfall i mer än 80% inom ca 6 till 12 månader (30, 31). Trots detta finns ännu inga tydliga riktlinjer avseende underhållsbehandling.

Läkemedelsbehandling

Lokalt verkande kortikosteroider

Behandling med nedsvalda lokala kortikosteroider bör väljas vid histopatologiskt verifierad EoE där endoskopiska tecken till remodelering/fibrosutveckling tex. trachealisering eller strikturer föreligger. Se [Tabell 1](#) för rekommenderade kortikosteroid preparat och deras dos förslag. Induktionsbehandling med nedsvalda lokala kortikosteroider skall pågå 8-12 veckor, och bör därefter följas upp med klinisk kontroll samt gastroskopi med biopsier.

Budesonid munsönderfallande tablett 1 mg är hittills det enda godkända läkemedlet för behandling av EoE, till följd av sin lokala steroideffekt på esofaguslemhinnan T.

Budesonid visat sig ha en mycket god både klinisk och histologisk effekt vid EoE. I en placebokontrollerad studie från 2018, som ligger till grund för godkännandet i Sverige och internationellt, har man kunnat påvisa en utläkning i 56 % efter 6 veckors behandling och 95% efter 12 veckors behandling, ingen systempåverkan har påvisats (32). **Budesonid** kan användas även i suspensions form som ”out off label” behandling. Dosering se [Tabell 1](#).

Flutikason i aerosolform (inhalator - multi dose inhaler - Flutide Evohaler) används också som ”out off label” behandling. Rekommenderat dos: 125 µg/dos, 3–6 doser 2 ggr/dag (880 - 1760 µg/dygn, (dosintervallet är baserat på den beredning som användes i den bakomliggande studien, referens nr 24)) under 3 månader. Behandlingseffekt vid användning av både budesonid i suspensions form och flutikason i aerosolform är remission hos 60 - 70% av behandlade patienter efter 6 – 12 veckors behandling (24). Även **Flutikason** och **Mometason** i nässprayform kan användas som ”out off label” behandling vid EoE, för dosering se [Tabell 1](#).

Tabell 1. Rekommenderade kortikosteroider och dos förslag

Läkemedel	Introduktionsbehandling	Underhållsbehandling
T. Budesonid	1 mg två gånger om dagen	1 mg om dagen
Budesonid*	2 – 4 mg om dagen [#]	2 mg om dagen
Flutikason**	880 – 1760 µg om dagen [#]	440 – 880 µg om dagen [#]
Mometason***	800 µg om dagen [#]	400 µg om dagen [#]

* Budesonid suspension 0,5 mg/ml blandning med Duocal

Dosen delas till två gånger om dagen

** Flutikason aerosol 125 µg/dos, nedsvald, Flutikason nässpray 50 µg/dos, nedsvald

*** Mometason nässpray 50 µg/dos, nedsvald

Strikta riktlinjer om hur länge behandling med lokala kortikosteroider skall pågå finns inte. Vissa experter rekommenderar att avsluta behandlingen efter 3 månader och återinsätta vid klinisk försämring men vetenskapligt stöd för denna rekommendation saknas. Större del av EoE patienter behöver dock kontinuerlig kortikosteroidterapi för att behålla symtomfrihet. Det är känt att behandlingseffekten oftast avtar successivt efter avslutad kortikosteroidbehandling och bibehållen remissionstid är mycket individuell. I dessa fall ska man sträva efter minsta möjliga dos som bibehåller symptomfrihet. Någon indikation för långtidsbehandling med T. Budesonid finns ännu ej, men data i ett nyligen publicerat artikel har visat att 0,5 mg/d under 48 veckor ger kvarvarande remission i ca 80% jmf med placebo ca 5% utan påverkan av morgonkortisol värden (33). En tre månaders uppföljningsstudie vid behandling med flutikason har visat att 73 – 93% av patienter bibehåller remission efter dosreduktion från 1760 µg/d till 880 µg/d (34).

Flera studier har visat att rätt läkemedelsintagningsteknik är viktigt för att uppnå maximal läkemedelseffekt. I samtliga kortisonpreparat är det den lokala antiinflammatoriska effekten man vill uppnå, det är därför viktigt att informera patienten om att undvika att äta eller dricka efter intag av läkemedlet, detta för att få en så lång kontaktid med esofagusslemhinnan som möjligt. Patienterna bör rekommenderas att inte äta eller dricka inom 30 minuter från administration, ju längre tid desto bättre. Informera om att kvälldosen (som tas lämpligen strax före sänggående, efter munhygien) är den som ger längst/bäst effekt då sväljningsfrekvensen är lägre nattetid.

De vanligaste komplikation vid behandling med samtliga lokalt verkande kortikosteroider är oral *Candida albicans* infektion och *Candida*esofagit (ca 5 - 26 %)(24). I de flesta fall är svampinfektion asymtomatisk och diagnostiseras vid endoskopisk kontroll. Vid positivt

fynd av Candidainfektion bör behandling med antimykotika förskrivas (t.ex. Nystatin, 1 ml x4 i 2 veckor). Enstaka fall av Herpesesofagit finns beskrivna. Systemiska komplikationer förekommer ytterst sällan.

Vid refraktär EoE hos patienter med svåra kliniska symptom kan systemisk behandling med kortikosteroider övervägas (T. Prednisolon 0,5 - 1 mg/kg) (24) men rekommenderas inte rutinmässigt (35). Det finns enstaka fall där man har uppnått remission av refraktär/kortisonberoende EoE vid användning av azathioprin men inte heller denna behandling rekommenderas rutinmässigt (36).

Protonpumpshämmare

PPI har en välkänd syrahämmande effekt och har nyligen även visat sig ha en antiinflammatorisk verkningsmekanism. Genom att PPI blockerar IL-13, IL-4 stimulerat eotaxin-3 mRNA expression och proteinsekretion, minskas den eosinofila infiltrationen och Th2 cytokin inducerade inflammationen (37). PPI stabiliserar mukosala permeabilitetsdefekter i esofagus-slemhinnan, förbättrar den epiteliala barriärfunktionen och minskar på så vis inflammationsutvecklingen (38). PPI minskar inflammation i esofagus men har ingen direkt effekt mot fibrosutveckling (39) varför denna ”out off label” behandling rekommenderas vid okomplicerad EoE (utan tecken till remodulering/fibrosutveckling, t ex trachealisering eller stenosis). Rekommenderat PPI dos som introduktionsbehandling: T.Omeprazol 20 mg två gånger om dagen i 8 till 12 veckor (Se [Tabell 2](#) för andra PPI preparat och dess dos rekommendationer). För utvärdering av insatt behandling bör därefter klinisk kontroll och gastroskopi med biopsier. Under 2016 publicerades en metaanalys av 33 olika studier som har visat att vid behandling av EoE patienter med PPI uppnår ca 50% histologisk remission (<15 eos/HPF) och symtomatisk förbättring uppnås hos ca 60% av patienterna (40). Endast 30 - 36% av EoE patienter uppnår djup histologisk remission (<5 eos/HPF) (41). Metaanalysen har inte visat någon skillnad mellan olika PPI-preparat men högre effekt observerades vid dosuppdelning (två tillfällen istället för en gång om dagen) (42). Några tydliga rekommendationer avseende underhållsbehandling med PPI finns inte men det anses vara rimligt att fortsätta tills vidare med minsta möjliga PPI dos som ger symptomfrihet och bibehåller histologisk remission (43). Det finns flera studier som visar att 75 - 80 % av EoE patienter bibehåller remission under ett års tid vid fortsatt PPI behandling i minsta möjliga dos (43, 44). Dosreduktion bedömts vara vanligaste orsak till återfall. Uppföljningsstudier (där uppföljningstid överstiger ett år) och även placebokontrollerade studier avseende PPI behandling saknas.

Tabell 2. Rekommenderade PPI och dos förslag

Läkemedel	Introduktionsbehandling	Underhållsbehandling
T. Omeprazol / T. Esomeprazol	20 mg 2ggr/d	20 mg/d
T. Lansoprazol*	30 mg 2ggr/d	30 mg/d
T. Pantoprazol	40 mg 2ggr(d	40 mg/d

* vid befintlig stenosis rekommenderas munsönderfallande tabletter

Andra läkemedel och biologisk behandling

Antihistaminer, leukotrienreceptorantagonister (montelukast), mastcell stabiliserare (kromoglicinsyra), TNF- α inhibitor (infliximab), anti IgE receptors inhibitor (omalizumab), anti IL-5 inhibitorer (mepolizumab, reslizumab) har i olika studier provats som behandling vid EoE och har inte visat någon bra effekt varken på symptom eller på eosinofil infiltration i esofaguslemhinnan och rekommenderas därför inte (35). Det bör i sammanhanget nämnas att det pågår ett flertal kliniska studier dels med fokus på nya beredningsformer av steroider dels med nya biologiska läkemedel där ibland anti-IL-4/IL-13, vilket inger förhoppning om ytterligare behandlingsalternativ för framtiden.

Kostbehandling vid eosinofil esofagit

Kostbehandling kan användas som induktionsterapi vid EoE både på vuxna och barn (45). Det finns tre olika former av kostbehandling som är beskrivna och i olika utsträckning används vid eosinofil esofagit: eliminationskost, eliminationskost baserad på allergitester och elementarkost (45).

Som tidigare nämnts finns det inga allergitester som är helt pålitliga vid EoE varför eliminationskost baserad på allergitester inte rekommenderas. Detta kan förklaras av att EoE är associerad till IgG och primärt inte är IgE-medierad. Därav är det osannolikt utifrån dagens teknik att IgE-tester via pricktest eller serum skulle tillföra meningsfull data i framtagandet av en effektiv eliminationskost (46, 47).

Elementarkost (behandling med aminobaserade kosttillskott) har visats vara effektiv hos vuxna men däremot är följsamhet svårt att uppnå (48). Denna kost kan övervägas vid kontraindikationer eller utebliven remission av övriga induktionsterapier (49). Utifrån dagens evidens och klinisk praxis rekommenderas vid val av kostbehandling därför eliminationskost i första hand (50).

Eliminationskost

Vid eliminationskost elimineras 2, 4 eller 6 födoämnen under 6–8 veckors tid följt av klinisk, endoskopisk och histologisk utvärdering. De födoämnen som elimineras är de som empiriskt rapporterats som de vanligaste födoämnesallergenerna; mjölk, vete/gluten, ägg, soja, nötter, fisk och skaldjur (5, 51). Valet av antal födoämnen baseras på patientens motivation, acceptans och praktiska möjligheter. Om patienten tidigare stått på läkemedelsbehandling rekommenderas minst 6 – 8 veckor wash-out period innan man påbörjar eliminationskost för att kunna särskilja behandlingseffekt.

Det finns olika metoder avseende eliminationen. Dels kan man starta med att eliminera två födoämnen (mjölk, gluten) och successivt utöka eliminationen vid utebliven remission, s.k. upptrappningsmetod. Proteiner från vete, råg och korn kallas i praktiken för gluten (52). Vid utebliven remission utökas eliminationen till fyra (mjölk, gluten, ägg, soja) och sedan, vid behov, samtliga sex födoämnesallergener (tillägg av nötter och fisk och skaldjur). Dels kan samtliga sex födoämnesallergener elimineras samtidigt (mjölk, gluten, ägg, soja, nötter, fisk och skaldjur) och sedan successivt återinsättas i tur och ordning, s.k. nedtrappningsmetod (47, 53, 54). Utifrån dagens vetenskapliga underlag rekommenderas i första hand upptrappningsmetoden då det kan effektivisera diagnosticeringsprocessen samt minska eliminationstid och antalet endoskopier samt därmed totala kostnaden (55).

Six-food, Four food och Two food elimination diet

Historiskt sett har *six-food elimination diet* (SFED) varit den mest populära och mest använda behandlingsstrategin och har i studier visat på 52–74 % histologisk remission hos vuxna (5, 56-58). Detta är dock en restriktiv och kostsam kost som kräver upprepade gastrokopier och en starkt motiverad patient. På senare år har mindre restriktiva metoder som *four-food elimination diet* (FFED) och *two-food elimination diet* (TFED) visat på lovande resultat med uppnådd remission i 60 % respektive 40 % av fallen (47) och rekommenderas numera som förstahandsval. I de studier som visat på effekt har man vid TFED eliminerat de två vanligaste födoämnesallergenerna; mjölk och vete/gluten och i FFED även ägg och soja/baljväxter (53-55, 59, 60).

Omdiskuterade olösta frågor

Det finns flera frågor avseende eliminationskost vid EoE som fortfarande är olösta och under diskussion. Bland annat varierar studieunderlaget avseende elimination av vete eller gluten, soja eller baljväxter, komjölk eller animalisk mjölk. Med tanke på att man numera rekommenderar upptrappningsmetoden med elimination av färre födoämnen föreslås att

man eliminerar gluten, baljväxter och animalisk mjölk för att förebygga eventuella korsreaktioner (61).

Utvärdering och återintroduktion

Om patienten uppnår symtomatisk och histologisk remission kan en återinsättningsprocess påbörjas med en födoämnesgrupp i taget med efterföljande gastroskopi med biopsier efter varje återintroducerat födoämne. Däremot om inflammationen kvarstår endoskopiskt och histologiskt med utebliven klinisk förbättring avslutas eliminationskosten och diskussion avseende andra behandlingsalternativ rekommenderas.

Det saknas ännu standardiserade protokoll gällande återintroduktionsprocessen angående provokationstid, upptrappningsprocess, dosering m.m. På basen av otillräcklig evidens och lämplighet i klinisk praxis rekommenderas provokation av ett födoämne i taget i valfri mängd utan specifika upptrappningssteg under 6-8 veckor innan utvärdering med gastroskopi med biopsier (62). Vid kvarstående remission histologiskt, endoskopiskt och oförändrad klinisk situation rekommenderas fortsatt återinsättning av efterföljande födoämnen i tur och ordning med kontrollgastroskopi mellan varje steg. Turordning på födoämnen bör dels följa vetenskapen om de empiriskt mest förekommande födoämnesallergenerna och dels patientens önskemål och preferenser (53). Vid histologisk och klinisk försämring (återkomst av dysfagi och andra kända symtom vid EoE) bedöms födoämnen vara inflammationsorsakande och utesluts åter ur kosten tills vidare. Vid fortsatt återintroduktionsprocess av andra födoämnen därefter behövs cirka 6-8 veckors uppehåll (wash-out) med gastroskopi med biopsier emellan för att verifiera remission innan nästa födoämne kan introduceras.

Dietist

Patient bör remitteras till dietist med erfarenhet av EoE och/eller födoämnesallergier i samtliga fall av EoE där eliminationskost ordinerar. Det krävs specifika livsmedelskunskaper för att kunna säkra följsamhet, adekvat näringsintag och för att kunna upptäcka omedveten födoämnesexponering (49).

Endoskopisk behandling - dilatation

Dilatation har varit en vanligt förekommande behandling för EoE, och i en tillbakablick kanske inte minst som behandling vid oförklariga strikturer där man inte vetat att EoE varit bakomliggande orsak. Dilatation bör undvikas som första behandlingsalternativ, vid fibros och strikturering bör man behandla patienten med lokalt verkande kortisonpreparat i minst 12 veckor innan dilatation övervägs (63). Om dilatation genomförs bör steroidbehandling fortgå lika länge efteråt för att om möjligt undvika ny fibrotisering.

Dilatation påverkar inte inflammationen och måste oftast upprepas om man vill bibehålla den kliniska effekten. Det föreligger 0,3-0,4 % risk för perforation vid dilatation (64, 65) men risken är inte större än hos patienter med stenoser av annan genes (66, 67). En nyligen publicerad metaanalys (63) identifierade fyra faktorer associerade med esofagus perforation vid gastroskopi hos patienter med EoE:

- a) Förekomst av aktiv inflammation
- b) Långvarig dysfagi med upprepande episoder där matstrupen blockerats av födoämne
- c) Användning av push-in teknik för att trycka ner matbiten till magsäcken
- d) Endoskopisk dilatation hos patienter som inte uppnått histologisk remission

Vid uppkomst av perforation hos dessa patienter rekommenderades konservativ behandling.

Komplikationer vid behandling med immunoterapi hos patienter med EoE

Sublingual, subkutan och oral immunoterapi används som behandlingsalternativ vid t.ex. pollen-, insekts- eller födoämnesallergier. Det finns flertal fall beskrivna där EoE diagnostiseras under pågående sublingual immunoterapi (SLIT) och subkutan immunoterapi (SCIT) (68, 69). En systematisk review med meta-analys har visat att 2,7% av patienter med IgE medierade födoämnesallergier som genomgår behandling med oral immunoterapi (OIT) utvecklar EoE (70). Enligt Europeiska Guidelines avseende allergen immunoterapi är OIT, SCIT och SLIT kontraindicerade hos patienter med EoE då risk ökar för EoE komplikationer och för att sjukdomsförloppet kan försämrats (71).

Uppföljning

Internationellt finns ännu inga evidensbaserade rekommendationer för hur EoE patienter ska följas upp. Intensitet av EoE har stor variation och uppföljningen bör därför individualiseras. Arbetsgruppens rekommendation är att patienter med EoE efter 2-3 månaders behandling följs upp och behandlingseffekten utvärderas såväl anamnestiskt som med en ny gastroskopi med biopsier. Patienten bör informeras om att sjukdomen är kronisk och även om remission uppnås finns ännu ingen botande behandling och det är viktigt att informera om vart patienten ska vända sig när symtomen återkommer. Vid uppnådd klinisk och histologisk remission bör man i samråd med patienten välja den underhållningsbehandling som passar bäst.

I de fallen där man hittat en fungerande underhållsbehandling så bör patienten följas polikliniskt minst 1 gång/år för att kontrollera eventuella återkommande symtom trots pågående behandling och compliance. Vid symtomrecidiv trots följsamhet till ordinerad behandling är kontrollgastroskopi indicerad. Under fungerande underhållsbehandling rekommenderas kontrollgastroskopi var 3-5:e år för att kontrollera histologisk remission och förebygga fibrostenotiska långtidskomplikationer. Hos patienter med svår sjukdomsbild behöver endoskopiuppföljningen individualiseras och kann behöva utföras oftare.

Det är i dagsläget också oklart hur länge underhållsbehandlingen bör pågå eftersom vi har begränsad kunskap avseende sjukdomens naturalförloppet. Beslutet om eventuell utsättningsförsök av behandlingen tas i samråd med patienten och kan förslagsvis övervägas efter 3-5 år förutsatt att patient är i histologisk remission. Utsättning av behandling ska sedan utvärderas med uppföljande endoskopi förslagsvis senast efter 1 år beroende på det kliniska förloppet.

Vad det gäller patienter som har bristande motivation till någon behandling alls eller har dålig compliance till ordinerad behandling behöver både den kliniska och endoskopiska uppföljningen individualiseras.

Patienter med EoE där inflammationen i esofagusslemhinnan inte svarar på varken traditionell farmakologisk terapi eller kostbehandling utgör specialfall. I dagsläget finns det inga allmänna rekommendationer hur dessa patienter ska behandlas utan dessa sällsynta fall bör diskuteras med sakkunnig gastroenterolog på regionklinik.

JävsderklARATION

Marie Carlson: Inget att deklarerera.

Aldona Dlugosz: Inget att deklarerera.

Sara Andersson: Deltagit som föreläsare om antiinflammatorisk kost för MEDA.

Christer Janson: Deltagit i föreläsningar och Advisory board avseende astma och KOL för ALK, AstraZeneaca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Novarits, Teva, Mylan och Thermo Fisher.

Timo Käppi: Inget att deklarerera.

Helen Larsson: Deltagit vid ett Advisory Boardmöte för EosCap.

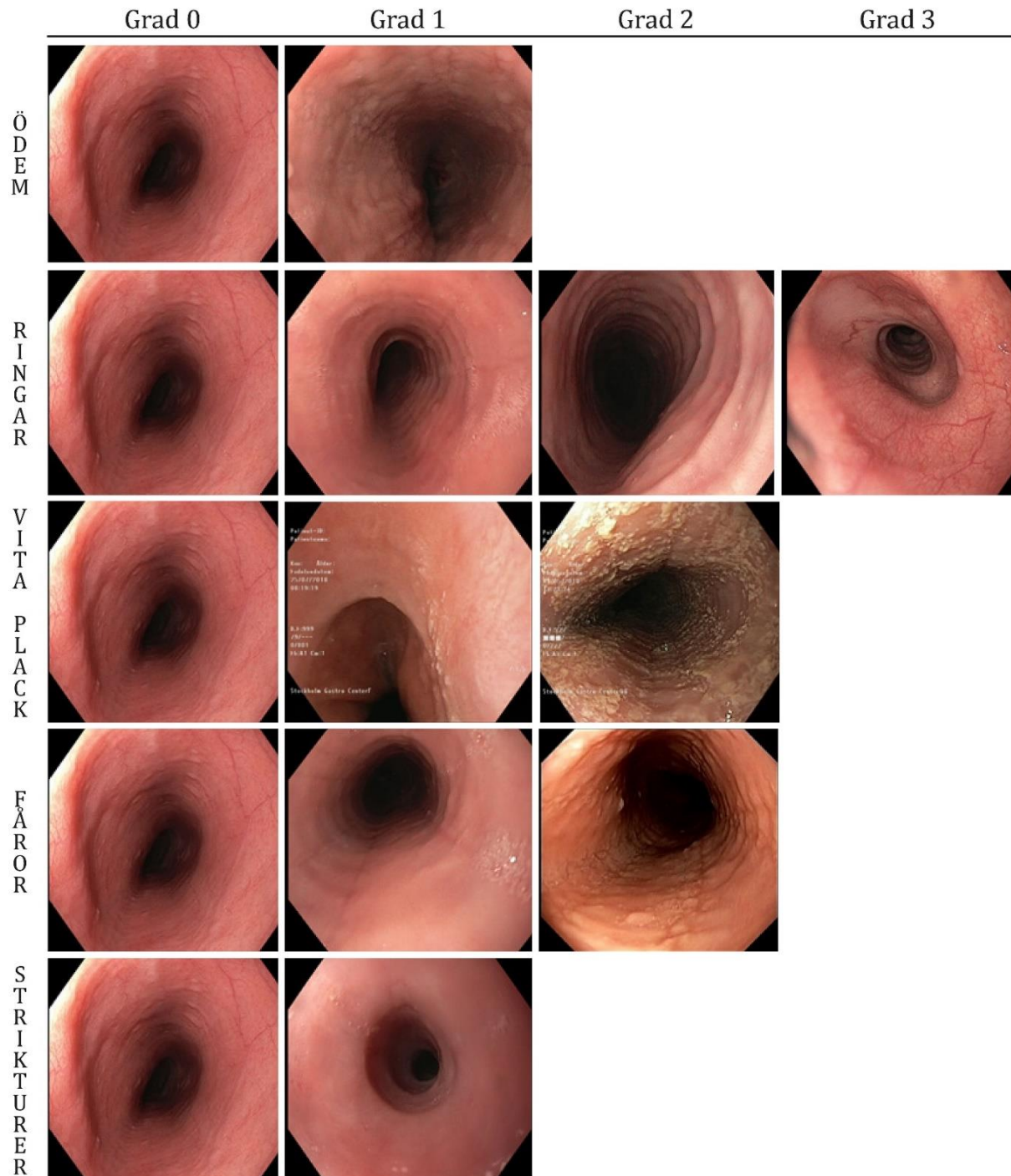
Helena Thulin: Inget att deklarerera.

Kotryna Truskaite: Inget att deklarerera.

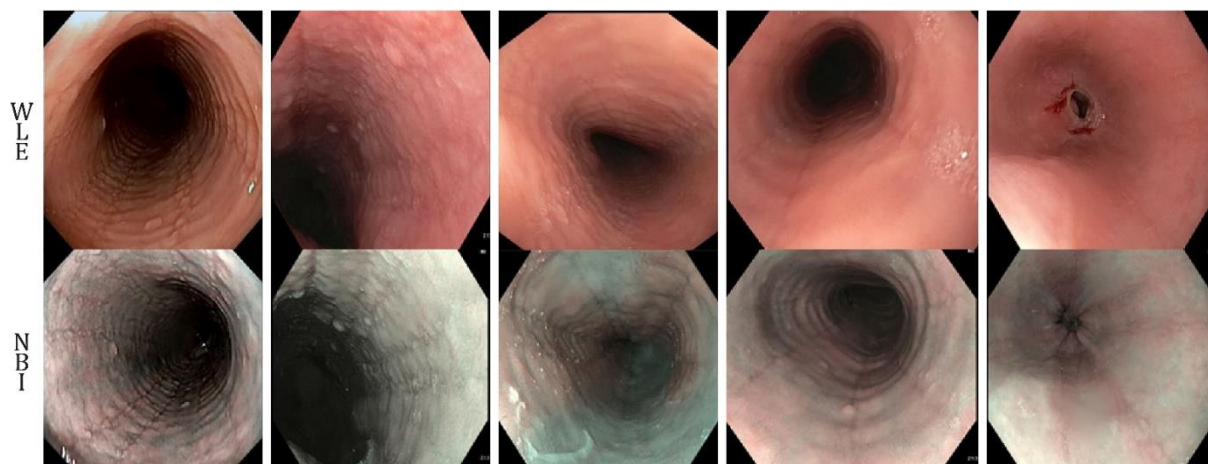
Alkwin Wanders: Inget att deklarerera.

Figurer

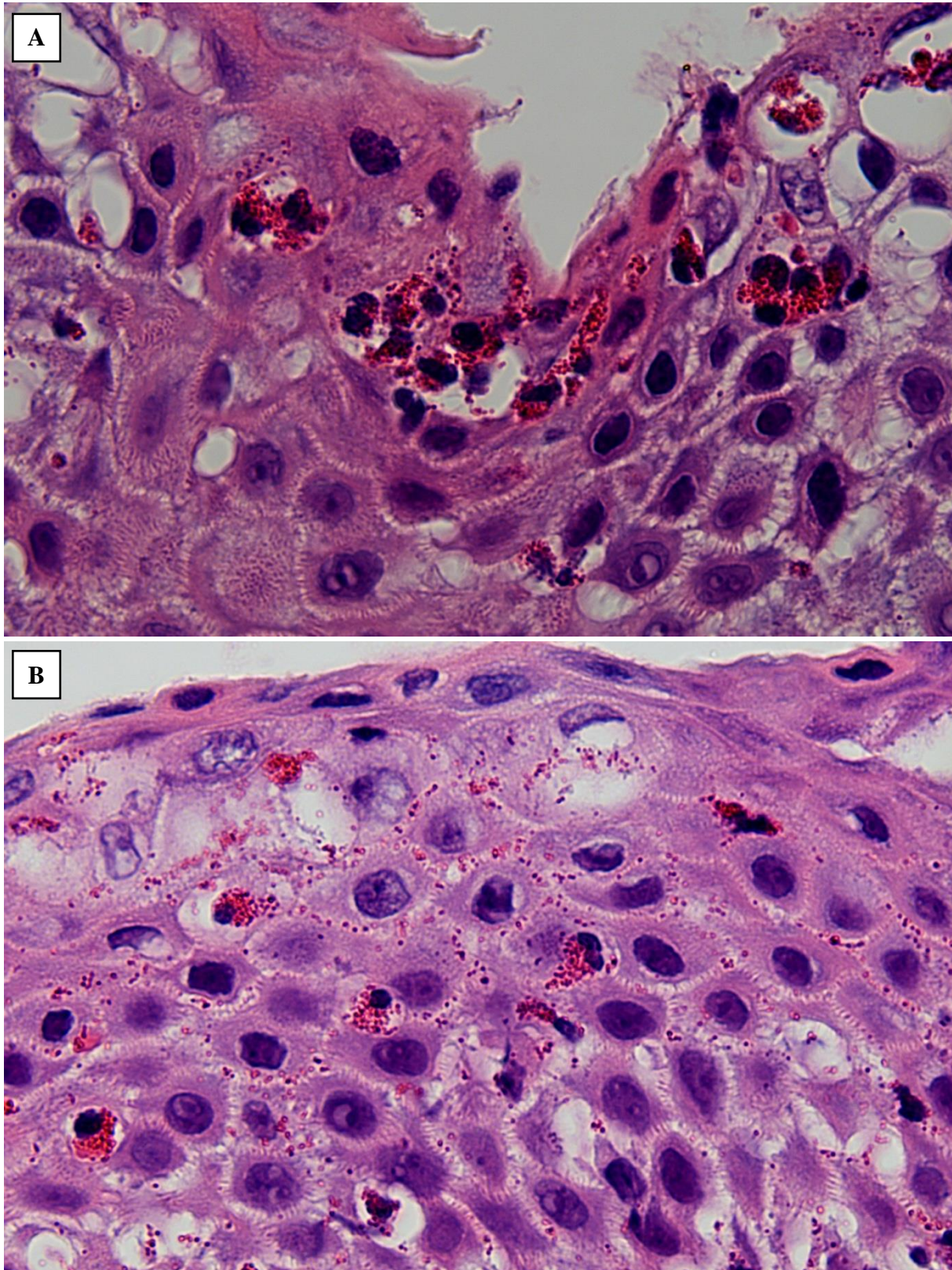
Figur 1. EoE Endoscopic Reference Score” (EREFS) Ödem (Edema) Grad 0 tydlig vaskularisering, Grad 1 ingen synlig vaskularisering; Ringar (Rings) Grad 0 inga, Grad 1 diskret ringbildning, Grad 2 tydliga ringar Grad 3 rigida ringar, kan ej passeras; Vita plack (Exudates) Grad 0 inga, Grad 1 milda -omfattar mindre än 10% av ytan, Grad 2 svåra -mer än 10 % av ytan; Längsgående fåror (Furrows) Grad 0 inga, Grad 1 diskreta, Grad 2 djupa; Striktur (Stenos) Grad 0 frånvarande, Grad 1 närvarande (Endoskopiska bilder tagna av Aldona Dlugosz)



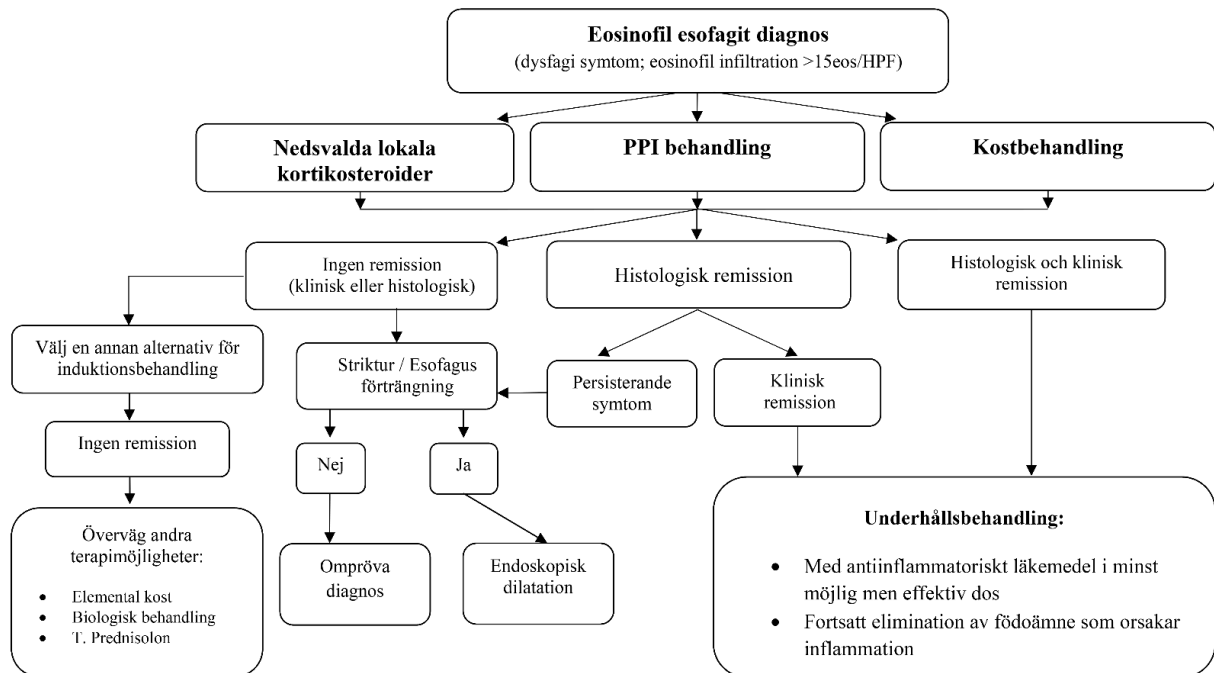
Figur 2. Användning av NBI för bättre visualisering av endoskopiska fynd vid EoE.
(Endoskopiska bilder tagna av Aldona Dlugosz)



Figur 3. Histologiska bilder av eosinofil esofagit. A. Superficiell eosinofil mikroabscess med en ansamling av minst 4 eosinofila granulocyter. Keratinocyter ovanpå med reaktiv atypi och dyskeratos. Epitelet med tydlig intercellulär ödem med synliga desmosomer (HE, förstoring x600) B. Skivepitel med moderat ödem och flera eosinofiler med en tydlig degranulering av dem eosinofila granula inom de intercellulär utrymmen (HE, förstoring x600; bilder Alkwin Wanders).



Figur 4. Behandlingsalgoritm (Lucendo et al, 2017) (5)



Figur 5. Kostbehandling

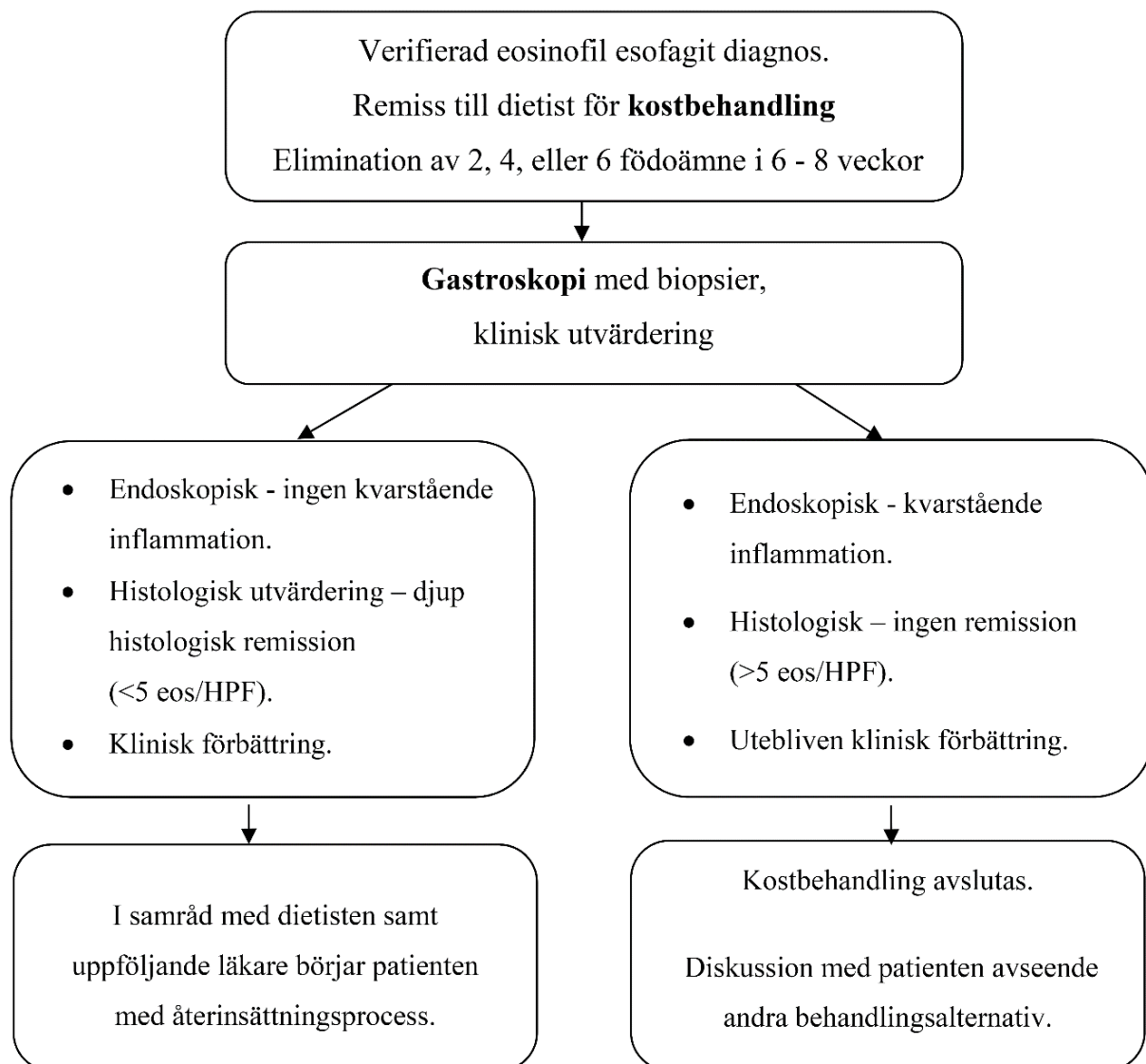
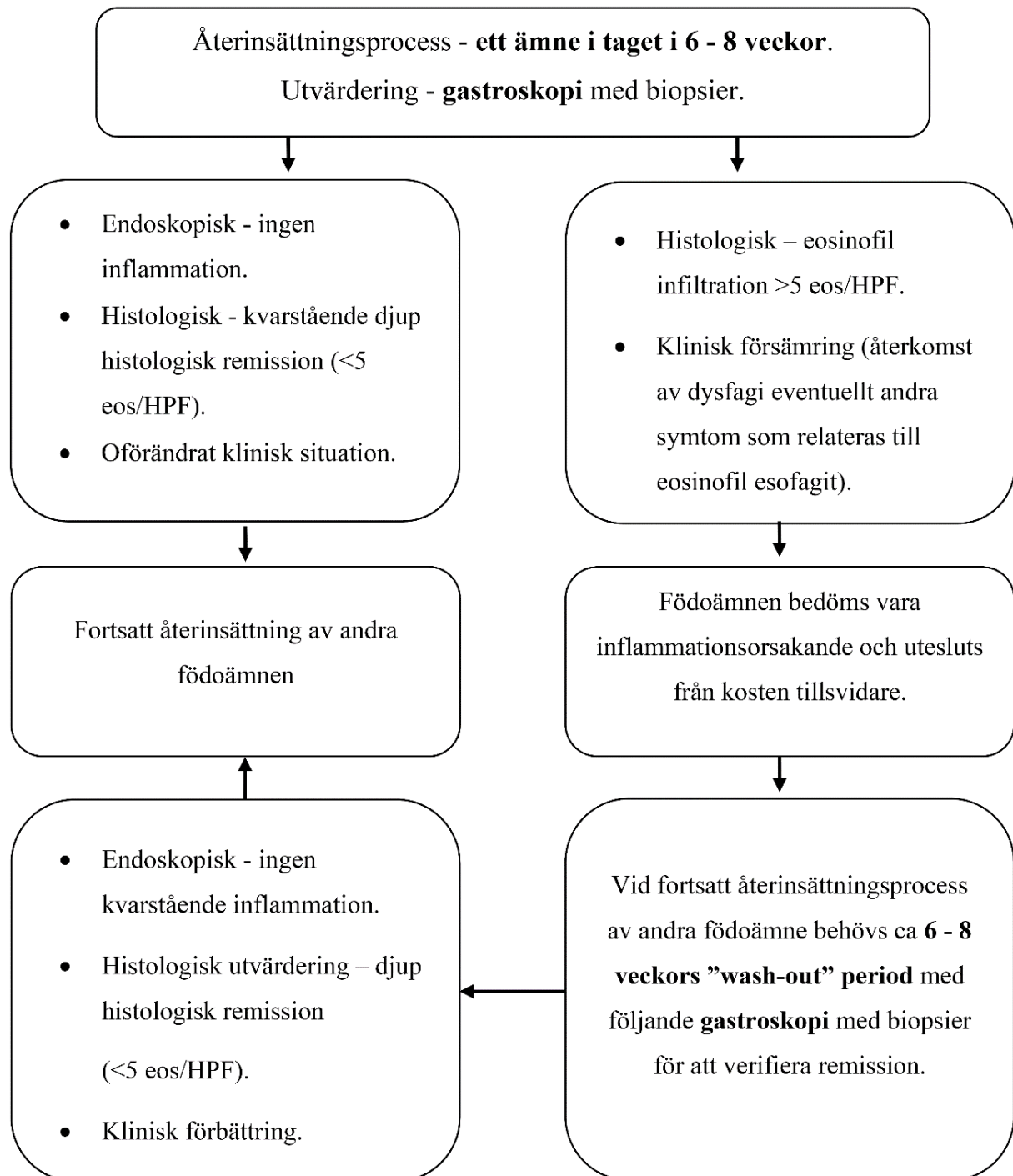


Figure 6. Utvärdering av återinsättningen av födoämnen vid kostbehandling



Referenser

1. Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TR, Jones JB. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci.* 1993;38(1):109-16.
2. Straumann A, Spichtin HP, Bernoulli R, Loosli J, Vogtlin J. [Idiopathic eosinophilic esophagitis: a frequently overlooked disease with typical clinical aspects and discrete endoscopic findings]. *Schweiz Med Wochenschr.* 1994;124(33):1419-29.
3. Furuta GT, Katzka DA. Eosinophilic Esophagitis. *N Engl J Med.* 2015;373(17):1640-8.
4. Arias A, Perez-Martinez I, Tenias JM, Lucendo AJ. Systematic review with meta-analysis: the incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(1):3-15.
5. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias A, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J.* 2017;5(3):335-58.
6. Dellon ES, Jensen ET, Martin CF, Shaheen NJ, Kappelman MD. Prevalence of eosinophilic esophagitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(4):589-96 e1.
7. Truskaite K, Dlugosz A. Prevalence of Eosinophilic Esophagitis and Lymphocytic Esophagitis in Adults with Esophageal Food Bolus Impaction. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:9303858.
8. Ronkainen J, Talley NJ, Aro P, Storskrubb T, Johansson SE, Lind T, et al. Prevalence of oesophageal eosinophils and eosinophilic oesophagitis in adults: the population-based Kalixanda study. *Gut.* 2007;56(5):615-20.
9. Navarro P, Arias A, Arias-Gonzalez L, Laserna-Mendieta EJ, Ruiz-Ponce M, Lucendo AJ. Systematic review with meta-analysis: the growing incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49(9):1116-25.
10. Lucendo AJ, Arias A, Redondo-Gonzalez O, Gonzalez-Cervera J. Seasonal distribution of initial diagnosis and clinical recrudescence of eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2015;70(12):1640-50.
11. Reed CC, Iglesia EGA, Commins SP, Dellon ES. Seasonal exacerbation of eosinophilic esophagitis histologic activity in adults and children implicates role of aeroallergens. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122(3):296-301.
12. Attwood SE. Overview of eosinophilic oesophagitis. *Br J Hosp Med (Lond).* 2019;80(3):132-8.
13. Kinoshita Y, Oouchi S, Fujisawa T. Eosinophilic gastrointestinal diseases - Pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Allergol Int.* 2019;68(4):420-9.
14. Capucilli P, Cianferoni A, Grundmeier RW, Spergel JM. Comparison of comorbid diagnoses in children with and without eosinophilic esophagitis in a large population. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121(6):711-6.
15. Heifert TA, Susi A, Hisle-Gorman E, Erdie-Lalena CR, Gorman G, Min SB, et al. Feeding Disorders in Children With Autism Spectrum Disorders Are Associated With Eosinophilic Esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;63(4):e69-73.
16. Leigh LY, Spergel JM. An in-depth characterization of a large cohort of adult patients with eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122(1):65-72 e1.
17. Paulsson L, Garber JJ, Butwicka A, Roelstraete B, Ludvigsson JF. Individuals with eosinophilic esophagitis are at greater risk of later psychiatric disorder – a population-based nationwide large-scale cohort study. *Gastrokuriren.* 2020;2. Abstract, MP6
18. Paulsson L, Garber JJ, Roelstraete B, Walker MM, Ludvigsson JF. Mortality in eosinophilic esophagitis a nationwide, population-based matched cohort study from 2005-2017. . *Gastrokuriren.* 2020;2. Abstract, P30.
19. Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, Furuta GT, Spergel JM, Zevit N, et al. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. *Gastroenterology.* 2018;155(4):1022-33 e10.

20. Molina-Infante J, Lucendo AJ. Proton Pump Inhibitor Therapy for Eosinophilic Esophagitis: A Paradigm Shift. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(12):1770-3.
21. Hirano I, Moy N, Heckman MG, Thomas CS, Gonsalves N, Achem SR. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut*. 2013;62(4):489-95.
22. Tanaka K, Rubio CA, Dlugosz A, Truskaite K, Befrits R, Lindberg G, et al. Narrow-band imaging magnifying endoscopy in adult patients with eosinophilic esophagitis/esophageal eosinophilia and lymphocytic esophagitis. *Gastrointest Endosc*. 2013;78(4):659-64.
23. Muller S, Puhl S, Vieth M, Stolte M. Analysis of symptoms and endoscopic findings in 117 patients with histological diagnoses of eosinophilic esophagitis. *Endoscopy*. 2007;39(4):339-44.
24. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, Furuta GT, Liacouras CA, Katzka DA, et al. ACG clinical guideline: Evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):679-92; quiz 93.
25. Dlugosz A. Optimal approach to obtaining mucosal biopsies for assessment of eosinophilic esophagitis and lymphocytic esophagitis *Gastroenterology & Hepatology: Open Access* 2016;5(3):00139.
26. Collins MH, Martin LJ, Alexander ES, Boyd JT, Sheridan R, He H, et al. Newly developed and validated eosinophilic esophagitis histology scoring system and evidence that it outperforms peak eosinophil count for disease diagnosis and monitoring. *Dis Esophagus*. 2017;30(3):1-8.
27. Greuter T, Alexander JA, Straumann A, Katzka DA. Diagnostic and Therapeutic Long-term Management of Eosinophilic Esophagitis- Current Concepts and Perspectives for Steroid Use. *Clin Transl Gastroenterol*. 2018;9(12):e212.
28. Katzka DA, Tadi R, Smyrk TC, Katarya E, Sharma A, Geno DM, et al. Effects of topical steroids on tight junction proteins and spongiosis in esophageal epithelia of patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(11):1824-9.e1.
29. Straumann A, Conus S, Degen L, Felder S, Kummer M, Engel H, et al. Budesonide is effective in adolescent and adult patients with active eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2010;139(5):1526-37, 37.e1.
30. Greuter T, Bussmann C, Safroneeva E, Schoepfer AM, Biedermann L, Vavricka SR, et al. Long-Term Treatment of Eosinophilic Esophagitis With Swallowed Topical Corticosteroids: Development and Evaluation of a Therapeutic Concept. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(10):1527-35.
31. Dellon ES, Woosley JT, Arrington A, McGee SJ, Covington J, Moist SE, et al. Rapid Recurrence of Eosinophilic Esophagitis Activity After Successful Treatment in the Observation Phase of a Randomized, Double-Blind, Double-Dummy Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(7):1483-92 e2.
32. Lucendo AJ, Miehle S, Schlag C, Vieth M, von Arnim U, Molina-Infante J, et al. Efficacy of Budesonide Orodispersible Tablets as Induction Therapy for Eosinophilic Esophagitis in a Randomized Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2019;157(1):74-86.e15.
33. Straumann A, Lucendo AJ, Miehle S, Vieth M, Schlag C, Biedermann L, et al. Budesonide Orodispersible Tablets Maintain Remission in a Randomized, Placebo-Controlled Trial of Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2020.
34. Butz BK, Wen T, Gleich GJ, Furuta GT, Spergel J, King E, et al. Efficacy, dose reduction, and resistance to high-dose fluticasone in patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2014;147(2):324-33.e5.
35. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterology Journal*. 2017;5(3):335-58.
36. Netzer P, Gschossmann JM, Straumann A, Sendensky A, Weimann R, Schoepfer AM. Corticosteroid-dependent eosinophilic oesophagitis: azathioprine and 6-mercaptopurine can induce and maintain long-term remission. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007;19(10):865-9.

37. Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, Furuta GT, Spergel JM, Zevit N, et al. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. *Gastroenterology*. 2018;155(4):1022-33.e10.
38. Molina-Infante J, Bredenoord AJ, Cheng E, Dellon ES, Furuta GT, Gupta SK, et al. Proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia: an entity challenging current diagnostic criteria for eosinophilic oesophagitis. *Gut*. 2016;65(3):524-31.
39. Cheng E, Zhang X, Wilson KS, Wang DH, Park JY, Huo X, et al. JAK-STAT6 Pathway Inhibitors Block Eotaxin-3 Secretion by Epithelial Cells and Fibroblasts from Esophageal Eosinophilia Patients: Promising Agents to Improve Inflammation and Prevent Fibrosis in EoE. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157376.
40. Lucendo AJ, Arias A, Molina-Infante J. Efficacy of Proton Pump Inhibitor Drugs for Inducing Clinical and Histologic Remission in Patients With Symptomatic Esophageal Eosinophilia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(1):13-22.e1.
41. Vazquez-Elizondo G, Ngamruengphong S, Khrisna M, Devault KR, Talley NJ, Achem SR. The outcome of patients with oesophageal eosinophilic infiltration after an eight-week trial of a proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(10):1312-9.
42. Philpott H, Dellon ES. The role of maintenance therapy in eosinophilic esophagitis: who, why, and how? *J Gastroenterol*. 2018;53(2):165-71.
43. Molina-Infante J, Rodriguez-Sanchez J, Martinek J, van Rhijn BD, Krajciova J, Rivas MD, et al. Long-Term Loss of Response in Proton Pump Inhibitor-Responsive Esophageal Eosinophilia Is Uncommon and Influenced by CYP2C19 Genotype and Rhinoconjunctivitis. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(11):1567-75.
44. Gomez-Torrijos E, Garcia-Rodriguez R, Castro-Jimenez A, Rodriguez-Sanchez J, Mendez Diaz Y, Molina-Infante J. The efficacy of step-down therapy in adult patients with proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(4):534-40.
45. Hirano I, Furuta GT. Approaches and Challenges to Management of Pediatric and Adult Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2020;158(4):840-51.
46. Molina-Infante J, Lucendo AJ. Dietary therapy for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(1):41-7.
47. Molina-Infante J, Arias A, Barrio J, Rodriguez-Sanchez J, Sanchez-Cazalilla M, Lucendo AJ. Four-food group elimination diet for adult eosinophilic esophagitis: A prospective multicenter study. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(5):1093-9 e1.
48. Kavitt RT, Hirano I, Vaezi MF. Diagnosis and Treatment of Eosinophilic Esophagitis in Adults. *Am J Med*. 2016;129(9):924-34.
49. Kliewer KL, Cassin AM, Venter C. Dietary Therapy for Eosinophilic Esophagitis: Elimination and Reintroduction. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;55(1):70-87.
50. Groetch M, Venter C, Skypala I, Vlieg-Boerstra B, Grimshaw K, Durban R, et al. Dietary Therapy and Nutrition Management of Eosinophilic Esophagitis: A Work Group Report of the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(2):312-24 e29.
51. Cotton CC, Durban R, Dellon ES. Illuminating Elimination Diets: Controversies Regarding Dietary Treatment of Eosinophilic Esophagitis. *Dig Dis Sci*. 2019;64(6):1401-8.
52. Kliewer KL, Venter C, Cassin AM, Abonia JP, Aceves SS, Bonis PA, et al. Should wheat, barley, rye, and/or gluten be avoided in a 6-food elimination diet? *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(4):1011-4.
53. Molina-Infante J, Arias A, Alcedo J, Garcia-Romero R, Casabona-Frances S, Prieto-Garcia A, et al. Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: The 2-4-6 study. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(4):1365-72.
54. Molina-Infante J, Gonzalez-Cordero PL, Arias A, Lucendo AJ. Update on dietary therapy for eosinophilic esophagitis in children and adults. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;11(2):115-23.
55. Chen JW, Kao JY. Eosinophilic esophagitis: update on management and controversies. *BMJ*. 2017;359:j4482.

56. Arias A, Gonzalez-Cervera J, Tenias JM, Lucendo AJ. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2014;146(7):1639-48.
57. Hirano I, Chan ES, Rank MA, Sharaf RN, Stollman NH, Stukus DR, et al. AGA institute and the joint task force on allergy-immunology practice parameters clinical guidelines for the management of eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(5):416-23.
58. Gonsalves N, Yang GY, Doerfler B, Ritz S, Ditto AM, Hirano I. Elimination diet effectively treats eosinophilic esophagitis in adults; food reintroduction identifies causative factors. *Gastroenterology*. 2012;142(7):1451-9 e1; quiz e14-5.
59. Lucendo AJ, Arias A, Gonzalez-Cervera J, Yague-Compadre JL, Guagnozzi D, Angueira T, et al. Empiric 6-food elimination diet induced and maintained prolonged remission in patients with adult eosinophilic esophagitis: a prospective study on the food cause of the disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(3):797-804.
60. Philpott H, Nandurkar S, Royce SG, Thien F, Gibson PR. A prospective open clinical trial of a proton pump inhibitor, elimination diet and/or budesonide for eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(9):985-93.
61. Rodriguez-Sanchez J, Gomez Torrijos E, Lopez Viedma B, de la Santa Belda E, Martin Davila F, Garcia Rodriguez C, et al. Efficacy of IgE-targeted vs empiric six-food elimination diets for adult eosinophilic oesophagitis. *Allergy*. 2014;69(7):936-42.
62. Wolf WA, Jerath MR, Sperry SL, Shaheen NJ, Dellon ES. Dietary elimination therapy is an effective option for adults with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(8):1272-9.
63. Arias-Gonzalez L, Rey-Iborra E, Ruiz-Ponce M, Laserna-Mendieta EJ, Arias A, Lucendo AJ. Esophageal perforation in eosinophilic esophagitis: A systematic review on clinical presentation, management and outcomes. *Dig Liver Dis*. 2020;52(3):245-52.
64. Bohm ME, Richter JE. Review article: oesophageal dilation in adults with eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(7):748-57.
65. Moawad FJ, Molina-Infante J, Lucendo AJ, Cantrell SE, Tmanova L, Douglas KM. Systematic review with meta-analysis: endoscopic dilation is highly effective and safe in children and adults with eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(2):96-105.
66. Standards of Practice C, Egan JV, Baron TH, Adler DG, Davila R, Faigel DO, et al. Esophageal dilation. *Gastrointest Endosc*. 2006;63(6):755-60.
67. Schoepfer AM, Gonsalves N, Bussmann C, Conus S, Simon HU, Straumann A, et al. Esophageal dilation in eosinophilic esophagitis: effectiveness, safety, and impact on the underlying inflammation. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(5):1062-70.
68. Calvani M, Bianchi A, Imondi C, Romeo E. Oral desensitization in IgE-mediated food allergy: Effectiveness and safety. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31 Suppl 24:49-50.
69. Cafone J, Capucilli P, Hill DA, Spergel JM. Eosinophilic esophagitis during sublingual and oral allergen immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019;19(4):350-7.
70. Lucendo AJ, Arias A, Tenias JM. Relation between eosinophilic esophagitis and oral immunotherapy for food allergy: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;113(6):624-9.
71. Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, Roberts G, Akdis CA, Alvaro-Lozano M, et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2018;73(4):799-815.

Länk till Europeiska EoE gruppen

European Society of Eosinophilic Oesophagitis: <https://eureos.online>