



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2023-B-210 Dupilumab

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Dupilumab

Behandlung der eosinophilen Ösophagitis im Alter von 1 – 11 Jahren

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

- Es liegen keine Beschlüsse in der hier zu betrachtenden Patientenpopulation vor.
- Für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene liegt folgender Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vor:
 - o Dupilumab vom 20. September 2023

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dupilumab D11AH05 Dupixent®	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Dupixent wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr mit eosinophiler Ösophagitis, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt. Hinweis: Die in diesem Antrag angefragte Beratung bezieht sich auf die Anwendungserweiterung der eosinophilen Ösophagitis bei Kindern ab 1 Jahr bis 11 Jahren
	Für die hier zu betrachtende Patientenpopulation im Alter von 1 Jahr bis 11 Jahren mit eosinophiler Ösophagitis sind keine Arzneimittel zugelassen.

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2023-B-210 (Dupilumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 8. September 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	7
3.3 Leitlinien.....	10
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	20
Referenzen.....	22

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
EoE	eosinophile Ösophagitis
FFED	4-Food Elimination Diet
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OFED	1-Food Elimination Diet
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SFED	6-Food Elimination Diet
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TED	Targeted Elimination Diet
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung der eosinophilen Ösophagitis (EoE) bei Kindern im Alter von 1 bis 11 Jahren.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Eosinophile Ösophagitis* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.ecosia.org/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 11.03.2022 durchgeführt, die folgenden am 06.10.2022 und 14.08.2023. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 337 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 6 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Franciosi JP et al., 2023 [2].

Update 2023

Medical treatment of eosinophilic esophagitis

Fragestellung

To evaluate the efficacy and safety of medical interventions for people with eosinophilic esophagitis.

Methodik

Population:

- People of any age with a diagnosis of eosinophilic esophagitis, either with active disease (increased number of eosinophils (at least 15 eos/hpf) on esophageal biopsy and with symptoms of esophageal dysfunction) or inactive disease.

Intervention:

- Studies comparing any medical intervention (e.g. topical corticosteroid, biologic therapy, systemic corticosteroid, leukotriene receptor antagonist, mast cell stabilizer, epicutaneous immunotherapy, proton pump inhibitor) or food elimination diet (e.g. empiric elimination diet, elemental diet), either alone or in combination, to any other intervention.

Komparator:

- S.o.

Endpunkte:

- Primär: Clinical symptom improvement, Histological improvement, Endoscopic improvement, Withdrawals due to adverse events
- Sekundär: SAE, QoL

Recherche/Suchzeitraum:

- We searched CENTRAL, MEDLINE, Embase, ClinicalTrials.gov, and WHO ICTRP to 3 March 2023

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB, SoF-Tabellen nach GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 41 RCTs (N=3.253), davon 11 zu pädiatrischen Pat. (nur letztere dargestellt, da Subgruppenauswertungen vorliegen: Assa'ad 2011; Dohil 2010; Gupta 2015; Heine 2019; Kliwer 2019; Konikoff 2006; Lieberman 2018; Oliva 2018; Schaefer 2008; Spergel 2012; Spergel 2020)

Charakteristika der Population/Studien:

Qualität der Studien:

- 5 RCTs mit niedrigem, 1 mit unklarem, 5 mit hohem RoB (v.a. wg. fehlender Verblindung und selektiver Berichterstattung)

Studienergebnisse (nur Kinder):

- Cromolyn sodium compared to placebo
 - Kein signifikanter Effekt (1 RCT, low certainty due to serious imprecision)
- Swallowed fluticasone compared to oral prednisone
 - Keine Aussage zur Wirksamkeit möglich (1 RCT, very low certainty due to serious imprecision and risk of bias)
- One-food elimination diet compared to four-food elimination diet
 - Keine Aussage zur Wirksamkeit möglich (1 RCT, very low certainty due to serious imprecision and risk of bias)
- Viaskin milk patch compared to placebo
 - Kein signifikanter Effekt (1 RCT, low certainty due to serious imprecision)
- Mepolizumab 10 mg/kg compared to mepolizumab 0.55 mg/kg
 - Keine Aussage zur Wirksamkeit möglich (1 RCT, very low certainty due to serious imprecision and risk of bias)
- Mepolizumab 2.5 mg/kg compared to mepolizumab 0.55 mg/kg
 - Keine Aussage zur Wirksamkeit möglich (1 RCT, very low certainty due to serious imprecision and risk of bias)
- Mepolizumab 10 mg/kg compared to mepolizumab 2.5 mg/kg
 - Keine Aussage zur Wirksamkeit möglich (1 RCT, very low certainty due to serious imprecision and risk of bias)
- Six-food elimination diet compared to swallowed fluticasone compared to swallowed budesonide compared to oral viscous Budesonide
 - Keine Aussage zur Wirksamkeit möglich (1 RCT, very low certainty due to serious risk of bias and imprecision)

Anmerkung/Fazit der Autoren

We could not draw conclusions about clinical improvement, histological improvement, or adverse event outcomes for the following: active comparator studies with PGD2R antagonist OC000459 versus placebo, esomeprazole versus fluticasone, swallowed fluticasone versus oral prednisone, nebulized swallowed budesonide versus swallowed viscous budesonide, oral viscous budesonide versus swallowed fluticasone, anti-IL-5 (10 mg/kg versus 0.55 mg/kg), anti-IL-5 (2.5 mg/kg versus 0.55 mg/kg), anti-IL-5 (10 mg/kg versus 2.5 mg/kg), a one-food elimination diet versus a four-food elimination diet, a one-food elimination diet versus a six-food elimination diet, or a four-food elimination diet with an amino acid formula versus a four-food elimination diet (all low- or very low-certainty evidence). There were no clinical trials that compared either proton pump inhibitor (PPI) medication or dietary elimination therapies to a placebo for induction or maintenance of remission.

3.2 Systematische Reviews

Munoz-Osores E et al., 2020 [6].

Corticosteroids for Eosinophilic Esophagitis in Children: A Meta-analysis.

Fragestellung

To evaluate the histologic and clinical effectiveness of the use of corticosteroids in pediatric patients with a diagnosis of EoE.

Methodik

Population:

- Pediatric populations (up to 18 years old) with a diagnosis of EoE

Intervention/Komparator:

- corticosteroid forms vs placebo

Endpunkte:

- clinical improvement or decrease in symptoms (vomiting, abdominal pain, dysphagia, and food impaction),
- all causes of mortality and
- morbidity related to EoE
- health-related quality of life
- AE

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline, Embase, Science Citation Index Expanded, Conference Proceedings Citation Index-Science, Latin American and Caribbean Health Sciences Literature, and ClinicalTrials.gov
- The searches were conducted on June 20, 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's risk of bias tool
- GRADE for certainty of a body of evidence

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 studies

Charakteristika der Studien:

Study, y	Design	Population Age; Setting	Diagnosis	Intervention	Histologic Response Criteria	Symptomatic Response Criteria	Adjuvants	Results
Konikoff et al. ⁴⁴ 2006	RCT, multicentric	3–18 y; CCHMC and Rady Children's Hospital-San Diego	>24 eosinophils per HPF in at least 1 biopsy specimen	Swallowed FP 880 µg divided twice daily for 3 mo (n = 21); placebo (n = 15)	<1 eosinophil per HPF in at least 1 biopsy specimen	Presence of clinical symptoms	PPI use during study was registered (38% in intervention group and 33% in placebo group)	FP had histologic response in 10 of 21 patients (47%) in intervention group and 1 of 15 (6.6%) in control group; FP only improves vomiting
Dohil et al. ²⁴ 2010	RCT, 1 center	1–18 y; Rady Children's Hospital-San Diego	>20 eosinophils per HPF	OVB 1 mg in patients <5 ft tall and 2 mg in patients >5 ft tall for 3 mo (n = 15); placebo (n = 9)	Responders: 0–6 eosinophils per HPF; partial responders: 7–19 eosinophils per HPF; nonresponders: >20 eosinophils per HPF	SST score = 0 (SST used to analyze heartburn or regurgitation, abdominal pain, nausea or vomiting, anorexia or early satiety, dysphagia)	PPI when necessary to rule out GERD; lansoprazole in both groups; specific dietary restrictions without changes	Histologic response in 13 of 15 patients in intervention group and 0 of 9 patients in control group; symptomatic response in 7 of 20 patients in intervention group and 2 of 11 patients in control group
Butz et al. ⁴⁵ 2014	RCT, multicentric	3–30 y (we analyzed patients <18 y); CCHMC, University of Utah, Children's Hospital Colorado, Children's Hospital of Philadelphia	>24 eosinophils per HPF in at least 1 biopsy specimen	Fluticasone 1760 µg twice daily (n = 28); placebo (n = 14)	<1 eosinophil per HPF in proximal and distal esophageal biopsy specimens	Presence of clinical symptoms with a semivalidated symptom score	PPI for at least 2 mo or having a negative result on pH probe	Histologic response in 12 of 18 patients (67%) in intervention group and 0 of 11 patients (0%) in control group; symptomatic response in 7 of 22 patients for vomiting, 4 of 22 patients for dysphagia, and 5 of 22 patients for food impaction; only vomiting reached statistical significance
Gupta et al. ⁴¹ 2015	RCT	2–18 y; Riley Hospital for Children at Indiana University Health	>20 eosinophils per HPF in 2 esophageal biopsy specimens; CSS > 3 in EoE	OVB 2 mg twice daily for 12 wk (n = 53); arms: low dose (n = 21), medium dose (n = 20), high dose (n = 20); placebo (n = 18)	<6 eosinophils per HPF in all biopsy specimens	EoE CSS = 0 at the end of the treatment (adapted symptom score used to analyze heartburn, abdominal pain, nocturnal awakening with symptoms, nausea and regurgitation, anorexia or early satiety, dysphagia or food impaction)	PPI was registered; did not use response PPI as an exclusion criterion	Histologic response in 23 of 53 patients in intervention group and 0 of 18 patients in control group; Symptomatic response in 12 of 53 patients in intervention group and 6 of 18 patients in control group
Dellon et al. ⁴² 2017	RCT, multicentric	11–40 y; 25 centers throughout United States	>15 eosinophils per HPF, at least 4 d with dysphagia in previous 2 wk	OVB 2 mg twice daily for 12 wk (n = 18); placebo (n = 17)	<6 eosinophils per HPF	DSQ score = 0 and No. patients with 30% and 50% reduction in DSQ score	Included only patients without histologic improvement after 8 wk of high doses of PPIs	Histologic response in 8 of 18 patients in intervention group and 1 of 17 patients in control group; symptomatic response information was not available in patients <18 y after contact with SHIRE industry

3.3 Leitlinien

Dhar A et al., 2022 [1].

British Society of Gastroenterology (BSG) and British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (BSPGHAN) joint consensus guidelines on the diagnosis and management of eosinophilic oesophagitis in children and adults

Zielsetzung/Fragestellung

The purpose of these guidelines is to provide a practical and evidence-based guide to the diagnosis, investigations and management of both adult and paediatric patients with EoE.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium inkl. Patientenvertreter;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: Delphi-Verfahren mit >80% Zustimmung erforderlich;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: keine Angaben

Recherche/Suchzeitraum:

- 2019, Update Juni 2021, Datenbanken nicht angegeben

LoE/GoR

- GRADE

Sonstige methodische Hinweise

Empfehlungen gelten jeweils für Erwachsene und Kinder, sofern nicht anders angegeben.

Empfehlungen

1. Eliminationsdiät

Elimination diets are effective in achieving clinico-histological remission in both adults and paediatric patients with eosinophilic oesophagitis.

GRADE of evidence: Moderate.

Level of recommendation: Strong.

A six food elimination diet results in higher histological remission rates than two or four food elimination diets, but is associated with lower compliance and an increased number of endoscopies.

GRADE of evidence: Low.

Level of recommendation: Strong.

Combining elimination diets with pharmacological treatment is not routinely recommended but can be considered in cases of drug treatment failure.

GRADE of evidence: Very low.

Level of recommendation: Strong.

Exclusive elemental diets have a limited role in eosinophilic oesophagitis, with high efficacy but low compliance rates and should be reserved for patients refractory to other treatments.

GRADE of evidence: Low

Level of recommendation: Strong.

2. Medikamente

Proton pump inhibitor therapy is effective in inducing histological and clinical remission in patients with eosinophilic oesophagitis.

GRADE of evidence: Moderate

Level of recommendation: Strong.

Proton pump inhibitor therapy should be given two times per day for at least 8–12 weeks prior to assessment of histological response, while on treatment.

GRADE of evidence: Low.

Level of recommendation: Strong.

In patients who achieve histological response, proton pump inhibitor therapy appears effective in maintaining remission.

GRADE of evidence: Low.

Level of recommendation: Strong.

Topical steroids are effective for inducing histological and clinical remission in eosinophilic oesophagitis.

GRADE of evidence: High.

Level of recommendation: Strong.

Clinical and histological relapse is high after withdrawal of topical steroid treatment, and following clinical review, maintenance treatment should be recommended.

GRADE of evidence: Moderate.

Level of recommendation: Strong.

Systemic steroids are not recommended in eosinophilic oesophagitis.

GRADE of evidence: High.

Level of recommendation: Strong.

Immunomodulators (eg, azathioprine, 6-mercaptopurine) are not recommended in the management of eosinophilic oesophagitis.

GRADE of evidence: Low.

Level of recommendation: Weak.

Monoclonal antibody therapies, such as anti-tumour necrosis factor (TNF) and anti-integrin therapies, that are typically used for inflammatory bowel disease are not recommended in the management of eosinophilic oesophagitis.

GRADE of evidence: Low.

Level of recommendation: Weak.

Sodium cromoglycate, montelukast and anti-histamines are not recommended in the management of eosinophilic oesophagitis but may have a role in concomitant atopic disease.

GRADE of evidence: Moderate.

Level of recommendation: Strong.

Referenzen:

Katzka DA, Smyrk TC, Alexander JA, et al. Accuracy and safety of the Cytosponge for assessing histologic activity in eosinophilic esophagitis: a two-center study. *Am J Gastroenterol* 2017;112:1538–44.doi:10.1038/ajg.2017.244

Furuta GT, Kagalwalla AF, Lee JJ, et al. The oesophageal string test: a novel, minimally invasive method measures mucosal inflammation in eosinophilic oesophagitis. *Gut* 2013;62:1395–405.doi:10.1136/gutjnl-2012-303171

Ackerman SJ, Kagalwalla AF, Hirano I, et al. One-Hour esophageal string test: a Nonendoscopic minimally invasive test that accurately detects disease activity in eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2019;114:1614–25.doi:10.14309/ajg.0000000000000371

Safroneeva E, Coslovsky M, Kuehni CE, et al. Eosinophilic oesophagitis: relationship of quality of life with clinical, endoscopic and histological activity. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:1000–10.doi:10.1111/apt.13370

Safroneeva E, Straumann A, Coslovsky M, et al. Symptoms have modest accuracy in detecting endoscopic and histologic remission in adults with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2016;150:e4.doi:10.1053/j.gastro.2015.11.004

Warners MJ, Hindryckx P, Levesque BG, et al. Systematic review: disease activity indices in eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2017;112:1658–69.doi:10.1038/ajg.2017.363

Franciosi JP, Hommel KA, DeBrosse CW, et al. Development of a validated patient-reported symptom metric for pediatric eosinophilic esophagitis: qualitative methods. *BMC Gastroenterol* 2011;11:126.doi:10.1186/1471-230X-11-126

Martin LJ, Franciosi JP, Collins MH, et al. Pediatric eosinophilic esophagitis symptom scores (PEESS v2.0) identify histologic and molecular correlates of the key clinical features of disease. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:1519–28.doi:10.1016/j.jaci.2015.03.004

Kagalwalla AF, Wechsler JB, Amsden K, et al. Efficacy of a 4-Food elimination diet for children with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:e7.doi:10.1016/j.cgh.2017.05.048

Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, et al. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology* 1995;109:1503–12.doi:10.1016/0016-5085(95)90637-1

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;4:1097–102.doi:10.1016/j.cgh.2006.05.026

Arias A, González-Cervera J, Tenias JM, et al. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2014;146:1639–48.doi:10.1053/j.gastro.2014.02.006

Cotton CC, Erim D, Eluri S, et al. Cost utility analysis of topical steroids compared with dietary elimination for treatment of eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:841–9.doi:10.1016/j.cgh.2016.11.032

Hoofien A, Dias JA, Malamisura M, et al. Pediatric eosinophilic esophagitis: results of the European retrospective pediatric eosinophilic esophagitis registry (RetroPEER). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018.doi:10.1097/MPG.0000000000002215

Molina-Infante J, Arias A, Barrio J, et al. Four-food group elimination diet for adult eosinophilic esophagitis: a prospective multicenter study. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:e1.doi:10.1016/j.jaci.2014.07.023

Warners MJ, Vlieg-Boerstra BJ, Verheij J, et al. Elemental diet decreases inflammation and improves symptoms in adult eosinophilic oesophagitis patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:777–87.doi:10.1111/apt.13953

Molina-Infante J, Arias Ángel, Alcedo J, et al. Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: the 2-4-6 study. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:1365–72.doi:10.1016/j.jaci.2017.08.038

Harris RF, Menard-Katcher C, Atkins D, et al. Psychosocial dysfunction in children and adolescents with eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57:500–5.doi:10.1097/MPG.0b013e31829ce5ad

Cianferoni A, Shuker M, Brown-Whitehorn T, et al. Food avoidance strategies in eosinophilic oesophagitis. *Clin Exp Allergy* 2019;49:269–284.doi:10.1111/cea.13360

- Fissinger A, Mages KC, Solomon AB. Vitamin deficiencies in pediatric eosinophilic esophagitis: a systematic review. *Pediatr Allergy Immunol* 2020;31:835–40.doi:10.1111/pai.13297
- Mehta P, Furuta GT, Brennan T, et al. Nutritional state and feeding behaviors of children with eosinophilic esophagitis and gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;66:603–8.doi:10.1097/MPG.0000000000001741
- Mukkada VA, Haas A, Maune NC, et al. Feeding dysfunction in children with eosinophilic gastrointestinal diseases. *Pediatrics* 2010;126:e672–7.doi:10.1542/peds.2009-2227
- Menard-Katcher C, Henry M, Furuta GT, et al. Significance of feeding dysfunction in eosinophilic esophagitis. *World J Gastroenterol* 2014;20:11019–22.doi:10.3748/wjg.v20.i31.11019
- Sova C, Feuling MB, Baumler M, et al. Systematic review of nutrient intake and growth in children with multiple IgE-mediated food allergies. *Nutr Clin Pract* 2013;28:669–75.doi:10.1177/0884533613505870
- Isolauri E, Sütas Y, Salo MK, et al. Elimination diet in cow's milk allergy: risk for impaired growth in young children. *J Pediatr* 1998;132:1004–9.doi:10.1016/s0022-3476(98)70399-3
- Kim J, Kwon J, Noh G, et al. The effects of elimination diet on nutritional status in subjects with atopic dermatitis. *Nutr Res Pract* 2013;7:488–94.doi:10.4162/nrp.2013.7.6.488
- Hunter H, Pupinyte K, Wong T, et al. Multidisciplinary approach to the management of adult eosinophilic oesophagitis in the United Kingdom. *Clin Exp Allergy* 2018;48:1752–6.doi:10.1111/cea.13279
- Groetch M, Venter C, Skypala I, 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* 2017;5:312–24.doi:10.1016/j.jaip.2016.12.026
- Constantine G, Seth N, Chokshi N, et al. Combination steroid and test-based food elimination for eosinophilic esophagitis: a retrospective analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64:933–8.doi:10.1097/MPG.0000000000001584
- Reed CC, Safta AM, Qasem S, et al. Combined and alternating topical steroids and food elimination diet for the treatment of eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci* 2018;63:2381–8.doi:10.1007/s10620-018-4931-9
- Reed CC, Tappata M, Eluri S, et al. Combination therapy with elimination diet and corticosteroids is effective for adults with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:2800–2.doi:10.1016/j.cgh.2019.03.009
- Hoofien A, Dias JA, Malamisura M, et al. Pediatric eosinophilic esophagitis: results of the European retrospective pediatric eosinophilic esophagitis registry (RetroPEER). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019;68:552–8.doi:10.1097/MPG.0000000000002215
- Olson AA, Evans MD, Johansson MW, et al. Role of food and aeroallergen sensitization in eosinophilic esophagitis in adults. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;117:e2.doi:10.1016/j.anai.2016.08.008
- Simon D, Marti H, Heer P, et al. Eosinophilic esophagitis is frequently associated with IgE-mediated allergic airway diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1090–2.doi:10.1016/j.jaci.2005.01.017
- González-Cervera J, Arias Ángel, Redondo-González O, et al. Association between atopic manifestations and eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;118:e2.doi:10.1016/j.anai.2017.02.006
- Clayton F, Fang JC, Gleich GJ, et al. Eosinophilic esophagitis in adults is associated with IgG4 and not mediated by IgE. *Gastroenterology* 2014;147:602–9.doi:10.1053/j.gastro.2014.05.036
- Peterson K, Lin E, Saffari H, et al. Food-specific antibodies in oesophageal secretions: association with trigger foods in eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;52:997–1007.doi:10.1111/apt.15879
- Ramaswamy AT, No JS, Anderson L, et al. Esophageal IgE, IgG4, and mucosal eosinophilia in individuals with dysphagia. *Int Forum Allergy Rhinol* 2019;9:870–5.doi:10.1002/alr.22339
- Rank MA et al. Technical review on the management of eosinophilic esophagitis: a report from the AGA Institute and the joint Task force on allergy-immunology practice parameters. *Ann. allergy, asthma Immunol Off. Publ. Am. Coll. Allergy, Asthma, Immunol* 2020;124.
- Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Cianferoni A, et al. Identification of causative foods in children with eosinophilic esophagitis treated with an elimination diet. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:e5.doi:10.1016/j.jaci.2012.05.021
- Simon D, Cianferoni A, Spergel JM, et al. Eosinophilic esophagitis is characterized by a non-IgE-mediated food hypersensitivity. *Allergy* 2016;71:611–20.doi:10.1111/all.12846
- Peterson KA, Byrne KR, Vinson LA, et al. Elemental diet induces histologic response in adult eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:759–66.doi:10.1038/ajg.2012.468
- Peterson KA, Boynton KK. Which patients with eosinophilic esophagitis (EoE) should receive elemental diets versus other therapies? *Curr Gastroenterol Rep* 2014;16:364.doi:10.1007/s11894-013-0364-y
- Lucendo AJ, Arias Ángel, González-Cervera J, 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;131:797–804.doi:10.1016/j.jaci.2012.12.664
- Laserna-Mendieta EJ, Casabona S, Guagnozzi D, et al. Efficacy of proton pump inhibitor therapy for eosinophilic oesophagitis in 630 patients: results from the EoE connect registry. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;52:798–807.doi:10.1111/apt.15957

- Vieira GG, Ribeiro LBM, Truppel SK, et al. Endoscopic and histological characteristics in patients with eosinophilic esophagitis responsive and non-responsive to proton pump inhibitors. *J Pediatr* 2020;96:638–43.doi:10.1016/j.jpeds.2019.05.005
- Tomizawa Y, Melek J, Komaki Y, et al. Efficacy of pharmacologic therapy for eosinophilic esophagitis: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2018;52:596–606.doi:10.1097/MCG.0000000000000878
- Gutiérrez-Junquera C, Fernández-Fernández S, Cilleruelo ML, et al. Long-term treatment with proton pump inhibitors is effective in children with eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;67:210–6.doi:10.1097/MPG.0000000000001952
- Molina-Infante J, Rodriguez-Sanchez J, Martinek J, 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;110:1567–75.doi:10.1038/ajg.2015.314
- Gómez-Torrijos E, García-Rodríguez R, Castro-Jiménez A, et al. The efficacy of step-down therapy in adult patients with proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:534–40.doi:10.1111/apt.13496
- Sawas T, Dhalla S, Sayyar M, et al. Systematic review with meta-analysis: pharmacological interventions for eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:797–806.doi:10.1111/apt.13147
- Alexander JA, Jung KW, Arora AS, et al. Swallowed fluticasone improves histologic but not symptomatic response of adults with eosinophilic esophagitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2012;10:e1:742–9.doi:10.1016/j.cgh.2012.03.018
- Dellon ES, Sheikh A, Speck O, et al. Viscous topical is more effective than nebulized steroid therapy for patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2012;143:e1.doi:10.1053/j.gastro.2012.04.049
- Dellon ES, Woosley JT, Arrington A, et al. Efficacy of budesonide vs fluticasone for initial treatment of eosinophilic esophagitis in a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2019;157:65–73.doi:10.1053/j.gastro.2019.03.014
- Oliva S, Rossetti D, Papoff P, et al. A 12-week maintenance therapy with a new prepared viscous budesonide in pediatric eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci* 2019;64:1571–8.doi:10.1007/s10620-018-5449-x
- Straumann A, Lucendo AJ, Miehlke S, et al. Budesonide Orodispersible tablets maintain remission in a randomized, placebo-controlled trial of patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2020;159:1672–85.doi:10.1053/j.gastro.2020.07.039
- Straumann A, Conus S, Degen L, et al. Long-Term budesonide maintenance treatment is partially effective for patients with eosinophilic esophagitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2011;9:e1:400–9.doi:10.1016/j.cgh.2011.01.017
- Dellon ES, Katzka DA, Collins MH, et al. Safety and efficacy of budesonide oral suspension maintenance therapy in patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:666–73.doi:10.1016/j.cgh.2018.05.051
- 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;6:165–73.doi:10.1016/j.cgh.2007.11.008
- Hoofien A, Rea F, Espinheira MdoC, et al. Systemic steroids have a role in treating esophageal strictures in pediatric eosinophilic esophagitis. *Dig Liver Dis* 2021;53:324–8.doi:10.1016/j.dld.2020.11.025
- Netzer P, Gschossmann JM, Straumann A, et al. Corticosteroid-dependent eosinophilic oesophagitis: azathioprine and 6-mercaptopurine can induce and maintain long-term remission. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:865–9.doi:10.1097/MEG.0b013e32825a6ab4
- Limketkai BN, Shah SC, Hirano I, et al. Epidemiology and implications of concurrent diagnosis of eosinophilic oesophagitis and IBD based on a prospective population-based analysis. *Gut* 2019;68:2152–60.doi:10.1136/gutjnl-2018-318074
- Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. British Society of gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2019;68:s1–106.doi:10.1136/gutjnl-2019-318484
- Straumann A, Bussmann C, Conus S, et al. Anti-TNF-Alpha (infliximab) therapy for severe adult eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:425–7.doi:10.1016/j.jaci.2008.06.012
- Kim HP, Reed CC, Herfarth HH, et al. Vedolizumab treatment may reduce steroid burden and improve histology in patients with eosinophilic gastroenteritis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:1992–4.doi:10.1016/j.cgh.2018.03.024
- Nhu QM, Chiao H, Moawad FJ, et al. The Anti- $\alpha 4\beta 7$ integrin therapeutic antibody for inflammatory bowel disease, Vedolizumab, ameliorates eosinophilic esophagitis: a novel clinical observation. *Am J Gastroenterol* 2018;113:1261–3.doi:10.1038/s41395-018-0145-1
- Wang F-P, Tang X-J, Wei C-Q, et al. Dupilumab treatment in moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Dermatol Sci* 2018;90:190–8.doi:10.1016/j.jdermsci.2018.01.016

Castro M, Rabe KF, Corren J, et al. Dupilumab improves lung function in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma. ERJ Open Res 2020;6. doi:doi:10.1183/23120541.00204-2019. [Epub ahead of print: 27 01 2020].

Hirano I, Dellon ES, Hamilton JD, et al. Efficacy of Dupilumab in a phase 2 randomized trial of adults with active eosinophilic esophagitis. Gastroenterology 2020;158:111–22.doi:10.1053/j.gastro.2019.09.042

Hirano I, Collins MH, Assouline-Dayana Y, et al. RPC4046, a Monoclonal Antibody Against IL13, Reduces Histologic and Endoscopic Activity in Patients With Eosinophilic Esophagitis. Gastroenterology 2019;156:592-603.e10.doi:10.1053/j.gastro.2018.10.051

Straumann A, Conus S, Grzonka P, et al. Anti-Interleukin-5 antibody treatment (mepolizumab) in active eosinophilic oesophagitis: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. Gut 2010;59:21–30.doi:10.1136/gut.2009.178558

Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2016;388:2115–27.doi:10.1016/S0140-6736(16)31324-1

Schneider A, Rubinstein A. BENRALIZUMAB intended for eosinophilic asthma leads to complete resolution of eosinophilic EOSPHAGITIS. Annals of Allergy, Asthma & Immunology 2018;121:S127.doi:10.1016/j.anai.2018.09.422

Kuang FL, Legrand F, Makiya M, et al. Benralizumab for PDGFRA-Negative Hypereosinophilic Syndrome. N Engl J Med 2019;380:1336–46.doi:10.1056/NEJMoa1812185

Silva FMdeCE, de Oliveira EE, Ambrósio MGE, et al. Disodium cromoglycate treatment reduces TH2 immune response and immunohistopathological features in a murine model of Eosinophilic Esophagitis. Int Immunopharmacol 2020;83:106422.doi:10.1016/j.intimp.2020.106422

Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, et al. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. Clin Gastroenterol Hepatol 2005;3:1198–206.doi:10.1016/s1542-3565(05)00885-2

Alexander JA, Ravi K, Enders FT, et al. Montelukast does not maintain symptom remission after topical steroid therapy for eosinophilic esophagitis. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2017;15:e2:214–21.doi:10.1016/j.cgh.2016.09.013

Madisch A et al., 2023 [4,5].

AWMF

Gastroösophageale Refluxkrankheit und eosinophile Ösophagitis der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS); S2k-Leitlinie, Langfassung, AWMF-Registernummer: 021 – 013

Aktualisierte Fassung der LL von 2014

Zielsetzung/Fragestellung

Ziel der Leitlinie ist, in der hausärztlichen, internistischen, chirurgischen, pathologischen, pädiatrischen und gastroenterologischen Praxis einfach anwendbar zu sein. Darüber hinaus soll die Leitlinie einen Handlungskorridor für häufige Entscheidungen liefern.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz hinsichtlich der EoE bei Kindern wird die LL ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- K.A.

LoE/GoR

Beschreibung	Syntax
starke Empfehlung	soll
Empfehlung	sollte
offen	kann

Konsens	% Zustimmung
starker Konsens	≥ 95
Konsens	≥ 75 - 95
mehrheitliche Zustimmung	≥ 50 - 75
keine mehrheitliche Zustimmung	< 50

Sonstige methodische Hinweise

LL gültig bis Juni 2027

Empfehlungen

Empfehlung 5.26 (neu 2022)

Im Kindes- und Jugendalter sollte bereits bei initialer Diagnosestellung eine in Nahrungsmittelallergien versierte Ernährungsfachkraft involviert werden, da eine Gedeihstörung vermieden oder ggf. behoben werden muss.

[Empfehlung, starker Konsens]

Empfehlung 5.27 (neu 2022)

Bei aktiver EoE ohne Striktur im Kindes- und Jugendalter sollte zur Remissionsinduktion (klinisch und histologisch) primär eine orale Hochdosis-PPI-Therapie erfolgen.

[Empfehlung, starker Konsens]

Empfehlung 5.28 (neu 2022)

Bei aktiver EoE ohne Striktur im Kindes- und Jugendalter können zur Remissionsinduktion (klinisch und histologisch) alternativ eine 6-Food-Eliminationsdiät, bzw. eine Elementardiät oder die Anwendung topischer Corticosteroide erfolgen.

[Empfehlung offen, starker Konsens]

Empfehlung 5.29 (neu 2022)

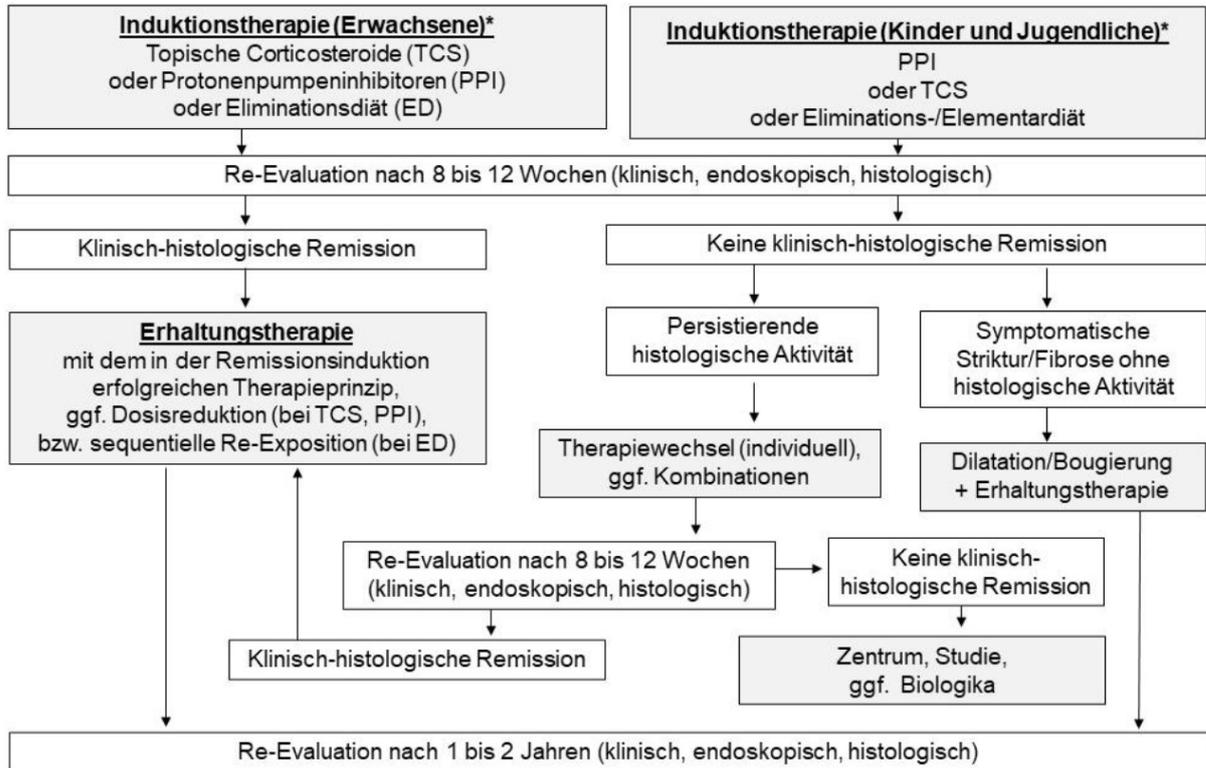
Bei aktiver EoE mit Striktur sollte im Kindes- und Jugendalter zur Remissionsinduktion (klinisch und histologisch) primär eine topische Corticosteroid-Therapie erfolgen

[Empfehlung, starker Konsens]

Empfehlung 5.30

Eine individualisierte Allergietest-basierte Eliminationsdiät kann bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt werden.

[Empfehlung offen, starker Konsens]



* Bei Strikturen: immer TCS

Referenzen

5.27

Gutiérrez-Junquera C, Fernández-Fernández S, Cilleruelo ML, et al. The Role of Proton Pump Inhibitors in the Management of Pediatric Eosinophilic Esophagitis. *Frontiers in Pediatrics* 2018;6.

Zhang X, Cheng E, Huo X, et al. Omeprazole Blocks STAT6 Binding to the Eotaxin-3 Promoter in Eosinophilic Esophagitis Cells. *PLOS ONE* 2012;7:e50037.

Cheng E, Zhang X, Huo X, et al. Omeprazole blocks eotaxin-3 expression by oesophageal squamous cells from patients with eosinophilic oesophagitis and GORD. *Gut* 2013;62:824-32.

Park JY, Zhang X, Nguyen N, et al. Proton pump inhibitors decrease eotaxin-3 expression in the proximal esophagus of children with esophageal eosinophilia. *PLoS One* 2014;9:e101391.

Shoda T, Matsuda A, Nomura I, et al. Eosinophilic esophagitis versus proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia: Transcriptome analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:2010-2013.e4.

Wen T, Dellon ES, Moawad FJ, et al. Transcriptome analysis of proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia reveals proton pump inhibitor-reversible allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:187-97.

Cañas JA, Tabares A, Barbero C, et al. Proton-pump Inhibitor Response Prediction Using Esophageal microRNAs in Children With Eosinophilic Esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020;71:755-763.

5.28

Gonsalves N, Yang GY, Doerfler B, et al. Elimination Diet Effectively Treats Eosinophilic Esophagitis in Adults; Food Reintroduction Identifies Causative Factors. *Gastroenterology* 2012;142:1451-1459.e1.

Lucendo AJ, Arias Á, González-Cervera J, 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. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2013;131:797-804.

Arias Á, González-Cervera J, Tenias JM, et al. Efficacy of Dietary Interventions for Inducing Histologic Remission in Patients With Eosinophilic Esophagitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2014;146:1639-1648

Dohil R, Newbury R, Fox L, et al. Oral Viscous Budesonide Is Effective in Children With Eosinophilic Esophagitis in a Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology* 2010;139:418-429.e1.

Gupta SK, Vitanza JM, Collins MH. Efficacy and Safety of Oral Budesonide Suspension in Pediatric Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2015;13:66-76.e3.

Aceves SS, Bastian JF, Newbury RO, et al. Oral viscous budesonide: a potential new therapy for eosinophilic esophagitis in children. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2271-9.

Ahmet A, Benchimol EI, Goldbloom EB, et al. Adrenal suppression in children treated with swallowed fluticasone and oral viscous budesonide for eosinophilic esophagitis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2016;12:49.

Axelsson I, Naumburg E, Prietsch SO, et al. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: effects of different drugs and delivery devices on growth. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;6:Cd010126.

5.29

Kuchen T, Straumann A, Safroneeva E, et al. Swallowed topical corticosteroids reduce the risk for long-lasting bolus impactions in eosinophilic esophagitis. *Allergy* 2014;69:1248-54.

Runge TM, Eluri S, Woosley JT, et al. Control of inflammation decreases the need for subsequent esophageal dilation in patients with eosinophilic esophagitis. *Dis Esophagus* 2017;30:1-7.

5.30

Arias Á, González-Cervera J, Tenias JM, et al. Efficacy of Dietary Interventions for Inducing Histologic Remission in Patients With Eosinophilic Esophagitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2014;146:1639-1648.

Henderson CJ, Abonia JP, King EC, et al. Comparative dietary therapy effectiveness in remission of pediatric eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1570-8.

Gonsalves N. Eosinophilic Gastrointestinal Disorders. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019;57:272-285.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 8 of 12, August 2023)
am 14.08.2023

#	Suchfrage
1	[mh "Eosinophilic Esophagitis"]
2	[mh ^Eosinophilia]
3	[mh ^Esophagitis]
4	Eoe:ti,ab,kw
5	(eosinophili* OR allergic):ti,ab,kw
6	(esophag* OR oesophag*):ti,ab,kw
7	#5 AND #6
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #7
9	#8 with Cochrane Library publication date from Aug 2018 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in PubMed am 14.08.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	Eosinophilic Esophagitis[mh]
2	Eosinophilia[mh:noexp]
3	Esophagitis[mh:noexp]
4	eo[tiab]
5	eosinophili*[tiab] OR allergic[tiab]
6	esophag*[tiab] OR oesophag*[tiab]
7	#5 AND #6
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #7
9	(#8) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR

#	Suchfrage
	search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR syntheses*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebSCO[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
10	(#9) AND ("2018/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
11	(#10) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
12	(#11) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 14.08.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	Eosinophilic Esophagitis[mh]
2	Eosinophilia[mh:noexp]
3	Esophagitis[mh:noexp]
4	eoA[tiab]
5	eosinophili*[tiab] OR allergic[tiab]
6	esophag*[tiab] OR oesophag*[tiab]
7	#5 AND #6
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #7
9	(#8) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
10	(#9) AND ("2018/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 14.08.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Dhar A, Haboubi HN, Attwood SE, Auth MKH, Dunn JM, Sweis R, et al.** British Society of Gastroenterology (BSG) and British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (BSPGHAN) joint consensus guidelines on the diagnosis and management of eosinophilic oesophagitis in children and adults. *Gut* 2022;71(8):1459-1487.
2. **Franciosi JP, Gordon M, Sinopoulou V, Dellon ES, Gupta SK, Reed CC, et al.** Medical treatment of eosinophilic esophagitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2023(7):Cd004065. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004065.pub4>.
3. **Liu X, Xiao X, Liu D, Tan C.** A meta-analysis on randomized controlled trials of treating eosinophilic esophagitis with budesonide. *Ann Med* 2022;54(1):2078-2088.
4. **Lorenz P, Koop H, Madisch A, Lynen Jansen P.** Gastroösophageale Refluxkrankheit und eosinophile Ösophagitis der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS); S2k-Leitlinie, Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer 021-013. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2023. [Zugriff: 15.08.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-013m_S2k_Gastrooesophageale-Refluxkrankheit-eosinophile_Oesophagitis_2023-03.pdf.
5. **Madisch A, Koop H, Miehke S, Leers J, Lorenz P, Lynen Jansen P, et al.** Gastroösophageale Refluxkrankheit und eosinophile Ösophagitis der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS); S2k-Leitlinie, Langfassung [online]. AWMF-Registernummer 021-013. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2023. [Zugriff: 15.08.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-013l_S2k_Gastrooesophageale-Refluxkrankheit-eosinophile_Oesophagitis_2023-03.pdf.
6. **Munoz-Osores E, Maldonado-Campos I, Olivares-Labbe MT, Villarroel L, Gana JC.** Corticosteroids for eosinophilic esophagitis in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2020;146(5).

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2023-B-210

Verfasser	
Name der Institution	DGVS/GPGE
Datum der Erstellung	8. September 2023

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
Behandlung von Kindern ab 1 Jahr bis 11 Jahren mit eosinophiler Ösophagitis, die mit konventioneller medikamentöser Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
<p>Derzeit gibt es prinzipiell 3 Therapieansätze in der Behandlung der EoE, die gleichermaßen für Kinder und Jugendliche als auch für Erwachsene gelten: eine medikamentöse Behandlung entweder mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) oder mit topischen Corticosteroiden (TCS), zum anderen diätetische Therapien wie Eliminationsdiäten oder Elementarnahrung.</p> <p>Dabei ist anzumerken, dass weder die TCS-Therapie als auch die PPI Therapie bei Kindern für die Behandlung der EoE eine Zulassung hat. Obwohl PPIs im off-label Einsatz zwar in bis zu 50 % der Fälle eine histologische Remission erzielen, erfahren diese im weiteren Verlauf einen Wirkungsverlust, so dass spätestens dann ein Therapiewechsel notwendig wird.</p> <p>Therapieverfahren bei Kindern ab 1 Jahr bis 11 Jahren mit eosinophiler Ösophagitis Die wirksamsten Therapien bestehen in der Anwendung einer Eliminationsdiät oder einer Elementarnahrung (Aminosäurespezialnahrung, bevorzugt in den ersten drei Lebensjahren), dem PPI sowie alternativ bei Therapieversagen in der Gabe von TCS.</p> <p>Diätetische Therapieansätze spielen im Kindesalter – insbesondere im Säuglings- und Kleinkindesalter eine größere Rolle als im Erwachsenenalter. Diätetische Maßnahmen bestehen in erster Linie in der „6-food-elimination diet“ (SFED), bei der auf folgende Nahrungsmittel verzichtet werden muss: Milch, Soja, Eier, Weizen, Nüsse, Fisch/Meeresfrüchte). Verfügbare Daten stammen aus Beobachtungsstudien ohne Kontrollarm. Ein Vergleich erfolgte anhand von historischen Kollektiven, daher ist die Evidenz limitiert. In ca. 70% wird eine klinische Remission erreicht, eine histologische</p>

Remission aber deutlich seltener. Die Wirksamkeit dieser Maßnahmen erfordert stets die kontinuierliche Einhaltung des diätetischen Regimes. Die schrittweise Wiedereinführung von Nahrungsmitteln unter endoskopisch-histologischer Kontrolle ist möglich, aber verbunden mit vielfachen endoskopischen Kontrollen. Effektiver als die SFED - jedoch nicht selten mit Adhärenzproblemen vergesellschaftet – erweist sich die Elementardiät (ED) mittels einer aminosäurebasierten Formula-Nahrung.

Die Evidenz für die Wirksamkeit von **PPI** ist geringer, Placebo-kontrollierte Studien fehlen (und wird es sehr wahrscheinlich zukünftig nicht geben), auch fehlen bisher aussagekräftige direkte prospektiv, kontrolliert, randomisierte Vergleichsstudien mit PPI und TCS, die dringlich notwendig wären. PPI haben daher für diese Indikation keine Zulassung, die Evidenz ist aber aufgrund großer Registerstudien gegeben (Level II)¹. In der Akuttherapie wird eine Remission in 40-50% erreicht. PPI scheinen auch in der Rezidivprophylaxe bei PPI-Respondern wirksam zu sein, die Datenlage ist aber hinsichtlich der Dauer und Häufigkeit einer Remissionserhaltung unbefriedigend (ca. 50%). Relevante Nebenwirkungen der Therapie sind äußerst selten. Die klinische Erfahrung zeigt jedoch, dass eine PPI-Therapie im weiteren Verlauf einen Wirkungsverlust aufweist, so dass spätestens dann ein Therapiewechsel notwendig wird.

Bei Versagen der PPI-Therapie oder der diätetischen Therapie kommt eine **Behandlung mit TCS** infrage, jedoch gibt es für Budenosid trotz guter Evidenz (Grad I) in dieser Altersgruppe bisher keine Zulassung (off-label). Derzeit ist für diese Indikation in Deutschland eine Substanz jedoch nur für das Erwachsenenalter zugelassen (Budenosid in einer speziellen Galenik als orodispersible Schaumtablette). Für die Wirksamkeit dieser Therapie besteht eine hohe Evidenz (Grad Ia), belegt durch Placebo-kontrollierte Studien und Meta-Analysen¹. Nebenwirkungen der Therapie sind Pilzbesiedlungen des Ösophagus (ca. 10%, häufig behandlungsbedürftig) und eine Suppression der endogenen Cortisolsekretion (2-3%). Eine Remission wird in der Akuttherapie bei ca. 70% der Patienten erreicht, in der Rezidivprophylaxe kann bei TCS-Respondern die Remission in ca. 75% der Patienten erhalten werden.

Bei Kindern (und Erwachsenen) mit Strikturen sollte primär mit einem TCS behandelt werden¹

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Bisher gibt es im Kindes- und Jugendalter wenig Daten zu der Frage, welche Therapie für welchen Patienten in welchem Alter einzusetzen ist und wie im Falle eines unzureichenden

Therapieerfolges zu verfahren ist. Spricht eine primäre PPI-Therapie nur unzureichend an, sollte auf ein diätetisches Therapieverfahren umgestellt werden. Diese werden in jedem Fall mit den Eltern und wenn möglich dem Patienten/der Patientin erörtert und individuell festgelegt. Es stehen neben der Elementarnahrung nicht nur die 6FED zur Verfügung, sondern auch weitere Eliminationsdiätkonzepte (z.B. der lediglicher Verzicht auf kuhmilchproteinhaltige Lebensmittel, oder z.B. eine 2FED oder 4FED)^{1,2}. Erst bei Versagen der o.a. Therapieoptionen sollte eine TCS-Behandlung im *off-label use* folgen, kann aber auch nach ärztlicher Einschätzung vorgezogen werden.

Dies unterscheidet sich mit dem Erwachsenenalter, denn hier entspricht die Therapieentscheidung den meisten randomisierten Studien zu TCS, da eingeschlossene Patienten in der Regel eine Vorbehandlung mit PPI erhalten hatten, also bereits als PPI-refraktären Fällen zu klassifizieren waren.

Gesicherte Kriterien, anhand derer in therapierefraktären Fällen eine wirksame Therapiealternative prognostiziert werden kann, existieren bisher weder für Kinder noch für Erwachsene.

Referenzliste

1 S2k-Leitlinie Gastroösophageale Refluxkrankheit und eosinophile Ösophagitis der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) – März 2023 – AWMF-Registernummer: 021–013. Z Gastroenterol. 2023 Jul;61(7):862-933. German. doi: 10.1055/a-2060-1069. Epub 2023 Jul 10. PMID: 37494073.

2 Cianferoni A, Shuker M, Brown-Whitehorn T, Hunter H, Venter C, Spergel JM. Food avoidance strategies in eosinophilic oesophagitis. Clin Exp Allergy. 2019 Mar;49(3):269-284. doi: 10.1111/cea.13360. PMID: 30714219.

Anhang

Was ist der Behandlungsstandard bei o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Die eosinophile Ösophagitis (EoE) ist in vielen Fällen eine chronische progrediente Erkrankung mit tiefen Auswirkungen auf die Wandstruktur des Ösophagus und damit auf die ösophageale Transportfunktion. Studien haben gezeigt, dass es nach Absetzen einer erfolgreichen Behandlung zur Remissionsinduktion innerhalb eines Jahres in ca. 50-60% zu Rezidiven kommt¹. Das Vorgehen ist im Einzelfall in der Praxis sowohl in Deutschland² als auch andernorts³ sehr vielfältig. Insofern ist es folgerichtig, die Notwendigkeit einer längerfristigen Behandlung zur Erhaltung einer Remission nach Akuttherapie zu prüfen.

Prinzipiell kommen für die Remissionserhaltung die gleichen Therapieoptionen infrage wie für die Akuttherapie zur Remissionsinduktion. Eine Langzeittherapie kann – unabhängig von der Wahl des Behandlungsregimes (s. u.) – bei schweren Fällen die Notwendigkeit von Dilatationen reduzieren⁴. Eine für die Langzeittherapie zugelassene Substanz gibt es in Deutschland allerdings bisher weder für Erwachsene noch für pädiatrische Patient:innen. Im Folgenden sollen die derzeitigen wissenschaftlichen Erkenntnisse zur Wirksamkeit der Langzeittherapie für die einzelnen Optionen dargestellt werden.

Kinder und Jugendliche (1-11 Lebensjahre)

a. Topische Cortikosteroide (TCS)

Die Datenlage zur Langzeitanwendung ist derzeit noch wenig fundiert. Die praktische Erfahrung dieser rezidivfreudigen Erkrankung zeigt jedoch, dass bei Kindern- und Jugendlichen ohne erfolgreiche Toleranzinduktion auf das zuvor identifizierte Lebensmittelallergen aus Gründen der Lebensqualität eine Dauertherapie in reduzierter Dosierungsanwendung medizinisch sinnvoll ist. Hierbei sind jedoch die weiter unten beschriebenen Nebenwirkungen unbedingt zu beachten. Aus diesem Grund sollte die Dosierung der TCS-Therapie nach

¹ Dellon ES, Woosley JT, Arrington A, et al: Rapid recurrence of eosinophilic esophagitis after successful treatment in the observation phase of a randomized, double-blind, double-dummy trial. Clin Gastroenterol Hepatol 2020; 18:1483-1492

² Miehle S, von Arnim U, Schlag C, et al: Clinical management of eosinophilic esophagitis – a nation-wide survey among gastroenterologists in Germany Z Gastroenterol. 2019; 57:745-752

³ Eluri S, Iglesia IGA, Massaro M, et al: Practice patterns and adherence to clinical guidelines for diagnosis and management of eosinophilic esophagitis among gastroenterologists. Dis Esophagus 2020; 33:1-8

⁴ Schupack DH, Ravi K, Geno DM et al: Effect of maintenance therapy for eosinophilic esophagitis on need for recurrent dilatation. Dig Dis Sci 2021; 66:503-510

Erreichen der histologischen Remission auf eine Erhaltungstherapie halbiert werden⁵ (z.B. 2x 0,5 mg/d bei Kindern > 10 LJ und 2 x 0,25 mg/d bei Kindern < 10 LJ). Bei einer Langzeittherapie mit einer oralen Budesonidsuspension im Kindesalter kann erwogen werden, entweder intermittierend oder vor Beendigung der Therapie ACTH und Serumcortisol zu bestimmen, um eine Nebenniereninsuffizienz rechtzeitig zu erfassen.

b. PPI

Auch die Datenlage zu den PPI entspricht denen der Erwachsenen, eine Dauertherapie erweist sich als effizient. Aber auch hier ist im Langzeitverlauf ein Wirkverlust zu beobachten. Inwieweit sich eine Dosisreduktion in der Dauertherapie als gleichwertig darstellt, bleibt zudem offen.

c. Diät (Eliminationsdiät und Elementardiät)

Daten bzgl. der Langzeitwirkung eines diätetischen Therapieregimes, meist in Form einer 6-food-elimination diet oder einer Elementardiät, sind wie bei den Erwachsenen rar. Die Anwendung einer Elementardiät in Form einer flüssigen Aminosäurespezialnahrung ist nur für die Remissionsinduktion und im Langzeitverlauf allenfalls supportiv vorgesehen, da eine Reprovokation und im tolerablen Falle eine dauerhafte Wiedereinführung von auslösenden Lebensmittelallergenen angestrebt wird.

Ferner ist auf Dauer die praktische Umsetzbarkeit aufgrund des unzureichenden bzw. monotonen Geschmacks beeinträchtigt. Zusätzlich kann es bei sehr jungen Kindern unter Umständen aufgrund der ausschließlichen Nahrungszufuhr in flüssiger Form sogar die Ausprägung der Gesichtsmuskulatur und die Geschmacksprägung negativ beeinflussen⁶.

Die eosinophile Ösophagitis ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung. Insofern wird es in den meisten Fällen zu einer Langzeittherapie kommen. Diese kommt in erster Linie für diejenigen Patienten (unabhängig davon, ob es sich um Kinder, Jugendliche oder Erwachsene handelt) infrage, die

⁵ Oliva, S. et al. A 12-Week Maintenance Therapy with a New Prepared Viscous Budesonide in Pediatric Eosinophilic Esophagitis; Dig Dis Sci 2019;64,1571-1578.

⁶ Lucendo AJ, Arias Á, González-Cervera J, 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;131:797-804

- eine strikturierende Verlaufsform der EoE aufweisen
- bereits eine erkennbare Reduktion der Motilität aufgrund fibrosierender Veränderungen der Ösophaguswand aufweisen
- bereits Komplikationen der EoE (wie eine Perforation) erlitten haben
- bereits in der Remissionsinduktion nur eine sehr zögerliche Reduktion der eosinophilen Infiltration unter TCS gezeigt haben
- Bereits nach dem Auslassversuch der Therapie ein klinisches und histologisches Rezidiv aufwiesen

In den genannten Fällen spricht alle klinische Erfahrung für den langfristigen und ausschließlichen Einsatz von TCS. Für die übrigen Patienten, bei denen unter TCS eine Remission erreicht wurde, ist ein Auslassversuch gerechtfertigt, aber es sollte nach 3-6 Monaten (bei symptomatischen Rezidiven unmittelbar) eine Überprüfung der Therapienotwendigkeit anhand der Symptomatik durchgeführt werden, aber stets verbunden mit einer endoskopisch-bioptischen Kontrolle, denn die Diagnose des Rezidivs allein aufgrund der Symptomatik ist unzuverlässig. Wenn eine Langzeittherapie mit TCS durchgeführt wird, sollte das Risiko einer Pilzbesiedlung im Ösophagus (ca. in 10%, häufig behandlungsbedürftig) und einer Suppression der Kortisolsekretion (ca. 2-3%) beachtet werden..

Wird bei Patienten – wiederum unabhängig vom Alter – durch PPI eine Remission erreicht, so kann aufgrund des minimalen Risikoprofils von PPI diese fortgeführt werden, aber gleichfalls kann alternativ auch ein Auslassversuch gemacht werden mit einer entsprechenden Kontrolle nach 3-6 Monaten. Findet sich dann ein Rezidiv, kann eine Behandlung wieder mit PPI aufgenommen werden.

Für das Vorgehen bei Non-Respondern bzw. Patienten mit Rezidiv unter fortlaufender Therapie gibt es derzeit kein Evidenz-basiertes Vorgehen. Allenfalls kann dann, wenn ein Rezidiv unter einer PPI-Langzeittherapie oder einer individuellen Eliminationsdiät auftritt, auf eine Behandlung mit einem TCS übergegangen werden. Sollten sich hierunter auch eine therapierefraktäre Situation ergeben, wären alternative Optionen notwendig. Es gibt inzwischen erste vielversprechende Studien zu einer zielgerichteten Therapie mit monoklonalen Antikörpern gegen zentrale Mediatoren der Entzündung auch in der Langzeittherapie bei Kindern ab dem 12. Lebensjahr mit EoE (Dupilumab)^{7,8}, weitere sind in der klinischen Studienphase⁹.

Die Dupilumab-Therapie bei aktiver EoE ist nach EMA- Zulassung und Fachinformation als eine „Last-Line“-Therapie anzusehen. EoE-Patienten kommen im klinischen Alltag und auch nach der aktuellen Leitlinie der DGVS für eine Dupilumab-Therapie in Frage, wenn zuvor die zur Verfügung

stehenden medikamentösen Therapien (PPI, diätetische Therapien, TCS) nicht zum Erreichen der o.g. Therapieziele geführt haben.

⁷ Rothenberg ME, Dellon ES, Collins MH, Hirano I, Chehade M, Bredenoord AJ, Lucendo AJ, Spergel JM, Sun X, Hamilton JD, Mortensen E, Laws E, Maloney J, Mannent LP, McCann E, Liu X, Glotfelty L, Shabbir A. Efficacy and safety of dupilumab up to 52 weeks in adults and adolescents with eosinophilic oesophagitis (LIBERTY EoE TREET study): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023 Aug 31:S2468-1253(23)00204-2. doi: 10.1016/S2468-1253(23)00204-2. Epub ahead of print. PMID: 37660704.

⁸ Dellon ES, Rothenberg ME, Collins MH, Hirano I, Chehade M, Bredenoord AJ, Lucendo AJ, Spergel JM, Aceves S, Sun X, Kosloski MP, Kamal MA, Hamilton JD, Beazley B, McCann E, Patel K, Mannent LP, Laws E, Akinlade B, Amin N, Lim WK, Wipperman MF, Ruddy M, Patel N, Weinreich DR, Yancopoulos GD, Shumel B, Maloney J, Giannelou A, Shabbir A. Dupilumab in Adults and Adolescents with Eosinophilic Esophagitis. *N Engl J Med*. 2022 Dec 22;387(25):2317-2330. doi: 10.1056/NEJMoa2205982. PMID: 36546624.

⁹ Dellon ES, Collins MH, Rothenberg ME, et al: Long-term efficacy and tolerability of RPC 4046 in an open-label extension trial of patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; 19:473-483