



Slovenske smernice za obravnavo odraslih bolnikov z eozinofilnim ezofagitisom

Slovenian guidelines for Eosinophilic esophagitis in the adult population

Bojan Tepeš^{*1}, Gregor Novak², Jasna Volfand³, Katja Tepeš⁴, Milan Stefanovič³, Borut Štabuc²

¹DC Rogaska

²Klinični odddelek za gastroenterologijo, SPS Interna klinika, UKC Ljubljana

³DC Bled

⁴SB Celje

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2024; 3: 5–25

Ključne besede: eozinofilni ezofagitis, diagnoza, zdravljenje, zapleti

Keywords: eosinophilic esophagitis, diagnosis, treatment, complications

IZVLEČEK

Eozinofilni ezofagitis (EoE) je kronično imunsko pogojeno vnetje celotne stene požiralnika, ki povzroča disfagijo in impakcijo hrane pri odraslih bolnikih, probleme pri hranjenju, bolečine v zgornjem delu trebuha in za prsnico s pridruženim bruhanjem pri otrocih. Diagnozo postavimo na osnovi histološke analize bioptov sluznice požiralnika (najmanj 6 biopsij) in dokazom eozinofilnega vnetja z ≥ 15 eozinofilnih granulocitov na polje velike povečave oz. z dokazom > 60 eozinofilnih granulocitov/mm in odsotnostjo drugih bolezni povezanih z eozinofilnim vnetjem požiralnika. Eozinofilni ezofagitis predstavlja Th2 imunski odgovor na alergene v hrani pri genetsko predeterminiranih bolnikih. Ocena je, da je bolezen prisotna pri 1/2000 prebivalcev. Bolniki imajo pogosto pridružene druge alergične bolezni kot so astma, alergijski rinitis, ekcem, atopični dermatitis.

ABSTRACT

Eosinophilic esophagitis (EoE) is a chronic immune-mediated inflammation of the entire oesophageal wall that causes dysphagia and food impaction in adult patients, feeding problems, upper abdominal and sternal pain with associated vomiting in children. The diagnosis is made based on histological analysis of biopsies of the oesophageal mucosa (at least 6 biopsies) and evidence of eosinophilic inflammation with ≥ 15 eosinophilic granulocytes per high-magnification field or with evidence of > 60 eosinophilic granulocytes/mm² and the absence of other diseases associated with eosinophilic inflammation of the oesophagus. Eosinophilic esophagitis represents a Th2 immune response to food allergens in genetically predisposed patients. It is estimated that the disease is present in 1/2000 inhabitants. Patients often have associated other allergic diseases such as asthma, allergic rhinitis, eczema, and atopic dermatitis.

*prof. dr. Bojan Tepeš, dr. med., spec. internist, gastroenterolog, FEBGH, FSMA, višji svetnik
DC Rogaska, Prvomajska 29A, 3250 Rogaska Slatina
E-pošta: bojan.tepes@siol.net

Nezdravljena bolezen lahko vodi v stenotične spremembe celotne stene požiralnika. V klinični sliki odraslih prevladuje simptom disfagije, impakcija hrane, ali bolečine za prsnico. Med 7–17 % bolnikov z dokazanim EoE ima normalno endoskopsko sliko požiralnika. Ostali bolniki imajo na endoskopiji znak vzdolžnih brazd, obročev (trahealizacija požiralnika), belkaste eksudate, edem sluznice in/ali ožji požiralnik oz. strikture požiralnika.

Obstajajo tri možne oblike zdravljenja: izločitvene diete, zdravljenje z zaviralci protonске črpalke, ali zdravljenje z lokalnimi kortikosteroidi. Uspeh zdravljenja ocenjujemo z endoskopijo in 6 biopsijami požiralnika 3 mesece po uvedbi zdravljenja. Ko bolnik doseže histološko in klinično remisijo, je potrebno nadaljevati z zdravljenjem trajno. Pri vzdrževalnem zdravljenju običajno uporabimo polovične odmerke zdravil, ki so bolnika uvedle v remisijo, oziroma izključitveno dieto. Če nastopi fibrostenotična oblika bolezni (dolgotrajna nediagnosticirana bolezen brez zdravljenja) je potrebna endoskopska dilatacija požiralnika.

Untreated disease can lead to stenotic changes in the entire oesophageal wall. Symptoms of dysphagia, food impaction, or retrosternal pain dominate the clinical picture of adults. 7–17% of patients with proven EoE have a normal endoscopic picture of the oesophagus. Other patients have signs of longitudinal furrows, rings (trachealization of the oesophagus), whitish exudates, mucosal oedema and/or narrowed oesophagus or oesophageal strictures.

There are three possible forms of treatment: elimination diets, treatment with proton pump inhibitors, or treatment with topical corticosteroids. The success of the treatment is assessed by endoscopy and 6 biopsies of the oesophagus 3 months after the initiation of therapy. When the patient achieves histological and clinical remission, it is necessary to continue the treatment permanently. In maintenance treatment, we usually use half doses of drugs used for successful initial treatment or elimination diet. If the fibrostenotic form of the disease occurs (long-term undiagnosed disease without treatment), endoscopic dilatation of the oesophagus is necessary.

UVOD

Eozinofilni ezofagitis (EoE) je kronično imunsko pogojeno vnetje celotne stene požiralnika, ki povzroča disfagijo in impakcijo hrane pri odraslih bolnikih, probleme pri hranjenju, bolečine v zgornjem delu trebuha in za prsnico s pridruženim bruhanjem pri otrocih. Diagnozo postavimo na osnovi histološke analize bioptov sluznice požiralnika in dokazom eozinofilnega vnetja z ≥ 15 eozinofilnih granulocitov na polje velike povečave oz. z dokazom > 60 eozinofilnih granulocitov/mm² in odsotnostjo drugih bolezni povezanih z eozinofilnim vnetjem požiralnika (1). Eozinofilni ezofagitis predstavlja Th2 imunski odgovor na alergene v hrani pri genetsko predeterminiranih bolnikih. Ocena je, da je bolezen prisotna pri 1/2000 prebivalcev (2). Bolezen je več kot dvakrat pogostejša pri moških in pri belcih. Bolniki imajo pogosto pridružene druge alergične bolezni kot so astma, alergijski rinitis, ekcem, atopični dermatitis. Pri dizigotnih

dvojčkih je bolezen prisotna pri obeh v 36 %, pri monozigotnih pa v 58 %, kar je dokaz pomena genetske predispozicije. Bolezen se lahko pojavi kadarkoli v otroškem ali v odraslem obdobju, vrh pojavljanja bolezni pa je med 20 in 50 letom (3–5). EoE je bil v literaturi prvič opisan v letih 1993 in 1994 (6, 7).

METODE DELA

Skupina avtorjev je bila izbrana med člani SZGH na podlagi njihovega dosedanjega interesa na področju EoE. Pri delu smo uporabili priporočen način sprejemanja smernic (8). Pri odločanju o pomembnih vprašanjih, na katere naj bi odgovorile smernice, smo uporabili sistem PICO (Population (P), Intervention (I), Comparator (C), and Outcomes (O)) (9). Avtorji so pregledali najnovejšo literaturo s področja EoE s pomočjo baz podatkov Pubmed in Medline ob upoštevanju priporočil, ki so jih izdala vodila tuja združenja (1, 10, 11).

Tabela 1. Številčno ocenjevanje ravni dokazov
Table 1. Grade of evidence

1++	zelo kakovostne metaanalize, sistematični pregledi kontroliranih randomiziranih raziskav (KRR), ali same KRR z zelo majhnim tveganjem za pristranost
1+	dobro izpeljane metaanalize, sistematični pregledi KRR ali same KRR z majhnim tveganjem za pristranost
1-	metaanalize, sistematični pregledi KRR ali same KRR z velikim tveganjem za pristranost
2++	zelo kakovostni sistematični pregledi raziskav primerov s kontrolami ali kohortne raziskave, ali same raziskave primerov s kontrolami ali kohortne raziskave z zelo majhnim tveganjem za pristranost
2+	zelo kakovostne raziskave primerov s kontrolami ali kohortne raziskave z majhnim tveganjem za pristranost
2-	raziskave primerov s kontrolami ali kohortne raziskave z velikim tveganjem za pristranost
3	neanalitične raziskave (raziskave primerov ali skupin primerov)
4	mnenja strokovnjakov

Tabela 2. Določitev stopnje moči za posamezno stališče v smernicah
Table 2. Determining the level of strength for each position in the guidelines

A	Stališče je podprto z vsaj eno kakovostno KRR ali z naborom dokazov eksperimentalnih študij ali sistematičnih pregledov eksperimentalnih študij z majhno pristranostjo, z doslednimi rezultati in neposredno uporabnostjo za ciljno populacijo (raven dokaza 1++ in 1+).
B	Stališče je podprto s kakovostnimi sistematičnimi pregledi raziskav primerov s kontrolami ali kohortnimi raziskavami ali s samimi raziskavami primerov s kontrolami in kohortnimi raziskavami z zelo majhnim tveganjem za pristranost (raven dokaza 2++).
C	Stališče je podprto s kakovostnimi raziskavami primerov s kontrolami in kohortnimi raziskavami z majhnim tveganjem za pristranost (raven dokaza 2+).
D	Stališče je podprto z dokazi iz primerov oz. skupin primerov ali z mnenjem strokovnjakov (raven dokaza 3 ali 4)

Pogoj za sprejem posamezne trditve/priporočila v Slovenske smernice za obdelavo bolnikov z EoE je bilo doseženo soglasje med člani skupine. Samo če je bilo doseženo > 80 % soglasje glede posameznega priporočila, je bilo priporočilo sprejeto v Slovenske smernice za obravnavo bolnikov z EoE.

visoke povečave ali > 60 eozinofilcev/mm², ob izključitvi drugih vzrokov ezofagealne eozinofilije.

Raven dokaza: 1++
Stopnja moči: A

PRIPOROČILA

DEFINICIJA BOLEZNI IN EPIDEMIOLOŠKI PODATKI

1. Eozinofilni ezofagitis je bolezen, za katero so značilni simptomi disfagije in/ali zatikanja hrane pri odraslih ter težave s hranjenjem, bolečine v trebuhu in za prsnico, ali bruhanje pri otrocih. Dokaz bolezni je eozinofilno vnetje sluznice požiralnika z ≥ 15 eozinofilcev/polje

Eozinofilni ezofagitis (EoE) je kronično imunsko pogojeno vnetje celotne stene požiralnika, ki lahko povzroči disfagijo in impakcijo hrane pri odraslih bolnikih; probleme pri hranjenju, bolečine v zgornjem delu trebuha in za prsnico s pridruženim bruhanjem pri otrocih. Diagnozo postavimo na osnovi histološke analize bioptov sluznice požiralnika in dokazom eozinofilnega vnetja z ≥ 15 eozinofilnih granulocitov na polje velike povečave oz. z dokazom > 60 eozinofilnih granulocitov/mm² in odsotnostjo drugih bolezni povezanih z eozinofilnim vnetjem po-

žiralnika (1). Te druge bolezni so: gastroezofagealna refluksna bolezen (GERB), eozinofilni gastroenteritis, bolezen vezivnega tkiva, vaskulitis, hipereozinofilni sindrom, Crohnova bolezen, celiakija (5–7, 12).

2. Prevalenca eozinofilnega ezofagitisa se povečuje tako pri odraslih kot otrocih.

Raven dokaza: 1+
Stopnja moči: B

V zadnjih letih ugotavljamo, da EoE ni zelo redka bolezen, ampak da število bolnikov predvsem v Evropi in Severni Ameriki narašča od 15 primerov /100 000 pred letom 2007 na 63 primerov /100 000 po letu 2017. Bolezen je trikrat pogostejša pri moških kot pri ženskah. Bolniki z EoE imajo pogosto pridružene druge atopične bolezni kot je alergična astma, alergični rhinitis, atopični dermatitis in ekcem (4). Meta analiza ugotavlja incidenco 3,7/100 000/leto (95 % iz 1,7 do 6,5), višja je v odrasli dobi kot pri otrocih. Šlo naj bi za realen dvig incidence in prevalence bolezni, ne le za boljše zavedanje obstoja EoE (13).

3. EoE je pogostejši pri moški in pri belcih. Tveganje za razvoj EoE je večje, če je z boleznijo prizadet sorodnik prvega dednega reda. Incidenca pojavnosti bolezni narašča v pozni adolescenci in doseže vrh v tretjem in četrtem desetletju življenja.

Raven dokaza: 1+
Stopnja moči: B

Večina raziskav o EoE je bila narejena pri belcih, kjer ugotavljajo, da je bolezen trikrat pogostejša pri moških kot pri ženskah. Vrh bolezni nastopi v letih pozne adolescence in v tretjem in četrtem desetletju življenja (14). Bolezen je pogostejša v družinah, v katerih so že bolniki z EoE, tveganje za bolezen je lahko tudi do 64-krat večje. Pri dizigotnih dvojčkih je bolezen prisotna pri obeh v 36 %, pri monozigotnih pa v 58 %, kar je dokaz pomena genetske predispozicije za nastanek bolezni (15). Način dedovanja je poligen-ski brez dominantnega ali recesivnega vzorca pre-

nosa. Geni, ki so povezani z nastankom EoE kodirajo beljakovine, ki imajo funkcijo pri vzdrževanju epitelijske bariere ali sistema imunskega odgovora T celic pomagalk. Vpliv do sedaj znanih genov je zmeren (16).

KLINIČNA SLIKA

4. Pri odraslih je disfagija in obstrukcija požiralnika s hrano močno povezana z diagnozo EoE.

Raven dokaza: 2+
Stopnja moči: B

V retrospektivni raziskavi 546 bolnikov, ki so bili sprejeti zaradi impakcije hrane v požiralniku, so pri 46 % tistih, ki so imeli opravljene biopsije požiralnika ugotovili EoE (17). Med 400 bolniki, ki so imeli endoskopijo zaradi disfagičnih težav, je bil EoE dokazan pri 7,3 % bolnikov (18). V novejši prospektivni raziskavi pa je med 100 bolniki z neobstruktivno disfagijo kar 22 % bolnikov imelo EoE (19).

V retrospektivni raziskavi, ki je vključila 353 bolnikov z refluksnimi težavami, je bila diagnoza EoE z biopsijami ugotovljena pri 7,7 % bolnikov (20).

5. Pri bolnikih, ki imajo endoskopske znake EoE in pa tudi pri bolnikih brez endoskopskih znakov EoE, če imajo simptome disfagije ali impakcijo hrane, je potrebno odvzeti biopsije za izključitev EoE.

Raven dokaza: 1++
Stopnja moči: A

Med 7–17 % bolnikov z dokazanim EoE ima normalno endoskopsko sliko požiralnika. Ostali bolniki imajo na endoskopiji znak vzdolžnih brazd, obročev (trahealizacija požiralnika), belkaste eksudate, edem sluznice in/ali ožji požiralnik oz. strikture požiralnika. V meta analizi so ugotovili, da je senzitivnost teh sprememb za dokaz EoE do 46 %, specifičnost pa do 95 %, pozitivna napovedna vrednost je od 51 %

do 73 %. Vsaj eno od teh endoskopskih sprememb pa odkrijejo pri 93 % bolnikov (21).

Priporočamo, da se biopsije za diagnozo EoE vzamejo pri prvi endoskopiji pri vseh bolnikih z disfagijo ali impakcijo hrane, neodvisno od makroskopskega izgleda sluznice.

6. Običajno ne indiciramo endoskopske preiskave z biopsijami sluznice požiralnika pri bolniku s tipičnimi znaki GERB-a, ki ne odreagirajo na zdravljenje z zaviralci protonске črpalke. Razlog je nizka verjetnost za EoE ob odsotnosti kliničnih znakov za EoE oz. spremljajočih bolezni (disfagija, atopične bolezni).

Raven dokaza: 2+
Stopnja moči: B

Dve bodoči raziskavi bolnikov z GERB-om, refraktornim na zdravljenje z ZPČ, ugotavljata, da je pri teh bolnikih EoE prisoten v 0,8 % oz. v 4 % (22, 23). V drugi retrospektivni raziskavi je bil delež EoE bolnikov le 0,9 % in povezan s simptomom disfagije (RO 12), mladostjo (RO 5) in atopijo (RO 3) (24).

7. Pri bolnikih z impakcijo hrane priporočamo odvzem biopsij za dokaz EoE takoj pri prvi endoskopiji.

Raven dokaza: 2++
Stopnja moči: B

Pri bolnikih z impakcijo hrane EoE dokažemo pri 46 % bolnikov, kljub temu v tej raziskavi biopsij pri prvi endoskopiji niso odvzeli pri 73 % bolnikov (17). Če biopsije niso bile odvzete pri endoskopiji zaradi impakcije hrane, 79 % bolnikov ni prišlo na kontrolno gastrokopijo in pri pomembnem delu bolnikov nismo ugotovili EoE in niso začeli z zdravljenjem bolezni (25). Odvzem biopsij pri bolniku z impakcijo hrane ni povezan s povečanim tveganjem za perforacijo požiralnika (26). Če biopsije ob prvi endoskopiji iz katerega koli razloga nismo odvzeli, je potrebno zagotoviti, da bolnik pride na kontrolno gastrokopijo.

8. Vzdrževalno zdravljenje z lokalno delujočimi kortikosteroidi zmanjša možnost za ponovitev impakcije s hrano.

Raven dokaza: 2++
Stopnja moči: B

Z zgodnjim začetkom zdravljenja bolnikov z EoE izboljšamo kvaliteto življenja bolnikov in zmanjšamo možnost ponovne impakcije s hrano (27, 28). Če pri bolniku z impakcijo hrane in znaki EoE odvezemo biopsije za diagnozo bolezni, lahko takoj začnemo z zdravljenjem. Podatki iz predvidene raziskave 206 bolnikov kažejo, da je v multivariatni analizi le lokalno zdravljenje s kortikosteroidi in struktura požiralnika vplivata na možnost ponovitve impakcije s hrano pri teh bolnikih (29).

9. Za natančno diagnozo EoE priporočamo, da bolniki vsaj 3 tedne pred endoskopsko preiskavo in biopsijami sluznice požiralnika prenehajo z jemanjem ZPČ.

Raven dokaza: 1+
Stopnja moči: A

Meta analiza 33 raziskav je ugotovila, da zdravljenje z ZPČ doseže remisijo bolezni pri 51 % bolnikov (30). Pri velikem številu bolnikov bi zato odvzem biopsij za diagnozo EoE pri bolnikih zdravljenih z ZPČ lahko zakril diagnozo EoE. V primerih, ko bolniki jemljejo ZPČ in obstaja sum na EoE, svetujemo ponovno endoskopijo z biopsijami za EoE po predhodni prekinitvi zdravljenja z ZPČ vsaj v roku 3 tednov.

10. Če pri bolniku obstaja visoka klinična verjetnost za EoE (klinična in endoskopska slika), histološke preiskave bioptov pa niso diagnostične, svetujemo ponovno endoskopijo in 6 biopsij po protokolu za EoE.

Raven dokaza: 2+
Stopnja moči: C

Ne obstaja veliko raziskav, v katerih bi v primeru kliničnih in endoskopskih znakov značilnih za EoE in nepovedni histologiji, ponovno opravili endoskopijo z biopsijami po protokolu za EoE. Pomembno je, da bolniki pred biopsijami požiralnika ne jemljejo ZPČ in niso na restriktivnih dietah. V retrospektivni raziskavi 59 bolnikov z disfagijo in negativnim izvidom biopsij za EoE, so pri 14 naredili ponovitev endoskopije z biopsijami za EoE in pri 5 (36 %) bolnikih potrdili diagnozo EoE (31).

11. Zgodnja diagnoza in zdravljenje EoE lahko prepreči kasnejše zaplete bolezni kot so fibrozne spremembe stene požiralnika in strikture, ki bi sicer zahtevale dilatacijo.

Raven dokaza: 2+
Stopnja moči: C

Obstaja nekaj retrospektivnih raziskav, ki ugotovljajo, da je delež bolnikov z EoE, ki razvijejo fibrozne spremembe stene požiralnika in/ali strikture večji s časom trajanja nezdravljene bolezni. V retrospektivni raziskavi, v kateri so spremljali 200 bolnikov, so ugotovili, da če sta od začetka simptomov do prve endoskopije minili 2 leti, so bile strikture ugotovljene pri 17 % bolnikov. Če pa je bil odlog do postavitve diagnoze 20 let, so bile strikture prisotne pri 71 % bolnikov (32).

V nizozemski raziskavi, ki je vključila 721 bolnikov (od tega 112 otrok) so ugotovili podobne rezultate. V primerih, ko je bil zamik od simptomov do diagnoze manj kot 2 leti, so bile fibro-stenotične spremembe prisotne pri 19 % bolnikov. V primeru daljšega obdobja do postavitve diagnoze pa so bile fibro-stenotične spremembe prisotne pri kar 52 % bolnikov (33).

12. Bolniki z EoE, ki odgovorijo simptomatsko in histološko na zdravljenje z ZPČ, imajo enako bolezen kot tisti bolniki z EoE, pri katerih ni odgovora na zdravljenje z ZPČ.

Raven dokaza: 2+
Stopnja moči: C

Vemo, da lahko bolniki z EoE, ki nimajo simptomov GERB-a, dobro reagirajo na zdravljenje z ZPČ (34). Obstaja zadosti podatkov za trditev, da so bolniki z EoE, ki odgovorijo oz. ne odgovorijo na zdravljenje z ZPČ, del iste skupine in se ne razlikujejo glede kliničnih in endoskopskih značilnosti, kakor tudi ne glede na rezultate 24-urne pH-metrije, histologije, imunologije in molekularnih značilnosti (35–38).

Bolniki, ki imajo ≥ 15 eozinofilnih granulocitov na polje velike povečave, imajo EoE. Seveda pa pri posameznem bolniku lahko obstaja več razlogov za eozinofilijo (npr. EoE in GERB; tabela 3).

Druge bolezni redko povzročijo vnetne spremembe $s \geq 15$ eozinofilci na polje velike povečave.

Tabela 3. Drugi razlogi ob EoE, ki lahko povzročijo eozinofilijo v sluznici požiralnika
Table 3. Different diseases that may cause eosinophilic infiltration in oesophageal mucosa

GERB
Ahalazija
Eozinofilni gastroenteritis
Mb Crohn
Okužba (glivična, virusna)
Ezofagitis zaradi tablet
Hipereozinofilen sindrom
Preobčutljivostna reakcija na zdravila
Bolezen vezivnega tkiva
Bolezen presadka proti gostitelju

13. EoE in GERB se ne izključujeta in sta lahko prisotna skupaj pri istem bolniku.

Raven dokaza: 1++
Stopnja moči: A

GERB je najpogostejša diagnoza med boleznimi požiralnika v svetovnem merilu s prevalenco 9283/100 000 (39). V meta analizi raziskav o prevalenci EoE pa je povprečna prevalenca EoE 34,4/100 000 (pri

odraslih 42,2/100 000; pri otrocih pa 34/100 000) (4). Tudi če ne bi bilo nikakršne povezave med obema boleznima, bi bil GERB prisoten pri vsaj 10 % bolnikov z EoE.

Obstaja več možnih interakcij med GERB-om in EoE:

- Upočasnjeno praznjenje požiralnika lahko prispeva k patologiji GERB-a zaradi upočasnjene čiščenja refluksata. To je možno predvsem pri bolnikih s fibrozo stene požiralnika (40).
- Eozinofilno vnetje požiralnika pri bolnikih z EoE lahko poveča mukozno permeabilnost in olajša difuzijo kisline in pepsina (41).
- Prav tako lahko povečana permeabilnost sluznice bolnikov z GERB-om olajša penetracijo prehrabnih alergenov v sluznico in nastanek EoE pri genetsko predeterminiranih posameznikih (42).

Pri bolnikih s histološko dokazanim EoE ob kliničnih simptomih in endoskopskih znakih za GERB lahko upravičeno sklepamo, da ima bolnik obe bolezni istočasno.

14. Formalni prenos skrbi za bolnike z EoE iz pediatrične oskrbe na nivo odrasle gastroenterološke oskrbe lahko prispeva k boljšemu zdravljenju bolnikov.

Raven dokaza: 3
Stopnja moči: D

Ob prehodu bolnikov z EoE iz otroškega v odraslo obdobje moramo upoštevati sociološke faktorje in sodelovanje bolnika pri zdravljenju. Pomembno je, da bolnik pozna bolezen in dobro sodeluje pri zdravljenju, kar je v tem starostnem obdobju lahko problem, ki vodi k slabši kontroli bolezni (43). V Evropi pri zdravljenju pediatričnih bolnikov z EoE v primerjavi z odraslimi bolniki pogosteje uporabljamo eliminacijske diete (48 % proti 14 %) (44).

PREISKAVE

15. Vsaj 6 biopsij iz različnih segmentov požiralnika je potrebno odvzeti za postavitev diagnoze EoE in tudi ob spremljanju uspeha zdravljenja.

Raven dokaza: 2++
Stopnja moči: B

Endoskopska slika EoE sugerira diagnozo, vendar so lahko nekatere spremembe (strikture) prisotne tudi pri drugih boleznih (zaužitje kaustičnih snovi, obsevanje) ali jih lahko zamenjamo z drugimi boleznimi (npr. candida ezofagitis). Med 7–17 % bolnikov z dokazanim EoE ima normalno endoskopsko sliko požiralnika (21). Za diagnozo EoE je nujna histopatološka potrditev. Ker je razporeditev vnetja lahko krpasto razporejena, je potrebnih več biopsij za potrditev diagnoze (45). Z odvzemom 6 biopsij iz različnih nivojev požiralnika je verjetnost za pravilno postavitev diagnoze EoE 97–100 % (46, 47). Svetujemo odvzeti biopte iz vidnih sprememb tipičnih za EoE, kakor tudi iz na videz normalne sluznice.

16. Pri endoskopski oceni bolezni uporabljamo EREFS točkovni sistem.

Raven dokaza: 2++
Stopnja moči: B

EREFs točkovanik uporablja stopenjsko oceno tipičnih endoskopskih sprememb pri EoE:

- **Edema** (Edem): 0 - normalna palisadna struktura žilja; 1 - delno zbrisana struktura žilja; 2 - popolnoma zabrisana struktura žilja.
- **Rings** (Obroči, trahealizacija sluznice): 0 - normalna sluznica; 1 - nakazani obroči; 2 - jasno vidni obroči, 3 - močni obroči, ki tako zožujejo lumen, da prehod z endoskopom ni možen.
- **Eksudate** (Eksudati) - belkasti eozinofilni abscesi: 0 - niso prisotni; 1 - eksudati prekrijejo do 10 % sluznice; 2 - eksudati prekrijejo > 10 % sluznice.

- **Furrows** (vzdolžne brazde): 0 - niso prisotne; 1 - vzdolžne brazde prisotne; 2 - globoke vzdolžne brazde.
- **Strictures** (strikture): 0 - niso prisotne; 1 - prisotne.

Stopnja po EREFS lestvici je tako lahko od 0 do največ 10 točk (48). V predvideni raziskavi so potrdili dobro skladnost v uporabi točkovnika tako med splošnimi kot tudi med akademsko delujočimi gastroenterologi (49). V drugi raziskavi pa je bilo ujemanje med endoskopisti pri uporabi tega točkovnika zmerno (50). Potrebne so nove predvidene raziskave za dokončno oceno vrednosti EREFS točkovnika.

17. Gostota eozinofilcev se izrazi kot število eozinofilcev na 0,3 mm², kar je enako običajnemu polju velike povečave. Meja za diagnozo naj bo ≥ 15 eozinofilcev na 0,3 mm² v kateremkoli vzorcu.

Raven dokaza: 2⁺⁺

Stopnja moči: B

Dogovorjena meja 15 eo/0,3 mm² v katerem koli vzorcu pomaga pri ločevanju EoE od drugih vnetnih boleznih požiralnika, predvsem GERB-a. GERB in EoE sta lahko prisotna istočasno in se ne izključujeta. Meja 15 eo/0,3mm² ima senzitivnost 100 % in specifičnost 96 % (47).

18. Sluznično eozinofilijo spremljajo še druge spremembe, značilne za eozinofilni ezofagitis, kot so: prisotnost hiperplazije bazalnih celic, edem (spongioza), eozinofilni mikroabscesi, plastenje eozinofilcev, degranulacija in podepitelna skleroza.

Raven dokaza: 2⁺⁺

Stopnja moči: B

Pri EoE je lahko prisotna izrazita spremenljivost gostote eozinofilcev, tako med bolniki kot tudi pri istem bolniku v času. V podporo diagnozi EoE je zato lahko še prisotnost drugih histoloških značilnosti, ki naj

bodo vključene v histološki izvid, kot so hiperplazija bazalnih celic, edem (spongioza), eozinofilni mikroabscesi, plastenje eozinofilcev, degranulacija in podepitelna skleroza (34, 51).

19. Pri zdravljenem eozinofilnem ezofagitisu se histološki odgovor ocenjuje glede na gostoto eozinofilcev. Histološka remisija je opredeljena kot maksimalno število eozinofilcev < 15 eo/0,3 mm².

Raven dokaza: 1⁺

Stopnja moči: A

Za obravnavo bolnika je smiselno imeti objektivno oceno uspešnosti zdravljenja, prav tako je to potrebno za primerjavo različnih terapevtskih pristopov. Število eozinofilcev se lahko s časom in mestom biopsije spreminja, tako da zaenkrat ni čvrstega soglasja o kriterijih za histološko remisijo; trenutno velja dogovor, da je vrednost pod 15 eo/0,3 mm² skladna s histološko remisijo, vrednost pod 5 eo/0,3 mm² pa z globoko, popolno remisijo (52, 53).

20. Če imajo bolniki s histološko remisijo še vztrajajočo disfagijo in nimajo fibrostenoze pri endoskopiji, je treba razmišljati o nadaljnjih fizioloških preiskavah.

Raven dokaza: 2⁺⁺

Stopnja moči: B

EoE lahko sproži raznolike spremembe v motiliteti požiralnika, zaradi katerih simptomatika vztraja kljub histološki remisiji (54–56). V primeru vztrajanja simptomov so zato smiselne nadaljnje fiziološke preiskave, tako pH-metrija, (visoko-ločljivostna) manometrija in po potrebi tudi rentgensko slikanje požiralnika s kontrastom.

ZDRAVLJENJE

21. Po uvedbi zdravljenja (farmakološkega ali dietnega) je potrebno preveriti učinkovitost endoskopsko in histološko, saj simptomi ne

korelirajo vedno s histološko aktivnostjo vnetja. Kontrolna endoskopija z biopsijami se izvede po 12 tednih, medtem ko je bolnik na terapiji.

Raven dokaza: 1+
Stopnja moči: A

Cilj zdravljenja EoE je dolgoročna klinična in histološka remisija. Številne študije kažejo, da je naravni potek ezofagealne eozinofilije napredovanje iz vnetnega v fibrostenotični fenotip (32, 33, 57–60). Zaradi tega je pomembno, da potrdimo histološko umiritev eozinofilnega vnetja.

Klinično remisijo lahko opredelimo z validiranimi vprašalniki (npr. Dysphagia Symptoms Questionnaire (DSQ) ali Eosinophilic Esophagitis Activity Index (EEsAI)), ki pa so zaenkrat predvideni bolj za uporabo v randomiziranih kliničnih raziskavah, so preobremenjujoči za rutinsko klinično delo in tudi niso validirani v našem okolju (12, 61).

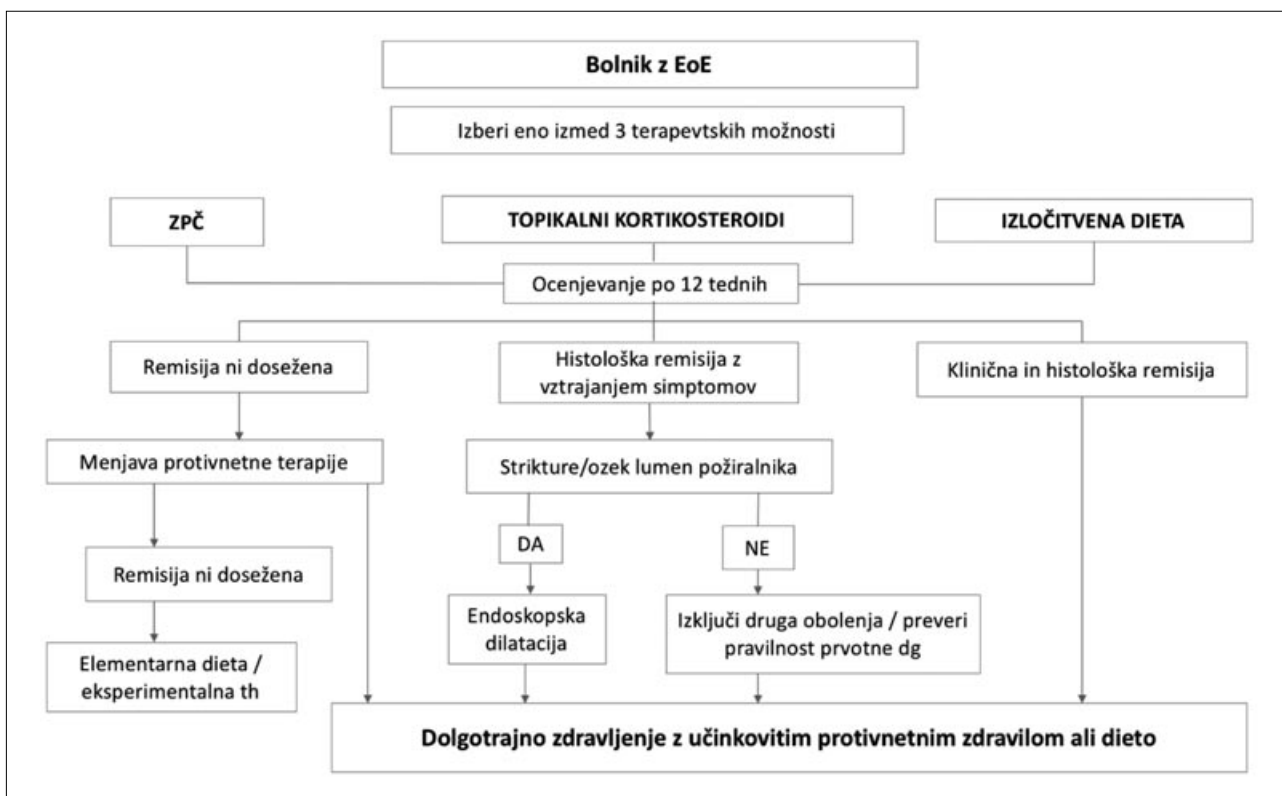
Obenem pa številne raziskave, tudi večja meta analiza 1202 bolnikov pokaže, da skoraj 41 % bolnikov poroča o izboljšanju kljub odsotnosti histološkega odgovora (62).

Zaenkrat tako ostaja edini zanesljiv kriterij za odgovor histološka ocena, ki naj bi jo izvedli po 12 tednih zdravljenja in to na terapiji.

22. Izločitvene diete so učinkovite pri doseganju klinične in histološke remisije pri odraslih z eozinofilnim ezofagitisom.

Raven dokaza: 1+
Stopnja moči: A

Že leta 1995 je bila objavljena prva študija 10 otrok, pri katerih je eozinofilija požiralnika izzvenela na aminokislinski – elementarni dieti in se povrnila po ponovnem uvajanju hrane (63). Zaradi težavnosti elementarne diete je bila v nadaljevanju sestavljena dieta z izločitvijo šestih najpogostejših alergenih živil



Slika 1. Algoritem zdravljenja bolnikov z EoE

Figure 1. Therapeutic algorithm for EoE patients

Pripomba: vse tri metode zdravljenja so lahko prva izbira zdravljenja

(ID6), torej mleko, pšenica, jajca, soja, oreški, ribe in morski sadeži. Meta analiza je pokazala, da takšna dieta privede do histološkega odgovora pri 72,1 % odraslih in otrok (64). Zaradi zapletenosti diete brez 6 živil ID6 so se oblikovale enostavnejše strategije z izločitvijo 4 (ID4) ali samo 2 živil (ID2), ki so učinkovite v 40–50 % primerov. V retrospektivni študiji 337 otrok se je pokazalo, da so vzročni alergeni posamič ali v kombinaciji mleko (42 %), jajce (21,5 %), pšenica (10,9 %), arašidi (9,9 %) in soja (8,4 %) (65). Na tej osnovi je oblikovana ID2 z mlekom in pšenico, ki bi bila uspešna pri 37 %, ali ID2 mleko in jajca (33 %). Predvidene observacijske študije so potrdile učinkovitost izločitvenih diet (66–69).

Če se odločimo za zdravljenje z izločitveno dieto, je potrebno sodelovanje izkušenega dietetika. Praviloma začnemo z ID2 in po potrebi stopnjujemo restrikcijo, obvezno z endoskopsko in histološko kontrolo na 12 tednov.

23. Dieta z izločitvijo 6 živil pogosteje privede do histološke remisije kot pa diete z izločitvijo 2 ali 4 živil, vendar je povezana s slabšo compliance in povečanim številom endoskopij.

Raven dokaza: 2⁺⁺

Stopnja moči: B

Multicentrična prospektivna študija 'step up' pristopa k izboru diet je pokazala, da pride do klinično-histološke remisije pri 43 % pri ID2 (mleko in pšenica), pri ID4 v 60 % (mleko, pšenica, jajca in stročnice), ob 6ID pa pri 79 %. Pri tem je 'step up' pristop zmanjšal število endoskopij za 20 %. Pri kar 92 % bolnikov so z ID2 ali ID4 identificirali enega ali dva sprožilca, kar omogoča dolgotrajno izločitveno dieto (68). Žal pa študije kažejo, da je dolgoročna compliance z dietami slaba in da skoraj vsak drugi bolnik dieto opusti, kar tudi vodi v ponovno histološko poslabšanje (70, 71).

24. Ob dietni terapiji eozinofilnega ezofagitisa je potrebna podpora izkušenega dietetika tako v času izločanja hrane kot tudi v času ponovnega uvajanja živil.

Raven dokaza: 2⁺

Stopnja moči: B

Izločitvene diete lahko privedejo do poslabšanja prehranskega statusa in hujšanja pri otrocih in odraslih (72, 73), zato se pri uvajanju dietnega zdravljenja priporoča sodelovanje usmerjenega dietetika in alergologa (slednjega tudi zaradi pridruženih alergičnih bolezni (74).

25. Kombinacija diete in farmakološkega zdravljenja ni rutinsko priporočena, vendar jo lahko uporabimo v primerih neučinkovitosti monoterapije.

Raven dokaza: 2-

Stopnja moči: D

Kombinacija terapij ni bila sistematsko preučevana. V manjši retrospektivni pediatrični študiji so ugotovili, da je bilo zdravljenje s kortikosteroidi uspešno v 50 %, dieta v 60 % in kombinacija v 80 %, dodatno izboljšanje pri kombinaciji terapij so zaznali še v dveh majhnih retrospektivnih analizah tudi pri odraslih (75–77).

26. Alergijski testi za hrano (kožni vbodni, specifični IgE, krpični testi) niso priporočeni za izbor tipa izločitvene diete.

Raven dokaza: 2-

Stopnja moči: D

Pri bolnikih z EoE so pogosto pridružene druge atopijske bolezni (78, 79). EoE pa ni IgE posredovana bolezen, kar potrjujejo tudi neuspešni poskusi zdravljenja z anti-IgE protitelesi (omalizumab) (80). Usmerjena izločitvena dieta na osnovi IgE testov ali atopijskih krpičnih testov ni pokazala večje učinkovitosti kot empirične izločitvene diete (64, 81).

27. Izključno elementarne diete imajo v zdravljenju eozinofilnega ezofagitisa omejeno vlogo. Čeprav so visoko učinkovite, je compliance nizka in so zato lahko uporabne le pri bolnikih, ki so refraktorni na ostala zdravljenja.

Raven dokaza: 2-
Stopnja moči: D

Izključno elementarne diete na osnovi aminokislin so visoko učinkovite v doseganju remisije (64, 69), vendar pa so drage, imajo slabo compliance zaradi neokusnosti in zato niso uporabne za daljši čas (82). Delno hidrolizirani pripravki v terapiji EoE niso uporabni, saj še vsebujejo imunsko aktivne mlečne beljakovine.

28. Zdravljenje z zaviralci protonске črpalke je učinkovito za indukcijo histološko in klinično remisijo bolnikov z eozinofilnim ezofagitisom.

Raven dokaza: 1+
Stopnja moči: A

Nedavna sistemska pregledna študija z meta analizo 33 študij s 619 bolniki je pokazala, da ZPČ vodijo v histološko remisijo v 50,5 % (30). Uspešnost je sicer večja pri bolnikih s patološkim izvidom pH-metrije (83, 84), a je zaradi protivnetnega učinka ZPČ učinkovita tudi pri približno tretjini bolnikov brez patološke kislosti v požiralniku (83).

29. Zaviralce protonске črpalke naj dajejo 2-krat dnevno vsaj 12 tednov, pred ponovno endoskopijo in histološko oceno, ki naj bo na terapiji.

Raven dokaza: 2++
Stopnja moči: B

Terapija z visokimi odmerki ZPČ (npr. omeprazol 2 x 40 mg) se je izkazala za bolj uspešno (51 %) kot tiste z nizkimi odmerki (36 %); terapija 8–10 tednov je bila manj uspešna (50 %) kot pa 10–12 tednov (65 %) (85).

30. Pri bolnikih, kjer pride do histološkega odgovora, so ZPČ učinkoviti tudi za vzdrževanje remisije.

Raven dokaza: 2+
Stopnja moči: C

Za vzdrževalno terapijo nimamo na razpolago predvidenih randomiziranih študij, različne retrospektivne raziskave pa kažejo na dolgoročno uspešnost v 70–80 % (83, 86, 87).

31. Zdravljenje z lokalno delujočimi oz. topikalnimi kortikosteroidi je učinkovito za indukcijo histološke in klinične remisije bolnikov z eozinofilnim ezofagitisom.

Raven dokaza: 1++
Stopnja moči: A

Številne randomizirane kontrolirane študije, združene v meta analizi, potrjujejo, da so topikalni kortikosteroidi učinkoviti za indukcijo remisije pri bolnikih z EoE. Histološka remisija je bila dosežena z razmerjem obetov 13,7 (95 % CI 2,7–70,3) (88).

Med študijami obstajajo razlike v uporabljenih zdravilih, dozah, načinih aplikacije in trajanju zdravljenja. Viskozni budezonid se je izkazal za vsaj primerljivo učinkovitega s pogosto uporabljenim flutikazonom (89, 90).

Prelomna randomizirana kontrolirana študija je dokazala, da budezonid orodisperzibilne tablete 1 mg 2-krat dnevno dosežejo klinično-histološko remisijo pri 58 % bolnikov po 6 tednih zdravljenja v primerjavi z 0 % pri placebo (28). Delež remisije so je povisil na 85 % pri podajšanju zdravljenja do 12 tednov.

Smernice podpirajo uporabo orodisperzibilnih tablet budezonid pred ostalimi oblikami formulacij lokalnih steroidov za indukcijo remisije pri EoE tudi zaradi odobritve zdravila za indikacijo EoE s strani regulatornih organov.

32. Klinično in histološko poslabšanje EoE je pogosto po ukinitvi topikalnih steroidov, zato je vzdrževalno zdravljenje priporočljivo.

Raven dokaza: 1+

Stopnja moči: A

Randomizirana kontrolirana študija 3. faze, ki je primerjala vzdrževalno zdravljenje z orodisperzibilnimi tabletami budezonida 0,5 mg 2-krat dnevno, 1 mg 2-krat dnevno in placebom, je dokazala vztrajanje remisije pri 74 % in 75 % bolnikov zdravljenih z budezonidom v primerjavi s 4 % pri placebo po 48 tednih (91). Povprečni čas do zagona EoE je bil 87 dni pri placebo in > 350 dni pri budezonidu. Ta študija je pokazala višjo učinkovitost vzdrževalnega zdravljenja kot študije z ostalimi inhalatornimi topikalnimi steroidi, ki jih je bilo potrebno pogoltniti.

Zdravljenje je varno brez resnih stranskih učinkov. V 22 % je lahko prisoten blag stranski učinek kandidoze požiralnika, ki ni imel vpliva na vsakodnevne aktivnosti in ni vplival na prekinitev terapije (91).

Smernice podpirajo uporabo orodisperzibilnih tablet budezonid pred ostalimi oblikami formulacij lokalnih steroidov za vzdrževanje remisije pri EoE. Ko je bolnik v klinični in histološki remisiji in na vzdrževalnem zdravljenju kontrolne endoskopije in histološke kontrole niso potrebne.

33. Sistemske kortikosteroide niso priporočljivi pri EoE.

Raven dokaza: 1-

Stopnja moči: A

Ni podatkov o uporabi sistemskih kortikosteroidov pri zdravljenju EoE pri odraslih.

Randomizirana kontrolirana študija pri 80 otrocih z EoE je pokazala primerljivo stopnjo histološke remisije po 4 tednih (94 %) med prednisolom in oralno apliciranim inhalatornim flutikazonom, vendar je bilo v skupini z prednisolom več stranskih učinkov

(40 %: hiperfagija, porast telesne teže, kušingoidni izgled) v primerjavi z skupino z flutikazonom (15 %: kandidiaza požiralnika) (92). V retrospektivni študiji je 20 otrok dobilo kratkotrajno terapijo s sistemskimi kortikosteroide zaradi strikturirajoče bolezni. Pri 95 % je prišlo do resolucije stenoz, pri 67 % se je normaliziralo število eozinofilcev in pri vseh je prišlo do kliničnega izboljšanja (93).

Smernice ne priporočajo uporabe sistemskih kortikosteroidov pri odraslih in otrocih z ne-strikturirajočo obliko EoE.

34. Imunomodulatorji (azatioprin, 6-merkaptopurin) niso priporočljivi pri zdravljenju EoE.

Nivo dokazov: 3

Stopnja priporočila: D

Ni dovolj dokazov za priporočilo imunomodulatorjev pri zdravljenju EoE. Pri treh bolnikih, ki so bili odvisni od kortikosteroidov, so imunomodulatorji inducirali klinično in histološko remisijo, vendar je prišlo do poslabšanja po ukinitvi terapije (94).

35. Biološka zdravila v obliki monoklonskih protiteles (npr. zaviralci tumor nekrotizirajočega faktorja alfa in anti-integrinska zdravila), ki se uporabljajo v zdravljenju kronične vnetne črevesne bolezni, niso priporočljivi pri zdravljenju EoE.

Nivo dokazov: 3

Stopnja priporočila: D

Ni dovolj dokazov za priporočilo bioloških zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje kronične vnetne črevesne bolezni, pri obravnavi EoE.

Uporaba infliximaba (zaviralec tumor nekrotizirajočega faktorja alfa) v dozi 5 mg/kg pri bolnikih s hudo obliko od kortikosteroidov odvisnega EoE ni pokazala endoskopskega in histološkega izboljšanja EoE, prisotno je bilo zgolj blago klinično izboljšanje po dveh infuzijah (95). Obstajajo posamezni klinični pri-

meri o izboljšanju EoE ob uporabi vedolizumaba (anti- $\alpha 4 \beta 7$ integrin) pri bolnikih s pridruženim Crohnovo boleznijo (96).

36. Nova biološka zdravila za druga alergična obolenja (npr. dupilumab, cendakimab in benralizumab) kažejo potencial za učinkovitost v zdravljenju EoE.

Raven dokaza: 1+

Stopnja moči: A

Monoklonsko protitelo proti interleukinskemu (IL) 4 in IL 13 receptorju dupilumab, ki je indicirano za zdravljenje atopijskega dermatitisa in astme, je bilo uporabljeno v randomizirani s placebom kontrolirani študiji faze 2 pri bolnikih z aktivnim EoE. Bolniki v skupini z dupilumabom so imeli manj simptomov disfagije po 10 tednih zdravljenja, pomembno zmanjšanje števila eozinofilcev histološko in izboljšanje endoskopskih parametrov po 12 tednih v primerjavi s placebom. Opisanih je bilo več stranskih učinkov z dupilumabom (rdečina na vbodnem mestu, nasofaringitis) v primerjavi s placebom (97).

Monoklonsko protitelo proti IL-13 cendakimab je pokazal učinkovitost v randomizirani s placebom kontrolirani študiji faze 2, z 99 bolniki z EoE. Po 16 tednih zdravljenja je bilo pomembno zmanjšanje števila eozinofilcev in simptomov disfagije v primerjavi s placebom, tudi pri bolnikih neodzivnih na kortikosteroide (98). V teku je študija faze 3 pri bolnikih z EoE.

Monoklonsko protitelo proti IL-5 receptorju benralizumab, ki je indiciran za eozinofilno astmo, se je izkazalo za učinkovitega pri izboljšanju disfagije in doseganju histološke remisije pri bolniku z EoE, zdravljenim zaradi pridružene astme (99). Benralizumab je pokazal učinkovitost tudi pri bolnikih z hipereozinofilnim sindromom, pri katerih je pomembno znižal število eozinofilcev v serumu in tkivih. Klinična študija faze 3 pri bolnikih s EoE je v teku (100).

Zaenkrat ni dovolj dokazov za priporočilo uporabe dupilumaba, cendakimaba in benralizumaba pri

zdravljenju EoE, a so možne opcije zdravljenja pri bolnikih z pridruženimi alergičnimi obolenji. Nadaljnje klinične študije so v teku.

37. Natrijev kromoglikat, montelukast in antihistaminiki niso priporočljivi pri zdravljenju EoE, a imajo vlogo pri pridruženih atopičnih obolenjih.

Raven dokaza: 1-

Stopnja moči: A

Natrijev kromoglikat pri 14 otrocih po 4 tednih ni vplival na zmanjšanje simptomov ali izboljšanje histologije (101). Antagonist levkotrienskih receptorjev montelukast v randomizirani kontrolirani študiji faze 2 ni bil učinkovitejši od placeba pri vzdrževanju s steroidi inducirane remisije pri bolnikih z EoE (102).

38. Če se simptomi ponovijo med terapijo, se priporoča ponovitev endoskopije za oceno in histološko vzorčenje.

Raven dokaza: 2+

Stopnja moči: C

Pri bolnikih na vzdrževalni terapiji za EoE so številni razlogi disfagičnih simptomov, in sicer refraktarno vnetje, predhodno neodkrita fibro-stenotična bolezen, potencialne posledice terapije (npr. kandidoza požiralnika) (28, 91).

Pri ponovitvi simptomov je smiselna ponovna histološka ocena vnetja in izključitev zapletov EoE ali terapije.

39. Pri bolnikih z EoE refraktornim na zdravljenje in/ali pridruženim pomembno atopijsko boleznijo je smiselna skupna obravnava s strani gastroenterologa in alergologa za optimizacijo terapije.

Raven dokaza: 3

Stopnja moči: D

Čeprav je malo dokazov, da je zdravljenje atopijske bolezni učinkovito pri EoE, je smiselna optimizacija obravnave atopijske bolezni pri bolnikih s simptomi. Pomembna je vključitev dietetike v obravnavo za pripravo individualnih eliminacijskih diet zaradi IgE-posredovane nutritivne alergije, zadostitve nutritivnim potrebam posameznika in razgovor preferenc/možnosti zdravljenja EoE, in sicer kombinacije dietetičnih in farmakoloških modalitet.

KOMPLIKACIJE

40. Endoskopisti lahko podcenijo pogostnost striktur in ožjega lumna požiralnika pri EoE.

Raven dokaza: 2++

Stopnja moči: B

EoE ima lahko vnetni ali fibrotični fenotip. Otroci pogosteje zbolijo z vnetnim fenotipom, ki lahko z leti vodi do razvoja striktur, medtem ko so v odrasli dobi pogostejše strikture že v času prezentacije (32, 103). Daljši čas do postavitve diagnoze poveča tveganje za razvoj striktur, ki se lahko razvijejo kjer koli v poteku požiralnika, vendar najpogosteje v distalnem požiralniku (104).

Ena izmed težavnosti pri obravnavi bolnikov z EoE je nepredvidljivost fibrotičnega preustroja požiralnika, saj nekateri bolniki ne napredujejo do striktur, medtem ko jih drugi razvijejo v krajšem času. Vsaj 10 % bolnikov razvije strikture in še več bolnikov ozek lumen požiralnika, slednje je težko predvidevati le iz anamneze in je tudi težje videti na endoskopiji (32, 33, 105, 106). Tukaj si lahko pomagamo tudi s kontrastno preiskavo požiralnika (107, 108).

41. Terapija s topikalnimi kortikosteroidi zmanjša razvoj striktur.

Raven dokaza: 2++

Stopnja moči: B

EoE je kronična bolezen in v kolikor bolniki ne prejemajo učinkovite protivnetne terapije lahko vodi v

fibro-stenotični preustroj (58, 109). Tudi po prvotni terapiji striktur z dilatacijo lahko pride do ponovitve že znotraj enega leta, v kolikor bolniki ne prejemajo protivnetne terapije (91, 110, 111). Pri otrocih se je ob 24 mesečni terapiji z lokalnim flutikonazolom fibroza uspešno zmanjšala iz 92 % na 39 % (110).

42. Endoskopska dilatacija je učinkovita pri izboljšanju simptomov bolnikov s fibrostenotično obliko bolezni.

Raven dokaza: 1-

Stopnja moči: A

EoE lahko vodi do fibro-stenotičnih sprememb zaradi kroničnega vnetja. To se lahko prezentira kot ozek lumen požiralnika (< 13 mm) ali striktura. Endoskopska dilatacija izboljša simptome disfagije pri ozkem lumnu požiralnika in strikturah, vendar nima vpliva na osnovni vnetni proces. Večina raziskav o učinkovitosti endoskopske dilatacije je retrospektivnih, rezultati devetih študij so analizirani v meta analizi 525 odraslih bolnikov, ki so imeli opravljenih 992 dilatacij. Klinično izboljšanje bilo je dokazano pri 75 % bolnikov (112). Britanske smernice svetujejo zadovoljiv ciljni premer 16 mm, saj širši lumen ne izboljša dodatno klinične slike (11, 113). Trajanje učinka po dilataciji se razlikuje. Izkazalo se je, da je potrebnih manj dilatacij oz. da je čas med dilatacijami daljši, če bolniki sočasno prejemajo topikalni kortikosteroid (11).

43. Klinični izid bolnikov s strikturami je boljši, če je terapevtska dilatacija kombinirana z učinkovito protivnetno terapijo kot so topikalni kortikosteroidi.

Raven dokaza: 2++

Stopnja moči: B

Stopnja izboljšanja disfagije po dilataciji je dobra in predvidoma traja do enega leta (114, 115). Stopnja in trajanje izboljšanja simptomov je odvisna od resolucije fibrotičnega preustroja v steni požiralnika in zmanjšanja vnetja. Zato je indicirana kombinirana te-

rapija s topikalnimi kortikosteroidi in dilatacija strikture (116).

44. Endoskopska dilatacija je varna pri bolnikih z EoE.

Raven dokaza: 1+

Stopnja moči: A

Endoskopska dilatacija pri EoE je indicirana v primeru prisotnosti striktur in simptomov disfagije kljub primerni protivnetni terapiji kot so topični kortikosteroidi (117). Bolnike je potrebno opozoriti na bolečino, ki je pogosto (v 75 %) prisotna med in po dilataciji (114, 118). Vendar ni večjega tveganja za perforacijo v primerjavi z drugimi benignimi indikacijami za dilatacijo. Z izdajo mednarodnih smernic in boljšim razumevanjem ter pristopom k dilataciji pri bolnikih z EoE, je sedaj tveganje za perforacijo še nižje (113); v meta-analizi pri pediatrični populaciji je bila incidenca perforacije 0,38 % (119), v metaanalizi pri odrasli populaciji pa 0,3 % (112). Tako je tveganje nižje kot pri ahalaziji in malignih boleznih (120). Prav tako ni razlik v učinkovitosti in varnosti med balonsko dilatacijo in bužiranjem (119–121).

45. EoE je najpogostejši vzrok za spontano perforacijo požiralnika in se lahko zgodi tako pri otrocih kot v odrasli dobi.

Raven dokaza: 2+

Stopnja moči: C

EoE je najpogostejši vzrok za spontano perforacijo požiralnika (2, 122–124). Do sedaj je objavljenih 76 primerov perforacije pri odraslih in 9 primerov pri otrocih (26, 124). Večina teh je bila spontana, dve sta bili povezani z uporabo rigidnih endoskopov (123) in pet s potiskom impaktiranega bolusa hrane proti želodcu (26).

Pomembno je ločevanje med perforacijo pri bolnikih z EoE in Boerhaavejevim sindromom, namreč pri slednjem gre za veliko poko preko celotne stene v spodnji tretjini distalnega požiralnika z masivno

kontaminacijo desnega toraksa in visoko mortaliteto (> 50 %), ter večinoma potrebuje kirurško oskrbo (125). Pri EoE pride do perforacije najpogosteje ob impakciji bolusa hrane (123, 126, 127), perforacij je lahko več in so manjše, parcialne poke z omejeno ekstravazacijo večinoma zraka in tekočine, brez večje kontaminacije s hrano v mediastinumu ali torakalni votlini (26, 128). Kirurška oskrba je potrebna pri manjšini (30 %) in smrtnih izidov do sedaj še ni bilo objavljenih (26). Večina se izboljša le s konzervativno terapijo z nazogastrično sondo, parenteralno hidracijo in profilaktično antibiotično terapijo.

46. Pri perforaciji je potrebno opraviti CT prsnih organov s peroralnim vodotopnim jodovim kontrastnim sredstvom za oceno stopnje iztekanja kontrasta.

Raven dokaza: 2++

Stopnja moči: B

Za oceno stopnje iztekanja kontrasta je potrebno opraviti CT toraksa s peroralnim vodotopnim jodovim kontrastnim sredstvom. V primeru manjših pok je možna konzervativna terapija, daljše poke pa lahko potrebujejo endoskopsko ali kirurško terapijo (11, 34, 129).

47. V primeru perforacije požiralnika pri bolnikih z EoE z manjšim/omejenim iztekanjem, se po vključitvi multidisciplinarnega tima gastroenterologa, kirurga in radiologa, bolnika lahko zdravi konzervativno.

Raven dokaza: 2++

Stopnja moči: B

Pri obravnavi perforacije pri EoE je potrebna multidisciplinarna obravnava gastroenterologov, kirurgov, radiologov in dietetikov (34) ter odločitev sprejmejo glede na ekstraluminalno in torakalno prizadetost (130). Pri omejenih defektih (< 3 cm) oz. manjšem iztekanju svetujejo endoskopsko vstavev nosne drenaže z ali brez sukcije (131, 132). Podatkov o endoskopski vakumski drenaži pri bolnikih s perforacijo

zaradi EoE še ni. V primeru počasnega celjenja puke ali večje ekstramuralne votline, ki je že bila primerno drenirana, je indicirana vstavitve stenta (26, 133, 134). Obravnava bolnikov s perforacijo zaradi EoE je individualizirana in potrebuje multidisciplinarno obravnavo.

48. Psihološki vpliv izločitvene diete je potrebo upoštevati in se o tem pogovoriti z bolniki in njihovimi starši/partnerji.

Raven dokaza: 2+
Stopnja moči: C

Psihološki vpliv izločitvene diete je pri bolnikih z EoE velik in se ga je potrebno zavedati ter se o tem pogovoriti z bolniki (135). Izločitvena dieta in tudi sama bolezen imata velik socialni vpliv tako zaradi fizičnih težav s hranjenjem kot tudi zaradi prehranskih omejitev. To dokazujejo tudi podatki o višji pogostnosti psihiatričnih obolenj in terapije pri bolnikih z EoE, predvsem pri starejših ženskah (136).

49. Anksioznost in depresija sta pogosti pri bolnikih z EoE zaradi perzistentnih simptomov in socialnih omejitev, kar lahko zmanjšamo z učinkovito terapijo.

Raven dokaza: 2++
Stopnja moči: B

Zaradi vztrajajočih simptomov, dietne restrikcije in ponavljajočih endoskopskih preiskav imajo bolniki z EoE pogosteje težave z anksioznostjo in depresijo (137). Pri otrocih so bile v 69 % prisotne socialne težave, v 41 % anksioznost, v 33 % motnje spanja, v 28 % depresija, v 26 % težave v šoli, medtem ko se incidenca anksioznosti in depresije povečuje tudi s starostjo (138), zato je potrebna dobra psihološka podpora in učinkovito zdravljenje boleznih.

50. Če terapija z zaviralci protonске črpalke vodi v neželene stranske učinke (diareja, gastrointestinalne okužbe ali pomanjkanje magnezija), je smiselno uvesti drugo vrsto terapije, kot je izločitvena dieta ali topikalni kortikosteroidi.

Raven dokaza: 2++
Stopnja moči: B

Veliko je objavljene literature na področju možnih stranskih učinkov terapije z zaviralci protonске črpalke, vendar ti pogosto kažejo možne povezave brez dokaza vzročne povezave (139). Zato svetujemo menjave terapije le, če se pojavijo potrjeni stranski učinki, kot so diareja in gastrointestinalne okužbe. Pomanjkanje magnezija ima lahko multifaktorialni vzrok, zato se tukaj odločamo individualno.

51. V majhnem odstotku bolnikov, ki so zdravljeni s topikalnimi kortikosteroidi, lahko pride do kandidiaze, zato je potrebna uvedba topikalne antimikotične terapije ob sočasnem nadaljevanju s topikalnimi kortikosteroidi.

Raven dokaza: 2++
Stopnja moči: B

Histološko potrjena simptomatska orofaringealna ali ezofagealna kandidiaza je bila ugotovljena pri 3,9 % bolnikov zdravljenih z orodisperzibilnim budezonidom po 1 letu terapije (12 tednov indukcije in nato 48 tednov vzdrževalne terapije). Po terapiji s topikalnim antimikotikom je bila okužba pozdravljena in ob tem ni bilo potrebe po ukinitvi topikalnih kortikosteroidov (91). Asimptomatsko ezofagealno kandidiazo, ki so jo našli naključno na endoskopski preiskavi, je bila prisotna v 5–26 % po indukciji in v 0–5 % po vzdrževalni terapiji s topikalnimi kortikosteroidi (140).

52. O sistemskih stranskih učinkih dolgotrajne terapije s topikalnimi kortikosteroidi niso poročali, vendar svetujemo spremljanje kostne gostote in delovanja nadledvičnice pri otrocih in najstnikih.

Raven dokaza: 1+

Stopnja moči: A

Raziskava, kjer so spremljali bolnike zdravljene eno leto z orodisperzibilnim budezonidom, ni pokazala razlik v nivoju kortizolu med kontrolno in zdravljeno skupino (91). Kljub temu pri otrocih in najstnikih, ki prejemajo dolgotrajno terapijo z višjimi odmerki topikalnih kortikosteroidov, svetujemo spremljanje kostne gostote in delovanja nadledvičnice (11). Vzdrževalno zdravljenje (topikalni kortikosteroidi, ZPČ, ali izločitvena dieta) je trajna oblika zdravljenja.

Izjava o navkrižju interesov

Avtorji nimamo navkrižja interesov.

Literatura

- 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 Gastroenterol J*. 2017 Apr; 5(3): 335-58.
- Dellon ES, Hirano I. Epidemiology and Natural History of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2018 Jan; 154(2): 319-332.e3.
- O'Shea KM, Aceves SS, Dellon ES, Gupta SK, Spergel JM, Furuta GT, et al. Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2018 Jan; 154(2): 333-45.
- Navarro P, Arias Á, Arias-González 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 May; 49(9): 1116-25.
- 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 Oct; 155(4): 1022-1033.e10.
- Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TR, Jones JB. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci*. 1993 Jan; 38(1): 109-16.
- Straumann A, Spichtin HP, Bernoulli R, Loosli J, Vöggtlin J. [Idiopathic eosinophilic esophagitis: a frequently overlooked disease with typical clinical aspects and discrete endoscopic findings]. *Schweiz Med Wochenschr*. 1994 Aug 20; 124(33): 1419-29.
- Geršak K, Fras Z, Rems M. Ali vemo kakšne morajo iti dobre klinične smernice? *Zdrav Vestn* 2016; 85: 6-14.
- Huang X, Lin J, Demner-Fushman D. Evaluation of PICO as a knowledge representation for clinical questions. *AMIA Annu Symp Proc*. 2006; 359-63.
- 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. *Gastroenterology*. 2020 May; 158(6): 1776-86.
- 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 diagnosing and managing eosinophilic oesophagitis in children and adults. *Gut*. 2022 Aug; 71(8): 1459-87.
- Ma C, Schoepfer AM, Safroneeva E, COREOS Collaborators, COREOS Collaborators. Development of a Core Outcome Set for Therapeutic Studies in Eosinophilic Esophagitis (COREOS): An International Multidisciplinary Consensus. *Gastroenterology*. 2021 Sep; 161(3): 748-55.
- Arias Á, Pérez-Martínez I, Tenías JM, Lucendo AJ. Systematic review with meta-analysis: the incidence and prevalence of eosinophilic esophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Jan; 43(1): 3-15.
- Kapel RC, Miller JK, Torres C, Aksoy S, Lash R, Katzka DA. Eosinophilic esophagitis: a prevalent disease in the United States that affects all age groups. *Gastroenterology*. 2008 May; 134(5): 1316-21.
- Alexander ES, Martin LJ, Collins MH, Kottyan LC, Sucharew H, He H, et al. Twin and family studies reveal strong environmental and weaker genetic cues explaining the heritability of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Nov; 134(5): 1084-1092.e1.
- Kottyan LC, Davis BP, Sherrill JD, Liu K, Rochman M, Kaufman K, et al. Genome-wide association analysis of eosinophilic esophagitis provides insight into the tissue specificity of this allergic disease. *Nat Genet*. 2014 Aug; 46(8): 895-900.
- Sperry SLW, Crockett SD, Miller CB, Shaheen NJ, Dellon ES. Esophageal foreign-body impactions: epidemiology, time trends, and the impact of the increasing prevalence of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc*. 2011 Nov; 74(5): 985-91.
- Veerappan GR, Perry JL, Duncan TJ, Baker TP, Maydonovitch C, Lake JM, et al. Prevalence of eosinophilic esophagitis in an adult population undergoing upper endoscopy: a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 Apr; 7(4): 420-6, 426.e1-2.
- Ricker J, McNear S, Cassidy T, Plott E, Arnold H, Kendall B, et al. Routine screening for eosinophilic esophagitis in patients presenting with dysphagia. *Therap Adv Gastroenterol*. 2011 Jan; 4(1): 27-35.
- Salem SB, Kushner Y, Marcus V, Mayrand S, Fallone CA, Barkun AN. The potential impact of contemporary developments in the management of patients with gastroesophageal reflux disease undergoing an initial gastroscopy. *Can J Gastroenterol*. 2009 Feb; 23(2): 99-104.
- Kim HP, Vance RB, Shaheen NJ, Dellon ES. The prevalence and diagnostic utility of endoscopic features of eosinophilic esophagitis: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012 Sep; 10(9): 988-996.e5.
- Sá CC de, Kishi HS, Silva-Werneck AL, Moraes-Filho JPP de, Eisig JN, Barbuti RC, et al. Eosinophilic esophagitis in patients with typical gastroesophageal reflux disease symptoms refractory to proton pump inhibitor. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011; 66(4): 557-61.
- García-Compeán D, González González JA, Marrufo García CA, Flores Gutiérrez JP, Barboza Quintana O, Galindo Rodríguez G, et al. Prevalence of eosinophilic esophagitis in patients with refractory gastroesophageal reflux disease symptoms: A prospective study. *Dig Liver Dis*. 2011 Mar; 43(3): 204-8.

24. Poh CH, Gasiorowska A, Navarro-Rodriguez T, Willis MR, Hargadon D, Noelek N, et al. Upper GI tract findings in patients with heartburn in whom proton pump inhibitor treatment failed versus those not receiving antireflux treatment. *Gastrointest Endosc.* 2010 Jan; 71(1): 28-34.
25. Chang JW, Olson S, Kim JY, Dolan R, Greenson J, Sanders G, et al. Loss to follow-up after food impaction among patients with and without eosinophilic esophagitis. *Dis Esophagus.* 2019 Dec 31; 32(12): doz056.
26. Arias-González L, Rey-Iborra E, Ruiz-Ponce M, Laserna-Mendieta EJ, Arias Á, Lucendo AJ. Esophageal perforation in eosinophilic esophagitis: A systematic review on clinical presentation, management and outcomes. *Digestive and Liver Disease.* 2020 Mar; 52(3): 245-52.
27. Schupack DA, Lenz CJ, Geno DM, Tholen CJ, Leggett CL, Katzka DA, et al. The evolution of treatment and complications of esophageal food impaction. *United European Gastroenterol j.* 2019 May; 7(4): 548-56.
28. Lucendo AJ, Miehlike 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 Jul; 157(1): 74-86. e15.
29. Kuchen T, Straumann A, Safroneeva E, Romero Y, Bussmann C, Vavricka S, et al. Swallowed topical corticosteroids reduce the risk of long-lasting bolus impactions in eosinophilic esophagitis. *Allergy.* 2014 Sep; 69(9): 1248-54.
30. Lucendo AJ, Arias Á, Molina-Infante J. Efficacy of Proton Pump Inhibitor Drugs for Inducing Clinical and Histologic Remission in Patients with Symptomatic Oesophageal Eosinophilia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016 Jan; 14(1): 13-22. e1.
31. Ravi K, Talley NJ, Smyrk TC, Katzka DA, Kryzer L, Romero Y, et al. Low-grade oesophageal eosinophilia in adults: an unrecognised part of the spectrum of eosinophilic esophagitis? *Dig Dis Sci.* 2011 Jul; 56(7): 1981-6.
32. Schoepfer AM, Safroneeva E, Bussmann C, Kuchen T, Portmann S, Simon HU, et al. Delays in the diagnosis of eosinophilic esophagitis increase the risk of stricture formation in a time-dependent manner. *Gastroenterology.* 2013 Dec; 145(6): 1230-1236. e1-2.
33. Warners MJ, Oude Nijhuis RAB, de Wijkerslooth LRH, Smout AJPM, Bredenoord AJ. The natural course of eosinophilic esophagitis and long-term consequences of undiagnosed disease in a large cohort. *Am J Gastroenterol.* 2018 Jun; 113(6): 836-44.
34. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Jul; 128(1): 3-20. e6; quiz 21-2.
35. Moawad FJ, Schoepfer AM, Safroneeva E, Ally MR, Chen YJ, Maydonovitch CL, et al. Eosinophilic oesophagitis and proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia have similar clinical, endoscopic and histological findings. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014 Mar; 39(6): 603-8.
36. Moawad FJ, Wells JM, Johnson RL, Reinhardt BJ, Maydonovitch CL, Baker TP. Comparison of eotaxin-3 biomarker in patients with eosinophilic oesophagitis, proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia and gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Jul; 42(2): 231-8.
37. Dellon ES, Speck O, Woodward K, Gebhart JH, Madanick RD, Levinson S, et al. Clinical and endoscopic characteristics do not reliably differentiate PPI-responsive oesophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis in patients undergoing upper endoscopy: a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2013 Dec; 108(12): 1854-60.
38. Francis DL, Foxx-Orenstein A, Arora AS, Smyrk TC, Jensen K, Nord SL, et al. Results of ambulatory pH monitoring do not reliably predict response to therapy in patients with eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012 Jan; 35(2): 300-7.
39. Dirac MA, Safiri S, Tsoi D, Adedoyin RA, Afshin A, Akhlaghi N, et al. The global, regional, and national burden of gastro-oesophageal reflux disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology.* 2020 Jun; 5(6): 561-81.
40. Cheng E, Souza RF, Spechler SJ. Tissue remodelling in eosinophilic esophagitis. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology.* 2012 Dec 1; 303(11): G1175-87.
41. Furuta GT, Nieuwenhuis EES, Karhausen J, Gleich G, Blumberg RS, Lee JJ, et al. Eosinophils alter colonic epithelial barrier function: role for major basic protein. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2005 Nov; 289(5): G890-897.
42. Souza RF, Huo X, Mittal V, Schuler CM, Carmack SW, Zhang HY, et al. Gastroesophageal reflux might cause esophagitis through a cytokine-mediated mechanism rather than caustic acid injury. *Gastroenterology.* 2009 Nov; 137(5): 1776-84.
43. Dellon ES, Jones PD, Martin NB, Kelly M, Kim SC, Freeman KL, et al. Health-care transition from paediatric to adult-focused gastroenterology in patients with eosinophilic esophagitis. *Dis Oesophagus.* 2013 Jan; 26(1): 7-13.
44. Tourlamain G, Garcia-Puig R, Gutiérrez-Junquera C, Papadopoulou A, Roma E, Kalach N, et al. Differences in Management of Eosinophilic Esophagitis in Europe: An Assessment of Current Practice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020 Jul; 71(1): 83-90.
45. Gonsalves N, Policarpio-Nicolas M, Zhang Q, Rao MS, Hirano I. Histopathologic variability and endoscopic correlates in adults with eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc.* 2006 Sep; 64(3): 313-9.
46. Vanstapel A, Vanuytsel T, De Hertogh G. Eosinophilic peak counts in eosinophilic esophagitis: a retrospective study. *Acta Gastroenterol Belg.* 2019 Jun; 82(2): 243-50.
47. Dellon ES, Speck O, Woodward K, Covey S, Rusin S, Shaheen NJ, et al. Distribution and variability of oesophageal eosinophilia in patients undergoing upper endoscopy. *Mod Pathol.* 2015 Mar; 28(3): 383-90.
48. 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 Apr; 62(4): 489-95.
49. Dellon ES, Cotton CC, Gebhart JH, Higgins LL, Beitia R, Woosley JT, et al. Accuracy of the Eosinophilic Esophagitis Endoscopic Reference Score in Diagnosis and Determining Response to Treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016 Jan; 14(1): 31-9.
50. van Rhijn BD, Warners MJ, Curvers WL, van Lent AU, Bekkali NL, Takkenberg RB, et al. Evaluating the endoscopic reference score for eosinophilic esophagitis: moderate to substantial intra- and interobserver reliability. *Endoscopy.* 2014 Dec; 46(12): 1049–55.
51. 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 Oesophagus.* 2017 Feb 1; 30(3): 1-8.
52. Straumann A, Katzka DA. Diagnosis and Treatment of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 2018 Jan; 154(2): 346-59.
53. Eke R, Li T, White A, Tariq T, Markowitz J, Lenov A. Systematic review of histological remission criteria in eosinophilic esophagitis. *JGH Open.* 2018 Aug; 2(4): 158-65.
54. Muroi K, Kakushima N, Furukawa K, Ishikawa E, Sawada T, Ishikawa T, et al. Subjective Symptoms in Patients with Eosinophilic Esophagitis Are Related to Esophageal Wall Thickness and Esophageal Body Pressure. *Dig Dis Sci.* 2021 Jul; 66(7): 2291-300.

55. Nennstiel S, Bajbouj M, Becker V, Slotta-Huspenina J, Wagenpfeil S, Schmid RM, et al. High-resolution manometry in patients with eosinophilic esophagitis under topical steroid therapy prospective observational study (HIMEOS-study). *Neurogastroenterol Motil.* 2016 Apr; 28(4): 599-607.
56. von Arnim U, Kandulski A, Weigt J, Malfertheiner P. Correlation of High-Resolution Manometric Findings with Symptoms of Dysphagia and Endoscopic Features in Adults with Eosinophilic Esophagitis. *Dig Dis.* 2017; 35(5): 472-7.
57. Lipka S, Kumar A, Richter JE. Impact of Diagnostic Delay and Other Risk Factors on Eosinophilic Esophagitis Phenotype and Esophageal Diameter. *J Clin Gastroenterol.* 2016 Feb; 50(2): 134-40.
58. Dellon ES, Kim HP, Sperry SLW, Rybnicek DA, Woosley JT, Shaheen NJ. A phenotypic analysis shows that eosinophilic esophagitis is a progressive fibrostenotic disease. *Gastrointest Endosc.* 2014 Apr; 79(4): 577-585.e4.
59. Philpott H, Dellon ES. The role of maintenance therapy in eosinophilic esophagitis: who, why, and how? *J Gastroenterol.* 2018 Feb; 53(2): 165-71.
60. Koutlas NT, Dellon ES. Progression from an Inflammatory to a Fibrostenotic Phenotype in Eosinophilic Esophagitis. *Case Rep Gastroenterol.* 2017 Aug; 11(2): 382-8.
61. Safroneeva E, Straumann A, Coslovsky M, Zwahlen M, Kuehni CE, Panczak R, et al. Symptoms Have Modest Accuracy in Detecting Endoscopic and Histologic Remission in Adults With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 2016 Mar; 150(3): 581-590.e4.
62. Warners MJ, Hindryckx P, Levesque BG, Parker CE, Shackelton LM, Khanna R, et al. Systematic Review: Disease Activity Indices in Eosinophilic Esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 2017 Nov; 112(11): 1658-69.
63. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, Yardley JH, Perman JA, Sampson HA. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology.* 1995 Nov; 109(5): 1503-12.
64. Arias A, González-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 Jun; 146(7): 1639-48.
65. Hoofien A, Dias JA, Malamisura M, Rea F, Chong S, Oudshoorn J, et al. Pediatric Eosinophilic Esophagitis: Results of the European Retrospective Pediatric Eosinophilic Esophagitis Registry (RetroPEER). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019 Apr; 68(4): 552-8.
66. Kagalwalla AF, Wechsler JB, Amsden K, Schwartz S, Makhija M, Olive A, et al. Efficacy of a 4-Food Elimination Diet for Children with Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017 Nov; 15(11): 1698-1707.e7.
67. Molina-Infante J, Arias A, Barrio J, Rodríguez-Sánchez J, Sanchez-Cazalilla M, Lucendo AJ. Four-food group elimination diet for adult eosinophilic esophagitis: A prospective multicentre study. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Nov; 134(5): 1093-1099.e1.
68. Molina-Infante J, Arias A, Alcedo J, Garcia-Romero R, Casabona-Frances S, Prieto-Garcia A, et al. Step-up empiric elimination diet for paediatric and adult eosinophilic esophagitis: The 2-4-6 study. *J Allergy Clin Immunol.* 2018 Apr; 141(4): 1365-72.
69. Warners MJ, Vlieg-Boerstra BJ, Verheij J, van Rhijn BD, Van Ampting MTJ, Harthoorn LF, et al. Elemental diet decreases inflammation and improves symptoms in adult eosinophilic oesophagitis patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 Mar; 45(6): 777-87.
70. Wang R, Hirano I, Doerfler B, Zalewski A, Gonsalves N, Taft T. Assessing Adherence and Barriers to Long-Term Elimination Diet Therapy in Adults with Eosinophilic Esophagitis. *Dig Dis Sci.* 2018 Jul; 63(7): 1756-62.
71. Reed CC, Fan C, Koutlas NT, Shaheen NJ, Dellon ES. Food elimination diets are effective for the long-term treatment of adults with eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 Nov; 46(9): 836-44.
72. 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 Apr; 5(2): 312-324.e29.
73. 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): 269-84.
74. Chang JW, Haller E, Dellon ES. Dietary Management of Eosinophilic Esophagitis: Man Versus Food or Food Versus Man? *Gastroenterol Clin North Am.* 2021 Mar; 50(1): 59-75.
75. Constantine G, Seth N, Chokshi N, Minard CG, Guffey D, Olive AP, et al. Combination Steroid and Test-based Food Elimination for Eosinophilic Esophagitis: A Retrospective Analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017 Jun; 64(6): 933-8.
76. Reed CC, Tappata M, Eluri S, Shaheen NJ, Dellon ES. Combination Therapy With Elimination Diet and Corticosteroids Is Effective for Adults With Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019 Dec; 17(13): 2800-2.
77. Reed CC, Safta AM, Qasem S, Angie Almond M, Dellon ES, Jensen ET. Combined and Alternating Topical Steroids and Food Elimination Diet for the Treatment of Eosinophilic Esophagitis. *Dig Dis Sci.* 2018 Sep; 63(9): 2381-8.
78. Chehade M, Jones SM, Pesek RD, Burks AW, Vickery BP, Wood RA, et al. Phenotypic Characterization of Eosinophilic Esophagitis in a Large Multicentre Patient Population from the Consortium for Food Allergy Research. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018 Oct; 6(5): 1534-1544.e5.
79. González-Cervera J, Arias A, Redondo-González O, Cano-Mollinedo MM, Terreehorst I, Lucendo AJ. Association between atopic manifestations and eosinophilic esophagitis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017 May; 118(5): 582-590.e2.
80. Clayton F, Fang JC, Gleich GJ, Lucendo AJ, Olalla JM, Vinson LA, et al. Eosinophilic esophagitis in adults is associated with IgG4 and not mediated by IgE. *Gastroenterology.* 2014 Sep; 147(3): 602-9.
81. Rank MA, Sharaf RN, Furuta GT, Aceves SS, Greenhawt M, Spergel JM, 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. *Gastroenterology.* 2020 May; 158(6): 1789-1810.e15.
82. Peterson KA, Byrne KR, Vinson LA, Ying J, Boynton KK, Fang JC, et al. Elemental diet induces a histologic response in adult eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 2013 May; 108(5): 759-66.
83. Molina-Infante J, Ferrando-Lamana L, Ripoll C, Hernandez-Alonso M, Mateos JM, Fernandez-Bermejo M, et al. Oesophageal eosinophilic infiltration responds to proton pump inhibition in most adults. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011 Feb; 9(2): 110-7.
84. Molina-Infante J, Katzka DA, Gisbert JP. Review article: proton pump inhibitor therapy for suspected eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Jun; 37(12): 1157-64.
85. Laserna-Mendieta EJ, Casabona S, Guagnozzi D, Savarino E, Perelló A, Guardiola-Arévalo A, et al. Efficacy of proton pump inhibitor therapy for eosinophilic oesophagitis in 630 patients: results from the EoE connect registry. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020 Sep; 52(5): 798-807.
86. Gutiérrez-Junquera C, Fernández-Fernández S, Cilleruelo ML, Rayo A, Echeverría L, Borrell B, et al. Long-term Treatment with Proton Pump Inhibitors Is Effective in Children with Eosinophilic Esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018 Aug; 67(2): 210-6.

87. Gómez-Torrijos E, García-Rodríguez R, Castro-Jiménez A, Rodríguez-Sánchez J, Méndez Díaz Y, Molina-Infante J. The efficacy of step-down therapy in adult patients with proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016 Feb; 43(4): 534-40.
88. Sawas T, Dhalla S, Sayyar M, Pasricha PJ, Hernaez R. Systematic review with meta-analysis: pharmacological interventions for eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 May; 41(9): 797-806.
89. Dellon ES, Sheikh A, Speck O, Woodward K, Whitlow AB, Hores JM, et al. Viscous topical is more effective than nebulised steroid therapy for patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2012 Aug; 143(2): 321-324.e1.
90. Dellon ES, Woosley JT, Arrington A, McGee SJ, Covington J, Moist SE, et al. Efficacy of Budesonide vs Fluticasone for Initial Treatment of Eosinophilic Esophagitis in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology.* 2019 Jul; 157(1): 65-73. e5.
91. Straumann A, Lucendo AJ, Michlke 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 Nov; 159(5): 1672-1685.e5.
92. Schaefer ET, Fitzgerald JF, Molleston JP, Croffie JM, Pfefferkorn MD, Corkins MR, et al. Comparison of oral prednisone and topical fluticasone in the therapy of eosinophilic esophagitis: a randomised trial in children. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008 Feb; 6(2): 165-73.
93. Hoofien A, Rea F, Espinheira M do C, Amil Dias J, Romano C, Oliva S, et al. Systemic steroids have a role in treating oesophageal strictures in paediatric eosinophilic esophagitis. *Dig Liver Dis.* 2021 Mar; 53(3): 324-8.
94. 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 Oct; 19(10): 865-9.
95. Straumann A, Bussmann C, Conus S, Beglinger C, Simon HU. Anti-TNF-alpha (infliximab) therapy for severe adult eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2008 Aug; 122(2): 425-7.
96. Nhu QM, Chiao H, Moawad FJ, Bao F, Konijeti GG. 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 Aug; 113(8): 1261-3.
97. Hirano I, Dellon ES, Hamilton JD, Collins MH, Peterson K, Chehade M, et al. Efficacy of Dupilumab in Phase 2 Randomized Trial of Adults with Active Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 2020 Jan; 158(1): 111-122.e10.
98. Hirano I, Collins MH, Assouline-Dayana Y, Evans L, Gupta S, Schoepfer AM, et al. RPC4046, a Monoclonal Antibody Against IL13, Reduces Histologic and Endoscopic Activity in Patients with Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 2019 Feb; 156(3): 592-603.e10.
99. Schneider A, Rubinstein A. BENRALIZUMAB INTENDED FOR EOSINOPHILIC ASTHMA LEADS TO COMPLETE RESOLUTION OF EOSINOPHILIC EOSPHAGITIS. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* 2018 Nov; 121(5): S127.
100. Kuang FL, Legrand F, Makiya M, Ware J, Wetzler L, Brown T, et al. Benralizumab for PDGFRA-Negative Hypereosinophilic Syndrome. *N Engl J Med.* 2019 Apr 4; 380(14): 1336-46.
101. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, Verma R, Mascarenhas M, Semeao E, et al. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005 Dec; 3(12): 1198-206.
102. Alexander JA, Ravi K, Enders FT, Geno DM, Kryzer LA, Mara KC, et al. Montelukast Does not Maintain Symptom Remission After Topical Steroid Therapy for Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017 Feb; 15(2): 214-221.e2.
103. Menard-Katcher C, Furuta GT, Kramer RE. Dilatation of Pediatric Eosinophilic Esophagitis: Adverse Events and Short-term Outcomes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017 May; 64(5): 701-6.
104. Eluri S, Tappata M, Huang KZ, Koutlas NT, Robey BS, Fan C, et al. Distal esophagus is the most commonly involved site for strictures in patients with eosinophilic esophagitis. *Dis Esophagus.* 2020 Mar 5; 33(2): doz088.
105. Gentile N, Katzka D, Ravi K, Trenkner S, Enders F, Killian J, et al. Oesophageal narrowing is common and frequently underappreciated at endoscopy in patients with oesophageal eosinophilia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014 Dec; 40(11-12): 1333-40.
106. Kasagi Y, Dods K, Wang JX, Chandramouleeswaran PM, Benitez AJ, Gambanga F, et al. Fibrostenotic eosinophilic esophagitis might reflect epithelial lysyl oxidase induction by fibroblast-derived TNF- α . *J Allergy Clin Immunol.* 2019 Jul; 144(1): 171-82.
107. Lin Z, Kahrilas PJ, Xiao Y, Nicodème F, Gonsalves N, Hirano I, et al. Functional luminal imaging probe topography: an improved method for characterising oesophageal distensibility in eosinophilic esophagitis. *Therap Adv Gastroenterol.* 2013 Mar; 6(2): 97-107.
108. Desprez C, Roman S, Leroi AM, Gourcerol G. The use of impedance planimetry (Endoscopic Functional Lumen Imaging Probe, EndoFLIP®) in the gastrointestinal tract: A systematic review. *Neurogastroenterol Motil.* 2020 Sep; 32(9): e13980.
109. Straumann A. The natural history and complications of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2008 Jan; 18(1): 99-118; ix.
110. Andreae DA, Hanna MG, Magid MS, Malerba S, Andreae MH, Bagliella E, et al. Swallowed Fluticasone Propionate Is an Effective Long-Term Maintenance Therapy for Children with Eosinophilic Esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 2016 Aug; 111(8): 1187-97.
111. Schupack DA, Ravi K, Geno DM, Pierce K, Mara K, Katzka DA, et al. Effect of Maintenance Therapy for Eosinophilic Esophagitis on Need for Recurrent Dilatation. *Dig Dis Sci.* 2021 Feb; 66(2): 503-10.
112. Moawad FJ, Cheatham JG, DeZee KJ. Meta-analysis: the safety and efficacy of dilation in eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Oct; 38(7): 713-20.
113. Sami SS, Haboubi HN, Ang Y, Boger P, Bhandari P, de Caestecker J, et al. UK guidelines on oesophageal dilatation in clinical practice. *Gut.* 2018 Jun; 67(6): 1000-23.
114. Bohm ME, Richter JE. Review article: oesophageal dilation in adults with eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Apr; 33(7): 748-57.
115. Kim JP, Weingart G, Hiramoto B, Gregory DL, Gonsalves N, Hirano I. Clinical outcomes of adults with eosinophilic esophagitis with a severe stricture. *Gastrointest Endosc.* 2020 Jul; 92(1): 44-53.
116. Aceves SS, Newbury RO, Chen D, Mueller J, Dohil R, Hoffman H, et al. Resolution of remodelling in eosinophilic esophagitis correlates with epithelial response to topical corticosteroids. *Allergy.* 2010 Jan; 65(1): 109-16.
117. Schoepfer AM, Gschossmann J, Scheurer U, Seibold F, Straumann A. Esophageal strictures in adult eosinophilic esophagitis: dilation is an effective and safe alternative after failure of topical corticosteroids. *Endoscopy.* 2008 Feb; 40(2): 161-4.
118. Jung KW, Gundersen N, Kopacova J, Arora AS, Romero Y, Katzka D, et al. Occurrence of and risk factors for complications after endoscopic dilation in eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc.* 2011 Jan; 73(1): 15-21.
119. 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 Jul; 46(2): 96-105.

120. Lucendo AJ, Molina-Infante J. Esophageal dilation in eosinophilic esophagitis: risks, benefits, and when to do it. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018 Jul; 34(4): 226-32.
121. Mark JA, Anderson BT, Pan Z, Menard-Katcher C, Kramer RE. Comparative Analysis of Adverse Events After Esophageal Balloon and Bougie Dilations in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018 May; 68(5): 630-4.
122. Shaheen NJ, Mukkada V, Eichinger CS, Schofield H, Todorova L, Falk GW. Natural history of eosinophilic esophagitis: a systematic review of epidemiology and disease course. *Dis Oesophagus.* 2018 Aug 1; 31(8).
123. Straumann A, Bussmann C, Zuber M, Vannini S, Simon HU, Schoepfer A. Eosinophilic esophagitis: analysis of food impaction and perforation in 251 adolescent and adult patients. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008 May; 6(5): 598-600.
124. Donnet C, Destombe S, Lachaux A, Michaud L, Triolo V, Heissat S, et al. Esophageal perforation in eosinophilic esophagitis: five cases in children. *Endosc Int Open.* 2020 Jul; 8(7): E830-3.
125. Aidem HP, Baker LD. THE BOERHAAVE SYNDROME. *JAMA.* 1964 Jan 4; 187: 57.
126. Runge TM, Eluri S, Cotton CC, Burk CM, Woosley JT, Shaheen NJ, et al. Causes and Outcomes of Esophageal Perforation in Eosinophilic Esophagitis. *J Clin Gastroenterol.* 2017 Oct; 51(9): 805-13.
127. Sengupta N, Tapper EB, Corban C, Sommers T, Leffler DA, Lembo AJ. The clinical predictors of aetiology and complications among 173 patients presenting to the Emergency Department with oesophageal food bolus impaction from 2004-2014. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Jul; 42(1): 91-8.
128. Fianchi F, De Matteis G, Cianci R, Pizzoferrato M, Cardone S, Nicolazzi MA, et al. Acute intramucosal dissection in eosinophilic esophagitis. *Clin J Gastroenterol.* 2019 Dec; 12(6): 525-9.
129. Soreide JA, Viste A. Esophageal perforation: diagnostic work-up and clinical decision-making in the first 24 hours. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2011 Oct 30; 19: 66.
130. Markar SR, Mackenzie H, Wiggins T, Askari A, Faiz O, Zaninotto G, et al. Management and Outcomes of Esophageal Perforation: A National Study of 2,564 Patients in England. *Am J Gastroenterol.* 2015 Nov; 110(11): 1559-66.
131. Vermeulen BD, van der Leeden B, Ali JT, Gudbjartsson T, Hermansson M, Low DE, et al. Early diagnosis is associated with improved clinical outcomes in benign oesophageal perforation: an individual patient data meta-analysis. *Surg Endosc.* 2021 Jul; 35(7): 3492-505.
132. Spaander MCW, Baron TH, Siersema PD, Fuccio L, Schumacher B, Escorsell À, et al. Esophageal stenting for benign and malignant disease: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy.* 2016 Oct; 48(10): 939-48.
133. Larsson H, Attwood S. Eosinophilic esophagitis (EoE); a disease that must not be neglected - implications of oesophageal rupture and its management. *BMC Gastroenterol.* 2020 Jun 11; 20(1): 185.
134. Gubler C, Bauerfeind P. Self-expandable stents for benign esophageal leakages and perforations: a long-term single-centre experience. *Scand J Gastroenterol.* 2014 Jan; 49(1): 23-9.
135. Votto M, Castagnoli R, De Filippo M, Brambilla I, Cuppari C, Marseglia GL, et al. Behavioural issues and quality of life in children with eosinophilic esophagitis. *Minerva Pediatr.* 2020 Oct; 72(5): 424-32.
136. Reed CC, Corder SR, Kim E, Sanders E, Tappata M, Eluri S, et al. Psychiatric Comorbidities and Psychiatric Medication Use Are Highly Prevalent in Patients with Eosinophilic Esophagitis and Associated with Clinical Presentation. *Am J Gastroenterol.* 2020 Jun; 115(6): 853-8.
137. Taft TH, Guadagnoli L, Edlynn E. Anxiety and Depression in Eosinophilic Esophagitis: A Scoping Review and Recommendations for Future Research. *J Asthma Allergy.* 2019; 12: 389-99.
138. Harris RF, Menard-Katcher C, Atkins D, Furuta GT, Klinnert MD. Psychosocial dysfunction in children and adolescents with eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013 Oct; 57(4): 500-5.
139. Dhar A, Maw F, Dallal HJ, Attwood S. Side effects of drug treatments for gastro-oesophageal reflux disease: current controversies. *Frontline Gastroenterol.* 2022; 13(1): 45-9.
140. 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 Gastroenterol J.* 2017 Apr; 5(3): 335-58.