



Eozynofilowe zapalenie przełyku – omówienie aktualnego stanu wiedzy i nowe możliwości leczenia biologicznego

Eosinophilic esophagitis – discussion of the current state of knowledge and new possibilities for biological treatment

Aleksander Gras-Ozimek^{1,A,D,F}, Sylwia Skwira^{2,B-C}, Weronika Górecka^{2,B,F}, Aleksandra Małolepsza^{3,B,E}

¹ University Clinical Hospital of the Military Academy of Medicine – Central Veterans Hospital, Polska

² Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

³ Szpital Zakonu Bonifratrów św. Jana Grandego, Polska

A – Koncepcja i projekt badania, B – Gromadzenie i/lub zestawianie danych, C – Analiza i interpretacja danych, D – Napisanie artykułu, E – Krytyczne zrecenzowanie artykułu, F – Zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu

Gras-Ozimek A, Skwira S, Górecka W, Małolepsza A. Eozynofilowe zapalenie przełyku – omówienie aktualnego stanu wiedzy i nowe możliwości leczenia biologicznego. Med Og Nauk Zdr. 2024; 30(1): 1–6. doi: 10.26444/monz/185446

Streszczenie

Wprowadzenie i cel pracy. Eozynofilowe zapalenie przełyku jest chorobą o podłożu immunologicznym. Klinicznie charakteryzuje się dysfunkcją przełyku, natomiast histologicznie – zapalnym naciekiem eozynofili w ścianie tego narządu. Przewlekły stan zapalny w ścianie przełyku prowadzi do zmian strukturalnych i wtórnie – do narastających objawów dysfagii. Celem niniejszej pracy jest omówienie aktualnej wiedzy na temat eozynofilowego zapalenia przełyku oraz nowych możliwości leczenia tej choroby.

Metody przeglądu. Do przeglądu piśmiennictwa użyto bazy PubMed. Elektroniczne wyszukiwanie literatury przeprowadzono z ograniczeniem do konkretnych lat publikacji (2007–2023), przy użyciu terminów wyszukiwania w postaci następujących fraz w języku angielskim: „eosinophilic esophagitis”, „eosinophilic esophagitis treatment”, „eosinophilic esophagitis biological treatment”, „eosinophilic esophagitis epidemiology”. Wszystkie wyszukane artykuły poddano analizie. Do przeglądu włączono zarówno prace oryginalne, jak i badania randomizowane podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo.

Opis stanu wiedzy. Etiologia eozynofilowego zapalenia przełyku wciąż nie jest dokładnie określona. Uważa się, że bezpośrednią przyczyną tej choroby jest upośledzenie funkcji nabłonka przełyku oraz eozynofili. Dotychczas stosowane leki, takie jak IPP oraz GKS, nie dają w pełni satysfakcjonujących efektów dla pacjentów, trwają zatem dalsze poszukiwania optymalnej terapii.

Podsumowanie. Eozynofilowe zapalenie przełyku jest chorobą istotnie obniżającą komfort życia pacjentów, a obecne opcje terapeutyczne nie zawsze pozwalają na długotrwałą remisję jej objawów. Coraz lepsze zrozumienie patomechanizmu choroby umożliwia wprowadzanie precyzyjnie ukierunkowanego leczenia. Duże nadzieje pokłada się w terapii biologicznej.

Słowa kluczowe

leczenie biologiczne, eozynofilowe zapalenie przełyku, lirenlimab

Abstract

Introduction and Objective. Eosinophilic esophagitis is an immune-mediated disease. Clinically, it is characterized by esophageal dysfunction, and histologically – by inflammatory infiltration of eosinophils in the wall of this organ. Chronic inflammation in the esophageal wall leads to structural changes and, secondarily, to increasing symptoms of dysphagia. The aim of this study is to discuss current knowledge about eosinophilic esophagitis and new treatment options for this disease.

Review methods. The PubMed database was used to review the literature. An electronic literature search was conducted, limited to specific years of publication (2007–2023), using search terms in the form of the following phrases in English: „Eosinophilic esophagitis”, „Eosinophilic esophagitis treatment”, „Eosinophilic esophagitis biological treatment”, „Eosinophilic esophagitis epidemiology”. All retrieved articles were analyzed. The review included original studies, as well as randomized, double-blind, placebo-controlled studies.

Brief description of the state of knowledge. The etiology of eosinophilic esophagitis has still not been precisely defined. It is believed that the direct cause of eosinophilic esophagitis is impaired function of the esophageal epithelium and eosinophils. Drugs used so far, such as PPIs and GCs, do not provide fully satisfactory results for patients, hence the search for a more optimal therapy is ongoing.

Summary. Eosinophilic esophagitis is a disease that significantly reduces the quality of life of patients – current therapeutic options do not always permit long-term remission of symptoms. An increasingly better understanding of the pathomechanism of the disease allows for the introduction of precisely targeted treatment. Great hopes are placed on biological therapy.

Key words

eosinophilic esophagitis, biological therapy, lirenlimab

✉ Adres do korespondencji: Aleksander Gras-Ozimek University Clinical Hospital of the Military Academy of Medicine – Central Veterans Hospital, ul. Żeromskiego 113, 90-549 Łódź, Polska
E-mail: agrasozimek@gmail.com

Nadesłano: 22.08.2023; zaakceptowano do publikacji: 27.02.2024; publikacja online: 21.03.2024

WPROWADZENIE I CEL PRACY

Eozynofilowe zapalenie przełyku (EZP) jest chorobą o podłożu immunologicznym. Klinicznie charakteryzuje się dysfunkcją przełyku, natomiast histologicznie – zapalnym naciekiem eozynofili w ścianie tego narządu. Przewlekły stan zapalny w ścianie przełyku prowadzi do zmian strukturalnych i wtórnie – do narastających objawów dysfagii. Stosowane obecnie najczęściej leki pozwalają uzyskać poprawę kliniczną u pacjentów, niestety w przypadku zaprzestania leczenia często dochodzi do nawrotu objawów. Celem niniejszej pracy jest omówienie aktualnej wiedzy na temat eozynofilowego zapalenia przełyku oraz nowych możliwości leczenia tej choroby.

METODY PRZEGLĄDU

Do przeglądu piśmiennictwa użyto bazy PubMed. Elektroniczne wyszukiwanie literatury przeprowadzono z ograniczeniem do konkretnych lat publikacji (2007–2023), przy użyciu terminów wyszukiwania w postaci następujących fraz w języku angielskim: „eosinophilic esophagitis”, „eosinophilic esophagitis treatment”, „eosinophilic esophagitis epidemiology”. Wszystkie wyszukane artykuły poddano analizie. Do przeglądu włączono zarówno prace oryginalne, jak i badania randomizowane podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo.

OPIS STANU WIEDZY

Etiologia eozynofilowego zapalenia przełyku wciąż nie jest dokładnie określona. Choroba ta jest wynikiem oddziaływania czynników genetycznych, epigenetycznych oraz środowiskowych. Uważa się, że bezpośrednią przyczyną eozynofilowego zapalenia przełyku jest upośledzenie funkcji nabłonka przełyku oraz eozynofili. Boddźcem stymulującym odpowiedź immunologiczną w zakresie limfocytów Th2 są głównie alergeny pokarmowe oraz – rzadziej – alergeny wziewne. Na zależność od czynników środowiskowych może wskazywać sezonowość objawów – nasilają się one w okresie pylenia oraz wiosną/jesienią. Badania z ostatnich lat zmieniają nasze spojrzenie na tę chorobę – wcześniej sądzono, że jest ona silnie związana z przeciwciałami IgE. Jak jednak wskazują zagraniczne publikacje, silniejszy związek z EZP wykazują przeciwciała IgG4, co istotnie implikuje wybór stosowanych leków. Dotychczas stosowane leki, takie jak inhibitory pompy protonowej (IPP) oraz glikokortykosteroidy (GKS), nie dają w pełni satysfakcjonujących efektów dla pacjentów, stąd trwają dalsze poszukiwania optymalnej terapii. Obecnie realizowanych jest wiele badań dotyczących zastosowania leków biologicznych u pacjentów z EZP – wiele z nich daje obiecujące efekty mogące w przyszłości istotnie zmienić model terapii tej choroby.

Wstęp

Eozynofilowe zapalenie przełyku jest chorobą przewlekłą o podłożu immunologicznym. Pierwsze opisy tej choroby pochodzą z lat 70. ubiegłego wieku, zaś w połowie lat 90. została ona po raz pierwszy opisana w taki sposób, jak to się robi dzisiaj [1]. Na przestrzeni dwóch ostatnich dekad

notuje się coraz więcej zachorowań na EZP [1, 2] i wraz z refluksowym zapaleniem przełyku choroba ta stanowi najczęstsze schorzenie tego narządu. Klinicznie charakteryzuje się objawami dysfunkcji przełyku, natomiast histologicznie – naciekiem zapalnym ściany przełyku, w którym dominują eozynofile. Zapalenie to jest rezultatem reakcji immunologicznych indukowanych przez alergeny pokarmowe i wziewne. Przewlekły stan zapalny doprowadza do zmian strukturalnych przełyku, w efekcie których dochodzi do pogrubienia ściany, utraty jej elastyczności, podatności na rozciąganie, zaburzenia motoryki i wtórnie – do upośledzenia funkcji przełyku. Nasza wiedza na temat etiologii EZP wciąż jest niepełna i się zmienia. W rozwoju choroby istotnych jest wiele czynników – w tym czynniki genetyczne, środowiskowe oraz osobnicze cechy immunologiczne. Choć u pacjentów często stwierdza się specyficzne dla alergenów pokarmowych i powietrzno pochodnych przeciwciała IgE, to najnowsze badania wskazują, że zapalenie to związane jest z miejscową produkcją swoistych IgG4, a nie z alergią zależną od IgE – jak wcześniej uważano [2, 3]. Wraz ze zmianą naszej wiedzy na temat etiologii i rozwoju choroby zmienia się również strategia terapeutyczna – duże nadzieje pokłada się w leczeniu biologicznym, które może zrewolucjonizować podejście do EZP.

Etiologia i epidemiologia

Eozynofilowe zapalenie przełyku występuje we wszystkich grupach wiekowych. Najczęściej jednak dotyczy młodzieńców oraz dorosłych przed 50. r.ż. [2]. Szacuje się, że choroba ta występuje u 72,1 mężczyźni na 100 tys. mieszkańców, u kobiet – u 29,4 na 100 tys. mieszkańców [4]. Częściej obserwowana jest u osób rasy kaukaskiej [1, 5]. Etiologia choroby staje się coraz lepiej poznana, natomiast wciąż nie potrafimy określić, dlaczego rozwija się ona u wybranych pacjentów. Liczne badania wskazują, że zapadalność na EZP wzrasta w szybkim tempie – jest to efekt m.in. skuteczniejszej diagnostyki i rozpoznawania choroby [5]. Częstsze jej występowanie notuje się u pacjentów z zespołem Marfana, zespołem Ehlersa-Danlosa [6] oraz u osób dotkniętych nadmierną ruchomością stawów [7].

Objawy

Objawy choroby są efektem remodelingu zachodzącego w ścianie przełyku. Nie są one swoiste, ponadto obraz EZP zmienia się z wiekiem, a nasilenie objawów wykazuje bardzo dużą zmienność osobniczą. U pacjentów najmłodszych zwykle obserwuje się trudności w przyjmowaniu pokarmu, krztuszenie się podczas prób karmienia, wymioty oraz niedobór masy ciała. U dzieci starszych występują wymioty, regurgitacje, bóle brzucha (najczęściej w okolicy nadbrzusza), bóle w okolicy zamostkowej, spadek apetytu i wtórnie niedobór masy ciała. Nieraz pacjenci zgłaszają również wymioty z obecnością krwi, dysfagię oraz uwięźnięcie pokarmu w przełyku. U pacjentów dorosłych najczęstszymi objawami są dysfagia oraz epizody uwięźnięcia pokarmu. Pacjenci skarżą się także na regurgitacje, zgagę, ból za mostkiem po wysiłku fizycznym, dyskomfort w klatce piersiowej. Z uwagi na trudność w przyjmowaniu pokarmów dorośli często modyfikują swoją dietę – unikają pokarmów sprawiających trudności w przełykaniu, takich jak mięso i pieczywo. Obserwuje się długi czas żucia, popijanie pokarmów dużą ilością płynów czy np. kruszenie tabletek przed ich połknięciem. Co istotne, u 30–50% pacjentów z EZP współwystępuje astma,

zaś u 75% alergiczny nieżyt nosa. W grupie tej w porównaniu do grupy kontrolnej z wykluczonym w endoskopii EZP astma występuje 3 razy częściej [5], alergiczny nieżyt nosa 5 razy częściej [5], natomiast atopowe zapalenie skóry – 2,9 razy częściej [5]. Ponad połowa pacjentów z EZP ma dodatni wywiad rodzinny w kierunku chorób alergicznych [2]. Nasilenie objawów u części chorych jest obserwowane wiosną i jesienią, kiedy większa jest ekspozycja na alergeny w powietrzu [1, 8–11]. Zjawisko to dotyczy pacjentów, u których obserwujemy alergię/atopię na antygeny wziewne. Pozwala to indywidualnie zaplanować intensyfikację leczenia w okresie pylenia w tej grupie chorych celem zapobieżenia nasileniu dolegliwości [40].

Diagnostyka

Diagnostyka EZP oparta jest na obrazie klinicznym, badaniu endoskopowym z pobraniem wycinków i oceną histologiczną oraz na ocenie radiologicznej. Obraz endoskopowy nie jest patognomoniczny dla tej jednostki chorobowej – u około 5% chorych pacjentów obraz makroskopowy przełyku jest prawidłowy. Aby wystandaryzować ocenę oraz móc monitorować zmiany endoskopowe zachodzące pod wpływem leczenia, opracowano referencyjną skalę obrazów endoskopowych EREFS (ang. *edema, rings, exudates, furrows, strictures*). Kluczowym etapem diagnostyki jest wynik badania histopatologicznego. Do potwierdzenia rozpoznania EZP należy wykazać obecność eozynofili w liczbie ≥ 15 wpw w biopsjach przełyku [1]. Należy pamiętać, że obecność eozynofili w przełyku może wystąpić również w przebiegu innych chorób, takich jak choroba refluksowa przełyku (GERD) czy achalazja przełyku, dlatego tak ważne jest uwzględnienie innych czynników diagnostycznych [1]. Pozostałe cechy histologiczne mają znaczenie pomocnicze. Badania laboratoryjne nie odgrywają istotnej roli w przebiegu diagnostyki – u około 5–50% pacjentów stwierdza się lekką eozynofilię, natomiast podwyższone miano IgE oraz IgE specyficznych dla alergenów powietrzno pochodnych i pokarmowych stwierdza się u około 70% pacjentów [2]. Spośród badań radiologicznych zastosowanie w diagnostyce EZP znajduje badanie kontrastowe przełyku. Jest ono uzupełnieniem badań przeprowadzonych wśród młodzieży oraz pacjentów dorosłych, a pozwala lepiej ocenić obecność zwężeń przełyku w stosunku do badania endoskopowego. Ponadto może stanowić pomoc przy planowaniu poszerzenia przełyku. Atopowe testy płatkowe pozwalają wykryć typ IV odpowiedzi typu Th2, natomiast testy skórne – typ I reakcji nadwrażliwości. Testy te często wypadają dodatnio w odniesieniu do wielu alergenów i zwykle nie pozwalają wykryć konkretnego czynnika wywołującego EZP. Wynik tych badań u części pacjentów jest ujemny. Wykazano, że dieta eliminacyjna uwzględniająca wyniki testów alergicznych ma umiarkowaną skuteczność w leczeniu EZP – w badaniu z 2002 roku dieta eliminacyjna oparta na wynikach skórnych testów punktowych (SPT) oraz testów płatkowych pozwalała uzyskać remisję histologiczną i kliniczną u 49% pediatrycznych pacjentów [41]. Powyższe dane prowadzą do wniosku, że testy te pełnią rolę zarówno diagnostyczną, jak i wspomagającą w procesie leczenia, dzięki możliwości eliminacji alergenu wywołującego objawy EZP.

Leczenie

W terapii EZP dążymy do remisji zarówno na poziomie klinicznym, jak i histologicznym oraz do zahamowania lub

odwrócenia procesów włóknienia i tworzenia zwężeń przełyku. Cele te możemy realizować poprzez odpowiednią farmakoterapię, wprowadzenie diety eliminacyjnej oraz w sposób zabiegowy – na drodze poszerzenia przełyku. Dobór metody leczenia jest dostosowany do danego pacjenta. W związku z częstszym występowaniem działań niepożądanych leków u dzieci zaleca się u nich w pierwszej kolejności wykonać testy alergiczne oraz wprowadzić właściwą dietę – terapia lekami pełni rolę wspomagającą wobec tych działań w razie ich nieskuteczności. Należy pamiętać, że poprawa kliniczna nie zawsze oznacza remisję w obrazie histologicznym i vice versa – prawidłowy endoskopowy obraz przełyku nie zawsze wiąże się z poprawą w głębszych warstwach ściany przełyku. Obecnie jedynym uznanym wykładnikiem skuteczności leczenia jest spadek liczby eozynofili do liczby < 15 wpw [2, 12]. Jednak takie monitorowanie przebiegu choroby wiąże się z częstym wykonywaniem endoskopii, dlatego też wciąż poszukuje się alternatywnej metody pomagającej ocenić odpowiedź pacjenta na leczenie.

1. Farmakoterapia

W ramach farmakoterapii stosuje się 2 główne grupy leków: inhibitory pompy protonowej oraz glikokortykosteroidy o działaniu miejscowym.

Leczenie za pomocą IPP pozwala uzyskać efekt przeciwzapalny [13], osiągnąć remisję [14] i podtrzymać remisję kliniczną i histologiczną u około 50% pacjentów [15–18]. Obecnie nie są w pełni znane efekty i działania niepożądane długotrwałego leczenia EZP lekami z tej grupy. Pojawiające się działania niepożądane są zbliżone do tych występujących przy stosowaniu IPP w leczeniu innych chorób. IPP będą preferowane u pacjentów, u których występują objawy refluksu żołądkowo-przełykowego. Należy podkreślić, że badania ujawniły znaczne obniżenie liczby eozynofili w biopsji przy stosowaniu IPP.

Spośród GKS stosuje się doustnie miejscowo działające preparaty budezonidu oraz flutikazonu. Przyjmowanie GKS zaleca się pacjentom, u których obserwuje się objawy dysfagii oraz chorym z charakterystycznymi zmianami w obrazie endoskopowym. Leki te należy zażywać po jedzeniu – po ich przyjęciu nie wolno pić ani jeść przez 30–60 min. Wyniki pracy opublikowanej w 2020 roku wskazują na wystąpienie remisji histologicznej u 64,9% pacjentów poddanych terapii miejscowymi GKS, w porównaniu do 13,3% osób otrzymujących placebo [19, 20]. W innym randomizowanym badaniu klinicznym uzyskano remisję zarówno histologiczną, jak i kliniczną u 57,6% pacjentów po 6 tygodniach terapii i u 84,7% chorych po 12 tygodniach terapii budezonidem w postaci tabletki rozpuszczającej się w jamie ustnej [20, 21]. Sugeruje się więc, że terapia GKS powinna trwać przynajmniej 12 tygodni [20]. GKS są dobrze tolerowane przez pacjentów. Najczęstszym działaniem niepożądanym związanym z ich krótkim stosowaniem jest bezobjawowe zakażenie grzybicze *Candida albicans*, które zaobserwowano u 12–15% osób poddanych terapii miejscowymi GKS [22]. W opublikowanym w 2021 roku badaniu supresja nadnerczy została odnotowana jedynie u 1,4% pacjentów poddanych wysokim dawkom budezonidu (2 x 2 mg dziennie), natomiast niewydolność nadnerczy – u 0,9% spośród tych badanych. W grupie przyjmującej placebo nie zaobserwowano ww. działań niepożądanych [23]. Obecny stan wiedzy pozwala sądzić, że doustne GKS o działaniu miejscowym są bezpieczne i cechują się niewielkim działaniem systemowym, jednak

nie ma jednoznacznych wskazań do bezterminowej terapii podtrzymującej [24]. Wciąż trwają badania nad formą leku najlepiej dostosowaną do przełyku.

Nie zaleca się stosowania montelukastu w leczeniu EZP, natomiast może on okazać się skuteczny w terapii współtowarzyszącego atopowego zapalenia skóry [1].

LECZENIE BIOLOGICZNE

Obiecującą alternatywę wobec powyższych leków stanowią leki biologiczne. Jest to prężnie rozwijająca się gałąź terapii EZP. Obecnie prowadzone są liczne badania nad ich skutecznością i bezpieczeństwem w leczeniu tej choroby. Jak dotąd zarejestrowano jedynie dupilumab w terapii EZP – przeciwciało anti-IL-4R. FDA zatwierdziła to wskazanie w roku 2022 [25]. Pozostałe leki biologiczne obecnie nie są zarejestrowane w tym wskazaniu i są w fazie badań [26]. Do tej pory tylko dupilumab pozwolił uzyskać poprawę zarówno kliniczną, jak i histologiczną [26, 27]. W przypadku mepolizumabu, reslizumabu oraz benralizumabu osiągnano remisję histologiczną, lecz nie udało się zredukować objawów dysfagii ani innych dolegliwości pacjenta [26].

Dupilumab jest dopuszczony do stosowania u młodzieży (> 12. r.ż.) oraz u dorosłych. Lek ten jest w pełni ludzkim rekombinowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG, które hamuje przekazywanie sygnałów za pośrednictwem interleukin IL-4 i IL-13, odgrywających istotną rolę w patogenezie EZP – aktywują one odpowiedź zapalną Th2-zależną. Opublikowane w 2020 roku badania II fazy wykazały istotną poprawę w zakresie obrazu histologicznego poprzez zmniejszenie liczby eozynofiliów w błonie śluzowej przełyku [28]. Uzyskano również istotny efekt w badaniach endoskopowych – zarówno obraz makroskopowy, jak i rozciągliwość przełyku pod wpływem leczenia uległy poprawie [28]. Dodatkowo pacjenci zgłaszali mniej nasiloną dysfagię [27, 28]. Dotychczasowe badania nad dupilumabem dowodzą bezpieczeństwa jego stosowania [29]. Zalecane jest jego zażywanie przez dorosłych i młodzież > 12. r.ż. o masie ciała > 40 kg, u których klasyczne metody leczenia nie pozwalają uzyskać kontroli choroby (lub są źle tolerowane). Lek podaje się podskórnie 1 raz w tygodniu przez 24 tygodnie.

Badania prowadzone nad omalizumabem wskazują na brak skuteczności terapii anti-IgE w terapii EZP, dlatego AGA/JTF sugeruje w przypadku tej choroby nie stosować leków z tej grupy [3, 15]. Wyniki badania ujawniły istotne obniżenie stężeń tkankowych IgE, lecz poprawa kliniczna i histologiczna wystąpiła wyłącznie u 1/3 chorych i jedynie u pacjentów z niską bezwzględną liczbą eozynofiliów we krwi obwodowej [26]. W jedynym randomizowanym kontrolowanym badaniu klinicznym (RCT) nie wykazano żadnych zmian w zakresie nacieku eozynofiliów w ścianie przełyku ani w zakresie redukcji objawów klinicznych. W ostatnich latach coraz większą uwagę zwraca się na obecne w chorobie złoży IgG4 w obrębie przełyku oraz na IgG4 w surowicy, będące typowymi efektami spożywania określonych pokarmów. Sugeruje się, że rozwój choroby jest ściśle związany właśnie z tymi przeciwciałami, a nie z odpowiedzią IgE-zależną, jak sądzono przez długi czas [3]. Nieskuteczność omalizumabu w leczeniu EZP mogłaby potwierdzać tę teorię. Przeciwciała klasy IgG4 mają potencjał blokowania reakcji IgE-zależnej. Sugeruje się, że odpowiedź IgE-zależna na alergen miałaby pobudzać następczą odpowiedź IgG4-zależną, a ta poprzez

wiązanie alergenów miałaby zwrotnie zatrzymywać IgE-zależną aktywację komórek tucznych [3]. Powyższy mechanizm wskazywałby na modulujące działanie IgG4 wobec prozapalnego efektu, za który odpowiadają przeciwciała IgE i w ten sposób pozwalałby regulować odpowiedź immunologiczną w ścianie przełyku. Należy zaznaczyć, że badania na temat znaczenia IgG4 w etiopatogenezie choroby wciąż trwają.

Mepolizumab jest lekiem, który pozwala uzyskać poprawę w obrazie histologicznym przełyku, natomiast obserwowana w badaniach poprawa kliniczna była niewielka [24, 27]. W kontrolowanym badaniu placebo zastosowanie mepolizumabu pozwoliło zredukować o 54% liczbę eozynofiliów w grupie badanej względem grupy przyjmującej placebo (-5%) oraz zmniejszyć ekspresję cytokin odpowiedzialnych za remodeling przełyku [24, 27]. Badania z tym lekiem przeprowadzono również u dzieci, u których także wykazano istotną redukcję nacieków eozynofilowych w przełyku, lecz wpływ mepolizumabu na objawy był niewielki [28]. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że w momencie rozpoczęcia badania pacjenci ci mieli objawy o niewielkim nasileniu lub w ogóle ich nie zgłaszali.

Lirentelimab jest przeciwciałem pobudzającym receptor Siglec-8 odpowiedzialny za hamowanie aktywności komórek tucznych. W prowadzonym badaniu o akronimie ENIGMA bada się skuteczność tego leku u chorych z eozynofilowym zapaleniem żołądka i eozynofilowym zapaleniem dwunastnicy. W badaniu tym obecna jest podgrupa pacjentów z EZP – w grupie tej w II fazie badań zaobserwowano 93-procentową redukcję odsetka chorych z liczbą eozynofiliów > 5 wpw [24, 33]. W grupie pacjentów, którym podano lek, zaobserwowano również szybką redukcję liczby eozynofiliów we krwi. W zakresie objawów klinicznych również zanotowano istotną poprawę – po zastosowaniu leczenia 53% pacjentów przestało zgłaszać objawy dysfagii [24, 33]. Na obecnym etapie badań leczenia liralentimabem jest uważane za bezpieczne.

W fazie badań pozostają również m.in. benralizumab oraz cendakimab.

2. Dieta eliminacyjna

Udowodniony udział alergenów pokarmowych w patogenezie EZP jest istotnym argumentem przemawiającym za eliminacją wybranych produktów z diety pacjentów. Najczęstszymi alergenami wywołującymi EZP są białka mleka krowiego, pszenicy, soi, jajka, orzechów ziemnych lub orzechów drzew oraz ryb i owoców morza. Wykonanie testów skórnych i/lub płatkowych może pomóc w określeniu, które alergeny pokarmowe warto ograniczyć u pacjenta. Można stosować dietę empiryczną – polega ona na eliminacji od jednego do 6 najczęstszych alergenów i obserwacji, czy następuje u pacjenta poprawa kliniczna i histologiczna. Niekiedy stosuje się również tzw. dietę elementarną, w której jedynym źródłem pokarmu są mieszanki aminokwasów. Pozwala ona uzyskać poprawę histologiczną u 90% dzieci, jednak nie zaleca się jej jako formy długotrwałego leczenia [34]. Za przeszkody w długotrwałym stosowaniu diety elementarnej uważa się m.in. koszt takiej terapii oraz ograniczoną różnorodność posiłków i smaków [35]. Dieta ta rekomendowana jest pacjentom najmłodszym lub w przypadku nieskuteczności innych diet i właściwie przeprowadzonego leczenia farmakologicznego. Badania wskazują, że u pacjentów dorosłych odsetek remisji histologicznej przy stosowaniu diety elementarnej jest niższy niż u dzieci i wynosi ok. 75% [34].

3. Endoskopowe rozszerzanie przełyku

W przypadku wystąpienia zmian strukturalnych przełyku (np. licznych podłużnych zwężeń) zaleca się wykonanie endoskopowego rozszerzenia przełyku wraz z farmakoterapią w postaci IPP i/lub GKS. Mechaniczne poszerzenie przełyku jest zabiegiem bezpiecznym zarówno dla pacjentów dorosłych, jak i dla dzieci [36, 37]. Poważne powikłania występują u mniej niż 1% pacjentów [36]. W zależności od stopnia nasilenia zmian zabieg może być powtarzany kilkakrotnie. Do możliwych jego powikłań zalicza się m.in. ból w klatce piersiowej, perforację przełyku oraz krwawienie. Udowodniono pozytywny wpływ tej interwencji na ustąpienie objawów dysfagii u 95% osób poddanych zabiegowi [36]. Zabieg ten nie wpływa natomiast na liczbę eozynofili w ścianie przełyku [36, 38]. Obecnie dąży się do tego, aby średnica przełyku wynosiła 15–18 mm [39].

PODSUMOWANIE

Eozynofilowe zapalenie przełyku jest chorobą istotnie obniżającą komfort życia pacjentów – obecne opcje terapeutyczne nie zawsze pozwalają na długotrwałą remisję jej objawów. Coraz lepsze zrozumienie patomechanizmu choroby umożliwia wprowadzanie precyzyjnie ukierunkowanego leczenia. Duże nadzieje pokłada się w terapii biologicznej.

PIŚMIENNICTWO

- Dhar A, Haboubi HN, Attwood SE, 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 Aug;71(8):1459–1487. doi:10.1136/gutjnl-2022-327326. Epub 2022 May 23. PMID: 35606089; PMCID: PMC9279848
- Jarocka-Cyrta E. Eozynofilowe zapalenie przełyku. In: Dąbrowski A. Wielka Interna Gastroenterologia. 2nd ed. Warszawa: Medical Tribune Polska; 2019. vol. 2. p. 517–521.
- Clayton F, Fang JC, Gleich GJ, et al. Eosinophilic esophagitis in adults is associated with IgG4 and not mediated by IgE. *Gastroenterology*. 2014 Sep;147(3):602–9. doi:10.1053/j.gastro.2014.05.036. Epub 2014 Jun 4. PMID: 24907494
- Navarro P, Arias Á, Arias-González L, et al. 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):1116–1125. doi:10.1111/apt.15231. Epub 2019 Mar 18. PMID: 30887555
- Arias Á, Lucendo AJ. Epidemiology and risk factors for eosinophilic esophagitis: lessons for clinicians. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 Nov;14(11):1069–1082. doi:10.1080/17474124.2020.1806054. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32749898
- O'Shea KM, Aceves SS, Dellon ES, et al. Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2018 Jan;154(2):333–345. doi:10.1053/j.gastro.2017.06.065. Epub 2017 Jul 27. PMID: 28757265; PMCID: PMC5787048
- Abonia JP, Wen T, Stucke EM, et al. High prevalence of eosinophilic esophagitis in patients with inherited connective tissue disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Aug;132(2):378–86. doi:10.1016/j.jaci.2013.02.030. Epub 2013 Apr 19. PMID: 23608731; PMCID: PMC3807809
- Gratacós Gómez AR, Gómez Torrijos E. Eosinophilic Esophagitis due to Aeroallergens: A Systematic Review and Update. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2022 Dec 15;32(6):438–450. doi:10.18176/jiacci.0853. Epub 2022 Aug 24. PMID: 36000828
- Fahey L, Robinson G, Weinberger K, et al. Correlation Between Aeroallergen Levels and New Diagnosis of Eosinophilic Esophagitis in New York City. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(1):22–5.
- Wang FY, Gupta SK, Fitzgerald JF. Is there a seasonal variation in the incidence or intensity of allergic eosinophilic esophagitis in newly diagnosed children? *J Clin Gastroenterol*. 2007;41(5):451–3.
- Larsson H, Bergquist H, Bove M. The incidence of esophageal bolus impaction: is there a seasonal variation? *Otolaryngol Heal Neck Surg*. 2011;144:186–90.
- Patel RV, Hirano I, Gonsalves N. Eosinophilic Esophagitis: Etiology and Therapy. *Annu Rev Med*. 2021 Jan 27;72:183–197. doi:10.1146/annurev-med-052819-023848. Epub 2020 Nov 23. PMID: 33228437
- Molina-Infante J, Lucendo AJ. Proton Pump Inhibitor Therapy for Eosinophilic Esophagitis: A Paradigm Shift. *Am J Gastroenterol*. 2017 Dec;112(12):1770–1773. doi:10.1038/ajg.2017.404. Epub 2017 Oct 31. PMID: 29087399
- Lucendo AJ, Arias Á, Molina-Infante J. Efficacy of Proton Pump Inhibitor Drugs for Inducing Clinical and Histologic Remission in Patients With Symptomatic Esophageal Eosinophilia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jan;14(1):13–22. e1. doi:10.1016/j.cgh.2015.07.041. Epub 2015 Aug 3. PMID: 26247167
- Lucendo AJ. Pharmacological treatments for eosinophilic esophagitis: current options and emerging therapies. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020 Jan;16(1):63–77. doi:10.1080/1744666X.2019.1705784. Epub 2020 Jan 6. PMID: 31842634
- Gutiérrez-Junquera C, Fernández-Fernández S, Cilleruelo ML, et al. High Prevalence of Response to Proton-pump Inhibitor Treatment in Children With Esophageal Eosinophilia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(5):704–710.
- 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 Rhinconjunctivitis. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(11):1567–1575.
- 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(4):534–540.
- Rank MA, Sharaf RN, Furuta GT, et al. AGA Institute. Electronic address: clinicalpractice@gastro.org; Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters collaborators. Electronic address: drdanawallace@gmail.com; AGA Institute; Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters collaborators. 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*. 2020 May;124(5):424–440.e17. doi:10.1016/j.anai.2020.03.021. PMID: 32336463; PMCID: PMC8171057
- Muir A, Falk GW. Eosinophilic Esophagitis: A Review. *JAMA*. 2021 Oct 5;326(13):1310–1318. doi:10.1001/jama.2021.14920. PMID: 34609446; PMCID: PMC9045493
- Lucendo AJ, Miehle S, Schlag C, et al. International EOS-1 Study Group. 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. doi:10.1053/j.gastro.2019.03.025. Epub 2019 Mar 26. PMID: 30922997
- 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 Jul;157(1):65–73.e5. doi:10.1053/j.gastro.2019.03.014. Epub 2019 Mar 11. PMID: 30872104; PMCID: PMC6581596
- Hirano I, Collins MH, Katzka DA, et al. ORBIT1/SHP621-301 Investigators. Budesonide Oral Suspension Improves Outcomes in Patients With Eosinophilic Esophagitis: Results from a Phase 3 Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022 Mar;20(3):525–534.e10. doi:10.1016/j.cgh.2021.04.022. Epub 2021 Apr 19. Erratum in: *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022 Oct;20(10):2418. PMID: 33887475
- Hirano I, Chan ES, Rank MA, et al. AGA Institute Clinical Guidelines Committee; Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters. 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):1776–1786. doi:10.1053/j.gastro.2020.02.038. PMID: 32359562; PMCID: PMC9473154
- https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-eosinophilic-esophagitis-chronic-immune-disorder (access: 2023.08.01)
- Kucharczyk A. Leczenie biologiczne w eozynofilowym zapaleniu przełyku. In: Kucharczyk A. Leczenie biologiczne w alergologii. Warszawa: PZWL Wydawnictwo Lekarskie; 2022. p. 225–239.
- 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 Jan;158(1):111–122.e10. doi:10.1053/j.gastro.2019.09.042. Epub 2019 Oct 5. PMID: 31593702

28. Dellon ES, Spergel JM. Biologics in eosinophilic gastrointestinal diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2023 Jan;130(1):21–27. doi:10.1016/j.anai.2022.06.015. Epub 2022 Jun 20. PMID: 35738437; PMCID: PMC10191215
29. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03633617> (access: 2023.08.01)
30. Loizou D, Enav B, Komlodi-Pasztor E, et al. A pilot study of omalizumab in eosinophilic esophagitis. *PLoS One.* 2015 Mar 19;10(3):e0113483. doi:10.1371/journal.pone.0113483. PMID: 25789989; PMCID: PMC4366078
31. 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.
32. Assaad AH, Gupta SK, Collins MH, et al. An antibody against IL-5 reduces numbers of esophageal intraepithelial eosinophils in children with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2011 Nov;141(5):1593–604. doi:10.1053/j.gastro.2011.07.044. Epub 2011 Aug 9. PMID: 21835135
33. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04322708> (access: 03.08.2023)
34. 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 Jun;146(7):1639–48. doi:10.1053/j.gastro.2014.02.006. Epub 2014 Feb 15. PMID: 24534634
35. Chawla K, Alabbas B, Sheth D, et al. As Easy as EoE: A Novel and Effective Multidisciplinary Approach to Care of Patients with Eosinophilic Esophagitis in the Age of Biologics. *Dig Dis Sci.* 2020 Aug;65(8):2196–2202. doi:10.1007/s10620-020-06366-4. PMID: 32519139
36. Moawad FJ, Molina-Infante J, Lucendo AJ, et al. Systematic review with meta-analysis: endoscopic dilation is highly effective and safe in children and adults with eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46:96–105.
37. Lucendo AJ, Molina-Infante J. Esophageal dilation in eosinophilic esophagitis: risks, benefits, and when to do it. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018;1:226–232.
38. Lim AH, Wong S, Nguyen NQ. Eosinophilic Esophagitis and IgG4: Is There a Relationship? *Dig Dis Sci.* 2021 Dec;66(12):4099–4108. doi:10.1007/s10620-020-06788-0. Epub 2021 Feb 3. PMID: 33534011
39. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, et al. American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: Evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol.* 2013 May;108(5):679–92; quiz 693. doi:10.1038/ajg.2013.71. Epub 2013 Apr 9. PMID: 23567357
40. Horvath A. Eozynofilowe zapalenie przełyku. In: Jahnz-Różyk K, Kupczyk M, Gawlik R. *Alergologia w praktyce klinicznej.* Warszawa: PZWL Wydawnictwo Lekarskie; 2023. vol. 2. p. 193–206.
41. Anyane-Yeboah A, Wang W, Kavitt RT. The Role of Allergy Testing in Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2018;14(8):463–469.