



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

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

und

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

Vorgang: 2022-B-054 Dupilumab

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

**Dupilumab
zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis (EoE)**

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

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

Nicht angezeigt

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

Es liegen keine Beschlüsse vor.

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

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Wirkstoff ATC-Code Handelsname [®]	Zugelassenes Anwendungsgebiet: Dupixent ist angezeigt zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mit einem Körper-gewicht von mindestens 40 kg, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt.
Budesonid A07EA06 Jorveza	Jorveza [®] wird angewendet bei Erwachsenen (über 18 Jahre) zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis. (Stand Fachinfo: April 2023)

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2022-B-054 (Dupilumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 7. April 2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	15
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	24
Referenzen.....	27

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse events
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	ECRI Guidelines Trust
EE/EoE	Eosinophilic esophagitis
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA/NWM	Netzwerk-Metaanalyse
OR	Odds Ratio
PPI	Proton Pump Inhibitor
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SUCRA	Surfaces Under Cumulative Ranking
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung der eosinophilen Ösophagitis (EoE).

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

2 Systematische Recherche

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

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 11.03.2022 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 251 Referenzen.

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

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

keine

3.2 Systematische Reviews

Rawla P et al., 2018 [6].

Efficacy and Safety of Budesonide in the Treatment of Eosinophilic Esophagitis: Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized and Non-Randomized Studies

Fragestellung

To assess budesonide efficacy and safety in order to provide more updated and robust evidence.

Methodik

Population:

- Patients with Eosinophilic esophagitis (EE)

Intervention:

- Budesonide

Komparator:

- Control (siehe Ergebnisteil)

Endpunkte:

- histological response, eosinophil count, and clinical response

Recherche/Suchzeitraum:

- In April 2018 in PubMed, Scopus, Web of Science (ISI), and Cochrane Central

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach & Newcastle–Ottawa Scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 12 studies including 555 participants: 5 RCTs (n=300), 7 Nonrandomized studies

Charakteristika der Studien:

First author/year	Sample size (n)		Age (years) [mean (SD)]		Males [n (%)]		Route/dose	Histologic diagnostic criteria: (eos/hpf)	Follow-up (weeks)
	Cases	Controls	Cases	Controls	Cases	Controls			
Dellon/2016 [29]	51	42	22.3 (7.9)	20.8 (7.5)	35 (69)	29 (69)	Oral suspension/2 mg twice daily	≥ 15	12
Gupta/2015 [45]	17	18	8.6 (6.18)	9.8 (4.3)	14 (82.4)	13 (72.2)	Oral suspension/low dose (0.35 mg)	≥ 20	12
	19		10.2 (4.89)		17 (89.5)		Oral suspension/medium dose (1.4 mg)		
	17		7.9 (4.39)		13 (76.5)		Oral suspension/high dose (2.8 mg)		
Miehlke/2015 [46]	19	19	38.9 (12.6)	36.3 (9.9)	17 (89.5)	16 (84.2)	Orodispersible/BET2 (1 mg/day)	≥ 20	2
	19		37.2 (13.9)		16 (84.2)		Orodispersible/BET2 (2 mg twice daily)		
	19		46.5 (14.1)		14 (73.7)		Oral viscous suspension/BVS 2 (5 mL/day)		
Straumann/2010 [47]	18	18	33.1 (13.1)	38.2 (12.4)	17 (94.44)	14 (77.78)	Oral suspension/1 mg twice daily	≥ 20	2
Dohil/2010 [48]	15	9	(1–17) ^a	(2–16) ^a	12 (80)	8 (88.89)	Oral viscous/OVB 2 mg in those ≥ 5 feet tall and 1 mg in those < 5 feet	≥ 20	12

BET budesonide effervescent tablet for orodispersible use, BVS budesonide viscous suspension, eos/hpf eosinophils per high-powered field, OVB oral viscous budesonide, SD standard deviation

^aRange

Qualität der Studien:

Cochrane tool for risk of bias

Author/Year	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias
Dellon ES/2016	unclear	low	unclear	unclear	unclear	unclear	unclear
Gupta SK/2015	unclear	unclear	high	low	low	low	low
Miehlke S/2015	low	low	low	unclear	low	low	low
Straumann A/2010	low	unclear	low	low	low	low	low
Dohil R/2010	low	low	low	low	low	low	low

Studienergebnisse:

Es werden nur die Ergebnisse der 5 RCTs dargestellt.

Histological Response and Eosinophil Count:

- Through a meta-analysis of five RCTs including 245 patients, budesonide showed marked efficacy at the level of histological response compared to placebo [risk ratio (RR) (95% confidence interval (CI)) 11.93 (4.82–29.50); $p > 0.001$; (I² = 0%; $p = 0.776$)].

- In addition, biopsies revealed that patients taking budesonide (n = 82) had considerable reduction in their eosinophil count compared with those taking placebo (n = 65), with a mean difference (MD) (95% CI) of - 69.41 (- 105.31 to - 33.51; p < 0.001).

Clinical Response:

- Pooling three RCTs (n = 147), there was a marked improvement in the clinical symptoms with an RR (95% CI) of 1.72 (1.22–2.41; p = 0.002); I² = 12%; p = 0.321.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Budesonide may have promise in lessening the eosinophilic count and inducing histological remission in patients with EE. Furthermore, budesonide can reduce the endoscopic abnormalities and improve the clinical status of those patients. Since it carries the risk for candidiasis and our inferences are based on a small number of studies, these findings should be interpreted with caution. Future largescale randomized studies are desired before we can make conclusive inferences and construct a standard treatment protocol.

Kommentare zum Review

Nur Budesonid-Schmelztablette zugelassen

Munoz-Osores E et al., 2020 [4].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention/Komparator:

- corticosteroid forms vs placebo

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

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

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 studies

Charakteristika der Studien:

Study, y	Design	Population Age; Setting	Diagnosis	Intervention	Histologic Response Criteria	Symptomatic Response Criteria	Adjuvants	Results
Konikoff et al, ⁴⁴ 2006	RCT, multicentric	3–18 y; CHMC and Rady Children's Hospital-San Diego	>24 eosinophils per HPF in at least 1 biopsy specimen	Swallowed FP 880 µg divided twice daily for 3 mo (n = 21); placebo (n = 15)	<1 eosinophil per HPF at least 1 biopsy specimen	Presence of clinical symptoms	PPI use during study was registered (39% in intervention group and 1 of 15 (6.6%) in control group; FP only improves vomiting group)	FP had histologic response in 10 of 21 patients (47%) in intervention group and 1 of 15 (6.6%) in control group; FP only improves vomiting
Dohil et al, ²⁴ 2010	RCT, 1 center	1–18 y; Rady Children's Hospital-San Diego	>20 eosinophils per HPF	OVB 1 mg in patients <5 ft tall and 2 mg in patients >5 ft tall for 3 mo (n = 15); placebo (n = 9)	Responders: 0–6 eosinophils per HPF; partial responders: 7–19 eosinophils per HPF; nonresponders: >20 eosinophils per HPF	SST score = 0 (SST used to analyze heartburn or regurgitation, abdominal pain, nausea or vomiting, anorexia or early satiety, dysphagia)	PPI when necessary to rule out GERD; lansoprazole in both groups; specific dietary restrictions without changes	Histologic response in 13 of 15 patients in intervention group and 0 of 9 patients in control group; symptomatic response in 7 of 20 patients in intervention group and 2 of 11 patients in control group
Butz et al, ⁴⁵ 2014	RCT, multicentric	3–30 y (we analyzed patients <18 y); CHMC, University of Utah, Children's Hospital Colorado, Children's Hospital of Philadelphia	>24 eosinophils per HPF in at least 1 biopsy specimen	Fluticasone 1760 µg twice daily (n = 28); placebo (n = 14)	<1 eosinophil per HPF in proximal and distal esophageal biopsy specimens	Presence of clinical symptoms with a semivalidated symptom score	PPI for at least 2 mo or having a negative result on pH probe	Histologic response in 12 of 18 patients (67%) in intervention group and 0 of 11 patients (0%) in control group; symptomatic response in 7 of 22 patients for vomiting, 4 of 22 patients for dysphagia, and 5 of 22 patients for food impaction; only vomiting reached statistical significance
Gupta et al, ⁴¹ 2015	RCT	2–18 y; Riley Hospital for Children at Indiana University Health	>20 eosinophils per HPF in 2 esophageal biopsy specimens; CSS > 3 in EoE	OVB 2 mg twice daily for 12 wk (n = 53); arms: low dose (n = 21), medium dose (n = 20); high dose (n = 20); placebo (n = 18)	<6 eosinophils per HPF in all biopsy specimens	EoE CSS = 0 at the end of the treatment (adapted symptom score used to analyze heartburn, abdominal pain, nocturnal awakening with symptoms, nausea and regurgitation, anorexia or early satiety, dysphagia or food impaction)	PPI was registered; did not use response PPI as an exclusion criterion	Histologic response in 23 of 53 patients in intervention group and 0 of 18 patients in control group; Symptomatic response in 12 of 53 patients in intervention group and 6 of 18 patients in control group
Dellon et al, ⁴² 2017	RCT, multicentric	11–40 y; 25 centers throughout United States	>15 eosinophils per HPF, at least 4 d with dysphagia in previous 2 wk	OVB 2 mg twice daily for 12 wk (n = 18); placebo (n = 17)	<6 eosinophils per HPF	DSQ score = 0 and No. patients with 30% and 50% reduction in DSQ score	Included only patients without histologic improvement after 8 wk of high doses of PPIs	Histologic response in 8 of 18 patients in intervention group and 1 of 17 patients in control group; symptomatic response information was not available in patients <18 y after contact with SHIRE industry

Qualität der Studien:

The risk of bias was low to moderate.

Study	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Butz et al, 2014	+	?	+	+	+	?	?
Deillon et al, 2017	+	?	+	+	+	?	?
Dohil et al, 2010	+	+	+	+	+	+	+
Gupta et al, 2015	+	?	+	+	+	+	+
Konikoff et al, 2006	+	?	+	+	+	+	?

Studienergebnisse:

Symptomatic Response (4 trials)

- Symptomatic response was 33.6% in the corticosteroids group (39 of 116) and 21.8% in the control group (12 of 55) (RR 1.62; CI 0.94–2.79).
 - Subgroup: budesonide versus a placebo (2 trials)
 - Subgroup: fluticasone versus a placebo: RR 2.5 [CI 0.33–18.87]; P = 0.37

Histologic Response (5 trials)

- Histologic response was 49.25% (66 of 134) in the corticosteroids group and 4.16% (3 of 72) in the placebo group (RR 11.05 [CI 3.8–32.15]; P <0.0001).
 - Subgroup: budesonide versus a placebo (3 trial)
 - Subgroup: fluticasone versus a placebo: RR 10.14 [CI 2.06–49.676]; P = 0.004

Adverse Effects

There were no major adverse effects.

GRADE evaluation of this study revealed a moderate certainty of the evidence for all the main outcomes so a favorable result of corticosteroids could be concluded.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our review revealed favorable results for the use of corticosteroid versus placebo interventions, mainly in histologic response.

The GRADE evaluation of this study revealed a moderate certainty of the evidence for all the main outcomes, so a favorable result of corticosteroids could be concluded. The risk of bias was low to moderate, so the results should be interpreted with caution.

However, considering all of the above, we can recommend the use of corticosteroids in patients with EoE because the benefit of their use would outweigh the risks.

More studies in pediatric population are needed, ideally with clinical evaluation by using validated and standardized scores, to obtain more reliable results.

Kommentare zum Review

- Interventionen in pädiatrischer Population nicht zugelassen

Hao LX et al., 2021 [1].

A meta-analysis of efficacy of topical steroids in eosinophilic esophagitis: From the perspective of histologic, clinical, and endoscopic outcome

Fragestellung

To investigate the efficacy of topical steroids in EoE in histological, clinical and endoscopic improvement.

Methodik

Population:

- eosinophilic esophagitis (EoE)

Intervention:

- topical steroids

Komparator:

- Placebo

Endpunkte:

- histologic, clinical, endoscopic response rate and adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- Pubmed, Embase, and Cochrane Controlled Register Database from inception to August 1, 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 9 trials

Charakteristika der Studien:

Study, year	Area	Type	Age (yr)	Male	Underaged	Drug/dose/duration/delivery method	Number of patients (S VS P ^a)	Histological definition (e/hpf)
Konikoff et al., 2006	USA	Multi-centered	3–18	26	36	Fluticasone propionate/880 µg Qd/3 months/nebulize and swallow	21/15	24
Dohil et al., 2010	USA	Single-centered	2–17	20	24	Oral viscous budesonide suspension/1–2 mg Qd based on height/3 months/swallow	15/9	20
Straumann et al., 2010	Switzerland	Single-centered	≥14	31	2	Budesonide suspension 2 mg Qd/15 days/nebulize and swallow	18/18	20
Alexander et al., 2012	USA	Single-centered	19–59	34	0	Aerosolized fluticasone/880 µg Bid/6 weeks/nebulize and swallow	21/21	20
Butz et al., 2014	USA	Multi-centered	3–30	35	.	Fluticasone propionate/880 µg Bid/3 months/swallow	28/14	24
Gupta et al., 2015	USA	Multi-centered	1–18	66	81	Oral budesonide suspension/1.4–4 mg Qd (medium and high dose)/12 weeks/swallow	60/21	20
Miehlke et al., 2016	3 European countries	Multi-centered	18–75	63	0	Budesonide 2 mg or 4 mg or oral BVS 4 mg Qd/14 days/swallow	57/19	20
Dellon et al., 2017	USA	Multi-centered	11–40	64	35	Budesonide oral suspension/2 mg Bid/12 weeks/swallow	51/42	15
Lucendo et al., 2019	6 European countries	Multi-centered	18–75	73	0	Budesonide orodispersible tablet formulation/1 mg Bid/6 weeks/swallow	59/29	20

^a S VS P, topical steroids group versus placebo group; e/hpf, number of eosinophils per high power field; d, day; BVS, budesonide viscous suspension.

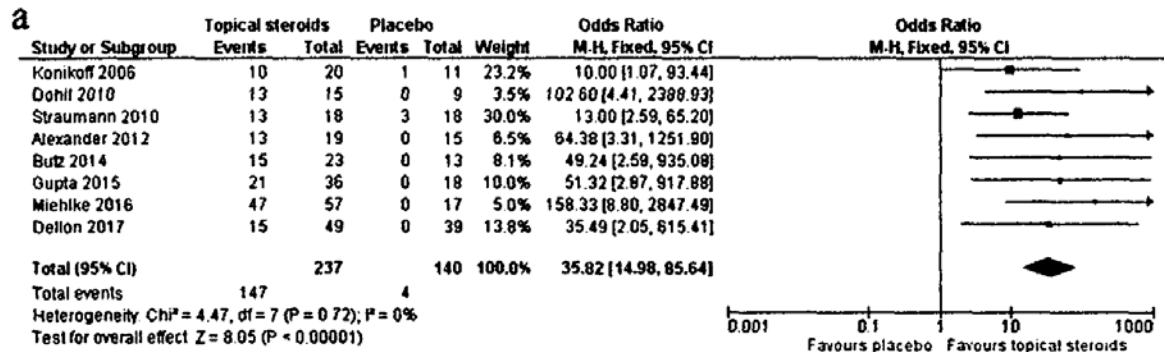
Qualität der Studien:

Study	Alexander 2012	Butz 2014	Dellon 2017	Dohil 2010	Gupta 2015	Konikoff 2006	Lucendo 2019	Miehlke 2016	Straumann 2010
Random sequence generation (selection bias)	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Allocation concealment (selection bias)	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Blinding of participants and personnel (performance bias)	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Blinding of outcome assessment (detection bias)	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Incomplete outcome data (attrition bias)	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Selective reporting (reporting bias)	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Other bias	?	?	?	?	?	?	?	?	?

Studienergebnisse:

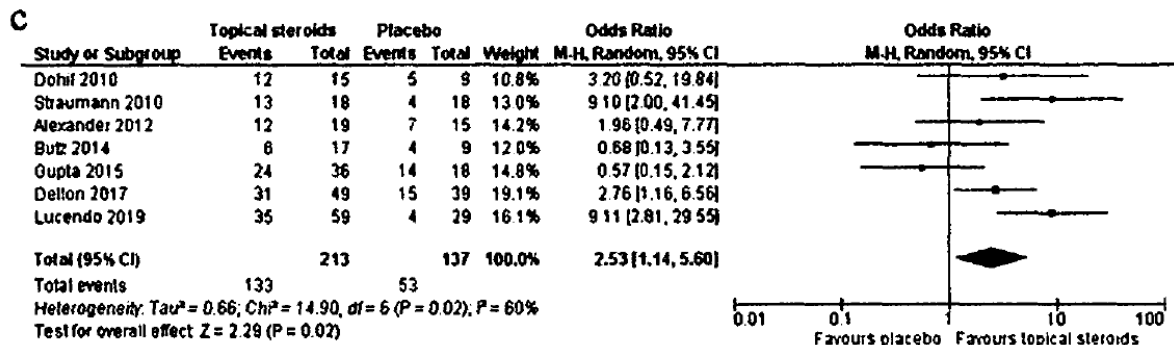
Histologic Complete response

- Topical steroids vs placebo: OR 35.82, 95% CI 14.98-85.64, $P < 0.0001$; $I^2 = 0$, $P = 0.72$)



Clinical response

- Topical steroids vs placebo: OR 2.53, 95% CI 1.14-5.60, $P = 0.02$; $I^2 = 60\%$, $P = 0.02$



Endoscopic response

- Topical steroids vs placebo: OR 3.51, 95% CI 1.47-8.36, $P = 0.005$; $I^2 = 0$, $P = 0.57$).

Complete response , partial response, clinical response by subgroup

Subgroups	CR		PR		Clinical response	
	Odds ratio (95% CI)	I^2	Odds ratio (95% CI)	I^2	Odds ratio (95% CI)	I^2
The underaged	29.98 (6.60-136.13)	0%	7.35 (1.09-49.53)	69%	1.20 (0.22-6.37)	56%
Adults	105.11 (13.45-821.43)	0%	135.65 (40.55-453.81)	20%	4.41 (0.98-19.94)	64%
Fluticasone	27.72 (6.29-122.10)	0%	23.71 (3.91-143.92)	53%	1.27 (0.45-3.61)	0%
Budesonide	40.74 (13.86-119.71)	0%	36.99 (6.60-207.26)	79%	3.30 (1.24-8.77)	66%

Adverse events

- The most common adverse events are infections and infestations



Table 4 Adverse events in each group.

Adverse events	S	P	Adverse events	S	P
Infections and infestations	59	16	Immune system disorders	2	0
Esophageal candidiasis	20	0	Scrapes and cuts	1	0
Oral candidiasis	2	0	Vascular disorders	3	0
Oropharyngeal or esophageal candidiasis	2	0	Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	11	8
Hoarseness	0	4	Abnormal lab values	15	1
Sore throat	2	3	Blood cortisol decreased	9	0
Eye disorders	0	2	Nervous system disorders	9	1
Gastrointestinal disorders	24	15	Skin and subcutaneous disorders	5	4
General disorders	4	3			

S, topical steroids; P, placebo.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Topical steroids were effective in inducing histological, clinical and endoscopic response in the short-term, and the adverse events were almost tolerable.

Kommentare zum Review

Nur Budesonid-Schmelztablette zugelassen

3.3 Leitlinien

Lucendo AJ et al., 2017 [3].

United European Gastroenterology (UEG)

Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

This practical guide aims to provide a structured framework for the integrative management of eosinophilic esophagitis (EoE) in children and adults, for clinicians involved in their management, including gastroenterologists, allergists, pediatricians, otorhinolaryngologists, pathologists, primary care practitioners, and dietitians.

(...) the UEG, EAACI ESPGHAN, and EUREOS deemed it necessary to update the current guidelines regarding conceptual and epidemiological aspects, diagnosis, and treatment of EoE. (...)

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: task force of 21 physicians and researchers with recognized expertise in the clinical evaluation, endoscopy, histopathology, epidemiology, physiopathology, allergy, and treatment of EoE
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft zu;
- Formaler Konsensusprozess: full-day consensus meeting was held in Vienna, Austria, on 16 October 2016 in order to vote the statements and recommendations based on the nominal group technique
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu;
- Externes Begutachtungsverfahren durch External Review Committee
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft zu.

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE (accessed via PubMed) and EMBASE electronic databases, as well as The Cochrane Database of Systematic Reviews (The Cochrane Library) and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), were consulted covering the period up until August 2015

LoE/GoR

- Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE)

Sonstige methodische Hinweise

- Betroffene und Patientenorganisationen waren in der Erstellung der LL nicht involviert.
- Externes Begutachterverfahren durch Fachöffentlichkeit nicht durchgeführt

Recommendations for Treatment

Summary of European statements and recommendations on the management of EoE.

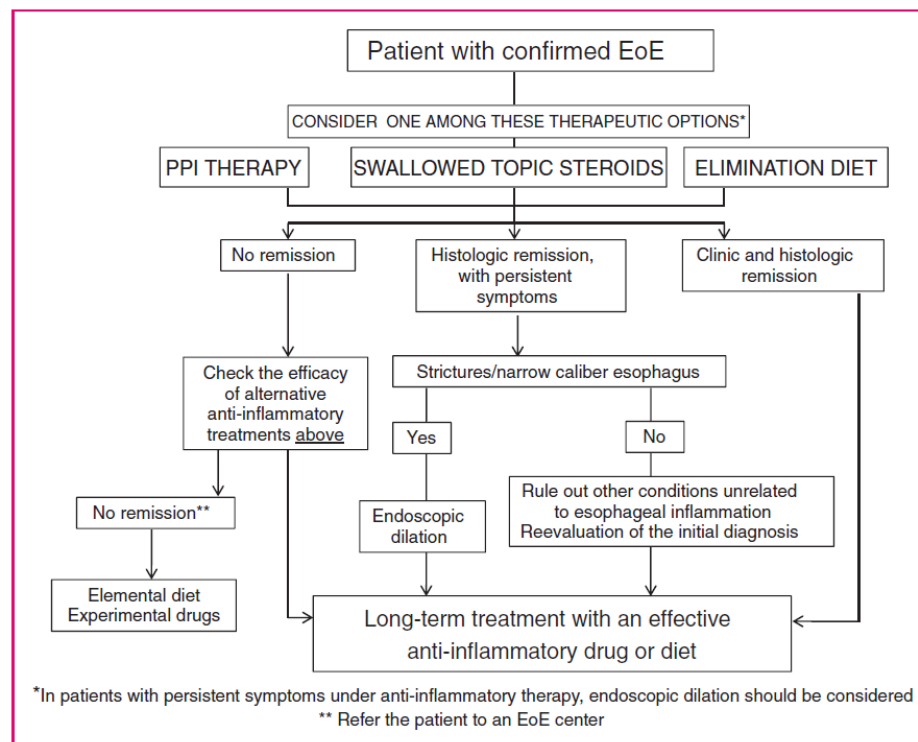
Section and number	Statements	Level of evidence	Strength of recommendation	Key references
Section D	Treatment			
23	PPI therapy induces clinical and histological remission in a proportion of pediatric and adult patients with EoE.	Moderate	Strongly in favor	211, 212, 215
24	In PPI responders, long-term PPI therapy is effective in maintaining remission	Low	Strongly in favor	214, 219, 220
25	Systemic steroids are not recommended in EoE	Moderate	Strongly against	221
				(continued)
26	Topical corticosteroids are effective for induction of histological remission in both pediatric and adult EoE patients.	High	Strongly in favor	226, 227, 228, 229
27	In steroids responsive patients, long-term therapy with topical corticosteroids is effective in maintaining remission in a proportion of patients.	Low	Strongly in favor	224, 230, 231
28	Swallowed topical corticosteroids seem to have a favorable safety profile in the treatment of EoE, with no serious side effects reported. Esophageal candidiasis, mostly incidental, may occur in up to 10% of patients.	Moderate	NA	22, 230, 231
29	There is a limited place for elemental diet in EoE, which should only be considered after failure of properly performed medical treatment and/or elimination diet. Elemental diet induces histologic remission in up to 90% of pediatric and adult EoE patients. There is limited information regarding symptoms.	Low	Weakly against	63, 80, 235, 238, 239
30	Food allergy testing-based elimination diet induces histologic remission in less than one third of adult patients. This rate may be higher in pediatric patients.	Moderate	Strongly against	245, 239, 248, 250
31	The utility of allergy tests in the identification of food triggers of EoE is consistently low in adults and variable in children.	Low	Strongly against	237, 245, 255, 256



32	An empiric six-food group elimination diet induces histologic remission in around three quarters of pediatric and adult patients.	Moderate	Weakly in favor	84, 85, 239, 260
33	In adult patients, an empiric four-food elimination diet achieves remission in half of the patients, whereas a two-food elimination diet (animal milk and gluten-containing cereals) may be still effective in 40% of patients.	Moderate	Weakly in favor	250, 261, 265
34	Prolonged avoidance of triggering foods may lead to drug-free sustained clinical and histological remission of EoE.	Low	Strongly in favor	85, 260, 268
35	Endoscopic dilation improves dysphagia in up to three quarters of adult EoE patients with reduced esophageal caliber, without having an effect on the underlying esophageal inflammation.	Moderate	Strongly in favor	269, 274
36	Endoscopic dilation in EoE is a safe procedure, with a risk of esophageal perforation smaller than 1%.	Moderate	NA	269
37	PPIs, diet or topical steroids might be offered as first line anti-inflammatory therapy. The choice of therapy should be individually discussed with the patient and might be potentially interchangeable over time. The efficacy of any therapy should be checked by a follow-up endoscopy after a 6- to 12-week initial course. Endoscopic dilation should be considered in patients with dysphagia/food impaction unresponsive to anti-inflammatory treatment.	Low	Strongly in favor	Expert opinion
38	Azathioprine and 6-mercaptopurin might play a role in inducing and maintaining long-term remission in EoE in limited cases.	Low	Weakly in favor	278
39	Sodium cromoglicate and antihistamines have no effect on symptoms or esophageal eosinophilia.	Low	Strongly against	63
40	There is insufficient evidence to recommend montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in patients with EoE.	Moderate	Strongly against	283, 284
41	First generation chemoattractant receptor- homologous molecule on Th2 cells (CRTH2) antagonists induces modest clinic and histologic improvement in EoE.	High	Weakly against	285
42	The anti-IL5 antibodies mepolizumab and reslizumab have no effect on symptoms and modestly reduce esophageal eosinophilia.	High	Strongly against	286, 287, 288
43	QAX576, an anti-IL13 antibody, has no effect on symptoms but reduces esophageal eosinophilia and downregulates EoE transcripts in a sustained manner.	High	Weakly against	289
44	Omalizumab, an anti-IgE antibody, has no effect on symptoms or esophageal eosinophilia.	High	Strongly against	256
45	Infliximab, an anti-tumor necrosis factor alpha antibody, has no effect on symptoms or esophageal eosinophilia.	Low	Strongly against	292

EoE: eosinophilic esophagitis; PPI: proton pump inhibitor.

Therapeutic algorithm proposed for eosinophilic esophagitis in clinical practice.



Hirano I et al., 2020 [2] und Rank MA et al., 2020 [5].

American Gastroenterological Association

AGA Institute and the Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters Clinical Guidelines for the Management of Eosinophilic Esophagitis

Zielsetzung/Fragestellung

This guideline provides evidencebased recommendations focusing on the clinical management of EoE for both pediatric and adult allergists and gastroenterologists. Unless specified, the recommendations are applicable to the shortterm treatment of EoE, as the current evidence base is primarily composed of trials extending from 2 to 16 weeks.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: unklar, ob Patientenvertreter/innen vertreten sind;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu (siehe Publikation Rank et al. 2020)
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft zu.

Recherche/Suchzeitraum:

- We conducted an electronic search using MEDLINE, EMBASE, and the Cochrane Library until May 13, 2018.

LoE/GoR

- GRADE

GRADE Definitions on Strength of Recommendation

Strength of recommendation	For the patient	For the clinician
Strong	Most individuals in this situation would want the recommended course of action and only a small proportion would not.	Most individuals should receive the recommended course of action. Formal decision aids are not likely to help individuals make decisions consistent with their values and preferences.
Conditional	The majority of individuals in this situation would want the suggested course of action, but many would not.	Different choices will be appropriate for different patients. Decision aids may be useful in helping individuals in making decisions consistent with their values and preferences. Clinicians should expect to spend more time with patients when working toward a decision.

GRADE Definitions on Quality of Evidence

Quality	Definition
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate. The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
Low	Our confidence in the effect estimate is limited. The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very low	We have very little confidence in the effect estimate. The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Sonstige methodische Hinweise

With the exception of the recommendation on esophageal dilation, the guidelines are based on the failure to achieve histologic remission of <15 eosinophils/ high power field (eos/hpf) as the definition of treatment effect.

Recommendations

American Gastroenterological Institute and Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters Guideline Recommendations on the Management of Eosinophilic Esophagitis

Recommendation	Strength of recommendation	Quality of evidence
1. Recommendation: In patients with symptomatic esophageal eosinophilia, the AGA/JTF suggests using proton pump inhibition over no treatment.	Conditional	Very low quality
2. In patients with EoE, the AGA/JTF recommends topical glucocorticosteroids over no treatment.	Strong	Moderate
3. In patients with EoE, the AGA/JTF suggests topical glucocorticosteroids rather than oral glucocorticosteroids.	Conditional	Moderate
4. In patients with EoE, the AGA/JTF suggests using elemental diet over no treatment. Comment: Patients who put a higher value on avoiding the challenges of adherence to an elemental diet and the prolonged process of dietary reintroduction may reasonably decline this treatment option.	Conditional	Low
5. In patients with EoE, the AGA/JTF suggests using an empiric, 6-food elimination diet over no treatment. Comment: Patients who put a higher value on avoiding the challenges of adherence to diet involving elimination of multiple common food staples and the prolonged process of dietary reintroduction may reasonably decline this treatment option.	Conditional	Very low quality
6. In patients with EoE, the AGA/JTF suggests using an allergy testing-based elimination diet over no treatment. Comment: Due to the potential limited accuracy of currently available, allergy-based testing for the identification of specific food triggers for EoE, patients may prefer alternative medical or dietary therapies to an exclusively testing-based elimination diet.	Conditional	Very low quality
7. Recommendation: In patient with EoE in remission after short-term use of topical glucocorticosteroids, the AGA/JTF suggests continuation of topical glucocorticosteroids over discontinuation of treatment. Comments: Patients who put a high value on the avoidance of long-term topical steroid use and its possible associated adverse effects, and/or place a lower value on the prevention of potential long-term undesirable outcomes (ie, recurrent dysphagia, food impaction, and esophageal stricture), could reasonably prefer cessation of treatment after initial remission is achieved, provided clinical follow-up is maintained.	Conditional	Very low quality
8. Recommendation: In adult patients with dysphagia from a stricture associated with EoE, the AGA/JTF suggests endoscopic dilation over no dilation. Comment: Esophageal dilation does not address the esophageal inflammation associated with EoE.	Conditional	Very low quality
9. Recommendation: In patients with EoE, the AGA/JTF recommends using anti-IL-5 therapy for EoE only in the context of a clinical trial.	No recommendation	Knowledge gap
10. Recommendation: In patients with EoE, the AGA/JTF recommends using anti-IL-13 or anti-IL-4 receptor α therapy for EoE only in the context of a clinical trial.	No recommendation	Knowledge gap
11. Recommendation: In patients with EoE, the AGA/JTF suggests against the use of anti-IgE therapy for EoE.	Conditional	Very low quality
12–15. Recommendation: In patients with EoE the AGA/JTF suggest using montelukast, cromolyn sodium, immunomodulators, and anti-TNF for EoE only in the context of a clinical trial.	No recommendation	Knowledge gap

Hintergrundinformationen:

Question 1. Should Proton Pump Inhibitors Be Used in Patients With Esophageal Eosinophilia?

Twenty-three observational studies that evaluated the histologic response to proton pump inhibitors (PPIs) reported an overall, unweighted histologic response rate of 42%. PPIs failed to induce histologic remission in approximately two-thirds of treated patients, compared with >85% of patients treated with placebo (RR, 0.66; 95% confidence interval [CI], 0.61-0.72). A high degree of inconsistency makes it difficult to provide a precise estimate of an absolute effect size and raises important concerns regarding variation in the criteria for patient selection, study design, as well as PPI duration, dosing, and formulation. Furthermore, most studies were noncomparative, single-arm, retrospective studies. Based on these factors, the strength of the recommendation was lowered. Nevertheless, a clinical benefit to the use of PPI monotherapy may be evident for certain patients. It is important to note that a European and an International consensus recommendation have recently removed the PPI trial from the diagnostic criteria of EoE.^{7,8} After the exclusion of secondary causes of esophageal eosinophilia, symptomatic esophageal eosinophilia is now viewed as synonymous with EoE. PPIs are positioned as an effective, primary therapeutic option for certain patients with EoE. Based on their longstanding safety profile and ease of administration, patients may prefer to start with this form of therapy before trials of glucocorticosteroids or elimination diets. It should be emphasized that direct comparison of the efficacy of PPI and other medical or dietary EoE therapies is limited because, up to this time, most trials in EoE have excluded patients with esophageal eosinophilia that responded to a PPI (formerly denoted as PPI-responsive esophageal eosinophilia).

Question 2. Should Topical Glucocorticosteroids Be Used in Patients With Eosinophilic Esophagitis?

Eight double-blind placebo-controlled studies enrolling 437 patients followed for a mean of 8 weeks compared treatment with topical budesonide or topical fluticasone to placebo.² It is of note that most of these studies required that patients first fail a PPI trial or excluded patients with known gastroesophageal reflux disease, which may not reflect routine clinical practice or the most current consensus-driven recommendations. Two of the trials used formulations of topical steroids developed specifically for esophageal delivery (tablet or liquid), whereas the remainder utilized ingested formulations designed for the treatment of asthma. As the result of a review process described in the technical guidelines, a single pooled estimate is presented here, despite many methodologic differences between these studies, including the relative potency and bioavailability of the agents used, method of administration, definition of response, dose, and differences that can occur in pediatric vs adult patients. All such factors may limit generalizability of this recommendation. Topical glucocorticosteroids failed to induce histologic remission in approximately one-third of treated patients, compared with >85% of patients treated with placebo (RR, 0.39; 95% CI, 0.26-0.58).² The certainty of this estimate is moderate; it was downgraded for inconsistency due to heterogeneity of the studies. In short-term studies of ≤ 3 months, there was no increased risk of adverse events in patients treated with steroids compared with placebo (RR, 1; 95% CI, 0.85-1.19), although local viral and fungal infections and very limited description of adrenal suppression have been described in certain populations. Longer-term studies prospectively assessing the safety of topical glucocorticosteroid use, including adrenal function and growth suppression in children, are ongoing. It is relevant to consider that the same inhaled steroid agents are considered very safe for use in children and adults with asthma and are routinely used in the primary management of this disease. While no medications have been yet approved for treatment of EoE by the Food and Drug Administration, the European Medicines Agency approved a budesonide tablet formulation for EoE in 2018.

Question 3. Should Systemic Glucocorticosteroids Be Used in Patients With Eosinophilic Esophagitis?

There has only been a single randomized trial of topical vs systemic glucocorticosteroids in 80 children with EoE.² Prednisone was given at a dose of 1mg/kg twice a day, while fluticasone was given at a dose of 2 puffs 4 times a day (110 mg/puff for those aged <10 years and 220 mg/puff for those aged 11-18 years) for 4 weeks, followed by tapered dosing over 8 weeks. The primary end point was the histologic response, which was based on a score consisting of the percentage of basal cell hyperplasia and eosinophil density (eos/hpf). Both groups had similar histologic improvement, defined as a 1-point drop in this score. However, this score showed statistically greater improvement in the prednisone-treated group compared to the fluticasone-treated group at 4 weeks. The clinical significance of this difference, however, is unclear, given that symptomatic improvement was similar in both groups with 72% response rates in the prednisone arms vs 65% in the fluticasone arm. Relapse rates were also similar at 45% in both groups at week 24. Systemic complications were increased at 40% in the prednisone group, including weight gain and cushingoid appearance, compared with a 15% rate of oral candidiasis in the fluticasone group. Based on the similar effectiveness and well-characterized side effects of systemic glucocorticosteroids, topical glucocorticosteroids are preferred over prednisone for treatment of children with EoE. Similarities in disease pathogenesis and clinical manifestations in children and adults with EoE support the extension of the recommendation to adult populations. The potential benefits of systemic glucocorticosteroids in EoE patients that are refractory to topical glucocorticosteroids are currently unknown.

Question 7. Should Maintenance Therapy Be Recommended in Patients With Eosinophilic Esophagitis?

The chronicity and potential for disease progression provide the rationale for maintenance therapy of EoE. Retrospective natural history studies, placebo data from RCTs, and observational cohort studies support the likely chronic nature of symptoms and histopathology of EoE if either it is untreated or treatment is discontinued. Spontaneous disease remission has been reported but is uncommon in either pediatric or adult series, with limited description in the literature. Moreover, the available data in adults, albeit retrospective and subject to certain biases, have demonstrated the potential for long-term progression from inflammation to esophageal strictures in a proportion of EoE patients with untreated disease.¹

At this time, there are a paucity of studies and, therefore, very limited evidence, to define what constitutes effective maintenance therapy in EoE.² Only 1 very small trial randomized patients to a year of low-dose budesonide (0.25 mg twice a day) or placebo. While a significant reduction in eosinophil density was noted with active drug compared to placebo, only 36% of patients maintained an eosinophil density <5 eos/hpf at 1 year, and no dose-finding study supported the choice of the 0.25mg twice a day as appropriate or sufficient vs other amounts. The use of a low-maintenance dose of budesonide compared to the induction dose of 1 mg twice a day likely reduced the efficacy, although development of steroid-tolerance or selection of steroid-refractory patients is plausible. Additional single-arm observational studies of topical steroids also reported a high proportion of patients with histologic recurrence, but most also utilized dosing lower than administered during induction. In contrast, 3, single-arm observational studies of PPIs noted sustained histologic response in the majority of adults, despite dose reduction. Very limited data are available on the long-term effectiveness of elimination diets. Until more data are available, the continued use of PPIs, topical glucocorticosteroids, or elimination diets are reasonable options, and this is a very preference-sensitive area of management. As there was limited evidence on PPI or diet therapies, the guideline recommendation was written to include topical glucocorticosteroids only. The limited data, as well as uncertainties in the natural history of EoE, provide very low confidence in the estimated benefits of long-term therapy for EoE, but must also be balanced with the risks of potential disease recurrence in individual patients when treatment is discontinued.

Question 8. Should Esophageal Dilation Be Used in Patients With Eosinophilic Esophagitis?

The systematic review in the accompanying technical report identified symptom improvement in 87% of patients who underwent esophageal dilation.² The assumption that no clinical improvement would occur if dilation was not performed likely overestimates this treatment benefit, given the reported symptom placebo response noted in controlled trials. Furthermore, the evidence was considered low quality due to the retrospective, single-arm design of all but 1 of the reports, and the lack of a standard definition for what constitutes clinical improvement.^{2,13} There is no associated benefit in terms of histologic improvement in eosinophilia with dilation, and dilation is considered a point of care option for the endoscopist. Despite the initial case reports of increased complications from dilation in EoE, large series using a more conservative dilation approach in experienced centers found that major complications were not increased over rates expected from dilation of non-EoE, benign esophageal strictures.² The technical review identified no mortality associated with dilation. The pooled rate of perforation was 0.4%, hospitalization was 1.2%, and significant gastrointestinal hemorrhage was 0.1% after dilation. Most of the perforations were before 2009, with subsequent improvement in perforation rate after this time period, which was speculated to be the result of the adoption of a more conservative dilation approach. The most common adverse event reported was chest discomfort or pain. Of note, a patient questionnaire reported chest pain in 74% of patients after dilation, while retrospective chart review identified chest pain in only 7%, consistent with underreporting of this dilation-associated outcome.¹⁴ For individual patients that place a higher value on the avoidance of the uncommon complications of dilation, it may be reasonable to use medical or dietary therapy before using dilation. Although strictures may be present in many EoE patients, it has not been demonstrated that these patients will necessarily respond better to dilation as opposed to alternative therapies. Esophageal strictures in EoE may be related to both inflammation and fibrosis, with the former being amenable to medical or diet therapy.^{15,16} Retrospective case series have identified lower utilization of esophageal dilation among patients treated effectively with medical therapy. Esophageal dilation alone as a treatment modality for patients with EoE and daily dysphagia has only been reported in a small retrospective series and required maintenance dilation on average every 2 years.¹⁷ The limited available data support the use of medical/diet therapy in combination with periodic dilation as necessary for adults with EoE and esophageal stricture.

Referenzen:

1. Dellon ES, Hirano I. Epidemiology and natural history of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2018;154:319 e332 e313.
2. Rank MA, Sharaf RN, Furuta GT, et al. Technical review on the management of eosinophilic esophagitis: a report from the American Gastroenterological Association Institute and the Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters. *Gastroenterology*. 2020;124:424e440.

7. Molina-Infante J, Bredenoord AJ, Cheng E, et al. Proton pump inhibitorresponsive oesophageal eosinophilia: an entity challenging current diagnostic criteria for eosinophilic oesophagitis. *Gut*. 2016;65:524e531.
8. Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, et al. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. *Gastroenterology*. 2018;155:1022e1033 e1010.
13. Moole H, Jacob K, Duvvuri A, et al. Role of endoscopic esophageal dilation in managing eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(14), e5877.
14. Schoepfer AM, Gonsalves N, Bussmann C, et al. Esophageal dilation in eosinophilic esophagitis: effectiveness, safety, and impact on the underlying inflammation. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:1062e1070.
15. Carlson DA, Hirano I, Zalewski A, et al. Improvement in esophageal distensibility in response to medical and diet therapy in eosinophilic esophagitis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2017;8(10):e119.
16. Dellon ES, Katzka DA, Collins MH, et al. Budesonide oral suspension improves symptomatic, endoscopic, and histologic parameters compared with placebo in patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2017;152:776e786 e775

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 03 of 12, March 2022)
am 10.03.2022

#	Suchfrage
1	[mh "Eosinophilic Esophagitis"]
2	[mh ^Eosinophilia]
3	[mh ^Esophagitis]
4	Eoe:ti,ab,kw
5	(eosinophili* OR allergic):ti,ab,kw
6	(esophag* OR oesophag*):ti,ab,kw
7	#5 AND #6
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #7
	#8 with Cochrane Library publication date from Mar 2017 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in PubMed am 10.03.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	Eosinophilic Esophagitis[mh]
2	Eosinophilia[mh:noexp]
3	Esophagitis[mh:noexp]
4	eoat[tiab]
5	eosinophili*[tiab] OR allergic[tiab]
6	esophag*[tiab] OR oesophag*[tiab]
7	#5 AND #6
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #7
9	(#8) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation

#	Suchfrage
	study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))))))
10	(#9) AND ("2017/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
11	(#10) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
12	(#11) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in PubMed am 10.03.2022

verwendete Suchfilter:

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

#	Suchfrage
1	Eosinophilic Esophagitis[mh]
2	Eosinophilia[mh:noexp]
3	Esophagitis[mh:noexp]
4	eoas[tiab]
5	eosinophili*[tiab] OR allergic[tiab]
6	esophag*[tiab] OR oesophag*[tiab]
7	#5 AND #6
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #7

#	Suchfrage
9	(#8) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
10	(#9) AND ("2017/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 11.03.2022

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Hao LX, Lu Y, Li T, Gong B.** A meta-analysis of efficacy of topical steroids in eosinophilic esophagitis: From the perspective of histologic, clinical, and endoscopic outcome. *Gastroenterol Hepatol* 2021;44(4):251-260.
 2. **Hirano I, Chan ES, Rank MA, Sharaf RN, Stollman NH, Stukus DR, et al.** AGA institute and the joint task force on allergy-immunology practice parameters clinical guidelines for the management of eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020;124(5):416-423.
 3. **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;5(3):335-358.
 4. **Munoz-Osores E, Maldonado-Campos I, Olivares-Labbe MT, Villarroel L, Gana JC.** Corticosteroids for eosinophilic esophagitis in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2020;146(5).
 5. **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. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020;124(5):424-440.e417.
 6. **Rawla P, Sunkara T, Thandra KC, Gaduputi V.** Efficacy and safety of budesonide in the treatment of eosinophilic esophagitis: updated systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies. *Drugs R D* 2018;18(4):259-269.
-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2022-B-054

Kontaktdaten

Bundesärztekammer, Bereich Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 31.03.2022

Indikation gemäß Beratungsantrag

zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren mit eosinophiler Ösophagitis (EoE), die durch eine konventionelle medikamentöse Therapie unzureichend kontrolliert sind, oder für die eine solche Therapie aufgrund von Intoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt.

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

Die eosinophile Ösophagitis (EoE) ist eine antigenvermittelte, über T-Helferzellen (TH) medierte chronisch-entzündliche Erkrankung des Ösophagus mit Nachweis einer eosinophilen-prädominanten Entzündung der Mukosa/Submukosa des Ösophagus und Symptomen der ösophagealen Dysfunktion. Die Prävalenz ist zunehmend mit aktuell ca. 110:100000 Einwohner (1). Die unbehandelte EoE persistiert und kann über Fibrosierung zur Stenosierung mit Komplikationen (z. B. Bolusobstruktion) führen. Die Diagnose wird anhand der Dichte der Infiltration des Gewebes durch eosinophile Leukozyten feingeweblich an mindestens sechs aus verschiedenen Abschnitten des Ösophagus entnommenen Biopsien gestellt (2). Die EoE kann als nicht-IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergie verstanden werden. Eine allergietestgesteuerte diätetische Behandlung ist jedoch unzureichend wirksam und wird nicht empfohlen. Ziel der Therapie ist eine symptomfreie histologische Remission, die Komplikationen wie Stenose und Bolusobstruktion vorbeugt (3).

Drei Behandlungsoptionen gelten derzeit als etabliert (4):

- Eliminationsdiät: unter konsequentem Verzicht auf Weizen, Kuhmilch, Soja, Eier, Nüsse und Meeresfrüchte (6-Food-Eliminationsdiät) erreichen 70 % der Patienten eine Remission. Die Diät ist im Alltag stark einschränkend und dauerhaft nur für wenige Betroffene praktikabel. Auch eine 4-Food-Elimination ist noch bei der Hälfte der Patienten, eine 2-Food-Elimination bei bis zu 20 % wirksam (v. a. Milch/Soja). Nach Erreichen einer Remission durch 6-Food-Elimination kann also die Hinzunahme einzelner Allergene versucht werden, um die Diät zu erleichtern.
- Unter Protonenpumpeninhibitoren (PPI) erreichen bis 50 % eine Remission, die bei Dreiviertel dieser PPI-positiven Gruppe auch persistiert. Eine Dauertherapie ist regelhaft notwendig.
- Topische Kortikosteroide erzielen langfristig in über 80 % eine klinische und histologische Remission. Eine Dauertherapie ist regelhaft notwendig. Die Wirksamkeit verschiedener topischer Kortikosteroide ist belegt (5). In Deutschland in dieser Indikation zugelassen ist bislang nur ein Budesonid-haltiges Präparat (Jorveza®) (6). Eine systemische Steroidtherapie ist keine Standardbehandlung.

Kontaktdaten Bundesärztekammer, Bereich Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 31.03.2022
Indikation gemäß Beratungsantrag zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren mit eosinophiler Ösophagitis (EoE), die durch eine konventionelle medikamentöse Therapie unzureichend kontrolliert sind, oder für die eine solche Therapie aufgrund von Intoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt.
Es gibt keine direkten Vergleichsstudien zwischen diesen drei Optionen. In der klinischen Versorgungspraxis wird man den Betroffenen alle drei Behandlungsoptionen anbieten. Dabei entscheiden sich nur wenige, überwiegend jüngere Patienten für eine Langzeit-Eliminationsdiät. Patienten mit milden Symptomen erhalten eher primär ein PPI, Patienten mit ausgeprägten Symptomen und Befunden eher primär ein topisches Steroid. Weitere medikamentöse Ansätze müssen als unzureichend (Antiallergika, Immunsuppressiva oder Biologika wie Mepolizumab, Reslizumab, Omalizumab, Infliximab u. a.) oder experimentell (Dupilumab, Lirentelimab u. a.) angesehen werden (7-9). Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren mit eosinophiler Ösophagitis (EoE), die durch eine konventionelle medikamentöse Therapie unzureichend kontrolliert sind, oder für die eine solche Therapie aufgrund von Intoleranz oder Kontraindikationen nicht in Frage kommt“, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen? Es gibt keine Kriterien für die Vorauswahl unter den drei Behandlungsoptionen bei Behandlungsbeginn und bei Versagen einer der Therapieoptionen. Eine Allergentestung ist nicht zielführend.

Kontaktdaten

Bundesärztekammer, Bereich Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 31.03.2022

Indikation gemäß Beratungsantrag

zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren mit eosinophiler Ösophagitis (EoE), die durch eine konventionelle medikamentöse Therapie unzureichend kontrolliert sind, oder für die eine solche Therapie aufgrund von Intoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt.

Literatur

1. Arias Á, Lucendo AJ: Incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis increase continuously in adults and children in Central Spain: A 12-year population-based study. *Dig Liver Dis* 2019; 51: 55-62.
2. Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J et al.: Updated international consensus diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: proceedings of the AGREE conference. *Gastroenterology* 2018; 155: 1022-1033.e10.
3. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias A et al.: Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J* 2017; 5: 335-358.
4. Feo-Ortega S, Lucendo AJ: Evidence-based treatments for eosinophilic esophagitis: insights for the clinician. *Therap Adv Gastroenterol* 2022; 15: 17562848211068665.
5. Lucendo AJ, Miehle S, Schlag C et al.: Efficacy of budesonide orodispersible tablets as induction therapy for eosinophilic esophagitis in a randomized placebo-controlled Trial. *Gastroenterology* 2019; 157: 74-86.e15.
6. Dr. Falk Pharma GmbH: Fachinformation "Jorveza® 0,5 mg/1 mg Schmelztabletten". Stand: November 2021.
7. Lam AY, Ma C, Lee JK, Bredenoord AJ: Eosinophilic esophagitis: new molecules, better life? *Curr Opin Pharmacol* 2022; 63: 102183.
8. Hirano I, Dellon ES, Hamilton JD et al.: Efficacy of dupilumab in a phase 2 randomized trial of adults with active eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2020; 158: 111-122.
9. Dellon ES, Peterson KA, Murray JA et al.: Anti-Siglec-8 antibody for eosinophilic gastritis and duodenitis. *N Engl J Med* 2020; 383: 1624-1634.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6
2022-B-054**

Kontaktdaten

DGf Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheit (DGVS),

Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE):

Stand: 13.04.2022

Indikation gemäß Beratungsantrag

zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren mit eosinophiler Ösophagitis (EoE), die durch eine konventionelle medikamentöse Therapie unzureichend kontrolliert sind, oder für die eine solche Therapie aufgrund von Intoleranz oder Kontraindikationen nicht in Frage kommt.

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

Derzeit gibt es prinzipiell 3 Therapieansätze in der Behandlung der EoE, die gleichermaßen für Kinder als auch für Erwachsene gelten: eine Medikamentöse Behandlung entweder mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) oder mit topischen Corticosteroiden (TCS), zum anderen diätetische Therapien wie Eliminationsdiäten oder Elementarnahrung.

Therapie bei Erwachsenen

Die wirksamste Therapie besteht in der Gabe von TCS; derzeit ist für diese Indikation in Deutschland eine Substanz zugelassen (Budesonid in einer speziellen Galenik). Für die Wirksamkeit dieser Therapie besteht eine hohe Evidenz (Grad Ia), belegt durch Placebo-kontrollierte Studien und Meta-Analysen. Nebenwirkungen der Therapie sind Pilzbesiedlungen des Ösophagus (ca. 10%, häufig behandlungsbedürftig) und eine Suppression der endogenen Cortisolsekretion (2-3%). Eine Remission wird in der Akuttherapie bei ca. 70% der Patienten erreicht, in der Rezidivprophylaxe kann bei TCS-Respondern die Remission in ca. 75% der Patienten erhalten werden. Die Therapiekosten sind hoch (Tagestherapiekosten ca. € 10)

Die Evidenz für die Wirksamkeit von PPI ist geringer, Placebo-kontrollierte Studien fehlen (und wird es wohl nicht geben), auch fehlen bisher aussagekräftige direkte prospektiv, kontrolliert, randomisierte Vergleichsstudien mit PPI und TCS, die dringlich notwendig wären. PPI haben für diese Indikation keine Zulassung, die Evidenz ist aber aufgrund großer Registerstudien gegeben (Level II). In der Akuttherapie wird eine Remission in 40-50% erreicht. PPI scheinen auch in der Rezidivprophylaxe bei PPI-Respondern wirksam zu sein, die Datenlage ist aber hinsichtlich der Dauer und Häufigkeit einer Remissionserhaltung unbefriedigend (ca. 50%). Relevante Nebenwirkungen der Therapie sind äußerst selten, die Kosten sind sehr gering (Tagestherapiekosten € 0,60).

Diätetische Therapieansätze bestehen in erster Linie in der „6-food-elimination diet“ (SFED), bei der auf folgende Nahrungsmittel verzichtet werden muss: Milch, Soja, Eier, Weizen, Nüsse, Fisch/Meeresfrüchte). Verfügbare Daten stammen aus Beobachtungsstudien ohne Kontrollarm. Ein Vergleich erfolgte anhand von historischen Kollektiven, daher ist die Evidenz limitiert. In ca. 70% wird eine klinische Remission erreicht, eine histologische Remission aber deutlich seltener. Die Wirksamkeit dieser Maßnahmen erfordert stets die kontinuierliche Einhaltung des

Kontaktdaten

DGf Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheit (DGVS),

Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE):

Stand: 13.04.2022

Indikation gemäß Beratungsantrag

zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren mit eosinophiler Ösophagitis (EoE), die durch eine konventionelle medikamentöse Therapie unzureichend kontrolliert sind, oder für die eine solche Therapie aufgrund von Intoleranz oder Kontraindikationen nicht in Frage kommt.

diätetischen Regimes. Die schrittweise Wiedereinführung von Nahrungsmitteln unter endoskopisch-histologischer Kontrolle ist möglich, aber verbunden mit vielfachen endoskopischen Kontrollen.

Therapie bei Kindern

Prinzipiell bestehen bei Kindern die gleichen Therapieoptionen wie bei Erwachsenen, jedoch wird nach dem aktuellen Leitlinienentwurf bei Kindern primär eine PPI-Therapie empfohlen; nur bei Kindern (und Erwachsenen) mit Strikturen sollte primär mit einem TCS behandelt werden. Zudem spielen im Kindesalter diätetische Maßnahmen (s. o.) eine eher größere Rolle. Effektiver als die SFED - jedoch nicht selten mit Adhärenzproblemen vergesellschaftet – erweist sich die Elementardiät (ED) mittels einer aminosäurebasierten Formula-Nahrung. Bei Versagen der PPI-Therapie kommt eine Behandlung mit TCS - neben der SFED/ED - infrage, jedoch gibt es für Budesonid trotz guter Evidenz (Grad I) in dieser Altersgruppe bisher keine Zulassung (off-label).

Dilatation bei Strikturen

Ist es bereits zu einer Striktur gekommen, so ist eine Dilatationsbehandlung sowohl für Kinder als auch für Erwachsene indiziert.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren mit eosinophiler Ösophagitis (EoE), die durch eine konventionelle medikamentöse Therapie unzureichend kontrolliert sind, oder für die eine solche Therapie aufgrund von Intoleranz oder Kontraindikationen nicht in Frage kommt“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Bisher gibt es wenig Daten zu der Frage, wie im Falle eines unzureichenden Therapieerfolges zu verfahren ist. Spricht eine primäre PPI-Therapie nur unzureichend an, sollte zumindest im Erwachsenenalter eine TCS-Behandlung folgen. Für das Kindes- und Jugendalter bestehen mögliche Optionen als Anschlusstherapien aus SFED, ED oder einer Budesonidtherapie im *off-label use*. Für das Erwachsenenalter entspricht die Therapieentscheidung den meisten randomisierten Studien zu TCS, da eingeschlossene Patienten in der Regel eine Vorbehandlung mit PPI erhalten hatten, also bereits als PPI-refraktären Fällen zu klassifizieren waren. Wird bei einer initialen TCS-Therapie keine Remission erreicht, kann vice versa auf einen PPI umgestellt werden, jedoch gibt zum Erfolg einer solchen Zweitlinientherapie keine verlässlichen Daten, wären aber dringend erforderlich. Alternativ käme ein diätetischer Behandlungsansatz infrage, aber auch hierzu ist die Datenlage äußerst rar. Gesicherte Kriterien, anhand derer in therapierefraktären Fällen eine wirksame Therapiealternative prognostiziert werden kann, existieren bisher weder für Kinder noch für Erwachsene.

Kontaktdaten

DGf Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheit (DGVS),

Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE):

Stand: 13.04.2022

Indikation gemäß Beratungsantrag

zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren mit eosinophiler Ösophagitis (EoE), die durch eine konventionelle medikamentöse Therapie unzureichend kontrolliert sind, oder für die eine solche Therapie aufgrund von Intoleranz oder Kontraindikationen nicht in Frage kommt.

Es gibt derzeit eine Reihe von Studien, in denen alternative Therapien untersucht werden: z. B. Antikörper gegen IL-5 (Mesolizumab, Reslizumab), gegen IL-4/IL-13 (Dulipumab) oder gegen IgE (Omalizumab). Solche Substanzen wie auch andere experimentellen Therapieansätze sollten aber derzeit nur in erfahrenen Zentren und im Rahmen klinischer Studien eingesetzt werden.

Literatur:

Siehe Auszug aus der S2k-Leitlinie Gastroösophageale Refluxkrankheit und eosinophile Ösophagitis der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) (April 2022)