

Aus der Abteilung der Klinik für Gastroenterologie,
Hepatologie und Infektiologie der Medizinischen
Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

**Eosinophile Ösophagitis – eine monozentrische retrospektive
Untersuchung unter besonderer Berücksichtigung etablierter
Scoringsysteme**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von
aus
Magdeburg

Nikolas Johannes Lorenz
Magdeburg
2023

Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung:

Lorenz, Nikolas Johannes: Eosinophile Ösophagitis – eine monozentrische retrospektive Untersuchung unter besonderer Berücksichtigung etablierter Scoringsysteme. - 2023. - 43 Bl., 13 Abb., 7 Tbl., 5 Anl.

Kurzreferat

Einleitung: Die eosinophile Ösophagitis (EoE) stellt eine chronisch-entzündliche, allergen/immunvermittelte Erkrankung der Speiseröhre dar. Sie geht klinisch mit dysphagischen Symptomen und histologisch mit einer eosinophil-dominanten Entzündung der ösophagealen Mukosa einher. Zur Bestimmung der Krankheitsaktivität existieren klinische (SDI), endoskopische (EREFS) und histologische (EoEHSS) Bewertungssysteme. Topische Corticosteroide (tCS) sind effektiv in der Remissionsinduktion (RI) und -erhaltung (RE) bei aktiver EoE.

Ziel: Korrelation des SDI, EREFS und EoEHSS bei Erstdiagnose (ED) einer EoE, nach RI und in RE mit tCS untereinander sowie im Therapieverlauf.

Methodik: Retrospektive Kohortenanalyse von 2006-2020 bei Patienten mit einer aktiven EoE mit Follow-Up Intervallen bis zu 6 Jahren. Die Erhebung des SDI, EREFS und EoEHSS erfolgte zum Zeitpunkt ED, nach RI und in RE.

Ergebnis: Zum Zeitpunkt RI konnten die Datensätze von 29 und in RE von 19 Patienten vollständig analysiert werden. Alle EoE-Patienten wurden im Mittel über 13 Wochen bis zur RI bzw. über 21 Monate in RE mit tCS behandelt. Signifikante Korrelationen zeigte der EREFS zum EoEHSS bei RI sowie bei RE. Die Paarvergleiche mittels Bonferroni-korrigierter post-hoc Tests ergaben signifikante Unterschiede zwischen ED und RI für SDI, EREFS und EoEHSS. Zwischen RI und RE wurde keine Signifikanz detektiert.

Schlussfolgerung: Die untersuchten Bewertungssysteme zur Bestimmung der Krankheitsaktivität korrelieren bei ED nicht untereinander. Der Vergleich der jeweiligen Bewertungssysteme nach RI zeigt jedoch signifikante Unterschiede zu den Zeitpunkten ED und RI symptomatisch, endoskopisch und histologisch, in RE unter tCS-Therapie zeigen sich diese niedrig konstant.

Diese Ergebnisse unterstreichen die Effektivität der tCS in der RI- und RE-Therapie der aktiven EoE.

Inhaltsverzeichnis

Dokumentationsblatt	I
Inhaltsverzeichnis	II
Abkürzungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	VI
Abbildungsverzeichnis	VII
1 Einleitung	1
1.1 Historische Entwicklung	1
1.2 Epidemiologie	3
1.3 Symptomatik	4
1.4 Endoskopie	5
1.5 Histologische Diagnostik	7
1.6 Therapie	9
1.7 Fragestellung und Zielsetzung	13
2 Material und Methoden	16
2.1 Studiendesgin	16
2.2 Studienpopulation	18
2.3 Erhebung des klinischen Scores	19
2.4 Erhebung des endoskopischen Scores	20
2.5 Erhebung des histopathologischen Scores	22
2.6 Statistische Analyse	24
2.7 Ethikvotum	26
3 Ergebnisse	27
3.1 Patientencharakteristika	27
3.2 SDI zum Zeitpunkt ED, RI und RE	29
3.3 EREFS zum Zeitpunkt ED, RI und RE	30
3.4 EoEHSS zum Zeitpunkt ED, RI und RE	32
3.5 Klinisch, histologische und kombiniert klinisch-histologische Remission	34
3.6 Korrelation der Bewertungssysteme zu ED, RI und RE untereinander	35
4 Diskussion	36
4.1 Klinischer Score	36
4.2 Endoskopischer Score	37

4.3	Histopathologischer Score	38
4.4	Korrelationen	39
4.5	Kritische Betrachtung	40
4.6	Ausblick	41
5	Zusammenfassung	43
	Veröffentlichung	44
	Literaturverzeichnis	45
	Danksagungen	52
	Ehrenerklärung	53
	Darstellung des Bildungsweges	54
	Anlagen	55

Abkürzungsverzeichnis

BO	Bolusobstruktion
BUD-S	Budesonid Suspension
BUD-SKT	Budesonid Schmelzkautablette
BZH	Epithelial basal zone (Basalzellhyperplasie)
DIS	Dilated intercellular spaces (erweiterte Interzellularspalten)
DEC	Dysceratotic cells (dyskeratotische Zellen)
ED	Erstdiagnose
EI	Eosinophilic inflammation (Eosinophile Entzündung)
EA	Eosinophilic abscess (Eosinophile Mikroabszesse)
EoE	Eosinophile Ösophagitis
EoEHSS	Eosinophilic Esophagitis Histologic Scoring System (Bewertungssystem)
EOS	Eosinophile Granulozyten
EUREOS	Europäische Studiengruppe Eosinophile Ösophagitis
EREFS	Endoscopic Reference Score (Bewertungssystem)
E	extent/stage (Ausmaß)
FS	Fibrosenotischer Score
GERD	Gastroösophageale Refluxkrankheit
HPF	High power field (hochauflösendes Gesichtsfeld)
IS	Inflammatorischer Score
IQR	Interquartile range (Interquartilsabstand)
Ig	Immunglobulin
KI	Konfidenzintervall
LPF	Lamina propria fibrosis (Lamina Propria Fibrose)
N	Fallzahl
ÖGD	Ösophagogastrroduodenoskopie
PEC	Peak eosinophil count (maximale Eosinophilenzahl)
PPI	Protonenpumpeninhibitor
p	Signifikanzniveau
r	Spearman rho (Korrelationskoeffizient nach Spearman)
RI	Remissionsinduktion
RE	Remissionserhaltung
SD	Standardabweichung
SDI	Strauman Dysphagia Index

SEA	Surface epithelial alteration (Oberflächenepithelveränderung)
S	severity/grade (Schweregrad)
sFLU	swallowed (geschlucktes) Fluticason
SFED	six food elimination diet (Eliminationsdiät von sechs Nahrungsmittelbestandteilen)
SL	Eosinophilic surface layering (eosinophile Oberflächenschichtung)
tCS	topische Kortikosteroide

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Differentialdiagnosen der ösophagealen Eosinophilie [3]	2
Tabelle 2: Dosierung und Darreichungsform der tCS	17
Tabelle 3: Bewertungskriterien des Strauman Dysphagia Index [48].....	19
Tabelle 4: modifizierte EREFS Kriterien nach Hirano et al. in Major- und Minorkriterien [56].....	20
Tabelle 5: Einteilung der Evaluationsmerkmale in IS und FS [61]	21
Tabelle 6: Definitionen der histologischen Merkmale des EoEHSS nach Collins [65].....	23
Tabelle 7: Demografische Merkmale und Grundcharakteristika	28

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Endoskopische Befunde einer EoE.....	6
Abbildung 2: Bild einer eosinophilen Entzündung	8
Abbildung 3: Therapiesalgorithmus der EoE übersetzt nach Miehlke et. al [77]	10
Abbildung 4: Vergleich der Bewertungssysteme zu den Zeitpunkten ED, RI und RE miteinander	14
Abbildung 5: Vergleich der Bewertungssysteme SDI, EREFS und EoEHSS untereinander.....	15
Abbildung 6: Flussdiagramm zum Ein-/Ausschluss von Patienten.....	18
Abbildung 7: Unterschiede von IS und FS zu den Zeitpunkten ED und RI.....	31
Abbildung 8: Unterschiede von IS und FS zu den Zeitpunkten RI und RE.....	31
Abbildung 9: Unterschiede zu den Bewertungssystemen (SDI, EREFS und EoEHSS) zu den Zeitpunkten ED und RI	32
Abbildung 10: Unterschiede zu den Bewertungssystemen (SDI, EREFS und EoEHSS) zu den Zeitpunkten RI und RE.....	33
Abbildung 11: Überblick über die verschiedenen Remissionszustände	34
Abbildung 12: Korrelation zum Zeitpunkt RI zwischen EREFS und EoEHSS	35
Abbildung 13: Korrelation zum Zeitpunkt RE zwischen EREFS und EoEHSS	35

1 Einleitung

Die Eosinophile Ösophagitis (EoE) ist eine T-Helfer-Zellen Typ 2 (Th2) immunvermittelte chronisch-entzündliche Erkrankung der Speiseröhre, die sich klinisch mit Symptomen der ösophagealen Dysfunktion und histologisch mit einer eosinophilen-dominanten Infiltration der Ösophagismukosa präsentiert. Andere Ursachen einer ösophagealen Eosinophilie sind auszuschließen [1-3].

1.1 Historische Entwicklung

Die EoE stellt eine junge Krankheitsentität dar; in den letzten zwei Dekaden ist es zu einem deutlichen Anstieg der Prävalenz und Inzidenz gekommen [4-6]. Die ersten Fallberichte wurden in den späten 70er Jahren beschrieben, bei der man von eosinophiler Granulozyteninfiltration mit ösophagealer Beteiligung sprach [7]. 1978 vermuteten Landres et. al, dass der Symptomatik ursächlich einer Achalasie zugrunde liegt [8]. Erstmals im Jahr 1993 sprachen Attwood et. al von einem klinisch-pathologischen Syndrom, das von der gastroösophagealen Refluxkrankheit abgegrenzt und als eigenständige Entität beschrieben wurde [9]. Ein Jahr später definierten Straumann et. al die „Idiopathic eosinophilic esophagitis“ als ösophageale Erkrankung mit eigenen klinisch sowie histologischen Merkmalen [10]. Erste Richtlinien wurden 2007 von einer multidisziplinären Expertengruppe verfasst [11] und 2011 aufgrund wachsender, klinisch-wissenschaftlicher Erkenntnisse erweitert [12].

Nach den 2017 aufgestellten europäischen Empfehlungen zur Diagnostik und zum Management von EoE [2], aktualisiert im Jahr 2018 als internationaler Konsens, wird die EoE anhand von drei Kriterien definiert:

- Symptome der ösophagealen Dysfunktion
- ≥ 15 Eosinophile Granulozyten (EOS)/High power field (HPF) (ca. 60 EOS/mm²) in einer ösophagealen Stufenbiopsie
- Ausschluss anderer Ursachen einer ösophagealen Eosinophilie (**Tabelle 1**) [3]

Tabelle 1: Differentialdiagnosen der ösophagealen Eosinophilie [3]

GERD eosinophile gastrointestinale Erkrankungen (eGIDs) mit ösophagealer Beteiligung (M. Crohn) Achalasie Hypereosinophile Syndrom (HES) Infektionen (Pilze, Viren, Parasiten) Hypermobilitätssyndrome Autoimmunerkrankungen und Vaskulitiden Graft vs host Reaktion	Dermatologische Erkrankungen mit ösophagealer Beteiligung (Pemphigus) Medikamentöse Überempfindlichkeitsreaktionen Medikamenteninduzierte Ösophagitis Mendelsche Störungen (Marfan Syndrom Type II, Hyper-IgE-Syndrom, PTEN Hamartom-Tumor- Syndrom, Netherton Syndrom, Schwere Dermatitis- multiple Allergien-metabolischer Verlust-(SAM) Syndrom)
--	--

1.2 Epidemiologie

In den letzten zwei Jahrzehnten häuften sich Metaanalysen und Übersichtsarbeiten speziell in Europa, Kanada und den Vereinigten Staaten rund um das Krankheitsbild der EoE. Seither hat sich die EoE von seltenen Fallberichten zu einem wichtigen Krankheitsbild des oberen Gastrointestinaltraktes etabliert [13]. Eine kanadische Beobachtungsstudie von 2012 zeigte, dass die Inzidenz der EoE im Untersuchungszeitraum von 2004 bis 2008 jährlich um 39% stieg. Gründe dafür waren neben der hohen Expertise der endoskopischen Untersucher sowie Pathologen eine vermehrte Biopsierate [14]. In Nordamerika und Europa wurde die Inzidenz im Jahr 2016 auf 4 pro 100'000 pro Jahr und die Prävalenz auf 23 pro 100'000 Einwohnern geschätzt [15]. Im Jahr 2019 wurde in einer aktuellen Metaanalyse die Inzidenz bei Kindern mit 6,6/100'000 pro Jahr (95% Konfidenzintervall (KI), 3-11,7) und bei Erwachsenen mit 7,7/100'000 pro Jahr (95% KI, 1,8-17,8) erhoben. Die Prävalenz wurde auf 34,4 pro 100'000 Einwohnern (95% KI, 23,1-47,5) geschätzt [4], wodurch die EoE die zweithäufigste Ursache chronisch-ösophagealer Beschwerden nach der GERD ist [2, 16]. Damit sind die epidemiologischen Werte vergleichbar mit denen des Morbus Crohn [17] und nicht nur der Tatsache geschuldet, dass die Erkrankung mit spürbarer Sensibilität als mögliche Differenzialdiagnose in Betracht gezogen und letztlich als Diagnose zunehmend gestellt wird [18]. Die Erkrankung kann in jedem Alter auftreten [19], wird aber am häufigsten im dritten bis vierten Lebensjahrzent [20] diagnostiziert. Laut wissenschaftlicher Daten aus den USA besteht eine Prädominanz des männlichen Geschlechts von 3:1, wobei die Diagnose vorwiegend bei nicht hispanischen Erwachsenen gestellt wird [4, 21, 22]. Familiäre Häufungen werden bei der EoE beobachtet, sodass 6,8% der Erkrankten mindestens einen an EoE leidenden Familienangehörigen besitzen [21]. Neben genetischen Faktoren wird die eosinophile Schleimhautinfiltration des Ösophagus durch Umweltfaktoren begünstigt [23]. So leiden EoE Patienten 3-5 mal [24] häufiger an allergischen Komorbiditäten wie Rhinitis, Asthma, Ekzeme, Dermatitis sowie Immunglobulin E (IgE)-vermittelte Lebensmittelallergien als Gesunde [24, 25]. Die immunologisch vermittelte Pathogenese ist noch nicht gänzlich geklärt. Dennoch wird angenommen, dass es sich bei der EoE um eine Mischform aus IgE vermittelt- und nicht-IgE (Th2) vermittelter Hypersensitivitätsreaktion handelt, obgleich die Evidenz der IgE vermittelten Komponente schwächer wird und die des IgG4 vermittelten Mechanismus in den Vordergrund rückt [26].

1.3 Symptomatik

Das Leitsymptom der EoE ist die Dysphagie [27], wonach gezielt in der Anamneseerhebung gefragt werden muss. Patienten passen ihr Essverhalten unbewusst an, indem sie die Speisen länger kauen, vermehrt Nachtrinken oder auf bestimmte Lebensmittel gänzlich verzichten [28]. Die EoE ist derzeit die häufigste Ursache einer ösophagealen Dysphagie und bolusobstruktiver Ereignisse [29]. Die körperliche Untersuchung fällt in der Regel unauffällig aus.

Die klinische Symptomatik der EoE ist abhängig vom Patientenalter sehr heterogen. Bei Kleinkindern stehen unspezifische Symptome wie Bauchschmerzen, Erbrechen und Übelkeit, Appetitlosigkeit, Regurgitation und Nahrungsverweigerungen bis hin zur Gedeihstörung im Vordergrund [30-34]. Jugendliche und Erwachsene hingegen beklagen Schluckstörungen für feste Speisen, retrosternale Schmerzen und rezidivierende Bolusobstruktionen (BO), die sich manchmal durch selbst-induziertes Erbrechen lösen oder im schwersten Fall einer notfallmäßigen endoskopischen Intervention bedürfen [35-39]. In ca. 50% der Fälle liegt einer BO eine EoE zugrunde [40]. Mit weitaus geringerer Häufigkeit sind Sodbrennen und Brustschmerzen assoziierte Symptome [41].

1.3.1 Klinischer Score

Um das klinische Symptomenspektrum und dessen Einfluss auf die Lebensqualität [42, 43] objektivieren zu können, stehen verschiedene mitunter validierte- [44-47] sowie nicht-validierte Fragebögen und Bewertungssysteme [48] für Kinder und Erwachsene zur Verfügung. Unter ihnen befindet sich der Straumann Dysphagia Index (SDI) als einer der ersten klinischen Bewertungssysteme, der in dem vorliegenden Manuskript verwendet wurde (siehe Seite 19) [48].

1.4 Endoskopie

Mit Hilfe der Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) ist die makroskopische Beurteilung im Ösophagus möglich. Pathologische Veränderungen können auf eine EoE hinweisen, sind aber nicht pathognomonisch. Bei bestehender Erkrankung können makroskopische Veränderungen in bis zu 40% der Fälle fehlen [12, 38, 49-51]. Aufgrund der fleckförmigen, diskontinuierlichen Verteilung der eosinophilen Schleimhautentzündung [52, 53] und der hohen makroskopischen Variabilität reicht ein endoskopischer Befund nicht zur Diagnosestellung aus [50, 52, 54]. Dennoch haben bis 90% der symptomatischen Patienten endoskopische Auffälligkeiten [38, 55]. In einem EoE-Vorhersagemodell von Dellon et. al. weisen 3 von 8 endoskopische Merkmale (Ringformationen, longitudinale Furchen, Exsudate) in einem durch Sensitivität und Spezifität grafisch veranschaulichten Diagramm, die sogenannte ROC (Englisch für *receiver operating characteristic*) -Kurve, eine AUC (Englisch für *Area Under the Curve*) von $\geq 90\%$ auf [27]. Die Sensitivität für die endoskopischen Merkmale (Ringformationen, Strikturen, longitudinale Furchen, Exsudate, Krepppapiermukosa) schwanken zwischen 15% und 90%, dagegen liegt die Spezifität bei 90-95% [50, 55].

1.4.1 Endoskopischer Score

2013 wurde von Hirano et. al. ein endoskopisches Bewertungssystem, der Endoscopic Reference Score (EREFS), etabliert, um dem heterogenen Spektrum der EoE mit einer einheitlichen Nomenklatur zu begegnen [56]. Initial wurde er an Erwachsenen getestet und später für die Anwendung an pädiatrischen EoE-Patienten überprüft [57]. In diesem Klassifizierungssystem werden fünf Hauptkriterien, Ödem (E), Ringformationen (R), weißliche Exsudate (E), longitudinale Furchen (F), und Strikturen (S) von einem Nebenkriterium, der sogenannten Krepppapiermukosa, die eine leicht reißende, tapetenähnlich abschilfernde Schleimhaut bei der Passage des Endoskops darstellt, unterschieden (**Abbildung. 1**).

Der EREFS weist eine moderate inter- und intraobserver Übereinstimmung auf [58], ändert sich signifikant nach erfolgreicher Therapie [59] und ist das Instrument der Wahl für die Beurteilung der endoskopischen Krankheitsaktivität [60]. Bei der EoE werden in Abhängigkeit der endoskopischen Auffälligkeiten zwei Phänotypen unterschieden. Der inflammatorische Subtyp (IS) umfasst weißliche Exsudate, longitudinale Furchen, das Ödem sowie die Krepppapiermukosa; der fibrostenotische Subtyp (FS) beinhaltet Ringformationen, die einen bindegewebigen Umbau des Ösophagus aufzeigen, und Strikturen, die eine Verengung des Ösophaguslumens im Durchmesser widerspiegeln [61, 62].

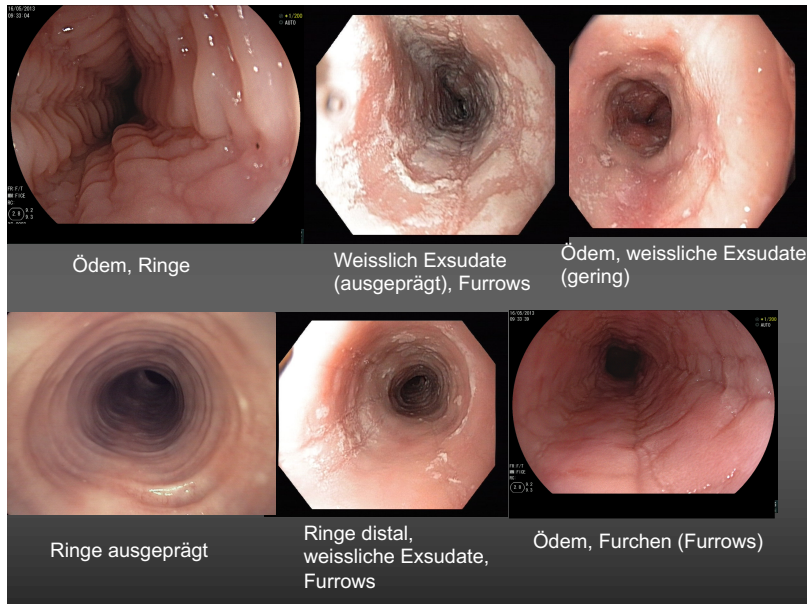


Abbildung 1: Endoskopische Befunde einer EoE

(Das Bildmaterial ist Eigentum von Dr. von Arnim und wurde freigegeben.)

1.5 Histologische Diagnostik

Die histopathologische Untersuchung ist neben der klinischen Symptomatik das zweite diagnostische Kriterium zur Sicherung der Diagnose. Als Goldstandard zur Diagnosestellung empfehlen die aktuellen Richtlinien im Umgang mit der EoE einen Schwellenwert in mindestens einer ösophagealen Biopsie von ≥ 15 EOS/HPF [2]. Wird aus klinischen Gründen eine EoE vermutet, so ist eine ÖGD mit Entnahme von insgesamt sechs Biopsien vorzugsweise zu je zwei aus dem proximalen, mittleren und distalen Teil der Speiseröhre empfohlen [3]. Mit der erhöhten Biopsieanzahl lässt sich die diagnostische Sensitivität auf $>99\%$ maximieren [63]. Insbesondere im Bereich der weißlichen Exsudate sollten Biopsien gewonnen werden, um möglichst viele eosinophile Infiltrate erfassen und die Diagnose sichern zu können [49]. Darüber hinaus können weitere histologische Veränderungen wie oberflächlich liegende EOS, eine Basalzellhyperplasie (BZH), eosinophile Mikroabszesse (EA), erweiterte Interzellularräume (DIS), dyskeratotische Zellen sowie eine Fibrosierung der Lamina propria (LPF) hinweisend, jedoch nicht pathognomonisch, für eine EoE sein [64].

1.5.1 Histologischer Score

Um eine einheitlich standardisierte Bewertung histologischer Schnittpräparate zu sichern, wurde initial für Kinder ein validiertes Bewertungsinstrument entwickelt, das Eosinophilic Esophagitis Histology Scoring System (EoEHSS) [65]. Neben Kriterien wie der eosinophilen Inflammation (EI, siehe **Abbildung 2**), EA und der eosinophilen Oberflächenschichtung (SL), welche abhängig von der Anwesenheit der EOS sind, wurden eosinophile unabhängige Merkmale, insbesondere die BZH und die DIS, aufgestellt. Infolge der Korrelationen zwischen EI und BZH sowie DIS kann der Behandlungsstatus nach eingeleiteter Therapie unabhängig von der Anzahl der Eosinophilen beurteilt werden [65] und eignet sich deshalb auch zur Bewertung der Krankheitsaktivität [60]. Bereits in der Vergangenheit wurde gezeigt, dass eine hohe Zuverlässigkeit für das Zählen der EOS besteht [66]. Der EoEHSS erbringt für erwachsene Patienten in seiner Zusammensetzung (Schweregrad/Ausmaß) eine hohe Zuverlässigkeit, wenn die histopathologischen Veränderungen von einem Pathologen (intra-rater reliability) zu verschiedenen Zeitpunkten bzw. von mehreren Pathologen zu einem Zeitpunkt (inter-rater reliability) erhoben werden [67].

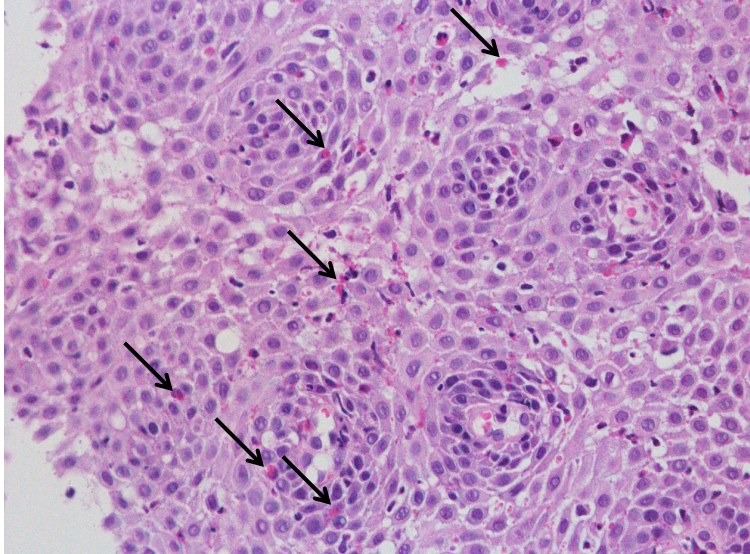


Abbildung 2: Bild einer eosinophilen Entzündung

Die Pfeile deuten auf eosinophile Granulozyten.

(Das Bildmaterial ist Eigentum von Dr. von Arnim und wurde freigegeben.)

1.6 Therapie

Die wichtigsten Ziele in der Therapie der aktiven EoE als chronische-entzündliche Erkrankung stellt die Verbesserung der Lebensqualität, die Vermeidung von Langzeitfolgen und das Erreichen der kombinierten klinisch-histologischen Remission dar. Bereits im Jahr 2011 wurde ein Fragebogen zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (health-related Quality of Life (HRQoL)), der EoE-QoL-A (Adult Eosinophilic Oesophagitis Quality of Life questionnaire), bei Erwachsenen durchgeführt und validiert [68]. Eine systematische Übersichtsarbeit zeigte, dass das Maß der HRQoL bei EoE-Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe deutlich geringer ausfiel [42]. Behandelt man die EoE medikamentös mithilfe von topischen Kortikosteroiden (tCS) oder mittels Diäten, so erzielt man positive Wirkungen auf die HRQoL der Betroffenen [69]. In einer prospektiven multizentrischen Beobachtungsstudie untersuchte man die Gesamtwerte des EoE-QoL-A anhand mehrerer Therapiegruppen aus einer EoE-Kohorte der spanischen Bevölkerung. Die Auswertung der Fragebögen ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen der diätisch behandelten EoE-Patientengruppe sowie der Gruppe, die medikamentös behandelt wurden [70]. In einer prospektiven Umfragestudie, in der u.a. nach der Bequemlichkeit und der allgemeinen Zufriedenheit bezüglich der Therapiemöglichkeiten gefragt wurde, waren die erwachsenen EoE-Patienten mit einer Behandlung durch tCS zufriedener als diejenigen, die sich einer diätischen Therapie unterzogen hatten [71]. Wichtig scheint, sich gemeinsam mit den Betroffenen für eine Therapieoption zu entscheiden, um die Zufriedenheit und die Compliance zu sichern [72]; denn eine erfolgreiche Therapie verhindert die chronische Inflammation, die mit einer subepithelialen Fibrosierung einhergeht [61, 73], und sich makroskopisch als Strikturen manifestieren kann [74, 75]. Mit jedem nicht-diagnostiziertem Jahr steigt das Risiko um 9% ösophageale Strikturen auszubilden [76]. Die Dauer einer unbehandelten aktiven EoE korreliert mit der Prävalenz ösophagealer Strikturen. Aus diesem Grund ist es entscheidend die Diagnose frühzeitig zu stellen, weil in deren Folge die Wahrscheinlichkeit steigt, eine BO zu erleiden [74, 76]. Damit stellt die aktive EoE eine klare Indikation zur Behandlung dar [1].

Das therapeutische Management der EoE befindet sich im Wandel. Europaweit wurde vor kurzem ein Therapiealgorithmus der Studiengruppe EUREOS entworfen [2] und von Koautoren für die deutschsprachigen Gebiete übersetzt [77]. Demnach wurde mithilfe der „drei D’s“: *Drugs* (medikamentöse Therapie), *Diet* (diätische Interventionen) und *Dilation* (Endoskopische Therapie), wie auf **Abbildung 3** zu sehen, ein gleichrangiges therapeutisches Konzept aufgestellt. In Deutschland und Europa existiert derzeit eine zugelassene Therapie in Form einer budesonidhaltigen Schmelz-Kautablette. Demgegenüber werden weltweit Behandlungen sowohl mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) als auch mit tCS noch off-label durchgeführt.

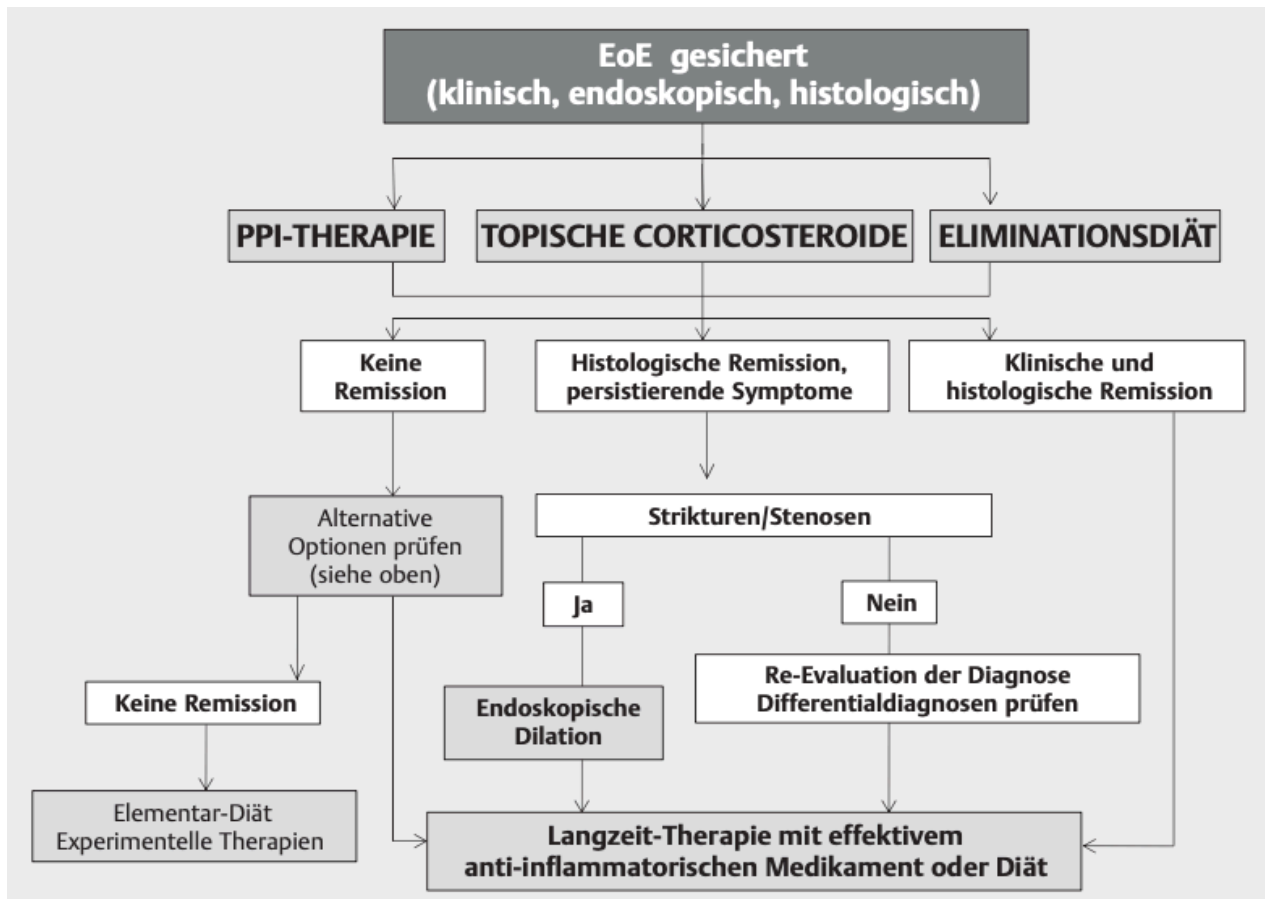


Abbildung 3: Therapiealgorithmus der EoE übersetzt nach Miehle et. al [77]

1.6.1 Medikamentöse Therapie

Zur medikamentösen Therapie der EoE stehen tCS und PPI zur Verfügung.

topische Kortikosteroide (tCS)

Orales Prednisolon war im Jahr 1998 das erste Medikament, das klinisch sowie histologisch Besserung bei Kindern mit EoE zeigte [78]. Kurz darauf konnte man die Ergebnisse für geschlucktes topisches Fluticasonpropionat (sFLU) bei Kindern reproduzieren [79] und im Vergleich mit systemischer Steroidtherapie zeigen, dass topisches sFLU genauso effektiv, aber besser verträglich und deutlich nebenwirkungsärmer war [80]. Später zeigten mehrere randomisierte, placebokontrollierte Studien, dass Budesonid in Form einer Suspension (BUD-S) zur Induktion einer histologischen Remission mitsamt Symptomreduktion hoch effektiv ist [48, 81-85]. Beide tCS eignen sich zur Therapie der EoE [86]. 2016 wurde in einer randomisierten, doppelblinden Phase II Studie die Wirksamkeit der BUD-S mit einer orodispersiblen, budesonidhaltigen Schmelzkauphette (BUD-SKT) verglichen. Beide zeigten eine hohe Effektivität in der Behandlung der EoE mit histologischer Remission in der Induktionstherapie [83]. Seit Juni 2018 wurde von der European Medicine Agency die Therapie mit Jorveza[®] als BUD-SKT nach einer

randomisierten, placebokontrollierten Phase III Studie zugelassen [87]. In prospektiven sowie retrospektiven Beobachtungsstudien konnte gezeigt werden, dass tCS auch in der Erhaltungstherapie effektiv sind [88-92].

Protonenpumpeninhibitor (PPI) Therapie

In mehreren retrospektiven Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass EoE Patienten auf eine Initialtherapie mit PPI klinisch sowie histologisch ansprechen [93, 94] und in prospektiven Studien über einen Zeitraum von einem Jahr eine klinisch-histologische Remission erhalten werden konnte [95, 96]. Im Zuge einer Metaanalyse wurde verdeutlicht, dass PPI's nicht signifikant wirksamer waren, wenn sie anstatt der einmaligen Tagesdosierung zweimal täglich verabreicht werden [97].

1.6.2 Diätische Interventionen

Elementardiät

Eine strikte Einhaltung der Elementardiät, bei der die Nahrung anstatt von Proteinen nur einzelne Aminosäuren enthält, führte in einer großen pädiatrischen Kohorte bereits nach 8,5 Tagen zur signifikanten Verbesserung der Symptome und zur histologischen Remission [98]. Jedoch stellt diese Form der Diät einen großen Einschnitt in die Lebensqualität der Patienten dar und ist daher Erwachsenen nicht zumutbar [99]. In mehreren retrospektiven Analysen konnten bei Kindern histologische Remissionsraten von über 90% erreicht werden, womit die Elementardiät die effektivste Art der Diäten darstellt [100, 101].

Eliminationsdiät

Eine weitere Option, die im Vergleich zur Elementardiät viele Vorteile, wie bessere Compliance und weniger Kosten bietet, ist das Einhalten einer „6-food elimination diet (SFED)“ mit Erreichen einer klinisch-histologischen Remission in 74% bei pädiatrischen Patienten [102]. Bei dieser Art der Diät verzichtet man auf die sechs potentesten allergieauslösenden Nahrungsmittelbestandteile in absteigender Reihenfolge, wie Kuhmilch, Weizen, Eier, Soja, Erdnüsse und Fisch/Meeresfrüchte. Ähnliche Ergebnisse konnten bei Erwachsenen reproduziert werden [103-105]. Zum praktikableren Vorgehen entwickelte man die Idee einer einfacheren „4-food elimination diet“, bei der die Patienten gänzlich auf Milchprodukte, Weizen, Eier und Hülsenfrüchte verzichten sollten. Damit wurden ähnlich gute Ergebnisse wie bei der SFED mit Remissionsraten von über 50% erzielt [106, 107].

1.6.3 Endoskopische Therapie

Die endoskopische Dilatationsbehandlung ist effektiv in der Behandlung von Strikturen bei Kindern [108] und Erwachsenen im Hinblick auf Besserung der Dysphagie. Die Erfolgsdauer der anhaltenden Behandlung wurde in einer systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse, die 27 Studien einschloss, mit bis zu 36 Monaten angegeben. Die Dilatationsbehandlung konnte in bis zu 95% einen klinischen Erfolg bei geringen (<1%) Komplikationsraten verzeichnet werden [109]. Mithilfe der endoskopischen Dilatation können nur die Komplikationen der EoE symptomatisch, jedoch nicht die zugrundeliegende, eosinophile Inflammation behandelt werden.

1.7 Fragestellung und Zielsetzung

Bewertungssysteme dienen den Ärzten und Wissenschaftlern als Instrument zur Einschätzung der Aktivität von Krankheiten. Wie zur Aktivitätsbeurteilung bei Morbus Crohn mithilfe des Crohn's Disease Activity Index [110] finden sich auch bei der EoE derartige Bewertungssysteme, sodass die Befunde in ihrer klinischen, endoskopischen sowie histologischen Komplexität objektiv erfasst werden können.

Auf Grundlage steigender Inzidenz- sowie Prävalenzzahlen ist es wünschenswert die EoE möglichst ohne großen Aufwand einfach und sicher diagnostizieren und im Verlauf die Krankheitsaktivität besser bestimmen zu können. Die etablierten Bewertungssysteme könnten unterstützend zur Diagnosestellung, zur Verlaufskontrolle und zur Kontrolle des Therapieerfolgs Anwendung finden. Bisher findet kein Bewertungssystem Anwendung in den aktuellen Konsensbestimmungen und die Erhebung zur Krankheitsobjektivierung mittels jener Scores bleibt fakultativ. Nachweislich können EREFS und EoEHSS behandelte von unbehandelten EoE-Patienten unterscheiden. Anhand des SDI wird subjektiv das Ausmaß der Beschwerden bestimmt, sodass erste klinische Therapieerfolge mithilfe des Patienten erhoben werden können.

In der Literatur wird eindrücklich beschrieben, dass eine tCS-Therapie bei EoE-Patienten eine klinisch-histologische Remission induzieren kann. Wird die Medikation abgesetzt, treten Rezidive auf. Diese Dynamik von der unbehandelten Erkrankung bis hin zum Erfolg nach induzierter Therapie kann mithilfe von Bewertungssystemen objektiv erfasst werden. Welche Rolle nehmen die Bewertungsinstrumente zur Erstdiagnose (ED) und zum Zeitpunkt einer Remissionsinduktion (RI) sowie -erhaltung (RE) ein?

Fragestellung 1:

- a) *Unterscheiden sich die Bewertungssysteme (SDI, EREFS sowie EoEHSS) nach einer tCS-Induktionstherapie von ED zu RI signifikant voneinander (**Abbildung 4**)?*

- b) *Unterscheiden sich die Bewertungssysteme (SDI, EREFS sowie EoEHSS) nach einer tCS-Remissionstherapie von RI zu RE signifikant voneinander (**Abbildung 4**)?*

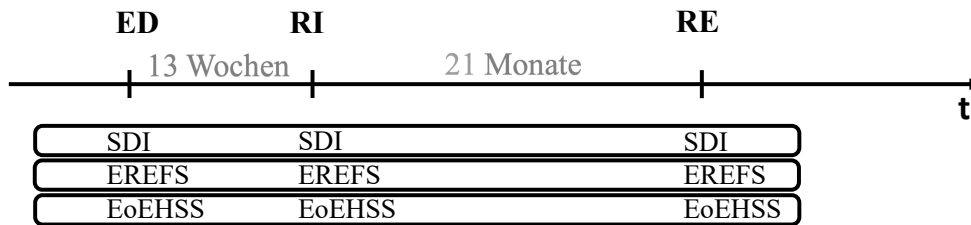


Abbildung 4: Vergleich der Bewertungssysteme zu den Zeitpunkten ED, RI und RE miteinander

Zur Sicherung der EoE-Diagnose stellen die klinische Symptomatik sowie die histologische Begutachtung der ösophagealen Biopsien bisher die zwei Hauptsäulen dar. Bestünden signifikante Korrelationen zwischen dem EREFS und dem EoEHSS, könnte sich die umfassende Diagnostik reduzieren und eine anschließende histologische Untersuchung dementsprechend entfallen. Falls Zusammenhänge zwischen den klinischen und/oder endoskopischen sowie histologischen Bewertungssystemen nachgewiesen werden, könnte bspw. eine Therapieanpassung aufgrund von progredienten Symptomen zunächst auch ohne endoskopischen Eingriff erfolgen. Rein hypothetisch könnten damit einhergehend anfallende Gesundheitskosten nachhaltig reduziert werden. Neben den sinkenden Krankenhauskosten (Ärzte- und Pflegepersonal zur Durchführung einer Endoskopie, Narkosekosten, Reinigungskosten, Liegedauer der Patienten usw.) ließe sich die Lebensqualität der EoE-Patienten zusätzlich positiv beeinflussen (keine Kontrollendoskopien, effiziente Behandlung, kein emotionaler Stress). Als Maß zur Bewertung der klinischen Symptomatik wurde der SDI als nicht-validiertes Bewertungssystem hinzugezogen. Dieser ist abhängig vom Patienten, seiner Anpassung an die Erkrankung und beruht auf dessen Erinnerungen.

Fragestellung 2:

- a) *Wie korreliert der SDI mit dem EREFS oder EoEHSS während der ED, RI sowie RE untereinander (Abbildung 5)?*

Im Gegensatz dazu stehen die beiden validierten Bewertungssysteme, die für die EoE-spezifisch sind. Neben der Stratifizierung dienen sie auch der Aktivitätsmessung der EoE. Beide Bewertungssysteme bieten folglich einen wertvollen Informationsgewinn und komplettieren das Krankheitsbild der EoE.

- b) *Wie korreliert der EREFS mit dem EoEHSS zum Zeitpunkt ED, RI sowie RE untereinander (Abbildung 5)?*

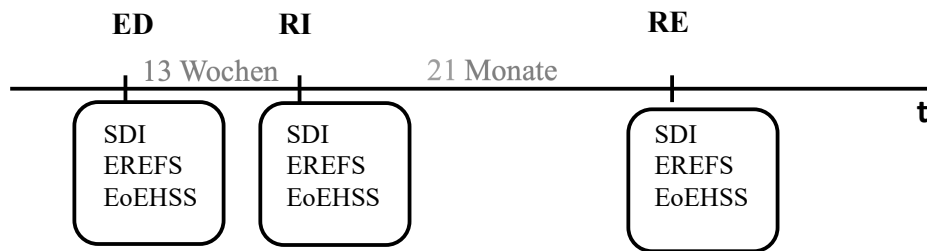


Abbildung 5: Vergleich der Bewertungssysteme SDI, EREFS und EoEHSS untereinander

In den folgenden Kapiteln soll nun ausführlich auf die Fragestellungen eingegangen und anhand von statistischen Tests sowie grafischen Darstellungen beantwortet werden.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die Untersuchung wurde als monozentrische retrospektive Beobachtungsstudie an der Universitätsklinik Magdeburg über einen Zeitraum von 2006 bis 2020 konzipiert.

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Die EoE wurde gemäß der aktuellen Konsensempfehlungen definiert [2, 3]. Symptome der ösophagealen Dysfunktion sowie eosinophile ösophageale Infiltration (≥ 15 EOS/HPF) in mindestens einer Ösophagusbiopsie nach Ausschluss anderer Ursachen einer ösophagealen Eosinophilie waren für den Studieneinschluss erforderlich. Nichteinhaltung der Therapie, Diäten oder Lebensstiländerungen, mangelhaft auswertbare Nachuntersuchungen oder weniger als zwei auswertbare ÖGDs führten ebenfalls zum Ausschluss. Endoskopische Interventionen wie Dilatationen oder nebenbefundlich axiale Hernien wurden im Studiendesign akzeptiert. Es erfolgte kein Ausschluss aufgrund des Alters, Geschlechts oder der ethnischen Zugehörigkeit. Die kombinierte klinisch-histologische Remission wurde mit einer Abnahme des SDI um ≥ 3 Punkte und einer eosinophilen Infiltration der Ösophagasmukosa < 15 EOS/HPF definiert.

2.1.2 Studienablauf

Für die vorliegende Beobachtungsstudie war eine tCS Behandlung der EoE-Patienten beginnend mit einer Remissionsinduktions- und darauffolgend mit einer Remissionserhaltungstherapie in der Patientengeschichte entscheidend. Daraus ergaben sich drei Untersuchungszeitpunkte, ED, RI und RE, die retrospektiv erhoben wurden. Jeder Untersuchungszeitpunkt war so definiert, dass eine klinische Anamnese mit im Anschluss durchgeführter ÖGD vonnöten war. Dabei war entscheidend, dass mithilfe der ÖGD aus dem Ösophagus mindestens sechs Stufenbiopsien gewonnen und diese anschließend zur histologischen Begutachtung in das pathologische Institut verschickt wurden. Therapiert wurden die EoE-Patienten mittels sFLU, BUD-S oder BUD-SKT, wobei die Dosierung nach dem Erreichen einer klinisch-pathologischen Remission in der RE halbiert wurde. Im Rahmen von klinisch prospektiven Studien wurden Patienten hinsichtlich der Wirksamkeit von tCS verschiedener Darreichungsformen behandelt, sodass im gesamten Therapiezeitraum ein interner Wechsel in der Darreichungsform der tCS akzeptiert wurde. Eine Übersicht über die verwendeten tCS unter Angabe der Dosierung und Darreichungsform wurde in **Tabelle 2** abgebildet.

Tabelle 2: Dosierung und Darreichungsform der tCS

		ED	RI	RE
tCS	Darreichungsform	Dosierung		
sFLU	geschlucktes Aerosol	/	2x500µl	2x250µl
BUD-S	Suspension	/	2x1mg	2x0,5mg
BUD-SKT	Schmelzkauphablette	/	2x1mg	2x0,5mg

2.2 Studienpopulation

Das Universitätsklinikum Magdeburg mit der Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie konnte als jahrelanges Kompetenz- und Therapiezentrum für EoE mit bundesweitem Einzugsgebiet eine hohe Anzahl an EoE-Patienten rekrutieren, sodass die Klinik bereits in mehreren Studien (BUU-2, BUL-1, BUL-2) zur EoE teilgenommen hat. Unter Beachtung der Ein- und Ausschlusskriterien konnten von den anfänglichen 60 EoE-Patienten nach der Remissionsinduktionstherapie zum Zeitpunkt RI 29 (48 %) EoE-Patienten sowie nach der Remissionserhaltungstherapie zum Zeitpunkt RE noch 19 (32%) EoE-Patienten eingeschlossen werden. In **Abbildung 6** wird der Ein- und Ausschlussprozess der Patienten verdeutlicht.

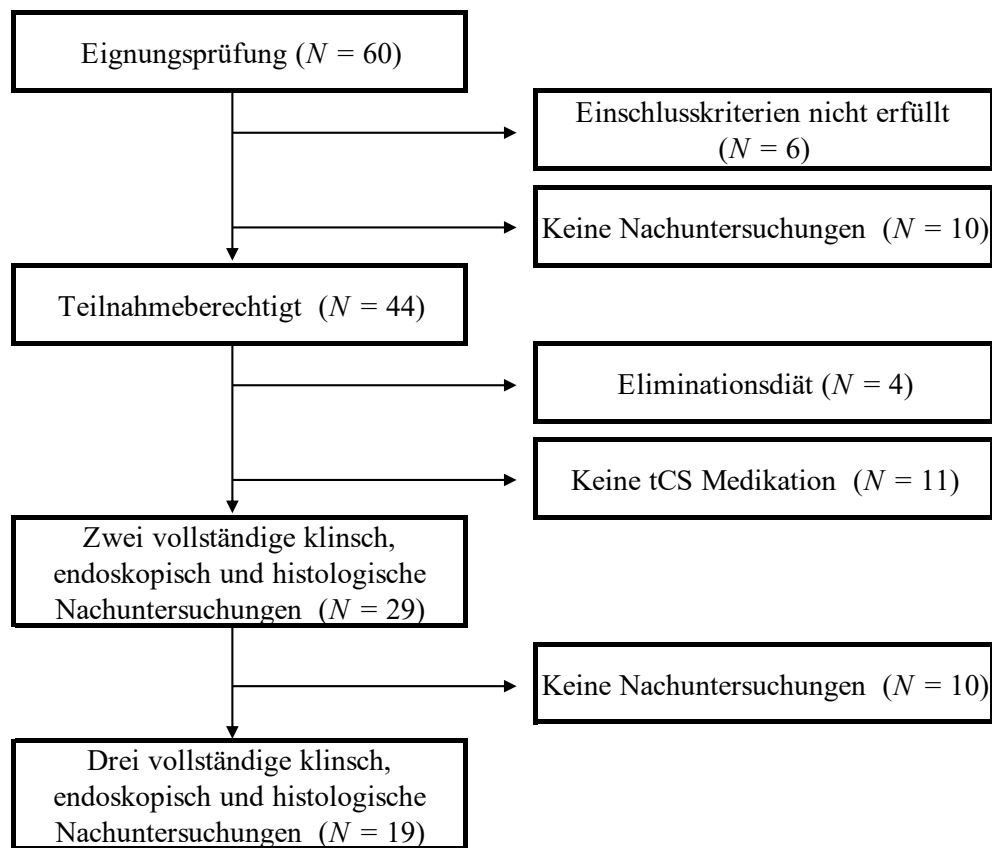


Abbildung 6: Flussdiagramm zum Ein-/Ausschluss von Patienten

2.3 Erhebung des klinischen Scores

Die Erfassung der klinischen Daten erfolgte mithilfe der ambulanten Patientenakten der hiesigen Klinik. Zur Bewertung der Dysphagie wurde der SDI verwendet, der sowohl die Intensität als auch die Häufigkeit dysphagischer Beschwerden quantifiziert und addiert. Der SDI hat im klinischen Alltag einen sehr praktikablen Nutzen. Er ist sehr anwenderfreundlich und symptombezogen, sodass die Erhebung ohne weitere Vorkenntnisse effizient stattfinden kann. **Tabelle 3** zeigt, wie die Bewertung vorgenommen wurde. Der Score umfasst Punktwerte von 0-9 [48].

Tabelle 3: Bewertungskriterien des Strauman Dysphagia Index [48]

Häufigkeit dysphagischer Ereignisse	Intensität dysphagischer Ereignisse
0= keine	0= ungehindertes Schlucken
1= einmal pro Woche	1= leichtes Gefühl von Widerstand
2= mehrmals pro Woche	2= Würgereiz mit verzögerter Passage
3= einmal pro Tag	3= kurzzeitige Obstruktion mit Maßnahme (bspw. Trinken, Atmen)
4= mehrmals pro Tag	4= Obstruktion durch Erbrechen behebbar
	5= endoskopische Exaktion/Intervention

2.4 Erhebung des endoskopischen Scores

Nach Prüfung und Zuordnung der endoskopischen Befundnummern zum jeweiligen Patienten erfolgte die Graduierung des EREFS retrospektiv anhand digitaler teils statischer Bild- und Videoaufnahmen im Abgleich mit der schriftlichen Befunddokumentation. Diese wurden in der klinikinternen Software abgespeichert und/oder in den ambulanten Patientenakten hinterlegt.

In diesem Klassifizierungssystem wurden fünf Hauptkriterien, Ringformationen, weißliche Plaques, longitudinale Furchen, Ödem, Strikturen von einem Nebenkriterium, der sogenannten Krepppapiermukosa, unterschieden. Die Punktwerte liegen im Bereich von 0-9. Fehlt eines dieser Merkmale, wurde entsprechend mit 0 bewertet [56]. **Tabelle 4** zeigt die Evaluationsmerkmale mit Schweregrad der sechs endoskopischen Kriterien.

Tabelle 4: modifizierte EREFS Kriterien nach Hirano et al. in Major- und Minorkriterien [56]

Major Kriterien		Minor Kriterien
Exsudate (weißliche Plaques) Grad 0 (nicht vorhanden) Grad 1 mild (<10% der Ösophagusschleimhaut) Grad 2 schwer (>10% der Ösophagusschleimhaut)	Longitudinale Furchen (Furrows) Grad 0 (nicht vorhanden) Grad 1 (vorhanden)	Krepppapiermukosa Grad 0 (nicht vorhanden) Grad 1 (vorhanden)
Ringformationen Grad 0 (nicht vorhanden) Grad 1 mild (zirkumferenzielle passagere Ringformation) Grad 2 moderate (eindeutige Ringe, die nicht die Passage des Endoskops behindern) Grad 3 schwer (eindeutige Ringe, die keine Passage des Endoskops erlauben)	Strikturen Grad 0 (nicht vorhanden) Grad 1 (vorhanden) Ödem (Verlust der Gefäßzeichnung) Grad 0 (nicht vorhanden) Grad 1 (vorhanden)	

Die weitere Einteilung erfolgt nach den inflammatorischen- sowie fibrostenotischen Kriterien. Zu dem IS, der maximal den Punktwert 5 annehmen kann, zählen weißliche Plaques, longitudinale Furchen, Ödem sowie die Krepppapiermukosa, die eine sehr sensibel, leicht reißende, tapetenähnlich abschilfernde Schleimhaut darstellt. Dagegen gehören Ringformationen, die einen bindegewebigen Umbau des Ösophagus aufzeigen, und Strikturen, die eine Verengung des Ösophaguslumens im Durchmesser widerspiegeln, zu dem FS. Die Punktwerte des FS können zwischen 0-4 liegen [61, 62]. **Tabelle 5** zeigt die weitere Zuordnung der einzelnen Evaluationsmerkmale.

Tabelle 5: Einteilung der Evaluationsmerkmale in IS und FS [61]

Inflammatorischer Subtyp	Fibrostenotischer Subtyp
Exsudate Ödem longitudinale Furchen Krepppapiermukosa	Ringformationen Strikturen

2.5 Erhebung des histopathologischen Scores

Zunächst erfolgte die eindeutige Zuordnung der pathologischen Befundnummern zum entsprechenden Endoskopiebefund. Alle archivierten Schnittpräparate wurden erneut nach den Kriterien von Collins [65], die in **Tabelle 6** und detailliert im **Anhang 1** zu finden sind, bewertet. Die Graduierung erfolgte standardisiert in einer Hämatoxylin-Eosin-Färbung.

Anhand von acht histologischen Merkmalen wird die Graduierung in Ausmaß (extent/stage) und Schweregrad (severity/grade) mithilfe einer Punktescala (0-3) eingeteilt und für jeden Speiseröhrenabschnitt (je 2 proximal, Mitte und distal) einzeln erhoben. Das Bewertungsmaximum, das die höchste histopathologische Veränderung widerspiegelte, wurde mit 24 Punkten bewertet (für je Ausmaß und Schweregrad 3x8 Merkmale =24). Gesetztensfalls dass ein Merkmal für eine Stufenbiopsie nicht bewertet werden konnte, reduzierte sich der Gesamtscore automatisch und unabhängig von den restlichen Merkmalen um 3 Punkte. Um fehlende Merkmale berücksichtigen zu können, wurde die Punktzahl in ein Verhältnis gesetzt, indem die erhobene Punktzahl durch die maximal mögliche Punktzahl für diese Biopsie dividiert wurde; z.B., wenn alle Merkmale vollständig und mit höchstmöglicher Ausprägung für eine Stufenbiopsie bestimmt wurden, ergäbe sich für Ausmaß oder Schweregrad ein Punktwert von 1 ($24/24=1$). Dahingegen verändere sich der Punktwert auf 0,57 für eine Stufenbiopsie, bei der nur 7 Merkmalen bei einem bspw. beobachteten Ausmaß oder Schweregrad von 12 erhoben werden konnte ($12/21=0,57$) [65].

Das Gesamtergebnis aus einer Stufenbiopsie wurde für jede Lokalisation aus dem Bewertungsdurchschnitt des Ausmaßes (E) sowie des Schweregrades (S) erhoben, z.B. $(E + S) / 2$.

Die durchschnittliche Gesamtpunktzahl aus allen drei Lokalisationen errechnet sich folglich ähnlich:

$$(E_{\text{proximal}} + E_{\text{central}} + E_{\text{distal}} + S_{\text{proximal}} + S_{\text{central}} + S_{\text{distal}}) / 6.$$

Die Gesamtpunktzahl konnte Punktwerte von 0-1 annehmen, wobei 1 das Maximum der pathologischen Veränderungen widerspiegelt.

Tabelle 6: Definitionen der histologischen Merkmale des EoEHSS nach Collins [65]

Histologisches Merkmal	Abkürzung	Definition
Eosinophile Inflammation	EI	Intraepitheliale eosinophile Dichte
Basalzellhyperplasie	BZH	Die Basalzone überschreitet 15% der Gesamtepitheldicke
Eosinophile Mikroabszesse	EA	Eine Ansammlung von Eosinophilen, die die zugrundeliegende epitheliale Architektur stört
Eosinophile Oberflächenschichtung	SL	Eosinophile richten sich linear im oberflächlichen Teil des Epithels aus
Erweiterte Interzellularräume	DIS	Periepithelzellräume, in denen interzelluläre Brücken sichtbar sind
Oberflächenepithelveränderung	SEA	Oberflächenepithelzellen haben ein Zytoplasma, das intensiver rosa ist als normal
Dyskeratotische Zellen	DEC	Epithelzellen mit kleinen hyperchromatischen Kernen und Zytoplasma, das intensiver rosa ist als normal
Fibrosierung der Lamina Propria	LPF	Verdickte Lamina propria-Fasern

2.6 Statistische Analyse

Alle Berechnungen wurden mit der neuesten Version der Statistik- und Analysesoftware GraphPad PRISM durchgeführt. Die deskriptive Statistik wurde dazu benutzt, die Kohorten zu charakterisieren. Im Einzelnen wurden dabei folgende Testverfahren, wie der Shapiro-Wilk-, der Wilcoxon-Paardifferenz- und der Friedman-Test, angewendet.

2.6.1 Shapiro-Wilk-Test

In der statistischen Analyse wurden die drei Bewertungssysteme (SDI; EREFS; EoEHSS) benutzt, die in einer Scala zugeordnet wurden und schlussendlich erhobene Punktwerte sind. Aufgrund der Einstufung und Einordnung ordinalskalierten Daten wurde davon ausgegangen, dass die Bewertungssysteme der untersuchten Stichprobe keiner Normalverteilung unterliegen. Mittels Shapiro-Wilk-Tests wurde nachgewiesen, dass innerhalb der Stichprobe keine Normalverteilung der Daten vorliegt ($p < 0,05$). Die Punktwerte entsprechen Messungen von patientenbezogenen Daten zu verschiedenen Messzeitpunkten (ED; RI; RE), die miteinander zusammenhängen. Aus diesem Grund spricht man von gepaarten oder abhängigen Stichproben.

2.6.2 Wilcoxon-Paardifferenz-Test

Der Wilcoxon-Paardifferenz-Test eignet sich in Designs mit Messwiederholungen, um Unterschiede in den Bewertungssystemen (SDI; EREFS; EoEHSS) zwischen zwei Messzeitpunkten (ED; RI) einer abhängigen Stichprobe zu beurteilen. Bei diesem Test, auch Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test genannt, wurden den Daten für den Zeitpunkt 1 (ED) und den Zeitpunkt 2 (RI) Rängen zugeordnet. Aus den Differenzen wurde der Betrag gebildet, der mit in die Teststatistik einbezogen wurde. Aus dieser Rangzuweisung gehen statistische Dateninformationen verloren, die die Signifikanz und die Teststärke reduziert. Nach Ablehnung der Nullhypothese wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Zeitpunkten ED und RI bestätigt ($p < 0,05$).

2.6.3 Friedman-Test

Der Friedman-Test stellt als übergeordnetes nichtparametrisches Verfahren die Erweiterung des Wilcoxon-Tests auf mehr als zwei abhängigen Stichproben (SDI; EREFS; EoEHSS) dar. Dieser wird verwendet, um zu überprüfen, ob sich Unterschiede bei mehreren aufeinander folgenden Messzeitpunkten (ED; RI; RE)) innerhalb der abhängigen Stichproben signifikant zeigen. Dabei wurden die Punktwerte in jeder gepaarten

Stichprobe der Größe nach sortiert und mit Rängen versehen. In Analogie zum Wilcoxon-Paardifferenz-Test wurden aus den Differenzen Beträge gebildet, die wiederum Rangsummen zugeordnet wurden. Bei entsprechendem Signifikanzniveau konnte die Nullhypothese abgelehnt werden, wobei dann folgerichtig ein globaler Unterschied innerhalb der drei abhängigen Stichproben bestand. Um im Einzelnen festzustellen, wo sich die Unterschiede im Direktvergleich befinden, wurden anschließend Paarvergleiche durchgeführt. Dazu wurden Dunn-Bonferroni-korrigierte post-hoc-Tests mit Berechnung der Effektstärke zwischen den paarweisen Vergleichen der abhängigen Stichproben benutzt. Bei Ablehnung der Nullhypothese wurde die Alternativhypothese angenommen, sodass ein Unterschied zwischen den Messzeitpunkten innerhalb der abhängigen Stichproben nachzuweisen war. Die Korrelationen wurden mithilfe des Spearman rho (r) bestimmt und wie folgt definiert:

$r=0,1$ kleiner Effekt, $r=0,3$ mittlerer Effekt, $r=0,5$ großer Effekt.

Das Signifikanzniveau (α) wurde auf 0,05 festgesetzt.

2.7 Ethikvotum

Bei der hiesigen Ethikkommission wurde eine genaue Beschreibung des Studienvorhabens der Kohortenanalyse eingereicht. Unter der Bezeichnung

„Eosinophile Ösophagitis – eine monozentrische retrospektive Untersuchung unter besonderer Berücksichtigung etablierter Scoringsysteme“

wurde dem Forschungsvorhaben unter dem Aktenzeichen R18-18 stattgegeben. Im Anhang kann das Antwortschreiben der Ethikkommission eingesehen werden.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

60 EoE-Patienten wurden nach den Ein- und Ausschlusskriterien eingeschlossen (**Abbildung 6**). 29 EoE-Patienten (48 %) standen für zwei (ED, RI) und 19 (32%) für drei Zeitpunkte (ED, RI und RE) für die Auswertung zur Verfügung. Insgesamt wurden 29 vollständige Datensätze von EoE-Patienten im Alter von 18-78 (medianes Alter 46,5, Interquartilsabstand (IQR) 37-56,5, davon 18 männlich) zum Zeitpunkt ED und RI inklusive aller drei Bewertungssysteme ausgewertet. Durchschnittlich waren die EoE-Patienten zum Diagnosezeitpunkt 41 Jahre alt. Im Mittel wurden die Patienten über 13 Wochen mit tCS im Rahmen der remissionsinduzierenden Therapie behandelt; 19 (65%) Patienten erhielten die BUD-SKT, 8 (28%) eine BUD-S und 2 (7%) sFLU. Aufgrund des Datenverlustes („lost to follow-up“) in der Erhaltungstherapie konnten 19 vollständige Patientendatensätze während RE erhoben werden, die im Mittel 21 Monate remissionserhaltend mit tCS behandelt wurden; 15 (79%) Patienten erhielten BUD-SKT, 1 (5%) BUD-S und 3 (16%) wurden mit sFLU therapiert.

76% der EoE-Patienten berichteten über atopische Komorbiditäten, wobei von der allergischen Rhinitis (68%) und dem allergischen Asthma bronchiale (27%) am häufigsten berichtet wurde.

Alle Patienten beklagten zum Zeitpunkt ED ösophageale Symptome. Davon waren dysphagische Beschwerden (97%) und retrosternale Schmerzen unabhängig von den Mahlzeiten (34%) die häufigsten Symptome. Bei 11 (38%), 8 (28%), 10 (34%) der Patienten wurde die ED der EoE in einem diagnostischen Zeitfenster von 0-5, 5-10, 10-15 Jahren gestellt. Anamnestisch waren Stenosen (48%) sowie axiale Hernien (34%) häufige endoskopische Zusatzbefunde zum Zeitpunkt ED. Zwei Patienten unterzogen sich im Rahmen früherer Behandlungen einer Ballondilatation des Ösophagus. **Tabelle 7** fasst die Ergebnisse und die Eigenschaften der 29 Patienten, die in dieser Studie untersucht wurden, zusammen.

Tabelle 7: Demografische Merkmale und Grundcharakteristika

EoE (N=29)		
Alter		
	Mittelwert \pm SD	48 \pm 14,6
	Median (IQR)	46,5 (37-56,5)
Geschlecht		
	Männer	18 (62%)
	Frauen	11 (38%)
Alter bei ED		
	Mittelwert \pm SD	41 \pm 13,6
	Median (IQR)	41 (30-48,5)
Symptome bei ED		
	Dysphagie	28 (97%)
	retrosternales Druckgefühl	19 (35%)
	anamnestische BO	8 (28%)
	Sodbrennen	7 (24%)
	Regurgitation	6 (21%)
Allergie Anamnese		Total 22 (76%)
	allerg. Rhinokonjunktivitis	15 (68%)
	allerg. Asthma	6 (27%)
	allerg. Dermatitis	4 (18%)
	Lebensmittelallergie	4 (18%)
	Tierhaarallergie	3 (14%)
Endoskopische Besonderheiten		
	Ösophagusstenose passierbar	14 (48%)
	axialer Hernie	10 (35%)
	Ballondilatation	2 (7%)
Symptome vor ED (years)		
	0 - 5	11 (38%)
	5 - 10	8 (28%)
	10 - 15	10 (35%)
SDI (0-9) bei ED, Mittelwert \pm SD		5,8 \pm 1,1
modifizierter EREFS (0-9) bei ED, Mittelwert \pm SD		4,6 \pm 1,7
EoEHSS (0-1) bei ED, Mittelwert \pm SD		0,41 \pm 0,21

3.2 SDI zum Zeitpunkt ED, RI und RE

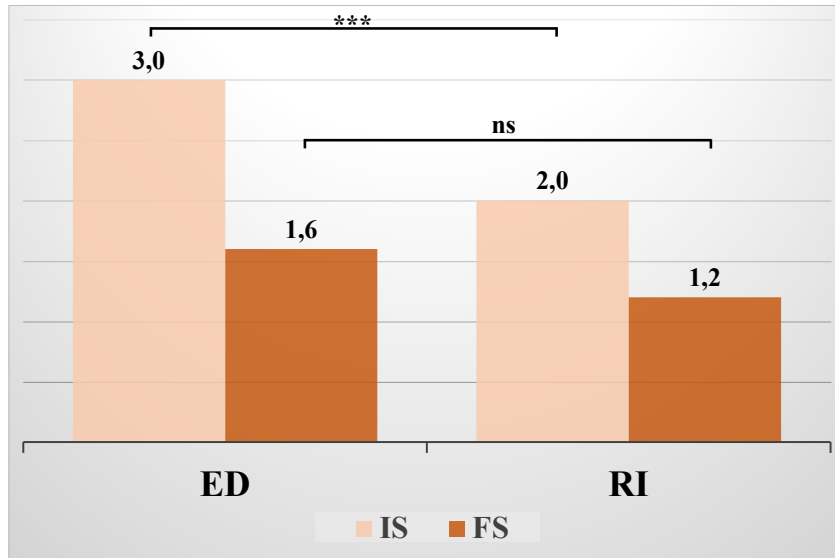
Alle EoE-Patienten waren zum Zeitpunkt der ED symptomatisch, sodass der SDI bei allen 29 EoE-Patienten erhoben werden konnte. Der SDI lag im Mittel bei ED $5,8 \pm 1,1$ und fiel nach RI signifikant auf $1,6 \pm 1,2$ ab ($N=29$, $p<0,001$, **Abbildung 9**). Es gab einen statistisch signifikanten Unterschied im Friedman-Test zwischen den drei Zeitpunkten (ED, RI und RE) im Hinblick auf die Erhebung des mittleren SDI ($N=19$, $p<0,001$). Post-hoc-Dunn-Bonferroni Tests ergaben zur RE einen konstant niedrigen SDI Mittelwert von $0,4 \pm 0,8$ ($N=19$, $p=0,144$, **Abbildung 10**).

3.3 EREFS zum Zeitpunkt ED, RI und RE

Insgesamt wurden 77 endoskopische Befunde über ED, RI und RE ausgewertet. Bei ED wurden bei jedem EoE-Patienten typische endoskopische Auffälligkeiten gesehen. Der mittlere EREFS betrug bei ED $4,6 \pm 1,7$ und ist nach RI signifikant auf $3,2 \pm 2,0$ abgefallen ($N=29$, $p=0,001$, **Abbildung 9**). Entlang der drei Zeiträume bestanden im Friedman-Test signifikante Unterschiede für die Bewertung des mittleren EREFS Gesamtscore ($N=19$, $p=0,001$). Im Anschluss durchgeführte Dunn-Bonferroni-korrigierte Paarvergleiche ergaben im Mittel zur RE einen kontinuierlich niedrigen EREFS Gesamtscore von $1,8 \pm 1,8$ ($N=19$, $p=0,186$, **Abbildung 10**).

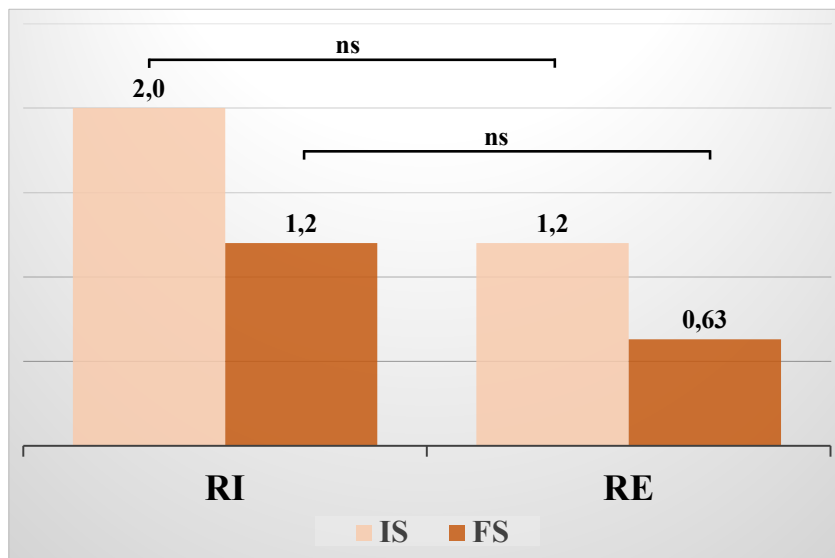
3.3.1 Inflammatorische vs. Fibrostenotische Merkmale im Zeitverlauf

Die Unterteilung des EREFS erfolgte in inflammatorische und fibrostenotische Merkmale. Bei ED von 29 EoE-Patienten betragen die Punktwerte des IS im Mittel $3,0 \pm 1,1$ (**Abbildung 7**) sowie die des FS im Mittel $1,6 \pm 1,1$ (**Abbildung 7**). Nach medikamentöser tCS-Induktionsbehandlung fiel auf, dass die Punktwerte beider Merkmale zur RI im Durchschnitt abnahmen. Der IS sank durchschnittlich und signifikant auf $2,0 \pm 1,5$ ($N=29$, $p<0,001$, **Abbildung 7**). Der FS betrug durchschnittlich $1,2 \pm 0,9$, fiel hingegen aber nicht signifikant ab ($N=29$, $p=0,173$, **Abbildung 7**). Entlang der drei Zeiträume bestanden im Friedman-Test signifikante Unterschiede für den mittleren IS ($N=19$, $p<0,001$) sowie für den mittleren FS ($N=19$, $p=0,032$). Anschließende Paarvergleiche korrigiert nach Dunn-Bonferroni ergaben für den Zeitpunkt RE niedrige, nicht signifikante Punktwerte sowohl für IS, als auch für FS. Die Punktwerte der 19 EoE-Patienten sanken zum Zeitpunkt RE für IS und FS durchschnittlich weiter auf $1,2 \pm 1,1$ ($N=19$, $p=0,233$, **Abbildung 8**) sowie $0,63 \pm 0,8$ ($N=19$, $p=0,583$, **Abbildung 8**) ab.



ns – nicht signifikant *** $p < 0,001$ $N = 29$

Abbildung 7: Unterschiede von IS und FS zu den Zeitpunkten ED und RI

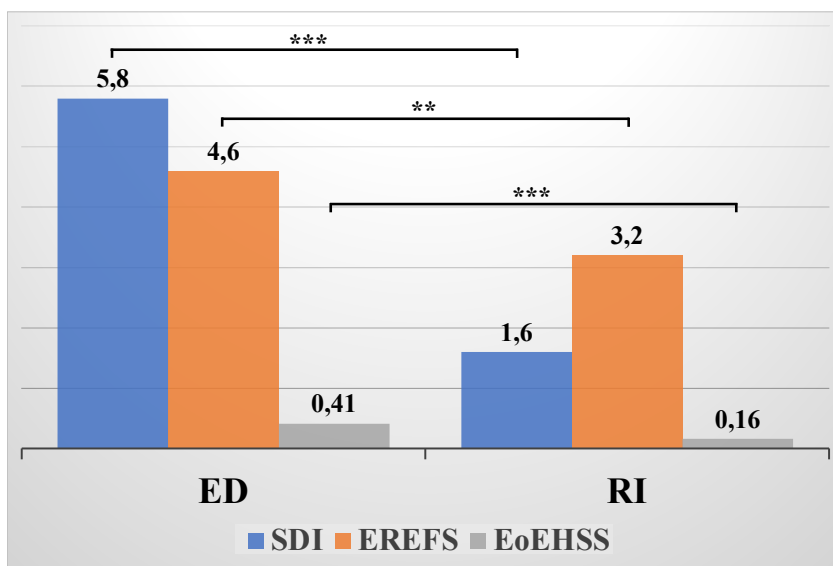


ns – nicht signifikant $N = 19$

Abbildung 8: Unterschiede von IS und FS zu den Zeitpunkten RI und RE

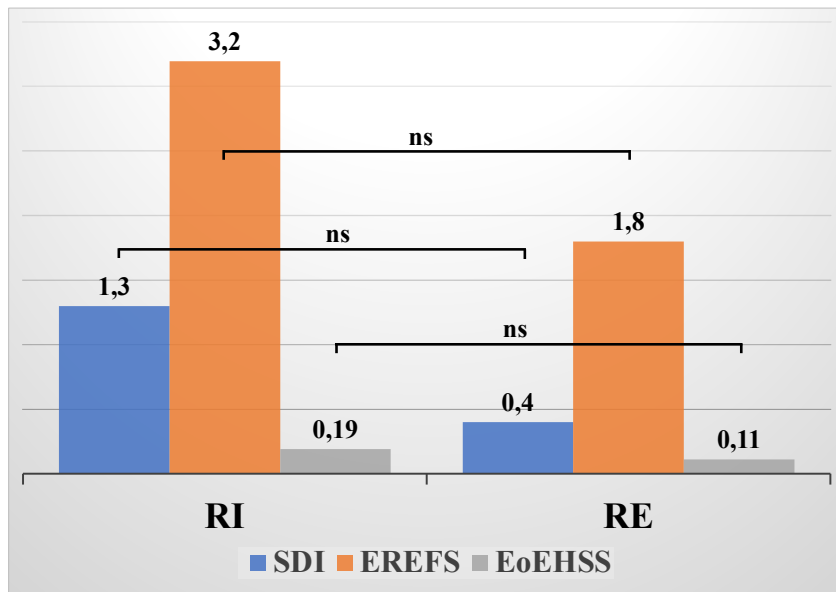
3.4 EoEHSS zum Zeitpunkt ED, RI und RE

Zum Zeitpunkt ED konnten insgesamt 174 Biopsien aus dem proximalen, mittigen sowie distalen Ösophagus untersucht werden; bei RI 174 und bei RE 114. Von denen waren 168 (97%) bei ED, 172 (99%) bei RI und 112 (98%) bei RE auswertbar. Der EoEHSS betrug im Mittel bei ED $0,41 \pm 0,21$ und reduzierte sich nach RI signifikant auf $0,16 \pm 0,16$ ($N=29$, $p < 0,001$, **Abbildung 9**). Im Friedman-Test wurden entlang der drei untersuchten Zeiträume signifikante Unterschiede für die Evaluation des Gesamt EoEHSS festgestellt ($N=19$, $p < 0,001$). Dunn-Bonferroni korrigierte post-hoc-Tests ergaben zur RE anhaltend niedrige Punktwerte für den EoEHSS Gesamtscore $0,10 \pm 0,10$ ($N=19$, $p=0,223$, **Abbildung 10**).



** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$ $N = 29$

Abbildung 9: Unterschiede zu den Bewertungssystemen (SDI, EREFS und EoEHSS) zu den Zeitpunkten ED und RI



ns – nicht signifikant $N = 19$

Abbildung 10: Unterschiede zu den Bewertungssystemen (SDI, EREFS und EoEHSS) zu den Zeitpunkten RI und RE

3.5 Klinisch, histologische und kombiniert klinisch-histologische Remission

Eine klinische Remission wurde zum Zeitpunkt RI durchschnittlich nach 13 Wochen bei 24 (83%) EoE-Patienten erreicht. 23 (79%) EoE-Patienten erreichten eine histologische Remission. Als kombiniertes Kriterium der klinisch-histologischen Remission wurden 18 (62%) EoE-Patienten zum Zeitpunkt RI identifiziert. Zum Zeitpunkt RE waren alle Patienten beschwerdefrei und befanden sich nach einer Behandlung im Mittel von 21 Monaten in einer klinischen Remission. 2 EoE-Patienten entwickelten histologische Rezidive unter Therapie. 5 EoE Patienten waren Late-Responder, die erst zum Zeitpunkt RE in eine histologische Remission übertraten, sodass abzüglich der EoE-Patienten mit fehlenden Nachuntersuchungen nach remissionserhaltender tCS Therapie eine histologische Remission bei 17 (90%) EoE-Patienten erzielt wurde. Eine klinisch-histologische Remission konnten für RE bei 17 (90%) EoE-Patienten diagnostiziert werden.

In **Abbildung 11** werden die Ergebnisse grafisch veranschaulicht.

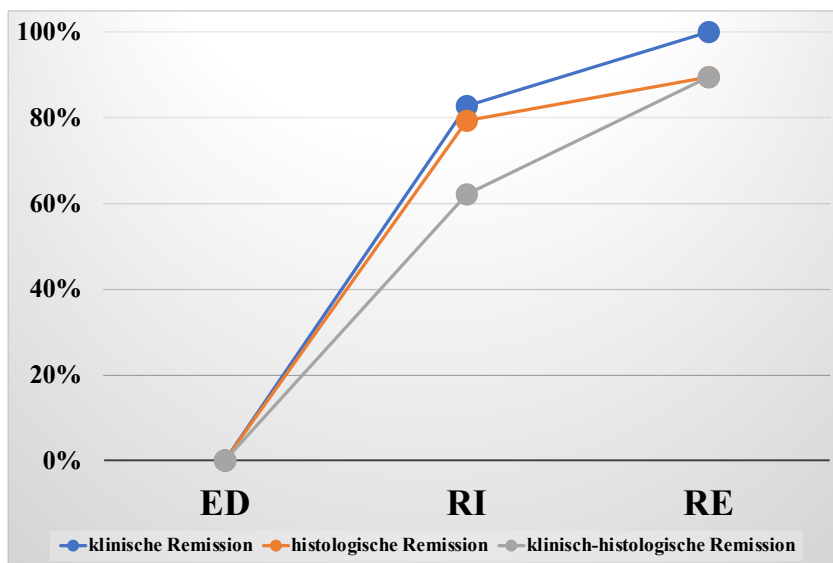


Abbildung 11: Überblick über die verschiedenen Remissionszustände

3.6 Korrelation der Bewertungssysteme zu ED, RI und RE untereinander

Werden von 29 EoE-Patienten die Bewertungssysteme zu den Zeitpunkten ED und RI ausgewertet, so korrelieren diese nicht untereinander. Werden die Zeitpunkte RI und RE für die Auswertung von 19 EoE-Patientendaten betrachtet, finden sich hohe, signifikante Korrelationen zwischen EREFS und EoEHSS und RI ($r=0,56$, $p<0,05$, **Abbildung 12**) und RE ($r=0,61$, $p<0,05$, **Abbildung 13**) untereinander. Damit entsprechen die Korrelationskoeffizienten der Zuteilung von starken Effekten.

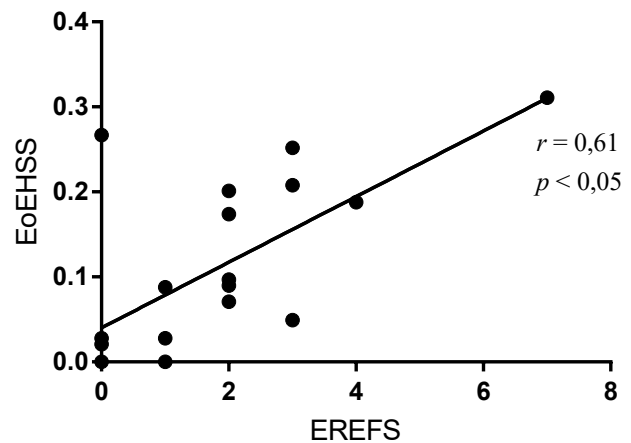
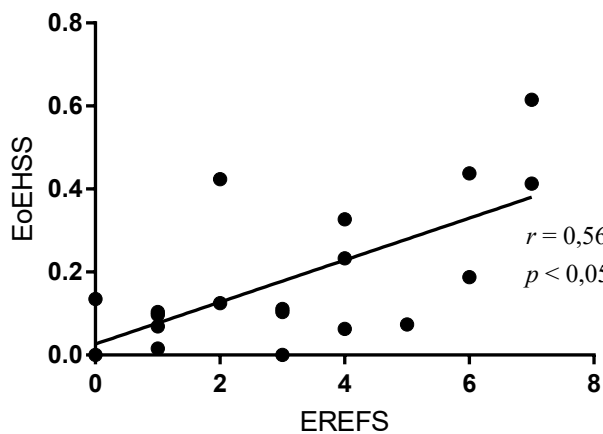


Abbildung 12: Korrelation zum Zeitpunkt RI zwischen EREFS und EoEHSS

Abbildung 13: Korrelation zum Zeitpunkt RE zwischen EREFS und EoEHSS

4 Diskussion

Die demografischen und epidemiologischen Merkmale unserer EoE-Patientenkohorte spiegeln den derzeitigen Wissensstand und das Verständnis über die EoE wider [3]. Die Mehrheit unserer Probanden waren männlichen Geschlechts [22] und ca. 76% litten an atopischen Komorbiditäten [24]. Die klinische Präsentation der untersuchten EoE-Patienten mit vorrangig dysphagischem Beschwerdebild bestätigte die in 1.3. beschriebenen Erkenntnisse. Bei dem gesamten symptomatischen EoE-Patientenkollektiv wurden Auffälligkeiten während der endoskopischen Untersuchung gefunden, sodass sich auch in diesem Fall die Erfahrung, die in 1.4. beschrieben wurde, ebenfalls zeigte.

Im Einzelnen wurden in dieser Beobachtungsstudie die Beziehungen zwischen klinischen, endoskopischen und histologischen Bewertungssystemen im kurz- und langfristigen Verlauf mit- sowie untereinander untersucht.

4.1 Klinischer Score

Klinisch signifikante Ergebnisse über die Effektivität der tCS für den SDI nach RI konnte in placebokontrollierten Studien gezeigt werden, bei denen Reduktionen von 2,7 [83] bis 3,39 [48] Punktwerte erzielt wurden. Diese Ergebnisse konnten wir ähnlich reproduzieren, wobei sich der SDI in unserer Untersuchung um 4,2 Punkte stärker reduzierte (vgl. **Abbildung 9**). Zur Entwicklung des SDI in der Erhaltungstherapie ist die Datenlage sparsam [88]. Greuter et. al. konnten zeigen, dass sich der SDI bei 23 EoE-Patienten durchschnittlich um 5,8 Punkte von ED zur RE reduzierte [90]. Wir konnten mit unseren Daten vergleichbare Ergebnisse reproduzieren und einen Abfall des SDI durchschnittlich um 5,4 Punkte verzeichnen (vgl. **Abbildung 10**).

4.2 Endoskopischer Score

Der EREFS als wichtiges, etabliertes und validiertes endoskopisches Bewertungssystem war oft Surrogatmarker zur Klärung des Stellenwerts der Endoskopie bei EoE-Patienten [111-113] und wurde mitunter zur Bewertung der Effektivität moderner Biologika in der Therapie bei aktiver EoE als sekundärer Endpunkt aufgeführt [114]. Sowohl bei Kindern in der Kurz- und Langzeittherapie [89] als auch bei Erwachsenen nach Remissionsinduktion durch tCS [87] und/oder durch diätische Therapie [59] sowie in der Remissionserhaltung [115] wurden signifikante Unterschiede des endoskopischen Bewertungssystems gezeigt. Aufgrund der separaten Erhebung eines distalen und proximalen EREFS [84, 85, 116] sowie dem Auslassen [54, 91, 117] oder der Änderungen der Bewertungskriterien [59, 118] können Studienergebnisse nur erschwert miteinander verglichen werden. Unsere Untersuchung zeigte bei Erwachsenen eine signifikante Verbesserung des EREFS nach RI (vgl. **Abbildung 9**); die Punktwerte in der Erhaltungsphase zeigten sich konstant (vgl. **Abbildung 10**). Die Daten einer randomisierten, placebokontrollierten Studie zur RI [87] und einer prospektiven Beobachtungsstudie zur RE [90] lieferten vergleichbare Ergebnisse bezüglich der Verbesserung des EREFS nach medikamentöser Induktion bzw. Erhaltung einer Remission. In einer retrospektiven monozentrischen Studie wurden anhand des EREFS definierte Subtypen inflammatorischen-, fibrostenotischen- oder gemischten Ursprungs festgelegt. Patienten mit einem IS waren eher jünger und stellten sich mit signifikant weniger Symptomen vor als die Patienten mit einem FS oder gemischten Subtyp. Der Zeitraum zwischen den ersten Symptomen und der Diagnosestellung war bei dem IS kürzer als bei dem FS [61]. Nachdem gezeigt wurde, dass die Punktwerte des EREFS abnahmen, war zu erwarten, dass sowohl der durchschnittliche IS als auch der FS von ED über RI bis hin zur RE stetig abnimmt. Auffällig ist, dass die Punktwerte des IS stärker abfielen als die des FS. Das stützt die Annahme, dass eine antiinflammatorische Therapie mit tCS das Remodeling als Resultat der langjährigen chronischen Ösophagitis positiv beeinflussen kann [89, 119, 120].

4.3 Histopathologischer Score

Im Unterschied dazu existieren für den EoEHSS nur wenige Studien [85, 118, 121]. Häufig stand der peak eosinophile count (PEC) bei erwachsenen EoE-Patienten [54, 117] und Kindern [57] im Vordergrund histologischer Untersuchungen. Gründe dafür liefern die aktuellen Konsensbestimmungen, bei der die Anzahl der EOS maßgeblich zur Diagnosestellung beitragen [3]. Die Definition einer histologischen Remission in der Literatur ist uneinheitlich. Sie reicht von 0-5 EOS/HPF, über 6-10 EOS/HPF zu 11-15 EOS/HPF [122-124]. In einer placebokontrollierten Studie mit einer BUD-S zeigten Collins et. al., dass sich nach Therapie nicht nur die PEC [84], sondern in der Bewertung des histologischen Ausmaßes die EI, BZH, EA, SL, DIS und LPF sowie in der histologischen Bewertungsschwere vor allem die EI, BZH, EA, SL und SEA verbesserten [85]. In unserer Untersuchung nahm der EoEHSS Gesamtscore signifikant im Mittel um 0,25 Punkte nach Induktions- sowie darauffolgend um 0,06 Punkte in der Erhaltungstherapie ab (vgl. **Abbildung 9 & 10**). Unsere Daten zeigen erstmals die Entwicklung des EoEHSS über die Remissionsinduktion hinaus. Neben den klinischen und endoskopischen Bewertungssystemen zeigte sich auch der EoEHSS in der erhaltungstherapeutischen Phase mit konstant gebesserten und niedrigen Punktwerten.

4.4 Korrelationen

Neben langfristiger Reduktion der Bewertungssysteme sind Zusammenhänge der Scores untereinander ausschlaggebend, um prognostische Aussagen zur Krankheitsaktivität zu treffen. Es wurde kontrovers über die Vorhersagekraft des EREFS diskutiert. Eine prospektive Studie zeigte, dass die EoE-Diagnose und das histologische Therapieansprechen mithilfe des EREFS zuverlässig vorhergesagt werden kann [59]. Andere wiederum zeigten, dass der EREFS nur unzulänglich die klinische sowie histologische Krankheitsaktivität vorherbestimmen kann [54, 117]. In unserer Studie wurde gezeigt, dass zur ED keiner der Scores untereinander korrelieren. Eine randomisierte, placebokontrollierte Phase 2 Studie mit Dupilumab bestätigte die fehlende Korrelationen zwischen SDI, EREFS und EoEHSS bei Erwachsenen vor Therapiebeginn [125]. In einer früheren prospektiven Beobachtungsstudie konnte gezeigt werden, dass Symptome nicht als zuverlässige klinische Parameter zur Beurteilung der endoskopischen und/oder histologischen Erkrankungsaktivität geeignet sind [126]. Eine retrospektive Längsschnittstudie bestätigte die fehlende Korrelation zwischen dem Grad der Symptome und der Anzahl der eosinophilen Granulozyten [127]. In unserer Studie korrelierte der EREFS sowie der EoEHSS nach remissionsinduzierender Therapie mit tCS zu RI (**Abbildung 12**) und RE (**Abbildung 13**) untereinander. Der SDI zeigte keine Korrelationen mit den anderen Bewertungssystemen. In einer doppelblinden, placebokontrollierten, Phase 2 Studie korrelierten die Veränderungen des EoEHSS mit denen des EREFS schwach bis mäßig nach 12-wöchiger Therapie mit BUD-S [85] und zeigten sich mit unseren Ergebnissen übereinstimmend. Entsprechend wurden nach der Behandlung mit Dupilumab Korrelationen dieser beiden Scores gesehen [121, 128]. Eine retrospektive Untersuchung bei Kindern zeigte schwache ($r=0,42$, $p<0,001$) sowie sehr schwache ($r=0,24$, $p<0,020$) Korrelationen zwischen EREFS und EoEHSS bei aktiver sowie inaktiver EoE [118]. Validierte Bewertungssysteme müssen in Studien mit großen Fallzahlen sowohl nach RI als auch in der RE erhoben werden, um mögliche Korrelationen zu finden, die im besten Fall die Erkrankungsaktivität, den Behandlungsstatus und deren Vorhersagekraft einschätzen können.

4.5 Kritische Betrachtung

Unsere Analyse sollte keinen Überblick über die Gesamtheit aller vorhandenen Scores geben oder die untersuchten Bewertungssysteme überprüfen. Über die Heterogenität und die Vielzahl der Bewertungssysteme wurde in der Vergangenheit bereits berichtet [129]. Weiterhin wurden Empfehlungen zur Beurteilung der Krankheitsaktivität anhand verschiedener Indizes bereits ausführlich besprochen [60]. Uns ist bewusst, dass wir zu Beginn unserer Arbeit tCS zur Remissionsinduktion off-label in geschluckter Form, als Suspension und/oder als Schmelzkautablette benutzten und unsere Daten dadurch fehleranfällig sind. Seit der tCS Therapiezulassung in Europa wurden unsere Patienten allesamt leitliniengerecht behandelt. Des Weiteren stehen für die Remissionserhaltung wenige Daten zur Verfügung und fehlen bisher noch gänzlich in der europäischen Leitlinie. Erste Daten dokumentieren Empfehlungen zur Langzeitanwendung von tCS sowie deren Nebenwirkungsprofil und Dosierungsvorschläge [91]. Diese Aspekte wurden in unserer Arbeit nicht thematisiert. Die relativ kleine Stichprobengröße, wie auch in anderen Veröffentlichungen, schränkt unsere Studie ein [48, 88, 90]. Weiterhin verwendeten wir ein retrospektives Studiendesign, um klinische, endoskopische und histologische Befunde von EoE-Patienten zu erheben, wodurch Verzerrungen durch Selektionsbias entstanden sein können. Einige unserer Daten wurden vor den Publikationen der klinischen [48], endoskopischen [56] und histopathologischen [65] Bewertungssysteme erhoben, sodass retrospektiv Verzerrungen durch Fehlklassifikationen (Informationsbias) möglich sind.

Die Stärken unserer Arbeit stellen die lange Beobachtungs- und Behandlungszeit während der RE dar, die neben der klinischen Bewertung, mithilfe des EREFS und EoEHSS erfolgte, die speziell für die EoE entworfen und validiert wurden. Der klinische sowie endoskopische Score wurde durch eine verblindete EoE-Expertin (U.v.A) und unter ihrer Supervision erhoben. Die Bewertung des EoEHSS erfolgte durch einen erfahrenen Facharzt für Pathologie (P.C.). Unsere Ergebnisse zeigen, dass eine tCS-Induktionstherapie klinisch sowie histologisch sehr effektiv ist und unter einer Langzeit-tCS-Therapie erhalten werden kann. Dadurch zeigen wir, wie auch Greuter et. al., dass erwachsene EoE-Patienten von einer Langzeitbehandlung mit tCS profitieren [91]. Eine aktuell aus dem Jahr 2020 veröffentlichte, randomisierte, doppelblinde Beobachtungsstudie zeigte, dass klinische Rezidive im Median nach 244 Tagen und bei 57% der EoE-Patienten innerhalb eines Jahres nach Beendigung der tCS-Medikation auftraten. Histologische Rezidive waren zum Zeitpunkt der Symptomrezidive bei 78% der Patienten zu sehen [130]. Eine weitere wichtige Aussage dieser Studie ist, dass Symptome und histologische Aktivität in der erhaltungstherapeutischen Phase nicht korrelieren. Dies hat Auswirkungen auf die Surveillance von EoE-Patienten; eine regelmäßige Erhebung der histologischen Aktivität in der Erhaltungstherapie ist im Sinne der Vermeidung von Langzeitkomplikationen indiziert.

4.6 Ausblick

Sowohl für den SDI als auch für den EREFS sowie für den EoEHSS ergaben sich signifikante Verbesserungen zum Zeitpunkt der ED zur RI. In Anbetracht der kleinen Anzahl an 29 EoE-Patienten sind die Ergebnisse doch beachtlich, so dass sich diese im Hinblick auf unsere Vorüberlegungen sowohl mit den signifikanten Ergebnissen zur RI als auch die bleibenden niedrigen Punktwerte zu RE übereinstimmen. In unserer Untersuchung sind zusätzlich zu den signifikanten Verbesserungen nach Remissionsinduktion die Punktwerte der Bewertungssysteme in der Remissionserhaltung konstant niedrig geblieben. Prospektive multizentrische Studien mit größeren Patientenkohorten während der Erhaltungstherapie müssen folgen, um die Veränderungen klinischer, endoskopischer und histologischer Bewertungssysteme untersuchen zu können. Nur so kann effektiv nachgewiesen werden, ob tCS die Remission auch langfristig erhalten wird. Wie Warners et. al. vorschlagen, sollte bei Erwachsenen zur Messung der Krankheitsaktivität der EEsAI (oder der DSQ), zur endoskopischen Bewertung der EREFS sowie zur histologischen Begutachtung der EoEHSS verwendet werden [60]. Insgesamt dienen die Bewertungssysteme der Objektivierung der EoE in ihrer klinischen, endoskopischen und histologischen Aktivität. Der Anwendungsbereich des EREFS und des EoEHSS wurde sowohl für Kinder als auch für Erwachsene validiert und kann unabhängig vom Alter erhoben werden. Nachdem die aktive EoE definiert und von einer inaktiven Form differenziert wurde, ist in der Literatur eine einheitliche Definition für die histologische Remission noch Thema aktueller Diskussionen. Die gängige Voraussetzung einer histologischen Remission ist entsprechend eines histopathologischen Merkmals, einer inaktiven EoE mit ≤ 15 EOS/HPF [57, 118, 131], definiert. In einer geringen Anzahl an Studien wurde dieser gebräuchliche Terminus an weitere anamnestische Bedingungen, wie eine bereits zurückliegende, aktive EoE (posttherapeutisch) [132] sowie zusätzlich eine strikte Karenz an EoE-spezifischen Symptomen [133], geknüpft. Einheitliche Definitionen müssen integriert werden, damit nicht nur eine bessere Vergleichbarkeit in wissenschaftlichen Arbeiten besteht, sondern vor allem die klinische Kommunikation von Experten, behandelnden Ärzten und Patienten transparent und eindeutig wird.

Wie zuvor in 1.4.2 beschrieben, ist es möglich aufgrund histologischer EOS-unabhängiger Merkmale eine aktive vorliegende EoE von einer inaktiven und/oder therapierten EoE zu unterscheiden [91, 134]. Die Zuhilfenahme des EoEHSS als Bewertungsinstrument zur Bestimmung des Aktivitätszustands ist hier unerlässlich.

In den aktuellen Leitlinien existieren weder Empfehlungen zur Erhebung von Bewertungssystemen noch werden solche benannt. Einheitliche Definitionen zur Beschreibung einer aktiven sowie inaktiven EoE sind derzeit noch ausstehend. Darin befinden sich bis dato als einziger Surrogatparameter die EOS, die a priori die histologische Aktivität der EoE widerspiegeln sollen. Mögliche Folgen, die einen verlängerten Diagnosezeitraum verursachen, wurden bereits in 1.6. beschrieben, sodass die Hinzunahme der validierten

Scores sowohl für diagnostische Gründe als auch für den Therapieerfolg Erleichterung schaffen könnten. Zukünftige klinische Studien könnten Einteilungen thematisieren und Graduierungen vornehmen, um anhand möglicher Grenzwerte einheitliche Leitlinien im Bereich Erkrankungsmanagement (Vorsorge- und Kontrolluntersuchung mit und/ohne ÖGD, Risikostratifizierung, Therapieplanung) zu formulieren. Dellon et. al. definierten in der Übersichtsarbeit als einer der Ersten konkrete Behandlungsendpunkte unter Zuhilfenahme von Bewertungssystemen, die sich auf klinische, endoskopische sowie histologische Aspekte beziehen. Ein Therapieansprechen wurde klinisch mit einem Symptomrückgang sowie einer Reduktion eines metrischen Scores (DSQ, EEsAI, MDQ, SDI, uvm.) zwischen 30-90% angegeben. Endoskopisch wurde das Therapieansprechen mit einer Verbesserung von EoE-hinweisenden Merkmalen sowie einer Reduktion des EREFS zum Ausgangswerts, jedoch ≥ 2 , definiert. Der histologische Therapieerfolg wurde einer Reduktion der Eosinophilie auf 7-14 EOS/HPF bzw. 1-6 EOS/HPF zugeschrieben [135]. Zukünftig müssen Grenzwerte für Bewertungssysteme erstellt und untersucht werden, um konkrete Zielbereiche für Patienten bei Erstdiagnose und zur Verlaufskontrolle formulieren zu können. Mögliche Korrelationen zwischen Bewertungssystemen müssen im Folgenden geprüft werden, um diagnostische und therapeutische Maßnahmen und damit einhergehend die Gesundheitskosten optimieren zu können. Nicht zuletzt darf man das Patientenwohl nicht außer Acht lassen. Neben Einbußen im Bereich der Lebensqualität sind akute sowie chronische Folgen gesundheitsbelastend, sodass eine intensive Aufklärung der Patienten auf eine lebenslang anhaltende Betreuung unabdingbar erscheint.

Unsere Arbeit unterstützt den aktuellen Forschungsstand [136] und liefert einen wichtigen Beitrag zum Verständnis und dem Zusammenhang von klinischen, endoskopischen und histologischen Scoringssystemen in verschiedenen Phasen der EoE. Ausgehend von unseren Erkenntnissen validierter Bewertungssysteme in der Remissionsinduktion sowie Remissionserhaltung können sich zukünftige Arbeiten nun spezifischeren Fragestellungen widmen.

5 Zusammenfassung

Die eosinophile Ösophagitis (EoE) als eigenständige Krankheitsentität gewann in den letzten zwei Jahrzehnten zunehmend an Aufmerksamkeit und etablierte sich seither zu einem wichtigen Krankheitsbild des oberen Gastrointestinaltraktes mit steigenden Gesundheitskosten. Diese Arbeit basiert auf einer langfristigen, retrospektiven Kohortenanalyse von 2006-2020, in der wir signifikante Unterschiede bei der EoE nach der Behandlung mit topischen Cortikosteroiden (tCS) untersucht haben. Wir bewerteten die EoE bei der Erstdiagnose (ED), nach der Remissionsinduktion (RI) und während der Remissionserhaltung (RE). Als Messinstrumente dienten klinische (SDI), endoskopische (EREFS) und histologische (EoEHSS) Bewertungssysteme. Anhand derer kann die Krankheitsaktivität zugeordnet werden, die zu jedem Zeitpunkt, zu je ED, RI sowie RE, erhoben wurde. Die statistische Auswertung erfolgte anhand einer deskriptiven Datenanalyse und nicht-parametrischer Signifikanztests für gepaarte Stichproben, wie der Wilcoxon-Paardifferenztest und der Friedman-Test mit anschließenden Bonferroni-korrigierten post-hoc Vergleichen. 60 EoE-Patienten wurden in die Datenanalyse nach den Ein- und Ausschlusskriterien eingeschlossen. Davon konnten zum Zeitpunkt RI noch 29 sowie zum Zeitpunkt RE noch 19 vollständig erhobene Datensätze analysiert werden. Im Mittel wurden die EoE-Patienten 13 Wochen bis zur RI sowie 21 Monate bis zur RE mit tCS behandelt. Es zeigten sich signifikante Unterschiede aller drei Bewertungssysteme (SDI, EREFS, EoEHSS) zwischen ED und RI. Erwartungsgemäß blieben diese Unterschiede zwischen RI und RE aus. Darüber hinaus wurden signifikante Korrelationen während RI und RE zwischen EREFS und EoEHSS gesehen. Zum Zeitpunkt ED wurden hingegen keine signifikanten Korrelationen gesehen.

Unsere Studie zeigt insbesondere die Bedeutung der Verwendung von Bewertungssystemen sowie einige Stärken und Schwächen dieser Systeme bei der EoE während der Behandlung. Wir stellten fest, dass tCS in der Kurz- und Langzeittherapie der aktiven EoE hochwirksam sind und deren Effektivität im täglichen Einsatz unterstreicht.

Veröffentlichung

Teile dieser Arbeit wurden unter dem Titel

„Eosinophilic esophagitis: Comparison of clinical, endoscopic and histological scoring systems“

durch folgende Autoren: Nikolas Johannes Lorenz, Alexander Link, Piotr Czapiewski, Ulrike von Arnim
in der Zeitschrift

„German Journal of Gastroenterology“, Z Gastroenterol. 2022 Dec; 60(12): 1779-1786

unter der DOI: 10.1055/a-1855-1974 veröffentlicht.

Weitere Ergebnisse wurden unter dem Titel

*„Eosinophile Ösophagitis – Klinische, endoskopische und histologische Scoringsysteme bei Erstdiagnose
nach Remissionsinduktion und in Remissionserhaltung unter topischen Corticosteroiden“*

durch folgende Autoren NJ Lorenz, Link A, Thon C, Czapiewski P, von Arnim U
in der Zeitschrift

„German Journal of Gastroenterology“ 2020; 58(08): e147

unter der DOI: 10.1055/s-0040-1716127 veröffentlicht.

Literaturverzeichnis

1. Furuta, G.T. and D.A. Katzka, *Eosinophilic Esophagitis*. N Engl J Med, 2015. **373**(17): p. 1640-8.
2. Lucendo, A.J., 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): p. 335-358.
3. Dellon, E.S., et al., *Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference*. Gastroenterology, 2018. **155**(4): p. 1022-1033 e10.
4. Navarro, P., 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. **49**(9): p. 1116-1125.
5. Warners, M.J., et al., *Incidence of eosinophilic esophagitis in the Netherlands continues to rise: 20-year results from a nationwide pathology database*. Neurogastroenterol Motil, 2018. **30**(1).
6. Prasad, G.A., et al., *Epidemiology of eosinophilic esophagitis over three decades in Olmsted County, Minnesota*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2009. **7**(10): p. 1055-61.
7. Dobbins, J.W., D.G. Sheahan, and J. Behar, *Eosinophilic gastroenteritis with esophageal involvement*. Gastroenterology, 1977. **72**(6): p. 1312-6.
8. Landres, R.T., G.G. Kuster, and W.B. Strum, *Eosinophilic esophagitis in a patient with vigorous achalasia*. Gastroenterology, 1978. **74**(6): p. 1298-1301.
9. Attwood, S.E., et al., *Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome*. Dig Dis Sci, 1993. **38**(1): p. 109-16.
10. Straumann, A., et al., *[Idiopathic eosinophilic esophagitis: a frequently overlooked disease with typical clinical aspects and discrete endoscopic findings]*. Schweiz Med Wochenschr, 1994. **124**(33): p. 1419-29.
11. Furuta, G.T., et al., *Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment*. Gastroenterology, 2007. **133**(4): p. 1342-63.
12. Liacouras, C.A., et al., *Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults*. J Allergy Clin Immunol, 2011. **128**(1): p. 3-20 e6; quiz 21-2.
13. Dellon, E.S. and C.A. Liacouras, *Advances in clinical management of eosinophilic esophagitis*. Gastroenterology, 2014. **147**(6): p. 1238-54.
14. Syed, A.A., et al., *The rising incidence of eosinophilic oesophagitis is associated with increasing biopsy rates: a population-based study*. Aliment Pharmacol Ther, 2012. **36**(10): p. 950-8.
15. Arias, A., et al., *Systematic review with meta-analysis: the incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies*. Aliment Pharmacol Ther, 2016. **43**(1): p. 3-15.
16. Ronkainen, J., et al., *Prevalence of oesophageal eosinophils and eosinophilic oesophagitis in adults: the population-based Kalixanda study*. Gut, 2007. **56**(5): p. 615-20.
17. Molodecky, N.A., et al., *Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review*. Gastroenterology, 2012. **142**(1): p. 46-54.e42; quiz e30.
18. Dellon, E.S. and I. Hirano, *Epidemiology and Natural History of Eosinophilic Esophagitis*. Gastroenterology, 2018. **154**(2): p. 319-332.e3.
19. Kapel, R.C., et al., *Eosinophilic esophagitis: a prevalent disease in the United States that affects all age groups*. Gastroenterology, 2008. **134**(5): p. 1316-21.
20. van Rhijn, B.D., et al., *Rapidly increasing incidence of eosinophilic esophagitis in a large cohort*. Neurogastroenterol Motil, 2013. **25**(1): p. 47-52.e5.
21. Collins, M.H., et al., *Clinical, pathologic, and molecular characterization of familial eosinophilic esophagitis compared with sporadic cases*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2008. **6**(6): p. 621-9.
22. Sperry, S.L., et al., *Influence of race and gender on the presentation of eosinophilic esophagitis*. Am J Gastroenterol, 2012. **107**(2): p. 215-21.

23. Alexander, E.S., et al., *Twin and family studies reveal strong environmental and weaker genetic cues explaining heritability of eosinophilic esophagitis*. J Allergy Clin Immunol, 2014. **134**(5): p. 1084-1092.e1.
24. Gonzalez-Cervera, J., et al., *Association between atopic manifestations and eosinophilic esophagitis: A systematic review and meta-analysis*. Ann Allergy Asthma Immunol, 2017. **118**(5): p. 582-590.e2.
25. Lucendo, A.J., A. Arias, and J.M. Tenias, *Relation between eosinophilic esophagitis and oral immunotherapy for food allergy: a systematic review with meta-analysis*. Ann Allergy Asthma Immunol, 2014. **113**(6): p. 624-9.
26. Clayton, F., et al., *Eosinophilic esophagitis in adults is associated with IgG4 and not mediated by IgE*. Gastroenterology, 2014. **147**(3): p. 602-9.
27. Dellon, E.S., et al., *Clinical, endoscopic, and histologic findings distinguish eosinophilic esophagitis from gastroesophageal reflux disease*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2009. **7**(12): p. 1305-13; quiz 1261.
28. Katzka, D.A., *Demographic data and symptoms of eosinophilic esophagitis in adults*. Gastrointest Endosc Clin N Am, 2008. **18**(1): p. 25-32; viii.
29. Sperry, S.L., et al., *Esophageal foreign-body impactions: epidemiology, time trends, and the impact of the increasing prevalence of eosinophilic esophagitis*. Gastrointest Endosc, 2011. **74**(5): p. 985-91.
30. Spergel, J.M., et al., *14 years of eosinophilic esophagitis: clinical features and prognosis*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2009. **48**(1): p. 30-6.
31. Mukkada, V.A., et al., *Feeding dysfunction in children with eosinophilic gastrointestinal diseases*. Pediatrics, 2010. **126**(3): p. e672-7.
32. Straumann, A., et al., *Pediatric and adult eosinophilic esophagitis: similarities and differences*. Allergy, 2012. **67**(4): p. 477-90.
33. Miehlik, S., *Clinical features of Eosinophilic esophagitis in children and adults*. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2015. **29**(5): p. 739-748.
34. Ruffner, M.A. and J.M. Spergel, *Eosinophilic Esophagitis in Children*. Curr Allergy Asthma Rep, 2017. **17**(8): p. 54.
35. Croese, J., et al., *Clinical and Endoscopic Features of Eosinophilic Esophagitis in Adults*. Gastrointestinal Endoscopy, 2003. **58**(4): p. 516-522.
36. Remedios, M., et al., *Eosinophilic esophagitis in adults: clinical, endoscopic, histologic findings, and response to treatment with fluticasone propionate*. Gastrointest Endosc, 2006. **63**(1): p. 3-12.
37. Sgouros, S.N., C. Bergele, and A. Mantides, *Eosinophilic esophagitis in adults: a systematic review*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2006. **18**(2): p. 211-7.
38. Prasad, G.A., et al., *Prevalence and predictive factors of eosinophilic esophagitis in patients presenting with dysphagia: a prospective study*. Am J Gastroenterol, 2007. **102**(12): p. 2627-32.
39. Straumann, A., *Clinical evaluation of the adult who has eosinophilic esophagitis*. Immunol Allergy Clin North Am, 2009. **29**(1): p. 11-8, vii.
40. Kerlin, P., et al., *Prevalence of eosinophilic esophagitis in adults with food bolus obstruction of the esophagus*. J Clin Gastroenterol, 2007. **41**(4): p. 356-61.
41. Kahn, J., et al., *Exercise-induced chest pain: an atypical manifestation of eosinophilic esophagitis*. Am J Med, 2015. **128**(2): p. 196-9.
42. Lucendo, A.J., et al., *Systematic review: health-related quality of life in children and adults with eosinophilic oesophagitis-instruments for measurement and determinant factors*. Aliment Pharmacol Ther, 2017. **46**(4): p. 401-409.
43. Safroneeva, E., et al., *Adults with eosinophilic oesophagitis identify symptoms and quality of life as the most important outcomes*. Aliment Pharmacol Ther, 2018. **48**(10): p. 1082-1090.
44. Dellon, E.S., et al., *Development and field testing of a novel patient-reported outcome measure of dysphagia in patients with eosinophilic esophagitis*. Aliment Pharmacol Ther, 2013. **38**(6): p. 634-42.

45. Franciosi, J.P., et al., *PedsQL eosinophilic esophagitis module: feasibility, reliability, and validity*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2013. **57**(1): p. 57-66.
46. Schoepfer, A.M., et al., *Development and validation of a symptom-based activity index for adults with eosinophilic esophagitis*. Gastroenterology, 2014. **147**(6): p. 1255-66.e21.
47. Martin, L.J., et al., *Pediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Scores (PEESS v2.0) identify histologic and molecular correlates of the key clinical features of disease*. J Allergy Clin Immunol, 2015. **135**(6): p. 1519-28.e8.
48. Straumann, A., et al., *Budesonide is effective in adolescent and adult patients with active eosinophilic esophagitis*. Gastroenterology, 2010. **139**(5): p. 1526-37, 1537.e1.
49. Straumann, A., et al., *Eosinophilic esophagitis: red on microscopy, white on endoscopy*. Digestion, 2004. **70**(2): p. 109-16.
50. Kim, H.P., et al., *The prevalence and diagnostic utility of endoscopic features of eosinophilic esophagitis: a meta-analysis*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2012. **10**(9): p. 988-96.e5.
51. Müller, M., et al., *Endoscopic findings in patients with Schatzki rings: evidence for an association with eosinophilic esophagitis*. World J Gastroenterol, 2012. **18**(47): p. 6960-6.
52. Gonsalves, N., et al., *Histopathologic variability and endoscopic correlates in adults with eosinophilic esophagitis*. Gastrointest Endosc, 2006. **64**(3): p. 313-9.
53. Saffari, H., et al., *Patchy eosinophil distributions in an esophagectomy specimen from a patient with eosinophilic esophagitis: Implications for endoscopic biopsy*. J Allergy Clin Immunol, 2012. **130**(3): p. 798-800.
54. Rodriguez-Sanchez, J., et al., *The Endoscopic Reference Score shows modest accuracy to predict either clinical or histological activity in adult patients with eosinophilic oesophagitis*. Aliment Pharmacol Ther, 2017. **45**(2): p. 300-309.
55. Veerappan, G.R., et al., *Prevalence of eosinophilic esophagitis in an adult population undergoing upper endoscopy: a prospective study*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2009. **7**(4): p. 420-6, 426 e1-2.
56. Hirano, I., et al., *Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system*. Gut, 2013. **62**(4): p. 489-95.
57. Wechsler, J.B., et al., *Eosinophilic Esophagitis Reference Score Accurately Identifies Disease Activity and Treatment Effects in Children*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2018. **16**(7): p. 1056-1063.
58. van Rhijn, B.D., et al., *Evaluating the endoscopic reference score for eosinophilic esophagitis: moderate to substantial intra- and interobserver reliability*. Endoscopy, 2014. **46**(12): p. 1049-55.
59. Dellon, E.S., et al., *Accuracy of the Eosinophilic Esophagitis Endoscopic Reference Score in Diagnosis and Determining Response to Treatment*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2016. **14**(1): p. 31-9.
60. Warners, M.J., et al., *Systematic Review: Disease Activity Indices in Eosinophilic Esophagitis*. Am J Gastroenterol, 2017. **112**(11): p. 1658-1669.
61. Dellon, E.S., et al., *A phenotypic analysis shows that eosinophilic esophagitis is a progressive fibrostenotic disease*. Gastrointest Endosc, 2014. **79**(4): p. 577-85.e4.
62. Akhondi, H., *Diagnostic approaches and treatment of eosinophilic esophagitis. A review article*. Ann Med Surg (Lond), 2017. **20**: p. 69-73.
63. Nielsen, J.A., et al., *The optimal number of biopsy fragments to establish a morphologic diagnosis of eosinophilic esophagitis*. Am J Gastroenterol, 2014. **109**(4): p. 515-20.
64. Collins, M.H., *Histopathologic features of eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastrointestinal diseases*. Gastroenterol Clin North Am, 2014. **43**(2): p. 257-68.
65. Collins, M.H., et al., *Newly developed and validated eosinophilic esophagitis histology scoring system and evidence that it outperforms peak eosinophil count for disease diagnosis and monitoring*. Dis Esophagus, 2017. **30**(3): p. 1-8.
66. Dellon, E.S., et al., *Inter- and intraobserver reliability and validation of a new method for determination of eosinophil counts in patients with esophageal eosinophilia*. Dig Dis Sci, 2010. **55**(7): p. 1940-9.
67. Warners, M.J., et al., *Reliability of histologic assessment in patients with eosinophilic oesophagitis*. Aliment Pharmacol Ther, 2018. **47**(7): p. 940-950.

68. Taft, T.H., et al., *The adult eosinophilic oesophagitis quality of life questionnaire: a new measure of health-related quality of life*. Aliment Pharmacol Ther, 2011. **34**(7): p. 790-8.
69. Mukkada, V., et al., *Health-Related Quality of Life and Costs Associated With Eosinophilic Esophagitis: A Systematic Review*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2018. **16**(4): p. 495-503.e8.
70. Lucendo, A.J., et al., *Determinant factors of quality of life in adult patients with eosinophilic esophagitis*. United European Gastroenterol J, 2018. **6**(1): p. 38-45.
71. Safroneeva, E., et al., *Systematic Assessment of Adult Patients' Satisfaction with Various Eosinophilic Esophagitis Therapies*. Int Arch Allergy Immunol, 2020. **181**(3): p. 211-220.
72. Chang, J.W., et al., *402 Shared Decision Making in Eosinophilic Esophagitis Is Associated With Treatment Satisfaction but Is Inadequately Practiced*. Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG, 2019. **114**: p. S236.
73. Straumann, A., et al., *Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a follow-up of 30 adult patients for up to 11.5 years*. Gastroenterology, 2003. **125**(6): p. 1660-9.
74. Schoepfer, A.M., et al., *Delay in diagnosis of eosinophilic esophagitis increases risk for stricture formation in a time-dependent manner*. Gastroenterology, 2013. **145**(6): p. 1230-6 e1-2.
75. Lipka, S., A. Kumar, and J.E. Richter, *Impact of Diagnostic Delay and Other Risk Factors on Eosinophilic Esophagitis Phenotype and Esophageal Diameter*. J Clin Gastroenterol, 2016. **50**(2): p. 134-40.
76. Warners, M.J., et al., *The natural course of eosinophilic esophagitis and long-term consequences of undiagnosed disease in a large cohort*. Am J Gastroenterol, 2018. **113**(6): p. 836-844.
77. Miehlke, S., et al., *[Eosinophilic Esophagitis Update: New Guidelines of the European Study Group EUREOS]*. Laryngorhinootologie, 2019. **98**(11): p. 764-775.
78. Liacouras, C.A., et al., *Primary eosinophilic esophagitis in children: successful treatment with oral corticosteroids*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1998. **26**(4): p. 380-5.
79. Teitelbaum, J.E., et al., *Eosinophilic esophagitis in children: immunopathological analysis and response to fluticasone propionate*. Gastroenterology, 2002. **122**(5): p. 1216-25.
80. Schaefer, E.T., et al., *Comparison of oral prednisone and topical fluticasone in the treatment of eosinophilic esophagitis: a randomized trial in children*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2008. **6**(2): p. 165-73.
81. Dohil, R., et al., *Oral viscous budesonide is effective in children with eosinophilic esophagitis in a randomized, placebo-controlled trial*. Gastroenterology, 2010. **139**(2): p. 418-29.
82. Dellon, E.S., et al., *Viscous topical is more effective than nebulized steroid therapy for patients with eosinophilic esophagitis*. Gastroenterology, 2012. **143**(2): p. 321-4.e1.
83. Miehlke, S., et al., *A randomised, double-blind trial comparing budesonide formulations and dosages for short-term treatment of eosinophilic oesophagitis*. Gut, 2016. **65**(3): p. 390-9.
84. Dellon, E.S., et al., *Budesonide Oral Suspension Improves Symptomatic, Endoscopic, and Histologic Parameters Compared With Placebo in Patients With Eosinophilic Esophagitis*. Gastroenterology, 2017. **152**(4): p. 776-786.e5.
85. Collins, M.H., et al., *Budesonide Oral Suspension Significantly Improves Eosinophilic Esophagitis Histology Scoring System Results: Analyses From a 12-Week, Phase 2, Randomized, Placebo-controlled Trial*. Am J Surg Pathol, 2019. **43**(11): p. 1501-1509.
86. Dellon, E.S., et al., *Efficacy of Budesonide vs Fluticasone for Initial Treatment of Eosinophilic Esophagitis in a Randomized Controlled Trial*. Gastroenterology, 2019. **157**(1): p. 65-73.e5.
87. Lucendo, A.J., et al., *Efficacy of Budesonide Orodispersible Tablets as Induction Therapy for Eosinophilic Esophagitis in a Randomized Placebo-Controlled Trial*. Gastroenterology, 2019. **157**(1): p. 74-86.e15.
88. Straumann, A., et al., *Long-term budesonide maintenance treatment is partially effective for patients with eosinophilic esophagitis*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2011. **9**(5): p. 400-9.e1.
89. Andrae, D.A., et al., *Swallowed Fluticasone Propionate Is an Effective Long-Term Maintenance Therapy for Children With Eosinophilic Esophagitis*. Am J Gastroenterol, 2016. **111**(8): p. 1187-97.

90. Greuter, T., et al., *Long-Term Treatment of Eosinophilic Esophagitis With Swallowed Topical Corticosteroids: Development and Evaluation of a Therapeutic Concept*. Am J Gastroenterol, 2017. **112**(10): p. 1527-1535.
91. Greuter, T., et al., *Maintenance Treatment Of Eosinophilic Esophagitis With Swallowed Topical Steroids Alters Disease Course Over A 5-Year Follow-up Period In Adult Patients*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2019. **17**(3): p. 419-428 e6.
92. Oliva, S., et al., *A 12-Week Maintenance Therapy with a New Prepared Viscous Budesonide in Pediatric Eosinophilic Esophagitis*. Dig Dis Sci, 2019. **64**(6): p. 1571-1578.
93. Dranove, J.E., et al., *Predictors of response to proton pump inhibitor therapy among children with significant esophageal eosinophilia*. J Pediatr, 2009. **154**(1): p. 96-100.
94. Sayej, W.N., et al., *Treatment with high-dose proton pump inhibitors helps distinguish eosinophilic esophagitis from noneosinophilic esophagitis*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2009. **49**(4): p. 393-9.
95. Schroeder, S., et al., *Effect of proton pump inhibitor on esophageal eosinophilia*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2013. **56**(2): p. 166-72.
96. Molina-Infante, J., et al., *Long-Term Loss of Response in Proton Pump Inhibitor-Responsive Esophageal Eosinophilia Is Uncommon and Influenced by CYP2C19 Genotype and Rhinoconjunctivitis*. Am J Gastroenterol, 2015. **110**(11): p. 1567-75.
97. Lucendo, A.J., Á. Arias, and J. Molina-Infante, *Efficacy of Proton Pump Inhibitor Drugs for Inducing Clinical and Histologic Remission in Patients With Symptomatic Esophageal Eosinophilia: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2016. **14**(1): p. 13-22.e1.
98. Markowitz, J.E., et al., *Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents*. Am J Gastroenterol, 2003. **98**(4): p. 777-82.
99. Peterson, K.A., et al., *Elemental diet induces histologic response in adult eosinophilic esophagitis*. Am J Gastroenterol, 2013. **108**(5): p. 759-66.
100. Henderson, C.J., et al., *Comparative dietary therapy effectiveness in remission of pediatric eosinophilic esophagitis*. J Allergy Clin Immunol, 2012. **129**(6): p. 1570-8.
101. Arias, A., et al., *Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis*. Gastroenterology, 2014. **146**(7): p. 1639-48.
102. Kagalwalla, A.F., et al., *Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2006. **4**(9): p. 1097-102.
103. Rodríguez-Sánchez, J., et al., *Efficacy of IgE-targeted vs empiric six-food elimination diets for adult eosinophilic oesophagitis*. Allergy, 2014. **69**(7): p. 936-942.
104. Lucendo, A.J., et al., *Empiric 6-food elimination diet induced and maintained prolonged remission in patients with adult eosinophilic esophagitis: a prospective study on the food cause of the disease*. J Allergy Clin Immunol, 2013. **131**(3): p. 797-804.
105. Wolf, W.A., et al., *Dietary elimination therapy is an effective option for adults with eosinophilic esophagitis*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2014. **12**(8): p. 1272-9.
106. Molina-Infante, J., et al., *Four-food group elimination diet for adult eosinophilic esophagitis: A prospective multicenter study*. J Allergy Clin Immunol, 2014. **134**(5): p. 1093-9.e1.
107. Kagalwalla, A.F., et al., *Efficacy of a 4-Food Elimination Diet for Children With Eosinophilic Esophagitis*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2017. **15**(11): p. 1698-1707.e7.
108. Menard-Katcher, C., G.T. Furuta, and R.E. Kramer, *Dilation of Pediatric Eosinophilic Esophagitis: Adverse Events and Short-term Outcomes*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2017. **64**(5): p. 701-706.
109. Moawad, F.J., 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**(2): p. 96-105.
110. Best, W.R., et al., *Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study*. Gastroenterology, 1976. **70**(3): p. 439-44.
111. Muir, A.B., J. Merves, and C.A. Liacouras, *Role of Endoscopy in Diagnosis and Management of Pediatric Eosinophilic Esophagitis*. Gastrointest Endosc Clin N Am, 2016. **26**(1): p. 187-200.

112. Bolton, S.M., A.F. Kagalwalla, and J.B. Wechsler, *Eosinophilic Esophagitis in Children: Endoscopic Findings at Diagnosis and Post-intervention*. *Curr Gastroenterol Rep*, 2018. **20**(1): p. 4.
113. Schoepfer, A.M., et al., *Variation in Endoscopic Activity Assessment and Endoscopy Score Validation in Adults With Eosinophilic Esophagitis*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019. **17**(8): p. 1477-1488.e10.
114. Hirano, I., et al., *RPC4046, a Monoclonal Antibody Against IL13, Reduces Histologic and Endoscopic Activity in Patients With Eosinophilic Esophagitis*. *Gastroenterology*, 2019. **156**(3): p. 592-603.e10.
115. Straumann, A., et al., *Budesonide Orodispersible Tablets Maintain Remission in a Randomized, Placebo-Controlled Trial of Patients With Eosinophilic Esophagitis*. *Gastroenterology*, 2020.
116. Dellon, E.S., et al., *Safety and Efficacy of Budesonide Oral Suspension Maintenance Therapy in Patients With Eosinophilic Esophagitis*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019. **17**(4): p. 666-673.e8.
117. van Rhijn, B.D., et al., *The Endoscopic Reference Score shows modest accuracy to predict histologic remission in adult patients with eosinophilic esophagitis*. *Neurogastroenterol Motil*, 2016. **28**(11): p. 1714-1722.
118. Hiremath, G., et al., *Correlation of endoscopic signs and mucosal alterations in children with eosinophilic esophagitis*. *Gastrointest Endosc*, 2020. **91**(4): p. 785-794.e1.
119. Lucendo, A.J., et al., *Subepithelial collagen deposition, profibrogenic cytokine gene expression, and changes after prolonged fluticasone propionate treatment in adult eosinophilic esophagitis: a prospective study*. *J Allergy Clin Immunol*, 2011. **128**(5): p. 1037-46.
120. Abu-Sultaneh, S.M., et al., *Fluticasone and food allergen elimination reverse sub-epithelial fibrosis in children with eosinophilic esophagitis*. *Dig Dis Sci*, 2011. **56**(1): p. 97-102.
121. Hirano, I., et al., *Efficacy of Dupilumab in a Phase 2 Randomized Trial of Adults With Active Eosinophilic Esophagitis*. *Gastroenterology*, 2020. **158**(1): p. 111-122.e10.
122. Reed, C.C., et al., *Optimal Histologic Cutpoints for Treatment Response in Patients With Eosinophilic Esophagitis: Analysis of Data From a Prospective Cohort Study*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2018. **16**(2): p. 226-233 e2.
123. Konikoff, M.R., et al., *A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fluticasone propionate for pediatric eosinophilic esophagitis*. *Gastroenterology*, 2006. **131**(5): p. 1381-91.
124. Eke, R., et al., *Systematic review of histological remission criteria in eosinophilic esophagitis*. *JGH Open*, 2018. **2**(4): p. 158-165.
125. Collins, M.H., et al., *Sal1151 - Baseline Characteristics and Correlation Between Dysphagia and Disease Activity in Patients with Eosinophilic Esophagitis in a Randomized, Placebo-Controlled, Phase 2 Dupilumab Trial*. *Gastroenterology*, 2018. **154**(6): p. S-259.
126. Safroneeva, E., et al., *Symptoms Have Modest Accuracy in Detecting Endoscopic and Histologic Remission in Adults With Eosinophilic Esophagitis*. *Gastroenterology*, 2016. **150**(3): p. 581-590.e4.
127. Larsson, H., et al., *Grade of eosinophilia versus symptoms in patients with dysphagia and esophageal eosinophilia*. *Dis Esophagus*, 2016. **29**(8): p. 971-976.
128. Hirano, I., et al., *Sal1112 - Endoscopic Features are Significantly Associated with Histologic Measures of Disease Activity in Patients with Active Eosinophilic Esophagitis: A Post HOC Analysis of a Randomized, Placebo-Controlled, Phase 2 Dupilumab Trial*. *Gastroenterology*, 2018. **154**(6): p. S-243-S-244.
129. Ma, C., et al., *Heterogeneity in Clinical, Endoscopic, and Histologic Outcome Measures and Placebo Response Rates in Clinical Trials of Eosinophilic Esophagitis: A Systematic Review*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2018. **16**(11): p. 1714-1729.e3.
130. Dellon, E.S., et al., *Rapid Recurrence of Eosinophilic Esophagitis Activity After Successful Treatment in the Observation Phase of a Randomized, Double-Blind, Double-Dummy Trial*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020. **18**(7): p. 1483-1492.e2.
131. Marietta, E.V., et al., *Presence of intraepithelial food antigen in patients with active eosinophilic oesophagitis*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017. **45**(3): p. 427-433.

132. Lowry, M.A., et al., *Mucosal Impedance Measurements Differentiate Pediatric Patients With Active Versus Inactive Eosinophilic Esophagitis*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2018. **67**(2): p. 198-203.
133. Ackerman, S.J., et al., *One-Hour Esophageal String Test: A Nonendoscopic Minimally Invasive Test That Accurately Detects Disease Activity in Eosinophilic Esophagitis*. Am J Gastroenterol, 2019. **114**(10): p. 1614-1625.
134. Hirano, I., et al., *Randomised clinical trial: the safety and tolerability of fluticasone propionate orally disintegrating tablets versus placebo for eosinophilic oesophagitis*. Aliment Pharmacol Ther, 2020. **51**(8): p. 750-759.
135. Dellon, E.S. and S.K. Gupta, *A Conceptual Approach to Understanding Treatment Response in Eosinophilic Esophagitis*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2019. **17**(11): p. 2149-2160.
136. Lorenz, N.J., et al., *Eosinophilic esophagitis: Comparison of clinical, endoscopic and histological scoring systems*. Z Gastroenterol, 2022. **60**(12): p. 1779-1786.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich herzlichst bei Frau PD Dr. med. U. v. Arnim für Ihre Betreuung, Ihre fachliche Kompetenz, Ihre ständige Diskussionsbereitschaft und Ihre Geduld bedanken. Vielen Dank für die Unterstützung während der COVID-19 Pandemie bei der virtuellen Präsentation auf den Kongressen **28th United European Gastroenterology Week 2020** und der **3. Gemeinsamen Jahrestagung der Mitteldeutschen Gesellschaft für Gastroenterologie und der Mitteldeutschen Chirurgenvereinigung 2021**. Mein Dank gilt auch dem Team der gastroenterologischen Ambulanz sowie dem Team der internen Studienabteilung, die mich mit offenen Armen empfangen und immer einen Platz an Ihren Tischen hatten.

Ich bedanke mich herzlichst bei Herrn Dr. med. P. Czapiewski, der mit mir völlig selbstlos eine Vielzahl an Biopsien am Wochenende ausgewertet hatte und immer für eine gute Atmosphäre bemüht war.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. A. Link und seiner Mitarbeiterin Frau C. Thon bedanken, die mir immer gute Ansprechpartner für statistische Hürden waren.

Bedanken möchte ich mich auch bei der Kommission zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses, die meine Arbeit durch ein Promotionsstipendium finanziell, aber auch ideell, unterstützt hatte.

Für die kritische Durchsicht der Arbeit und den regen Informationsaustausch danke ich Herrn Dr. S. Pastel und D. Arndt.

Mein Dank gilt auch an Herrn N. Barth, der mir die Möglichkeit gab, während meiner Promotionszeit bei ihm zu residieren. Vielen Dank für den großzügigen Arbeitsraum und die Ablenkung nach getaner Arbeit.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern und Großeltern, die mich emotional und finanziell durch die Zeit unterstützt hatten und mich fortwährend mit Zusprüchen motivieren konnten.

An dieser Stelle möchte ich meiner Schwester, Lea-Theresa Lorenz, für die abenteuerliche Zeit abseits des Schreibtisches danken.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei allen Freunden und Bekannten bedanken, die mich täglich an meinem Promotionsvorhaben erinnert hatten, angeregt Interesse zeigten und mir den Rücken stärkten.

Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Eosinophile Ösophagitis – eine monozentrische retrospektive Untersuchung unter besonderer Berücksichtigung etablierter Scoringsysteme“

in der Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie unter der Betreuung von

PD Dr. med. habil Ulrike von Arnim

sowie in dem Institut der Pathologie unter der Betreuung von

PD Dr. med. habil Piotr Czapiewski

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht.

Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 01.02.2023

Nikolas Johannes Lorenz

Darstellung des Bildungsweges

BERUFSERFAHRUNG

Seit 01/2021	Assistenzarzt für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie Klinikum Konstanz
--------------	--

AUSBILDUNG

05/2019 - 02/2021	Promotionsstudium , Medizinische Fakultät Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
10/2012 - 05/2019	Studium der Humanmedizin Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg,
10/2018 - 04/2019	Promotionssemester Praktisches Jahr
07/2018 - 10/2018	Herz- und Gefäßchirurgie Inselspital Bern
03/2018 - 07/2018	Innere Medizin Uniklinik Köln
11/2017 - 03/2018	Urologie Klinikum Magdeburg
02/2012 - 05/2012	Robert Bosch Communication Center Manila (Philippinen) Ressourcenanalyse China
08/2003 - 07/2011	Allgemeine Hochschulzugangsberechtigung (Abitur) Norbertusgymnasium Magdeburg, Abschluss: Abitur 1,4
08/1999 - 07/2003	Grundschule Grundschule Rottmersleben

NEBENBESCHÄFTIGUNGEN

03/2021 - 12/2022	Honorararzt
12/2015 - 10/2017	Studentische Beschäftigung Kardiologie (Telemetrie) in dem Universitätsklinikum Magdeburg
05/2015 - 12/2015	Studentische Beschäftigung Victoria Apotheke Magdeburg
10/2010 - heute	Selbstständig: Tänzer, Model, Promotion

Anlagen

Anlage 1: Bewertung einer Stufenbiopsie nach Collins [65]

Histological feature	Grade/Severity	Stage/Extent
<p>A. Eosinophilic inflammation (EI): Intraepithelial eosinophils are not normally found in esophageal biopsies; therefore any intraepithelial eosinophils were considered abnormal. Grade score for eosinophilic inflammation was based on the quantity of eosinophils in the most inflamed HPF.</p>	<p>0 = intraepithelial eosinophils not present 1 = PEC <15/HPF 2 = PEC 15-59/HPF 3 = PEC >60/HPF PEC – peak eosinophil count</p>	<p>0 = intraepithelial eosinophils 0-14/HPF, 1 = PEC \geq15/HPF in <33% of HPFs 2 = PEC \geq15/HPF in 33-66% of HPFs 3 = PEC \geq15/HPF in >66% of HPFs</p>
<p>B. Epithelial basal zone (BZH): The basal zone of esophageal squamous epithelium is composed of closely packed small cells and normally occupies \leq 15% of the total epithelial thickness. The upper limit of the basal zone was defined as the level at which basal epithelial cell nuclei were separated by a distance equal to or greater than the diameter of a basal cell nucleus</p>	<p>0 = BZH not present 1 = basal zone occupies >15% but <33% of total epithelial thickness 2 = basal zone occupies 33-66% of total epithelial thickness 3 = basal zone occupies >66% of total epithelial thickness</p>	<p>0 = BZH not present 1 = BZH (any grade >0) in <33% of epithelium 2 = BZH (any grade >0) in 33-66% of epithelium 3 = BZH (any grade >0) in >66% of epithelium</p>
<p>C. Eosinophil abscess (EA): intraepithelial eosinophil group or aggregate in which eosinophils form solid masses and the epithelial architecture is disrupted so that adjacent eosinophils are not separated by intervening epithelial tissue</p>	<p>0 = groups or aggregates of eosinophils not present 1 = group of 4-9 eosinophils 2 = group of 10-20 eosinophils 3 = group of >20 eosinophils</p>	<p>0 = groups or aggregates of eosinophils not present 1 = EA (any grade >0) in <33% of epithelium 2 = EA (any grade >0) in 33-66% of epithelium 3 = EA (any grade >0) in >66% of epithelium</p>
<p>D. Eosinophil surface layering (SL): linear alignment of at least 3 eosinophils in the upper third of the epithelium parallel to the lumen. Grade score for SL was based on the number of eosinophils forming the layer</p>	<p>0 = absent SL (fewer than 3 aligned eosinophils) 1 = SL of 3-4 eosinophils 2 = SL of 5-10 eosinophils 3 = SL of >10 eosinophils</p>	<p>0 = absent SL 1 = SL (any grade >0) in <33% of epithelium 2 = SL (any grade >0) in 33-66% of epithelium 3 = SL (any grade >0) in >66% of epithelium</p>

<p>E. Dilated intercellular spaces (DIS): circumferential paracellular spaces in esophageal squamous epithelium that exhibit intercellular bridges</p>	<p>0 = DIS not seen at any magnification 1 = intercellular bridges in DIS visible at 400X magnification only 2 = intercellular bridges in DIS visible at 200X magnification 3 = intercellular bridges in DIS visible at 100X magnification or lower</p>	<p>0 = DIS not seen at any magnification 1 = DIS (any grade >0) in <33% of epithelium 2 = DIS (any grade >0) in 33-66% of epithelium 3 = DIS (any grade >0) in >66% of epithelium</p>
<p>F. Surface epithelial alteration (SEA): altered tinctorial properties of surface epithelium that manifest as increased (darker red) staining of surface epithelial cells, with or without associated eosinophil infiltrate</p>	<p>0 = SEA not present 1 = SEA without eosinophils 2 = SEA with any eosinophils 3 = shed altered surface epithelium admixed with numerous eosinophils consistent with exudate</p>	<p>0 = SEA not present 1 = SEA (any grade >0) in <33% of epithelium 2 = SEA (any grade >0) in 33-66% of epithelium 3 = SEA (any grade >0) in >66% of epithelium</p>
<p>G. Dyskeratotic epithelial cells (DEC): individual cells with deeply eosinophilic cytoplasm and round small hyperchromatic nuclei</p>	<p>0 = DEC not present 1 = 1 DEC/HPF 2 = 2-5 DEC/HPF 3 = >5 DEC/HPF</p>	<p>0 = DEC not present 1 = DEC (any grade >0) in <33% of epithelium 2 = DEC (any grade >0) in 33-66% of epithelium 3 = DEC (any grade >0) in >66% of epithelium</p>
<p>H. Lamina propria fibrosis (LPF): thickened connective tissue fibers in the lamina propria. Lamina propria fibers that were arranged singly and had a diameter smaller than a basal layer nucleus were considered normal, fibers that were cohesive without increased diameter were considered abnormal, as were fibers with a diameter equal to or greater than a basal layer cell nucleus</p>	<p>0 = LPF not present 1 = fibers are cohesive and interfiber spaces cannot be demarcated 2 = fiber diameter equals the diameter of a basal cell nucleus 3 = fiber diameter exceeds the diameter of a basal cell nucleus</p>	<p>0 = LPF not present 1 = LPF (any grade >0) in <33% of lamina propria 2 = LPF (any grade >0) in 33-66% of lamina propria 3 = LPF (any grade >0) in >66% of lamina propria</p>

Anlage 2: Ethikvotum

**UNIVERSITÄTSKLINIKUM
MAGDEBURG A.Ö.R.**



OTTO VON GUERICKE
UNIVERSITÄT
MAGDEBURG



Ethik-Kommission, Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Leipziger Str. 44 Haus 28, 39120 Magdeburg

Frau PD Dr. med. U. v. Arnim, Herrn J. Lorenz
Universitätsklinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie
Universitätsklinikum A. ö. R.
Leipziger Str. 44
39120 Magdeburg

Fax / Aktenzeichen / eMail

Datum: 27.08.2018

**Ethik-Kommission
der Otto-von-Guericke-Universität
an der Medizinischen Fakultät
und am Universitätsklinikum
Magdeburg A.ö.R.**

Univ.-Prof. Dr. med. Christof Huth
Vorsitzender

Dr. med. Norbert Beck
Geschäftsführer

Telefon: +49 391 67-14314
Telefax: +49 391 67-14354
elektr.Fax: +49 391 67-290185
eMail: ethikkommission@ovgu.de

Az.: R18-18

Sehr geehrte Frau PD v. Arnim,
sehr geehrter Herr Lorenz,

bei Ihrer Anfrage vom 16.08.2018 zur einzureichenden Dissertation:

Eosinophile Ösophagitis – eine monozentrische retrospektive Untersuchung unter besonderer Berücksichtigung etablierter Scoringssysteme

handelt es sich Ihren Angaben nach eine retrospektive Auswertung regulär im Arzt-Patienten-Verhältnis erhobener Patientendaten. Diagnostische und Behandlungsmaßnahmen außerhalb zugelassener Indikationen erfolgten anscheinend nicht. Zuständigkeiten des AMG und MPG incl. der betreffenden Gesetze und Durchführungsbestimmungen sind nicht zwingend abzuleiten.

Bleibt demnach die Berufsordnung für Ärzte. Gemäß § 15 (1) Berufsordnung der Landesärztekammer Sachsen-Anhalt wird wie folgt formuliert:

„Ärzte, die sich an einem Forschungsvorhaben beteiligen, bei dem ... Daten verwendet werden, die sich einem bestimmten Menschen zuordnen lassen, müssen sicherstellen, dass vor der Durchführung des Forschungsvorhabens eine Beratung erfolgt, die auf die mit ihm verbundenen berufsethischen und berufsrechtlichen Fragen zielt und die von einer ... unabhängigen und interdisziplinär besetzten Ethik-Kommission durchgeführt wird. ...“

Datenauswertungen sind durch die Gesetzgebungen zum Datenschutz (Landesdatenschutzgesetz Sachsen-Anhalt, Bundesdatenschutzgesetz, ab 25.05.2018 EU-Datenschutzgrundverordnung (DSGVO)) und über die gesetzliche Normierung der Schweigepflicht mit einem solch geringen Risiko für die Patienten anzusehen, dass sich eine grundsätzliche Beratungspflicht für Ärzte bei alleinigen Datenauswertungen regulär erhobener Daten unter Beachtung ethischer Grundprinzipien (Ausklärung, Einwilligung, Datenschutz, Fremdnützigkeit, Freiwilligkeit, ...) u. E. nicht unbedingt ableiten lässt.

Grundsätzlich sollte für eine Zusammenfassung und Auswertung von rechtmäßig erhobenen Daten DSGVO Art. 6 Nr. 1 c angenommen werden können (Die Verarbeitung ist nur rechtmäßig, wenn mindestens eine der nachstehenden Bedingungen erfüllt ist ... die Verarbeitung ist für die Wahrnehmung einer Aufgabe erforderlich, die im öffentlichen Interesse liegt...), insbesondere da HMG LSA § 1 (2) Forschung als Dienstaufgabe der Hochschuleinrichtung bestimmt und der Zweck der Datenauswertung ein wissenschaftlich definiertes Ziel darstellt.

Aus diesen Aspekten heraus sind bei Datenauswertungen, die rechtmäßig erhoben wurden und pseudo- oder anonymisiert ausgewertet werden, lediglich die Maßgaben des Datenschutzes zu beachten.

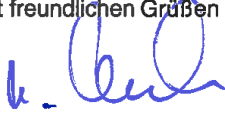
Bei der retrospektiven wissenschaftlichen Auswertung von Behandlungsdaten handelt es sich um die Sekundärnutzung klinischer Daten. Damit liegt eine Zweckänderung vor, für die grundsätzlich eine datenschutzrechtliche Erlaubnis erforderlich ist. Bei der wissenschaftlichen Nutzung durch die behandelnde Fachabteilung liegt allerdings kein Bruch der ärztlichen Schweigepflicht vor, da kein

Dritter Kenntnis von den Daten erhält. Weiterhin ist nach den datenschutzrechtlichen Regelungen des Landes Sachsen-Anhalt momentan die fachabteilungsinterne Eigenforschung privilegiert. Dies bedeutet, dass eine Nutzung der Behandlungsdaten für wissenschaftliche Zwecke innerhalb der behandelnden Klinik auch ohne Einwilligungserklärung gestattet ist.

Eine weitere Beratung der Prüfer durch unsere Ethikkommission vor Durchführung dieses konkreten Forschungsvorhabens – anonymisierte Datenauswertung unter Beachtung ethischer Grundsätze in der Datenerstellung – würde aus unserer Sicht und unter Beachtung der o. g. Aspekte für nicht erforderlich anzusehen sein.

Ihre Anfrage und das vorliegende Schreiben werden unter dem Aktenzeichen R18-18 bei uns archiviert.

Mit freundlichen Grüßen



Dr. med. Norbert Beck
Geschäftsführer der Ethikkommission

Anlage 3: Promotionsstipendium

		MEDIZINISCHE FAKULTÄT	
Kommission zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses Vorsitzende: Prof. Dr. Ana Claudia Zenclussen			
<small>Medizinische Fakultät, Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg</small>			
Herrn Nikolas Johannes Lorenz Wilhelm-Külz-Str. 9a 39108 Magdeburg	CC: PD Dr. med. Ulrike von Arnim Universitätsklinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie	Kontakt über: Referat für Forschung Jörg-Henrik Gerlach Otto-von-Guericke-Universität Medizinische Fakultät Leipziger Str. 44 39120 Magdeburg Telefon: +49 391 67-14490 Telefax: +49 391 67-15075 joerg-henrik.gerlach@med.ovgu.de	
Ihre Zeichen, Ihre Nachricht vom:	Unsere Zeichen:	Durchwahl:	Datum:
	ze-ge	17460	27.09.2018
Bewilligung Promotionsstipendium			
Sehr geehrter Herr Lorenz,			
Ihrem Stipendienantrag für Ihre Doktorarbeit mit dem Thema:			
<i>Eosinophile Ösophagitis eine monozentrische retrospektive Untersuchung unter besonderer Berücksichtigung etablierter Scoringssysteme</i>			
wird im Rahmen des Promotionsprogramms der Medizinischen Fakultät über LOM stattgegeben. Sie erhalten ein Stipendium für die Laufzeit vom 01.10.2018 - 31.03.2019. Entsprechend Ihrer Angaben über Ihr weiteres jährliches Einkommen beträgt die Höhe des monatlichen Stipendiums 650 €.			
Zur Übergabe Ihres Stipendienvertrages vereinbaren Sie bitte einen Termin mit Herrn Gerlach, Tel.: 14490.			
Eigene Reisekosten sind im Rahmen des Promotionsprogramms grundsätzlich nicht förderfähig. Falls erforderlich, stellen Sie hierzu bitte einen separaten Antrag bei der Kommission zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses (z. Hd. Frau Antje Bittner, Referat für Forschung). Mittel für Publikationen sind über die entsprechende Kostenstelle der betreuenden Einrichtung bereit zu stellen.			
Mit freundlichen Grüßen			
			
Prof. Dr. Ana Claudia Zenclussen Vorsitzende der Kommission zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses			
Anlagen:	Bedingungen und Auflagen für Stipendien Erfolgskontrollbericht zum Promotionsstipendium		
<small>SR_Prom_Bewill_Med_2017_04_18.docx</small>			