

Бойкова Д.В.,

студент

5 курс, Лечебный факультет

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Россия, г. Москва

Габибуллаев Р.М.,

студент

5 курс, Лечебный факультет

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Россия, г. Москва

Идрисова М.А.,

студент

5 курс, Лечебный факультет

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Россия, г. Москва

Рустамова У.Г.,

студент

5 курс, Лечебный факультет

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Россия, г. Москва

ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ ЭЗОФАГИТ

Аннотация: Эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) - это атопическое заболевание, характеризующееся эозинофильной инфильтрацией слизистой оболочки пищевода и различными симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта. В настоящее время существует ряд эффективных методов лечения ЭоЭ, и изучаются новые терапевтические средства. В этом

кратком обзоре представлена актуальная информация об основных клинических признаках, принципах диагностики и наиболее широко используемых методах лечения ЭоЭ с точки зрения врача первичного звена.

Ключевые слова: эозинофильный эзофагит, ингибитор протонной помпы, дупилумаб, дисфагия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

Annotation: *Eosinophilic esophagitis (EoE) is an atopic disease in which eosinophils infiltrate the esophageal mucosa and may result in a variety of gastrointestinal symptoms. A number of useful treatments against EoE are currently available with new therapeutics on the horizon. This brief review presents relevant information about the the cardinal clinical features, approaches to diagnosis, and some commonly used management practices for EoE from a primary clinician's perspective.*

Key words: *eosinophilic esophagitis, proton pump inhibitor, dupilumab, dysphagia, gastroesophageal reflux disease.*

Вступление

Эозинофильный эзофагит был впервые описан Ландресом и его коллегами в конце 1970-х годов как воспалительное клеточно-опосредованное заболевание, вызванное Т-хелперами 2-го типа (Th2) и являющееся ведущей причиной дисфагии при употреблении твёрдой пищи, в основном у детей, но также и у взрослых [1,2]. Данное состояние как отдельное заболевание у взрослых было рассмотрено относительно недавно, но в настоящее время широко признано одной из основных причин заболеваемости верхних отделов желудочно-кишечного тракта во всём мире [3,4].

Эозинофильный эзофагит характеризуется изолированной эозинофилией пищевода (количество эозинофилов >15 в поле зрения микроскопа высокого разрешения) у пациентов с иммунной или антиген-опосредованной дисфагией, отвечающих или не отвечающих на медикаментозную терапию с использованием кислотоподавляющих

препаратов (а именно, ингибиторов протонной помпы; ИПП) [5-7]. Данное заболевание всё чаще рассматривают как причину разнообразных пищеводных симптомов, таких как дисфагия, одинофагия и изжога. Однако, в связи с тем, что ЭоЭ стали широко диагностировать относительно недавно, осведомлённость о нём среди врачей первичного звена может быть весьма ограниченной. В частности, важно дифференцировать ЭоЭ и гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ), которые могут иметь схожие клинические проявления.

Эозинофильный эзофагит представляет собой патологическое состояние, включающее спектр эндоскопических признаков и гистологических изменений, а также группу довольно неспецифичных симптомов, что вызывает значительные трудности в его диагностике [5]. Исследования в области этиологии ЭоЭ последних двух десятилетий позволили выявить лежащие в его основе молекулярные, генетические и экологические предрасполагающие факторы, что имело большое значение для успешного лечения этого заболевания. В этой статье представлен обзор основных клинических признаков, принципов диагностики и некоторых наиболее широко используемых методов лечения ЭоЭ с точки зрения врача первичного звена.

Патофизиология

Пищевод - это иммунологически активный орган, который в обычных условиях не содержит эозинофилов, но быстро привлекает эти клетки в ответ на воздействие желудочной кислоты, инфекционные стимулы, пищевые и аэроаллергены [2]. У пациентов с ЭоЭ наблюдается хроническая эозинофилия пищевода, которая вызывает неприятные или мучительные симптомы и в конечном итоге может привести к развитию таких отдалённых осложнений, как субэпителиальный фиброз и стеноз пищевода[4].

Эпидемиология

Сведения о распространённости и заболеваемости ЭоЭ в России немногочисленны. По данным American Gastroenterological Association (AGA), ЭоЭ поражает примерно 1 человека из 2000 [8]. На основе популяционных исследований, было установлено, что ежегодная заболеваемость ЭоЭ составляет от 2,1 на 100 000 в Нидерландах до 12,8 на 100 000 в Огайо, Соединённые Штаты Америки (США) [4].

Клинические проявления

Длительная дисфагия, изжога, тошнота/рвота, боль в груди, ощущение инородного тела и эпизоды вклинения пищи в пищевод являются типичными симптомами ЭоЭ у взрослых [2,9]. В редких случаях вклинение пищевого комка может привести к разрыву пищевода [10]. У детей наиболее распространёнными симптомами ЭоЭ являются: боль в животе, тошнота, рвота и задержка физического развития [2,11]. В анамнезе таких пациентов присутствуют заболевания атопической природы: бронхиальная астма, аллергический ринит, экзема [2].

Среди взрослых и детей чаще болеют лица мужского пола, примерно 70%. Установлено, что ЭоЭ тесно связан с аллергическими заболеваниями, кожные пробы положительны в 70% случаев [12].

Эндоскопические признаки

Для ЭоЭ характерны следующие классические признаки: концентрические сужения слизистой оболочки пищевода, обусловленные фиброзом, борозды, уменьшение диаметра пищевода с проксимальным стенозом или без него. Однако данных эндоскопического исследования недостаточно для постановки диагноза, необходимо подтверждение с помощью биопсии [2].

Фиброз и стриктуры пищевода

Хроническая эозинофильная инфильтрация слизистой пищевода может в конечном итоге привести к фиброзу и формированию стриктур [13]. Последствиями этих структурных изменений являются дисмоторика и ригидность обычно податливого пищевода, что приводит к вклинению пищевого комка. Степень ремоделирования тканей поражённого пищевода может быть охарактеризована с помощью валидированной эндоскопической шкалы EoE Endoscopic Reference Score (EREFS) [14]. EREFS используется для оценки тяжести 5 эндоскопических критериев ЭоЭ, таких как отёк, концентрические сужения, экссудат, борозды и стриктуры. Данная шкала применима при работе, как с взрослыми пациентами, так и с детьми, и может быть использована для оценки эффективности проводимой терапии [14,15].

Гистопатологические изменения

Диагноз ЭоЭ устанавливается на основании эозинофильной инфильтрации многослойного плоского эпителия пищевода [2]. Более 15 эозинофилов в поле зрения микроскопа при большом увеличении свидетельствует о наличии заболевания [5-7]. Эти изменения в основном наблюдаются в проксимальном отделе пищевода, хотя могут затрагивать и дистальный отдел [2]. Образцы биопсии с повышенной эозинофильной инфильтрацией в верхних отделах пищевода, более специфичны для ЭоЭ; напротив, схожее заболевание ГЭРБ сопровождается эозинофильной инфильтрацией дистального отдела, хотя и с меньшей плотностью (<10 эозинофилов в поле зрения). В биоптатах также обнаруживают большое количество дендритных клеток, дегранулирующих тучных клеток и CD8+ Т-клеток [16]. Многие пациенты с ЭоЭ имеют утолщённую слизистую оболочку пищевода с гиперплазией базального слоя эпителия [16]. Целостность эпителия нарушается, о чём свидетельствует расширение межклеточных пространств [13].

Нарушение барьерной функции.

Биопсия при эозинофильном эзофагите легко выявляет расширенные межклеточные пространства, свидетельствующие о нарушении барьерной функции, что было подтверждено экспериментами *ex vivo* [16].

Нарушение барьерной функции, в свою очередь, способствует ремоделированию тканей и адгезии эозинофилов, а также повышенному проникновению пищевых антигенов, что стимулирует дальнейшее развитие заболевания [16]. Эозинофилы, инфильтрирующие слизистую оболочку пищевода, выделяют гранулы, содержащие главный основной белок (MBPs) и цитотоксический матрикс, включая эозинофильный нейротоксин (EDN), который активирует дендритные клетки, вызывая Th2-клеточный иммунный ответ. Известно, что эозинофилы также экспрессируют целый ряд воспалительных цитокинов, модулирующих местный иммунный ответ. В частности, продуцируемый эозинофилами трансформирующий фактор роста (TGF)- β связан с пролиферацией клеток, фиброзом и ремоделированием тканей, которые приводят к фибростенотическим осложнениям при ЭоЭ [16]. TGF- β также вызывает трансформацию фибробластов в миофибробласты и стимулирует сокращение и гипертрофию гладких мышц пищевода, усиливая его ригидность [17].

Активность Т-хелперов 2-го типа

Существует несколько подтверждений того, что ЭоЭ является атопическим заболеванием, в развитии которого участвуют Th2-клетки. Установлено, что для достижения ремиссии при данном заболевании эффективно исключение из рациона пищевых аллергенов, например, путём применения эмпирических элиминационных или элементных (то есть содержащих аминокислоты) диет. А при возобновлении употребления аналогичных продуктов питания состояние снова ухудшается [10]. Вдыхаемые аэроаллергены также могут вызывать симптомы ЭоЭ, и это

явление может быть обусловлено перекрёстной сенсibilизацией к пищевым аллергенам[10].

Считается, что у людей с ЭоЭ пищевые аллергены вызывают каскад реакций с преимущественным образованием Th2-типа, что приводит к продукции интерлейкинов (IL)-4, IL-5 и IL-13 [18]. Интерлейкин-5 индуцирует пролиферацию эозинофилов и их миграцию в слизистую оболочку пищевода, в то время как IL-13 индуцирует эпителиальные клетки пищевода выделять эотаксин-13, который вызывает хемотаксис эозинофилов [18]. Интерлейкин-5 и ИЛ-13 участвуют в патогенезе ЭоЭ, и лечение с использованием моноклональных антител против этих сигнальных молекул снижает количество эозинофилов в слизистой оболочке пищевода у детей и взрослых, имеющих это заболевание [10,19].

Диагностика

У пациента с жалобами характерными для ЭоЭ диагноз устанавливается при наличии эозинофильной инфильтрации проксимального отдела пищевода (более 15 эозинофилов в поле зрения микроскопа при большом увеличении) с дальнейшим вовлечением в процесс дистального отдела пищевода [9]. Балльная шкала эозинофильного эзофагита может быть полезным инструментом, дополняющим эндоскопическое исследование. Образцы биоптатов исследуются методом обычной световой микроскопии с последующим окрашиванием гематоксилином и эозином (H&E).

Поскольку для ЭоЭ и ГЭРБ характерна эозинофильная инфильтрация слизистой пищевода, а также много общих клинических признаков, то важно дифференцировать ЭоЭ и ГЭРБ рефрактерную к ИПП [2,9]. Следует отметить, что у пациентов с ГЭРБ эозинофильная инфильтрация ограничивается преимущественно дистальным отделом пищевода, в то время как у пациентов с ЭоЭ эозинофилия обычно наблюдается как в верхней, так и в нижней части пищевода. Тем не менее, проба с ИПП рекомендуется при подозрении на ЭоЭ, поскольку значительная часть пациентов с клиническими и гистологическими

признаками заболевания могут ответить на приём этих препаратов [16]. Так называемая ИПП-отвечающая эозинофилия пищевода (ИПП-REE) может рассматриваться как подтип ЭоЭ [16].

Лечение

Рекомендации по лечению были опубликованы в виде руководств рядом профессиональных сообществ [7,8]. Подробный анализ различных вариантов терапии выходит за рамки данного обзора; здесь представлена краткая информация об эффективных методах лечения данного заболевания.

По данным British Society of Gastroenterology (BSG) и British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (BSG/BSPGHAN) целью лечения ЭоЭ является индукция долгосрочной клинической и гистологической ремиссии [7]. Поэтому алгоритм лечения BSG/BSPGHAN рекомендует всем пациентам через 8-12 недель после начала фармако- или диетотерапии проводить повторную оценку состояния на предмет ответа на лечение с точки зрения улучшения симптомов и эндоскопических/гистологических признаков заживления слизистой оболочки. Пациенты с ЭоЭ должны консультироваться гастроэнтерологом и аллергологом совместно [7].

Ограничительной диеты следует придерживаться под контролем опытного диетолога, чтобы сохранить рациональность питания. Диета с исключением шести продуктов может быть более эффективной, чем диета с исключением двух или четырёх, однако длительное соблюдение такого режима проблематично [7].

Фармакологическая терапия с использованием ИПП или топических стероидов (доступных в виде различных препаратов, дозировок и способов доставки) может быть эффективна в достижении гистологической и клинической ремиссии. Пациенты, ответившие на стартовую терапию этими препаратами, могут достичь устойчивой ремиссии на срок 1-2 года [7]. Ингибиторы протонной помпы (40 мг в сутки эзомепразола/омепразола, 30 мг

в сутки лансопризола/декслансопризола) или пероральные топические стероиды (флутиказон, будесонид) могут быть эффективны отдельно или в составе комбинированной терапии. Например, в крупномасштабном исследовании, проведенном среди пациентов с активным ЭоЭ в Европе, Jorveza (будесонид в таблетках для перорального приёма) показала значительно большую эффективность, по сравнению с плацебо, в достижении и поддержании полной клинической и гистологической ремиссии в течение 48 недель [20,21].

Обнадёживающие результаты были также опубликованы для таблетированной формы флутиказона, применение которого вызвало значительные гистологические и эндоскопические улучшения, а также привело к достоверному снижению баллов по шкале Global EoE Symptom Score во всех тестовых дозах по сравнению с плацебо у пациентов, ранее не принимавших ИПП, после лечения в течение 12 и 52 недель [22]. В настоящее время проводятся клинические исследования препаратов циклесонида и мометозона для лечения ЭоЭ [23].

British Society of Gastroenterology и British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition не рекомендует использовать системные стероиды при ЭоЭ [7]. Тем временем, ими признаются первые результаты предварительных исследований биологических препаратов, используемых при других аллергических заболеваниях, таких как дупилумаб (анти-IL-4/IL-13), цендакимаб (анти-IL-13) и бенрализумаб (анти-IL-5), которые показали улучшение симптомов дисфагии и снижение среднего количества эозинофилов у пациентов с ЭоЭ. Эти моноклональные антитела в будущем могут стать эффективными вариантами лечения. И действительно, после успешных клинических испытаний United States Food and Drug Administration в мае 2022 года продлило разрешение на применение дупилумаба для лечения ЭоЭ у взрослых и детей [24,25]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании дупилумаб,

назначенный подкожно один раз в неделю, привёл к гистологической ремиссии (количество эозинофилов меньше 6 в поле зрения у 60% пациентов, по сравнению с 5% на плацебо; $p < 0,001$) и позволил достичь значительного уменьшения выраженности дисфагии по опроснику Dysphagia Symptom Questionnaire [24]. Кроме того, у пациентов, получавших дупилумаб подкожно каждые 2 недели, наблюдались аналогичные тенденции к гистологическому и клиническому улучшению, хотя и незначительные по сравнению с плацебо [24].

У пациентов с ЭоЭ, осложнённым фибростенотическими изменениями (сужение пищевода < 13 мм и/или стриктуры), принимающих противовоспалительные препараты, более целесообразно проведение эндоскопической дилатации [7]. Некоторым пациентам со стриктурой для устранения дисфагии может потребоваться первичная дилатация, а тем, у кого возникли рецидивы, показаны повторные процедуры.

Специалисты AGA Institute собрали и оценили опубликованные данные об эффективности различных рутинных методов лечения ЭоЭ у взрослых и детей, таких как ИПП, топические и системные глюкокортикостероиды, элиминационная диета и новые биологические препараты [8]. Используя снижение количества эозинофилов в пищеводе < 15 в поле зрения в качестве показателя успешного исхода, исследователи пришли к выводу, что лишь немногие методы лечения позволяют достичь такого результата.

- Топические глюкокортикостероиды с умеренной достоверностью обеспечивают снижения количества эозинофилов < 15 в поле зрения в краткосрочной перспективе (4-12 недель), но с очень низкой достоверностью в дальнейшем.

- Системные глюкокортикостероиды по эффективности аналогичны местным, но их применение связано с более высоким риском отдалённых осложнений.

- При краткосрочном лечении элементные диеты могут быть эффективны с умеренной достоверностью, 4- и 6-компонентные элиминационные диеты - с низкой достоверностью, а диеты, модифицированные на основе алергопроб и эмпирического исключения 1-2 продуктов - с очень низкой достоверностью.
- Сообщалось об очень низкой достоверности эффективности применения ИПП у пациентов с эозинофилией пищевода.
- Низкая или очень низкая достоверность в достижении показателя успешного лечения была отмечена для анти-IL-5 терапии, анти-IL-13 терапии, анти-IgE терапии, монтелукаста, кромолина и анти-TNF терапии.

Заключение

ЭоЭ постепенно приобретает значение одной из основных причин заболеваемости верхних отделов желудочно-кишечного тракта во всём мире [4]. Это заболевание часто проявляется дисфагией, изжогой, болью в груди и эпизодами вклинения пищи у взрослых [2,9]. Действительно, вклинение пищевого комка, являющееся неотложным состоянием, часто является первым проявлением ЭоЭ [4]. У детей ЭоЭ может вызывать боль в животе, рвоту и задержку физического развития [2,11]. Эозинофильный эзофагит - это хроническое заболевание, которое, при отсутствии лечения может привести к фиброзу пищевода и формированию стриктур [13].

По данным эпидемиологических исследований, распространённость ЭоЭ составляет приблизительно 1 на 2000 человек и, по-видимому увеличивается [4,8]. Однако осведомлённость врачей первичного звена об эндоскопических последствиях ЭоЭ достаточно ограничена. В этом кратком обзоре описаны клинические особенности, диагностические критерии и доступные методы лечения данного заболевания. Эозинофильный эзофагит представляет собой патологическое состояние, характеризующееся неспецифическими клиническими симптомами и включающее спектр таких эндоскопических признаков, как концентрические сужения слизистой

оболочки пищевода, обусловленные фиброзом, борозды со стенозом пищевода и без него. И поэтому для постановки диагноза требуется дополнительное исследование: биопсия, выявляющая более 15 эозинофилов в поле зрения микроскопа при большом увеличении. Таким образом, путь к выявлению у пациента данного состояния в повседневной практике непрост [5]. У пациентов с подозрением на ЭоЭ рекомендуемыми первичными исследованиями являются эндоскопическое исследование и множественные биопсии пищевода [9].

После постановки диагноза доступен ряд вариантов лечения, которые могут успешно вызывать длительную клиническую и гистологическую ремиссию [7]. Рекомендуемые стратегии включают элиминационную диету, ИПП и топические кортикостероиды. Кроме того, перспективным методом лечения ЭоЭ становится терапия с использованием моноклональных антител. В самом деле, дупилумаб (анти-IL-4/IL-13) был недавно одобрен для лечения ЭоЭ у взрослых и детей в США [24,25].

В заключение следует отметить, что при бдительном наблюдении и использовании ряда терапевтических средств, ЭоЭ может иметь благоприятное течение. Хотя несколько традиционных и новых методов лечения ЭоЭ в настоящее время проходят клиническую оценку, не существует согласия относительно последовательности применения методов лечения или рекомендаций по смене терапии у пациентов с рецидивами. Крупномасштабные данные об успешности лечения пациентов с ЭоЭ в России отсутствуют, и необходимо обратить более пристальное внимание к этому набирающему обороты заболеванию.

Использованные источники

1. Landres RT, Kuster GG, Strum WB. Eosinophilic esophagitis in a patient with vigorous achalasia. J Gastroenterol 1978; 74: 1298–1301.

2. Yan BM, Shaffer EA. Eosinophilic esophagitis: A newly established cause of dysphagia. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2328–2334.
3. Rothenberg ME. Biology and treatment of eosinophilic esophagitis. *J Gastroenterol* 2009; 137: 1238–1249.
4. Dellon ES, Hirano I. Epidemiology and natural history of eosinophilic esophagitis. *J Gastroenterol* 2018; 154: 319–332. e3.
5. Dellon ES. Eosinophilic esophagitis: diagnostic tests and criteria. *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28: 382–388.
6. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, Furuta GT, Liacouras CA, Katzka DA. ACG clinical guideline: Evidence based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 679–692.
7. Dhar A, Haboubi HN, Attwood SE, Auth MKH, Dunn JM, Sweis R, et al. British Society of Gastroenterology (BSG) and British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (BSPGHAN) joint consensus guidelines on the diagnosis and management of eosinophilic esophagitis in children and adults. *Gut* 2022; 71: 1459–1487.
8. Rank MA, Sharaf RN, Furuta GT, Aceves SS, Greenhawt M, Spergel JM, et al. Technical review on the management of eosinophilic esophagitis: A report from the AGA Institute and the Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020; 124: 424–440. e17.
9. Gonsalves NP, Aceves SS. Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 145: 1–7.
10. Furuta GT, Katzka DA. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med* 2015; 373: 1640–1648.
11. Mehta H, Groetch M, Wang J. Growth and nutritional concerns in children with food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13: 275–279.
12. Blanchard C, Rothenberg ME. Basic pathogenesis of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008; 18: 133–143.

13. O'Shea KM, Aceves SS, Dellon ES, Gupta SK, Spergel JM, Furuta GT, et al. Pathophysiology of eosinophilic esophagitis. *J Gastroenterol* 2018; 154: 333–345.
14. Wechsler JB, Bolton S, Amsden K, Wershil BK, Hirano I, Kagalwalla AF. Eosinophilic esophagitis reference score accurately identifies disease activity and treatment effects in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 1056–1063.
15. Dellon ES, Cotton CC, Gebhart JH, Higgins LL, Beitia RM, Woosley JT, et al. Accuracy of the eosinophilic esophagitis endoscopic reference score in diagnosis and determining response to treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 31–39.
16. Rothenberg ME. Molecular, genetic, and cellular bases for treating eosinophilic esophagitis. *J Gastroenterol* 2015; 148: 1143–1157.
17. Rieder F, Nonevski I, Ma J, Ouyang Z, West G, Protheroe C, et al. T-helper 2 cytokines, transforming growth factor β 1, and eosinophil products induce fibrogenesis and alter muscle motility in patients with eosinophilic esophagitis. *J Gastroenterol* 2014; 146: 1266–1277.e9.
18. Ko E, Chehade M. Biological therapies for eosinophilic esophagitis: Where do we stand? *Clin Rev Allergy Immunol* 2018; 55: 205–216.
19. Rothenberg ME, Wen T, Greenberg A, Alpan O, Enav B, Hirano I, et al. Intravenous anti-IL-13 mAb QAX576 for the treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 500–507.
20. Lucendo AJ, Miehle S, Schlag C, Vieth M, von Arnim U, Molina-Infante J, et al. Efficacy of budesonide orodispersible tablets as induction therapy for eosinophilic esophagitis in a randomized placebo-controlled trial. *J Gastroenterol* 2019; 157: 74–86. e15.
21. Straumann A, Lucendo AJ, Miehle S, Vieth M, Schlag C, Biedermann L, et al. Budesonide orodispersible tablets maintain remission in a randomized, placebo-controlled trial of patients with eosinophilic esophagitis. *J Gastroenterol* 2020; 159: 1672–1685.

22. Dellon ES, Lucendo AJ, Schlag C, Schoepfer AM, Falk GW, Eagle G, et al. Fluticasone dipropionate orally disintegrating tablet (APT-1011) for eosinophilic esophagitis: randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; 20: 2485–2494.

23. Syverson EP, Hait E. Update on emerging pharmacologic therapies for patients with eosinophilic esophagitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2022; 18: 207–212.

24. Dellon ES, Rothenberg ME, Collins MH, Hirano I, Chehade M, Bredenoord AJ, et al. Dupilumab in adults and adolescents with eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med* 2022; 387: 2317–2330.

25. Drugs.com. Dupixent FDA Approval History. [Last updated on Oct 2, 2022; accessed October 2022]. Available from <https://www.drugs.com/history/dupixent.html>.