CURSO DE AVANCES EN GASTROENTEROLOGÍA
PERSPECTIVAS FUTURAS EN GASTROENTEROLOGÍA
17 - 19 Julio 2024 - Hotel InterContinental, Stgo.
SChGE

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

Esofagitis eosinofílica: Más allá del tratamiento con IBP (uso de biológicos)

Dr. Javier Chahuán A.
Gastroenterólogo
Profesor Asistente
Pontificia Universidad Católica de Chile

Hoja de Ruta

CURSO DE AVANCES EN GASTROENTEROLOGÍA
PERSPECTIVAS FUTURAS EN GASTROENTEROLOGÍA
17 - 19 Julio 2024 - Hotel InterContinental, Stgo.
SChGE

- Generalidades de esofagitis eosinofílica
- Terapias de primera línea
- “Nuevas” terapias
- Conclusiones

Esofagitis eosinofílica

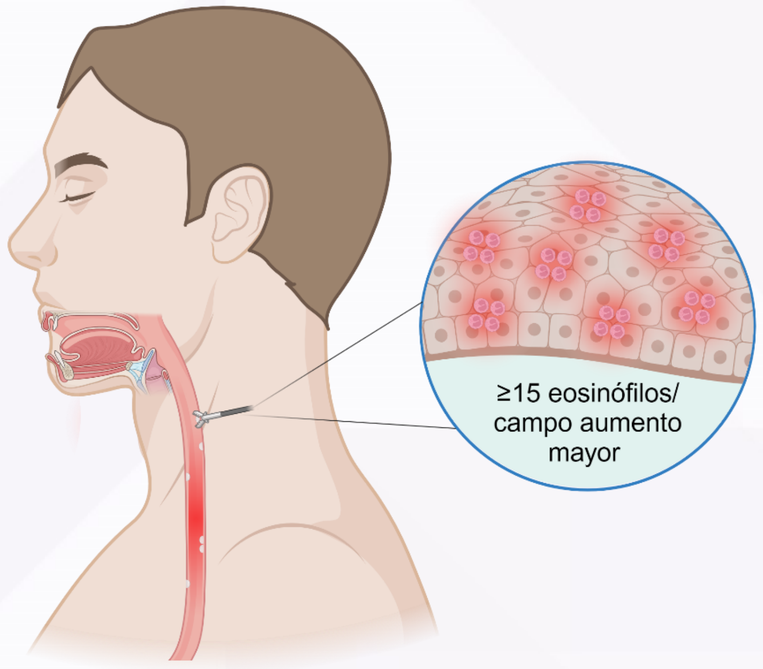
Factores de riesgo

- Sexo masculino
- Atopía
- Historia familiar

Síntomas principales en adultos

- Disfagia
- Impactación
- Dolor torácico

Gatillada por alimentos



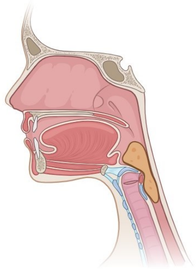
Siempre descartar otras causas de eosinofilia esofágica

Creado con BioRender.com

Barrera M, Chahuán J. Gastroenterología latinoamericana 2024

Estrategias de adaptación

I	M	P	A	C	T
Beber fluidos con comidas (**I**mbibe fluids with meals)	Modificar comidas (**M**odify foods)	Prolongar tiempo de comidas (**P**rolong meal times)	Evitar alimentos de textura dura (**A**void hard texture foods)	Masticar excesivamente (**C**hew excessively)	Rechazar pastillas (**T**urn away pills)



Created with BioRender.com

Hirano I, et al. Gastroenterology. 2020

Epidemiología

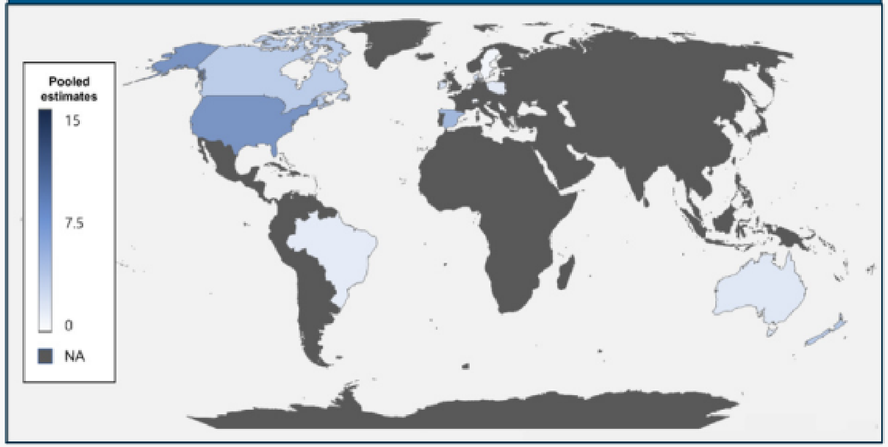
Global incidence and prevalence of eosinophilic esophagitis (EoE), 1976-2022

Systematic review
Meta-analysis

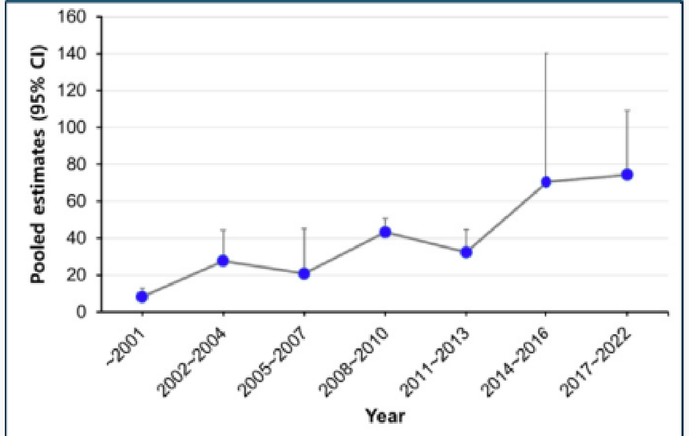
288 million participants

147,668 patients with EoE

Global map
15 countries across the five continents



Time trends of prevalence of EoE
cases per 100,000 inhabitant-years

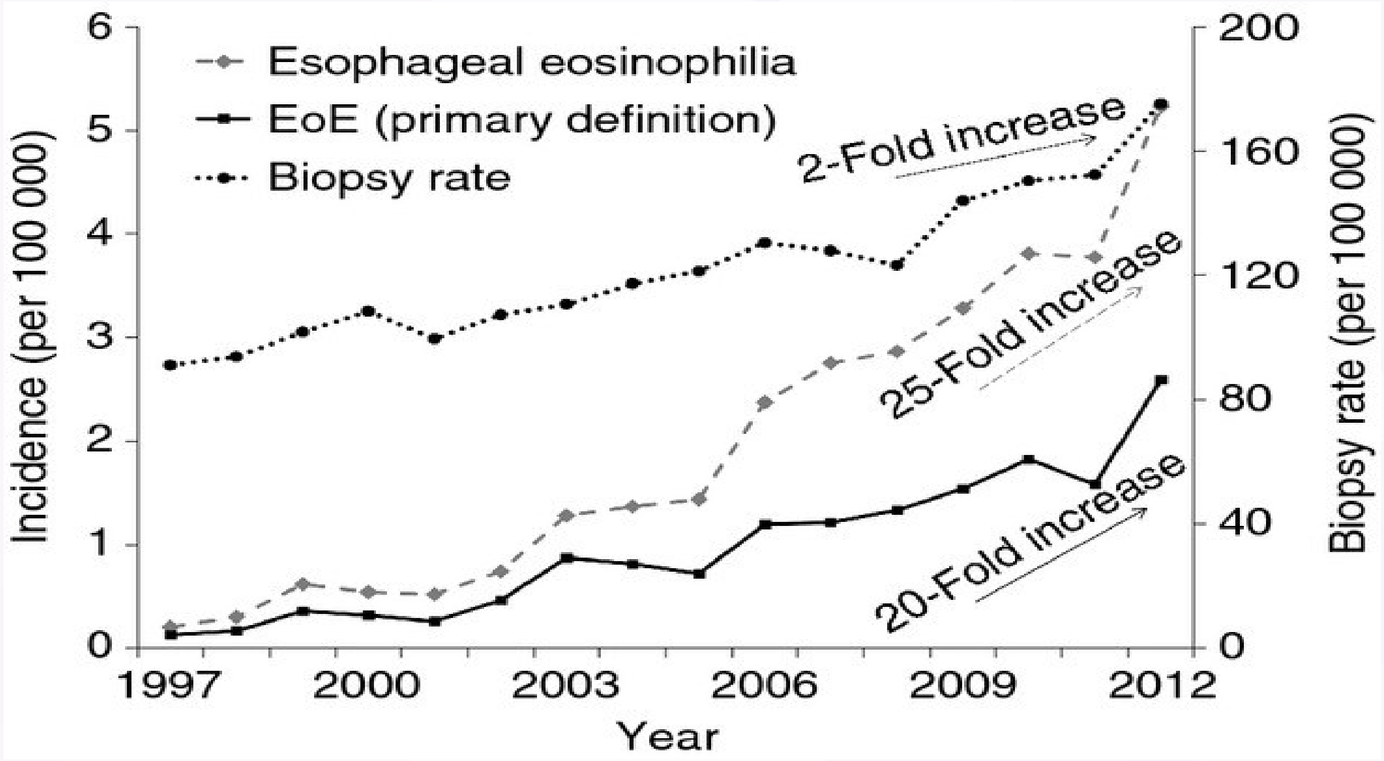


- **Global incidence of EoE: 5.31 (95% CI, 3.98–6.63)** cases per 100,000 inhabitant-years
- **Global prevalence of EoE: 40.04 (95% CI, 31.10–48.98)** cases per 100,000 inhabitant-years

Clinical Gastroenterology and Hepatology

JW Hahn et al. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2023

Epidemiología



Dellon ES. et al. Alimentary pharmacology & therapeutics 2015

Fisiopatología

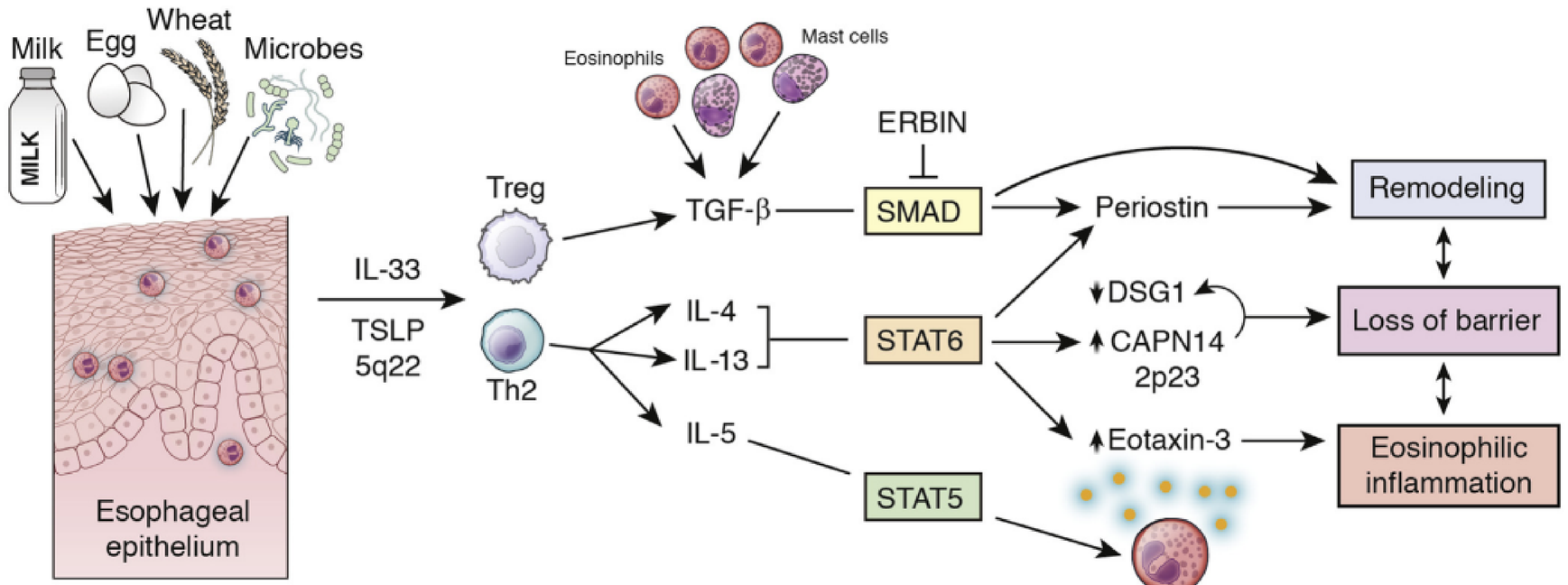


Figure 1. Pathophysiologic overview of EoE. Environmental factors, including foods and the microbiome, interact with the esophageal epithelium to elicit production of the proatopy cytokines IL-33 and TSLP. Activated T regulatory and T helper type 2 cells secrete bioactive cytokines including TGF-β, IL-4, IL-13, and IL-5, which elicit barrier disruption, tissue remodeling, and eosinophilic inflammation.

O' Shea K et al. Gastroenterology 2018

Retraso diagnóstico y complicaciones

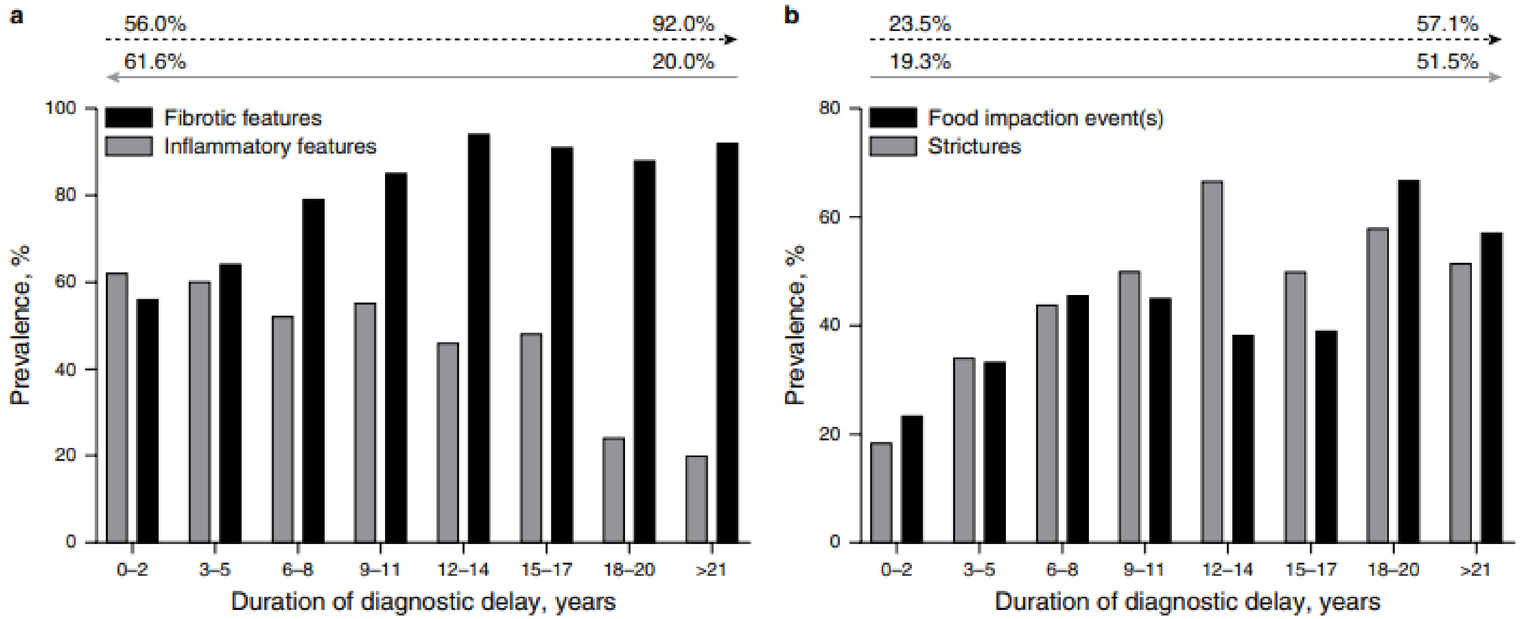


Fig. 3 **a** Types of endoscopic features present at the time of EoE diagnosis stratified according to the diagnostic delay in years. The frequency of patients exhibiting inflammatory endoscopic features decreased with an increased length of diagnostic delay. Conversely, the frequency of patients presented with fibrotic features increased with increasing duration of diagnostic delay. **b** Frequency of patients with strictures and history of food impaction events that required endoscopic bolus dislodgement stratified according to the length of diagnostic delay. The prevalence of strictures and food impaction events increased with an increasing length of diagnostic delay

Warners MJ et al. Am J Gastroenterol 2018

EEo y estenosis sin tratamiento

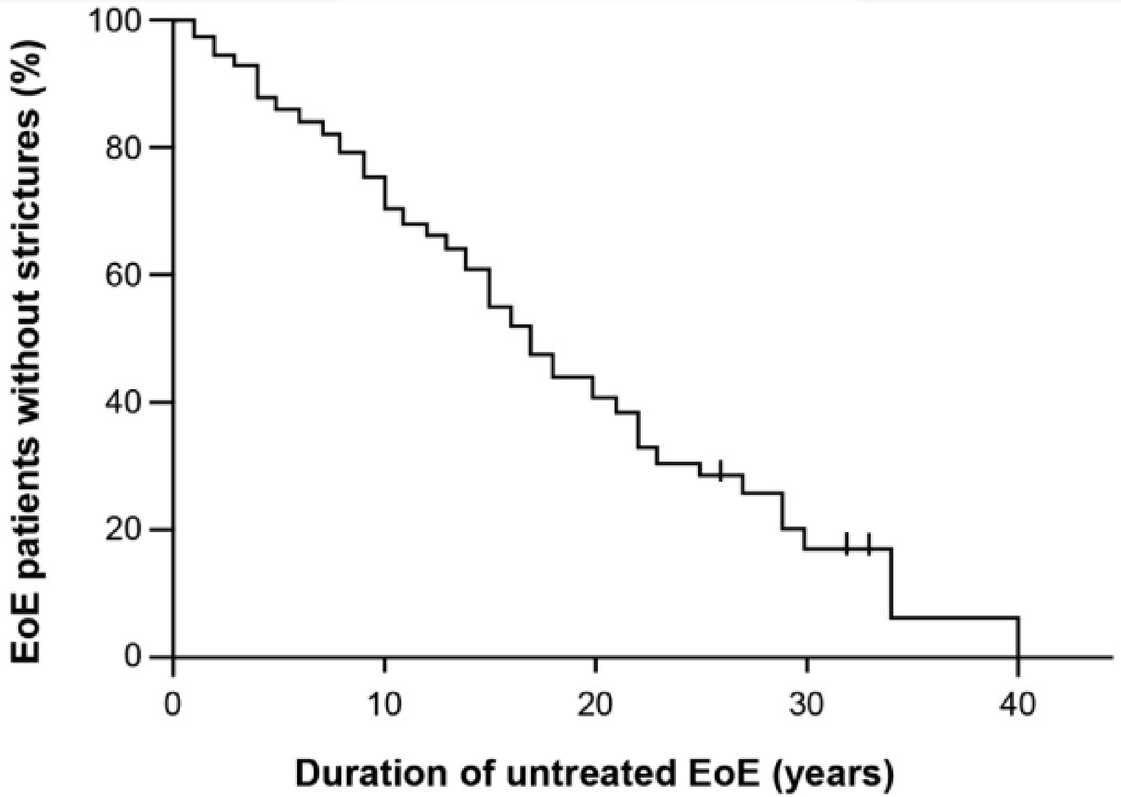


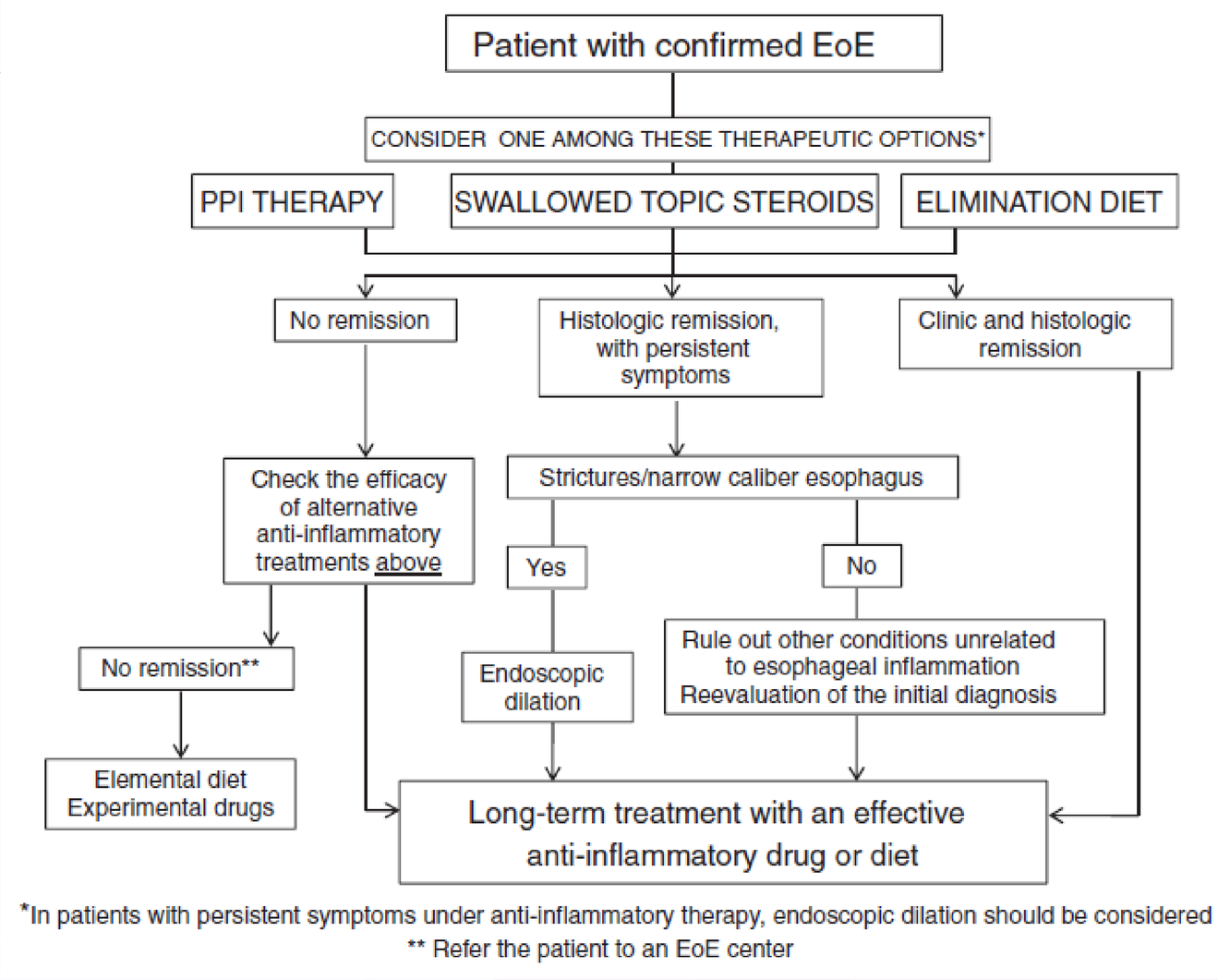
Figure 3. Percentage of patients without strictures during the diagnostic delay period encompassing >20 years.

Schoepfer A et al. Gastroenterology 2013

Tratamiento EEo

Buscar remisión histológica

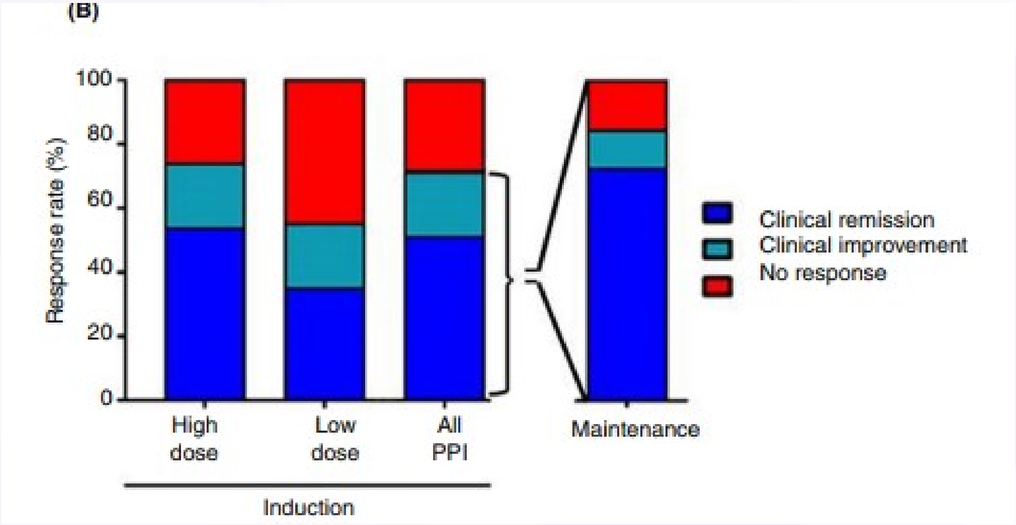
<15 eos/campo aumento mayor



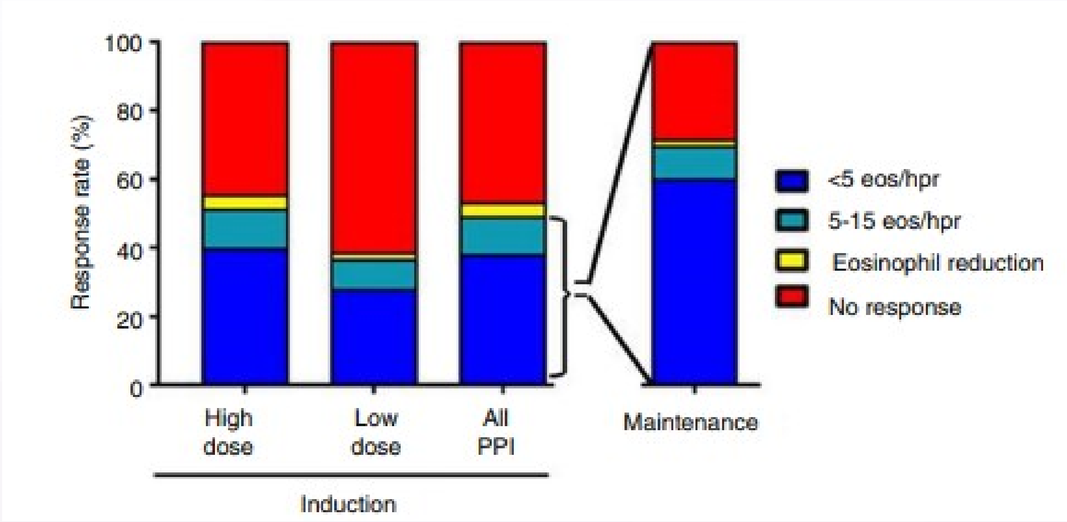
Lucendo A et al. United European Gastroenterology Journal 2017

Respuesta de IBPs en EEo

Mejoría sintomática: 71%



Remisión histológica: 48.8%



Mayor respuesta clínico-histológica en fenotipo inflamatorio
Inducción por 12 semanas más respuesta que 8 semanas
Mantención → reducción de dosis mantiene remisión alrededor de 70%

Laserna-Mendieta et al. APT 2020

Corticoides tópicos deglutidos

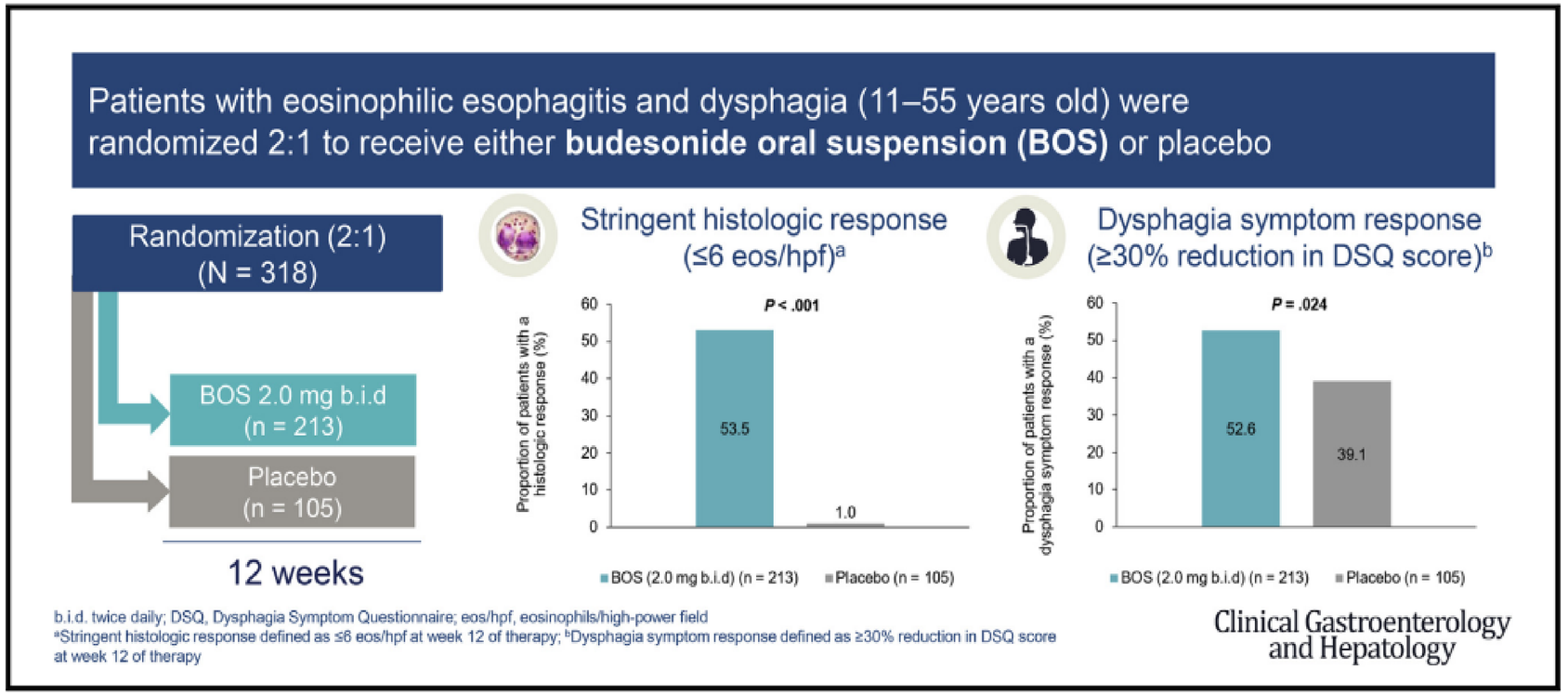
Más usados fluticasona propionato y budesonida
Múltiples presentaciones disponibles (variable según país)

Algunos ejemplos:

Fluticasona	Budesonida
•Gotas nasales tragadas •Inhalador con dosis medida	•Soluciones viscosas •Tableta orodispersable

Laserna-Mendieta EJ et al. United European Gastroenterol J. 2024;12(5):585–95

Corticoides tópicos deglutidos→suspensión



Category	BOS 2.0 mg Twice Daily (n = 213)	Placebo (n = 105)	Total (N = 318)
Infections and infestations			
Nasopharyngitis	11 (5.2)	4 (3.8)	15 (4.7)
Sinusitis	9 (4.2)	3 (2.9)	12 (3.8)
Esophageal candidiasis	8 (3.8)	2 (1.9)	10 (3.1)
Oral candidiasis	8 (3.8)	0 (0.0)	8 (2.5)
Gastrointestinal disorders			
Nausea	6 (2.8)	3 (2.9)	9 (2.8)
Vomiting	4 (1.9)	4 (3.8)	8 (2.5)
Investigations			
ACTH stimulation test abnormal	6 (2.8)	3 (2.9)	9 (2.8)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders			
Cough	6 (2.8)	3 (2.9)	9 (2.8)
Skin and subcutaneous tissue disorders			
Acne	5 (2.3)	3 (2.9)	8 (2.5)
Nervous system disorders			
Headache	7 (3.3)	1 (1.0)	8 (2.5)

62.4% logran <15 eos/hpf

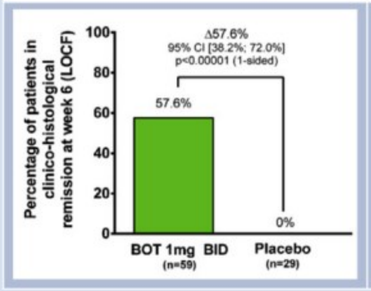
Hirano I. et al. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2022

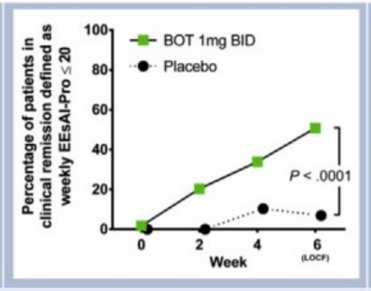
Corticoides tópicos tragados → orodispersable

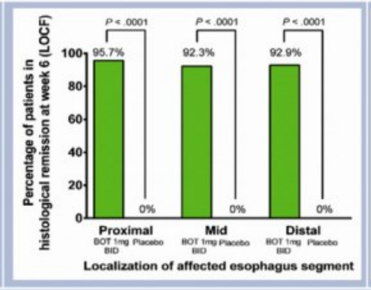
Active eosinophilic esophagitis

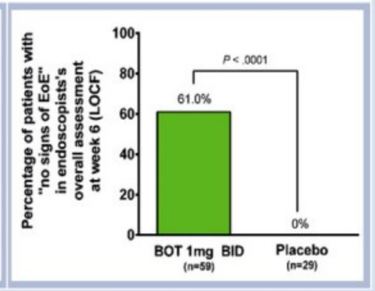
A 6-weeks twice daily treatment with Budesonide 1mg orodispersible tablets (BOT) was safe and highly effective for achieving:

Clinico-Histological remission (1° endpoint)	Clinical remission	Histological remission	Endoscopic remission









Gastroenterology

- ✓Doble ciego. 88 adultos. Tratados por 6 semanas.
- ✓Outcome: <5 eos/hpf + disfagia y odinofagia≤ 2 en una Escala de 0–10 (por 7 días)

En 12 semanas → 84.7% remisión clínico-histológica

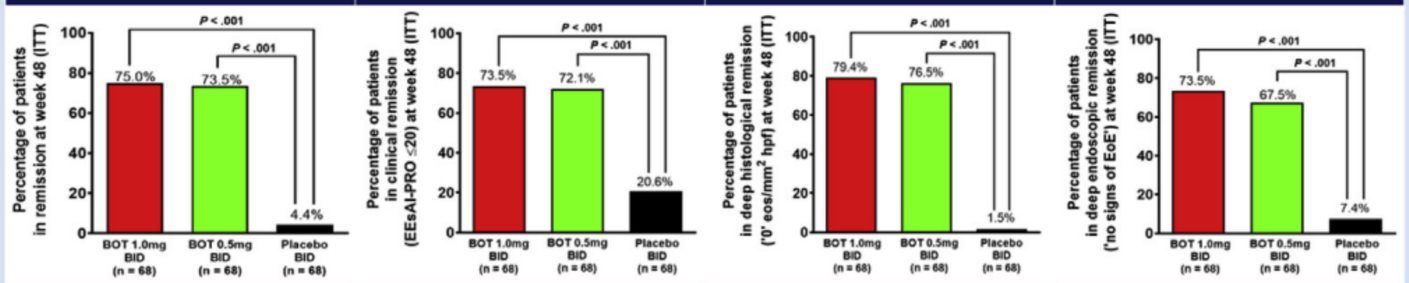
EA: 5% candidiasis sintomática + histología
5% cortisol bajo límite normal que recupera

Lucendo AJ, Miehlke S et al Gastroenterology 2019

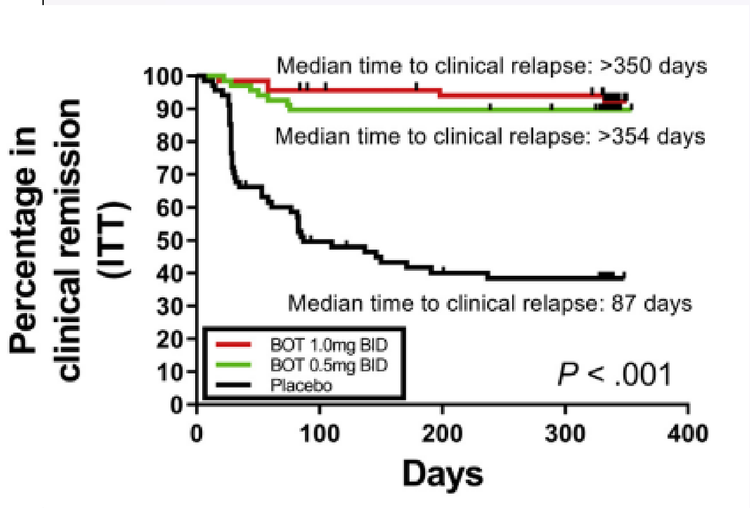
Corticoides tópicos → orodispersable

Quiescent eosinophilic esophagitis

A 48-weeks twice daily treatment with Budesonide 0.5mg or 1mg orodispersible tablets (BOT) was safe and highly effective for achieving:



Gastroenterology



Candidiasis sintomática 16.2% en grupo de 0.5 mg y en 11.8% en 1 mg
2.9% cortisol plasmático bajo (sin síntomas)

Alrededor de 3 meses para recaída clínica

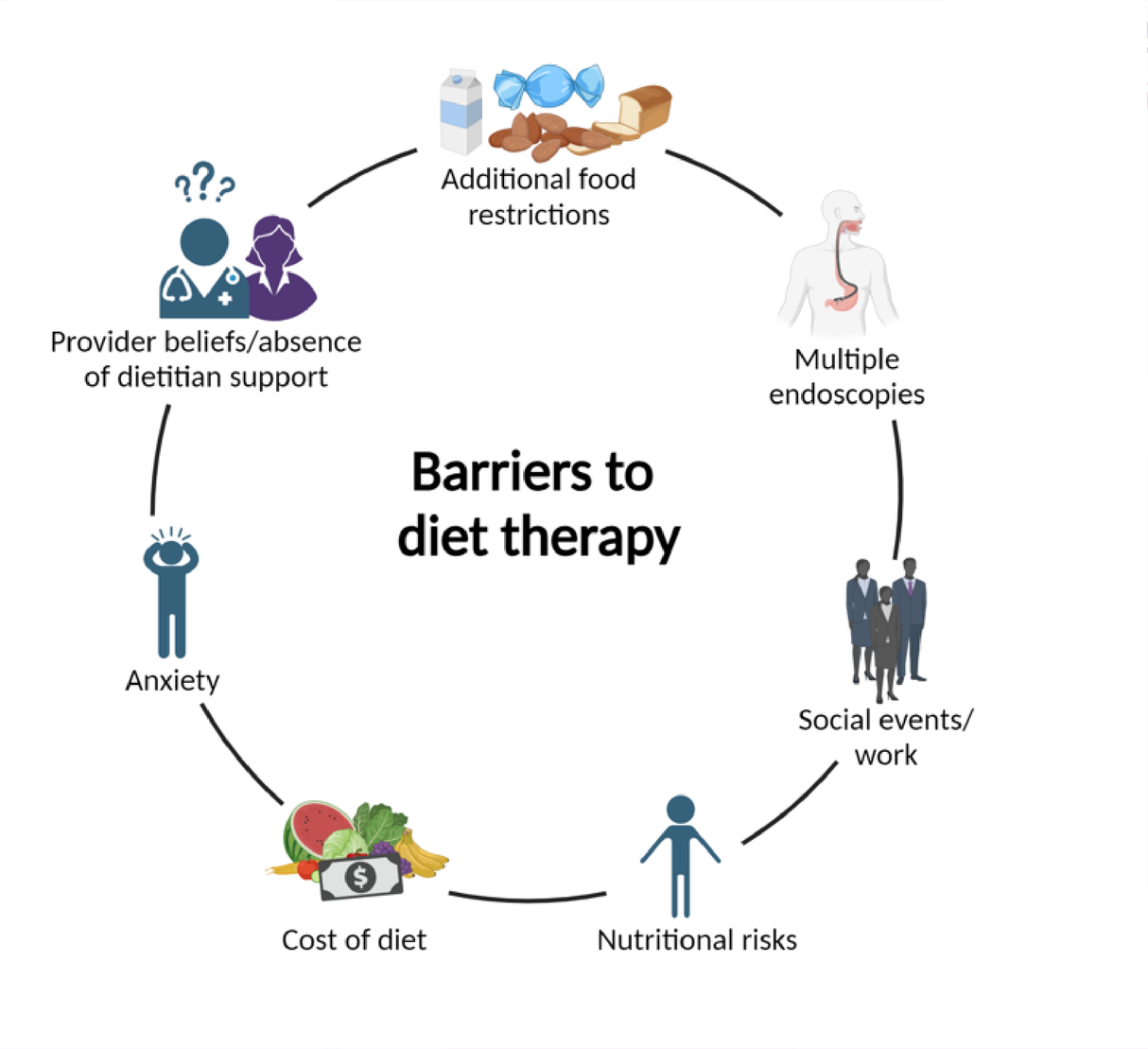
Straumann A, Lucendo AJ et al. Gastroenterology 2020

Manejo dietético

Dieta elemental	Dieta guiada por pruebas de alergia	Dieta eliminación empírica
✓ Tasas de remisión elevadas ✖ Poco práctica, mala palatabilidad, necesidad de SNG, costo	• Bajo rendimiento, no recomendada actualmente	• Múltiples esquemas: • 6-FED • 4-FED • 2-FED • 1-FED

Arias A. et al. Gastroenterology 2014; Mayerhofer C. et al. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2023; Votto C. et al. Front. Pediatr. 2022.
Chahuan J & Lucendo AJ Inflammatory Intestinal Diseases 2024 (accepted manuscript)

Barreras al manejo dietético



Created with BioRender.com

Chahuan J & Lucendo AJ Inflammatory Intestinal Diseases 2024 (accepted manuscript)

Nuevas terapias para manejo de esofagitis eosinofílica

Aparición de nuevas moléculas para EEo → ¿cuándo considerar su uso?

- Comorbilidad atópica
- No respondedores a primera línea
- Mala adherencia a terapias
- Efectos adversos con terapias de primera línea

Sauer B et al. Am J Gastroenterol 2023;118:780–783.

Mepolizumab y Reslizumab

Bloquean la acción de **IL-5**

Mepolizumab → asma eosinofílica, granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, rinosinusitis cr. con poliposis nasal y sd. Hipereos.

Reslizumab → asma eosinofílica

2010 **Mepolizumab** vs placebo en EEo → reducción de eosinofilia esofágica, pero **ningún paciente <15 eosinófilos/hpf**

2023 **Mepolizumab 300 mg sc/mes** vs placebo EEo → **sin cambios respecto a placebo** en mejoría de disfagia al mes 3 (EEsAI) (outcome primario)

2012 Reslizumab (en pctes 5-18 años) → sin diferencias respecto a placebo en evaluación global del médico a la semana 15

Straumann A. Gut 2010
Spergel J et al J Allergy Clin Inmunol 2012
Dellon ES et al GUT 2023

Benralizumab en EEo

Anticuerpo contra subunidad alfa del receptor de IL-5.
Genera depleción de eosinófilos
Aprobado para asma severa

Pacientes de 12 a 65 años

Benralizumab 30 mg SC cada 4 semanas versus placebo

Endpoint a las 24 semanas
Remisión histológica con 6 o menos eos/hpf
Cambio del DSQ desde basal

EA similares: COVID19, cefalea, nasofaringitis

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Eosinophil Depletion with Benralizumab for Eosinophilic Esophagitis

Marc E. Rothenberg, M.D., Ph.D., Evan S. Dellon, M.D., M.P.H., Margaret H. Collins, M.D., Albert J. Bredenoord, M.D., Ph.D., Ikuo Hirano, M.D., Kathryn A. Peterson, M.D., Laura Brooks, M.Sc., Julie M. Caldwell, Ph.D., Harald Fjällbrant, M.D., Ph.D., Hanna Grindebacke, Ph.D., Calvin N. Ho, Ph.D., Matthew Keith, M.S., Christopher McCrae, Ph.D., Dominic Sinibaldi, Ph.D., Wendy I. White, Ph.D., and Catherine J. Datto, M.D., for the MESSINA Trial Investigators*

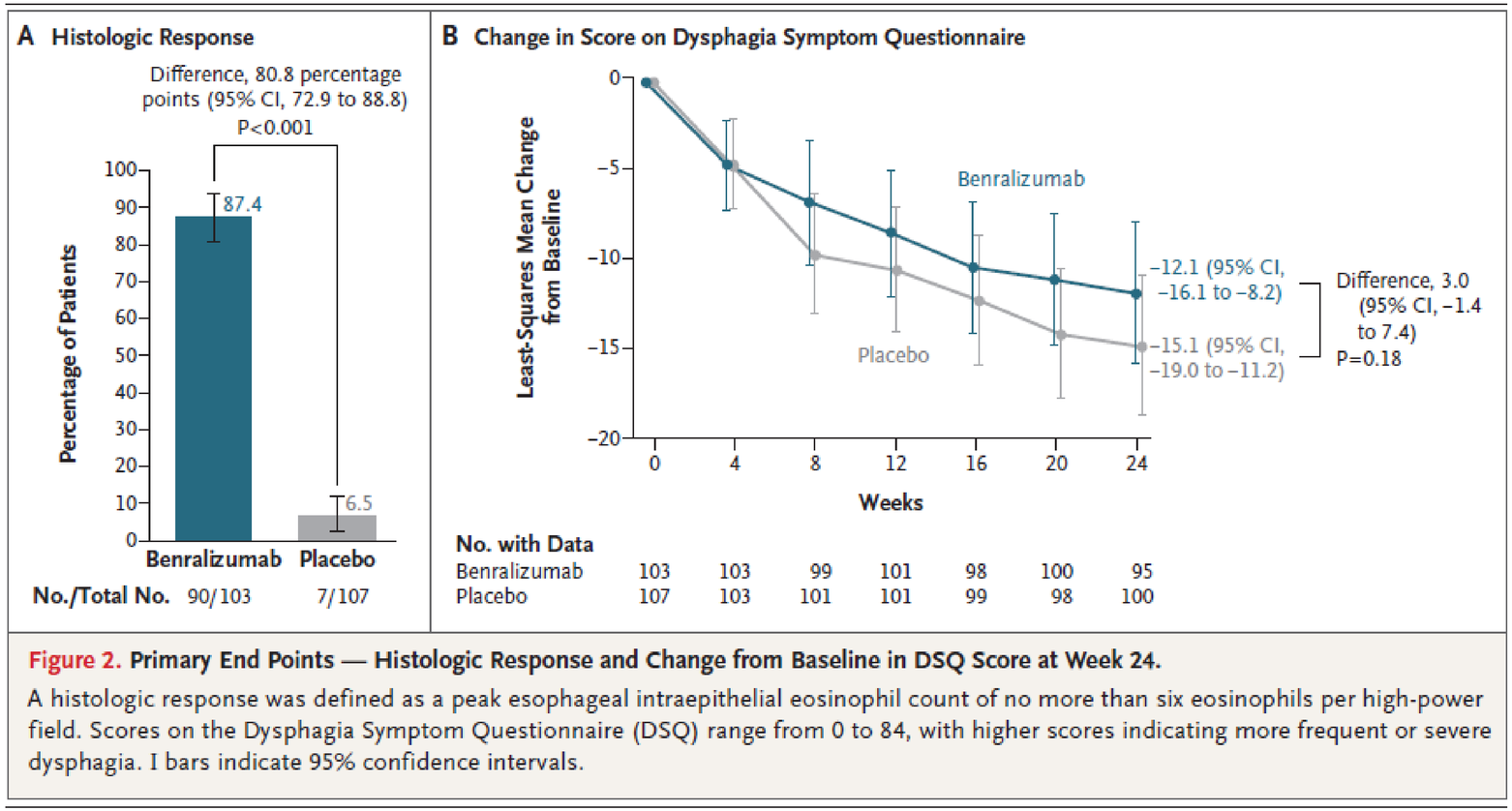


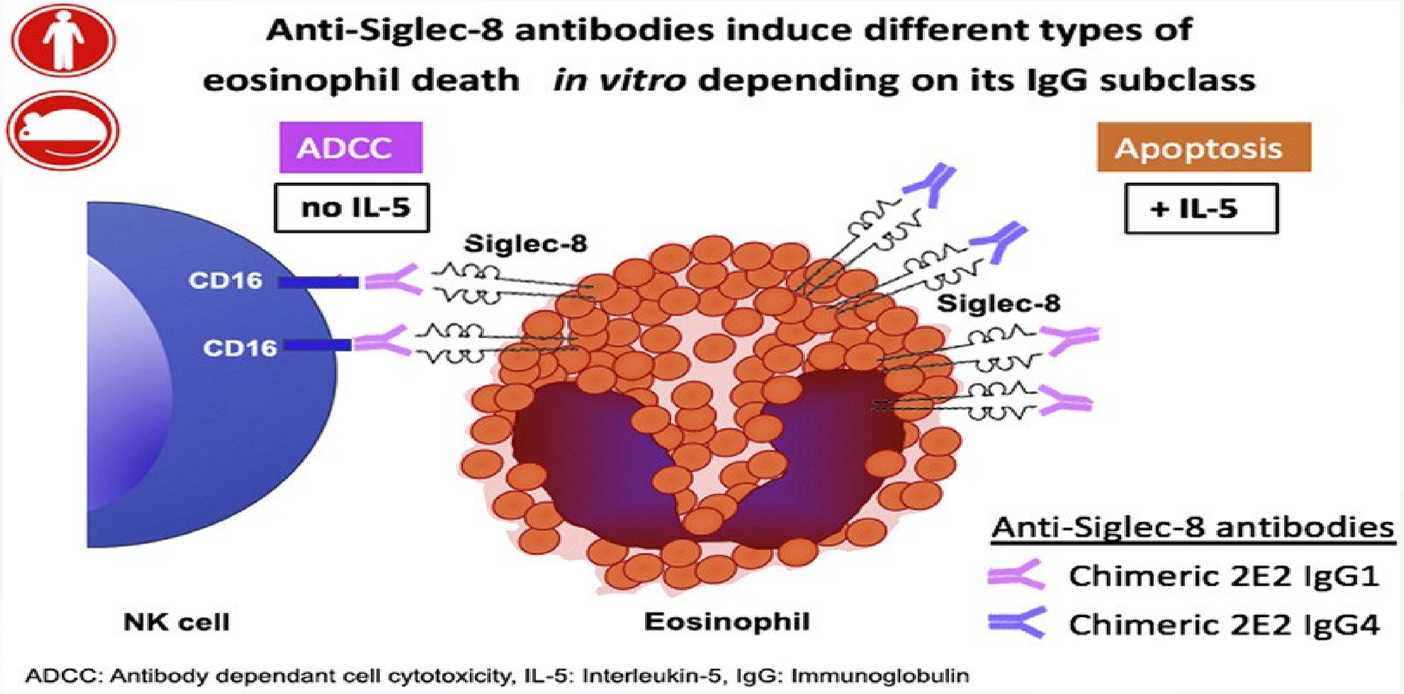
Figure 2. Primary End Points — Histologic Response and Change from Baseline in DSQ Score at Week 24.
A histologic response was defined as a peak esophageal intraepithelial eosinophil count of no more than six eosinophils per high-power field. Scores on the Dysphagia Symptom Questionnaire (DSQ) range from 0 to 84, with higher scores indicating more frequent or severe dysphagia. I bars indicate 95% confidence intervals.

Rothenberg M et al. NEJM 2024

Lirentelimab

La lectina similar a inmunoglobulina de unión al ácido siálico (Siglec) 8.
Se expresa en eosinófilos

→ Favorece muerte de eosinófilos con anticuerpos anti siglec-8



Legrand F et al. J Allergy Clin Immunol 2019

Lirentelimab

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Anti–Siglec-8 Antibody for Eosinophilic Gastritis and Duodenitis

Evan S. Dellon, M.D., M.P.H., Kathryn A. Peterson, M.D., Joseph A. Murray, M.D., Gary W. Falk, M.D., Nirmala Gonsalves, M.D., Mirna Chehade, M.D., M.P.H., Robert M. Genta, M.D., John Leung, M.D., Paneez Khoury, M.D., Amy D. Klion, M.D., Sabine Hazan, M.D., Michael Vaezi, M.D., Adam C. Bledsoe, M.D., Sandy R. Durrani, M.D., Chao Wang, Ph.D., Camilla Shaw, B.S.N., R.N., Alan T. Chang, B.S., Bhupinder Singh, M.D., Amol P. Kamboj, M.D., Henrik S. Rasmussen, M.D., Ph.D., Marc E. Rothenberg, M.D., Ph.D., and Ikuo Hirano, M.D.

Infusión ev mensual de dosis baja o alta versus placebo

Disminución significativa de eosinófilos gastrointestinales -86% versus -9% versus placebo

Reacciones infusionales más comunes en lirentelimab

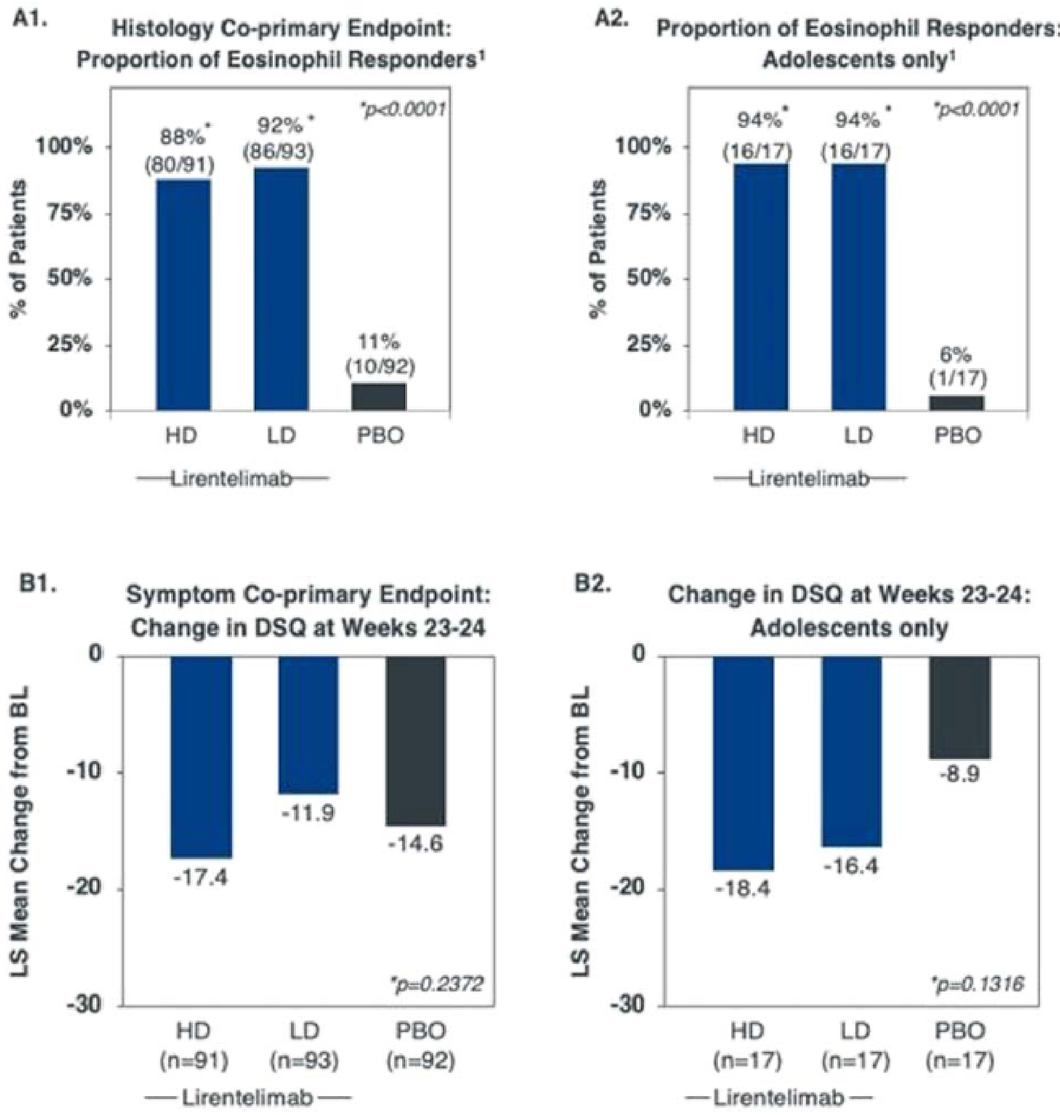
Dellon ES et al. *New Eng J Med* 2020

Lirentelimab en EEo

Estudio KRYPTOS
LIR mensual dosis baja o alta por 6 meses
Adultos y adolescentes (276 total, 51 adolescentes).

Se logra el outcome histológico 6 eosinófilos o menos/hpf

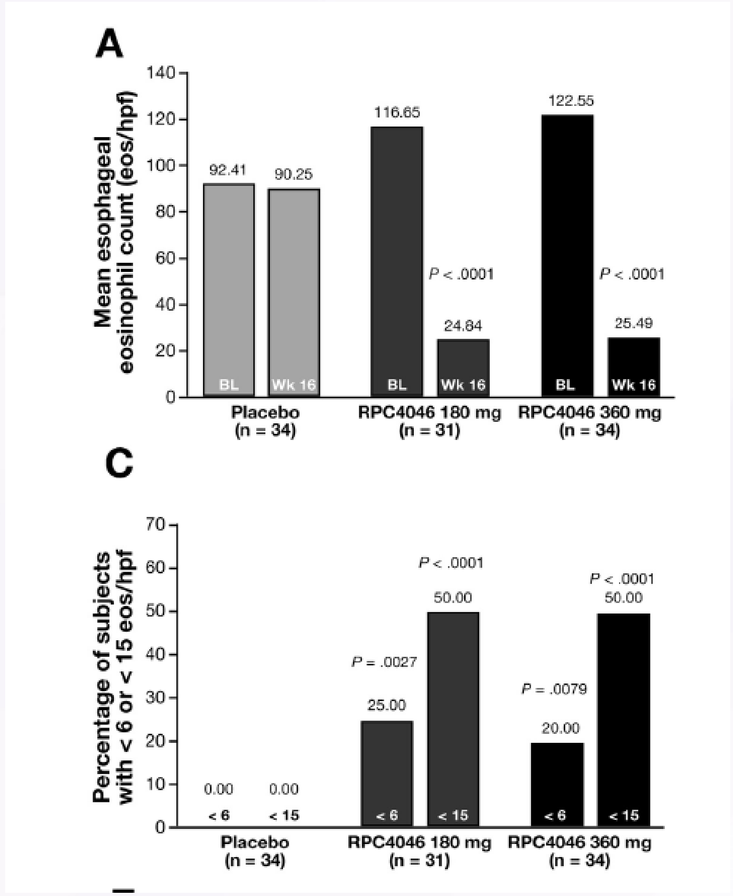
Sin cambio respecto a placebo en DSQ (síntomas)

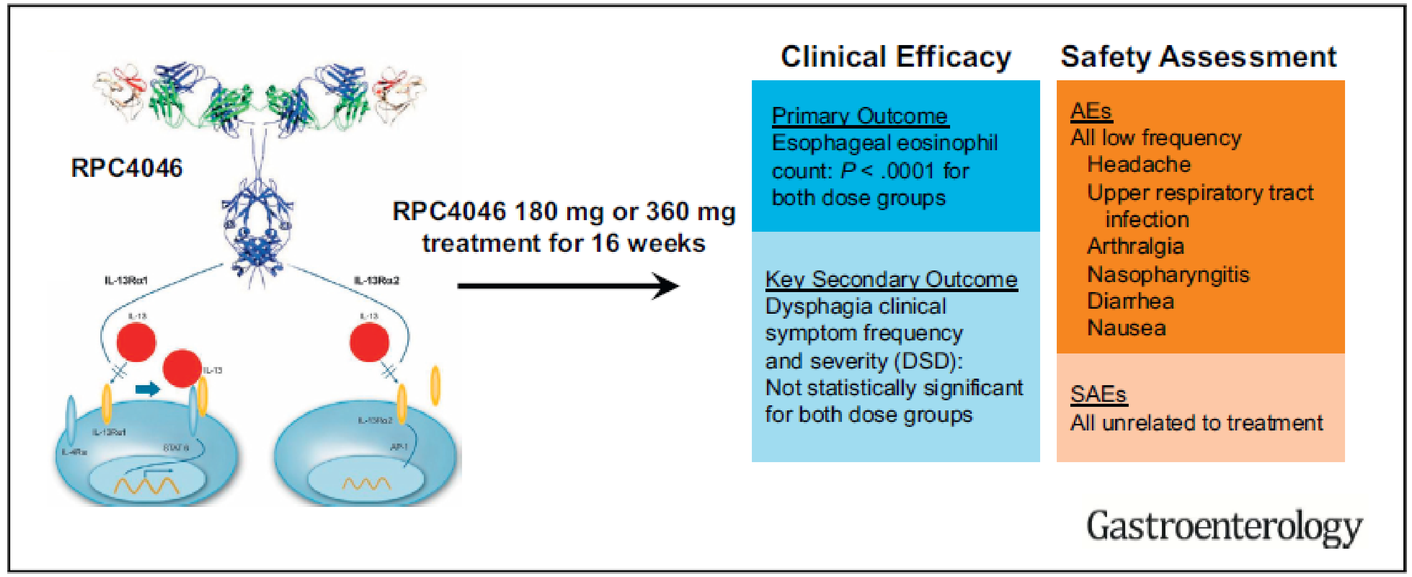


Dellon ES et al. American Journal of gastroenterology 2022

Cendakimab

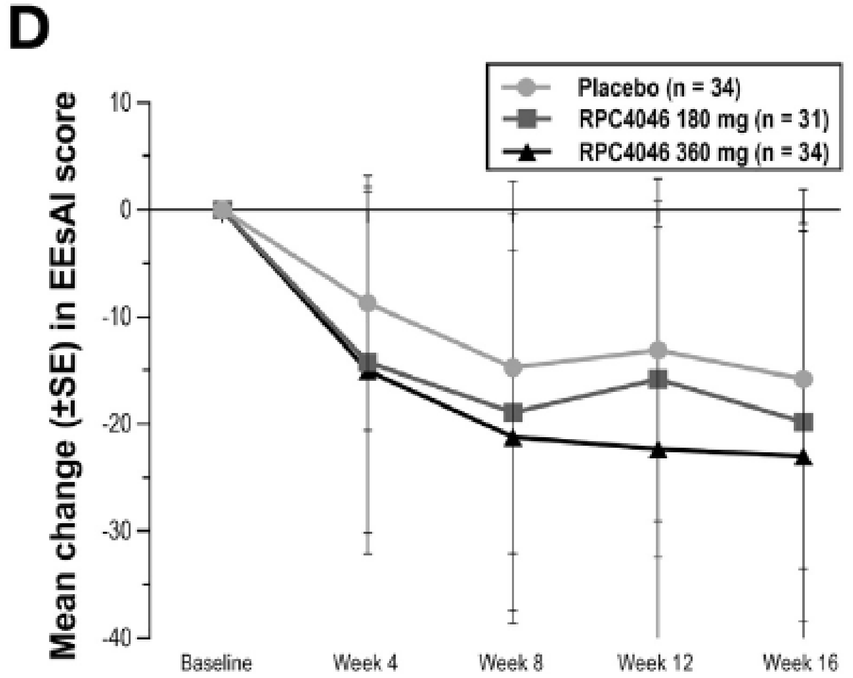
Anticuerpo contra la IL-13





50% <15 eos/hpf

No logró demostrar mejoría en disfagia



Hirano I et al. Gastroenterology 2019

Omalizumab en EEo

Anticuerpo anti IgE

Omalizumab cada 2-4 semanas por 16 semanas versus placebo
30 pacientes en total

Respuesta a las 16 semanas en pacientes con EEo no respondedores a IBPs

Sin mejoría histológica ni sintomática

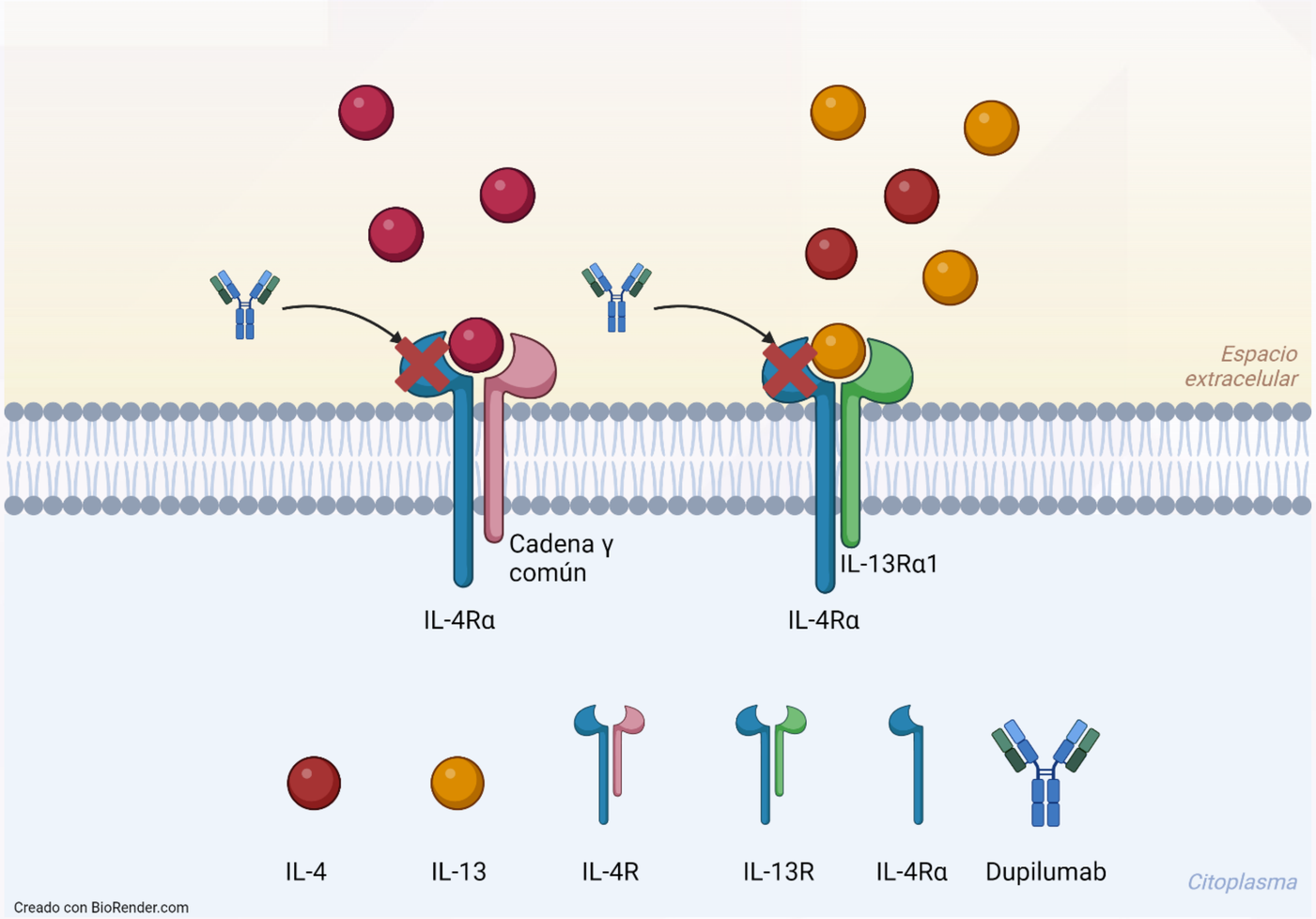
Table 1. Omalizumab Has No Effect on Eosinophil Content or, Relative to Placebo Controls, Symptoms

	Omalizumab	Placebo
Number of subjects	16	14
Eosinophils/high-power field, before treatment	41 ± 17	37 ± 9
Eosinophils/high-power field, after treatment	39 ± 15	33 ± 12
Change in mean eosinophil content	-1.3	-4.2
Dysphagia score before treatment	4.0 ± 0.7	5.5 ± 0.5
Dysphagia score after treatment	2.8 ± 1.0	3.8 ± 0.6
Change in dysphagia score after treatment	-1.2[a]	-1.7[a]

→ No es una alergia mediada por IgE

Clayton F, et al. Gastroenterology 2014;147:602–609

Dupilumab



Aprobado para uso de:

Dermatitis atópica
Asma moderada-severa
Rinosinusitis crónica con poliposis nasal
Esofagitis eosinofílica
Prurigo nodularis

Barrera M, Chahuán J. Gastroenterología latinoamericana 2024
Dellon ES, Ann Allergy Asthma Inmunol 2023

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

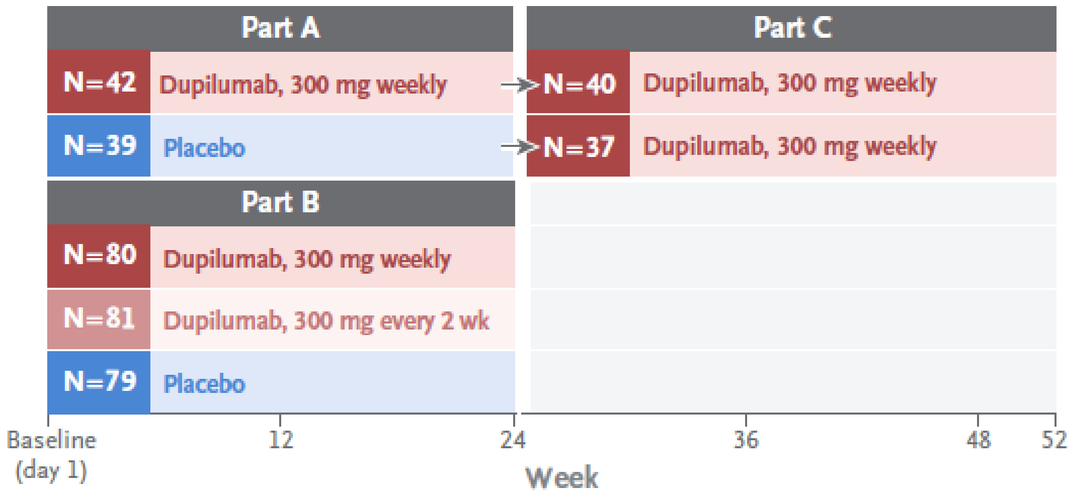
Dupilumab in Adults and Adolescents with Eosinophilic Esophagitis

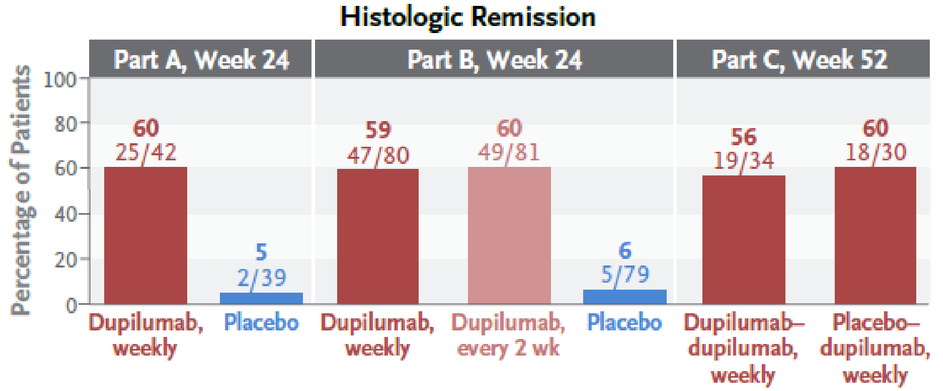
E.S. Dellon, M.E. Rothenberg, M.H. Collins, I. Hirano, M. Chehade, A.J. Bredenoord, A.J. Lucendo, J.M. Spergel, S. Aceves, X. Sun, M.P. Kosloski, M.A. Kamal, J.D. Hamilton, B. Beazley, E. McCann, K. Patel, L.P. Mannent, E. Laws, B. Akinlade, N. Amin, W.K. Lim, M.F. Wipperman, M. Ruddy, N. Patel, D.R. Weinreich, G.D. Yancopoulos, B. Shumel, J. Maloney, A. Giannelou, and A. Shabbir

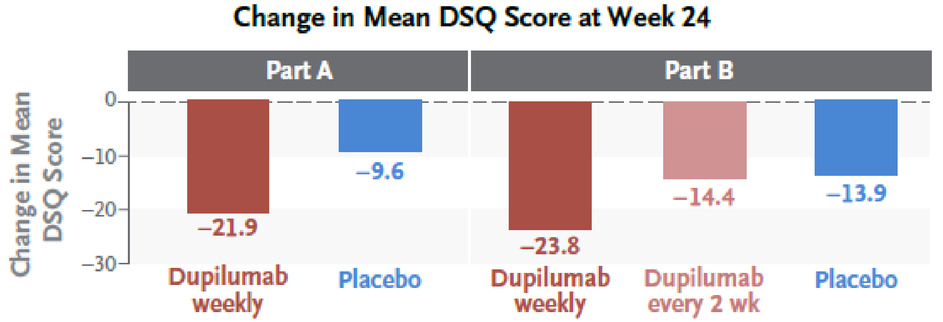
Pacientes de 12 años o más
No respondedores a IBP

Dellon ES et al. N Engl J Med 2022;387:2317-30

6 o menos eosinófilos/hpf







Incidence of Adverse Events at Week 24

Adverse Event	Part A		Part B		
	Dupilumab, weekly (N=42)	Placebo (N=39)	Dupilumab, weekly (N=80)	Dupilumab, every 2 wk (N=81)	Placebo (N=78)
	no. of patients (%)				
Death	0	0	0	0	0
Any adverse event	36 (86)	32 (82)	67 (84)	63 (78)	55 (71)
Serious adverse event	2 (5)	0	5 (6)	1 (1)	1 (1)

Dellon ES et al. N Engl J Med 2022;387:2317-30

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 JUNE 27, 2024 VOL. 390 NO. 24

Dupilumab for Eosinophilic Esophagitis in Patients 1 to 11 Years of Age

M. Chehade, E.S. Dellon, J.M. Spergel, M.H. Collins, M.E. Rothenberg, R.D. Pesek, I. Hirano, R. Liu, E. Laws, E. Mortensen, R. Martincova, A. Shabbir, E. McCann, M.A. Kamal, M.P. Kosloski, J.D. Hamilton, C. Samuely, W.K. Lim, M.F. Wipperman, A. Farrell, N. Patel, G.D. Yancopoulos, L. Glotfelty, and J. Maloney

ABSTRACT

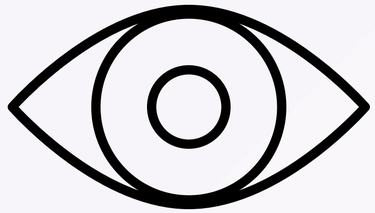
Promedio 7.1 años
76% hombres
No respondedores a IBP
Remisión histológica a semana 16

Table 2. Primary and Secondary End Points in Part A of the Trial (Full Analysis Population).

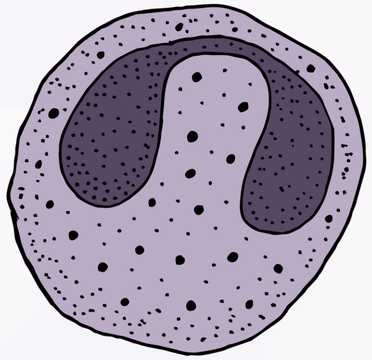
End Point	Placebo (N=34)	HE Dupilumab (N=37)	LE Dupilumab* (N=31)
Primary end point			
Peak esophageal intraepithelial eosinophil count of ≤6 per high-power field — no. (%)†	1 (3)	25 (68)	18 (58)
Absolute difference in percentage vs. placebo (95% CI) — percentage points	—	65 (48 to 81)	55 (37 to 73)
P value	—	<0.001	<0.001

Chehade M et al. N Engl J Med 2024;390:2239-51

Dupilumab



Dupilumab y conjuntivis → Aumento de riesgo en pacientes con **dermatitis atópica** RR 2.43 (95% IC 1.84-3.12)
Sin riesgo significativo en otras causas



Dupilumab y conteo eosinofílico → Incremento transitorio de eosinofilia en sangre en otras causas. Rara vez sintomática.
Retorna a basal semana 24

Considerar costo, pocos datos a muy largo plazo en EEo

Lin, T-Y et al. Pharmaceutics 2023
Wechsler M et al J ALLERGY CLIN IMMUNOL PRACT 2022
Sauer B et al. Am J Gastroenterol 2023

Conclusiones

Existen buenas terapias de primera línea para el manejo de la esofagitis eosinofílica como los corticoides tópicos deglutidos

El dupilumab es el único biológico aprobado por el tratamiento de esofagitis eosinofílica

Se debe considerar el uso de nuevas terapias especialmente en pacientes refractarios, con efectos adversos a terapias de primera línea o comorbilidad atópica grave

Múltiples medicamentos probados para el tratamiento de esofagitis eosinofílica no logran la respuesta sintomática esperada

Desconocemos la eficacia y seguridad a largo plazo de los nuevos tratamientos

Muchas gracias

CURSO DE AVANCES EN GASTROENTEROLOGÍA
PERSPECTIVAS FUTURAS EN GASTROENTEROLOGÍA
17 - 19 Julio 2024 - Hotel InterContinental, Stgo. SChGE

jnchahuan@gmail.com

@jnchahuan

@GASTROUC