

Esofagitis eosinofílica: Más allá del tratamiento con inhibidores de bomba de protones (uso de biológicos)

Eosinophilic esophagitis: Beyond proton pump inhibitor therapy (Biologic therapies)

Manuel Barrera¹, Javier Chahuán¹

¹Departamento de Gastroenterología, Escuela De Medicina, Pontificia Universidad Católica De Chile, Santiago, Chile.

Abstract

Eosinophilic esophagitis (EoE) is a chronic, immune-mediated disease of the esophagus characterized by symptoms of esophageal dysfunction such as dysphagia, food impaction, and chest pain in adults. It is associated with atopic diseases such as allergic rhinitis, atopic dermatitis, and asthma. Diagnosis requires symptoms of esophageal dysfunction, eosinophilic inflammation in esophageal biopsies with at least 15 eosinophils per high power field, and exclusion of other causes of local or systemic eosinophilia. EoE is more common in men and has an increasing prevalence, varying globally. The pathophysiology involves TH2-mediated eosinophilic inflammation driven by food antigens, esophageal barrier dysfunction and tissue remodeling. Various therapeutic options aim for clinical and histological remission, including dietary and pharmacological treatments. Dietary therapy, topical corticosteroids and proton pump inhibitors are first-line treatments. Topical corticosteroids achieve high histological remission. Development of new therapies is ongoing. Dupilumab, an antibody against IL-4R α , shows efficacy in achieving histological and symptomatic remission in patients unresponsive to proton pump inhibitors. Other targeted therapies with clinical trials for EoE include mepolizumab, reslizumab, cendakimab, lirentelimab, and etrasimod with variable clinical and histological results. A subgroup of patients with EoE unresponsive or with bad adherence to first line therapies or patients with multiple comorbid atopic diseases may benefit from biological therapies. This review aims to describe new therapeutic options, detailing their mechanisms, efficacy, and safety profiles.

Key words: Eosinophilic esophagitis; biologics; dupilumab.

Resumen

La esofagitis eosinofílica (EEo) es una enfermedad crónica, inmunomediada del esófago, caracterizada por síntomas de disfunción esofágica como disfagia, impactación y dolor torácico en adultos. Se asocia a otras enfermedades atópicas como rinitis alérgica, dermatitis atópica y asma. El diagnóstico requiere síntomas de disfunción esofágica, inflamación eosinofílica en biopsias de esófago con al menos 15 eosinófilos por campo de aumento mayor, y exclusión de otras causas de eosinofilia local o sistémica. La EEo es más común en hombres y tiene una prevalencia en aumento. La fisiopatología incluye inflamación eosinofílica mediada por una respuesta TH2 gatillada por antígenos alimenticios, además disfunción de barrera esofágica y remodelación de tejido. Varias opciones terapéuticas tienen como objetivo la remisión clínica e histológica, incluyendo terapias dietéticas y tratamientos farmacológicos. La terapia dietética, inhibidores de bomba de protones o corticosteroides tópicos sin terapias de primera línea. Los corticosteroides tópicos alcanzan altas tasas de remisión histológica. El desarrollo de nuevas terapias se está llevando a cabo. Dupilumab, un anticuerpo contra IL-4R α , muestra eficacia en alcanzar remisión histológica y sintomática en pacientes no respondedores a inhibidores de bomba de protones. Otras terapias con estudios clínicos para EEo incluyen el mepolizumab, reslizumab, cendakimab, lirentelimab y etrasimod, con resultados variables. Un subgrupo de pacientes con EEo no respondedores o con mala adherencia a terapias de primera línea o con comorbilidades atópicas graves se podrían beneficiar de terapias biológicas como dupilumab. Esta revisión tiene como objetivo describir nuevas opciones terapéuticas, detallando su mecanismo de acción, eficacia y perfil de seguridad.

Palabras claves: Esofagitis eosinofílica, biológicos, dupilumab.

Conflictos de intereses: Los autores de este estudio no tienen conflictos de intereses.

Recibido: 15 de junio de 2024; Aceptado: 30 de junio de 2024

Copyright © 2024 Sociedad Chilena de Gastroenterología
<https://doi.org/10.46613/gastrolat2024002-08>

Correspondencia a:
 Javier Chahuán, MD
jnchahuan@gmail.com

ISSN 0716-8594 versión en línea

Esta obra está bajo
 licencia internacional
 Creative Commons



Introducción

La esofagitis eosinofílica (EEO) es una enfermedad crónica, inmunomediada, caracterizada por síntomas de disfunción esofágica como disfagia, impactación de alimentos y dolor torácico en adultos^[1,2]. Se asocia a patologías atópicas como rinitis alérgica, dermatitis atópica y asma^[3].

Para el diagnóstico se requiere síntomas compatibles, presencia de inflamación eosinofílica en biopsia de mucosa esofágica con al menos 15 eosinófilos/campo de aumento mayor (CAM) y la exclusión de otras causas de eosinofilia local o sistémica^[2] (Figura 1).

La EEO es más frecuente en hombres, con prevalencia en aumento, existiendo variabilidad global según la región analizada^[4].

Los familiares de primer grado de pacientes con EEO presentan más riesgo de presentar la enfermedad y estudios en gemelos muestran un rol importante del ambiente común^[5].

La fisiopatología es compleja. En individuos susceptibles, la exposición a antígenos principalmente alimentarios interactúa con el epitelio esofágico que secreta alarminas como IL-33 o linfopoyetina estromal tímica. Estas citoquinas estimulan una respuesta TH2. Las células TH2 secretan IL-13, IL-4 e IL-5. La respuesta TH2, estimula la inflamación eosinofílica en el esófago y disfunción de barrera. Además, se produce remodelamiento del tejido y fibrosis^[6,7].

Existen diversas opciones terapéuticas para el manejo de la EEO, tanto dietéticas como farmacológicas con el objetivo de lograr remisión clínica e histológica. También, en pacientes con estenosis o esófago de calibre estrecho, se puede considerar la dilatación esofágica, la que debe ir acompañada de terapia médica o dietética^[1,2]. La mejoría sintomática, no traduce necesariamente una ausencia de actividad biológica a nivel histológico^[8], por lo que se recomienda obtener biopsias esofágicas para evaluar la respuesta a terapias, con el objetivo de lograr menos de 15 eosinófilos/CAM^[1].

Las dietas de eliminación empírica de alimentos son efectivas en lograr remisión histológica, existiendo diferentes esquemas de eliminación^[9].

Respecto a las terapias farmacológicas de primera línea, se incluye el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) o corticosteroides tópicos (CST)^[2].

Los IBP para inducción, logran remisión histológica en alrededor de la mitad de los pacientes con EEO^[10], con mejores respuestas en fenotipos inflamatorios que fibroestenotantes y prolongando la inducción de 8 a 12 semanas^[10]. La administración dos veces al día logra mayor remisión histológica que una vez al día^[11].

Respecto a los CST, están principalmente representados por fluticasona propionato y budesonida, con diferentes formulaciones, dosis variables, con resultados heterogéneos y disponibilidad dispar según el país^[12]. Para fluticasona propionato, las presentaciones más usadas son las gotas nasales tragadas y mediante los inhaladores de dosis medida

aplicados en la boca y tragados. En cambio, para budesonida las soluciones orales viscosas y tabletas orodispersables son las de mayor uso^[12,13]. Datos del registro europeo EoE CONNECT muestran que en fluticasona propionato las gotas nasales tragadas en dosis $\geq 0,8$ mg/día logran inducir remisión clínico-histológica en un 65% y con budesonida oral viscosa preparada por farmacéutico, con dosis de 2 mg/día, se logran inducir tasas de remisión clínico-histológica de un 80%, con datos de prácticas del mundo real. La budesonida orodispersable en tableta sería la terapia más efectiva en inducir remisión clínico-histológica (entre 86-100%)^[12].

Sin embargo, hay pacientes que, a pesar de las terapias de primera línea, persisten con inflamación histológica, lo que puede ser producto de mala adherencia a terapias farmacológicas o dietéticas, dosis insuficiente o problemas relacionados a la forma de administración^[14]. También, existen efectos adversos de las terapias de primera línea, como la candidiasis esofágica en usuarios de CST^[15] que podrían hacer plantear un cambio de terapia. Finalmente, muchos de los pacientes con EEO son portadores de otras enfermedades alérgicas como asma o dermatitis atópica donde el uso de terapias biológicas se podría considerar para tratar con un mismo fármaco distintas patologías^[16].

Se han desarrollado fármacos dirigidos contra moléculas y citoquinas específicas para el tratamiento de EEO, los cuales pueden ser una opción en pacientes que no han logrado la remisión con los tratamientos de primera línea o que tienen una comorbilidad alérgica grave. El objetivo de esta revisión es describir nuevas opciones terapéuticas en el manejo de la EEO, detallando sus mecanismos de acción, eficacia y perfil de seguridad.

Dupilumab

El dupilumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la subunidad α del receptor de interleuquina 4 (IL-4R α), involucrado en la señalización tanto de IL-4 como de la IL-13^[16,17] (Figura 2). Ha sido aprobado por la FDA para diferentes patologías alérgicas como la dermatitis atópica, asma moderada a severa, rinosinusitis crónica con poliposis nasal, EEO (desde mayo 2022) y prurigo nodularis^[16].

Se evaluó inicialmente en adultos en un estudio fase 2, en el cual se reclutaron 47 pacientes con EEO activa (con disfagia ≥ 2 veces/semana y biopsia esofágica con ≥ 15 eosinófilos/CAM), sin respuesta a IBP por 8 semanas. Estos pacientes fueron asignados a recibir dupilumab 300 mg semanales subcutáneos (con dosis de carga de 600 mg el día 1) o placebo por 12 semanas^[18]. El objetivo principal fue evaluar el cambio en la disfagia desde el basal a la semana 10. Se observó una reducción significativa en los síntomas de disfagia en el grupo que recibió dupilumab en comparación con placebo y además una reducción significativa de la infiltración eosinofílica esofágica^[18].

Posteriormente, se publica un estudio fase 3 en adolescen-

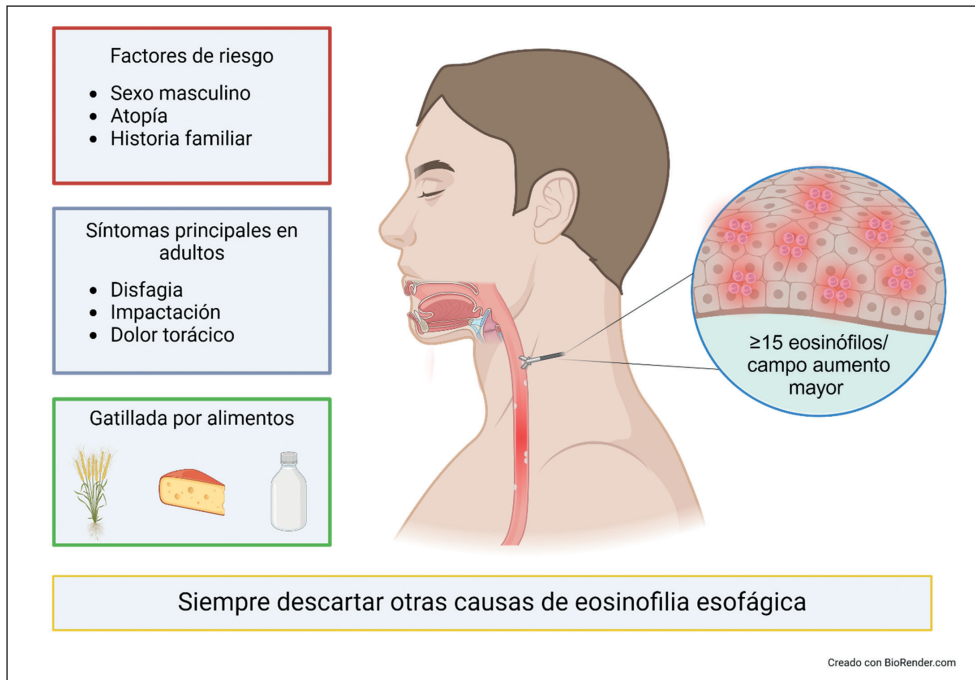


Figura 1. Elementos centrales en el diagnóstico de esofagitis eosinofílica. Figura creada con Biorender.com.

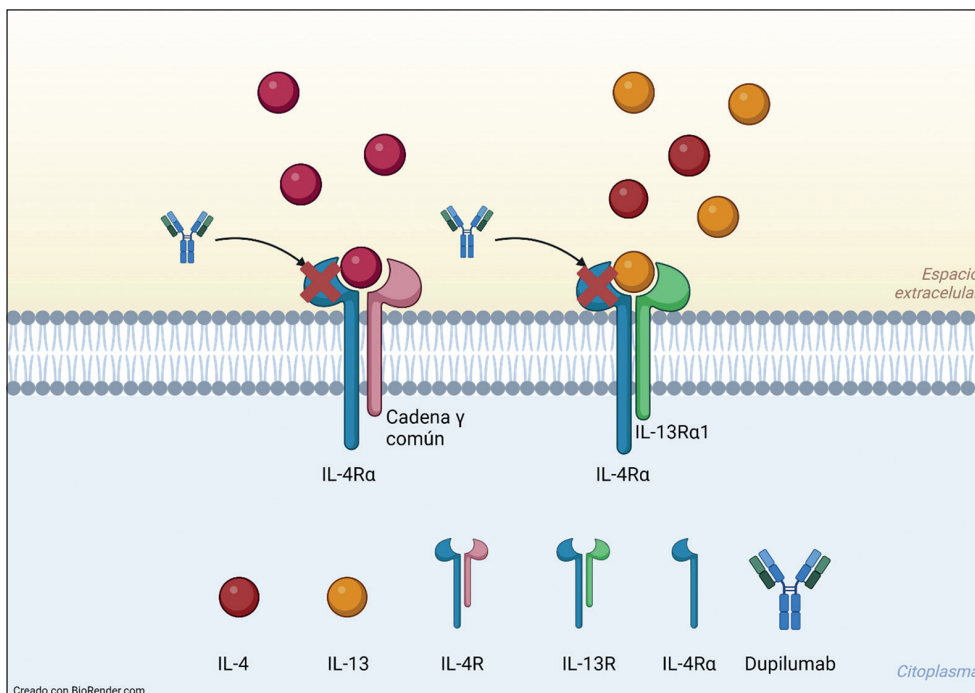


Figura 2. Mecanismo de acción de Dupilumab. Involucrado en la señalización tanto de IL-4 como de IL-13, mediante el bloqueo de la subunidad común IL-4Rα. Figura creada con BioRender.com.

tes de 12 años o más y adultos con EEO no respondedores a 8 semanas de IBP, compuesto por tres partes^[19]. La parte A consistió en comparar la administración de dupilumab 300 mg semanales subcutáneo contra placebo, utilizando una randomización 1:1 hasta la semana 24. En la parte B se aleatorizaron pacientes de manera 1:1:1, a recibir dupilumab semanal, dupilumab cada 2 semanas o placebo hasta la semana 24. Aquellos participantes que completaron la parte

A continuaron en la fase C, recibiendo dosis de 300 mg de dupilumab subcutáneo semanal hasta la semana 52 (tanto en el grupo que inicialmente recibió dupilumab o placebo). Los *outcomes* primarios evaluados a la semana 24 incluyeron la remisión histológica (definida como la presencia de 6 o menos eosinófilos/CAM) y el cambio desde el basal en el cuestionario de síntomas de disfagia (DSQ), que tiene una puntuación de 0-84 (más puntos traduce disfagia más severa)

[19]. En la parte A, más pacientes en el grupo dupilumab lograron remisión histológica (60% vs. 5% placebo, $p < 0,001$) y además disminuyeron significativamente los síntomas de disfagia. En la parte B, la remisión histológica ocurrió en 59% con dupilumab semanal, en 60% en dupilumab cada dos semanas y en 6% con placebo, pero la mejoría sintomática fue sólo significativa en el grupo de dupilumab semanal, sin diferencia significativa entre dupilumab cada 2 semanas versus placebo. En los pacientes que recibieron dupilumab tanto en la parte A y C, mantuvieron los efectos histológicos y sintomáticos observados hasta la semana 52. Los efectos adversos más frecuentes fueron los relacionados al sitio de inyección, nasofaringitis, cefalea, entre otros. No se reportaron muertes^[19].

Los resultados de los participantes que finalizaron la fase B y continuaron a la fase C hasta la semana 52 se publicaron posteriormente. Los participantes que en la fase B estuvieron con dupilumab semanal o cada dos semanas, mantuvieron la misma frecuencia de administración y los que estaban en grupo placebo, fueron randomizados a recibir dupilumab semanal o cada dos semanas. En esta parte del estudio las mejoras observadas a la semana 24 de dupilumab semanal se mantuvieron o continuaron mejorando en la semana 52^[20].

En niños (entre 1- < 12 años) con EEO, la fase 3 del estudio EoE KIDS mostró que dupilumab es mejor que placebo en lograr remisión histológica a la semana 16. La mejoría se mantenía a la semana 52 en los usuarios de dupilumab^[21].

El beneficio del dupilumab también se ha evaluado en pacientes refractarios a tratamiento habituales y con fenotipo fibroestenotante, logrando remisión histológica de 80% (< 15 eosinófilos/CAM), junto con reducir significativamente el compromiso endoscópico y aumentar el diámetro esofágico previo a dilatación^[22].

El perfil de seguridad de dupilumab es favorable. El efecto adverso principal está relacionado con reacciones cutáneas después de la administración. Además, en estudios clínicos de asma, dermatitis atópica o rinosinusitis crónica con pólipos nasales, se ha observado un aumento transitorio de eosinófilos al inicio del tratamiento que vuelve al basal o inferior a partir de la semana 24, lo cual rara vez se asocia con síntomas clínicos^[23,24]. Se han registrado también conjuntivitis en pacientes usuarios de dupilumab con dermatitis atópica, sin un aumento significativo en pacientes con otras indicaciones^[25].

Dentro de las limitaciones del uso de dupilumab, es su costo elevado y ausencia de estudios de seguimiento prolongado. El uso de este anticuerpo podría ser reservado a pacientes con otras enfermedades atópicas que se beneficien del medicamento, en pacientes refractarios, que tienen poca adherencia a terapias de primera línea o en quienes hayan tenido efectos adversos recurrentes^[16]. Dentro de las consideraciones prácticas, el medicamento debe estar a temperatura ambiente por al menos 45 minutos previo a su uso y puede permanecer sin refrigerar hasta por 14 días^[16].

Mepolizumab y Reslizumab

Son anticuerpos monoclonales que actúan bloqueando la IL-5. El mepolizumab está aprobado por la FDA para asma eosinofílica, granulomatosis eosinofílica con poliangéititis, rinosinusitis crónica con poliposis nasal y síndrome hipereosinofílico, mientras que el reslizumab para asma eosinofílica^[17].

Un estudio randomizado de Straumann et al. en 11 pacientes adultos con EEO comparó mepolizumab (en 5 pacientes) versus placebo (6 pacientes), donde se observó una reducción de la eosinofilia esofágica en el grupo de mepolizumab, pero ningún paciente logró el umbral de < 15 eosinófilos/CAM^[26]. Recientemente, se publicó un estudio randomizado multicéntrico de mepolizumab 300 mg mensual versus placebo para el tratamiento de adolescentes y adultos con EEO y síntomas de disfagia^[27]. El *outcome* primario era un cambio en el cuestionario EEAI^[28] desde el basal al mes 3, sin lograr diferencias significativas contra placebo^[27].

Reslizumab fue estudiado en 227 pacientes entre 5-18 años con EEO comparado con placebo, donde se observó una reducción de la eosinofilia esofágica, pero sin una diferencia significativa contra placebo en la evaluación global del médico^[29]. Actualmente no hay desarrollo adicional de reslizumab para EEO^[17].

Cendakimab

El cendakimab (conocido también como RPC4046) es un anticuerpo monoclonal humanizado de alta afinidad contra la IL-13 que impide su unión a su receptor IL-13R α 1 e IL-13R α 2^[17]. En 2019 se publicó un estudio fase 2 en pacientes con EEO^[30]. Este consistió en 99 pacientes entre 18-65 años randomizados a recibir 180 o 360 mg de RPC4046 subcutáneo semanal por 16 semanas (con dosis de carga en el día 1), o placebo. A la semana 16 los pacientes randomizados al fármaco tuvieron una reducción significativa de la eosinofilia esofágica, sin cambios en el grupo placebo. El 50% de los pacientes en el grupo de 180 mg y 360 mg logró remisión histológica. Sin embargo, no logró demostrar diferencias significativas en la reducción de los síntomas de disfagia medidos por un diario de síntomas^[30]. En los pacientes que completaron la inducción pudieron ser reclutados a una fase abierta de extensión de 52 semanas con una dosis de 360 mg semanales, durante la cual se observó una mejoría o mantención del efecto previamente estudiado en los pacientes. Los efectos adversos más frecuentes fueron las infecciones respiratorias altas y la nasofaringitis^[31].

Lirentelimab

La lectina similar a inmunoglobulina de unión al ácido siálico (Siglec) 8 es un receptor que se expresa selectivamente en la membrana de eosinófilos, mastocitos madu-

ros y basófilos. Estudios *in vitro* e *in vivo* en modelos de ratones han demostrado que el uso de anticuerpos monoclonales dirigidos contra este receptor favorece la muerte de eosinófilos, especialmente en presencia de IL-5^[32]. Lirentelimab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido a Siglec-8, y se estudió en pacientes con gastritis y/o duodenitis eosinofílica con disminución de la eosinofilia en mucosa gástrica o duodenal y mejoría sintomática en un estudio fase 2^[33].

Posteriormente, se llevó a cabo un ensayo clínico aleatorizado, en pacientes con EEO ≥ 12 años. Estos fueron aleatorizados a recibir dosis bajas o altas de lirentelimab, o placebo, de manera mensual durante un período de 6 meses. Los *endpoints* primarios fueron la respuesta histológica con *peak* de conteo de eosinófilos ≤ 6 /CAM en la biopsia esofágica en la semana 24 junto con cambio en el cuestionario de síntomas de disfagia (DSQ) en semana 23-24. El *endpoint* histológico se obtuvo en el 88% de dosis altas y 92% de dosis bajas comparado con 11% de placebo, siendo estadísticamente significativo. El cambio en el DSQ en el grupo con el fármaco no fue estadísticamente significativo al comparar con placebo. El efecto adverso mayor fue relacionado a infusión y luego cefalea^[34].

Etrasimod

Etrasimod es un modulador selectivo del receptor de esfingosina-1-fosfato (S1P), utilizado en el tratamiento de colitis ulcerosa moderada a severa, el cual se administra una vez al día por vía oral^[35].

En EEO se realizó un estudio fase 2, en el que 108 pacientes fueron randomizados a recibir 1 o 2 mg de etrasimod o placebo por un período de 24 semanas. El 22% de los pacientes con dosis de 2 mg al día y el 12,8% con 1 mg al día lograron remisión histológica a la semana 16. Los efectos adversos principales fueron náuseas y mareos en este grupo de estudio^[36].

Otras terapias

Se ha evaluado el efecto de infliximab, en 3 pacientes con esofagitis eosinofílica, sin beneficio en lograr remisión^[37]. Del mismo modo, un estudio randomizado controlado de Omalizumab (Anti-IgE) contra placebo, no mostró mejoría sintomática ni tampoco histológica. Esto es concordante con que la fisiopatología de la EEO no es inducida por IgE^[38].

Conclusión

La EEO es una enfermedad crónica del esófago inmunomediada. Dentro de las terapias de primera línea contamos con terapias dietéticas, IBP y CST. Con los CST se logran

altas tasas de remisión histológica. Existe un subgrupo de pacientes no respondedores a primera línea, con problemas de adherencia o con otras patologías atópicas adicionales que se podrían beneficiar de nuevas terapias como los biológicos, los cuales apuntan a diferentes moléculas claves en la fisiopatología. Dupilumab es el único biológico aprobado por la FDA para EEO, con estudios que demuestran su eficacia y seguridad^[19]. Sin embargo, presenta limitaciones como su costo elevado y falta de seguimiento a largo plazo^[16]. El estudio de otras moléculas para EEO se encuentra en desarrollo y es posible que en un futuro próximo se tengan nuevas herramientas para tratar a pacientes con esta patología.

Referencias

1. 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 oesophagitis in children and adults. *Gut*. 2022;71(8):1459-87.
2. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J*. 2017;5(3):335-58.
3. González-Cervera J, Arias Á, Redondo-González O, Cano-Mollinedo MM, Terreehorst I, Lucendo AJ. Association between atopic manifestations and eosinophilic esophagitis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;118(5):582-90.e2.
4. Hahn JW, Lee K, Shin JI, Cho SH, Turner S, Shin JU, et al. Global Incidence and Prevalence of Eosinophilic Esophagitis, 1976-2022: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(13):3270-84.e77.
5. Alexander ES, Martin LJ, Collins MH, Kottyan LC, Sucharew H, He H, 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):1084-92.e1.
6. O'Shea KM, Aceves SS, Dellon ES, Gupta SK, Spergel JM, Furuta GT, et al. Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2018;154(2):333-45.
7. Underwood B, Troutman TD, Schwartz JT. Breaking down the complex pathophysiology of eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2023;130(1):28-39.
8. Safroneeva E, Straumann A, Coslovsky M, Zwahlen M, Kuehni CE, Panczak R, et al. Symptoms Have Modest Accuracy in Detecting Endoscopic and Histologic Remission in Adults With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2016;150(3):581-90.e4.
9. Votto M, De Filippo M, Lenti MV, Rossi CM, Di Sabatino A, Marseglia GL, et al. Diet Therapy in Eosinophilic Esophagitis. Focus on a Personalized Approach. *Front Pediatr*. 2021;9:820192.
10. Laserna-Mendieta EJ, Casabona S, Guagnozzi D, Savarino E, Perelló A, Guardiola-Arévalo A, et al. Efficacy of proton pump inhibitor therapy for eosinophilic oesophagitis in 630 patients: results from the EoE connect registry. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(5):798-807.
11. Muftah M, Goldin AH, Barshop K, Hsu Blatman K, Hamilton MJ, Lo WK, et al. Twice-Daily Proton Pump Inhibitor Induces Higher Remission Rate in Eosinophilic Esophagitis Than Once-Daily Regimen Regardless of Total Daily Dose. *Am J Gastroenterol*. 2024;119(5):991-5.

12. Laserna-Mendieta EJ, Navarro P, Casabona-Francés S, Savarino EV, Amorena E, Pérez-Martínez I, et al. Swallowed topical corticosteroids for eosinophilic esophagitis: Utilization and real-world efficacy from the EoE CONNECT registry. *United European Gastroenterol J*. 2024;12(5):585-95.
13. Feo-Ortega S, Lucendo AJ. Evidence-based treatments for eosinophilic esophagitis: insights for the clinician. *Therap Adv Gastroenterol*. 2022;15:17562848211068665.
14. Strauss AL, Falk GW. Refractory eosinophilic esophagitis: what to do when the patient has not responded to proton pump inhibitors, steroids and diet. *Curr Opin Gastroenterol*. 2022;38(4):395-401.
15. Lucendo AJ, Miehke 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. *Gastroenterology*. 2019;157(1):74-86.e15.
16. Sauer BG, Barnes BH, McGowan EC. Strategies for the Use of Dupilumab in Eosinophilic Esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2023;118(5):780-3.
17. Dellon ES, Spergel JM. Biologics in eosinophilic gastrointestinal diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2023;130(1):21-7.
18. Hirano I, Dellon ES, Hamilton JD, Collins MH, Peterson K, Chehade M, et al. Efficacy of Dupilumab in a Phase 2 Randomized Trial of Adults With Active Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2020;158(1):111-22.e10.
19. 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(25):2317-30.
20. Rothenberg ME, Dellon ES, Collins MH, Hirano I, Chehade M, Bredenoord AJ, et al. Efficacy and safety of dupilumab up to 52 weeks in adults and adolescents with eosinophilic oesophagitis (LIBERTY EoE TREET study): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(11):990-1004.
21. Chehade M, Dellon E, Spergel J, Rothenberg M, Pesek R, Collins M, et al. Dupilumab Improves Histologic And Endoscopic Outcomes In Children Aged 1 To <12 Years With Eosinophilic Esophagitis (EoE): 52-Week Results From The Phase 3 EoE KIDS Trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2024;153(2):AB266.
22. Lee CJ, Dellon ES. Real-World Efficacy of Dupilumab in Severe, Treatment-Refractory, and Fibrostenotic Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024;22(2):252-8.
23. Wechsler ME, Klion AD, Paggiaro P, Nair P, Staumont-Salle D, Radwan A, et al. Effect of Dupilumab on Blood Eosinophil Counts in Patients With Asthma, Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps, Atopic Dermatitis, or Eosinophilic Esophagitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(10):2695-709.
24. Meek PD, Hemstreet B. Emerging therapies for eosinophilic esophagitis. *Pharmacotherapy*. 2023;43(4):338-48.
25. Lin TY, Wang CY, Wang FY, Kang EYC, Hwang YS. Association between Dupilumab and Conjunctivitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pharmaceutics* [Internet]. 2023;15(4). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics15041031>
26. Straumann A, Conus S, Grzonka P, Kita H, Kephart G, Bussmann C, et al. Anti-interleukin-5 antibody treatment (mepolizumab) in active eosinophilic oesophagitis: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Gut*. 2010;59(1):21-30.
27. Dellon ES, Peterson KA, Mitlyng BL, Iuga A, Bookhout CE, Cortright LM, et al. Mepolizumab for treatment of adolescents and adults with eosinophilic oesophagitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Gut*. 2023;72(10):1828-37.
28. Schoepfer AM, Straumann A, Panczak R, Coslovsky M, Kuehni CE, Maurer E, et al. Development and validation of a symptom-based activity index for adults with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2014;147(6):1255-66.e21.
29. Spergel JM, Rothenberg ME, Collins MH, Furuta GT, Markowitz JE, Fuchs G III, et al. Reslizumab in children and adolescents with eosinophilic esophagitis: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):456-63.e3.
30. Hirano I, Collins MH, Assouline-Dayana Y, Evans L, Gupta S, Schoepfer AM, et al. RPC4046, a Monoclonal Antibody Against IL13, Reduces Histologic and Endoscopic Activity in Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2019;156(3):592-603.e10.
31. Dellon ES, Collins MH, Rothenberg ME, Assouline-Dayana Y, Evans L, Gupta S, et al. Long-term Efficacy and Tolerability of RPC4046 in an Open-Label Extension Trial of Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(3):473-83.e17.
32. Legrand F, Cao Y, Wechsler JB, Zhu X, Zimmermann N, Rampertaap S, et al. Sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin (Siglec) 8 in patients with eosinophilic disorders: Receptor expression and targeting using chimeric antibodies. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(6):2227-37.e10.
33. Dellon ES, Peterson KA, Murray JA, Falk GW, Gonsalves N, Chehade M, et al. Anti-Siglec-8 Antibody for Eosinophilic Gastritis and Duodenitis. *N Engl J Med*. 2020;383(17):1624-34.
34. Dellon E, Chehade M, Genta RM, Leiman DA, Peterson KA, Spergel J, et al. S446 Results from KRYPTOS, a Phase 2/3 Study of Lirentelimab (AK002) in Adults and Adolescents With EoE. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. 2022;117(10S):e316.
35. Sandborn WJ, Vermeire S, Peyrin-Biroulet L, Dubinsky MC, Panes J, Yarur A, et al. Etrasimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (ELEVATE): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies. *Lancet*. 2023;401(10383):1159-71.
36. Dellon ES, Collins MH, Bredenoord AJ, Philpott H, Biedermann L, Dulcine M, et al. S455 Efficacy and Safety of the Selective Sphingosine 1-Phosphate Receptor Modulator, Etrasimod, in Adult Patients With Eosinophilic Esophagitis: Primary Results From the Phase 2 VOYAGE Study. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. 2023;118(10S):S330.
37. Straumann A, Bussmann C, Conus S, Beglinger C, Simon HU. Anti-TNF-alpha (infliximab) therapy for severe adult eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(2):425-7.
38. Clayton F, Fang JC, Gleich GJ, Lucendo AJ, Olalla JM, Vinson LA, et al. Eosinophilic esophagitis in adults is associated with IgG4 and not mediated by IgE. *Gastroenterology*. 2014;147(3):602-9.