

# Terapia endoscopica nella malattia da reflusso gastroesofageo

■ Da circa dieci anni sono disponibili diverse procedure endoscopiche per il trattamento della malattia da reflusso gastroesofageo. Si possono suddividere in tre gruppi: endosutura ed endoplicatura, termocoagulazione via radiofrequenza, iniezione di sostanze varie. Per ogni procedura vengono descritti i potenziali meccanismi d'azione, i dati tecnici, clinici e le possibili complicanze.

■ In the last decade many endoscopic procedures to treat gastroesophageal reflux disease have been proposed. They can be classified in three main groups: endoscopic suturing and plication procedures, radiofrequency thermal coagulation methods and bulking methods, injection of synthetic substances. Every procedure has been described in details in mechanism of action, technical and clinical data and complications observed.

■ **Parole chiave:** malattia da reflusso gastroesofageo, endosutura, endoplicatura, radiofrequenza, Stretta, Enteryx, Gatekeeper

■ **Key words:** MRGE, endoscopic suturing, plication procedures, radiofrequency, Stretta, Enteryx, Gatekeeper

Valentina Casini  
Stefano Pallotta  
Fabio Pace

Divisione e Cattedra  
di Gastroenterologia  
Dipartimento di Scienze Cliniche  
"Luigi Sacco"  
Università degli Studi di Milano

## Introduzione

Nell'ultimo decennio sono state proposte svariate procedure terapeutiche endoscopiche come alternativa al trattamento convenzionale, medico e soprattutto chirurgico, della Malattia da Reflusso Gastroesofageo (MRGE).

In generale, è possibile schematizzare i risultati finora ottenuti dicendo che, dopo una iniziale fase fortemente positiva, è seguita una riduzione delle aspettative dovuta ai risultati mediocri, agli effetti indesiderati oppure a entrambi. In questa rassegna verranno esaminate le varie tecniche di terapia endoscopica antireflusso, riassumendo i meccanismi d'azione e gli studi clinici principali disponibili.

Le tecniche endoscopiche antireflusso presentate nell'ultimo decennio comprendono essenzialmente tre gruppi: le procedure di endosutura e di endoplicatura, quelle di termocoagulazione via radiofrequenza e

**tab. 1: procedure endoscopiche antireflusso**

<b>Endosutura - Endoplicatura</b>	EndoCinch
	Endoscopic Suturing Device (ritirato)
	Plicator
	EsophyX
	Hiz-Wiz
	MediGus SRS
	Syntheon ARD plicator
<b>Radiofrequenza</b>	Stretta
<b>Iniezione di sostanze varie</b>	Enterix (ritirato)
	Gatekeeper (ritirato)
	Plexiglas

l'iniezione di sostanze varie (**tabella 1**). Nella **tabella 2** troviamo gli effetti collaterali o le complicanze più frequentemente osservate, mentre nella **tabella 3** vengono riportati i principali studi disponibili.

## Endosutura - Endoplicatura

I dispositivi di endosutura e di endoplicatura hanno lo scopo di creare una plica/ispessimento a livello del cardias al fine di produrre una barriera meccanica che impedisca il reflusso del contenuto gastrico; ciò permette di ricreare un effetto simile a quello prodotto chirurgicamente con la fundoplicatio.

I meccanismi d'azione proposti per questi dispositivi includono: la riduzione dei rilasciamenti transitori dello sfintere esofageo inferiore (tLESRs) (1), l'aumento del tono basale del LES per un ispessimento della muscolatura circolare (2), l'alterazione della compliance del cardias (3) e la riduzione della distensibilità dello stomaco prossimale per la formazione della plica e quindi della cicatrice (4).

Diversi dispositivi sono stati brevettati e commercializzati, tra i quali l'EndoCinch, l'Endoscopic Suturing Device (ESD), il Plicator, l'EsophyX, il Hiz-Wiz, il MediGus SRS e il Syntheon ARD plicator.

L'Endocinch (5-10) e l'ESD (11) (attualmente ritirato dal mercato) sono due sistemi analoghi che si realizzano con endoscopi modificati che permettono di aspirare la parete gastrica a livello della giunzione squamocolonnare e di effettuare delle suture multiple al fine di ricreare lungo la circonferenza una barriera di pliche di tessuto intraluminali. Il problema di questi dispositivi è

**tab. 2: effetti collaterali e complicanze della terapia endoscopica della MRGE**

<b>Endosutura Endoplicatura</b>	perforazione esofagea o gastrica
	pneumotorace
	pneumoperitoneo
	sanguinamento
	dolore toracico
	dolore toracico persistente per aderenze (Plicator)
	ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) (Plicator)
<b>Radiofrequenza</b>	pneumomediastino (Plicator)
	febbre
	disfagia
	odinofagia
	gastroparesi
	perforazione esofagea
	fibrillazione atriale
<b>Iniezione di sostanze varie</b>	esofagite ulcerativa
	disfagia
	dolore toracico
	pneumotorace
	pneumomediastino
	perforazione esofagea (Gatekeeper)
	perforazione faringea
sanguinamento da fistola aorto-esofagea	

questo: le pliche che si realizzano comprendono solo lo strato mucosale e ciò potrebbe determinare una neo-valvola debole che, nel tempo, può cedere per la continua pressione addominale (12).

Il Plicator consente invece di creare, distalmente alla giunzione squamocolonnare, un'unica sutura transmurale a tutto spessore al fine di resistere di più nel tempo; tuttavia il fatto di poter effettuare un'unica sutura potrebbe non essere sufficiente nel ricreare un meccanismo antireflusso efficace (13-17).

Infine segnaliamo l'EsophyX (18), un sistema che permette di effettuare una fundoplicatio a forma di omega, il Hiz-Wiz (19), una procedura che consiste nel realizzare due pliche anteriormente e posteriormente distalmente alla giunzione esofago-gastrica, il MediGus SRS che produce una fundoplicatio anteriore parziale di 120°-180° e il Syntheon ARD plicator il cui scopo è quello di creare una plica transmurale posizionando un impianto di titanio a livello del cardias.

tab. 3: studi disponibili sui dati clinici

Procedura		autore anno	Nr. pazienti	follow-up medio (mesi)	percentuale riduzione sospensione PPI	percentuale pH < 4 pre e post procedura	pressione del LES (mmHg) pre e post procedura
Endosutura Endoplicatura	ESD	Schiefke 2005 (11)	20	6	10	NS	NS
	EC	Chen 2005 (22)	85	12 24	43 40	(P=0.015) 14 → 5.3	NS
		Schiefke 2005 (12)	70	18	6	NS	NS
		Schwartz 2006 (10)	38 ↳ 18 EC ↳ 20 non trattati	12 3	↳ 29 EC	NS	ND
	EP	Cadiere 2006 (18)	17	6	80	ND	ND
	PL	Pleskow 2005 (15)	57	12	72	ND	(P=0.0001) 10 → 8
		Rothstein 2006 (17)	159 ↳ 78 PL ↳ 81 non trattati	3	(P=0.002) ↳ 50 ↳ 24	(P<0.001) ↳ 10 → 7 ↳ 9 → 10	ND
Radiofrequenza		Triadafilopoulos 2002 (29)	118	12	70	(P<0.0001) 10.2 → 6.4	(P=0.007) 15 → 12.6
		Wolfsen 2002 (42)	558	8	47	ND	ND
		Corley 2003 (32)	64 ↳ 35 RFE ↳ 29 non trattati	6	NS ↳ 57 RFE ↳ 58 non trattati	NS	NS
		Go 2004 (34)	50	10	71	ND	ND
		Torquati 2004 (33)	36	27	56	(P=0.0001) 6.4 → 3.1	ND
		Cipolletta 2005 (37)	32	12	56	NS	NS
		Lutfi 2005 (38)	61	26	43	(P=0.001) 7.8 → 5.1	ND
		Ryan 2006 (57)	13	56	31	10.9 → 6.7	ND
		Reymunde 2007 (40)	83	48	86	ND	ND
		Noar 2007 (39)	109	48	75	ND	ND
Iniezione di sostanze varie	PG	Feretis 2001 (56)	10	7	70	(P=0.007) 24.5 → 7.2	ND
	GK	Fockens 2004 (53)	68	6	53	(P<0.05) 9.1 → 6.1	(P<0.01) 8.8 → 13.8
	EN	Cohen 2005 (49)	144	12 24	73 67	(P<0.01) 10 → 6.4	NC
		Schumacher 2005 (50)	74	12	65	NS	NS
		Deviere 2005 (46)	64 ↳ 32 EN ↳ 32 non trattati	6	(P=0.033) ↳ 68 ↳ 41	NS	ND
	EN vs EC	Domagk 2006 (58)	49 ↳ 23 EN ↳ 26 EC	6	NS ↳ 16 → 14 EN ↳ 15 → 10 EC	ND	ND

ESD: Endoscopic Suturing Device; EC: EndoCinch; EP: EsophyX; PL: Plicator; RFE: radiofrequenza;  
PG: Plexiglas; GK: Gatekeeper; EN: Enterix; ND: non disponibile; NC: nessun cambiamento; NS: non significativo

I dati clinici disponibili per queste metodiche sono tratti da studi che comprendono da 15 a 85 pazienti con un follow-up compreso tra 3 e 24 mesi. I criteri variano notevolmente; alcuni hanno incluso pazienti asintomatici in corso di terapia con PPI o sintomatici in assenza di terapia con PPI, mentre altri hanno incluso pazienti che non hanno risposto totalmente o parzialmente alla terapia con PPI (6,9,20). I criteri di esclusione generalmente consistevano nella presenza di una voluminosa ernia iatale, di esofagite severa o di BMI>40 (6,9,12,21). Gli end-points considerati includevano la riduzione nell'assunzione di PPI almeno del 50%, l'assenza di sintomi o la riduzione di esposizione all'acido (22). I dati ottenuti da tali studi hanno quasi sempre documentato un miglioramento dei sintomi, ma raramente si è assistito a una riduzione dell'esposizione all'acido dell'esofago o a un potenziamento del LES (9,21,23,24).

Si segnala infine che per l'EsophyX e il Hiz-Wiz sono disponibili tuttora dati molto scarsi riguardo l'efficacia per il ridotto numero di pazienti trattati (18,19), mentre per il MediGus SRS e il Syntheon ARD plicator non esistono per il momento trials clinici.

## Radiofrequenza

In medicina la radiofrequenza (RF) viene già utilizzata per diverse patologie, tra le quali i difetti di conduzione dell'impulso cardiaco, l'ipertrofia prostatica, i tumori solidi del fegato, l'ipertrofia del palato condizionante le apnee notturne (25). Nel 2000 la RF è stata proposta anche per la malattia da reflusso gastroesofageo: consiste nell'applicare un'energia a radiofrequenza a livello dello sfintere esofageo inferiore e del cardias (26,27).

I meccanismi d'azione coinvolti in questa procedura sono essenzialmente tre; il primo è quello di provocare un ispessimento dello sfintere esofageo inferiore rendendolo più tonico e resistente e limitando così la frequenza e il volume del reflusso gastroesofageo (25,28). In secondo luogo il progressivo rimodellamento tissutale e la fibrosi potrebbero ridurre la compliance del cardias e, aumentando il tono della giunzione esofago-gastrica, potrebbero anche diminuire i rilasciamenti transitori dello sfintere esofageo inferiore (tLESRs) (27). Infine, la radiofrequenza provoca un danno delle terminazioni nervose sensitive e motorie riducendo la sensibilità dell'esofago al reflusso e quindi la percezione dei sintomi. Inoltre, il danno causato alle afferenze vagali a livello del cardias potrebbe ridurre anch'esso i rilasciamenti transitori dello sfintere esofageo inferiore (25).

Prima di effettuare la procedura viene eseguita una esofagogastroduodenoscopia standard per localizzare la linea Z; successivamente si posiziona uno speciale catetere 2 cm al di sotto della linea Z (27, 29-43).

Viene poi insufflato il palloncino del catetere dal quale escono degli elettrodi che penetrano nella mucosa, nella sottomucosa e nella muscolaris della giunzione esofago-gastrica: emettono un'energia di 80V al fine di raggiungere una temperatura tissutale di 85°C per una durata di circa due minuti (31-33,37). Tale procedura viene ripetuta a diversi livelli per un'estensione globale di 2 cm al di sopra e 2 cm al di sotto della linea Z. Al termine della metodica viene poi generalmente effettuato un controllo endoscopico al fine di verificare la sede del trattamento e l'aspetto della mucosa.

I dati clinici disponibili e le ricerche condotte nel corso di questi anni non permettono di valutare in modo accurato la reale efficacia clinica della procedura. Le maggiori difficoltà sono dovute alla mancanza di studi clinici randomizzati, con l'eccezione dello studio di *Corley* (32), al modesto numero di pazienti esaminati (25-118 soggetti), con l'eccezione dello studio multicentrico coordinato da *Wolfsen* (42) e al follow-up breve (mediamente inferiore ai 12 mesi) (29,31,32,34,42) e all'utilizzo di criteri di inclusione non uniformi. Anche gli end points primari variano notevolmente tra i diversi studi anche se, nella maggior parte dei casi, è stata considerata come indicatore di successo della procedura la riduzione dell'assunzione degli inibitori di pompa protonica (PPI) almeno del 50% al termine del periodo di follow-up (dato riscontrato nel 43-87% dei pazienti trattati con RFE) (29-34,37,38,42). Inoltre, molti pazienti hanno riportato un miglioramento dei sintomi da reflusso e della qualità di vita. Più difficile è stata la valutazione di parametri come la percentuale di esposizione all'acido e la pressione del LES prima e dopo la procedura: è stato considerato solo un numero limitato di studi o - mediamente - queste indagini sono risultate non statisticamente significative.

## Iniezione di sostanze varie

Queste procedure si basano sull'infiltrazione dell'esofago distale con sostanze non riassorbibili o sintetiche: ne sono state sperimentate diverse (Enteryx, Gatekeeper, Plexiglas) tuttavia alcune di queste sono state tolte dal mercato e nuovi studi sono in corso per valutare la reale sicurezza di tali dispositivi (51).

Il meccanismo d'azione proposto infatti non è chiaro: tuttavia sembra che l'alterazione della distensibilità e della struttura della giunzione esofago-gastrica provochi un aumento della pressione basale, una riduzione della compliance dello sfintere esofageo inferiore (LES) e, probabilmente, una riduzione della frequenza dei rilasciamenti transitori del LES (43-48).

L'Enteryx è una sostanza composta da un polimero biocompatibile e da un agente radiopaco dissolti

in una sostanza liquida; non è biodegradabile e non sembra avere proprietà antigeniche, anche se sono stati riportati casi di mediastinite e di pericardite. A livello della sottomucosa e della muscolare, in prossimità della linea Z, vengono praticate quattro iniezioni di 1-2 cc ciascuna sui quattro quadranti. Dopo l'iniezione, la sostanza si diffonde rapidamente nel tessuto con successiva precipitazione del polimero che tende a formare una massa spugnosa (45,46).

I limiti dei dati clinici disponibili riguardo l'Enteryx sono sostanzialmente sovrapponibili a quelli della radiofrequenza. Tuttavia, dopo alcuni studi che includevano un ridotto numero di pazienti, sono state effettuate indagini più ampie (fino a 144 soggetti), seppure non randomizzate. Il follow-up di tali studi era compreso tra 6 e 24 mesi e i criteri di inclusione prevedevano sintomi tipici di malattia da reflusso gastroesofageo, uso cronico di inibitori di pompa protonica o recidiva dei sintomi alla loro sospensione. Non veniva richiesta una pH-metria che dimostrasse reflusso acido, mentre erano esclusi i pazienti con esofagite severa, con alterazioni della motilità esofagea, con pregressi interventi chirurgici dell'apparato gastroenterico, con presenza di ernia iatale  $\geq 3$  cm e, in alcuni casi, con un BMI superiore a 35. L'end point primario più comunemente usato come indicatore di successo della procedura è stato, anche in questo caso, la riduzione dell'assunzione degli inibitori di pompa protonica (PPI) di almeno il 50% al termine del periodo di follow-up (dato riscontrato nel 53-80% dei casi e nel 67% dei casi nello studio con il maggior follow-up cioè pari a 24 mesi) (47,49,50). Oltre alla riduzione nell'assunzione dei PPI si è anche osservato un miglioramento della sintomatologia, della qualità di vita e dello "score" della piroisi. Più raramente invece si è assistito a una riduzione dell'esposizione dell'esofago all'acido o a un miglioramento dei parametri manometrici del LES (lunghezza e pressione) (47,50).

Il sistema Gatekeeper consiste in una serie di protesi individuali fatte con materiale biocompatibile applicabili per via endoscopica. Le protesi, appena inserite nella parete esofagea vicino al LES, hanno la caratteristica di espandersi al contatto con i fluidi dei tessuti, accrescendo lo sfintere. Gli impianti Gatekeeper creano in tal modo una barriera parziale destinata a consentire il normale passaggio dei liquidi e del cibo e, nel contempo, a impedire il reflusso del contenuto gastrico in esofago; lo scopo infatti non sembra essere quello di alterare la pressione, la lunghezza o il rilasciamento del LES, quanto piuttosto quello di ridurre la dimensione del diametro dell'esofago distale attraverso il quale il contenuto gastrico potrebbe refluire. Uno dei vantaggi di tale procedura consiste nell'essere completamente reversibile, in quanto le protesi sono eventualmente rimovibili endoscopicamente (52).

Al momento è disponibile un'unica ricerca che preveda un numero di pazienti superiore a dieci; si tratta di uno studio multicentrico, prospettico, non randomizzato, che include 68 pazienti trattati a livello della giunzione esofago-gastrica con il Gatekeeper. A sei mesi, il 70% delle protesi è stato rimosso e si è assistito a una significativa riduzione del numero di episodi di reflusso con il raggiungimento di normali livelli di pH nel 40% dei casi. Inoltre, si è osservato un aumento della pressione media del LES, una riduzione nell'assunzione di PPI (53%) e un miglioramento della qualità di vita (53).

Infine il Plexiglas, l'unico di questi dispositivi ancora in commercio, consiste nel posizionamento, a livello della giunzione esofago-gastrica, di una sostanza composta da microsfele contenenti polimetilmetacrilato (PMMA) dissolte in una sostanza gelatinosa (54). L'idea dell'applicazione di tale sostanza nei malati con malattia da reflusso gastroesofageo, nasce dall'osservazione di un aumento dello spessore della cute nei soggetti in cui è stata utilizzata per alterazioni dermatologiche e/o appiattamento delle rughe (55). Dopo l'iniezione la sostanza gelatinosa viene fagocitata dai macrofagi entro tre mesi e sostituita da fibroblasti e fibre di collagene; tale reazione viene stimolata dalle microsfele contenenti PMMA. Le sfere vengono inglobate dal tessuto connettivo che ricostituisce il 50% del volume della sostanza gelatinosa.

Anche in questo caso disponiamo di un solo studio inerente l'uso del Plexiglas nella malattia da reflusso gastroesofageo. Solo dieci pazienti, refrattari o dipendenti dalla terapia con PPI, sono stati trattati con il Plexiglas. Dopo un follow-up di circa sette mesi si è assistito a una significativa riduzione dei sintomi e il 70% dei soggetti non ha assunto terapia dopo l'impianto di PMMA (56).

## Conclusioni

Per nessuna delle tecniche via via proposte esistono sufficienti dati clinici di efficacia e/o sicurezza per giustificare l'impiego routinario. Ovviamente, la loro valutazione clinica è utile, ma solo in Centri di riferimento e all'interno di protocolli di studio eticamente e metodologicamente adeguati. Rimangono tuttavia insoluti alcuni problemi di base come, per esempio, la selezione dei possibili candidati a tali procedure. Mentre è indubbio che la fattibilità di una terapia endoscopica antireflusso sia stata dimostrata con vari "devices", è altrettanto indubbio che la terapia medica con inibitori di pompa protonica e la funduplicatio laparoscopica rimangano i caposaldi della moderna terapia della MRGE. Al momento attuale le varie procedure endoscopiche antireflusso sono principalmente servite ad affinare strumenti da utilizzare in un ambito endoscopico operativo di alto livello, ma per indicazioni diverse dalla terapia antireflusso.

## Corrispondenza

Fabio Pace  
Divisione di Gastroenterologia  
Ospedale Luigi Sacco  
Via G. B. Grassi, 74 - 20157 Milano  
Tel. +39 02 39042486  
Fax +39 02 39042337  
e-mail: fabio.pace@unimi.it

## Bibliografia

- Tam WC, Holloway RH, Dent J, Rigda R, Schoeman MN. Impact of endoscopic suturing of the gastroesophageal junction on lower esophageal sphincter function and gastroesophageal reflux in patients with reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2004;99:195-202.
- Liu JJ, Glickman JN, Carr-Locke DL, Brooks DC, Saltzman JR. Gastroesophageal junctions smooth muscle remodelling after endoluminal gastroplication. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1895-901.
- Pandolfino JE, Shi G, Truworthy B, Kahrilas PJ. Esophagogastric junction opening during relaxation distinguishes non-hernia reflux patients, hernia patients, and normal subjects. *Gastroenterology* 2003;125: 1018-24.
- Feitoza AB, Gostout CJ, Rajan E et al. Understanding endoluminal gastroplications: a histopathologic analysis of intraluminal suture plications. *Gastrointest Endosc* 2003;57:868-76.
- Filipi CJ, Lehman GA, Rothstein RI, Rajman I, Stieglmann GV, Waring JP et al. Transoral, flexible endoscopic suturing for treatment of GERD: a multicenter trial. *Gastrointest Endosc* 2001;53:416-422.
- Mahmood Z, McMahon BP, Arfin Q, Byrne PJ, Reynolds JV, Murphy EM et al. EndoCinch therapy for gastro-esophageal reflux disease: a one year prospective follow-up. *Gut* 2003; 52:34-39.
- Thomson M, Fritscher-Ravens A, Hall S, Afzal N, Ashwood P, Swain CP. Endoluminal gastroplication in children with significant gastro-esophageal reflux disease. *Gut* 2004;53:1745-1750.
- Liu JJ, Carr-Locke DL, Lee LS, Brooks DC, Saltzman JR. Endoluminal gastroplication for treatment of patients with classic gastroesophageal reflux symptoms and borderline 24-h pH studies. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:615-620.
- Arts J, Lerut T, Rutgeerts P, Sifrim D, Janssens J, Tack J. A one-year follow-up study of endoluminal gastroplication (EndoCinch) in GERD patients refractory to proton pump inhibitor therapy. *Dig Dis Sci* 2005; 50:351-356.
- Schwartz P, Wellink P, Gooszen HG, Conchillo JM, Samson M, Smout AJ. Endoscopic gastroplication for the treatment of gastro-esophageal reflux disease: a randomized, sham-controlled trial. *Gut* 2007;56:20-28.**
- Schiefke I, Neumann S, Zabel-Langhennig A, Moessner J, Caca K. Use of an endoscopic suturing device (the ESD) to treat patients with gastroesophageal reflux disease, after unsuccessful EndoCinch endoluminal gastroplication: another failure. *Endoscopy* 2005;37:700-705.
- Schiefke I, Zabel-Langhennig A, Neumann S, Feisthammel J, Moessner J, Caca K. Long term failure of endoscopic gastroplication (EndoCinch). *Gut* 2005;54:752-758.
- Chuttani R, Sud R, Sachdev G, Puri R, Kozarek R, Haber G et al. A novel endoscopic full-thickness plicator for the treatment of GERD: a pilot study. *Gastrointest Endosc* 2003;58:770-776.
- Pleskow D, Rothstein R, Lo S, Hawes R, Kozarek R, Haber G et al. Endoscopic full-thickness plication for the treatment of GERD: a multicenter trial. *Gastrointest Endosc* 2004;59:163-171.
- Pleskow D, Rothstein R, Lo S, Hawes R, Kozarek R, Haber G et al. Endoscopic full-thickness plication for the treatment of GERD: 12-month follow-up for the North American open-label trial. *Gastrointest Endosc* 2005;61:643-649.
- Pleskow D, Rothstein R, Kozarek R, Haber G, Gostout C, Lembo A. Endoscopic full-thickness plication for the treatment of GERD: long-term multicenter results. *Surg Endosc* 2007;21:439-444.
- Rothstein R, Filipi C, Caca K, Pruitt R, Mergener K, Torquati A et al. Endoscopic full-thickness plication for the treatment of gastroesophageal reflux disease: a randomized, sham-controlled trial. *Gastroenterology* 2006;131:704-712.**
- Cadière GB, Rajan A, Rqibate M et al. Endoluminal Fundoplication (ELF) - evolution of EsophyX, a new surgical device for transoral surgery. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2006;15:6.
- Sud R, Puri R, Chung S et al. The Hiz\_Wiz antireflux procedure results in symptomatic and pH improvement at 1 year of follow-up. *Gastrointest Endosc* 2006;63:AB131.
- Mahmood Z, Byrne PJ, McMahon BP, Murphy EM, Arfin Q, Ravi N et al. Comparison of transesophageal endoscopic plication (TEP) with laparoscopic Nissen fundoplication (LNF) in the treatment of uncomplicated reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:431-436.
- Abou-Rebyeh H, Hoepffner N, Rösch T, Osmanoglou E, Haneke JH, Hintze RE et al. Long-term failure of endoscopic suturing in the treatment of gastroesophageal reflux: a prospective follow-up study. *Endoscopy* 2005;37:213-216.**
- Chen YK, Rajman I, Ben-Menachem T, Starpoli AA, Liu J, Pazwash H et al. Long-term outcomes of endoluminal gastroplication: a U.S. multicenter trial. *Gastrointest Endosc* 2005; 61:659-667.
- Schiefke I, Soeder H, Zabel-Langhennig A, Teich N, Neumann S, Borte G et al. Endoluminal gastroplication: what are the predictors of outcome? *Scand J Gastroenterol* 2004;39:1296-1303.
- Liu JJ, Di Sena V, Ookubo R, Carr-Locke DL, Saltzman JR. Endoscopic treatment of gastroesophageal reflux disease: effect of gender on clinical outcome. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:144-148.
- Kahrilas PJ. Radiofrequency therapy of the lower esophageal sphincter for treatment of GERD. *Gastrointest Endosc* 2003;57:723-731.
- Uitley DS, Kim M, Vierra MA, Triadafilopoulos G. Augmentation of lower esophageal sphincter pressure and gastric yield pressure after radiofrequency energy delivery to the gastroesophageal junction: a porcine model. *Gastrointest Endosc* 2000;52:81-86.
- Tam WC, Schoeman MN, Zhang Q, Dent J, Rigda R, Uitley D, Holloway RH. Delivery of radiofrequency energy to the lower esophageal sphincter and gastric cardia inhibits transient lower esophageal sphincter relaxations and gastro-esophageal reflux in patients with reflux disease. *Gut* 2003;52:479-485.
- Kim MS, Holloway RH, Dent J, Uitley DS. Radiofrequency energy delivery to the gastric cardia inhibits triggering of transient lower esophageal sphincter relaxation and gastroesophageal reflux in dogs. *Gastrointest Endosc* 2003;57:17-22.
- Triadafilopoulos G, DiBaise JK, Nostrant TT, Stollman NH, Anderson PK, Wolfe MM et al. The Stretta procedure for the treatment of GERD: 6 and 12 month follow-up of the U.S. open label trial. *Gastrointest Endosc* 2002;55:149-156.
- Tam WC, Schoeman MN, Zhang Q, Dent J, Rigda R, Uitley D, Holloway RH. Delivery of radiofrequency energy to the lower esophageal sphincter and gastric cardia inhibits transient lower esophageal sphincter relaxations and

- gastro-esophageal reflux in patients with reflux disease. *Gut* 2003;52:479-485.
31. Houston H, Khaitan L, Holzman M, Richards WO. First year experience of patients undergoing the Stretta procedure. *Surg Endosc* 2003;17:401-404.
  32. Corley DA, Katz P, Wo JM, Stefan A, Patti M, Rothstein R et al. Improvement of gastroesophageal reflux symptoms after radiofrequency energy: a randomized, sham-controlled trial. *Gastroenterology* 2003;125:668-676.
  33. Torquati A, Houston HL, Kaiser J, Holzman MD, Richards WO. Long-term follow-up study of the Stretta procedure for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc* 2004;18:1475-1479.
  34. Go MR, Dundon JM, Karlowicz DJ, Domingo CB, Muscarella P, Melvin WS. Delivery of radiofrequency energy to the lower esophageal sphincter improves symptoms of gastroesophageal reflux. *Surgery* 2004;136: 786-794.
  35. Triadafilopoulos G. Changes in GERD symptom scores correlate with improvement in esophageal acid exposure after the Stretta procedure. *Surg Endosc* 2004;18:1038-1044.
  36. Islam S, Geiger JD, Coran AG, Teitelbaum DH. Use of radiofrequency ablation of the lower esophageal sphincter to treat recurrent gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Surg* 2004;39:282-286.
  37. Cipolletta L, Rotondano G, Dughera L, Repici A, Bianco MA, De Angelis C et al. Delivery of radiofrequency energy to the gastroesophageal junction (Stretta procedure) for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc* 2005;19:849-853.
  38. Lutfi RE, Torquati A, Kaiser J, Holzman M, Richards WO. Three years experience with the Stretta procedure: did it really make a difference? *Surg Endosc* 2005;19:289-295.
  39. Noar MD, Lotfi-Emran S. Sustained improvement in symptoms of GERD and antisecretory drug use: 4-year follow-up of the Stretta procedure. *Gastrointest Endosc* 2007;65:367-372.
  40. Reymunde A, Santiago N. Long-term results of radiofrequency energy delivery for the treatment of GERD: sustained improvements in symptoms, quality of life, and drug use at 4-year follow-up. *Gastrointest Endosc* 2007;65:361-366.
  41. Arts J, Sifrim D, Rutgeerts P, Lerut A, Janssens J, Tack J. Influence of radiofrequency energy delivery at the gastroesophageal junction (the Stretta procedure) on symptoms, acid exposure, and esophageal sensitivity to acid perfusion in gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci* 2007;52:2170-2177.
  42. Wolfsen HC, Richards WO. The Stretta procedure for the treatment of GERD: a registry of 558 patients. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2002;12:395-402.
  43. Mason RJ, Hughes M, Lehmann GA et al. Endoscopic augmentation of the cardia with a biocompatible injectable polymer (Enteryx) in a porcine model. *Surg Endosc* 2002;16:386-91.
  44. Louis H, Deviere J. Endoscopic implantation of Enteryx for the treatment of gastroesophageal reflux disease: technique, preclinical and clinical experience. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2003;13:191-200.
  45. Peters JH, Silverman DE, Stein A. Lower esophageal sphincter injection of a biocompatible polymer: accuracy of implantation assessed by esophagectomy. *Surg Endosc* 2003;17:547-550.
  46. Deviere J, Pastorelli A, Louis H, de Maertelaer V, Lehman G, Cicala M et al. Endoscopic implantation of a biopolymer in the lower esophageal sphincter for gastroesophageal reflux: a pilot study. *Gastrointest Endosc* 2002; 55:335-341.
  47. Johnson DA, Ganz R, Aisenberg J, Cohen LB, Deviere J, Foley TR et al. Endoscopic, deep mural implantation of Enteryx for the treatment of GERD: 6-month follow-up of a multicenter trial. *Am J Gastroenterol* 2003;98:250-258.
  48. Johnson DA, Ganz R, Aisenberg J, Cohen LB, Deviere J, Foley TR et al. Endoscopic implantation of Enteryx for treatment of GERD: 12-month results of a prospective, multicenter trial. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1921-1930.
  49. Cohen LB, Johnson DA, Ganz RA, Aisenberg J, Deviere J, Foley TR et al. Enteryx implantation for GERD: expanded multicenter trial results and interim postapproval follow-up to 24 months. *Gastrointest Endosc* 2005;61:650-658.
  50. Schumacher B, Neuhaus H, Ortner M, Laugier R, Benson M, Boyer J et al. Reduced medication dependency and improved symptoms and quality of life 12 months after Enteryx implantation for gastroesophageal reflux. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:212-219.
  51. [http://www.bostonscientific.com/patient\\_ed/PEprocedureOverview.jsp?task=tskPEprocedureOverview.jsp&relId=1002,1026&sectionId=3](http://www.bostonscientific.com/patient_ed/PEprocedureOverview.jsp?task=tskPEprocedureOverview.jsp&relId=1002,1026&sectionId=3).
  52. **Kahrilas PJ, Lee TJ. Gatekeeper reflux repair system; a mechanistic hypothesis. *Gut* 2005;54:179-180.**
  53. Fockens P, Bruno MJ, Gabrielli A, Odgaard S, Hatlebakk J, Allescher HD et al. Endoscopic augmentation of the lower esophageal sphincter for the treatment of gastroesophageal reflux disease: multicenter study of the Gatekeeper reflux repair system. *Endoscopy* 2004;36:682-689.
  54. Feretis C, Benakis P, Dimopoulos C, Dailianas A, Filalithis P, Stamou KM et al. Endoscopic implantation of Plexiglas (PMMA) microspheres for the treatment of GERD. *Gastrointest Endosc* 2001;53:423-426.
  55. Lemperle G, Gauthier-Hazan N, Lemperle M. PMMA-microspheres (artecoll) for long-lasting correction of wrinkles: refinements and statistical results. *Aesthetic Plast Surg* 1998;22:356-365.
  56. Feretis C, Benakis P, Dimopoulos C, Dailianas A, Filalithis P, Stamou KM et al. Endoscopic implantation of Plexiglas (PMMA) microspheres for the treatment of GERD. *Gastrointest Endosc* 2001;53:423-426.
  57. Ryan RJ, Sivanesan S, Tam WC, Schoeman MN, Dent J, Holloway RH. Longterm 5-year follow-up of the Stretta procedure for treatment of reflux disease (Abstract). *Gastroenterology* 2006;130:A-636.
  58. **Domagk D, Menzel J, Seidel M et al. Endoluminal gastroplasty (EndoCinch) versus endoscopic polymer implantation (Enteryx) for the treatment of gastroesophageal reflux disease: a 6-month results of a prospective, randomized trial. *Am J Gastroenterol* 2006;101:422-30.**