

Traitement endoscopique du reflux gastro-œsophagien

B. NEU, N. WEIGERT, H. NEUHAUS, Th. RÖSCH *

Department of Medicine II, Technical University of Munich, Germany

Medical Department, Krankenhaus Straubing, Germany

** Medical Department, Evangelisches Krankenhaus Düsseldorf, Germany*

Endoscopic treatment of gastroesophageal reflux disease

RÉSUMÉ

Différentes techniques endoscopiques sont en cours d'évaluation dans les traitements du reflux gastro-œsophagien. Les méthodes de traitement peu invasives sont fondées sur des tentatives d'améliorer le fonctionnement de la barrière œsogastrique au cours du reflux. Les moyens endoscopiques permettant d'atteindre ce but sont les suivants : sutures endoluminales perendoscopiques, hyperthermie par radiofréquence, injection ou implantation de matériel biocompatible. Les premiers résultats de ces traitements endoscopiques sont prometteurs. Toutefois, avant de les envisager dans le cadre d'une application clinique de routine, des études ultérieures de leurs effets à long terme et l'évaluation du risque d'éventuelles complications sont nécessaires sur un nombre plus important de patients.

SUMMARY

Various endoscopic techniques are currently evaluated for the treatment of gastroesophageal reflux disease. These minimal invasive treatment modalities are based on the attempts to improve the gastroesophageal reflux barrier. By endoscopic means this can be achieved in various ways : by endoscopically placed endoluminal sutures, application of radiofrequency energy, and finally injection or implantation of biocompatible materials. First results of these endoscopic therapies are promising. However, before they can be considered ready for routine clinical application, ongoing studies have to evaluate long-term effects and potential complications in larger patient populations.

INTRODUCTION

Le reflux gastro-œsophagien (RGO) est un enjeu majeur de la pratique médicale, en particulier pour le gastro-entérologue. Les taux de fréquence du RGO et de ses complications telles l'œsophage de Barrett ou l'adénocarcinome sur épithélium métaplasique ont connu au cours des 20 dernières années un développement croissant dans les pays développés c'est-à-dire les Etats-Unis et l'Europe [1]. De plus, aux Etats-Unis, entre 1975 et 1995, les répercussions cliniques du RGO ont accru de 4 à 7 fois les taux d'hospitalisation [2].

Les symptômes cliniques du RGO sont : le pyrosis, la douleur rétrosternale, les régurgitations alimentaires, l'enrouement chronique, des plaintes asthmatiques, avec pour conséquence une altération importante de la qualité de vie. Cette pathologie résulte d'un dysfonctionnement du sphincter œsophagien

inférieur (SOI) dont le rôle est d'assurer une barrière d'interposition entre une pression intra-abdominale positive et une pression intra-thoracique négative. L'hypotonie du sphincter œsophagien inférieur, la fréquence des relaxations transitoires du SOI et l'existence d'une hernie hiatale exposent la muqueuse œsophagienne à des effets pathologiques dus aux constituants du suc gastrique, en particulier l'acide, la pepsine, les enzymes pancréatiques, et la bile [3, 4]. Le reflux par lui-même inhibe la motilité œsophagienne normale et celle du SOI. Par voie de conséquence, il favorise le développement d'une œsophagite par diminution de la clairance acide [5]. L'œsophagite par reflux peut se compliquer d'épisodes hémorragiques et de sténose. De plus, la différenciation métaplasique de l'épithélium épidermoïde en un épithélium intestinal spécialisé (œsophage de Barrett) expose à un risque accru de dysplasie et d'adénocarcinome en cas de RGO de longue durée.

Tirés à part : D^r B. NEU, Department of Medicine II, Technical University Munich, Ismaningerstr. 22, D-81675 Munich (Germany).

Mots-clés : hyperthermie par radiofréquence, implantation de matériel par endoscopie, injection endoscopique, reflux gastro-œsophagien, suture endoscopique.

Key-words : endoscopic injection, endoscopic implantation, endoscopic suturing, gastroesophageal reflux disease, radiofrequency energy delivery.

OPTIONS THÉRAPEUTIQUES STANDARDS DU TRAITEMENT DU RGO

Un soulagement rapide de la douleur et la guérison des lésions inflammatoires sont les enjeux primordiaux du traitement du RGO en plus de l'espoir de prévenir des complications potentielles. Pendant longtemps, le traitement chirurgical a été considéré comme supérieur à l'effet des médications. Ceci est resté vrai jusqu'à l'introduction des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), enfin un traitement efficace. Les IPP sont à juste titre considérés comme le « standard de référence » du traitement du RGO. La supériorité des IPP sur les autres drogues a été largement démontrée par de nombreuses publications. Ils s'avèrent à la fois efficaces et dépourvus d'effets secondaires notables dans le traitement à court et à long termes [6, 7].

Le RGO est une affection chronique avec une faible tendance à la régression spontanée; au contraire, on observe des taux élevés de récurrence après interruption du traitement par IPP. Le traitement médicamenteux n'annule pas les dégâts anatomiques et les déficiences fonctionnelles du SOI. Plus de 70 % des sujets porteurs d'une œsophagite due au reflux, objectivée par endoscopie connaissent des rechutes après interruption du traitement médical. Le reflux non couvert par une inhibition sécrétoire de longue durée expose au développement de complications ce qui rend une large proportion des malades tributaires d'un traitement par IPP de longue durée [8].

La suppression prolongée de la sécrétion acide sous l'effet des inhibiteurs de pompe à proton peut entraîner des modifications de la muqueuse gastrique et vraisemblablement favoriser une dégénérescence néoplasique [9, 10]. Néanmoins, les études comportant une surveillance prolongée de l'ordre de 11,2 ans, relatives à un traitement par Omeprazole, n'ont pas mis en évidence de tendance à l'accroissement du risque de cancer gastrique [7]. En revanche, la sécurité démontrée du traitement de longue durée par IPP au cours de plusieurs décades n'a jusqu'à présent pas été démontrée.

Parmi les autres paramètres à prendre en considération dans le traitement prolongé du RGO, figurent les coûts du traitement et les problèmes liés à la compliance des patients. Le traitement chirurgical pourrait être indiqué pour des patients dont le RGO évolue de façon progressive et qui répondent aux conditions suivantes : refus d'un traitement médical de longue durée, compliance insuffisante vis-à-vis du traitement, et en cas de phénomènes d'aspiration bronchique atypique ou nocturne. Parmi les différentes techniques de traitement chirurgical anti-reflux, la fundoplicature per coelioscopique est devenue le « standard de référence ». Cette technique peu invasive a remplacé quasi complètement les techniques conventionnelles de la chirurgie anti-reflux bien que jusqu'à présent, la supériorité de la technique laparoscopique en terme de résultat fonctionnel par rapport à la fundoplicature chirurgicale clas-

sique n'a pas été démontrée. Après chirurgie anti-reflux, environ 70-90 % des patients se déclarent satisfaits et exempts de symptômes mais des études plus récentes ont fourni des résultats moins favorables [11].

La technique per coelioscopique entraîne un traumatisme chirurgical moins important et permet une réduction significative de la durée d'hospitalisation et de la période de convalescence. La réduction des taux de complications postopératoires (infection pariétale, pneumonie) n'est obtenue que dans des centres spécialisés. Néanmoins, les complications péri-opératoires, c'est-à-dire la perforation de l'œsophage ou de l'estomac, l'emphysème postopératoire, l'hémorragie, le pneumothorax, la herniation para-œsophagienne et les embolies pulmonaires surviennent avec une fréquence de 2-26 % et peuvent conduire à un taux de mortalité à 30 jours d'environ 0,5 % [12]. De plus, les taux de récurrences symptomatiques s'observent dans une proportion de 5-22 %. La dysphagie postopératoire (le plus souvent intermittente) survient chez 2 % des patients et 9 % se plaignent de ce que l'on appelle le syndrome de distension par ballonnement. Dans 2-7 % des cas, ces diverses complications conduisent à une réintervention [12-14].

TRAITEMENT ENDOSCOPIQUE

Les nouveaux traitements endoscopiques ont pour but d'obtenir la cicatrisation des lésions et la suppression des symptômes de RGO grâce à un accroissement du tonus de la barrière gastro-œsophagienne. L'autre intérêt de ces techniques est de réduire les effets secondaires actuels qu'entraînent les autres traitements disponibles. Par comparaison avec la fundoplicature coelioscopique, les techniques per endoscopiques devraient réduire le traumatisme chirurgical. La fonction de la jonction œsophago-gastrique peut être améliorée par voie endoscopique en recourant aux méthodes suivantes : sutures endoluminales, hyperthermie par radiofréquence, et injection ou implantation de substances biocompatibles.

Technique de suture endoscopique

Grâce à une technique de suture endoscopique, on peut effectuer une plicature comportant un ou plusieurs plis au niveau du cardia, ce qui augmente la longueur et la pression du SOI et réduit le RGO. La technique du système de suture (Endocinch® Bard) a été développée par Paul Swain et comporte une capsule métallique de suture attachée à l'extrémité d'un endoscope flexible et un poussoir localisé sur le canal opératoire de l'endoscope destiné au contrôle de l'aiguille porteuse des fils de suture [15, 16] (Fig. 1). Au cours d'une première manœuvre sous contrôle visuel, un pli de la partie distale de la jonction muqueuse œsophagienne est aspiré dans la capsule de suture attachée à l'extrémité de l'endoscope (Fig. 1). On active le poussoir et l'aiguille dans laquelle est fixé un fil non résorbable qui pénètre dans le pli muqueux aspiré. Après pénétration dans le pli gastrique, l'extrémité du fil est

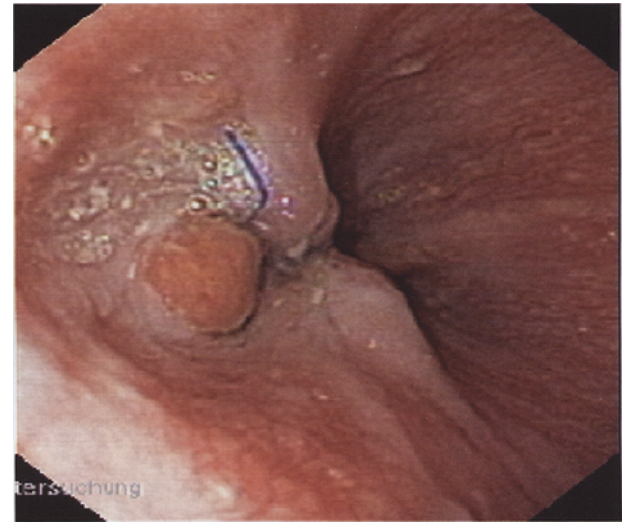
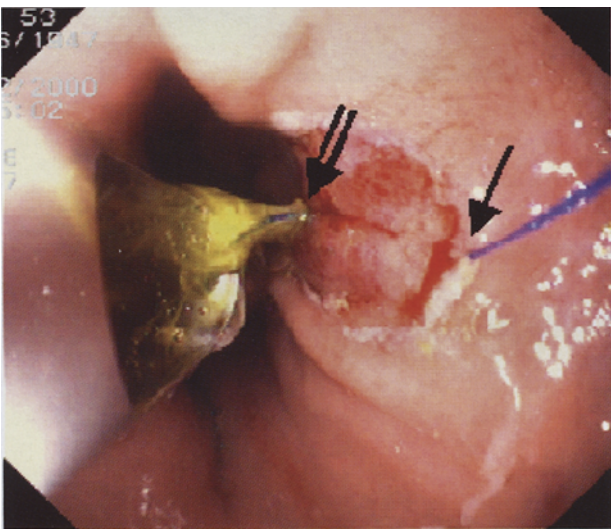
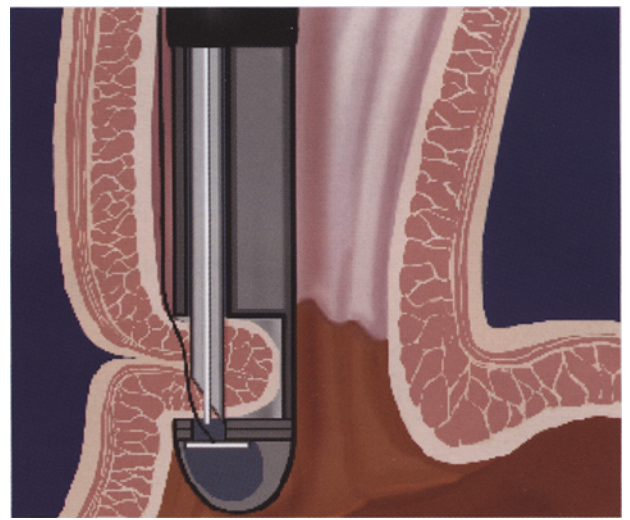
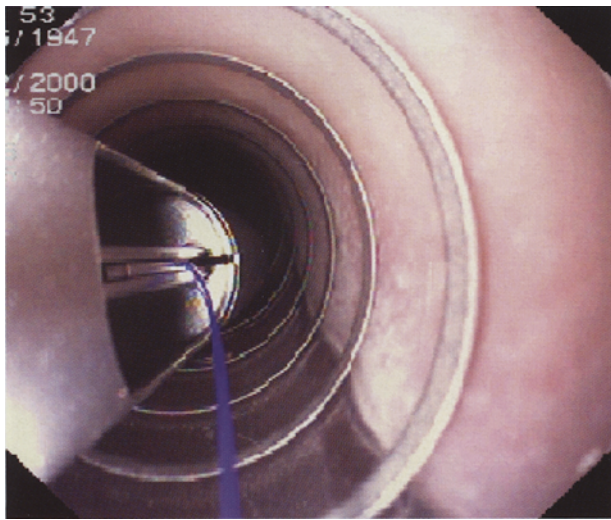


Figure 1

Suture endoscopique. **a** : La capsule métallique attachée à l'endoscope est munie d'une aiguille perforée sur laquelle un fil de suture est enfilé. **b** : Le pli tissulaire est aspiré dans la chambre de la capsule de suture puis traversé par l'aiguille et le fil (reproduit avec la permission de Bard company). **c** : Canal de branchement avec l'entrée et la sortie du fil au niveau de la jonction gastro-œsophagienne. **d** : Pli muqueux généré après placement d'un second point de suture et nouage du fil.

Endoscopic suturing. **a** : The suturing metal capsule attached to an endoscope with a hollow needle and an inserted thread. **b** : A fold of tissue is sucked into the cavity of the sewing capsule and penetrated by the hollow needle and the thread (with kind permission of Bard company). **c** : Branch canal with entry (->) and exit (=>) of the thread at the gastroesophageal junction. **d** : Generated mucosal fold after placing a second stitch and knotting of the thread.

reprise par le sommet de la capsule de suture et est ramenée à travers l'œsophage jusque dans la bouche du patient. Après recharge du même fil de suture sur l'aiguille porteuse, l'endoscope est tourné au maximum de 90° et un nouveau point est placé sur la jonction œsogastrique au voisinage du précédent. Le système de suture est retiré. Au cours d'une seconde manœuvre, la pince resserre le nœud, rapproche les deux plis en bloquant le fil qui est ensuite sectionné. De cette façon, un épais pli muqueux est produit qui raccourcit la jonction gastro-œsophagienne. En fonction de l'anatomie et de l'atténuation obtenue des symptômes, il est possible de réaliser des plis muqueux supplémentaires à disposition linéaire ou circonférencielle. Deux études importantes ont étudié la mise en pratique en clinique et l'efficacité sympto-

matique de ce qu'il est convenu d'appeler la « gastroplastie endoscopique ». Dans l'étude britanico-suédoise (publiée jusqu'à présent uniquement sous forme de résumé), 102 patients exposés à la fois à un échec du traitement médical et à un refus d'une intervention chirurgicale, ou encore considérés comme inopérables en raison d'une pathologie associée, ont été traités par la technique de suture endoscopique. L'amélioration clinique dans ce groupe de patients, jointe à une réduction du besoin d'IPP, a permis d'obtenir une réduction significative des scores symptomatiques de de Meester. En outre, les mesures manométriques ont montré une augmentation significative de la longueur moyenne à savoir respectivement 2 à 3 cm de longueur et une augmentation de pression de 5 à 8 mm de Hg. La manométrie ambulatoire de 24 h. a montré

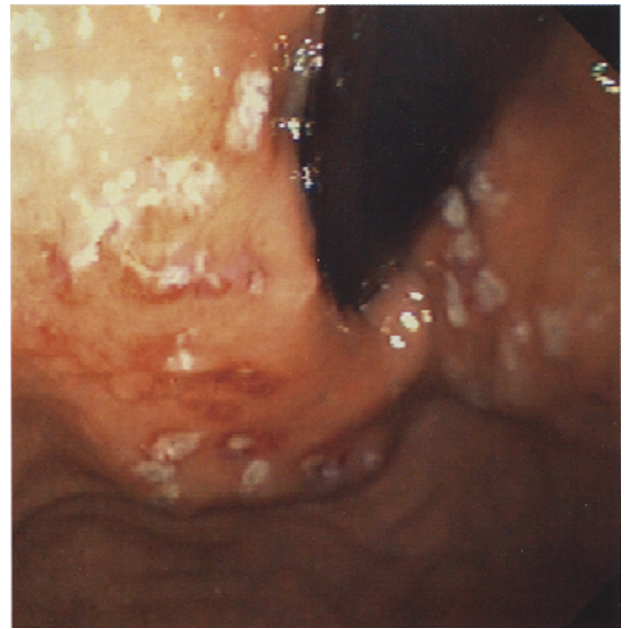


Figure 2

Hyperthermie par radiofréquence. a : Le ballon cathéter est placé au niveau de la jonction œsogastrique et les aiguilles des électrodes pénètrent dans le SIO (reproduit avec la permission de Curon Medical). b : La vision endoscopique rétrograde après hyperthermie par radiofréquence appliquée par les électrodes montre de multiples lésions muqueuses recouvertes de fibrine dans une muqueuse environnante intacte.

Application of radiofrequency energy. a : Placing of a balloon catheter at the gastroesophageal junction and penetration of the needle electrodes in the LES (with kind permission of Curon Medical). b : Retroflexed endoscopic view after delivery of radiofrequency energy by the needle electrodes with multiple mucosal lesions covered with fibrin by otherwise intact mucosa.

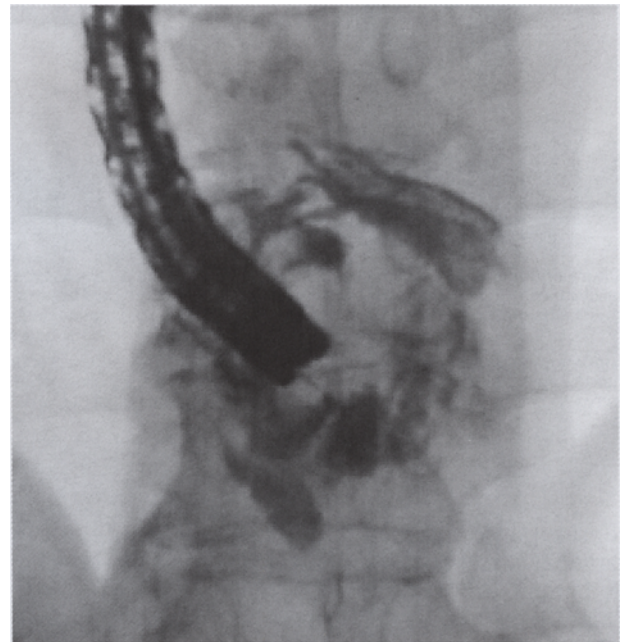
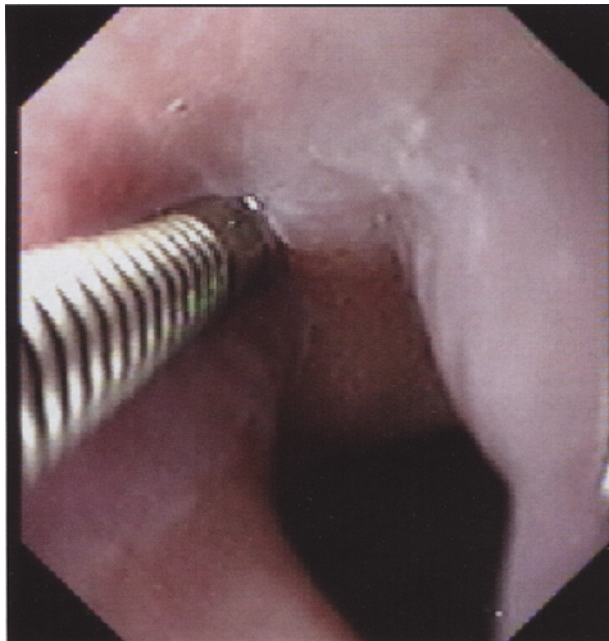


Figure 3

Thérapie par injection endoscopique. a : Injection endoscopique de polymère liquide dans le SIO à l'aide d'une aiguille sclérosante. b : Disposition radiale du polymère radio-opaque dans le SIO.

Endoscopic injection therapy. a : Endoscopic injection of the liquid polymer in the LES with a sclero needle. b : Circular disposition of the radioopaque polymer at the LES.

au niveau œsophagien un gain du pourcentage de temps moyen au-dessus de pH 4 respectivement de 8, 4 à 2,7 %. Les patients porteurs d'une hernie hiatale dépassant 2 cm obtiennent un résultat inférieur. La

technique est réalisable sous simple sédation intraveineuse standard. Dans cette étude, des effets secondaires ont été observés : 2 patients ont présenté une légère hématomèse, et 3 patients une dysphagie tem-

poraire. Mais, la période de surveillance correctement documentée dure en moyenne de 12 semaines (8-52 semaines) et est très courte [17]. Une étude multicentrique nord américaine incluant 64 patients souffrant de RGO a également établi l'efficacité de la technique endoscopique. Après 6 mois, 65 % des patients traités ont obtenu une réponse clinique qui fut définie par l'absence de plainte sous traitement avec recours à moins de 4 doses d'IPP par mois. Une complication est survenue chez un patient et a consisté en une perforation sur la suture au niveau de l'œsophage distal qui fut maîtrisée par un traitement conservateur [18]. D'autre part, une petite étude canadienne de surveillance à deux ans a montré un échec du traitement chez 11 patients sur 23, toutefois cette étude ne fut publiée que sous forme de résumé [19].

En concordance avec les résultats d'autres auteurs [20], notre propre étude d'animaux a montré que dans de nombreux cas, la pénétration de la plicature n'était pas suffisamment profonde dans toutes les couches de la jonction œsogastrique. De plus, les plis muqueux créés par les sutures n'étaient ni en coaptation complète, ni remplacé ultérieurement par un tissu de granulation. Pour cette raison, on peut douter de la persistance *in situ* des plis de suture et de leur capacité d'assurer au cours d'une période de longue durée une véritable barrière au reflux.

En revanche, la nature peu invasive et le faible taux d'effets secondaires plaident en faveur de la méthode. Les autres avantages de ce traitement sont sa réversibilité et la possibilité d'être répété. En cas de dysphagie ou de douleurs provoquées par les sutures, celles-ci peuvent être sectionnées sans difficulté. Si une suture s'avère insuffisante ou est perdue, d'autres sutures peuvent être mises en place.

Hyperthermie par radiofréquence

Une autre approche du traitement endoscopique anti-reflux est l'application d'une hyperthermie par radiofréquence (RF). Dans cette méthode, la sonde comporte 4 fines électrodes en nickel-titanium positionnées autour d'un ballon cathéter introduit par voie orale jusqu'au niveau de la jonction œsogastrique (Fig. 2). Sous contrôle constant, une énergie par radiofréquence (465 kHz) est appliquée aux électrodes et transmise à la musculature sphinctérienne. Cette énergie, produite pendant 1 minute 5, induit une température tissulaire atteignant 85 °C sur et autour des électrodes par vibration des molécules d'eau. La fourniture d'énergie est contrôlée de façon continue et régulée par un système de feedback qui garantit la reproductibilité de l'intensité des effets thermiques. La température de la muqueuse est maintenue en dessous de 30° grâce à un circuit d'eau : l'eau injectée par l'extrémité du cathéter est aspirée via un canal séparé afin d'éviter l'accumulation de liquide et l'aspiration rétrograde en cours de manœuvre. Cette technique de thérapie par RF a également été employée en chirurgie plastique et en cardiologie pour l'exérèse de voies de conduction myocardiques responsables d'arythmie. Deux méca-

nismes possibles ont été discutés comme étant responsables des effets thérapeutiques de la RF sur le SIO. En premier lieu, la chaleur induit une contraction des molécules de collagène (au-delà de 30 %) et un processus inflammatoire avec activation des macrophages et des fibroblastes conduisant à un nouveau dépôt de collagène. Ce processus tissulaire peut s'étendre sur 12 mois. En second lieu, un autre mécanisme possible est un altération des neurones du plexus myentérique du cardia et une modulation des voies afférentes vagues de la jonction gastro-œsophagienne. Par ces mécanismes, le traitement par RF assure une augmentation de pression au niveau du SIO et une réduction de la fréquence des relaxations transitoires. En fin de compte, ces différents facteurs contribuent à une diminution des épisodes pathologiques de RGO.

Tant au cours d'expériences animales [21] qu'au cours d'études cliniques de patients [22], la délivrance d'énergie RF s'avère avec certitude une méthode efficace et sûre. Une étude multicentrique nord américaine de surveillance à 6 mois a montré que le traitement par hyperthermie par radiofréquence a obtenu une amélioration significative des symptômes et de la qualité de vie et une réduction significative de l'exposition acide de l'œsophage inférieur démontrée par pH manométrie de 24 h. Après 6 mois, 87 % des patients étaient exempts de symptômes et vivaient sans prise d'IPP. Trois effets secondaires ont été observés (fièvre pendant 24 h, odynophagie pendant 5 jours, lésions linéaires de l'œsophage qui ont cicatrisé sans aucun traitement spécifique) [22]. Dans le cadre du même groupe d'étude, après 12 mois de surveillance d'une population relativement importante (n = 94), les résultats ont largement confirmé les résultats précités [23]. Enfin, des études de suivi à long terme sur de plus larges groupes de patients et une évaluation prudente restent nécessaires avant de proposer une conduite définitive.

Traitement par injection endoscopique

Pendant plusieurs années, on a tenté de réaliser une barrière anti-reflux par injection endoscopique de substances biocompatibles au niveau de la jonction œsogastrique. Les tests initiaux ont injecté du collagène et ont confirmé la possibilité d'appliquer ce principe thérapeutique. Hélas, le collagène injecté est rapidement dégradé et absorbé ce qui lui fait perdre son effet thérapeutique. Pour obtenir une barrière anti-reflux de longue durée, le matériel injectable devait être non biodégradable, chimiquement inerte, et résister aux agressions mécaniques. Ces conditions préalables ont été remplies par le matériel Enteryx® (Enteric Medical Technologies, USA) qui consiste en un polymère biocompatible (copolymère d'Éthylène-vinyl alcool), associé à un agent de contraste radio-opaque dissout dans un liquide organique (diméthyl sulfoxyde (DMSO)). La viscosité de la solution Enteryx® est très faible avant le contact avec le tissu ce qui permet de l'injecter dans le SIO avec une aiguille de 23-25 gauge (Fig. 3). A l'injection et au contact des tissus, le DMSO diffuse rapidement dans ceux-ci et précipite le polymère sous forme d'une masse spon-

gieuse. Le matériel n'est ni biodégradable ni ne comporte de propriétés antigéniques. On n'a observé ni migration à travers les vaisseaux lymphatiques, ni rétraction ou gonflement au site d'injection. Les études précliniques avec examen histologique du polymère au terme de 3 mois ont montré autour des implants, une capsule fibreuse mature et bien délimitée. Une expérience portant sur 120 patients traités à travers le monde a largement démontré le bénéfice symptomatique de la majorité d'entre eux ainsi qu'une amélioration des paramètres objectifs (augmentation de la pression du SIO et diminution de l'exposition acide). Une douleur rétrosternale modérée d'une durée de 1 à 3 jours a été rapportée et constitue l'effet le plus important chez environ 50 % des patients traités [24]. L'efficacité à long terme et les taux de complications sont actuellement en cours d'évaluation en Europe et aux Etats-Unis dans le cadre d'une étude multicentrique. Le traitement par injection et l'hyperthermie par RF ont en commun une approche thérapeutique irréversible.

Le traitement endoscopique par implantation

Le traitement endoscopique par implantation comporte la mise en place de prothèses constituées d'un hydrogel à base de polyacrylonitrile (Gatekeeper Reflux Repair System®, Endonetics, USA). Grâce à un applicateur spécifique, les prothèses sèches qui ont une forme de petits cylindres de 20 mm de long et de 1,0-1,8 mm de diamètre sont placées par voie endoscopique après injection d'une solution saline dans la sous-muqueuse au niveau de la jonction œsogastrique (Fig. 4). Après application, en 24 heures, les prothèses gonflent comme des éponges jusqu'à un diamètre de 6 mm, créant des plis ou froncent la paroi œsophagienne ce qui renforce la barrière mécanique anti-reflux. Contrairement à l'injection thérapeutique, les prothèses implantées gardent leur forme initiale sans diffuser dans le tissu.

De même que pour l'injection thérapeutique, le corps étranger implanté induit une inflammation suivie de fibrose chronique et une réaction histiocytaire autour du matériel bien encapsulé. Aucune complica-

tion majeure n'a été rapportée dans les études animales et une très petite étude pilote a été rapportée au Congrès Européen l'an dernier. Comparée à la méthode d'injection, cette technique a l'avantage d'être réversible et peut être renouvelée selon les besoins des patients. Au départ, on place 3 ou 4 prothèses. Des prothèses supplémentaires peuvent être placées en fonction de la réponse clinique. Si des plaintes de dysphagie ou une incompatibilité à l'hydrogel apparaissent, après une incision, la prothèse peut être retirée par succion par une capsule. Cependant, la faisabilité et la sécurité de cette technique restent à prouver.

La méthode d'implantation de même que les autres procédés thérapeutiques anti-reflux perendoscopiques peuvent être réalisées sous sédation intraveineuse au cours d'une brève hospitalisation ou même en ambulatoire (choix préféré aux Etats-Unis). Les complications possibles de la thérapie endoscopique d'implantation sont les suivantes : perforation œsophagienne, dysphagie, inflammation subséquente ou formation d'abcès dans la sous-muqueuse. Une évaluation clinique de cette thérapeutique n'est pas encore disponible en raison du peu de données disponibles.

CONCLUSION

Les nouveaux traitements endoscopiques anti-reflux sont des approches très récentes mais les premiers résultats obtenus sont encourageants. Le très petit nombre d'études cliniques demande confirmation sur un nombre de patients plus élevé et des périodes de temps plus longues. L'expérience pratique de chaque technique entraînera des modifications techniques et des améliorations. Actuellement, il n'est pas permis de comparer de façon valable ces différentes techniques et d'opter pour un choix thérapeutique, puisque les données comparatives ne sont pas encore disponibles. Seules des études à long terme devraient permettre d'établir leur efficacité et d'orienter les différentes applications thérapeutiques potentielles.

RÉFÉRENCES

1. BYTZER P., CHRISTENSEN P.B., DAMKIER P., VINDING K. *et al.* — Adenocarcinoma of the esophagus and Barrett's esophagus: a population-based study. *Am. J. Gastroenterol.* 1999, 94, 86-91.
2. EL-SERAG H.B., SONNENBERG A. — Opposing time trends of peptic ulcer and reflux disease. *Gut* 1998, 43, 327-333.
3. MITTAL R.K., HOLLOWAY R.H., PENAGINI R., BLACKSHAW L.A. *et al.* — Transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology* 1995, 109, 601-610.
4. VAN H.M., SAMSOM M., SMOUT A.J. — Excess gastroesophageal reflux in patients with hiatus hernia is caused by mechanisms other than transient LES relaxations. *Gastroenterology* 2000, 119, 1439-1446.
5. MITTAL R.K., BALABAN D.H. — The esophagogastric junction. *N. Engl. J. Med.* 1997, 336, 924-932.
6. VIGNERI S., TERMINI R., LEANDRO G., BADALAMENTI S. *et al.* — A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis. *N. Engl. J. Med.* 1995, 333, 1106-1110.
7. KLINKENBERG-KNOL E.C., NELIS F., DENT J., SNEL P. *et al.* — Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety, and influence on gastric mucosa. *Gastroenterology* 2000, 118, 661-669.
8. McDOUGALL N.I., JOHNSTON B.T., KEE F., COLLINS J.S. *et al.* — Natural history of reflux oesophagitis: a 10 year follow up of its effect on patient symptomatology and quality of life. *Gut* 1996, 38, 481-486.

9. ARMSTRONG D. — Long-term safety and efficacy of omeprazole in gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 2000, Aug. 1902; 356: 610-612.
10. LAINE L., AHNEN D., McCLAIN C., SOLCIA E, *et al.* — Review article : potential gastrointestinal effects of long-term acid suppression with proton pump inhibitors. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2000, 14, 651-668.
11. FRIED M., RENNER E., ROESCH T., BAUERFEIND P. *et al.* — Kongressbericht : Gastro-Highlights 2001. *Deutsches Arzteblatt* 2002, 99, A-652(Abstract).
12. WALKER S.J., BAXTER S.T., MORRIS A.I., SUTTON R. — Review article : controversy in the therapy of gastro-oesophageal reflux disease -long-term proton pump inhibition or laparoscopic anti-reflux surgery ? *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1997, 11, 249-260.
13. LUOSTARINEN M. — Nissen fundoplication for gastro-oesophageal reflux disease : long-term results. *Ann. Chir. Gynaecol.* 1995, 84, 115-120.
14. STEIN H., FEUSSNER H., SIEWERT J. — Complications and late consequences of open fundoplications for gastroesophageal reflux disease. In : *Gastroesophageal reflux disease (GERD) : Back to surgery ? Progress in Surgery* (Büchler M., Frei E., Klaiber, Krähenbühl L., eds), Basel Karger : 1997, 128-137.
15. SWAIN C.P. — Endoscopic suturing. *Baillieres. Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 1999, 13, 97-108.
16. SWAIN C.P., MILLS T.N. — An endoscopic sewing machine. *Gastrointest. Endosc.* 1986, 32, 36-38.
17. SWAIN C.P., PARK P., KJELLIN T., GONG T. *et al.* — Endoscopic gastroplasty for gastroesophageal reflux disease. *Gastrointest. Endosc.* 2000, 51 (Abstract).
18. FILIPI C.J., LEHMAN G.A., ROTHSTEIN R.I., RAIJMAN I. *et al.* — Transoral, flexible endoscopic suturing for treatment of GERD : a multicenter trial. *Gastrointest. Endosc.* 2001, 53, 416-422.
19. HABER G., MARCON N., KORTAN P., KANDEL G. *et al.* — A 2 year follow-up of 25 patients undergoing endoluminal gastric plication (ELPG) for gastroesophageal reflux disease (GERD). *Gastrointest. Endosc.* 2001, 53 (Abstract).
20. ROTHSTEIN R., MOODIE K. — Depth of endoscopically placed sutures. *Gastrointest. Endosc.* 2000, 51 (Abstract).
21. UTLEY D.S., KIM M., VIERRA M.A., 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.
22. TRIADAFILOPOULOS G., DiBAISE J.K., NOSTRANT T.T., STOLLMAN N.H. *et al.* — Radiofrequency energy delivery to the gastroesophageal junction for the treatment of GERD. *Gastrointest. Endosc.* 2001, 53, 407-415.
23. TRIADAFILOPOULOS G., DiBAISE J.K., NOSTRANT T.T., STOLLMAN N.H. *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.
24. DEVIERE J., PASTORELLI A., LOUIS H., de M.V. *et al.* — Endoscopic implantation of a biopolymer in the lower esophageal sphincter for gastroesophageal reflux : A pilot study. *Gastrointest. Endosc.* 2002, 55, 335-341.

INTRODUCTION

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a common challenge for medical doctors and, in particular for gastroenterologists. The incidence rates of GERD and reflux-associated complications, like Barrett-metaplasia or adenocarcinoma of esophageal epithelium have been increasing in the developed countries, e.g. USA and Europe over the last 20 years [1]. Furthermore, the increasing clinical significance of GERD corresponds to hospitalisation, which rose 4 to 7 fold in the USA between 1975 and 1995 [2].

Gastroesophageal reflux disease may cause symptoms of heartburn, retrosternal pain, regurgitation of food, chronic hoarseness, asthmatic complaints, and may lead to a substantial impairment of quality-of-life. This disease is being caused by a dysfunction of the lower esophageal sphincter (LES), which functions as a barrier between the intra-abdominal positive and the intrathoracic negative pressure. Low-resting lower esophageal sphincter pressure, frequent transient LES relaxations, or hiatal hernia may result in pathologic exposure of the esophagus to gastric juice, in particular acid, pepsin, pancreatic enzymes, and bile [3, 4]. The reflux itself may impair the contractility of the esophagus and of the LES. Subsequently, it may lead to the development of esophagitis by the delayed clearance of acid [5]. Reflux esophagitis may be complicated by bleeding episodes and development of stenosis. Furthermore, the metaplastic differentiation of the squamous epithelium to a specialized intestinal epithelium (Barrett-esophagus) with an increased risk of dysplasia and adenocarcinoma may be the result of a long standing reflux disease.

STANDARD OPTIONS FOR GERD THERAPY

Rapid release of pain and healing of inflamed mucosal lesions are the primary aims of reflux treatment, with the hope to prevent potential complications. For a long time surgical treatment was considered superior to drug therapy. Not until the introduction of proton pump inhibitors (PPI) an effective drug therapy was available. PPI are now well established as "gold standard" for treatment of reflux disease. The superiority of the PPI over other drugs was impressively shown in numerous publications. Both in the acute and in the long-term treatment, they proved to be effective and showed only few side effects [6, 7].

Reflux disease is a chronic disease with a low rate of spontaneous cure and with high rates of relapse after discontinuation of PPI therapy. Drug therapy does not repair the anatomical and the functional defects of the LES. More than 70 % of patients with endoscopically demonstrated reflux esophagitis develop a relapse after stopping drug therapy. Reflux disease without long-term therapy may progress and lead to complications and therefore, a large number of patients require long-term treatment with PPI [8].

The long-term acid suppression with proton pump inhibitors may induce changes in the gastric mucosa and may possibly lead to neoplastic transformation [9, 10]. However, in long-term surveillance studies up to 11.2 years regarding the PPI omeprazol, an increased rate of neoplasia was not shown [7]. The real long-term safety of PPI therapy however, overlooking several decades, has not been proven. Additional areas of concern regarding long-term treatment of reflux

disease include high costs of therapy and problems of patients compliance.

A surgical procedure should be recommended for patients with an ongoing progression of the disease, which refuse the long-term drug therapy, for patients with insufficient compliance, and for patients with an unnoticed or nocturnal aspiration. Among the different techniques of surgical anti-reflux repair laparoscopic fundoplication has been established as "gold standard". This minimal invasive procedure has replaced almost completely the conventional open operation, although it was not shown so far, that the laparoscopic procedure yield a better functional outcome than the open fundoplication. After antireflux surgery about 80-90 % of treated patients have been reported to be free of complaints, but more recent publications have shown somewhat less favorable results [11].

The laparoscopic technique with its limited surgical trauma leads to an obvious reduction in the length of hospital stay and convalescence. The postoperative complication rate (wound infection, pneumonia) could be reduced only in specialized centres. However, perioperative complications, e.g. perforation of the esophagus or stomach, postoperative emphysema, hemorrhage, pneumothorax, paraesophageal hernia, and pulmonary embolism appear in a frequency of occurrence of 2-26 % and lead to 30-day mortality of about 0.5 % [12]. Moreover, the symptomatic relapse rate is in the range of 5-22 %. Postoperative dysphagia (mostly intermittent) occurs in 2 % of patients, and 9 % suffer from the so-called gas-bloat syndrome. Therefore, 2-7 % of patients need a re-operation [12-14].

Endoscopic treatment

The newly established endoscopic treatment options aim at healing or alleviating reflux disease by attempts to increase the gastroesophageal reflux barrier. An additional aim is reduction of possible side-effects of the available treatment options. Compared to laparoscopic fundoplication the endoscopic techniques may further minimise surgical trauma. The function of the gastroesophageal junction can be improved endoscopically by endoluminal placed sutures, by delivery of radiofrequency energy and by injection or implantation of biocompatible substances.

Endoscopic suturing

With endoscopically placed sutures one or more mucosal folds can be created at the cardia, which increase the length and the pressure of LES; thus diminishing gastroesophageal reflux. The endoscopic suturing system (Endocinch® BARD), developed by Paul Swain, includes a suturing metal capsule attached to the top of a flexible endoscope and a grip put on the working channel of the endoscope for controlling a needle system [15, 16] (Fig. 1). First, a fold of tissue distal to the squamo-columnar junction is sucked in the sewing capsule attached to the top of the endoscope under visual control (Fig. 1). By activation of the grip, the sucked in mucosal fold is penetrated by a hollow needle, which is fixed to a non-resorbable thread. After penetration of the gastric fold the end of the thread is

captured at the top of the sewing capsule. It is pulled out through the esophagus and the mouth of the patient by the endoscope. After reloading the same suture into the sewing machine hollow needle, the endoscope is rotated by max. 90° and a second stitch is placed at the gastroesophageal junction adjacent to the previous stitch. The suturing system is withdrawn. Over a second scope, the clip applicator tightens the suture, places the suture anchor and cuts off the thread. By this way, a thickened mucosal fold is generated, thus shortening the gastroesophageal junction. On the basis of the anatomical situation and depending on symptom relief additional mucosal folds in linear or circumferential configuration can be created. The clinical practicability and efficiency of this so-called "endoscopic gastroplasty procedure" was investigated in two major studies. In a British-Swedish study (so far published only in abstract form), 102 patients considered to be drug treatment failures who either refused a surgical procedure, or which were inoperable due to significant comorbidity, were treated by the endoscopic suturing technique. The clinical improvement in this patient group, accompanied by reduced PPI need, was mirrored by a significant reduction of the deMeester symptom score. Manometric measurements demonstrated a significant increase in the median length and in the median pressure of the LES, namely from two to three centimetres and from five to eight millimetres Hg, respectively. The 24-hour ambulatory pH monitoring test showed improvement in percentage of median time below 4 in the esophagus from 8.4 to 2.7 %. Patients with a hernia bigger than 2 cm experienced less benefit. The procedure was practicable under standard intravenous sedation. In this study, adverse events were noticed in two patients with a slight hematemesis and in three patients with a temporary dysphagia. But, the follow-up documented so far with a median of 12 weeks (8-52 weeks) is very short [17]. The effectiveness of this endoscopic procedure was also demonstrated by an US multicenter study including 64 patients with reflux disease. After 6 months, 65 % of treated patients showed a clinical response, which was defined as lack of complaints under a medication of lesser than four dosis of a PPI per month. One complication occurred in a patient with suture perforation of the distal esophagus, which could be treated conservatively [18]. On the other hand, a small Canadian study with a follow-up over two years showed treatment failure in 11 of 23 patients, but this study was published in abstract form only [19].

In agreement with the results of others [20], our own animal studies have shown that in many cases, the depth of the plication did not extend through all tissue layers of the gastroesophageal junction. Furthermore, the mucosal folds created by the sutures neither stick together nor were rebuilt by granulation tissue. Therefore, it is questionable if the endoscopically placed sutures remain in situ and keep the generated reflux barrier over a long period.

On the other hand, the minimal invasive nature and the low rate of adverse events are in favour of this method. It is also advantageous that this treatment is both reversible and repeatable. If sustained complaints

of dysphagia or pain are provoked by this procedure, the sutures can be cut without difficulties. If one suture is not sufficient or loosens, additional sutures can be placed.

Delivery of radiofrequency energy

Another approach of endoscopic antireflux treatment is the application of radiofrequency (RF) energy. Here, four subtle nickel-titanium needle electrodes positioned around a balloon catheter are placed transorally at the gastroesophageal junction (Fig. 2). Under constant monitoring, radiofrequency energy (465 kHz) is delivered to the electrodes and transmitted to the sphincter muscle, which induces a tissue temperature direct at and around the electrodes of 85°C for 1.5 min by vibration of water molecules. The delivery of energy is continuously controlled and regulated by a temperature feedback system guaranteeing a reproducible intensity of the thermic effects. Mucosal temperature is maintained below 30°C by delivering chilled plain water through the catheter tip, while suction is applied via a separate channel to avoid fluid accumulation and aspiration. This form of RF therapy has already been employed in plastic surgery and in cardiology for ablation of myocardial conduction pathways contributing to arrhythmias. Two possible mechanisms are being discussed that may contribute to the therapeutic effect of RF at the LES. Firstly, it results in heat-induced contraction of collagen molecules (up to 30%) and in an acute inflammation with activation of macrophages and fibroblasts, which leads to a deposition of new collagen. This tissue process may last up to 12 months. Secondly, another possible mechanism is an alteration of the neurons of the plexus myentericus of the cardia and modulation of the vagal afferent nerve pathways within the gastroesophageal junction. In this regard, RF treatment results in an increase of the pressure of the LES and in a reduction of the frequency of transient sphincter relaxations. These factors ultimately lead to a decrease in pathological gastroesophageal refluxes.

Both in animal experiments [21] and in clinical studies with patients [22] it was demonstrated that the delivery of RF energy is an effective and safe procedure. A US multicenter study with a follow-up over 6 months has shown that the treatment with RF energy obtained a significant improvement of symptoms and quality of life and a significant reduction of acid exposition of the esophagus demonstrated by pH monitoring. After 6 months, 87% of the treated patients were free of complaints without any medication of PPI. Three adverse events of therapy were noticed (fever for 24h, odynophagy for 5 days, linear lesions of the esophagus), which healed however without any specific therapy [22]. 12 month follow-up results of a larger patient population (n = 94) from the same study group largely confirmed these results [23]. Again, long-term follow-up studies in larger patient groups and a careful evaluation are necessary before a definitive statement can be made.

Endoscopic Injection Therapy

For several years, it has been attempted to create a reflux barrier by endoscopic injection of biocompa-

tible substances into the wall of the gastroesophageal junction. Initial tests during which collagen was injected confirmed the feasibility of this therapeutical principle. But the injected collagen was rapidly degraded and absorbed, therefore the therapeutical effect was annihilated. To obtain a long-lasting reflux barrier, the injected material should be non-biodegradable, chemically inert, and resistant to mechanical stress. These requirements are fulfilled by the material Enteryx® (Enteric Medical Technologies, USA), which consists of a biocompatible polymer (Ethylene-Vinyl alcohol copolymer) with a radiopaque contrast agent dissolved in an organic liquid carrier (dimethyl sulfoxide (DMSO)). The viscosity of Enteryx® before contact with tissue is very low, allowing the injection through a 23-25 gauge needle in the LES (Fig. 3). Upon injection and contact with tissues, the DMSO rapidly diffuses into the tissue, precipitating the polymer as a spongy mass. The material is neither biodegradable nor has any antigenic properties. Neither migration through vessels or lymphatics, nor shrinkage or swelling after injection has been observed. Preclinical studies with histological examinations of the polymer after three months showed the appearance of mature, well delineated fibrous capsules surrounding the implants. Experience in about 120 patients treated worldwide demonstrated symptomatic relief in most of them and also an improvement of objective parameters (increase of the LES pressure and decrease of esophageal acid exposure). Moderate retrosternal pain for 1-3 days were reported as most important adverse events in about 50 % of treated patients [24]. Long-term effectiveness and complications are evaluated presently in a Europe and US multicenter study. Both, the injection treatment and the application of RF energy are irreversible therapeutical approaches.

Endoscopic Implantation Therapy

The endoscopic implantation procedure involves the placement of polyacrylonitrile-based hydrogel prosthesis (Gatekeeper Reflux Repair System®, Endonetics, USA). The dry prosthesis which have the form of little rods with a length of 20 mm and a diameter of 1.0-1.8 mm are placed endoscopically after saline injection with a special application set into the submucosa of the gastroesophageal junction (Fig. 4). After delivering the sponge like prosthesis they expand to a diameter of 6 mm within 24 hours, creating plications or pleats in the esophageal wall, thus reinforcing the mechanical anti-reflux barrier. In contrast to the injection therapy, the implanted prosthesis remain their native form, without diffusion into the tissue.

Similar to the injection therapy, the delivered foreign body induce inflammation by chronic fibrotic and histiocytic reaction around the well-encapsulated prosthesis. No major complication were reported in animal studies and in a very small pilot study reported at the European Congress last year. Advantages of this procedure in comparison to the injection method may be the reversibility and the successive adaptation of this treatment to the patients needs. Initially three to four prostheses were placed, and additional ones may be implanted depending on the clinical response. If complaints of

dysphagia or an incompatibility by the hydrogel occur, the prosthesis can be removed by incision and suction with a cap. However, the feasibility and security of removing the prosthesis has to be shown further.

The implantation procedure as well as the other forms of endoscopic antireflux therapies can be performed under intravenous sedation and during a short hospital stay or even as outpatient procedure (as favoured in the USA). Possible complications of the endoscopic implantation therapy may include perforation of the esophagus, dysphagia and ongoing inflammation or abscess formation in the submucosal layer. A clinical evaluation of this therapy is not yet possible due to the few data available.

CONCLUSION

The new endoscopic anti-reflux treatments are innovative approaches in this field but the encouraging early results obtained in first and mostly small clinical studies have to be confirmed by larger patient numbers and longer follow-up periods. Practical experience with the different techniques will entail technical modifications and improvements. The significance of each technique in comparison to the established treatment options cannot be evaluated so far; similarly, comparative data between these different techniques are still missing. Only long-term studies will finally prove their effectiveness and reveal potential differential therapeutic applications.