

Dags för kritisk bedömning av nya minimalinvasiva antirefluxtekniker

UTVECKLINGEN KRÄVER STRIKTARE VETENSKAPLIG METODOLOGI

Idag förlitar sig de flesta läkare främst på protonpumpshämmare (PPI) när de behandlar patienter med förmodad gastroesofageal refluxsjukdom (GERD). I allmänhet är patienterna tillfreds med behandlingen även om den måste fortsätta under lång och obestämd tid. I klinisk praxis finns det emellertid problem genom att många av de patienter som långtidsbehandlas med PPI för förmodad GERD inte fått en rimlig utredning av alternativa orsaker till de ursprungliga besvären. Inte heller omprövas regelbundet vare sig diagnosen, effekten av behandlingen eller indikationen för fortsatt behandling. Sammantaget bidrar detta sannolikt till en betydande överförskrivning av PPI [1]. Givet dessa bakgrundsförhållanden är det viktigt att hålla i minnet att 20-25 procent av patienter med bekräftad GERD inte svarar tillfredsställande på standard-PPI-behandling [2].

Parallellt med denna kunskapsutveckling kring olika för- och nackdelar med långtidsbehandling med PPI, liksom kring mekanismerna bakom bristande terapeutiska svar på PPI, har en snabb utveckling och marknadsföring av endoskopiska och andra minimalinvasiva tekniker för behandling av GERD skett [3-7]. Utvecklingen startade för flera decennier sedan med introduktionen av vissa endoskopiska tekniker. Dessa gick ut på att antingen deponera främmande material submuköst i gastroesofageala övergången (GEJ), utföra så kallade suturplikationer eller med radiofrekvensablation lokalt på flera ställen i GEJ-området åstadkomma en refluxskyddande klafffunktion (Stretta) (Figur 1).

I takt med att resultat från kontrollerade, randomiserade (inte sällan skenkontrollerade) studier redovisades [8, 9] föll i stort sett samtliga dessa tekniker i vanrykte. Av dessa är i dag endast Stretta kvar på marknaden, men med en mycket begränsad klinisk användning.

Drivkrafter bakom fortsatt utveckling

Grunden för fortsatt utveckling av minimalinvasiva endoskopiska tekniker är väsentligen densamma i dag som för mer än ett decennium sedan. Marknaden är mycket stor, baserat inte minst på det faktum att upp till 10 procent av den vuxna befolkningen i västvärlden (och i stigande omfattning även i andra delar av världen) beräknas ha besvär av reflux [10]. Det är då förstas lockande att slå sig in på denna marknad, även om man bara kan konkurrera inom en relativt liten del av detta stora terapeutiska segment. Ett annat argument är att en icke obetydlig andel av patienter med GERD påstås vara missnöjda med PPI-behandling. Till detta kommer en stigande oro för långsiktiga

Bengt Håkanson, med dr, överläkare, kirurg- och anestesikliniken, Ersta sjukhus, Stockholm

Alexandros Tsoposidis, specialistläkare, kirurgkliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset/Östra, Göteborg

Ville Wallenius, docent, överläkare, kirurgkliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset/Östra, Göteborg

Lars Lundell, professor emeritus, avdelningen för kirurgi, CLINTEC, Karolinska institutet, Stockholm; kirurgkliniken, Odense universitetssjukhus, Odense
● lars.lundell@ki.se

Srdjan Kostic, med dr, överläkare, kirurgkliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset/Östra, Göteborg

Hans Axelsson, med dr, överläkare, sektionschef, kirurgkliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset/Östra, Göteborg

Anders Thorell, professor, överläkare, kirurg- och anestesikliniken, Ersta sjukhus, Stockholm

allvarliga biverkningar till PPI-behandling. Det finns också en utbredd uppfattning att fullgod behandling av GERD kräver kontroll av andra komponenter i refluxatet än enbart syra, inte minst för att förhindra uppkomsten av Barretts esofagus och risken för körtelcancer. Utöver detta tillkommer kritiska synpunkter mot traditionell laparoskopisk antirefluxkirurgi [11, 12]. Den senare har ansetts erbjuda patienter med kronisk GERD en alltför invasiv och riskfylld terapi som medför en oacceptabel risk för mekaniska/funktionella biverkningar [2].

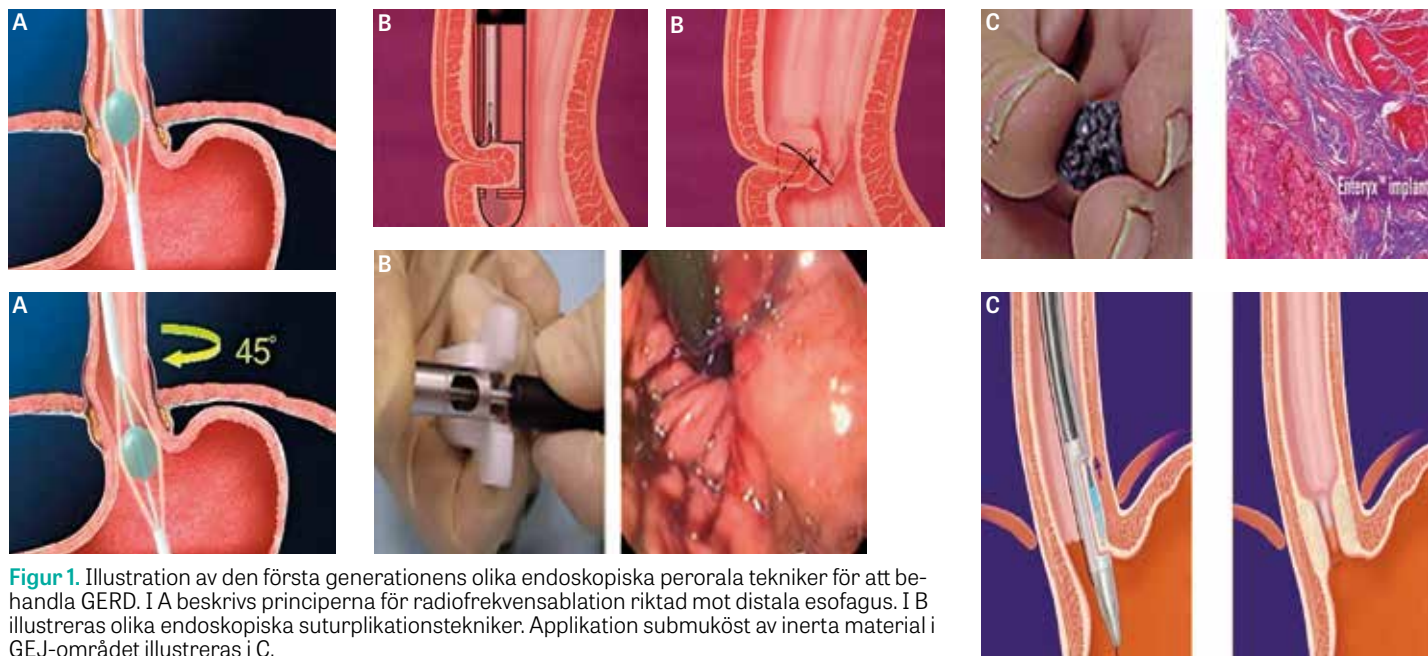
De senaste teknikerna

Trots de nedslående resultaten i alla de studier som utfördes kring den första generationen av endoskopiska tekniken fortsatte den tekniska och industriella utvecklingen. Ambitionsnivån höjdes nu till att försöka efterlikna de resultat som uppnås med en traditionell laparoskopisk fundoplikation, det vill säga att rekonstruera fysiologin i den gastroesofageala övergången (Figur 2). När det gäller den andra målsättningen, nämligen att återställa anatomin i hiatusområdet, se nedan.

- **Esophyx.TIF** (transoral incisionless fundoplication) med Esophyx utförs genom att ett specialtillverkat gastroskop förs ner i esofagus och ventrikeln. Med en speciell sugfunktion kopplad till instrumentet kan distala esofagus föras i distal riktning i syfte att reponera ett mindre hiatusbräck. Därefter fästs en skruvretraktor i det muskulomukosala vecket (klaff), och via den retroflekerade distala delen av instrumentet appliceras transmurala, fixerande

HUVUDBUDSKAP

- Under de senaste decennierna har ett antal nya endoskopiska och minimalinvasiva tekniker för behandling av GERD utvecklats och snabbt lanserats för kliniskt bruk.
- Behovet av alternativ till PPI-behandling hos patienter med GERD som varken har esofagit eller ett litet/inget hiatushernia är mycket litet.
- Hälsoekonomiska argument som talar till PPI-behandlingens nackdel är svåra att få trovärdiga.
- Den fortsatta utvecklingen av motsvarande endoskopiska/minimalinvasiva antirefluxprocedurer kräver striktare vetenskaplig metodologi.
- I dag är laparoskopisk antirefluxoperation det terapeutiska långtidsalternativ som dagens och morgondagens endoskopiska antirefluxtekniker ska jämföras med.



Figur 1. Illustration av den första generationens olika endoskopiska perorala tekniker för att behandla GERD. I A beskrivs principerna för radiofrekvensablation riktad mot distala esofagus. I B illustreras olika endoskopiska suturplikationstekniker. Applikation submuköst av inert material i GEJ-området illustreras i C.

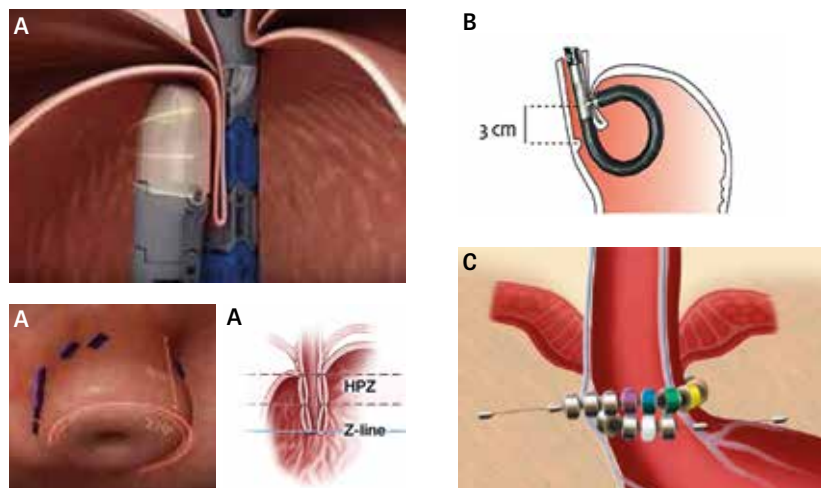
hållare (polypropylen) för att åstadkomma en kompetent gastroesofageal klaff [13, 14].

- MUSE (Medigus ultrasonic surgical endostapler)-tekniken använder en likartad endoskopisk lösning, men där appliceras staplar (stift) transmuralt mellan endoskopets nedåtgående och retroflekterade delar [15].
- LINX-tekniken innebär att en magnetförsedd ring appliceras runt esofagus distala del med laparoskopisk teknik. Denna ring utvidgas sedan så fort en bolus närmar sig den gastroesofageala övergången och sluter sig efter boluspässagen [16].
- Beträffande Stretta så är mekanismerna bakom dess effekt mer svårdefinierade [4, 17]. Tekniken skapar en kontrollerad ärrbildning, och man har noterat gynnsam påverkan på såväl tryckbarriären mellan magsäck och intratorakala esofagus som på nedre esofagussfinkterns tonus och relaxationsförmåga, liksom på matstrupslemhinns känslighet för skadliga agens.

Samtliga dessa tekniker är godkända av amerikanska Food and Drug Administration (FDA) för klinisk användning och genomförs oftast av gastroenterologer i dagkirurgi.

Vad måste vi då tänka på?

När det gäller utvärderingen av nya modaliteter för behandling av GERD är det som vanligt viktigt att värdera huruvida adekvata vetenskapliga metoder har använts för att dokumentera metodernas effektivitet och säkerhet. Det är viktigt att komma ihåg att 60-75 procent av patienter med förmodad GERD, som ordinerar PPI över lång tid, vid noggrann utredning inte visat sig ha GERD utan i stället någon annan diagnos som kräver alternativ hantering med eller utan fortsatt PPI-behandling [18-20]. Om man rekryterar patienter med PPI-krävande GERD i studier, måste rekryteringsprocessen innefatta en »wash out«-period under vilken man får tillfäl-



Figur 2. Översiktlig illustration av den andra generationens olika endoskopiska/minimalinvasiva tekniker. A. Esophyx (TIF)-tekniken för återskapande av en refluxskyddande klaff. B. Endoskopisk stejpling med MUSE-tekniken. C. Implantation av LINX magnetring.

le att dokumentera patienternas reella PPI-behov och återkomst av de GERD-relaterade symtomen (+/- endoskopiska fynd talande för GERD i form av esofagit av LA (Los Angeles-skala)-grad B, C eller D eller Barretts esofagus). Är sådana krav inte uppfyllda är det uppenbart att den terapeutiska utfallsvariabeln »behov av fortsatt PPI-behandling« inte kan tillskrivas någon klinisk-vetenskaplig relevans. Den andra aspekten som man måste ta hänsyn till är den betydelsefulla placeboeffekten. Hos patienter med GERD har man ibland noterat placeboeffekter i storleksordningen 40-50 procent [8, 9, 13, 14]. Ett effektivt sätt att hantera denna problematik kring utvärderingen av endoskopiska tekniker är att praktisera en studiedesign som innehåller en så kallad skenprocedur (»sham«) (det vill säga att hela ingreppet med samtliga moment förutom den speci-

»Hos patienter med GERD har man ibland noterat placeboeffekter i storleksordningen 40–50 procent ...«

fika antirefluxproceduren genomförs i kontroll-/placebogruppen). För det tredje är det fullt genomförbart, och i högsta grad att rekommendera, att så kallad dubbelblindning används. Detta betyder att varken patienten själv eller utvärderaren känner till vilken av de terapeutiska teknikerna som använts (Fakta 1).

Utvärdering av de nya teknikerna

När det gäller Stretta finns fyra dubbelblindade, skenkontrollerade randomiserade studier, men med tämligen kort uppföljningstid [4]. Inga oberoende registerstudier med adekvat uppföljning är publicerade, men ett stort antal prospektiva studier med flera (>3) års uppföljningstid finns redovisade [17].

Dokumentationen bakom Esophyx innefattar bara två dubbelblindade, skenkontrollerade randomiserade studier, med som mest 12 månaders uppföljning, varav en från Sverige [13, 14]. Båda dessa studier innefattade en »wash out«-period inför inklusion. Det finns flera prospektiva studier med lång uppföljning (>5 år), men den enda registerbaserade långtidsstudien genomförs i samverkan med industrin [21-24].

MUSE-tekniken, vilken är den som introducerats senast på marknaden, har en dokumentation som baseras enbart på enskilda institutioners prospektiva erfarenheter samt data från ett industrisponsrat register [15, 25, 26].

Avslutningsvis saknas också för LINX vetenskaplig dokumentation i form av resultat från dubbelblindade, skenkontrollerade och randomiserade studier. Data från enskilda institutioner samt multicentriska prospektiva protokoll finns nu med en uppföljning på >3 år. Registerbaserade data finns endast från industrisponsrat register [3, 12].

Det finns dock inga publicerade data från kontrollerade randomiserade studier som jämför dessa olika tekniker med den etablerade minimalinvasiva kirurgiska tekniken för behandling av kronisk GERD, det vill säga laparoskopisk antirefluxkirurgi (LARS). I detta sammanhang förtjänar det att nämnas att de krav som specificeras i Fakta 1 uppfylls av antirefluxkirurgin, såväl den öppna som den laparoskopiska (se [27] för referenser).

Vilka internationella rekommendationer finns?

För att rätt tolka resultaten av de olika studierna, och därmed i förlängningen substansen bakom marknadsföringen av dessa tekniker, är det viktigt att avgränsa olika grupper av patienter med GERD från varandra. Patienter med GERD-symtom kan klassificeras baserat på flera kriterier: enbart klassisk klinisk historia/anamnes, symtomsvar på PPI (komplett, partiellt eller refraktärt, dvs inget svar alls), endoskopiska fynd (till exempel hiatusbräck [<2 eller >2 cm]), esofagit (LA grad A-D) och/eller utfall av ambulatorisk intraesofageal 24-timmars pH/impedansmätning.

FAKTA 1. Viktiga metodologiska faktorer att beakta vid bedömning och utvärdering av behandlingstekniker vid kronisk GERD

1. Är diagnosen säkerställd?
 - Symtomåterkomst efter PPI-»wash out«?
 - Endoskopi efter PPI-»wash out«?
 - eventuell 24 timmars pH-registrering efter PPI »wash out«?
 - vid PPI-refraktär GERD: 24 timmars pH/impedansmätning, helst också under pågående PPI-behandling!
2. Finns data från randomiserade jämförelser med placebokontroller eller gentemot annan väletablerad behandlingsmetod?
3. Finns data från dubbelblindade, skenkontrollerade studier?
4. »Fortsatt PPI-konsumtion« är ofta en irrelevant utfallsvariabel.
5. Många prospektiva register/studier sponsras av industrin, och risken finns att de presenterar justerade/ selekterade data.

Denna heterogenitet bland patienter med GERD kan leda till viss förvirring beroende på vilka patientkategorier som respektive studieresultat baseras på. Exempelvis kan förekomst av och storlek på hiatusbräck ha betydelse för generaliserbarheten av erhållna resultat, liksom förekomst och svårighetsgrad av esofagit (LA-grad A-B, C eller D) samt förekomst av Barretts esofagus (<3 eller >3 cm utbredning). Vi vet sedan tidigare att vissa av dessa grupper är svårare att behandla än andra. På samma sätt bör tills vidare de patienter med GERD som svarar på PPI skiljas från dem med partiellt eller inget PPI-svar (PPI-refraktära).

Nyligen har en internationell expertpanel tagit ställning till evidensläget för respektive grupp av patienter med GERD och föreslagit lämpliga endoskopiska/minimalinvasiva behandlingsalternativ för patienter med dokumenterad GERD (se ovan). Patienterna delades in i de som antingen uppnått symtomkontroll med PPI respektive de som har kvarvarande symtom trots behandling (PPI-refraktära) [28]. Slutatsen för gruppen med bestående symtom blev att invasiv terapi (laparoskopisk fundoplikation [LARS] eller endoskopisk behandling) endast bör erbjudas dem med dokumenterad patologisk esofageal sur reflux (24-timmars pH-registrering) och/eller esofagit (med eller utan bräck). Samma behandlingsrekommendationer gavs avseende de patienter som uppvisade positiv symtomassociation till dokumenterade refluxepisoder och samtidigt hade ett signifikant hiatusbräck (>4 cm). Magnetisk sfinkterförstärkning (LINX) bedömdes också vara en lämplig behandlingsstrategi för dessa grupper av patienter. Det bör noteras att den vetenskapliga grunden för att rekommendera någon av dessa nya tekniker, annat än LARS (se nedan), till vissa av dessa patientgrupper (exempelvis patienter med PPI-refraktära symtom) i dag är mycket svag eller obefintlig. Trots detta är exempelvis LINX-tekniken flitigt använd och tycks i USA volymmässigt ha passerat traditionell LARS. Efter en mot-

svarande litteraturgenomgång kunde en liknande expertgrupp i USA inte uppnå enighet mellan kirurger och gastroenterologer kring lämpligheten av LARS respektive LINX vid hanteringen av patienter med PPI-refraktär GERD [29]. Denna oenighet är problematisk och ger utrymme för skillnader i tolkningar och handläggningsstrategier mellan olika specialister.

Det var lite enklare för expertgruppen att nå konsensus avseende behandlingen av patienter med klassiska GERD-symtom, såsom halsbränna och sura uppstötningar, som helt eller delvis svarar på PPI. Esophyx (och i förlängningen också MUSE) rekommenderas till dessa GERD-patienter, men helst ska ett hiatusbräck >2 cm inte föreligga. Alla endoskopiska metoder bedömdes vara lämpliga för patienter med GERD som svarar på PPI, och även de med partiellt svar om resultat från esofageal impedans/pH-registrering finns före och under pågående PPI-terapi.

En berättigad fråga är då om dessa behandlingsrekommendationer är grundade på vetenskap och beprövad erfarenhet eller snarare uttryck för så kallad »expert opinion«. Huvudparten av de resultat som tillåter oss att bedöma effekten av framför allt Esophyx och MUSE grundar sig på studier av patienter som

»En berättigad fråga är då om dessa behandlingsrekommendationer är grundade på vetenskap och beprövad erfarenhet ...«

behandlas med PPI och som framför allt svarar väl på denna behandling (Tabell 1). Till detta kommer att ett inklusionskriterium i de flesta studierna har varit att patienten inte ska ha ett hiatushernia som är >2 cm. Dessutom har den primära utfallsvariabeln oftast varit »fortsatt PPI-behov«. Inom gruppen som uppvisar partiellt eller sviktande PPI-svar (»refraktär GERD«) finns det i själva verket bara en studie med hög vetenskaplig kvalitet där välutredda patienter med GERD randomiserades till LINX eller till dubbel dos PPI [30]. Ett observandum är att studiedesignen var sådan att patienterna endast skulle ha regurgitationsbesvär som inklusionskriterium (det vi i dagligt tal benäm-

ner volymreflux). LINX var överlägsen PPI, vilket var förväntat, eftersom det är välkänt att volymreflux är väldigt svårt att behandla med enbart PPI.

Trots dessa begränsningar i dokumentationen tycks dock såväl Esophyx som implantation av magnetring (LINX) ge bestående symptomkontroll hos patienter med kronisk GERD, förutsatt att dessa patienter tidigare svarat bra på behandling med PPI och har endast ett litet eller inget hiatusbräck. Dessutom förefaller det klart att majoriteten av patienterna kan vara utan PPI under uppföljningsperioden efter interventionen. Eftersom vi sedan tidigare vet att det är notoriskt riskfyllt att implantera främmande material runt distala esofagus har det varit speciellt viktigt att följa risken för erosion(er) orsakad av magnetringen eller penetration av densamma. Hittills har denna siffra varit låg, men ökar konstant över tid. Dessutom kan dessa rapporterade siffror misstänkas vara i underkant, då en betydande underrapportering sannolikt föreligger.

Sammanfattande synpunkter

Under de senaste decennierna har ett antal nya endoskopiska och minimalinvasiva tekniker för behandling av GERD utvecklats och tämligen snabbt lanserats på framför allt den amerikanska marknaden. Dessa tekniker sprider sig nu vidare över världen, inklusive Europa. Det är därför viktigt att granska det terapeutiska tilläggsvärdet av dessa tekniker. Beträktar man den stora gruppen av patienter med GERD som svarar bra på PPI kan man fråga sig hur många av dessa som är intresserade av en alternativ behandlingsstrategi. Mycket talar för att denna grupp är tämligen liten (<1 procent). Om vi då ska fokusera på dem utan större hiatusbräck (<2 cm) så minskar antalet ytterligare. Bland patienter med kronisk GERD som kräver långtidsbehandling med PPI har majoriteten ett hiatushernia (>2 cm). Några hälsoekonomiska argument som talar till PPI-behandlingens nackdel är sannolikt svåra att få trovärdiga [31]. I dag är alla PPI generika och därmed billiga, samtidigt som varje kirurgisk och/eller endoskopisk intervention (exempelvis utnyttjande av engångsendoskop) fortfarande belastas med betydande initiala kostnader. I tidigare studier, från tiden före generika, uppnåddes »break even« inte förrän efter ca 10 år. Andra, mer »marknadsstyrda« krafter kan således förväntas påverka den framtida beslutsprocessen och diskussionen runt optimal långtidsbehandling för patienter med GERD.

Vad kan vi redan i dag erbjuda dessa patienter för alternativ till långvarig mer eller mindre effektiv PPI-behandling [2]? Tills vidare är laparoskopisk anti-

TABELL 1. Sammanfattning av bakomliggande dokumentation för andra generationens endoskopiska och minimalinvasiva tekniker för GERD-behandling.

Teknik	Antal studier	Antal patienter	Uppföljning (mån)	procent utan PPI	Dilatationer	GERD HRQoL	Erosioner i GEJ
● Stretta	28	2 686	3-120	51	-	(<15)	-
● Esophyx	8	418	36-120	58-100	-	4-10	-
● MUSE	3	134	70-100	6-36	-	2,5-12	-
● LINX	20	1 452	6-80	75-100	8 procent	0-6	2 procent-?
● ARS	35	> 5 000	> 60	> 75	<1 procent	0-10	-

HRQoL: hälsorelaterad livskvalitet (poäng <15 till 20 anses vara inom normalgränsen). Procent utan PPI: andelen patienter som kunnat vara helt utan PPI-behandling under uppföljningsperioden. GEJ: den gastroesofageala övergången. ARS: laparoskopisk och öppen antirefluxoperation; har adderats till tabellen för att skapa relevant jämförelse.

refluxkirurgi, utförd på ett centrum med stor volym och erfarenhet, ett ytterligt väldokumenterat terapeutiskt långtidsalternativ för dessa patienter [27] (se Tabell 1). Operationen kan dessutom med god patientselektion utföras som dagkirurgiskt ingrepp.

Uppenbarligen har dock de nya endoskopiska teknikerna kommit för att stanna, och ytterligare tekniker fortsätter att introduceras [32-34]. För att vi ska kunna utveckla behandlingsstrategierna för patienter med GERD ytterligare måste kontrollerade randomiserade studier utföras. Frågan kring skenkontrolldesign kan möjligen uppfattas som etiskt problematisk. Mycket av denna problematik kan man dock undvika om man håller sig till den lite större gruppen av patienter med kronisk GERD som samtidigt har ett signifikant hiatusbräck. Under senare år har allt fler rapporter presenterats kring samtidig cruraplastik och transoral fundoplikation eller implantation av magnetring [35]. Därmed kan man erbjuda laparoskopisk cruraplastik till alla samt under den fortsatta proceduren randomisera patienten till antingen fundoplikation (där

sannolikt den bakre partiella är standardmetoden) eller någon experimentell antirefluxintervention (dubbelblindad design).

Den endoskopiska fundoplikationstekniken ska dock även ses i perspektiv av vårt behov av att utveckla alltmer avancerade endoskopiska tekniker för behandling inom övre gastrointestinalkanalen. Det är intressant att konstatera att MUSE-instrumentariet inkluderar dels applikation av stejplar för suturering, dels möjligheten att kunna styra interventioner i realtid via högupplösande ultraljudsvisualisering. En annan utvecklingslinje är att hantera eventuell bestående reflux efter peroral endoskopisk myotomi (POEM) på grund av akalasi med ytterligare ett endoskopiskt ingrepp i form av Esophyx [36]. Ett annat kliniskt scenario, där exempelvis LINX kan fylla en terapeutisk roll, är att hantera svår reflux efter tidigare utförd sleeve-gastrektomi på grund av obesitas [37]. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen*. 2022;119:22047

REFERENSER

- Agrés L, Borgquist L, Tsoposidis A, et al. Överförskrivning av protonpumpshämmare - tid för eftertanke! *Läkartidningen*. 2021;118:20220.
- Törnblom H, Tsoposidis A, Wallenius V, et al. Gastroesophageal refluxsjukdom - en gammal bekant med nya ansikten. *Läkartidningen*. 2022;119:21177.
- DeMarchi J, Schwiers M, Soberman M, et al. Evolution of a novel technology for gastroesophageal reflux disease: a safety perspective of magnetic sphincter augmentation. *Dis Esophagus*. 2021;34(11):doab036.
- Fass R, Cahn F, Scotti DJ, et al. Systematic review and meta-analysis of controlled and prospective cohort efficacy studies of endoscopic radiofrequency treatment of gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc*. 2017;31(12):4865-82.
- Huang X, Chen S, Zhao H, et al. Efficacy of transoral incisionless fundoplication (TIF) for the treatment of GERD: a systematic review with meta-analysis. *Surg Endosc*. 2017;31(3):1032-44.
- Xie P, Yan J, Ye L, et al. Efficacy of different endoscopic treatments in patients with gastroesophageal reflux disease: a systematic review and network meta-analysis. *Surg Endosc*. 2021;35(4):1500-10.
- Huynh P, Konda V, SangunSATAYA S, et al. Mind the gap: current treatment alternatives for GERD patients failing medical treatment and not ready for a fundoplication. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2021;31(2):264-76.
- Montgomery M, Håkanson B, Ljungqvist O, et al. Twelve months' follow-up after treatment with the EndoCinch endoscopic technique for gastro-oesophageal reflux disease: a randomized, placebo-controlled study. *Scand J Gastroenterol*. 2006;41(12):1382-9.
- Triadafilopoulos G. Endoscopic therapies for gastroesophageal reflux disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2002;4(3):200-4.
- Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon consensus. *Gut*. 2018;67(7):1351-62.
- Richter JE. Gastroesophageal reflux disease treatment: side effects and complications of fundoplication. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(5):465-71; quiz e39.
- Schizas D, Mastoraki A, Papoutsis E, et al. LINX reflux management system to bridge the »treatment gap« in gastroesophageal reflux disease: a systematic review of 35 studies. *World J Clin Cases*. 2020;8(2):294-305.
- Hunter JG, Kahrilas PJ, Bell RCW, et al. Efficacy of transoral fundoplication vs omeprazole for treatment of regurgitation in a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2015;148(2):324-33.e5.
- Håkanson B, Montgomery M, Cadiere GB, et al. Randomised clinical trial: transoral incisionless fundoplication vs. sham intervention to control chronic GERD. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(11-12):1261-70.
- Zacherl J, Roy-Shapira A, Bonavina L, et al. Endoscopic anterior fundoplication with the Medigus Ultrasonic Surgical Endostapler (MUSE™) for gastroesophageal reflux disease: 6-month results from a multi-center prospective trial. *Surg Endosc*. 2015;29(1):220-9.
- Ganz RA, Peters JH, Horgan S, et al. Esophageal sphincter device for gastroesophageal reflux disease. *N Engl J Med*. 2013;368(8):719-27.
- Lipka S, Kumar A, Richter JE. No evidence for efficacy of radiofrequency ablation for treatment of gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(6):1058-67.e1.
- Sifrim D, Zerbib F. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors. *Gut*. 2012;61(9):1340-54.
- Scarpellini E, Ang D, Pauwels A, et al. Management of refractory typical GERD symptoms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(5):281-94.
- Spechler SJ, Hunter JG, Jones KM, et al. Randomized trial of medical versus surgical treatment for refractory heartburn. *N Engl J Med*. 2019;381(16):1513-23.
- Trad KS, Barnes WE, Prevost ER, et al. The TEMPO trial at 5 years: transoral fundoplication (TIF 2.0) is safe, durable, and cost-effective. *Surg Innov*. 2018;25(2):149-57.
- Testoni PA, Testoni S, Mazzoleni G, et al. Long-term efficacy of transoral incisionless fundoplication with Esophyx (Tif 2.0) and factors affecting outcomes in GERD patients followed for up to 6 years: a prospective single-center study. *Surg Endosc*. 2015;29(9):2770-80.
- Trad KS, Barnes WE, Simoni G, et al. Transoral incisionless fundoplication effective in eliminating GERD symptoms in partial responders to proton pump inhibitor therapy at 6 months: the TEMPO randomized clinical trial. *Surg Innov*. 2015;22(1):26-40.
- Testoni PA, Testoni S, Mazzoleni G, et al. Transoral incisionless fundoplication with an ultrasonic surgical endostapler for the treatment of gastroesophageal reflux disease: 12-month outcomes. *Endoscopy*. 2020;52(6):469-73.
- Testoni SGG, Cilona MB, Mazzoleni G, et al. Transoral incisionless fundoplication with Medigus ultrasonic surgical endostapler (MUSE) for the treatment of gastroesophageal reflux disease: outcomes up to 3 years. *Surg Endosc*. Epub 19 Nov 2021. doi: 10.1007/s00464-021-08860-w.
- Kirkham EN, Main BG, Jones KJB, et al. Systematic review of the introduction and evaluation of magnetic augmentation of the lower esophageal sphincter for gastro-oesophageal reflux disease. *Br J Surg*. 2020;107(1):44-55.
- Tsoposidis A, Håkanson B, Wallenius V, et al. Antirefluxkirurgi - quo vadis? *Svensk Kirurgi*. 2021;79(6):294-9.
- Yadlapati R, Vaezi MF, Vela MF, et al. Management options for patients with GERD and persistent symptoms on proton pump inhibitors: recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(7):980-6.
- Gawron AJ, Bell R, Abu Dayyeh BK, et al. Surgical and endoscopic management options for patients with GERD based on proton pump inhibitor symptom response: recommendations from an expert U.S. panel. *Gastrointest Endosc*. 2020;92(1):78-87.e2.
- Bell R, Lipham J, Louie J, et al. Laparoscopic magnetic sphincter augmentation versus double-dose proton pump inhibitors for management of moderate-to-severe regurgitation in GERD: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc*. 2019;89(1):14-22.e1.
- Pandolfino J, Lipham J, Chawla A, et al. A budget impact analysis of a magnetic sphincter augmentation device for the treatment of medication-refractory mechanical gastroesophageal reflux disease: a United States payer perspective. *Surg Endosc*. 2020;34(4):1561-72.
- Paireder M, Kristo I, Asari R, et al. Effect of electrical stimulation therapy of the lower esophageal sphincter in GERD patients with ineffective esophageal motility. *Surg Endosc*. 2021;35(11):6101-7.
- Soffer E, Rodríguez L, Rodríguez P, et al. Effect of electrical stimulation of the lower esophageal sphincter in gastroesophageal reflux disease patients refractory to proton pump inhibitors. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2016; 7(1):145-55.
- Bjelović M, Harsányi L, Altorjay Á, et al. Non-active implantable device treating acid reflux with a new dynamic treatment approach: 1-year results: RefluxStop device; a new method in acid reflux surgery obtaining CE mark. *BMC Surg*. 2020;20(1):159-72.
- Gisi C, Wang K, Khan F, et al. Efficacy and patient satisfaction of single-session transoral incisionless fundoplication and laparoscopic hernia repair. *Surg Endosc*. 2021;35(2):921-7.
- Brewer Gutierrez OI, Chang KJ, Petros C, et al. Is transoral incisionless fundoplication (TIF) an answer to postperoral endoscopic myotomy gastroesophageal reflux? A multicenter retrospective study. *Endoscopy*. 2022;54(3):305-9.
- Hawasli A, Sadoun M, Meguid A, et al. Laparoscopic placement of the LINX system in management of severe reflux after sleeve gastrectomy. *Am J Surg*. 2019;217(3):496-9.

SUMMARY

Novel endoscopic antireflux procedures – time for critical appraisal

GERD is the most prevalent gastrointestinal disorder in the Western world and the extent of anatomic alterations underlying the mechanisms of GERD can be viewed upon as a spectrum from a single anatomic alteration (e.g. incompetent lower esophageal sphincter) to multiple anatomic alterations, such as diaphragmatic hiatal hernia. The degree of anatomic aberrations also seem to correlate with the complications of GERD. Since GERD is a heterogenous disease, it can be argued that its treatment should be individualized. The medical and surgical therapies have been the mainstay of long-term treatment of GERD, but during recent decades several Food and Drug Administration (FDA)-approved devices have become available for endoscopic treatment of GERD, thus potentially filling the alleged therapeutic gap between medication and surgery. Endoscopic treatment options are now considered appropriate treatment in particular in patients early in the GERD spectrum. However, serious methodological concerns can be raised regarding the scientific documentation behind all of these devices, despite the fact that they are vigorously marketed. This article outlines the basic principles and guidelines for the current and future documentations of such devices, which might be helpful for the clinician in selecting the most accurate long-term therapeutic alternative for patients with chronic GERD.