

Tesi di laurea: “ENDOZIP™: una nuova frontiera nel trattamento dell’obesità” (Sintesi)

Autore: L. Vinti

Relatore: G. Costamagna

Correlatore: I. Bošković

Introduzione

La parola obesità, purtroppo, è entrata a far parte del nostro lessico quotidiano e rappresenta una patologia multifattoriale in rapida ascesa. Secondo il report dell’OMS datato marzo 2022, quasi il 60% degli europei è in sovrappeso od obeso e 1/3 dei bambini in età scolare versa nella medesima situazione. Tuttavia, il dato più sconvolgente, forse, è che ci saranno più bambini e adolescenti obesi che sottopeso, il che capovolge completamente il significato di “fame nel mondo”. Si passa, inevitabilmente, da un eccesso ad un altro: la popolazione non è più ridotta alla fame, è, tutt’al più, affamata. Il fenomeno ha assunto dimensioni tali da poter essere rinominato - non a caso - “*globesity*”, termine coniato dall’unione di due giganti lessicali: “globale” ed “obesità”. Ma come poter contrastare tutto ciò? “Il primo passo è modificare la dieta e lo stile di vita” e questo mantra, ormai, lo conosciamo bene, anzi benissimo. Quando tutto questo fallisce, in pazienti con Indice di Massa Corporea (IMC) > 40 o tra 35 e 40, in presenza di comorbidità si pratica la Chirurgia bariatrica; nei pazienti con IMC tra 30 e 40, con o senza comorbidità, un’alternativa mini-invasiva è rappresentata dall’endoscopia bariatrica, gravata da meno rischi e complicanze della Chirurgia. Nella più ampia prospettiva della Medicina Personalizzata, la robotica e l’intelligenza artificiale sono estremamente accattivanti, ed è qui che si colloca Endozip, un dispositivo robotico,

monouso, intuitivo, completamente automatizzato in grado di praticare una sutura elicoidale continua tra la parete anteriore e posteriore dello stomaco. Quello che deve fare l’endoscopista durante la procedura è attendere che le spie diventino verdi, tirare il filo di sutura e rimuovere lo strumento. “Semplice come sembra”, recita il motto dell’azienda produttrice Nitinotes. Ma a cotanta (apparente) semplicità corrisponderà altrettanta efficacia clinico-terapeutica?

Lo studio

“*Evaluation of EndoZip™ System (AS) in Obese Patients who failed to reduce weight with non-surgical weight-loss methods*” è uno studio pilota, sponsorizzato da Nitinotes, multicentrico - condotto tra Europa ed Israele, nello specifico nei centri di Roma, Madrid e Tel-Aviv - prospettico, a braccio singolo, aperto e controllato. Ogni paziente parteciperà allo studio per dodici mesi; la durata totale approssimativa dello studio, invece, è di diciotto mesi. Complessivamente sono stati arruolati 45 pazienti, 17 dei quali arruolati dal centro di riferimento di Roma (Policlinico Gemelli).

L’obiettivo di questo studio è valutare la sicurezza e l’efficacia della Gastroplastica Verticale Endoscopica effettuata con il sistema EndoZip™, associata alle modifiche dello stile di vita, nella riduzione del peso nei pazienti obesi con IMC tra 30 e 40 kg/m². La popolazione presa in esame comprende

uomini e donne con obesità, con IMC tra 30-40 kg/m², di età compresa tra 21 e 70 anni e che non siano riusciti a ridurre il peso con metodi dimagranti non chirurgici.

Endozip™ è un dispositivo robotico creato per inserire tra parete anteriore e posteriore dello stomaco multipli punti di sutura longitudinali. Endozip™ è intuitivo e facile da usare, completamente robotizzato, dotato di punti e cinch automatici. Nel dettaglio, il sistema è costituito da un dispositivo monouso che controlla la procedura, il quale è collegato ad un'alimentazione elettrica dedicata e riutilizzabile. Endozip™ è composto fondamentalmente da tre elementi: il *Bougie*, il tubo di inserimento e la maniglia. Il *Bougie* è l'estremità distale del dispositivo, contenente una camera che cattura il tessuto creando una pressione negativa (vacuum system), al fine di facilitare suture a tutto spessore, e include un segmento orientabile che facilita la manovrabilità del dispositivo.

La maniglia, invece, consente all'endoscopista di manovrare e posizionare il dispositivo nell'area dello stomaco desiderata e controllare l'intera procedura. La maniglia è bipartita in unità motoria ed unità di controllo meccanica. L'unità motoria comprende il motore e i vari sistemi di controllo per eseguire cuciture, stringere, mettere clip e tagliare il filo di sutura; è dotata, inoltre, di un meccanismo di rilevamento che assicura che la sutura avvenga solo quando l'ago abbia raggiunto la zona target. Le attività di sutura sono alimentate da motori elettrici controllati dalle *micro unità di controllo* (MUC), che ricevono feedback da cinque sensori. Un primo meccanismo di sicurezza dà inizio alla sutura solo dopo aver verificato che l'endoscopio sia distante, che la punta distale del dispositivo sia in una posizione ottimale e che il livello di sottovuoto sia raggiunto al minimo richiesto. Tutto ciò è funzionale affinché l'ago s'impegni in un percorso predefinito. Un secondo meccanismo di sicurezza, invece, include il

monitoraggio dell'ago durante la sutura. Il completamento di questa fase è verificato e confermato dal rilevamento dell'ago nell'area designata *fine corsa*. Il clippaggio e il taglio del filo di sutura vengono eseguiti solo dopo che l'ago è stato completamente passato per garantire la rimozione sicura del dispositivo. L'unità di controllo meccanica aiuta il medico a manovrare e posizionare il dispositivo. Il tubo di inserimento collega le parti della maniglia e del *Bougie*, supportando l'inserimento e l'evacuazione di aria e CO₂ e contiene un canale per il passaggio dell'endoscopio. Questo sistema robotico consente la creazione di robuste suture a tutto spessore per garantire modifiche durevoli e di successo della cavità gastrica.

La procedura

In tutti i pazienti, prima dell'inizio della sutura, è stato posizionato nel corso di una Esofago-gastroscoopia un Overtube lungo 50 cm per proteggere la faringe e l'esofago prossimale e medio durante la successiva introduzione del sistema Endozip™ posizionato su un endoscopio di piccolo diametro (5,4 mm), fatto passare attraverso un apposito canale del sistema robotico.

Il sistema Endozip™ è collegato ad una pompa esterna che genera una pressione negativa (sottovuoto) all'interno dell'estremità distale del dispositivo estraendo l'aria dal sito scelto, accostando così i segmenti di tessuto che attingono al *Bougie*. A questo punto l'endoscopio viene represso e viene premuto un piccolo pulsante nero: da questo momento la procedura diventa completamente automatizzata. Durante la fase robotizzata, un ago progettato su misura viene guidato dall'estremità distale verso l'estremità prossimale, suturando, stringendo in maniera continua e a tutto spessore dei segmenti di tessuto con un clip integrato. Questa fase è indicata da una barra a LED situata sull'impugnatura del dispositivo. La sutura viene ripetuta da due a cinque volte e ogni volta che viene introdotto un nuovo dispositivo fino a quando non viene eseguita

una Gastroplastica Verticale Endoscopica (GVE) completa.

Tutte le procedure sono state effettuate in anestesia generale, mediante insufflazione di CO₂, con il paziente in posizione supina. Al termine della procedura l'esito dell'intervento, l'assenza di complicanze e la nuova tasca gastrica sono stati verificati attraverso una esofago-gastroscoopia.

Dopo la procedura i pazienti hanno seguito dieta liquida in prima giornata post-operatoria e sono stati dimessi in prima o in seconda giornata post-operatoria.

Risultati

Tra settembre e ottobre 2021, sono stati arruolati nello studio 17 pazienti (100% donne), le cui caratteristiche principali sono sintetizzate nella Tab. 1.

Nei primi sei mesi successivi alla procedura endoscopica si sono riscontrati i seguenti eventi avversi: 1 caso di stipsi (follow-up ad 1 settimana), 1 caso di dolore addominale intermittente (follow-up a 1 mese), 1 caso di stipsi (follow-up a 2 mesi), 1 caso di gonfiore e dolore addominale ed 1 caso di perdita di capelli (follow-up a 4 mesi), 1 episodio di dermatite (follow-up a 6 mesi).

Dei 17 pazienti arruolati, 11 (65%) ha completato il follow-up a 6 mesi. Al controllo semestrale, sono state riscontrate una perdita di peso pari a 14,00 kg (9,50 kg), un *Excess Weight Loss* (EWL) del 65,52 % (20,38 %), un *Total Body Weight Loss* (TBWL) del 16,50 % (10,21 %), una variazione dell'IMC pari a 5,83 kg/m² (4,12 kg/m²) ed una Circonferenza Vita di 88,00 cm (11,00 cm). Tutti i dati sono riportati come valore mediano (Range interquartile, IQR) e sono sintetizzati nella Tab. 2. Degli 11 pazienti, il 91 % (10/11) ha raggiunto un TBWL > 5 %.

Rispetto al baseline, al follow-up a 6 mesi si sono riscontrare diminuzioni

statisticamente significative del peso corporeo [74,00 kg (12,50 kg) vs 86,00 kg (12,00 kg); p<0,01], dell'IMC [28,72 (4,07) vs 34,89 (4,72); p<0,01] e della Circonferenza Vita [88,00 (11,00) vs 108,00 (9,00); p<0,01], rispettivamente.

In relazione alla qualità della vita, è stato utilizzato il questionario IWQOL (*Impact Of Weight On Quality Of Life*), che misura l'impatto del peso, come percepito dal soggetto, sulla funzionalità e le sensazioni somatiche come il dolore e il distress. È un indicatore soggettivo della salute. Il questionario è composto da 5 scale e 31 voci, per ciascuna delle quali è previsto un punteggio. Minore sarà il punteggio, migliore sarà la qualità della vita. Tutti i 17 pazienti hanno compilato il questionario IWQOL al baseline e 14 di questi hanno poi ripetuto il test a 6 mesi di distanza. Dopo 6 mesi è stata osservata una riduzione statisticamente significativa del punteggio del questionario IWQOL [26,5 pt (15,50 pt) vs 42,00 pt (16,00 pt); p=0,012]. Nel Grafico 1 è stato sintetizzato l'andamento del valore del questionario IWQOL al baseline e ai follow-up a 2 mesi e a 6 mesi.

Sulla totalità dei pazienti arruolati, al baseline è stato possibile misurare il valore di Glicemia ed HbA1c a digiuno rispettivamente in 17 e 11 soggetti, i valori dei trigliceridi e del colesterolo totale in 16 soggetti e, infine, i valori dell'HDL e dell'LDL in 14 soggetti. Gli stessi parametri ematochimici sono stati rivalutati a distanza di sei mesi in 14 soggetti, senza riscontro di differenze statisticamente significative (Tab. 3 e Grafico 2). Nell'analisi per protocollo sono stati confrontati i valori al baseline e a sei mesi della Glicemia (14 soggetti), di HbA1c (8 pazienti), dei trigliceridi e del colesterolo tot. (13 pazienti), dell'HDL e dell'LDL (12 pazienti) senza riscontro di variazioni significative (Tab. 4).

Baseline (N=17)	Età	Peso (Kg)	Altezza (cm)	IMC (kg/m²)	EW (kg)	CV (cm)
Media	41,00	89,69	162,71	33,93	23,42	106,59
DS	9,21	7,81	6,23	2,99	7,32	6,23
Mediana	42,00	86,00	164,00	34,89	25,94	108,00
IQR	16,00	12,00	8,00	4,72	13,14	9,00
Range	28,00-55,00	80,00-104,00	152,00-178,00	30,11-39,16	13,58-35,80	96,00-116,00

Tab. 1. Caratteristiche salienti al baseline delle 17 pazienti arruolate nello studio "Evaluation of EndoZip™ System (AS) in Obese Patients who failed to reduce weight with non-surgical weight-loss methods". Abbreviazioni: IMC=Indice di Massa Corporea; EW=Peso in eccesso; CV=Circonferenza Vita; IQR=Range interquartile; N= numerosità campionaria).

Follow-up 6 mesi (N=11)	Peso (Kg)	Peso perso (Kg)	EWL (%)	TBWL (%)	IMC (kg/m²)	Δ IMC (kg/m²)
Media (DS)	75,23 (12,09)	13,77 (6,65)	67,35 (44,72)	15,75 (7,92)	28,88 (4,58)	5,30 (2,55)
Mediana (IQR)	74,00 (12,50)	14,00 (9,50)	65,52 (20,38)	16,50 (10,21)	28,72 (4,07)	5,83 (4,12)
Range	59,50-97,00	2,00-24,50	5,59-171,60	2,02-29,17	21,33-38,37	0,79-8,78

Tab. 2. Risultati relativi alla perdita del peso corporeo a distanza di 6 mesi dalla Gastroplastica Verticale Endoscopica con suturatrice endoscopica EndoZip. Abbreviazioni: N=Numerosità campionaria; EWL= Perdita del peso in eccesso; TBWL=Peso totale perso; IMC=Indice di Massa Corporea; Δ IMC= Variazione dell'IMC; CV=Circonferenza Vita; IQR= Range Interquartile.

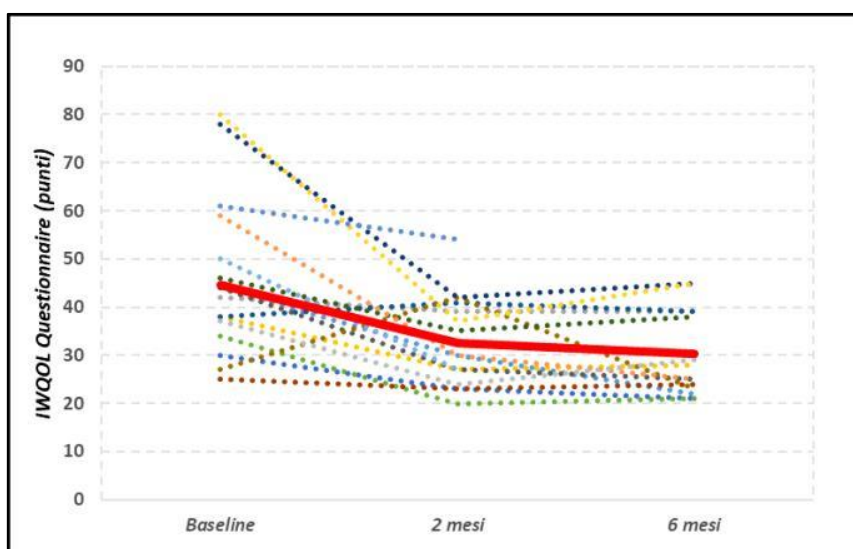


Grafico 1. Andamento IW-QOL al baseline e al follow-up a 6 mesi.

Parametri Ematochimici	Baseline	Follow-up 6 mesi	p
Glicemia (N=17 e 14)	87,0 (18)	77,0 (13,5)	0,074
Hb Glicata (%) (N= 11 e 14)	5,7 (0,6)	5,5 (0,4)	0,582
Trigliceridi (N=16 e 14)	102,0 (91,8)	74,0 (26,3)	0,289
Colesterolo totale (N=16 e 14)	190,0 (26,3)	186,0 (35,8)	0,771
HDL (N=14)	57,0 (11,5)	60,5 (18,0)	0,646
LDL (N=14)	105,0 (36,5)	108,5 (40,0)	0,909

Tab. 3. Confronto dati al baseline e a sei mesi con analisi della significatività statistica.

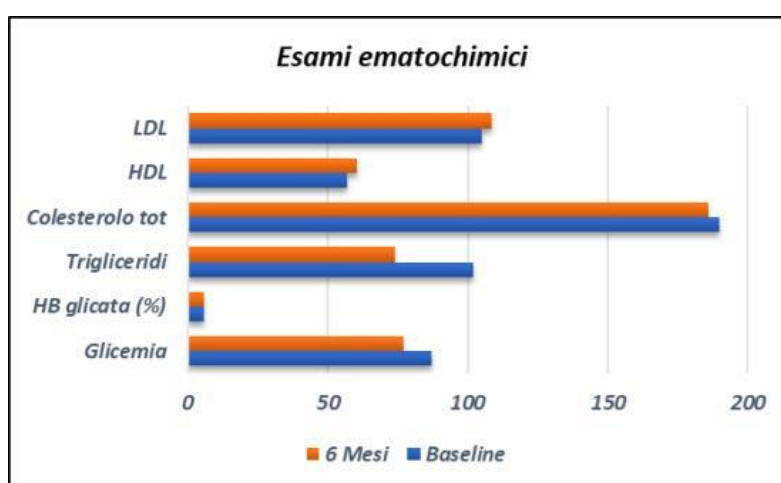


Grafico 2. Confronto dati al baseline e a sei mesi.

	Glicemia (N=14)	HB glicata % (N= 8)	Trigliceridi (N=13)	Colesterolo tot (N=13)	HDL (N=12)	LDL (N=12)
Baseline	91,2 (22,7)	5,6 (0,4)	129,8 (114,0)	184,4 (30,8)	57,7 (12,0)	101,4 (37,1)
Follow-up 6 mesi	78,9 (10,4)	5,6 (0,3)	97,1 (52,2)	187,8 (31,3)	58,0 (13,3)	110,0 (31,2)
p	0,54	0,649	0,275	0,752	0,937	0,387

Tab. 4. Confronto dati nell'analisi per protocollo.

Discussione

La Gastroplastica Verticale Endoscopica, viste le relative sicurezza ed efficacia, sta assumendo sempre più un ruolo di rilievo come trattamento bariatrico primario per i pazienti affetti da obesità di primo e secondo grado (IMC compreso tra 30 kg/m² e 40 kg/m²). A tal proposito, infatti, Alquatani et

al. in un recente studio hanno confrontato, attraverso il *propensity score*, la perdita del peso totale (TBWL) a 6, 12, 24 e 36 mesi dei pazienti sottoposti a Gastroplastica Verticale Endoscopica o a *Sleeve Gastrectomy* Laparoscopica (3018 pazienti in totale, appaiati con rapporto 1:1), dimostrando la non inferiorità della procedura endoscopica¹.

La suturatrice Endozip™ rappresenta la prima suturatrice robotica automatizzata ed operatore dipendente dedicata all'endoscopia bariatrica. Nel 2020, Lopez Nava et Al. nel primo studio condotto su 11 pazienti (64% uomini) con un IMC compreso tra 30 e 40 kg/m² hanno dimostrato la fattibilità della procedura (successo tecnico del 100%) e la sua relativa sicurezza con un singolo caso di lieve infezione respiratoria sviluppatasi nei 3 giorni successivi alla procedura e trattata in regime di ricovero ospedaliero con terapia antibiotica. Inoltre, gli autori hanno riportato a 6 mesi dei valori medi di perdita di peso, TBWL ed EWL pari a 17,8±6,7 kg, 16,2±6,0% e 54,3±28,4%, rispettivamente (p<0,001)².

I risultati relativi alla perdita del peso a 6 mesi del nostro studio risultano, quindi, perfettamente in linea con quelli ottenuti da Lopez Nava nel 2020 e confermano la sicurezza e l'efficacia della suturatrice robotica. Inoltre, di notevole importanza risulta la riduzione significativa della circonferenza vita da un valore mediano di 108,00 cm ad valore mediano a 6 mesi pari a 88 cm, ossia pari al valore attualmente utilizzato come soglia per indicare una condizione di obesità³ e come uno dei possibili parametri della sindrome metabolica⁴.

Inoltre, confrontando i risultati a 6 mesi di TBWL (%) ed EWL (%) di *Endomina Endotools*, *Apollo OverStich™* ed Endozip™, rispettivamente 11% e 38,6%⁵, 14,86% e 55,75%⁶, 15,75% e 67,35%, il sistema Endozip™ sembra non essere inferiore agli altri.

L'analisi dei parametri ematochimici ha riscontrato una riduzione dei valori mediani della glicemia, dell'HbA1c, dei trigliceridi e del colesterolo totale ed un incremento dei valori mediani dell'HDL e dell'LDL, anche se non è stata raggiunta la significatività statistica.

Per quanto riguarda gli eventi avversi nei primi sei mesi sono tutti di lieve entità e non hanno coinvolto la totalità dei pazienti. Gli eventi avversi (tra cui stipsi, dolore addominale intermittente, gonfiore addominale, perdita di capelli, dermatite), non sono direttamente correlabili alla procedura, ma rappresentano, piuttosto, l'esito dello sconvolgimento dietetico avvenuto.

Conclusioni

Tutti i pazienti che sono stati trattati con il sistema di sutura robotica Endozip™ nel nostro centro avevano un IMC compreso tra 30 e 40 e sono stati selezionati per questa procedura dal team multidisciplinare. La GVE robotica con il sistema Endozip™ è una nuova procedura automatica e di facile utilizzo per l'operatore, che consente di semplificare la sutura gastrica riducendo la dipendenza dell'operatore (Endozip™ è una procedura robotica, automatizzata ed operatore indipendente). La tecnologia robotica e automatizzata, unita all'uso del vuoto, consentono di compiere suture a tutto spessore forti, potenzialmente durevoli e standardizzate. In quanto tale, questa procedura può migliorare ulteriormente il trattamento dell'obesità standardizzando l'iter, ampliando così l'accesso e l'accettabilità nei confronti di una popolazione più ampia, giacché sempre meno legata all'expertise dell'operatore. Le abilità di base richieste sono il posizionamento dell'Overtube e quelle di un'endoscopia del tratto superiore necessarie per eseguire la GVE robotica. Questo potrebbe semplificare ulteriormente l'endoscopia bariatrica, abbassando notevolmente la curva di apprendimento. La prima esperienza nei pazienti suggerisce risultati duraturi. Tuttavia, lo spettro delle possibili complicanze non è del tutto noto, sono necessari ulteriori studi sistematici per definire la posizione potenziale di questo nuovo dispositivo nell'endoterapia dell'obesità. E qui si pone la *vexata quaestio*: riuscirà l'intelligenza artificiale a superare quella umana? Siamo abituati a considerarla

come una lotta, quella tra intelligenza artificiale e uomini, quando invece dovremmo considerarla più un'alleanza. Cercando di sintetizzare, richiamando un concetto squisitamente rinascimentale, "*homo faber est*", mentre l'intelligenza artificiale – pur superando l'intelletto umano per numero di informazioni immagazzinate - è solamente "*sapiens*", fine a sé stessa: è e sarà sempre l'uomo a darle uno scopo.

BIBLIOGRAFIA

1. Alqahtani AR, Elahmedi M, Aldarwish A, Abdurabu HY, Alqahtani S. Endoscopic gastroplasty versus laparoscopic sleeve gastrectomy: a noninferiority propensity score-matched comparative study. *Gastrointest Endosc* 2022; 96: 44-50.
2. Lopez-Nava G, Asokkumar R, Rull A, Fernandez-Corbelle, Bautista I, Dayyeh BA. Safety and Feasibility of a Novel Endoscopic Suturing Device (EndoZip TM) for Treatment of Obesity: First-in-Human Study. *Obes Surg* 2020; 30: 1696-703.
3. Lean ME, Han TS, Morrison CE. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *BMJ* 1995; 311: 158-61.
4. Swarup S, Goyal A, Grigorova Y, Zeltser R. Metabolic Syndrome. 2022 Oct 24. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023 Jan-. PMID 29083742.
5. Huberty V, Boskoski I, Bove V, et al. Endoscopic sutured gastroplasty in addition to lifestyle modification: short-term efficacy in a

controlled randomised trial. *Gut* 2020: gutjnl-2020-322026. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322026. Epub ahead of print. PMID: 33115727.

6. Singh S, Hourneaux de Moura DT, Khan A, Bilal M, Ryan MB, Thompson CC. Safety and efficacy of endoscopic sleeve gastroplasty worldwide for treatment of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis* 2020; 16: 340-51.

Sintesi della Tesi di Laurea discussa il 17 giugno 2022

Dott.ssa Laila Vinti, UOC Endoscopia Digestiva Chirurgica, Dipartimento Medicina e Chirurgia Traslazionale; Corso di Laurea Magistrale a Ciclo Unico in Medicina e Chirurgia, Facoltà di Medicina e Chirurgia "A. Gemelli", Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Prof. Guido Costamagna, Ordinario di Chirurgia Generale, Direttore dell'Istituto di Clinica Chirurgica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Prof. Ivo Boškoski, Associato di Gastroenterologia, Dipartimento di Medicina e Chirurgia Traslazionale, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Per la corrispondenza: vintilaila@gmail.com