

Dipartimento di:

Medicina e Chirurgia

Dottorato di Ricerca in Sanità Pubblica, XXXI Ciclo

Curriculum in Health Technology Assessment

“VALUTAZIONE DEGLI INTERVENTI SANITARI NELL’OBESITÀ PATOLOGICA”

Cognome: D’Angiolella

Nome: Lucia Sara

Matricola: 810201

Tutore: Prof.re Giancarlo Cesana

Cotutore: Prof.re Lorenzo G. Mantovani

Supervisor: Dott.ssa Fabiana Madotto

ANNO ACCADEMICO 2017/2018

Summary

L'Health Technology Assessment (HTA) è una disciplina di valutazione complessa e multidisciplinare delle tecnologie, finalizzata ad informare ed orientare le scelte di politica sanitaria.

L'obesità rappresenta una condizione di cattiva salute ad elevato impatto socio-economico e potenzialmente influenzabile da determinanti sociali come il comportamento, lo status socio-economico, lo stile di vita e l'esposizione a possibili fattori di stress. Essa è un importante fattore di rischio per diverse malattie, sia di natura cardiovascolare che oncologica e rappresenta uno dei principali problemi di salute pubblica.

Le cure tradizionali dell'obesità consistono in regimi dietetici ipocalorici, trattamenti farmacologici specifici ed una costante attività fisica. Questi approcci tendono ad essere spesso fallimentari, dal momento che il mantenimento del peso perduto nel lungo termine non può essere garantito. Nei pazienti che non rispondono alle cure tradizionali, la chirurgia bariatrica rappresenta una valida opzione terapeutica.

L'obiettivo del seguente lavoro di tesi è una valutazione ampia e complessa della chirurgia bariatrica nell'obesità e delle tecniche più innovative.

Sono stati condotti uno studio di natura prospettica ed osservazionale, per valutare l'efficacia della Sleeve Gastrectomy, associata ad una procedura di plastica anti reflusso (Rossetti Sleeve) ed uno studio clinico controllato e randomizzato, per confrontare gli esiti clinici della Rossetti Sleeve, con una procedura standard.

Per esplorare oltre l'efficacia clinica anche l'efficienza economica della chirurgia bariatrica è stata eseguita un'Analisi di Costo-Efficacia (ACE) ed è stato sviluppato un modello di analisi Markoviano che ha valutato i costi e l'efficacia della chirurgia bariatrica, confrontandoli ad un approccio non chirurgico.

La chirurgia bariatrica, in particolare la tecnica Rossetti Sleeve è un'alternativa ai trattamenti standard con un profilo farmacoeconomico favorevole, in grado di determinare risparmi economici, a fronte di guadagni di salute. La chirurgia bariatrica può essere un'alternativa conveniente ai metodi convenzionali per la gestione dell'obesità e dovrebbe essere considerata prioritaria in Italia, per il trattamento dei soggetti con obesità patologica.

INTRODUZIONE ALL'HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

L'*Health Technology Assessment (HTA)* è un approccio sistematico, esplicito, quantitativo e multi professionale alle decisioni che riguardano l'adozione e l'uso di tecnologie sanitarie. Si tratta di una disciplina complessa che coinvolge molte professioni che si occupano di sanità. L'HTA è considerato il ponte tra la ricerca e la politica sanitaria. Essa fornisce un supporto ai decisori sanitari su come utilizzare le risorse pubbliche, per produrre salute pubblica e come indirizzare le risorse verso quei beni e quei livelli di assistenza ritenuti essenziali, fondamentali e che devono poter essere garantiti a ciascun cittadino. Nell'ambito della politica sanitaria ad una crescente domanda di salute, potenzialmente infinita spesso corrisponde l'esistenza di risorse finanziarie, concretamente finite.

L'HTA è uno strumento finalizzato a: 1) informare in modo sistematico e razionale le scelte di politica sanitaria; 2) gestire l'incertezza insita in tali scelte attraverso la condivisione della conoscenza tra i vari professionisti e delle aree verso cui indirizzare la ricerca futura; 3) assistere nel concreto il *policy maker* nell'atto di destinare le risorse, là dove producano maggior beneficio (sanitario, economico, sociale), sia per i singoli individui che per la società nel suo complesso.

L'ambito di applicazione di un HTA è ampio e può comprendere interventi di carattere preventivo (ed esempio vaccini, screening di popolazione, etc.), diagnostico (analisi biochimiche, genetiche, radiologiche o analisi di medicina nucleare), terapeutico (farmaci, dispositivi biomedici, interventistica) e riabilitativo.

Un HTA si compone generalmente di 9 capitoli: i primi 4 incentrati sulla malattia cui la tecnologia è diretta. Essi forniscono informazioni di contesto e danno la dimensione complessiva della malattia in esame. Gli altri capitoli si occupano di valutare nel concreto la tecnologia sotto i profili clinico, economico, sociale, organizzativo, etico e giuridico.

L'HTA NELL'OBESITÀ PATOLOGICA

L'obesità è un problema di natura endemica nel mondo occidentale. Si stima che oltre 3 italiani su 10 siano in sovrappeso e che 1 su 10 sia obeso [1,2]. Il reflusso gastro esofageo è un problema spesso associato all'obesità patologica. Si stima che una percentuale variabile tra il 30% ed il 50% dei pazienti con obesità patologica sia anche affetta da reflusso gastro esofageo

di vario grado. E' ampiamente dimostrato che l'obesità riduce sia la qualità della vita, sia la durata (i pazienti obesi vivono fino a 12 anni in meno rispetto ai normopeso), poiché fattore predisponente di patologie metaboliche, cardiovascolari e tumorali [3-6]. Nonostante il primo approccio all'obesità sia di tipo dietetico comportamentale, spesso tali condotte terapeutiche sono fallimentari con frequenti episodi di *rebound*. Per tale motivo la chirurgia bariatrica è diventata nel tempo il punto di riferimento terapeutico per la cura dell'obesità, sia in termini di riduzione del peso, sia in termini di risoluzione delle comorbidità ad essa associate.

Gli interventi più eseguiti sono la *Sleeve Gastrectomy (SG)*, il By-pass gastrico e le sue varianti [7-12]. La SG è l'intervento di chirurgia bariatrica più eseguito in Italia e nel mondo. Esso consiste nella resezione longitudinale dello stomaco con asportazione di circa il 70-80% del volume gastrico. Recenti studi hanno dimostrato che tale procedura è riproducibile e sicura.

Il By-pass gastrico è invece un intervento più complesso che associa alla riduzione del volume gastrico, il malassorbimento intestinale dovuto al by-pass di una quota più o meno estesa di piccolo intestino [13-19].

La SG può essere associata ad un tasso di reflusso esofageo post operatorio variabile tra il 10 ed il 20%, anche nei pazienti non precedentemente "reflussori". Questi pazienti si trovano pertanto costretti a ricorrere al By-pass gastrico [8,9,19,20-22], che rispetto alla SG è associato ad un maggiore tasso di complicanze, sia a breve che a lungo termine.

Negli ultimi anni, numerosi lavori hanno messo in evidenza che l'associazione di una plastica anti reflusso alla SG può ridurre l'incidenza di reflusso gastro esofageo post operatorio. Il vantaggio dimostrato consisterebbe in una riduzione del tasso di reflussi dal 20% al 3% , anche in pazienti affetti da reflusso prima dell'intervento chirurgico [23-29].

Alla luce di queste riflessioni, nel seguente lavoro di tesi sono stati indagati in modo multidisciplinare, aspetti clinici ed economici della chirurgia per obesi.

I MODELLI ANALITICO DECISIONALI NELL'OBESITÀ PATOLOGICA

Le valutazioni economiche in campo sanitario sono sempre più utilizzate come uno strumento di supporto al processo decisionale. Esse sono utilizzate per informare i decisori sanitari della sostenibilità economica di nuovi interventi e sono formalmente richieste dalle autorità regolatorie di molti Paesi.

L'utilizzo di modelli per valutare l'efficienza di un intervento sanitario ha preso origine negli

Stati Uniti e si è andato via via espandendo in molti altri Paesi, tra cui Canada, Australia ed Europa. Negli anni, l'interesse per questo tipo di analisi è cresciuto e ha fatto sì che nell'ambito della ricerca, la modellistica analitico decisionale fosse sempre più utilizzata per valutare sia gli aspetti di innovazione terapeutica di un determinato intervento, sia l'impatto sulla salute che essi possono esercitare sull'individuo e sulla collettività [30].

Esistono essenzialmente quattro tecniche di analisi con le quali questi studi vengono svolti: le Analisi di Costo della Malattia, le Analisi di Costo-Efficacia (ACE), le Analisi di Costo Beneficio (ACB) e le Analisi di Costo-Utilità (ACU).

Le Analisi di Costo della Malattia stimano l'onere economico della patologia a carico della collettività, in termini di costi diretti (risorse erogate per la prevenzione ed il trattamento della patologia stessa e delle patologie correlate), costi indiretti (imputabili alle perdite di produzione per assenze dal lavoro da parte dei soggetti colpiti e/o familiari coinvolti) e costi intangibili (conseguenze psicologiche, quali sofferenza e disagio, causate dalla malattia). In termini estremi, gli studi di Costo della Malattia stimano quanto si potrebbe risparmiare se la malattia fosse completamente eradicata.

Nelle ACB, anche gli effetti sanitari così come i costi vengono monetizzati. Per quanto questa sia stato il primo metodo utilizzato per la valutazione dei programmi pubblici, è facile intuire che questa tecnica risulta complessa e talvolta opinabile, pertanto rimane ancora poco applicata [31].

L'ACE rappresenta lo strumento principale per chi voglia concretamente valutare l'impiego delle risorse in ambito sanitario. In queste analisi, i costi delle alternative vengono rapportati all'efficacia delle stesse, espresse in unità naturali, come anni di vita salvati, casi diagnosticati, morti evitate, giorni liberi da episodi o riduzione di parametri intermedi (come la colesterolemia, la pressione arteriosa, etc.). Data la necessità di applicazione di queste analisi in differenti aree terapeutiche, il risultato ultimo di una ACE consiste in una singola misura di salute che consiste in un Rapporto di Costo-Efficacia Incrementale (ICER), in cui i maggiori costi, normalmente sostenuti per il trattamento più efficace vengono rapportati alla maggiore efficacia del trattamento stesso, al fine di verificarne l'efficienza economica. La misura di efficacia utilizzata più frequentemente è il *Quality-Adjusted-Life-Years* (QALY), un indice sintetico che combina la durata della vita con la qualità della stessa.

L'utilizzo di QALY come misura dell'effetto in una ACE fa sì che questa venga spesso riferita come ACU [32], in cui i costi di un intervento vengono rapportati alla sua efficacia, espressa

in QALY.

L'analisi di minimizzazione dei costi rappresenta un caso particolare di ACE nel quale è dimostrata equivalente efficacia degli interventi e la cui differenza si riduce ad un confronto dei costi.

Il risultato più favorevole cui si può auspicare in queste analisi è la dominanza, in cui un intervento costa meno di un altro e genera un effetto in termini di salute migliore, rispetto a tutte le alternative. Tuttavia non si esclude che anche un intervento più costoso di un altro, a fronte di benefici clinici non possa essere formalmente accettato. Se il guadagno di salute generato dal nuovo intervento vale l'investimento l'economico può dipendere da una soglia di accettabilità: valore che i decisori sanitari di ogni Paese indicano come il valore ipotetico di disponibilità a pagare, ogni unità di effetto addizionale, generato dal nuovo intervento.

Nell'esecuzione di queste analisi i modelli analitico decisionali rappresentano uno strumento importante, in quanto riescono a sintetizzare con una struttura matematica tutti gli aspetti di una realtà complessa e a prevedere le possibili conseguenze di uno o più trattamenti. Questi modelli rappresentano oggi la frontiera dell'analisi economico-sanitaria ma per garantire ai decisori una misura attendibile del valore di un nuovo trattamento, dovrebbero essere sempre basati su evidenze scientifiche solide [32,33].

Per trasferire in maniera adeguata le evidenze scientifiche dal mondo clinico a quello decisionale è necessario anzitutto che queste stesse vengano prodotte, raccolte e sintetizzate.

Il seguente progetto di tesi vuole proprio concretizzare il trasferimento delle evidenze dal mondo scientifico a quello decisionale. Il lavoro è articolato in 3 parti: 1) la prima parte consiste nella presentazione di uno studio clinico controllato, randomizzato a due bracci paralleli (1:1) e monocentrico che è stato condotto *ad hoc*, su pazienti affetti da obesità patologica, per confrontare due tecniche chirurgiche: la SG e la SG associata ad una procedura di plastica anti reflusso (Rossetti Sleeve). Per quanto i dati siano ancora preliminari, è stata eseguita una descrizione dettagliata dei metodi e del campione arruolato. Non appena disponibili, i risultati di questo studio saranno utilizzati per l'implementazione di una valutazione economica che confronterà i costi e l'efficacia delle due tecniche chirurgiche.; 2) Nella seconda parte della tesi segue la descrizione di uno studio di natura prospettica ed osservazionale, condotto *ad-hoc*, su pazienti affetti da obesità patologica e reflusso gastro esofageo, sottoposti alla SG, associata ad una procedura di plastica anti reflusso (Rossetti Sleeve). I risultati di questo studio sono stati

in parte utilizzati per l'implementazione della **Parte 3**; 3) nella terza parte che costituisce essa stessa il cuore del seguente lavoro segue la presentazione di un modello decisionale, progettato per valutare gli aspetti farmacoeconomici della SG associata alla procedura di plastica anti reflusso (Rossetti Sleeve). Nell'ambito della chirurgia bariatrica, essa rappresenta una delle tecniche più innovative per il trattamento dell'obesità patologica.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Schaaf C, Iannelli A, Gugenheim J. Current state of bariatric surgery in France. *E-mem Acad Nat Chir* 2015;14(2):104–7.
- [2] Varella JE, Hinojosa MW, Nguyen NT. Laparoscopic fundoplication compared with laparoscopic gastric bypass in morbidly obese patients with gastroesophageal reflux disease. *Surg Obes Relat Dis* 2009;5(2):139–43.
- [3] Prachand VN, Alverdy JC. Gastroesophageal reflux disease and severe obesity: fundoplication or bariatric surgery? *World J Gastroenterol* 2010;16(30):3757–61.
- [4] Katz P, Gerson L, Vela M. Diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108(3):308–28.
- [5] Pallati PK, Shaligram A, Shostrom VK, Oleynikov D, McBride CL, Goede MR. Improvement in gastroesophageal reflux symptoms after various bariatric procedures: review of Bariatric Outcomes Longitudinal Database. *Surg Obes Relat Dis* 2014;10(3):502–7.
- [6] Daes J, Jimenez ME, Said N, Daza JC, Dennis R. Laparoscopic sleeve gastrectomy: symptoms of gastroesophageal reflux can be reduced by changes in surgical technique. *Obes Surg* 2012;22(12):1874–9.
- [7] Da Silva LE, Alves MM, El-Ajouz TK, Ribeiro PC, Cruz RJ Jr. Laparoscopic Sleeve-Collis-Nissen gastroplasty: a safe alternative for morbidly obese patients with gastroesophageal reflux disease. *Obes Surg* 2015;25(7):1217–22.
- [8] Soricelli E, Casella G, Rizzello M, Cali B, Alessandri G, Basso N. Initial experience with laparoscopic crural closure in the management of hiatal hernia in obese patients undergoing sleeve gastrectomy. *Obes Surg* 2010;20(8):1149–53.
- [9] Gálvez-Valdovino R, Cruz Vigo JL, Marín Santillán E, et al. Cardiopexy with ligamentum teres in patients with hiatal hernia and previous sleeve gastrectomy: an alternative treatment for gastroesophageal reflux disease. *Obes Surg* 2015;25(8):1539–43.

- [10] Vakil M, Van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R, Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101(8):1900–20.
- [11] Tutuian R. Obesity and GERD: pathophysiology and effect of bariatric surgery. *Curr Gastroenterol Rep* 2011;13(3):205–12.
- [12] Braghetto I, Csendes A. Prevalence of Barrett’s esophagus in bariatric patients undergoing sleeve gastrectomy. *Obes Surg* 2015. *Obes Surg*. 2016;26(4):710-4.
- [13] Anand G, Katz PO. Gastroesophageal reflux disease and obesity. *Rev Gastroenterol Disorder* 2008;8(4):233–9.
- [14] Mejía-Rivas MA, Herrera-Lopez A, Hernández-Calleros J, Herrera MF, Valdovinos MA. Gastroesophageal reflux disease in morbid obesity: the effect of Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* 2008;18(10):1217–24.
- [15] Frezza EE, Ikramuddin S, Gourash W, et al. Symptomatic improvement in gastroesophageal reflux disease (GERD) following laparoscopic Roux- en-Y gastric bypass. *Surg Endosc* 2002;16(7):1027–31.
- [16] Perry Y, Courcoulas AP, Fernando HC, Buenaventura PO, McCaughan JS, Luketich JD. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for recalcitrant gastroesophageal reflux disease in morbidly obese patients. *JLS* 2004;8(1):19–23.
- [17] Mahawar KK, Jennings N, Balupuri S, Small PK. Sleeve gastrectomy and gastro-oesophageal reflux disease: a complex relationship. *Obes Surg* 2013;23(7):987–91.
- [18] Samakar K, Mckenzie T, Tavakkoli A, Vernon AH, Robinson MK, Shikora SA. The effect of laparoscopic sleeve gastrectomy with concomitant hiatal hernia repair on gastroesophageal reflux disease in the morbidly obese. *Obes Surg* 2016;26(1):61–6.
- [19] Chiu S, Birch DW, Shi X, Sharma AM, Karmali S. Effect of sleeve gastrectomy on gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Surg Obes Relat Dis* 2011;7(4):510–5.
- [20] Burgerhart JS, Schotborgh CA, Schoon EJ, et al. Effect of sleeve gastrectomy on

gastroesophageal reflux. *Obes Surg* 2014;24(9):1436–41.

[21] Himpens J, Dapri G, Cadiere GB. A prospective randomized study between laparoscopic gastric banding and laparoscopic isolated sleeve gastrectomy: results after 1 and 3 years. *Obes Surg* 2006;16 (11):1450–6.

[22] Gagner M, Deitel M, Erickson AL, et al. Survey on laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) at the Fourth International Consensus Summit on Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg* 2013;23(12):2013–7.

[23] Dupree CE, Blair K, Steele SR, Martin MJ. Laparoscopic sleeve gastrectomy in patients with preexisting gastroesophageal reflux disease: a national analysis. *JAMA Surg* 2014;149(4):328–34.

[24] Braghetto I, Csendes A, Korn O, Valladares H, Gonzalez P, Henriquez A. Gastroesophageal reflux disease after sleeve gastrectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2010;20(3):148–53.

[25] Lazoura O, Zacharoulis D, Triantafyllidis G. et al. Symptoms of gastroesophageal reflux following laparoscopic sleeve gastrectomy are related to the final shape of the sleeve as depicted by radiology. *Obes Surg* 2011;21(3):295–9.

[26] Mahawar K, Carr WRJ, Jennings N, Balupuri S, Small PK. Simultaneous sleeve gastrectomy and hiatus hernia repair: a systematic review. *Obes Surg* 2015;25(1):159–66.

[27] Gregorczyk M, Dabkowska A, Tarka S, Ciszek B. The anatomy of the fundic branches of the stomach: preliminary results. *Folia Morphol* 2008;67(2):120–5.

[28] Sánchez-Pernaute A, Rubio MÁ, Conde M, Arrue E, Pérez-Aguirre E, Torres A. Single-anastomosis duodenoileal bypass as a second step after sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis* 2015;11(2):351–5.

[29] Nocca D, Skalli EM, Boulay E, Nedelcu M, Michel Fabre J, Loureiro M. Nissen Sleeve (N-Sleeve) operation: preliminary results of a pilot study. *Surg Obes Relat Dis*. 2016;12(10):1832-1837.

[30] Sculpher M, Claxton K and Akehurst R. It's just evaluation for decision-making: Recent developments in, and challenges for, cost-effectiveness research. Health policy and economics: opportunities and challenges. Maiden head, Ope University Press.

[31] Mantovani LG. Health Technology Assessment. Principi, concetti, strumenti operative. I Libri del Sole 24 Ore Sanità.

[32] Drummond MF Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. Oxford University Press.

[33] Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ. 1996;312(7023):71-2.

Parte 1

“Rossetti Sleeve Gastrectomy vs Sleeve
Gastrectomy: studio prospettico
randomizzato, condotto su pazienti
affetti da obesità patologica”

INDICE DEI CONTENUTI (Parte 1)

1. Obiettivi
2. End-point
3. Disegno dello Studio
4. Criteri di inclusione ed esclusione
5. Setting
6. Durata dello studio
7. Metodi e procedure di studio
8. Data management
9. Schema dello studio
10. Considerazioni statistiche
11. Piano di attività
12. Stato dell'arte e analisi del campione
13. Prospettive future

1. OBIETTIVI

L'obiettivo primario dello studio è valutare, nei pazienti affetti da obesità patologica senza reflusso gastro esofageo, l'efficacia degli interventi di chirurgia bariatrica (Sleeve Gastrectomy (SG) e SG associata a plastica anti reflusso (Rossetti SG), in termini di incidenza di reflusso gastro esofageo post operatorio, a 12 mesi dall'intervento.

Gli obiettivi secondari consistono nel valutare, nei pazienti affetti da obesità patologica, senza reflusso gastro esofageo, l'efficacia degli interventi di chirurgia bariatrica SG e SG associata a plastica anti reflusso, in termini di incidenza di fistola gastrica post operatoria a 12 mesi dall'intervento e in termini di cambiamento della qualità di vita pre e post intervento.

2. END-POINT

L'*end-point* primario di efficacia è rappresentato dalla valutazione clinica a 1-3-6-12 mesi dall'intervento, per la presenza di sintomi tipici, atipici o extra esofagei di reflusso. La valutazione dell'*outcome* prevede inoltre: Esofagogastroduodenoscopia (EGDS) a 12 mesi per la valutazione della mucosa esofagea e pH-metria a 12 mesi per la valutazione radiologica di reflusso.

L'*end-point* secondario consiste nella valutazione clinica e radiologica dell'incidenza di fistola gastrica post operatoria, mediante RX del transito del tratto digestivo superiore ed eventuale Tomografia Computerizzata (TC) dell'addome e nella valutazione della qualità di vita, all'arruolamento ed a 1-3-6-12 mesi dall'intervento.

3. DISEGNO DELLO STUDIO

Lo studio clinico è un trial controllato e randomizzato, monocentrico e a due bracci paralleli (1:1). Il braccio sperimentale è costituito da pazienti con obesità patologica senza reflusso gastro esofageo che sono sottoposti ad intervento chirurgico di SG associata a plastica anti reflusso (Rossetti SG).

Il braccio di controllo è costituito da pazienti con obesità patologica, senza reflusso gastro esofageo che sono sottoposti ad un intervento chirurgico di SG.

I pazienti eleggibili, informati e consenzienti, aderenti ai criteri di inclusione ed esclusione e privi di controindicazioni alle procedure chirurgiche sopra descritte, sono inclusi nello studio e randomizzati, secondo modalità standardizzate, a ricevere uno dei trattamenti chirurgici in studio.

Il disegno dello studio è completamente casualizzato e la randomizzazione avviene immediatamente prima che il paziente inizi il trattamento cui è assegnato.

Al momento dell'arruolamento (*baseline*) vengono raccolti i dati disponibili nella pratica clinica di routine ed al paziente viene richiesta la compilazione del questionario EQ-5D-5L, per la valutazione della propria qualità di vita.

Il follow-up ha una durata di 12 mesi e prevede, oltre alla visita pre operatoria, altre 4 rivalutazioni cliniche (1-3-6-12 mesi dall'intervento) e somministrazione del questionario generico EQ-5D-5L.

I pazienti seguono tutti un percorso post operatorio standard, in assenza di complicanze.

Il centro coinvolto è il: Dipartimento di chirurgia generale, mininvasiva e bariatrica del Policlinico San Marco di Osio Sotto (BG).

4. CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE

Verranno arruolati nello studio 404 pazienti (202 per braccio) che rispondono ai criteri di inclusione ed esclusione di seguito descritti.

Criteri di inclusione

Lo studio coinvolge:

1. Pazienti con obesità patologica ed indicazione ad intervento di chirurgia bariatrica.
2. Età compresa tra i 18 ed i 60 anni, con:
 - a. *Body Mass Index (BMI)* > 40 Kg/m²
 - b. BMI tra 30 e 40 Kg/m² in presenza di comorbidità che, presumibilmente, possono migliorare o guarire a seguito della notevole e persistente perdita di peso ottenuta con l'intervento (malattie del metabolismo, patologie cardiorespiratorie, gravi malattie articolari, gravi problemi psicologici, etc.).

Per essere candidati all'intervento i pazienti devono avere nella loro storia clinica un fallimento di un corretto trattamento medico (mancato o insufficiente calo ponderale; scarso o mancato mantenimento a lungo termine del calo di peso).

Criteri di esclusione

Per essere eleggibile, il paziente non deve possedere alcuno dei seguenti criteri di esclusione:

1. Età < 18 anni e > 60 anni
2. Reflusso gastro esofageo clinico o endoscopico/pHmetrico
3. Pazienti con problematiche discinetiche a carico dell'esofago
4. Pazienti sottoposti a pregressi interventi chirurgici bariatrici o sulla regione esofago gastrica
5. Pazienti non suscettibili a chirurgia video laparoscopica
6. Performance status 3-4
7. Pazienti con controindicazioni dietistiche, psicologiche o metaboliche alla chirurgia bariatrica

5. SETTING

I pazienti sono valutati pre-operatoriamente, sottoposti ad intervento chirurgico e seguiti ambulatorialmente presso le strutture del Policlinico San Marco di Osio Sotto (BG). I pazienti sono ricoverati presso il reparto di degenza del Dipartimento di chirurgia generale, mininvasiva e bariatrica ed operati presso il blocco operatorio facente capo a tale dipartimento. Nel follow-up i pazienti sono seguiti presso l'ambulatorio di chirurgia bariatrica di tale struttura.

6. DURATA DELLO STUDIO

Lo studio avrà una durata di circa 2 anni necessari per lo svolgimento di ogni fase del lavoro:

- Reclutamento dei pazienti
- Valutazione pre operatoria
- Randomizzazione

- Intervento chirurgico
- Gestione ospedaliera post operatoria
- Follow-up ambulatoriale di 12 mesi dall'intervento

7. METODI E PROCEDURE DI STUDIO

I pazienti sono reclutati in ambulatorio di chirurgia durante una prima visita. Qualora presentino i criteri di inclusione, viene proposta a ciascuno dei pazienti la partecipazione allo studio. In caso di accettazione viene fatto firmare uno specifico consenso informato in merito alla partecipazione allo studio.

I soggetti eleggibili vengono assegnati casualmente ad uno dei due bracci di trattamento, in accordo al codice di randomizzazione che viene generato presso il centro di coordinamento. La randomizzazione segue un rapporto di 1:1.

I pazienti dei due bracci di studio sono valutati nell'ambito di un pre-ricovero con valutazione anestesiológica, chirurgica, dietistica e psicologica. Durante tale valutazione viene somministrato al paziente il questionario EQ-5D-5L. L'utilizzo del questionario è subordinato all'autorizzazione concessa da *EuroQol Group*. Nel dettaglio, il questionario EQ-5D è uno strumento di misura generico della qualità della vita, la cui auto-compilazione richiede poco tempo. L'EQ-5D-5L è costituito da due sezioni distinte: nella prima si chiede una valutazione soggettiva per cinque dimensioni (mobilità, cura di sé, attività quotidiane, dolore/fastidio e ansia/depressione) e ogni *item* prevede la possibilità di scegliere un livello di gravità su cinque; la seconda sezione include una valutazione analogo visiva, rappresentata graficamente da una scala graduata (*Visual Analogic Scale VAS*) che va da 0 (il peggiore stato di salute possibile) a 100 (il miglior stato di salute possibile), sulla quale l'intervistato indica il proprio livello di salute percepito.

L'intervento chirurgico è condotto da chirurghi esperti nella chirurgia bariatrica e laparoscopica come segue.

Braccio Sperimentale - SG + plastica anti reflusso (Rossetti SG)

In anestesia generale il paziente viene posto in posizione semi-seduta.

Si procede con:

- Induzione dello pneumoperitoneo con ago di Veress.
- Introduzione di trocar 10 mm sotto-costale sinistro, 5 mm in epigastrio, 5 mm in fianco dx e 15 mm in mesogastrio.
- Dissezione della grande curvatura gastrica a partire da 5cm dal piloro fino all'angolo di His con completa visualizzazione del pilastro diaframmatico di sinistra e della crus diaframmatica.
- Sezione della lamina di Bertelli.
- Visualizzazione del pilastro diaframmatico destro.
- Retropassaggio dell'esofago distale e confezionamento di plastica antireflusso 360° su sonda 38Fr, con 2 punti di Ethibond 0 extracorporei.
- Sezione dello stomaco su sonda 38Fr con Stapler lineare meccanica (la carica da utilizzare verrà scelta in base allo spessore dello stomaco).
- Emostasi della trancia gastrica con bipolare, sutura continua intracorporea, presidi emostatici.
- Estrazione della sonda da 38Fr. Estrazione dello stomaco sezionato dall'accesso laparoscopico 15mm.
- Drenaggio perigastrico.
- Estrazione sotto visione dei trocar.
- Chiusura degli accessi laparoscopici.

Braccio di controllo - SG

In anestesia generale il paziente viene posto in posizione semi-seduta.

Si procede con:

- Induzione dello pneumoperitoneo con ago di Veress.
- Introduzione di trocar 10 mm sotto-costale sinistro, 5 mm in epigastrio, 5 mm in fianco dx, 15 mm in mesogastrio.
- Dissezione della grande curvatura gastrica a partire da 5cm dal piloro fino all'angolo di His con completa visualizzazione del pilastro diaframmatico di sinistra.
- Sezione dello stomaco su sonda 38Fr con stapler lineare meccanica (la carica da utilizzare verrà scelta in base allo spessore dello stomaco).
- Emostasi della trancia gastrica con bipolare, sutura continua intracorporea, presidi

emostatici.

- Estrazione della sonda da 38Fr.
- Estrazione dello stomaco sezionato dall'accesso laparoscopico 15mm.
- Drenaggio perigastrico.
- Estrazione sotto visione dei trocar.
- Chiusura degli accessi laparoscopici.

Per le prime 24 ore dopo l'intervento, i pazienti dei due bracci sono seguiti nel post operatorio in maniera identica. Nel dettaglio, i pazienti sono seguiti in reparto con monitoraggio dei parametri vitali (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, saturazione arteriosa dell'ossigeno, glicemia, etc.). Successivamente, durante il ricovero il paziente è sottoposto a:

- a. Esami ematici in I-III giornata post operatoria, consistenti in emocromo con formula, creatinina, azotemia, sodiemia, kaliemia, proteina C reattiva
- b. Digiuno fino al controllo radiologico
- c. Controllo con radiografie seriate del tubo digerente con mezzo di contrasto per os (Gastrografin) in II giornata post operatoria
- d. Re-alimentazione con acqua la sera del controllo radiologico, in assenza di problemi e dieta liquida dal giorno successivo, in assenza di problemi clinico laboratoristici
- e. Dimissione in IV giornata post operatoria, previa rimozione del drenaggio addominale qualora non vi siano problematiche clinico laboratoristiche.

Alla dimissione sono prescritti al paziente le terapie domiciliari con eparine a basso peso molecolare, per 30 giorni e inibitori di pompa protonica, per 60 giorni.

Successivamente, i pazienti sono seguiti ambulatorialmente, con valutazione clinica e di qualità di vita ad 1-3-6 e 12 mesi dall'intervento. A 12 mesi dall'intervento i pazienti sono sottoposti a EGDS e pH-metria, in caso di EGDS negativa per esofagite e presenza di sintomi clinici tipici o atipici.

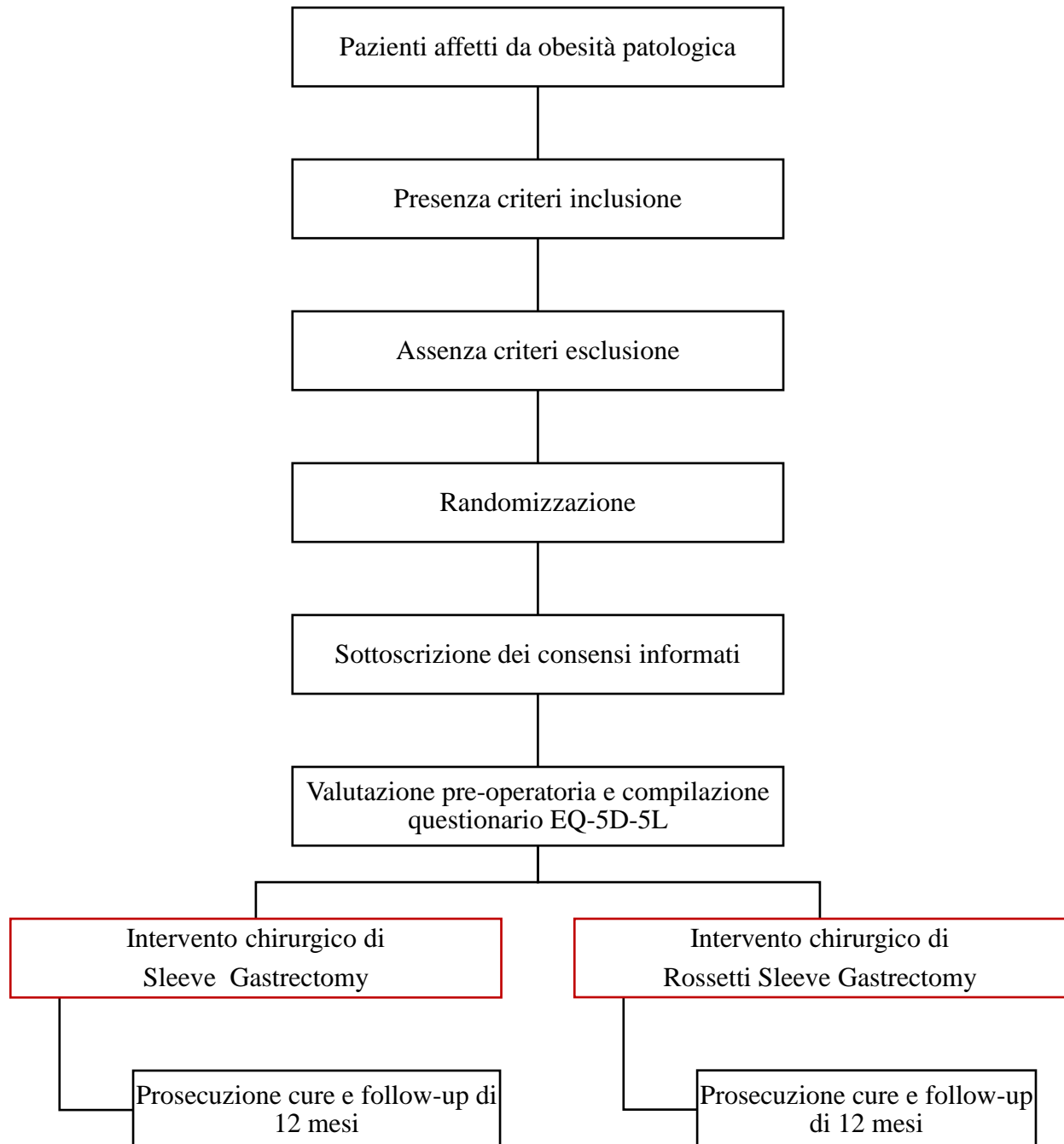
8. DATA MANAGEMENT

I dati sono raccolti da un team clinico, sotto la supervisione del Responsabile Scientifico su una "Scheda Paziente", conservata presso la Segreteria di Chirurgia Bariatrica del Policlinico

San Marco di Osio Sotto (BG). La "Scheda Paziente" è disponibile (su richiesta) come "Allegato A".

I dati raccolti sono periodicamente inseriti da personale addestrato in un *database* predisposto *ad hoc*, dal centro coordinatore. Tutti gli errori, incongruenze e omissioni vengono inseriti in moduli di richiesta di verifica che il centro coordinatore invia al personale addetto per le correzioni del caso. Il singolo soggetto randomizzato è identificato da un unico codice univoco.

9. SCHEMA DELLO STUDIO



10. CONSIDERAZIONI STATISTICHE

Le caratteristiche dei pazienti all'arruolamento saranno descritte utilizzando proporzioni per le variabili categoriche, media e mediane con rispettiva Deviazione Standard (DS) ed Intervallo Interquartile (IQR), per le variabili continue. La descrizione avverrà sul totale del campione in studio e per ogni singolo braccio.

Verrà calcolata l'incidenza di reflusso gastro esofageo post operatorio nei pazienti arruolati nei due bracci, con dati di follow-up disponibili, così come l'incidenza di fistola gastrica post operatoria. Inoltre, il punteggio di qualità di vita sarà calcolato in termini di utilità, stimata sulla base dei 5 domini e in termini di punteggio alla VAS.

L'efficacia del trattamento chirurgico sarà valutata con opportuni test statistici (test chi-quadrato, T-Test o test non parametrico di Wilcoxon), in base alla natura della variabile di risposta. Nel caso in cui si dovessero osservare differenze statisticamente significative tra i trattamenti chirurgici rispetto a fattori demografici, prognostici o clinici (ad esempio BMI, comorbidità, genere, etc.) si prevede l'utilizzo di modelli multivariati di regressione (lineare o logistica) in cui verranno presi in considerazione, oltre all'effetto del trattamento, tutte quelle variabili che risulteranno essere potenziali fattori di confondimento della risposta clinica.

Un'analisi secondaria consisterà nella valutazione dell'impatto del trattamento chirurgico sulla qualità di vita, durante il follow-up. Nel dettaglio, il cambiamento della qualità di vita pre e post operatoria sarà valutata con opportuni test statistici per campioni dipendenti, a seconda della distribuzione del punteggio (T-Test per dati appaiati o Wilcoxon). Il trend della qualità di vita nel Follow-up e l'effetto del trattamento sarà valutato applicando i modelli lineari misti per misure ripetute.

Il valore di significatività statistica è fissato a 0.05.

11. PIANO DI ATTIVITÀ

Il progetto prevede un periodo complessivo di 24 mesi, suddiviso in 3 fasi principali:

Fase 1, denominata *Project Start-Up*, costituita da:

- 1.1 Redazione Protocollo Scientifico
- 1.2 Preparazione e sottoposizione documentazione al Comitato Etico di competenza

1.3 Definizione Piano di Analisi Statistica (SAP)

1.4 Progettazione CRF, realizzazione database elettronico e relativo manuale di compilazione.

Fase 2, denominata *Study set-up*, costituita da:

2.1 Addestramento dell'Equipe e dei rilevatori

2.2 Screening, arruolamento e randomizzazione pazienti

2.3 Intervento chirurgico di SG o di SG associato a plastica anti reflusso (Rossetti SG)

2.4 Follow-up di 12 mesi dei pazienti e misurazione dell'outcome primario e degli outcome secondari

2.5 Inserimento nel database elettronico dei dati raccolti nella CRF e dei risultati del questionario EQ-5D-5L, al momento di ogni rilevazione durante il Follow-up

2.6 Controllo qualità dati e risoluzione *queries*

2.7 Incontri sullo stato avanzamento dell'arruolamento, dell'inserimento e della risoluzione delle *queries*

Fase 3, *Statistical Analysis*, costituita da:

3.1 Analisi dei dati e disseminazione risultati (pubblicazioni e relazioni per convegni).

12. STATO DELL'ARTE E ANALISI DEL CAMPIONE

Dopo esplicita approvazione del Comitato Etico di sede, nonché del Policlinico San Marco di Osio Sotto (BG), tramite proposta e firma del consenso informato al progetto scientifico e previa chiarificazione di ogni parte del progetto e delle sue finalità è iniziato l'arruolamento dei pazienti (Maggio 2017).

Il tempo previsto per l'arruolamento del campione necessario allo studio (404 soggetti: 202 sottoposti a SG e 202 sottoposti a SG con plastica anti reflusso (Rossetti SG) era di due anni ed è tutt'ora in corso.

La popolazione eleggibile è stata selezionata sulla base dei criteri di inclusione e ha coinvolto: pazienti con obesità patologica ed indicazione ad intervento di chirurgia bariatrica; con età compresa tra i 18 ed i 60 anni, con un BMI > 40 Kg/m² o tra 30 e 40 Kg/m², in presenza di comorbidità che, presumibilmente, potessero migliorare o guarire con l'intervento; pazienti senza reflusso gastro esofageo clinico o endoscopico e senza altre controindicazioni alla chirurgia (problematiche a carico dell'esofago; già sottoposti ad altri interventi; etc.).

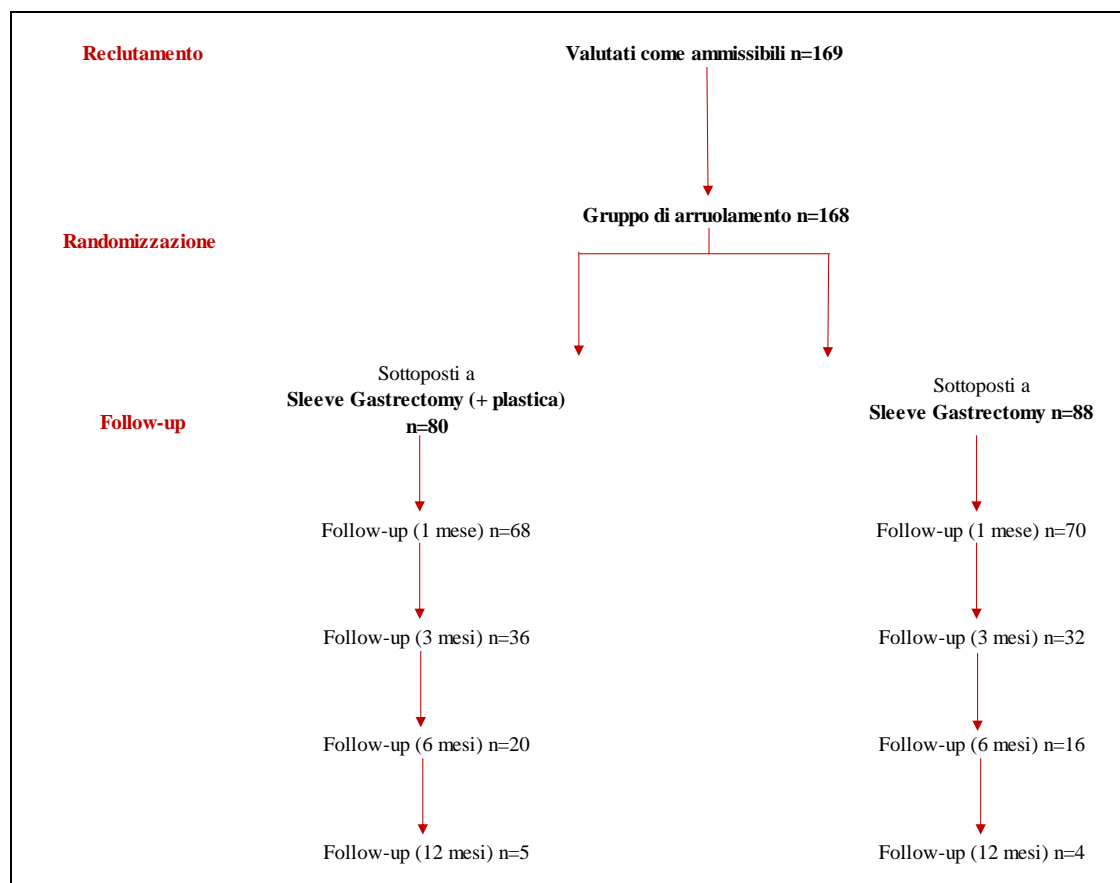
Nell'arruolamento dei pazienti, la restrittività dei criteri di inclusione ha indotto una differenza significativa tra i soggetti che ci si attendeva di arruolare e quelli realmente arruolati. La difficoltà di reclutamento che si è manifestata è stata principalmente attribuita al responso dell'esame endoscopico, sulla presenza di reflusso gastro esofageo. La maggior parte dei pazienti, sebbene durante il colloquio con il medico specialista riportava di non avvertire alcun sintomo da reflusso gastro esofageo (più del 50%), rispondeva con esito positivo alla gastroscopia (riportando esofagite di grado A, B, C, D ed esofago di Barrett) e pertanto non risultava candidabile all'intervento chirurgico. La verifica all'esame endoscopico sulla presenza di reflusso gastro esofageo ed il rigore nei criteri di inclusione ha verosimilmente minimizzato il rischio del *bias* di selezione, nei pazienti arruolabili.

Nonostante queste complessità, nel periodo tra il Maggio 2017 e Ottobre 2018, 168 pazienti hanno risposto ai criteri di eleggibilità, e più dell'80% di questi soggetti sta eseguendo i controlli periodici, previsti dal Follow-up (Figura 1). In Figura 1 si riporta una *flow-chart* dei soggetti arruolati e di quelli ancora in corso di Follow-up.

Centotrentotto soggetti hanno eseguito il controllo dopo 1 mese dall'intervento (82% del campione di soggetti arruolati). La visita di controllo prevista a 3 mesi dall'intervento è stata eseguita da 69 soggetti (40% del campione di soggetti arruolati); 36 soggetti (21% del

campione di soggetti arruolati) hanno eseguito il controllo al 6° mese e solo 9 pazienti (5% del campione di soggetti arruolati) hanno eseguito il controllo al 12° mese dall'intervento chirurgico (Figura 1). La fine del reclutamento dei soggetti è prevista per Maggio 2019.

Figura 1: Flow-chart dei pazienti arruolati



Sul campione già arruolato, è stata eseguita un'analisi puramente descrittiva. Sono state analizzate le variabili socio-demografiche (età, sesso, peso, etc.) e cliniche (presenza di diabete, altre complicanze, etc) del campione. Queste stesse sono state stratificate per tecnica chirurgica. I risultati sono riportati in Tabella 1.

La popolazione in studio arruolata è costituita da 168 soggetti (88 nel braccio SG, 80 nel SG con plastica anti reflusso). I soggetti presentano un'età media di 41.78 (± 10.49 anni) (range: 18.17-61.09 anni): l'età media per il gruppo SG è 42.54 (± 9.19) anni e 40.74 (± 11.67) per il gruppo SG con plastica anti reflusso. Il 76.79 % di tutti i soggetti arruolati è di sesso femminile. L'indice di massa corporea (BMI) medio è pari a 45.34 (± 7.59 Kg/m²), per i soggetti nel braccio SG e 43.59 (± 6.33 Kg/m²), per i soggetti nel braccio SG con plastica anti reflusso. Più

della metà del campione ha sindrome da apnea ostruttiva del sonno (OSAS) (64.81%) e disagio psicologico dovuto all'obesità (56.33%). Il 9.6% del campione ha il diabete ed il 39.0% ipertensione arteriosa. Le comorbidità associate alla diagnosi di obesità patologica sono maggiormente diffuse nel braccio SG, tuttavia stratificando il campione in base alla tecnica chirurgica, non si evidenziano differenze sinificative tra i due gruppi ed il campione risulta ben bilanciato.

Tabella 1: Caratteristiche del campione (*baseline*)

<i>Media (±DS)</i>	<i>Sleeve Gastrectomy (SG)</i>	<i>Sleeve Gastrectomy + plastica anti reflusso (Rossetti SG)</i>	<i>Totale</i>
Soggetti	88	80	168
Età, anni	42.54 (9.19)	40.74 (11.67)	41.78 (10.49)
Maschi, %	25.00	21.25	23.21
Peso, Kg	120.70 (24.20)	115.40 (20.57)	118.20 (22.57)
Altezza, m	1.63 (0.09)	1.63 (0.09)	1.63 (0.09)
BMI, Kg/m²	45.34 (7.59)	43.59 (6.33)	44.52 (7.04)
Ipertensione arteriosa, %	35/84	27/75	62/159
Diabete, %	9/83	6/73	15/156
Artropatia, %	28/84	24/77	52/161
OSAS, %	55/85	50/77	105/162
Displidemia, %	11/82	7/72	18/154
Disagio, %	49/85	40/73	89/158
Fumatore, %	17/88	26/80	43/168
CPAP, %	40/86	33/78	73/164

Note: DS: Deviazione Standard; OSAS: Apnea ostruttiva del sonno; CPAP: terapia ventilatoria *Continuous Positive Airway Pressure*;

Qualità di vita

Per valutare l'impatto della chirurgia bariatrica sulla qualità di vita dei soggetti obesi, prima e dopo l'intervento chirurgico, tutti i soggetti arruolati hanno compilato un questionario individuale, contenente le misurazioni di *Health Related Quality of Life (HRQoL)*. Per il presente studio è stata adottata la versione italiana del questionario a 5 livelli, tradotta a cura del Gruppo *EuroQoL* [1, 2]. E' stato chiesto ai soggetti arruolati di compilare il questionario in tutte le sue parti: nella prima parte del questionario il paziente è stato interrogato su cinque *item* (o dimensioni), connessi ai diversi aspetti della suo stato di salute (mobilità, cura della propria persona, attività abituali, dolore/fastidio, ansia/depressione). Per ogni *item* i 5 livelli di risposta previsti dal questionario indicano: l'assenza e l'inabilità a svolgere determinate attività e la presenza di problemi lievi, moderati o gravi, nello svolgimento delle medesime attività o nella presenza di alcuni sintomi. Nella seconda parte del questionario è stato chiesto ai soggetti di indicare con una scala graduata da 0 a 100 (VAS) il punteggio corrispondente al proprio stato di salute.

Coerentemente con quanto eseguito con le altre variabili, è stata eseguita un'analisi descrittiva delle percentuali di risposta alle 5 dimensioni del questionario, prima dell'intervento. Si riportano i risultati in Tabella 2.

Considerando che una parte consistente del campione deve ancora eseguire la visita di controllo prevista dopo 3 mesi dall'intervento chirurgico, l'analisi dei dati sulla qualità di vita è stata ripetuta solo per la prima visita di Follow-up (1 mese dall'intervento chirurgico).

In tutto il campione solo un paziente (assegnato al braccio SG con plastica anti reflusso) ha riportato di essere estremamente ansioso e depresso. La dimensione che viene indicata come maggiormente disturbante risulta essere quella relativa al "Dolore e fastidio": il 6.21% riferisce "Gravi difficoltà" ed il 31.68% dei soggetti "Moderate difficoltà". Il 54.03% dei soggetti riferisce di non percepire alcuna difficoltà nella dimensione "Ansia e depressione". Pur presentando difficoltà di diverse entità, nessuno dei soggetti del campione non è in grado di muoversi (Tabella 2).

Stratificando le percentuali di risposta per tecnica chirurgica, non ci sono differenze significative tra i due gruppi, ad esclusione dell'*item* "Cura della persona". Una % più alta di

soggetti nel gruppo SG ha riportato di non avere difficoltà nello svolgimento di attività abituali, come il lavarsi ed il vestirsi. Nel braccio SG con plastica anti reflusso, una più alta percentuale di soggetti ha riportato di avere “Lievi difficoltà”, nello svolgimento delle medesime attività ($p\text{-value} < 0.05$) (Tabella 2).

Tabella 2: Distribuzione delle risposte dell’EQ-5D

<i>Item</i>	<i>Sleeve Gastrectomy (SG) n=85/88</i>	<i>Sleeve Gastrectomy + plastica anti reflusso (Rossetti SG) n=75/80</i>	<i>Totale n=160/168</i>
Mobilità			
Nessuna difficoltà	43.5%	34.7%	39.75%
Lievi difficoltà	27.1%	38.7%	32.30%
Moderate difficoltà	24.7%	22.7%	23.60%
Estreme difficoltà	4.7%	4.0%	4.36%
Incapacità	0.0%	0.0%	0.00%
	<i>p-value >0.05</i>		
Cura della persona			
Nessuna difficoltà	<u>62.4%</u>	<u>44.0%</u>	54.03%
Lievi difficoltà	<u>29.4%</u>	<u>45.3%</u>	36.65%
Moderate difficoltà	4.7%	10.7%	7.45%
Estreme difficoltà	3.5%	0.0%	1.86%
Incapacità	0.0%	0.0%	0.00%
	<u><i>p-value <0.05</i></u>		
Attività abituali			
Nessuna difficoltà	37.6%	38.7%	38.51%

Lievi difficoltà	51.8%	41.3%	46.59%
Moderate difficoltà	9.4%	17.3%	13.04%
Estreme difficoltà	1.2%	2.7%	1.86%
Incapacità	0.0%	0.0%	0.00%
<i>p-value >0.05</i>			
Dolore o fastidio			
Nessuna difficoltà	28.2%	20.0%	24.22%
Lievi difficoltà	36.5%	40.0%	37.89%
Moderate difficoltà	29.4%	33.3%	31.68%
Gravi difficoltà	5.9%	6.7%	6.21%
Estreme difficoltà	0.0%	0.0%	0.00%
<i>p-value >0.05</i>			
Ansia e depressione			
Nessuna difficoltà	57.6%	49.3%	54.03%
Lievi difficoltà	32.9%	40.0%	36.02%
Moderate difficoltà	9.4%	10.3%	9.32%
Gravi difficoltà	0.0%	0.0%	0.00%
Estreme difficoltà	0.0%	1.3%	0.62%
<i>p-value >0.05</i>			

I dati preliminari raccolti nel primo mese dopo l'intervento chirurgico, su un campione di 124 soggetti hanno mostrato un netto miglioramento in tutte le dimensioni considerate. Le entità nel cambiamento tra la visita eseguita prima dell'intervento chirurgico e quella eseguita dopo 1 mese dall'intervento è maggiore nelle dimensioni: "Mobilità", "Cura della persona" ed "Attività abituali", il che potrebbe suggerire che questi aspetti sono quelli maggiormente colpiti

dall'obesità. In particolare, dall'analisi della dimensione relativa alla "Mobilità", prima del trattamento il 39.75% non ha riportato difficoltà, il 32.30% ha "Lievi difficoltà", il 23.60% ha "Moderate difficoltà", il 4.36% ha "Gravi difficoltà". Dopo l'intervento il 94.58% dei soggetti riferisce di non avere difficoltà nel movimento, solo il 2.42% "Lievi difficoltà" e l'1.61% "Moderate difficoltà". In base ai risultati della dimensione "Cura della persona" prima dell'intervento, il 54.03% non ha riportato difficoltà, il 36.65% "Lievi difficoltà", il 7.45% "Moderate difficoltà" e l'1.86% "Gravi difficoltà"; dopo l'intervento il 98.38% non ha difficoltà e la rimanente parte "Lievi difficoltà". Nello svolgimento della attività abituali, prima dell'intervento il 38.51% dei soggetti non riporta difficoltà, il 46.59% "Lievi difficoltà", il 13.04% "Moderate difficoltà", l'1.86% "Estreme difficoltà". I valori dopo l'intervento sono rispettivamente 90.32% per la risposta "Nessuna difficoltà", 8.06% per la risposta "Lievi difficoltà" e 1.62% per "Moderate difficoltà".

La Tabella 3 mostra i valori di *HRQoL* misurati con la VAS, nei due periodi di riferimento (all'arruolamento e dopo 1 mese dall'intervento chirurgico). I dati riportano già dopo 1 mese dall'intervento un miglioramento generale dello stato di salute. Prima dell'intervento i soggetti descrivono complessivamente il proprio stato di salute con un valore medio di 63.41 (± 16.65). Come si può osservare dalla Tabella 3, indipendentemente dalla tecnica chirurgica tutti i soggetti dopo l'intervento presentano un punteggio più elevato pari a 89.12 (± 8.99). Stratificando i punteggi per tecnica chirurgica, non si evidenziano differenze statisticamente significative.

Tabella 3: Punteggio EQ-VAS all'arruolamento e dopo 1 mese

	<i>Sleeve Gastrectomy</i> (SG) <i>n=85/88</i>	<i>Sleeve Gastrectomy</i> + <i>plastica anti reflusso</i> (Rossetti SG) <i>n=75/80</i>	<i>Totale</i> <i>n=160/168</i>
VAS (baseline)			
Media (\pmDS)	63.53 (16.49)	63.32 (17.07)	63.41 (16.65)
Mediana	60.00	65.00	62.50
Min-Max	10.00-100.00	25.00-100.00	10.00-100.00

	<i>Sleeve Gastrectomy (SG)</i> <i>n=64/88</i>	<i>Sleeve Gastrectomy + plastic anti reflusso (Rossetti SG)</i> <i>n=60/80</i>	<i>Totale</i> <i>n=124/168</i>
VAS (Follow-up)			
Media (\pmDS)	87.88 (9.15)	90.34 (8.80)	89.12 (8.99)
Mediana	90.00	90.00	90.00
Min-Max	60.00-100.00	70.00-100.00	60.00-100.00

Note: DS Deviazione Standard

Il chiaro miglioramento della qualità di vita nei soggetti sottoposti ad un intervento di chirurgia bariatrica potrebbe essere imputabile a diversi fattori: il dimagrimento, la maggiore abilità nei movimenti e la riduzione delle patologie associate all'obesità. Dal punto di vista clinico, indipendentemente dalla tecnica chirurgica, già nel primo mese dopo l'intervento, i soggetti riportano una riduzione del 15% del BMI, che ci si attende possa incrementare nei mesi successivi.

Tali aspetti saranno analizzati dettagliatamente al termine dell'arruolamento.

13. PROSPETTIVE FUTURE

Un totale di 404 pazienti è richiesto per la valutazione degli obiettivi primari dello studio. Così come per i soggetti già arruolati, la restante parte del campione sarà arruolata in modo sequenziale fino al raggiungimento del numero previsto da protocollo. Lo studio valuterà l'efficacia degli interventi di chirurgia bariatrica, in termini di incidenza di reflusso gastro esogafeo e fistola gastrica post operatoria e valuterà l'impatto della chirurgia sulla qualità di vita del paziente obeso. Oltre alla riduzione del peso, saranno valutate anche la risoluzione o il miglioramento delle principali complicanze associabili all'obesità (diabete, ipertensione arteriosa ed OSAS), fino ad un anno dopo l'intervento. Saranno poste a confronto le due tecniche chirurgiche: SG e SG con plastica anti reflusso. Affinché possano essere tratte conclusioni definitive sull'efficacia della chirurgia bariatrica e sulla superiorità di una tecnica chirurgica rispetto ad un'altra sarà necessario

proseguire l'arruolamento dei pazienti, fino raggiungimento della numerosità campionaria dichiarata al Comitato Etico e l'osservazione degli stessi fino alla quarta visita di Follow-up.

I dati dello studio potranno essere utilizzati non appena disponibili anche per valutare se le tecniche chirurgiche, data l'efficacia clinica soddisfino anche i requisiti di efficienza economica. La valutazione economica sarà condotta con l'ausilio di un modello economico (descritto nella Parte 3 del seguente lavoro di tesi) per entrambi gli interventi, al fine di determinare quale tra i due sia più efficiente sotto il profilo economico.

Parte 2

“Sleeve Gastrectomy
con plastica anti reflusso:
studio prospettico osservazionale
condotto su pazienti obesi, affetti da
Malattia da Reflusso
Gastro-Esofageo (MRGE)“

INDICE DEI CONTENUTI (Parte 2)

1. Obiettivi
2. End-point
3. Disegno dello Studio
4. Criteri di inclusione ed esclusione
5. Setting
6. Durata dello studio
7. Metodi e procedure di studio
8. Data management
9. Schema dello studio
10. Considerazioni statistiche
11. Piano di attività
12. Risultati
13. Considerazioni conclusive preliminari
14. Bibliografia

1. OBIETTIVI

L'obiettivo primario dello studio è valutare l'incidenza di reflusso gastro esofageo post operatorio in pazienti affetti da obesità patologica e Malattia da Reflusso Gastro Esofageo (MRGE), sottoposti a *Sleeve Gastrectomy* (SG) con plastica anti reflusso (Rossetti SG).

Gli obiettivi secondari includono:

- 1) Valutazione dell'incidenza di fistola gastrica post operatoria, in pazienti affetti da obesità patologica e MRGE e sottoposti a SG con plastica anti reflusso.
- 2) Valutazione della qualità di vita pre e post operatoria, in pazienti affetti da obesità patologica e MRGE e sottoposti SG con plastica anti reflusso.

2. END-POINT

L'*end-point* primario consiste nella valutazione clinica a 1-3-6 e 12 mesi dall'intervento, per la presenza di sintomi tipici, atipici o extraesofagei di reflusso, Esofagogastroduodenoscopia (EGDS) a 12 mesi per la valutazione della mucosa esofagea, RX transito del tratto digestivo superiore a 12 mesi, per la valutazione radiologica del reflusso e pH-metria, in presenza di sintomi clinici o in assenza di lesioni endoscopicamente rilevabili.

Tra gli *end-point* secondari rientrano:

- 1) Valutazione clinica e radiologica dell'incidenza di fistola gastrica post operatoria, mediante RX transito del tratto digestivo superiore ed eventuale Tomografia Computerizzata (TC) dell'addome.
- 2) Valutazione della qualità di vita all'arruolamento a 1-3-6 e 12 mesi dall'intervento.

3. DISEGNO DELLO STUDIO

Lo studio presenta un disegno prospettico osservazionale di coorte. I pazienti vengono reclutati in unico centro (Policlinico San Marco di Osio Sotto). Trattandosi di uno studio osservazionale, la decisione dei soggetti di partecipare o meno non ha alcuna ripercussione sul trattamento che

ricevono. Tutte le decisioni in merito al trattamento vengono prese a discrezione dello specialista.

Al momento dell'arruolamento (*baseline*) vengono raccolti i dati disponibili nella pratica clinica di routine e al paziente viene richiesta la compilazione del questionario EQ-5D-5L, per la valutazione della propria qualità di vita.

I soggetti che rispettano i criteri di inclusione ed esclusione e che sono sottoposti a SG con plastica anti reflusso, vengono seguiti per 12 mesi e sottoposti a rivalutazione clinica e a somministrazione del questionario generico EQ-5D-5L a 1-3-6 e 12 mesi dall'intervento. I pazienti seguono tutti un percorso post operatorio standard, in assenza di complicanze.

4. CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE

Criteri di inclusione

1. Pazienti con obesità patologica ed indicazione ad intervento di chirurgia
2. Pazienti di età compresa tra i 18 ed i 60 anni con:
 - a. *Body Mass Index (BMI)* > 40 Kg/m²
 - b. BMI tra 30 e 40 Kg/m², in presenza di comorbilità che, presumibilmente, possono migliorare o guarire a seguito della notevole e persistente perdita di peso ottenuta con l'intervento (malattie del metabolismo, patologie cardiorespiratorie, gravi malattie articolari, gravi problemi psicologici, etc.).

Per essere candidati all'intervento i pazienti devono avere nella loro storia clinica un fallimento di un corretto trattamento medico (mancato o insufficiente calo ponderale; scarso o mancato mantenimento a lungo termine del calo di peso).

3. Pazienti affetti da MRGE: la diagnosi deve essere certificata da una esofagogastroduodenoscopia e/o una pH-metria eseguite non più di 3 mesi prima dall'arruolamento.
4. Pazienti con associazione di obesità patologica e MRGE.

Criteri di esclusione

1. Pazienti con età < 18 anni e > 60 anni
2. Pazienti con problematiche discinetiche a carico dell'esofago

3. Pazienti sottoposti a pregressi interventi chirurgici bariatrici o sulla regione esofago gastrica
4. Pazienti non suscettibili a chirurgia videolaparoscopica
5. Performance status 3-4
6. Pazienti con controindicazioni dietistiche, psicologiche o metaboliche alla chirurgia bariatrica

5. SETTING

I pazienti sono valutati pre operatoriamente, sottoposti ad intervento chirurgico e seguiti ambulatorialmente presso le strutture del Policlinico San Marco di Osio Sotto (BG). I pazienti sono ricoverati presso il reparto di degenza del Dipartimento di chirurgia generale, mininvasiva e bariatrica ed operati presso il blocco operatorio facente capo a tale dipartimento. Nel Follow-up i pazienti sono seguiti presso l'ambulatorio di chirurgia bariatrica di tale struttura.

6. DURATA DELLO STUDIO

Lo studio avrà una durata di 2 anni necessari per lo svolgimento di ogni fase del lavoro:

- Reclutamento dei pazienti
- Valutazione pre operatoria
- Intervento chirurgico
- Gestione ospedaliera post-operatoria
- Follow-up ambulatoriale di 12 mesi dall'intervento

7. METODI E PROCEDURE DI STUDIO

I pazienti sono reclutati in ambulatorio di chirurgia durante una prima visita. Se il paziente rispetta i criteri di inclusione ed esclusione, viene proposto il trattamento chirurgico SG associata a plastica anti reflusso. Al paziente viene fatto firmare uno specifico consenso informato, in merito all'adesione allo studio, oltre ai consueti consensi informati per la procedura di chirurgia bariatrica.

Il paziente viene poi valutato nell'ambito di un pre ricovero con valutazione anestesiológica,

chirurgica, dietistica e psicologica. Durante tale valutazione, è somministrato al paziente il questionario EQ-5D-5L. L'utilizzo del questionario è subordinato all'autorizzazione concessa da *EuroQol Group*.

L'intervento chirurgico è condotto da chirurghi esperti nella chirurgia bariatrica e laparoscopica come segue:

Descrizione dell'intervento chirurgico SG con plastica anti reflusso (Rossetti SG)

In anestesia generale il paziente viene posto in posizione semi-seduta.

Successivamente viene sottoposto a:

- Induzione dello pneumoperitoneo con ago di Veress. Introduzione di trocar 10mm sotto-costale sinistro, 5mm in epigastrio, 5mm in fianco dx, 15mm in mesogastrio.
- Dissezione della grande curvatura gastrica a partire da 5 cm dal piloro fino all'angolo di His con completa visualizzazione del pilastro diaframmatico di sinistra e della crus diaframmatica.
- Sezione della lamina di Bertelli. Visualizzazione del pilastro diaframmatico destro. Retropassaggio dell'esofago diastale e confezionamento di plastica antireflusso 360° su sonda 38Fr, con 2 punti di Ethibond 0 extracorporei.
- Sezione dello stomaco su sonda 38Fr con stapler lineare meccanica (la carica da utilizzare viene scelta in base allo spessore dello stomaco).
- Emostasi della trancia gastrica con bipolare, sutura continua intracorporea, presidi emostatici.
- Estrazione della sonda da 38Fr. Estrazione dello stomaco sezionato dall'accesso laparoscopico 15mm.
- Drenaggio perigastrico.
- Estrazione sotto visione dei trocar.
- Chiusura degli accessi laparoscopici.

Per le prime 24 ore dopo l'intervento, il paziente viene seguito in reparto con monitoraggio dei parametri vitali (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, saturazione arteriosa dell'ossigeno, glicemia, etc.). Successivamente, durante il ricovero, il paziente è sottoposto a:

- a) Esami ematici in I-III-IV giornata post operatoria, consistenti in emocromo con formula,

- creatinina, azotemia, sodiemia, kaliemia e proteina C reattiva;
- b) Digiuno fino al controllo radiologico;
 - c) Controllo con radiografie seriate del tubo digerente con mezzo di contrasto per os (Gastrografin) in II giornata post operatoria.
 - d) Realimentazione con acqua la sera del controllo radiologico in assenza di problemi e dieta liquida dal giorno successivo in assenza di problemi clinico-laboratoristici
 - e) Dimissione in IV giornata post-operatoria previa rimozione del drenaggio addominale, qualora non vi siano problematiche clinico-laboratoristiche.

Alla dimissione, è prescritta al paziente la terapia domiciliare con eparine a basso peso molecolare, per 30 giorni ed inibitori di pompa protonica, per 60 giorni.

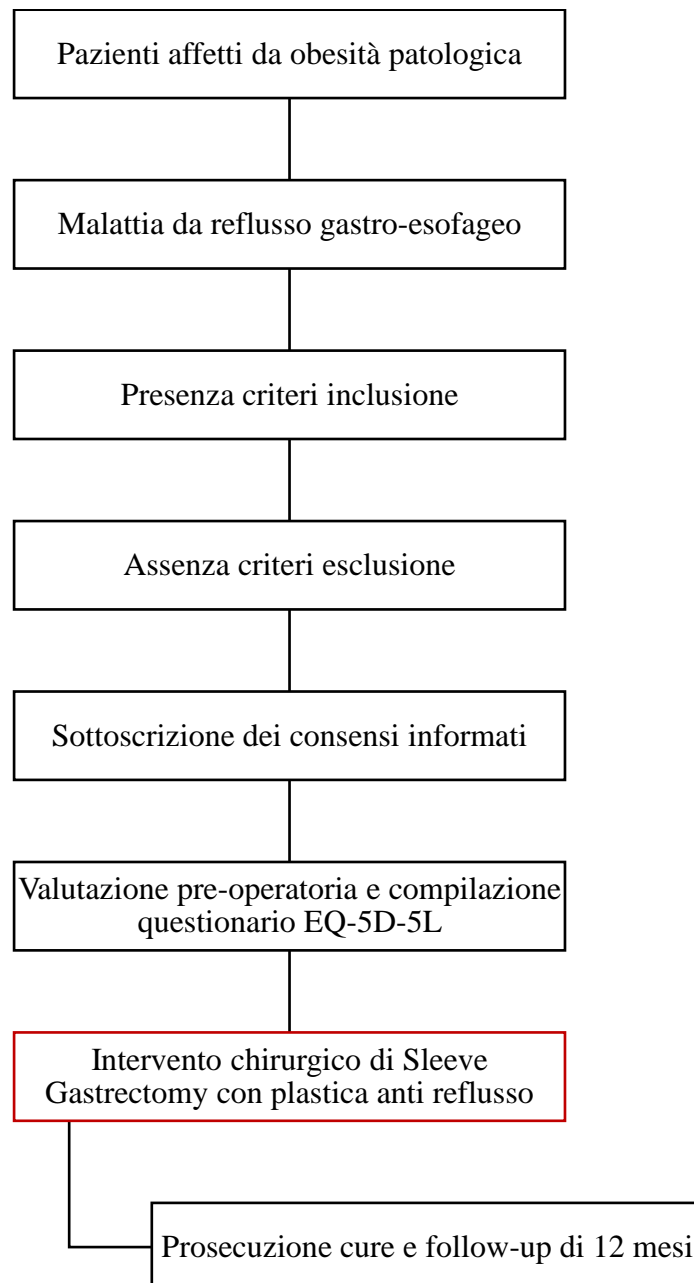
Successivamente, i pazienti sono seguiti ambulatorialmente con valutazione clinica e di qualità di vita 1 mese, 3 mesi, 6 mesi e 12 mesi dall'intervento. Il paziente esegue una pH metria a 12 mesi, se prima dell'intervento aveva sintomi tipici da reflusso con gastroscopia negativa e pH metria positiva. Nel caso in cui il paziente aveva invece una gastroscopia positiva per esofagite a 12 mesi, esegue una gastroscopia.

8. DATA MANAGEMENT

I dati sono raccolti da un team clinico, sotto la supervisione del Responsabile Scientifico ed inseriti su una "Scheda Paziente", conservata presso la Segreteria di Chirurgia Bariatrica del Policlinico San Marco di Osio Sotto (BG). La "Scheda Paziente" è disponibile (su richiesta) come "Allegato B".

I dati raccolti sono periodicamente inseriti da personale addestrato in un *database* predisposto ad hoc dal centro coordinatore. Tutti gli errori, incongruenze ed omissioni sono inseriti in moduli di richiesta di verifica che il centro coordinatore invia al personale addetto per le correzioni del caso. Il singolo soggetto è identificato da un unico codice univoco.

9. SCHEMA DELLO STUDIO



10. CONSIDERAZIONI STATISTICHE

Le caratteristiche dei pazienti all'arruolamento saranno descritte utilizzando proporzioni per le variabili categoriche, media e mediane con rispettiva Deviazione Standard (DS) ed Intervallo Interquartile (IQR), per le variabili continue. Verrà calcolata l'incidenza di reflusso gastroesofageo post operatorio nei pazienti arruolati con dati di Follow-up disponibili, così come l'incidenza di fistola gastrica post operatoria. Inoltre, il punteggio di qualità di vita sarà calcolato in termini di utilità stimata sulla base dei 5 domini e in termini di punteggio alla VAS. Il cambiamento della qualità di vita pre e post operatoria, sarà valutata con opportuni test statistici per campioni dipendenti, a seconda della distribuzione del punteggio (T-Test per dati appaiati o Wilcoxon). Il trend della qualità di vita nel Follow-up sarà valutato per entrambi i punteggi applicando i modelli lineari misti per misure ripetute.

Potenziati confronti tra gruppi di pazienti verranno eseguiti utilizzando test appropriati secondo la caratteristica e la distribuzione delle variabili in esame.

Il valore di significatività statistica è fissato a 0.05.

11. PIANO DI ATTIVITÀ

Il progetto prevede un periodo complessivo di 24 mesi, suddiviso in 3 fasi principali:

Fase 1, denominata *Project Start-Up* e costituita da:

- 1.1 Redazione Protocollo Scientifico
- 1.2 Preparazione e sottoposizione documentazione al Comitato Etico di competenza
- 1.3 Definizione Piano di Analisi Statistica (SAP)
- 1.4 Progettazione CRF, realizzazione del database elettronico e relativo manuale di compilazione.

Fase 2, denominata *Study set-up* e costituita da:

- 2.1 Addestramento dell'Equipe e dei rilevatori
- 2.2 Screening ed arruolamento pazienti
- 2.3 Intervento chirurgico di SG con plastica anti reflusso
- 2.4 Follow-up di 12 mesi dei pazienti e misurazione dell'outcome primario e degli outcome

secondari

2.5 Inserimento nel database elettronico dei dati raccolti nella CRF e dei risultati del questionario EQ-5D-5L, al momento di ogni rilevazione durante il Follow-up

2.6 Controllo qualità dei dati e risoluzione *queries*

2.7 Incontri sullo stato di avanzamento dell'arruolamento, dell'inserimento e della risoluzione *queries*

Fase 3, denominata *Statistical Analysis* e costituita da:

3.1 Analisi dei dati e disseminazione dei risultati (pubblicazioni e relazioni per convegni).

12. RISULTATI

Nel corso dello studio si sono arruolati 57 pazienti sottoposti ad un intervento di SG con plastica anti reflusso, presso l'Ospedale Policlinico San Marco di Osio Sotto.

Nella Tabella 1 vengono riportati alcuni dati descrittivi del campione analizzato. I soggetti arruolati hanno riportato un'età media di 42.93 anni (± 8.24 , range: dai 22 ai 61 anni). La distribuzione fra i sessi indica una maggiore prevalenza di donne (73.68%), rispetto agli uomini. Nella tabella sono state riportate le comorbidità sofferte dai pazienti: più della metà dei soggetti soffriva di apnee notturne (OSAS) (61.40%), disagio psicologico indotto dall'obesità (73.68%) ed esofagite (59.65%), prima dell'intervento. Solo l'8.77% del campione soffriva di diabete prima dell'intervento ed il 40.23% di ipertensione arteriosa. Il BMI medio al reclutamento era di 42.39 (± 4.49 Kg/m²). E' stata inoltre investigata l'abitudine al fumo nei soggetti e circa il 24.56% dei soggetti della coorte è risultato fumatore all'inizio dello studio, il 15.79% un ex fumatore. Tutti i pazienti prima dell'intervento soffrivano di reflusso gastroesofageo.

Tabella 1: Analisi del campione

<i>Media(±DS)</i>	N=57
Maschi, %	15 (26.32%)
Età, anni	42.93 (±8.24)
Peso, Kg	113.08 (±17.53)
BMI, Kg/m²	42.39 (±4.49)
Ipertensione arteriosa, %	23 (40.35%)
Diabete, %	5 (8.77%)
Artropatie, %	12 (21.05%)
OSAS, %	35 (61.40%)
NASH, %	4 (7.02%)
Dislipidemia, %	5 (8.77%)
Disagio psicologico indotto dall'obesità, %	42 (73.68%)
Malattie CVD pregresse, %	1 (1.76%)
Hb preoperatoria, %	13.77 (±1.26)
Hb glicata preoperatoria, %	5.71 (±0.58)
Sintomi tipici da MRGE, %	57 (100.0%)
Sintomi atipici da MRGE, %	3 (5.26%)
Esofagite, %	34 (59.65%)
Esofago di Barrett, %	1 (1.76%)
Classificazione ASA, %	
I	0 (0.00%)
II	10 (17.54%)
III	46 (80.70%)
IV	1 (1.76%)

Consumatore di alcool, %	1 (1.76%)
Fumatore, %	14 (24.56%)
Ex-fumatore, %	9 (15.79%)

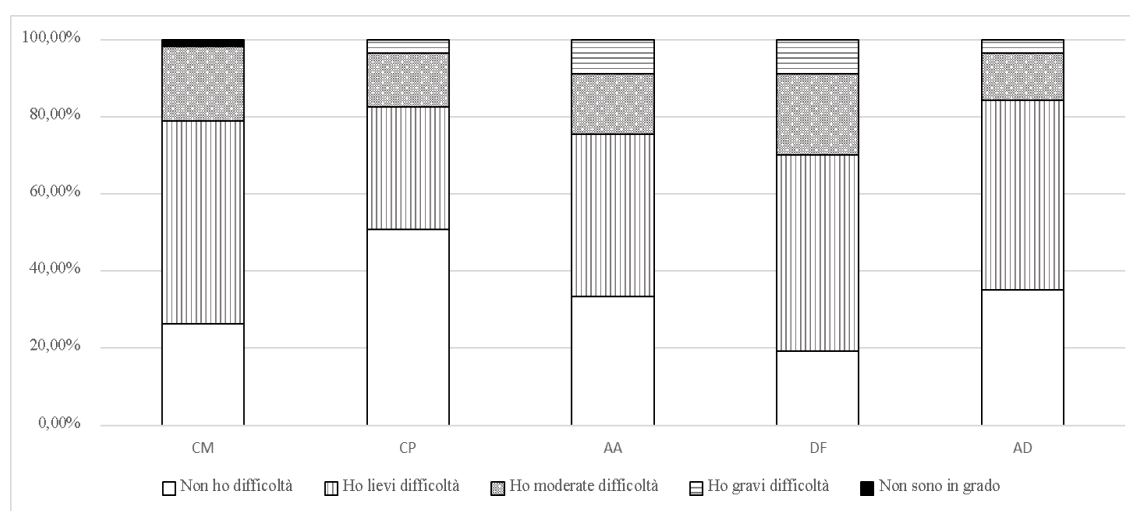
Nota: DS: Deviazione Standard; OSAS: Apnea Ostruttiva del sonno; NASH: Steatoepatite non alcolica; MRGE: Malattia da Reflusso Gastro Esofageo; ASA: *American Society of Anesthesiologists*

Qualità di vita

Le analisi della qualità di vita sono state condotte sull'intera coorte di pazienti e a tutti i soggetti è stato sottoposto il questionario prima e dopo l'intervento chirurgico. A causa dell'obesità, la qualità della vita dei soggetti prima dell'intervento chirurgico è risultata piuttosto compromessa. L'analisi del dato medio riferito a tutti i pazienti evidenzia la gravità dello stato di salute dei pazienti arruolati; il livello espresso dalla VAS è alto ed è pari a 59.95 (± 17.94), con una mediana di 60.00 ed un valore di minimo e massimo di 20.00 e 100.00.

E' stata condotta un'analisi dei cinque domini dell'EQ-5D al *baseline*, di cui si riportano i risultati in Figura 1.

Figura 1: EQ-5D (al *baseline*)

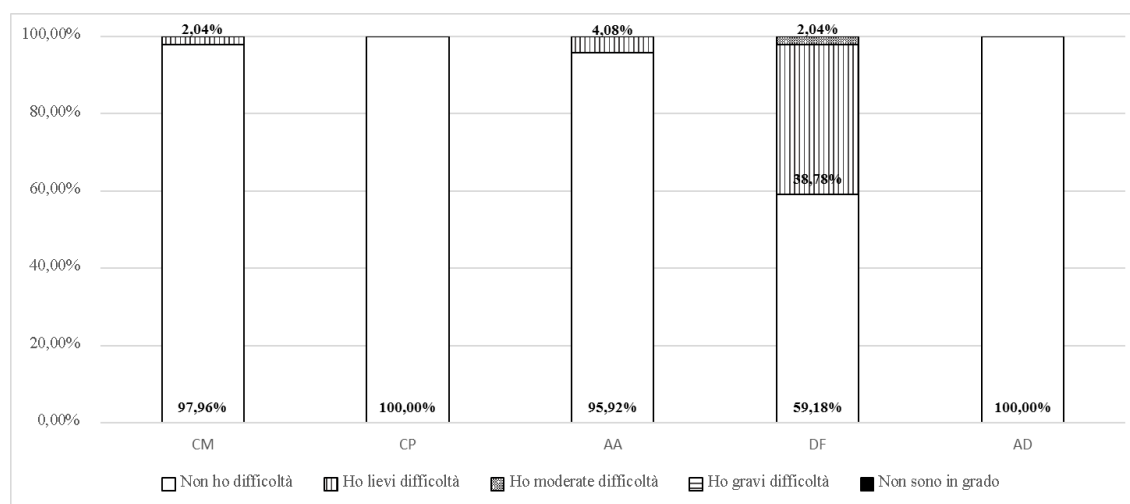


Legenda: CM: Capacità di Movimento; CP: Cura della Persona; AA: Attività abituali; DF: Dolore/ Fastidio; AD: Ansia/ Depressione.

Per la dimensione “Capacità di Movimento“ il 26.32% dei soggetti non ha riportato difficoltà, il 52.63% ha riferito “Lievi difficoltà“ nel camminare, il 19.30% “Moderate difficoltà“, nessun paziente ha riportato “Gravi difficoltà“ nel camminare e l’1.76% ha riferito di non essere in grado di camminare. Per la dimensione “Cura della Persona“ il 50.88% dei soggetti non ha riferito difficoltà nello svolgimento di attività come lavarsi e vestirsi, il 31.58% “Lievi difficoltà“, il 14.03% “Moderate difficoltà“ ed il 3.51% “Gravi difficoltà“, nessun paziente ha riferito l’incapacità totale nel vestirsi e lavarsi. Nello svolgimento delle “Attività Abituali“ il 33.33% dei soggetti non ha riportato difficoltà, il 42.11% “Lievi difficoltà“, il 15.79% “Moderate difficoltà“ e l’8.78% “Gravi difficoltà“. Il 19.30% dei soggetti non ha riportato sintomi dolorosi o di fastidio, il 50.88% ha riferito dolore e fastidio di entità lieve, il 21.05% moderati, l’8.77% gravi e nessun paziente ha riferito dolore o fastidio estremi. Nessun soggetto ha riferito di essere estremamente ansioso o depresso, il 35.09% di non essere ansioso o depresso, il 49.12% “Lievemente“ ansioso o depresso, il 12.28% “Moderatamente“ ansioso o depresso e il 3.51% “Gravemente ansioso o depresso“.

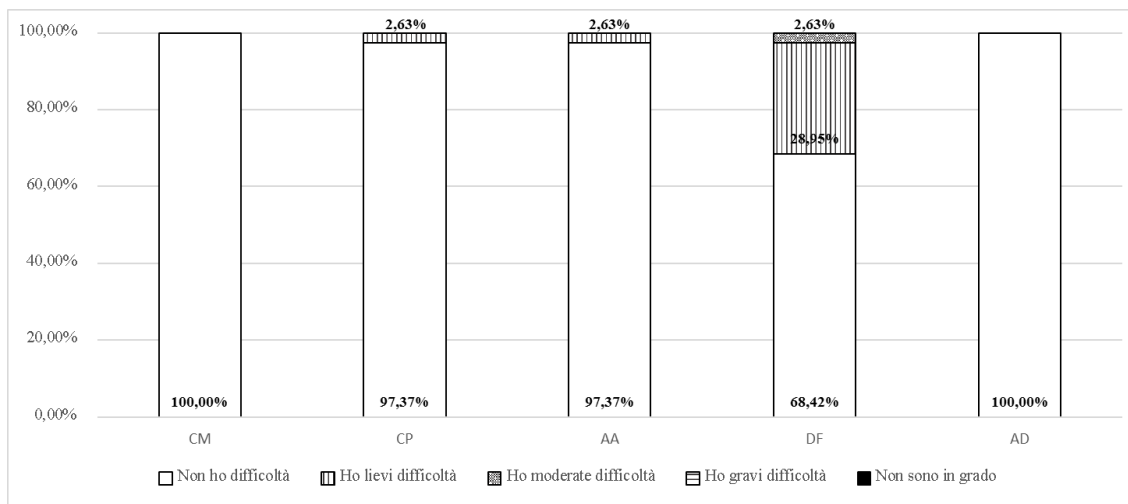
Durante il Follow-up, i soggetti che hanno risposto alle domande sul loro stato di salute hanno riportato un miglioramento significativo già nel primo mese dopo l’intervento. Fino al 12° mese dopo l’intervento, i pazienti riportano un progressivo miglioramento della qualità di vita (Figura 2-5), verosimilmente imputabile alla ripresa graduale delle capacità di muoversi e camminare, nello svolgimento delle attività abituali e nella percezione di un maggiore benessere fisico.

Figura 2: EQ-5D (Follow-up: 1 mese)



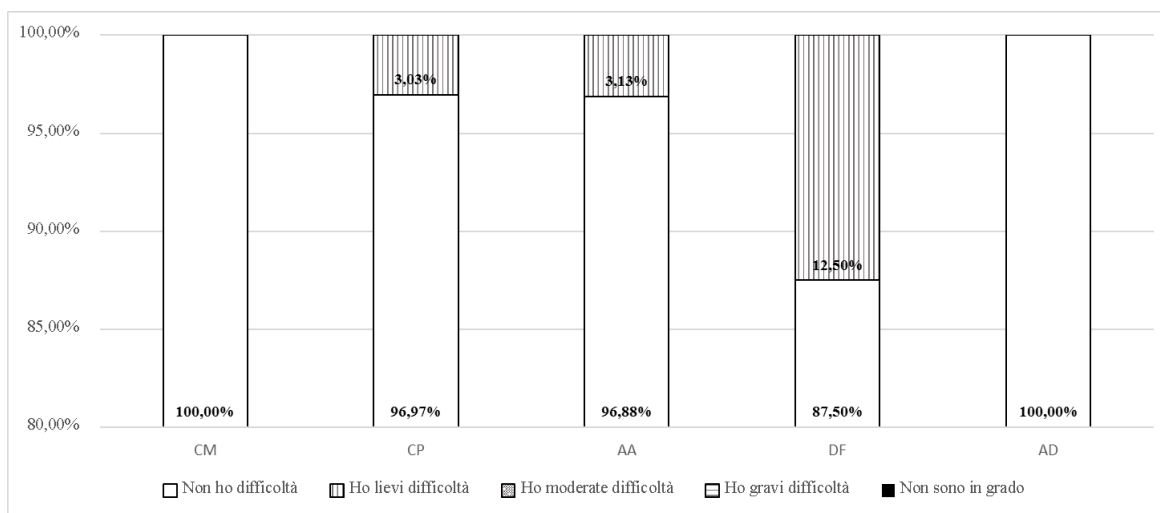
Legenda: CM: Capacità di Movimento; CP: Cura della Persona; AA: Attività abituali; DF: Dolore/ Fastidio; AD: Ansia/ Depressione.

Figura 3: EQ-5D (Follow-up: 3 mesi)



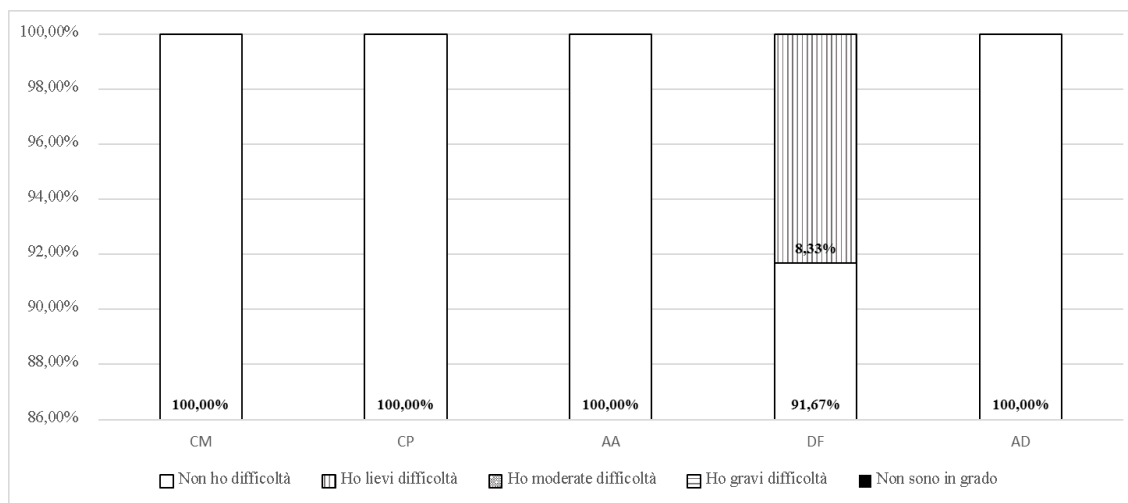
Legenda: CM: Capacità di Movimento; CP: Cura della Persona; AA: Attività abituali; DF: Dolore/ Fastidio; AD: Ansia/ Depressione.

Figura 4: EQ-5D (Follow-up: 6 mesi)



Legenda: CM: Capacità di Movimento; CP: Cura della Persona; AA: Attività abituali; DF: Dolore/ Fastidio; AD: Ansia/ Depressione

Figura 5: EQ-5D (Follow-up: 12 mesi)



Legenda: CM: Capacità di Movimento; CP: Cura della Persona; AA: Attività abituali; DF: Dolore/ Fastidio; AD: Ansia/ Depressione

Analizzando i 5 livelli di risposta, per ognuno dei 5 *item*, sono stati calcolati i rispettivi stati di salute. Sono stati ottenuti 43 differenti stati di salute, dei quali le combinazioni “22222” e “11111” sono state quelle riportate più frequentemente, prima e dopo l’intervento. Il profilo “22222” descrive un individuo che ha lievi problemi deambulatori, nella cura di sé e nelle attività abituali, che soffre di dolore o fastidio lieve e che è lievemente ansioso o depresso. Il profilo “11111” descrive un individuo che non presenta alcun problema in tutte le dimensioni descritte.

Gli stati di salute ottenuti sono stati successivamente convertiti in un indice di utilità. Nella Tabella 2 sono stati sintetizzati i punteggi del questionario EQ-5D e della VAS, ottenuti al *baseline* e ad ogni visita del Follow up.

Il punteggio medio di utilità al *baseline* è stato di 0.799 (± 0.112). Già nel primo mese dopo l’intervento (Tabella 2), i dati suggeriscono una tendenza all’incremento sia per l’utilità che per la VAS, per tutti i soggetti.

Tabella 2: Utilità e VAS

Utilità						
	<i>Baseline</i>	<i>Follow-up</i>	<i>Follow-up</i>	<i>Follow-up</i>	<i>Follow-up</i>	<i>p-value</i>
	N=57	1 mese N=49	3 mesi N=38	6 mesi N=32	12 mesi N=12	
Media	0.7991	0.9633	0.9713	0.9889	0.9934	
(±DS)	(0.1124)	(0.0396)	(0.0410)	(0.0305)	(0.0228)	<u><0.05</u>
[IQR]	[0.75-0.88]	[0.92-1.00]	[0.92-1.00]	[1.00-1.00]	[1.00-1.00]	
VAS						
	<i>Baseline</i>	<i>Follow-up</i>	<i>Follow-up</i>	<i>Follow-up</i>	<i>Follow-up</i>	<i>p-value</i>
	N=57	1 mese N=49	3 mesi N=38	6 mesi N=32	12 mesi N=12	
Media	59.95	89.45 (9.97)	91.87 (8.12)	95.61 (7.58)	98.33	
(±DS)	(17.94) [50-	[80-100]	[90-100]	[90-100]	(3.89) [100-	<u><0.05</u>
[IQR]	70]				100]	

Nota: DS: Deviazione Standard; IQR: Intervallo Interquartile

La severità della patologia che spesso caratterizza il periodo precedente l'intervento tende a limitare in modo importante la qualità di vita del paziente. Il punteggio VAS riferibile ai soggetti obesi del campione, confrontato con quello della popolazione generale italiana rivela infatti tale compromissione e riferisce un netto miglioramento dopo la SG con plastica anti reflusso (Tabella 2). Prima dell'intervento, il punteggio VAS attribuibile ai soggetti obesi risultava pari a 59.95 (±17.94), rispetto ai 78.22 (±18.39) della popolazione generale. Dopo l'intervento, il guadagno di salute è tale da portare nei soggetti obesi una percezione del proprio stato di salute, superiore a quello riportato dalla popolazione generale italiana. Tutti i valori della VAS riportati durante il Follow-up (Tabella 2) sono significativamente più alti, rispetto a quello della popolazione generale.

Dati clinici

Durante il Follow-up, i soggetti sottoposti a SG con plastica anti reflusso hanno riportato una riduzione del BMI significativa ad ogni visita. Rispetto al *baseline*, il BMI si riduce progressivamente dal 25.11% al 3° mese, fino al 42.55% al 12° mese ($p < 0.05$) (Tabella 3). Stratificando l'outcome per sesso, non è risultata esserci alcuna differenza con significatività

statistica tra i gruppi. Dopo 1 mese dall'intervento, i soggetti che avevano diabete (8.77%) prima dell'intervento, hanno avuto un miglioramento della patologia e hanno ridotto la terapia farmacologica. I 16 soggetti con ipertensione arteriosa prima dell'intervento hanno registrato un miglioramento durante il Follow-up e ridotto le terapie farmacologiche antipertensive. Nessun soggetto ha riportato segni di fistola e sintomi da reflusso gastroesofageo.

Tabella 3: Riduzione del BMI (*Follow-up vs baseline*)

<i>Baseline</i>	BMI, Media (\pmDS)	Δ, Kg/m²	Δ, %	p-value
Totale	42.59 (4.52)	-	-	
Femmine	42.87 (4.74)	-	-	-
Maschi	41.63 (3.72)	-	-	
<i>1° mese</i>				
Totale	37.53 (4.64)	-5.06	-11.89%	
Femmine	37.81 (4.79)	-5.06	-11.81%	p<0.05
Maschi	36.56 (4.11)	-5.07	-12.17%	
<i>3° mese</i>				
Totale	34.04 (3.97)	-8.55	-25.11%	
Femmine	34.36 (3.97)	-8.51	-24.77%	p<0.05
Maschi	32.65 (3.94)	-8.98	-27.50%	
<i>6° mese</i>				
Totale	31.54 (3.32)	-11.05	-35.02%	
Femmine	32.27 (2.90)	-10.60	-32.85%	p<0.05
Maschi	28.95 (3.65)	-12.68	-43.79%	
<i>12° mese</i>				

Totale	29.87 (2.91)	-12.71	-42.55%	
Femmine	29.68 (3.09)	-13.18	-44.40%	p<0.05
Maschi	30.83 (2.24)	-10.81	-35.06%	

Nota: DS: Deviazione Standard

13. CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE PRELIMINARI

I risultati dello studio sopra descritti hanno evidenziato che l'intervento di SG con plastica anti reflusso è un'opzione terapeutica efficace nei pazienti con obesità patologica e reflusso gastro esofageo. A causa del numero limitato di pazienti con un intero anno di osservazione a seguito dell'intervento, i risultati non possono essere del tutto conclusivi. Essi saranno rivalutati dopo il 1° anno di Follow-up completo, come previsto dallo studio ed al termine del quale i dati di efficacia potranno essere certamente più completi. Dai dati preliminari è tuttavia emerso che la responsività dei pazienti all'intervento di chirurgia bariatrica può essere ottimale, sia in termini di riduzione di BMI, sia in termini di risoluzione del reflusso gastro esofageo e assenza di complicanze, sia in termini di qualità di vita.

L'intervento di SG con plastica anti reflusso si è dimostrato efficace nel ridurre le comorbidity correlate all'obesità e rappresenta un mezzo molto promettente per il miglioramento della qualità di vita del paziente obeso. Il cambiamento della qualità di vita si verifica contemporaneamente alla perdita di peso. Già dopo un mese dall'intervento, il miglioramento della qualità di vita, la perdita di peso in eccesso e la risoluzione delle patologie concomitanti, come il reflusso gastro esofageo hanno un impatto clinico rilevante. Per quanto preliminari, i risultati dello studio condotto sono in linea con quanto affermato dalla letteratura internazionale e con quanto ci si attendeva. In attesa di ripetere le analisi su un campione di soggetti con un Follow-up più completo, i dati appena descritti, saranno utilizzati nell'adattamento di un modello decisionale, implementato nel seguente lavoro di tesi e descritto nella parte che segue (**Parte 3**), per valutare l'intervento di SG con plastica anti reflusso anche dal punto di vista farmacoeconomico.

14. BIBLIOGRAFIA

[1] Savoia E, Fantini MP, Pandolfi PP, Dallolio L, Collina N. Assessing the construct validity of the Italian version of the EQ-5D: preliminary results from a cross-sectional study In North Italy. *Health Qual Life Outcomes* 2006;4:47-55.

[2] EuroQol Research Foundationw. Disponibile su: www.euroqol.org. Ultimo accesso: Settembre 2018.

Parte 3

*“Modello analitico-decisionale
per la valutazione della
Sleeve Gastrectomy
con plastica anti reflusso,
nell’obesità patologica”*

INDICE DEI CONTENUTI (Parte 3)

1. Obiettivi
2. Metodi
3. Descrizione del modello
4. Dati Clinici
5. Utilità
6. Dati economici
7. Analisi di scenario
8. Analisi di sensibilità
9. Risultati dell'analisi di costo efficacia al *basecase*
10. Risultati dell'analisi di costo efficacia, su un orizzonte temporale di 10 anni
11. Risultati dell'analisi di scenario
12. Risultati dell'analisi di sensibilità
13. Considerazioni conclusive
14. Bibliografia

1. OBIETTIVI

L'obiettivo primario dello studio è valutare il profilo di costo-efficacia della *Sleeve Gastrectomy* (SG) con plastica anti reflusso (Rossetti SG), in pazienti affetti da obesità patologica, dalla prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), su un orizzonte temporale di medio e lungo termine (10 anni e *lifetime*).

2. METODI

E' stata condotta un'Analisi di Costo-Efficacia (ACE) per stimare i costi e gli effetti della chirurgia bariatrica ed è stato elaborato un modello di simulazione economica, adattato con dati specifici al contesto italiano. Le unità di misura impiegate nell'analisi sono state il *Quality Adjusted Life Year (QALY)*, che combina la durata della vita con la qualità della stessa ed il *Life Year (LY)*.

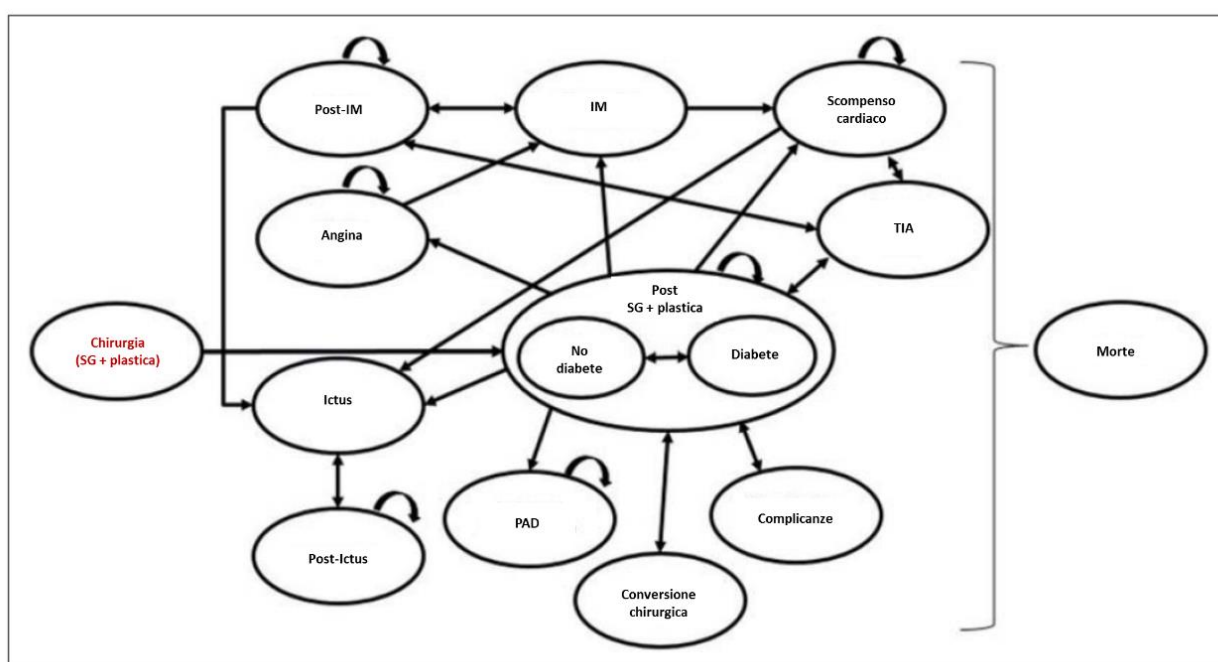
3 DESCRIZIONE DEL MODELLO

Il modello è stato sviluppato con MS Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA) e disegnato come un modello di Markov, con simulazione di coorte e cicli della durata di un mese. L'analisi è stata condotta dalla prospettiva del SSN italiano, con un orizzonte temporale *lifetime*. È stato realizzato uno scenario aggiuntivo per tenere in considerazione i risultati su un orizzonte temporale più breve, pari a 10 anni. Sia i costi che gli effetti (esiti), negli anni successivi al primo, sono stati attualizzati sulla base di un tasso di sconto equivalente al 3.0 % annuo. L'intervento di SG con plastica è stato confrontato in termini di costi e conseguenze con la terapia medica ottimale (*Optimal Medical Management OMM*), normalmente prevista per il paziente affetto da obesità patologica, senza chirurgia.

La popolazione in studio è rappresentata da una popolazione italiana adulta, affetta da obesità patologica. Le caratteristiche iniziali della popolazione sono state derivate dallo studio osservazionale, descritto nella Parte 2 del seguente lavoro di tesi: l'età (media) iniziale della coorte è pari a 42.93 (± 8.24) anni. Dallo stesso studio è stato ricavato il *Body Mass Index (BMI)* iniziale della coorte (Media \pm DS: 42.39 \pm 4.49 Kg/m², con un range di minimo e massimo pari a 35.00 e 54.00 Kg/m², rispettivamente).

Il modello tiene in considerazione la mortalità e la progressione della patologia, sia in termini di complicanze che in termini di comorbidità, permettendo la stima della sopravvivenza complessiva (LY), della sopravvivenza aggiustata per la qualità della vita (QALY) e dei costi complessivi. I risultati sono stati espressi come Rapporto di Costo Efficacia Incrementale (ICER), per QALY e LY guadagnati e successivamente stratificati per la variabile “sesso”. La struttura del modello è illustrata in dettaglio Figura 1.

Figura 1: Struttura del modello



Legenda: IM: Infarto del Miocardio; TIA: Attacco Ischemico Transitorio; SG: *Sleeve Gastrectomy*; PAD: Arteriopatie Periferiche.

Con i modelli di Markov generalmente è possibile simulare la progressione di una patologia e le modifiche che intercorrono in conseguenza della risposta ai trattamenti adottati. Il modello osserva l'evoluzione della patologia in maniera continua e dinamica, utilizzando delle probabilità di transizione nei vari stati di salute, in funzione del tipo di trattamento. Il modello di Markov presentato in Figura 1 è basato su una serie di possibili stati di salute: ciascun soggetto all'interno del modello può essere sottoposto ad un intervento di SG con plastica anti reflusso o ricorrere alla gestione medica ottimale (*OMM*), senza intervento chirurgico. In funzione del suo BMI, dopo l'intervento chirurgico il soggetto può sviluppare o no diabete o

altre malattie di natura cardiovascolare correlate all'obesità (angina, infarto del miocardio, ictus, scompenso cardiaco, attacchi ischemici transitori, arteriopatie periferiche). Da tali condizioni, durante ogni ciclo della simulazione i pazienti possono rimanere nello stesso stato di salute, progredire, regredire o morire. La probabilità di morte in ogni ciclo è stata calcolata considerando la mortalità generale della popolazione italiana per sesso ed età, aggiustata per i Rischi Relativi (RR) specifici che prendono in considerazione l'aumento di mortalità legato alla malattia ed alle sue complicanze. La velocità con cui i pazienti passano da uno stato all'altro nell'ambito del modello viene determinata dalle probabilità di transizione assunte. Ciascuno degli stati all'interno del modello risulta associato ad un costo e ad un punteggio di utilità.

4. DATI CLINICI

Nella simulazione, la SG con plastica anti reflusso esercita il suo effetto sul BMI, diminuendo l'incidenza e la prevalenza del diabete, delle complicanze e della mortalità correlata all'obesità. Il rischio di complicanze correlate all'obesità considerate nel modello dipendono essenzialmente dall'età dei soggetti, dal sesso, dal fumo, dal BMI, dal livello della pressione arteriosa sistolica e dalla presenza di diabete.

Nel gruppo di soggetti in *OMM*, il rischio di sviluppare complicanze cardiovascolari nel lungo termine è stato ricavato dallo studio Framingham: un importante studio epidemiologico, condotto su migliaia di soggetti, negli Stati Uniti [1,2]. L'incidenza del diabete in funzione del BMI e la risoluzione sul lungo termine sono state ricavate dalla letteratura disponibile [3,4,5-16]. In funzione di ogni complicanza nel modello vengono simulati degli eventi, che impattano sia sulle utilità che sui costi. Il rischio di mortalità a breve termine (30 giorni) è stato estrapolato dal "Rapporto annuale della Società Italiana della Chirurgia Bariatrica e disturbi metabolici (SICOB)" [17]. Il rischio delle complicanze gravi sia nel breve (30 giorni) che nel lungo termine (2 anni) della chirurgia (colecistectomia, riparazione dell'ernia addominale, perdita ematica e ascesso, stenosi gastrica e ulcera gastrica) sono stati ricavati dal Registro Internazionale SOREG (*SOReg Scandinavian Obesity Surgery*) [6,11].

La mortalità generale della popolazione italiana per sesso ed età è stata ricavata dai dati ISTAT (disponibili per l'anno 2016). La mortalità specifica per ciascuna complicanza è stata estrapolata dalla letteratura nazionale ed internazionale, disponibile sull'argomento [18-29]. Le

caratteristiche cliniche della popolazione sono state riportate dall'analisi preliminare dello studio osservazionale descritto nella Parte 2, del seguente lavoro di tesi. L'efficacia dei trattamenti è stata poi simulata in termini di riduzione del BMI e delle complicanze. I dati utilizzati sono riportati in Tabella 1.

5. UTILITA'

I QALY sono stati calcolati pesando gli anni di vita per le utilità, calcolate in base ai valori di BMI ed alla presenza di diabete. All'occorrenza di complicanze è stato considerato l'impatto sulle utilità, attribuibile ad ognuna di esse. Le utilità o disutilità riguardanti gli specifici eventi sono state ricavate dalla letteratura disponibile o mediante il parere di esperti clinici [8, 30]

6. DATI ECONOMICI

Coerentemente con la prospettiva di analisi prescelta (SSN), sono stati identificati, misurati e quantificati i costi diretti sanitari relativi la gestione dei pazienti affetti da obesità patologica. I costi delle complicanze e degli interventi sono stati quantificati utilizzando fonti italiane e valorizzati secondo le tariffe vigenti (Tabella 1). Per l'intervento di SG con plastica anti reflusso è stata considerata la tariffa nazionale, corrispondente al DRG 288. Il costo totale delle complicanze per ciascuno degli interventi inclusi nel modello è stato calcolato moltiplicando i tassi d'incidenza delle stesse per i costi unitari dei singoli eventi.

7. ANALISI DI SCENARIO

Al fine di migliorare la flessibilità delle analisi, costruire ed investigare cosa avverrebbe se le caratteristiche dei pazienti fossero diverse da quelle assunte al *baseline* sono stati realizzati degli scenari aggiuntivi. In una prima analisi il valore base del BMI è stato modificato utilizzando dei valori minimi e massimi basati sul range di valori, identificati nello studio osservazionale (35.00-54.00 Kg/m²) e ricreando due coorti di soggetti in funzione del loro BMI. Una seconda analisi è stata eseguita ipotizzando la presenza di soggetti con diabete, al *baseline*, per rispecchiare il più possibile ciò che potrebbe accadere nella reale pratica clinica.

8. ANALISI DI SENSIBILITA'

Le analisi di sensibilità sono state condotte per valutare la robustezza dei risultati prodotti dal modello e l'impatto dell'incertezza dei dati utilizzati. In linea con la pratica corrente in questo tipo di valutazioni, le analisi di sensibilità sono state sviluppate come analisi deterministica ad una via e come analisi probabilistica.

L'analisi di sensibilità deterministica ad una via (*One-Way Sensitivity Analysis – OWSA*) è stata eseguita facendo variare separatamente ciascun parametro del modello. Ogni parametro è stato portato all'estremo inferiore e all'estremo superiore di un intervallo di incertezza ed è stato registrato il risultato della variazione sull'ICER. L'intervallo di incertezza è stato definito come l'intervallo di confidenza (IC 95%), quando disponibile, o come il $\pm 10\%$ del valore di base. I risultati dell'analisi di sensibilità ad una via sono stati rappresentati graficamente con un diagramma di tipo Tornado.

L'analisi di sensibilità probabilistica (*Probabilistic Sensitivity Analysis – PSA*) permette di analizzare simultaneamente l'impatto delle varie fonti d'incertezza. L'analisi è stata eseguita assegnando ad ogni parametro del modello una distribuzione statistica di probabilità, centrata sul valore base. Le distribuzioni usate sono state: Log-normale per le variabili cliniche; Beta per tutte le probabilità e utilità; Gamma per tutti i costi. I risultati della PSA sono stati analizzati in forma grafica sul piano di Costo-Efficacia.

Tabella 1: Input del modello

Parametro	Valore	Range	Distribuzione	Fonte
<i>Caratteristiche della popolazione</i>				
Età (media), anni	42.9	23-61	normale (DS= 8.3)	Studio Osservazionale
Sesso (maschi), %	26.3%	N/A	beta	Studio Osservazionale
BMI (media), Kg/m ²	42.4	35-54	normale (DS= 4.5)	Studio Osservazionale
Diabete, %	8.8%	N/A	beta	Studio Osservazionale
SBP, mmHg	140.1	125-200	beta	[5]
Fumatori, %	24.6%	N/A	beta	Studio Osservazionale
<i>Riduzione di BMI (espresso come valore assoluto)</i>				
SG, 1° anno, maschi	9.7	5.9–25.5	normale (DS= 1.7)	[6]
SG, 2° anno, maschi	9.4	5.7–24.7	normale (DS= 1.6)	
SG, 1° anno, femmine	12.5	7.5–32.8	normale (DS= 2.2)	
SG, 2° anno, femmine	14.7	8.9–38.0	normale (DS= 2.6)	
<i>Costi, €</i>				
SG con plastica	5,681 €	4,544–6,817 €	N/A	G.U. 2013 DRG 288
Ernia addominale	1,807 €	1,446–2,168 €	-	G.U. 2013 DRG 159-160
Colecistectomia	2,834 €	2,071–3,106 €	-	G.U. 2013 DRG 494
Perdite e ascesso	6,566 €	5,252–7,879 €	-	G.U. 2013 DRG 155
Ostruzione	6,567 €	5,252–7,879 €	-	G.U. 2013 DRG 156
Stenosi	7,566 €	5,252–7,879 €	-	G.U. 2013 DRG 155
Ulcera gastrica	29 €	23–34 €	-	Omeprazolo per 8 sett. (AIFA)

Diabete, costo annuale	3,325 €	2,660–3,990 €	gamma ($\alpha = 100$; $\lambda = 33.25$)	[31]
Ictus, evento acuto	4,502 €	3,601–5,402 €	gamma ($\alpha = 100$; $\lambda = 45.02$)	[32]
Ictus, costo 1° anno	9,975 €	7,980–11,970 €	gamma ($\alpha = 100$; $\lambda = 99.75$)	
Ictus, costo 2° anno	7,422 €	5,938–8,907 €	gamma ($\alpha = 100$; $\lambda = 74.22$)	[33]
TIA, evento acuto	7,789 €	6,231–9,347 €	gamma ($\alpha = 100$; $\lambda = 77.89$)	
IM, evento acuto	6,503 €	5,203–7,804 €	gamma ($\alpha = 100$; $\lambda = 65.03$)	[34]
IM, costo 1° anno	6,110 €	4,888–7,332 €	gamma ($\alpha = 100$; $\lambda = 61.10$)	
Scopenso cardiaco, costo annuale	11,647 €	9,318–13,977 €	gamma ($\alpha = 100$; $\lambda = 116.47$)	[35]
PAD, costo annuale	3,945 €	3,156–4,734 €	gamma ($\alpha = 100$; $\lambda = 39.45$)	[32]
Angina, costo annuale	6,503 €	5,203–7,804 €	gamma ($\alpha = 100$; $\lambda = 65.03$)	[34]

Nota: SBP: Pressione sistolica; DS: Deviazione Standard; SG: Sleeve Gastrectomy; TIA: Attacco Ischemico Transitorio; IM: Infarto del Miocardio; PAD: Arteriopatia Periferica.

9. RISULTATI DELL'ANALISI DI COSTO EFFICACIA AL BASECASE

L'intervento di SG con plastica anti reflusso è risultato più efficace della OMM, nei pazienti obesi, sia in termini di sopravvivenza (19.7/ 22.7 LY per la SG con plastica anti reflusso e 19.0/ 22.1 LY per la OMM, nei soggetti di sesso maschile e femminile, rispettivamente), che di sopravvivenza pesata per la qualità della vita (12.8/ 13.9 QALY per la SG con plastica anti reflusso e 9.4/ 10.1 QALY per la OMM, nei soggetti di sesso maschile e femminile,

rispettivamente) (Tabella 2). Il costo diretto sanitario di gestione di un paziente maschio, trattato con SG con plastica anti reflusso è risultato inferiore rispetto a quello di un paziente trattato con OMM (€ 40,579 vs € 43,638) (Tabella 2). Il costo diretto sanitario di gestione di un paziente femmina, trattato senza intervento chirurgico (OMM) è risultato superiore rispetto a quello di un paziente trattato con SG e plastica anti reflusso (41,583 € vs 31,173 €).

Nonostante la chirurgia abbia un costo per l'intervento più alto della OMM; il costo di gestione complessivo di un paziente trattato con SG con plastica anti reflusso è più basso di quello della OMM, a fronte di una riduzione dei costi associabili alle complicanze.

Su un orizzonte temporale *lifetime*, rispetto alla terapia non chirurgica, la SG con plastica anti reflusso è dominante, perché più efficace e meno costosa.

Tabella 2: Risultati al basecase (*lifetime*)

<i>Maschi</i>	Costi, €	Δ Costi	LYG	Δ LYG	QALY	Δ QALY	ICER, €/QALY
OMM	43,638		19.0		8.7		
SG + plastica	40,579	-3,058	19.7	0.614	10.8	2.1	-1,453
<i>Femmine</i>	Costi, €	Δ Costi	LYG	Δ LYG	QALY	Δ QALY	ICER, €/QALY
OMM	41,583		22.1		10.1		
SG + plastica	31,173	-10,411	22.7	0.633	13.9	3.8	-2,734

Nota: OMM: Terapia medica ottimale; SG: Sleeve Gastrectomy; LYG: Life Year Gained QALY: Quality Adjusted Life Year; ICER: Incremental Cost-Effectiveness Ratio.

10. RISULTATI DELL'ANALISI DI COSTO EFFICACIA, SU UN ORIZZONTE TEMPORALE DI 10 ANNI

Nell'analisi economica condotta su un orizzonte temporale di 10 anni, l'intervento di SG con plastica anti reflusso, rispetto ad un approccio non chirurgico (OMM) si è dimostrata sempre l'opzione più efficace, con un guadagno medio di 1.2 e 0.8 QALY nelle femmine e nei maschi rispettivamente. Tuttavia la SG con plastica anti reflusso non è risultata la strategia più economica, in quanto ha comportato un aumento di 3,866 €, nei soggetti di sesso femminile e

4,047 €, nei soggetti di sesso maschile. L'ICER della SG con plastica anti reflusso vs la OMM è risultato pari a 5,069 € e 3,105 € per QALY guadagnato, nei soggetti di sesso maschile e femminile rispettivamente (Tabella 3). In entrambi i casi l'ICER è al di sotto della soglia di accettabilità normalmente prevista in Italia (30,000-50,000 €/QALY guadagnato).

Tabella 3: Risultati (10 anni)

<i>Maschi</i>	Costi, €	Δ Costi	LYG	Δ LYG	QALY	Δ QALY	ICER, €/QALY
OMM	7,419		8.54		4.03		
SG + plastica	11,467	4,047	8.56	0.020	4.83	0.80	5,069
<i>Femmine</i>	Costi, €	Δ Costi	LYG	Δ LYG	QALY	Δ QALY	ICER, €/QALY
OMM	5,195		8.70		4.12		
SG + plastica	9,061	3,866	8.69	-0.010	5.36	1.24	3,105

Nota: OMM: Terapia medica ottimale; SG: Sleeve Gastrectomy; LYG: Life Year Gained QALY: Quality Adjusted Life Year; ICER: Incremental Cost-Effectiveness Ratio.

11. RISULTATI DELL'ANALISI DI SCENARIO

L'analisi mostra che su un orizzonte temporale *lifetime*, l'intervento di SG con plastica anti reflusso è *cost-saving* (o dominante) in tutti i soggetti considerati (pazienti obesi con BMI di 35 Kg/m² o di 54 kg/m² di sesso maschile e femminile). Il profilo di Costo-Efficacia della chirurgia diventa più favorevole all'aumentare del BMI, rispetto a quello della coorte al basale. I benefici per la salute (QALY e LY) sono leggermente inferiori negli uomini che nelle donne (Tabella 4 e 6).

Nell'analisi replicata sugli stessi soggetti su un orizzonte temporale di 10 anni (Tabella 5), la chirurgia bariatrica è risultata più efficace della OMM in termini di sopravvivenza pesata per la qualità della vita (QALY), con un costo diretto sanitario di gestione del paziente sottoposto a SG con plastica anti reflusso leggermente superiore di quello della OMM (Tabella 5 e 7). L'ICER della chirurgia è risultato pari a 7,340 € e 4,785 € nei soggetti con BMI di 35 Kg/m², di sesso maschile e femminile, rispettivamente (Tabella 5) e 2,677 € e 1,241 € per QALY

guadagnato, nei soggetti con BMI di 54 Kg/m², di sesso maschile e femminile (Tabella 7). Anche in queste analisi l'ICER è risultato in tutti i casi al di sotto della soglia di accettabilità considerata (30,000-50,000 €/ QALY guadagnato).

Tabella 4: Risultati Scenario 1 (soggetti con BMI= 35 Kg/m², lifetime)

<i>Maschi</i>	Costi, €	Δ Costi	LYG	Δ LYG	QALY	Δ QALY	ICER, €/QALY
OMM	36,486		19.5		10.8		
SG + plastica	35,132	-1,354	20.1	0.557	12.7	1.8	-734
<i>Femmine</i>	Costi, €	Δ Costi	LYG	Δ LYG	QALY	Δ QALY	ICER, €/QALY
OMM	32,675		22.4		12.5		
SG + plastica	26,895	-5,781	22.9	0.523	15.7	3.2	-1,809

Nota: OMM: Terapia medica ottimale; SG: Sleeve Gastrectomy; LYG: Life Year Gained QALY: Quality Adjusted Life Year; ICER: Incremental Cost-Effectiveness Ratio

Tabella 5: Risultati Scenario 2 (soggetti con BMI= 35 Kg/m², 10 anni)

<i>Maschi</i>	Costi, €	Δ Costi	LYG	Δ LYG	QALY	Δ QALY	ICER, €/QALY
OMM	5,603		8.57		4.88		
SG + plastica	10,415	4,812	8.58	0.012	5.54	0.66	7,340
<i>Femmine</i>	Costi, €	Δ Costi	LYG	Δ LYG	QALY	Δ QALY	ICER, €/QALY
OMM	3,665		8.70		4.97		
SG + plastica	8,538	4,873	8.69	-0.011	5.99	1.02	4,785

Nota: OMM: Terapia medica ottimale; SG: Sleeve Gastrectomy; LYG: Life Year Gained QALY: Quality Adjusted Life Year; ICER: Incremental Cost-Effectiveness Ratio

Tabella 6: Risultati Scenario 3 (soggetti con BMI= 54 Kg/m², lifetime)

<i>Maschi</i>	Costi, €	Δ Costi	LYG	Δ LYG	QALY	Δ QALY	ICER, €/QALY
OMM	54,350		18.4		5.5		
SG + plastica	49,724	-4,626	19.1	0.633	7.9	2.4	-1,947
<i>Femmine</i>	Costi, €	Δ Costi	LYG	Δ LYG	QALY	Δ QALY	ICER, €/QALY
OMM	55,644		21.7		6.5		
SG + plastica	40,541	-15,103	22.4	0.705	11.0	4.5	-3.358

Nota: OMM: Terapia medica ottimale; SG: Sleeve Gastrectomy; LYG: Life Year Gained QALY: Quality Adjusted Life Year; ICER: Incremental Cost-Effectiveness Ratio

Tabella 7: Risultati Scenario 4 (soggetti con BMI= 54 Kg/m², 10 anni)

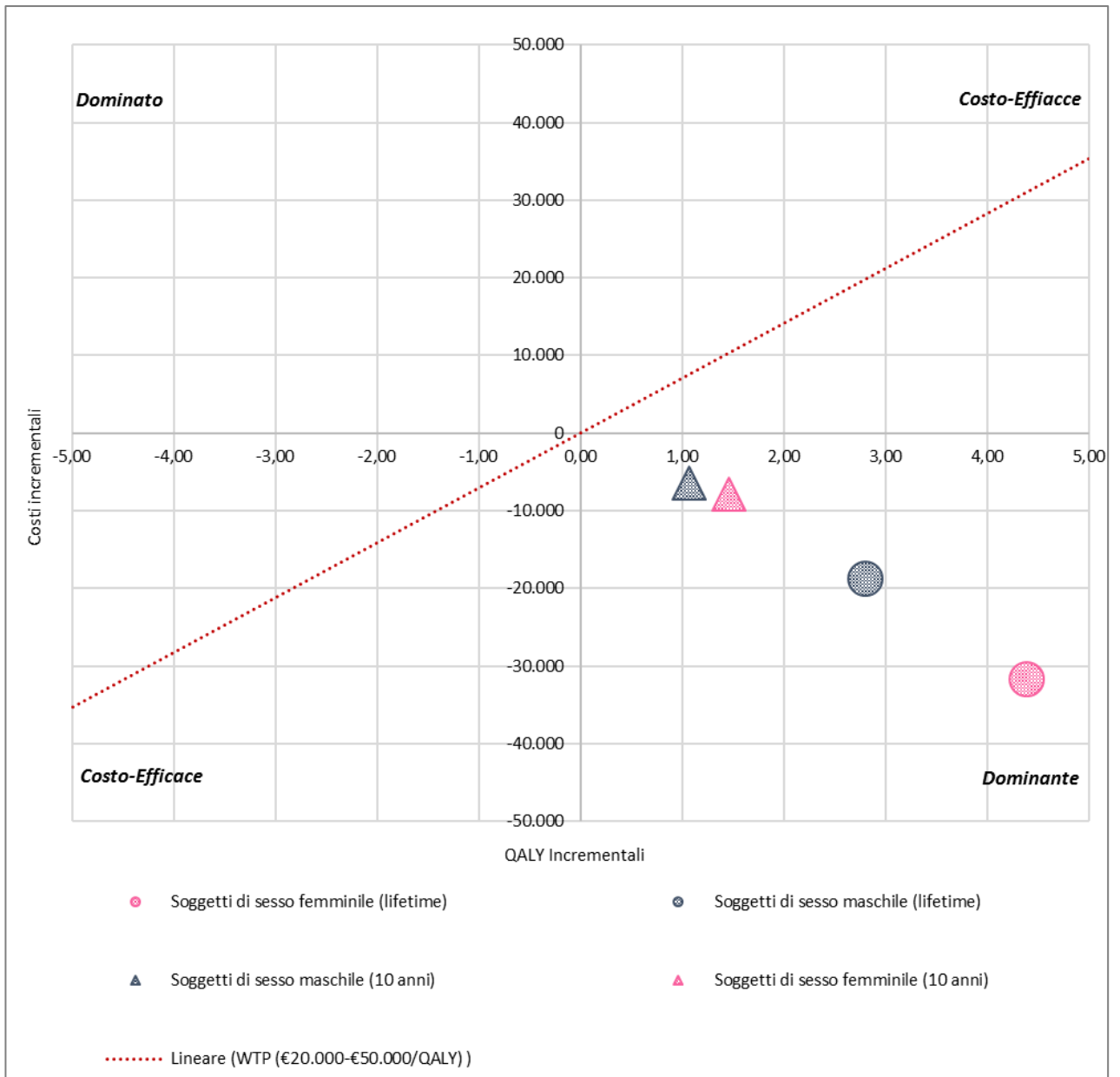
<i>Maschi</i>	Costi, €	Δ Costi	LYG	Δ LYG	QALY	Δ QALY	ICER, €/QALY
OMM	10,883		8.49		2.71		
SG + plastica	13,579	2,695	8.53	0.034	3.71	1.01	2,677
<i>Femmine</i>	Costi, €	Δ Costi	LYG	Δ LYG	QALY	Δ QALY	ICER, €/QALY
OMM	8,384		8.69		2.79		
SG + plastica	10,351	1,967	8.68	-0.007	4.37	1.58	1,241

Nota: OMM: Terapia medica ottimale; SG: Sleeve Gastrectomy; LYG: Life Year Gained QALY: Quality Adjusted Life Year; ICER: Incremental Cost-Effectiveness Ratio

Nelle coorti diabetiche, la chirurgia è risultata più efficace ed economicamente conveniente in tutti i soggetti e su tutti gli orizzonti temporali considerati, rispetto alla terapia non chirurgica. Il massimo beneficio clinico ottenibile in termini di sopravvivenza pesata per la qualità della vita (QALY) si ottiene nei soggetti di sesso femminile e su un orizzonte temporale *lifetime*, con un guadagno di 4.4 QALY che si accompagna ad un risparmio economico di - 31,835 €. Nella corte di soggetti maschi si ottiene il massimo beneficio clinico in termini di sopravvivenza (LY): la chirurgia bariatrica comporta un guadagno incrementale di 1.3 LY ed

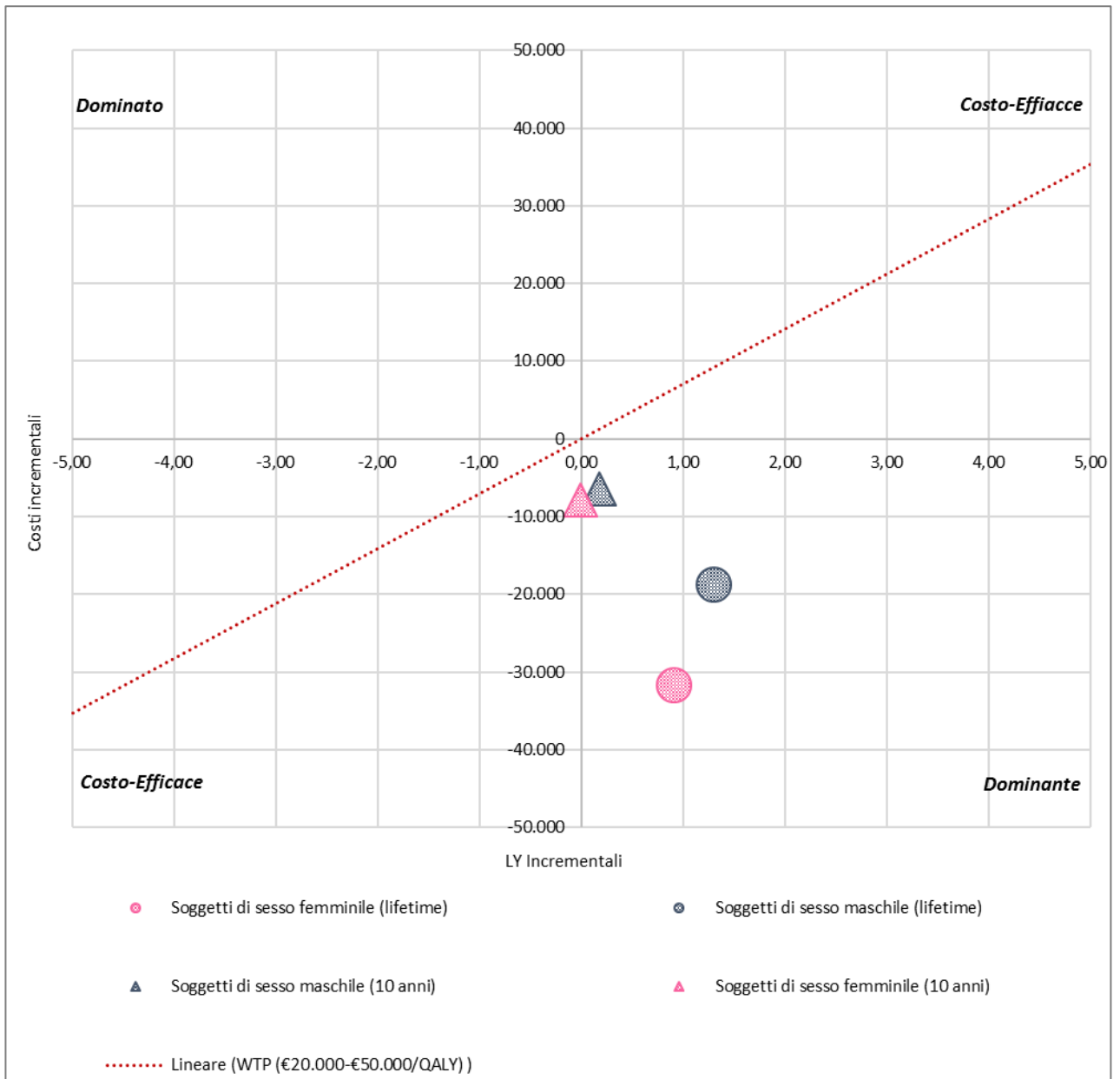
una riduzione della spesa per paziente di -18,746 €. I risultati riferibili alle corti diabetiche, sono stati suddivisi in base all'outcome (QALY o LY) e sono riportati nelle Figure 2 e 3, sul piano di Costo-Efficacia.

Figura 2: Risultati Scenario 5 (Soggetti con diabete, ICER: €/QALY)



Legenda: QALY: Quality Adjusted Life Year; WTP: Willingness ToPay (WTP)

Figura 3: Risultati Scenario 6 (soggetti con diabete, ICER: €/LY)



Legenda: LY: Life Year; WTP: Willingness ToPay (WTP)

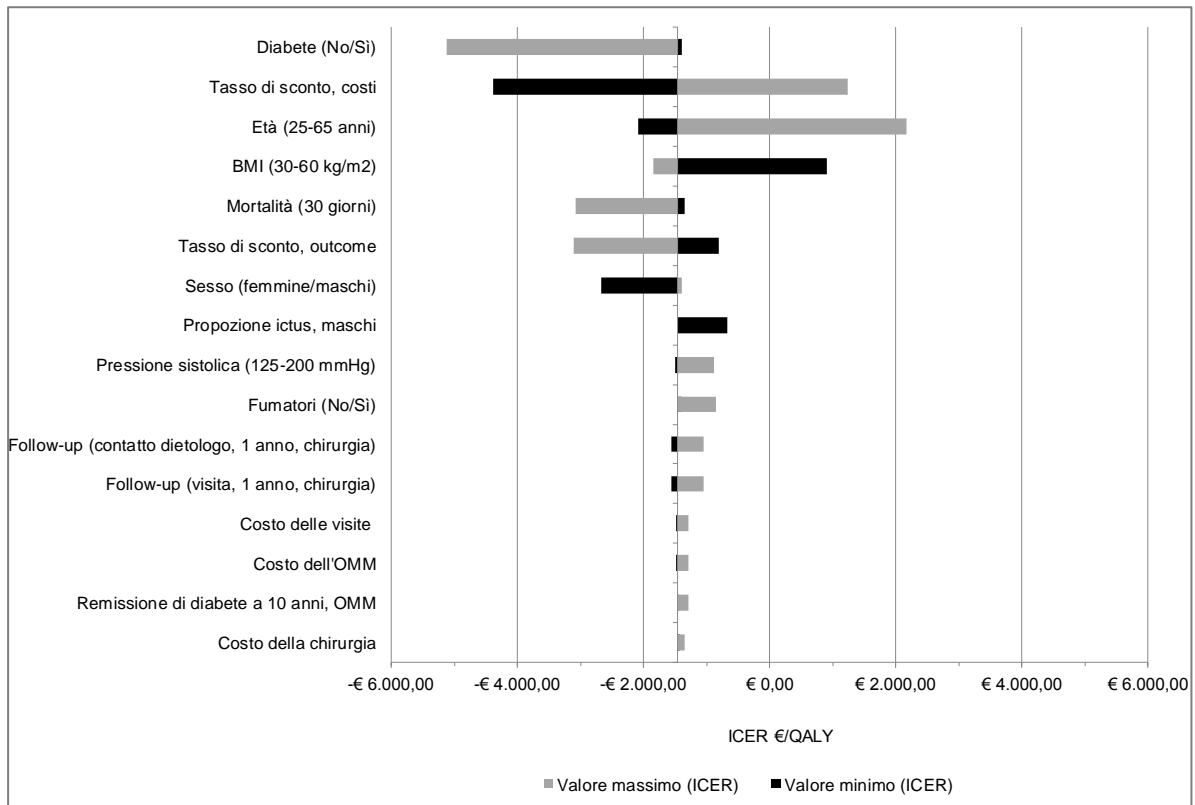
12. ANALISI DI SENSIBILITÀ

Sebbene nell'analisi di analisi di sensibilità deterministica ad una via i valori di ICER possono in caso di dominanza di un trattamento rispetto ad un altro diventare negativi, si è scelto di rappresentare i risultati di sensibilità sull'ICER, ottenuto nell'analisi al *basecase*, sui soggetti

di sesso maschile. In linea generale, se l'ICER è positivo, il trattamento in studio è costo-efficace rispetto al comparatore, se l'ICER è negativo il trattamento è dominante rispetto al comparatore. Tanto più l'ICER è basso, tanto maggiore è la convenienza farmaceutica del trattamento.

Per evidenziare i parametri che determinano un maggiore impatto sull'ICER, i risultati dell'analisi sono stati riportati in forma di diagramma Tornado (Figura 4). I parametri che influenzano maggiormente il risultato di Costo-Efficacia sono: la presenza di soggetti al baseline con diabete (la SG con plastica anti reflusso ha un profilo di costo-efficacia più favorevole, in presenza di diabete), l'età (la SG con plastica anti reflusso ha un profilo di costi ed efficacia più favorevole nei soggetti più giovani), il tasso di sconto per i costi (l'approccio chirurgico ha un profilo farmaceutico più favorevole in presenza di un tasso di sconto più basso) ed il BMI (la SG con plastica diventa farmaceuticamente più conveniente all'aumentare del BMI). I risultati sono comunque sempre a favore della SG con plastica anti reflusso, rispetto alla terapia medica (OMM). In nessun caso l'ICER supera i 30.000 €/QALY (Figura 4).

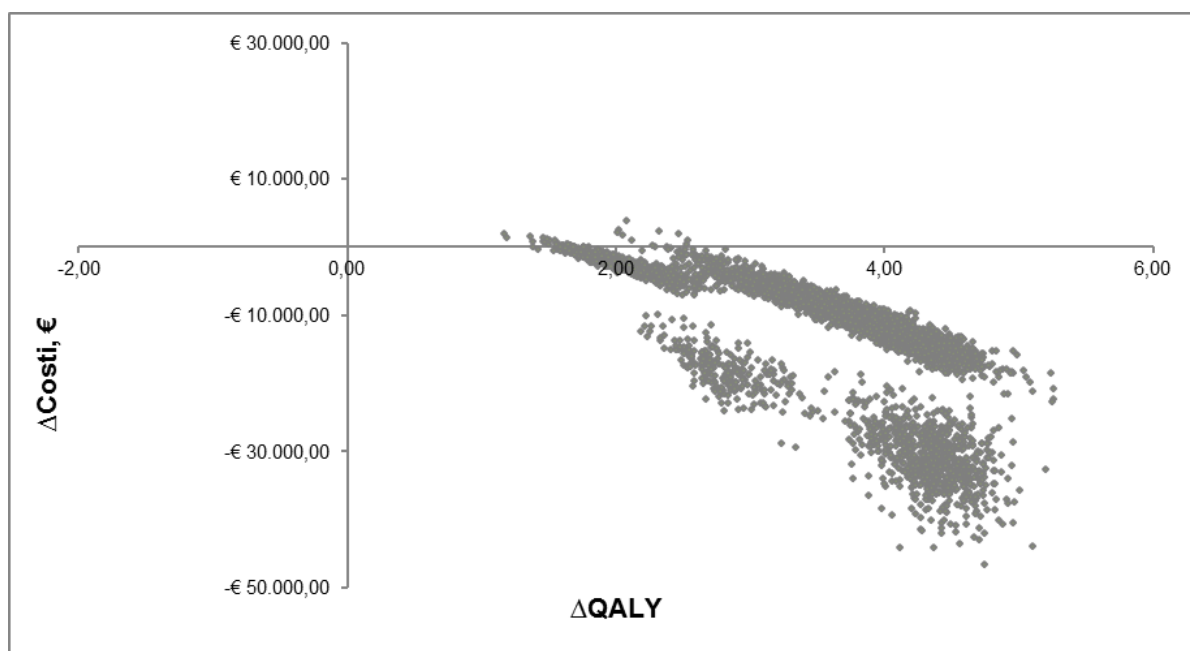
Figura 4: Diagramma Tornado dell'analisi di sensibilità ad una via



Legenda: OMM: Optimal Medical Management ICER: Incremental Cost-Effectiveness Ratio; QALY: Quality Adjusted Life Year

Nell'analisi di sensibilità probabilistica, il grafico delle 5.000 iterazioni mostra che le nuvole di punti sono sufficientemente compatte intorno al valore centrale, dimostrando una buona stabilità dei dati del modello (Figura 5). La SG con plastica anti reflusso ha il 100% di probabilità di essere Costo-Efficace, quando la soglia di accettabilità è di 30.000 €/ QALY guadagnato.

Figura 4: Curva d'accettabilità di costo-efficacia: orizzonte temporale della simulazione lifetime



Legenda: QALY Quality Adjusted Life Year

13. CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

I processi decisionali in sanità sono oggi più che mai chiamati a seguire logiche *evidence-based* che possano consentire di esaminare, in maniera trasparente e rigorosa, i diversi aspetti legati all'uso delle tecnologie e alle scelte sanitarie. Uno degli elementi di valutazione su cui orientare tali scelte è rappresentato dall'efficienza, aspetto che è oggetto di studio delle valutazioni economiche e, quindi dell'*Health Technology Assessment (HTA)*.

Nel contesto sanitario, le CEA è la forma di analisi farmaco-economica più ampia, dal momento che permette di verificare se gli effetti positivi di un programma ne giustificano i costi. Si tratta di analisi comparative, dal momento che non è possibile stabilire il valore economico di un dato intervento a meno che i costi e gli effetti ad esso attribuibili non vengano confrontati con almeno un'altra opzione terapeutica. Le analisi farmaco-economiche in ambito sanitario non sono prive di complessità di natura tecnica, dal momento che esse devono poter incorporare tutte le evidenze scientifiche sull'argomento in esame, confrontare le nuove tecnologie con le alternative esistenti e riflettere l'incertezza dell'evidenze.

Nonostante negli'ultimi anni la ricerca farmacologica abbia individuato nuove molecole per il trattamento dell'obesità, il successo terapeutico con esse ottenibile spesso non è garantito. Anche in caso di esito favorevole, la perdita di peso generalmente non supera il 10% dell'eccesso ponderale e non è stabile nel tempo [36]. La chirurgia bariatrica offre un'opzione di trattamento efficace contro l'obesità, quando gli approcci conservativi falliscono. Le tecniche chirurgiche attualmente in uso sono differenti e recentemente si sono diffuse metodiche molto sofisticate. Questo cambiamento ha in parte enfatizzato la necessità di avere delle analisi che potessero aiutare a capire, quale di queste tecniche fosse non solo efficace clinicamente, ma anche efficiente economicamente. Con questo tipo di analisi, i clinici ed i decisori sanitari possono selezionare in maniera più consapevole la migliore opzione di trattamento, tra quelle disponibili.

L'obiettivo di questo studio è stato condurre una valutazione farmacoeconomica sulla SG con plastica anti reflusso, nel trattamento dell'obesità patologica in Italia. A tale scopo è stata condotta un'ACE, mediante un modello di Markov, su un orizzonte temporale *lifetime*. L'analisi è stata condotta dalla prospettiva del SSN italiano ed in un ulteriore scenario, è stato esplorato un orizzonte temporale di 10 anni. La SG con plastica anti reflusso è stata confrontata con la terapia medica. Per le due opzioni a confronto, il modello ha stimato i costi medi per paziente, gli anni di vita, gli anni di vita aggiustati per la loro qualità ed il rischio assoluto di sviluppare eventi cardiovascolari, arteriopatie periferiche e diabete. I risultati sono stati espressi come ICER ed è stata adottata una soglia di accettabilità pari a € 30,000 per QALY [40]. Per valutare l'incertezza dei parametri utilizzati e la robustezza dei risultati, sono state condotte analisi di sensibilità deterministiche e probabilistiche. I risultati ottenuti nell'analisi al *basecase*, hanno mostrato che la SG con plastica anti reflusso è più efficace rispetto alla terapia medica, sia in termini di LY, che di QALY. La SG con plastica anti reflusso è risultata dominante (più efficace e meno costosa), rispetto alla terapia non chirurgica, su un orizzonte temporale *lifetime*, grazie all'impatto sugli eventi cardiovascolari, diabete e mortalità, associabili in parte alla riduzione del BMI.

Anche considerando un orizzonte temporale più corto, pari a 10 anni, la chirurgia è risultata l'opzione preferibile ad un approccio non chirurgico. Sia l'analisi di sensibilità deterministica ad una via che l'analisi di sensibilità probabilistica hanno confermato l'affidabilità del trend di costo-efficacia osservato al *basecase*. I risultati stimano che la SG con plastica anti reflusso, nel trattamento dell'obesità patologica, in Italia costituisce un'alternativa valida alla terapia

medica, efficace dal punto di vista clinico ed efficiente dal punto di vista economico.

Ad esclusione di un'altra analisi italiana, diversi studi eseguiti principalmente in Svezia e negli Stati Uniti hanno valutato i costi e l'efficacia della chirurgia bariatrica, tuttavia nessuno di essi ha preso in considerazione la tecnica SG con plastica anti reflusso [37-39]. Nonostante siano state condotte e pubblicate altre analisi per valutare la performance farmacoeconomica della chirurgia bariatrica, per il trattamento dell'obesità, a nostra conoscenza questa è una delle prime valutazioni che hanno confrontato la SG con plastica anti reflusso, con la terapia medica e comunque la prima in Italia. Dal momento che i risultati delle analisi possono variare a seconda del contesto, del tipo di tecnica chirurgica e delle caratteristiche dei soggetti, quelli ottenuti non sarebbero comunque trasferibili ad altri Paesi.

Anche questa valutazione, come la maggior parte è affetta da alcune limitazioni, derivanti dall'aver adottato assunzioni, che, in quanto tali, potrebbero essere affette da incertezza. Nel modello, le probabilità delle complicanze cardiovascolari sono state ricavate dallo studio Framingham che, non essendo specifico per la popolazione italiana potrebbe aver portato ad una sovrastima del reale rischio di eventi cardiovascolari in Italia [40].

Benchè rappresenti un approccio conservativo, aver utilizzato le tariffe DRG come *proxy* dei costi degli eventi acuti ha verosimilmente sovrastimato il costo reale degli eventi.

Un altro limite dell'analisi riguarda le utilità che come nella maggior parte delle analisi di questo tipo sono state in parte estrapolate dalla letteratura esistente e non sono necessariamente specifiche per l'Italia ed in parte ricavate dal parere di esperti. Per ovviare a queste mancanze, a completamento degli studi descritti in precedenza (Parte 1 e 2) l'analisi farmacoeconomica potrà essere aggiornata con dati specifici del contesto italiano.

A conclusione del lavoro si può comunque affermare che l'analisi eseguita ha dimostrato, trasferendo evidenze dal piano scientifico a quello decisionale che, la SG con plastica anti reflusso è una tecnica Costo-Efficace, in grado di determinare risparmi economici, a fronte di guadagni di salute. I risultati dell'ACE indicano che la chirurgia bariatrica può essere un'alternativa conveniente ai metodi convenzionali per la gestione dell'obesità e che la SG con plastica anti reflusso dovrebbe essere considerata prioritaria in Italia, per il trattamento dei soggetti con obesità patologica.

14. BIBLIOGRAFIA

[1] D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al: General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117: 743–753.

[2] Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, Kannel WB: Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 1991;121: 293–298.

[3] Picot J, Jones J, Colquitt JL, Gospodarevskaya E, Loveman E, Baxter L, et al: The clinical effectiveness and costeffectiveness of bariatric (weight loss) surgery for obesity: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2009;13: 1–190, 215–357, iii–iv.

[4] Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE: Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995;122: 481–486.

[5] Sjostrom L: Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004;351: 2683–2693.

[6] Scandinavian Obesity Surgery Registry (SOReg): Annual Report SOReg 2011 (in Swedish). www.ucr.uu.se/soreg/component/docman/arsrapport-soreg-2011/download?Itemid.

[7] Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, Sjöström CD, Karason K, Wedel H, et al: Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA* 2012;307: 56–65.

[8] Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, Connett JE, Inabnet WB, Billington CJ, Thomas AJ, Leslie DB, Chong K, Jeffery RW, Ahmed L, Vella A, Chuang LM, Bessler M, Sarr MG, Swain JM, Laqua P, Jensen MD, Bantle JP: Roux-en-Y gastric bypass vs intensive medical management for the control of type 2 diabetes hypertension and hyperlipidemia:

The Diabetes Surgery Study Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2013;309: 2240–2249.

[9] Schauer P, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, Thomas S, Abood B, Nissen SE, Bhatt DL: Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;366: 1567–1576.

- [10] Nguyen NT, Slone Ja, Nguyen X-MT, Hartman JS, Hoyt DB: A prospective randomized trial of laparoscopic gastric bypass versus laparoscopic adjustable gastric banding for the treatment of morbid obesity: outcomes, quality of life, and costs. *Ann Surg* 2009;250: 631–641.
- [11] Angrisani L, Lorenzo M, Borrelli V: Laparoscopic adjustable gastric banding versus Roux-en-Y gastric bypass: 5-year results of a prospective randomized trial. *Surg Obes Relat Dis* 2007;3: 127–132; discussion 32–33.
- [12] Bessler M, Daud A, Kim T, DiGiorgi M: Prospective randomized trial of banded versus nonbanded gastric bypass for the super obese: early results. *Surg Obes Relat Dis* 2007;3: 480–484; discussion 4–5.
- [13] Karamanakos SN, Vagenas K, Kalfarentzos F, Alexandrides TK: Weight loss, appetite suppression, and changes in fasting and postprandial ghrelin and peptide-YY levels after Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a prospective, double blind study. *AnnSurg* 2008;247: 401–407.
- [14] Dixon JB, Brien PEO, Playfair J, Chapman L, Schachter LM, Skinner S, et al: Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes. *JAMA* 2008; 299:316–323.
- [15] van Dielen FMH, Soeters PB, de Brauw LM, Greve JWM: Laparoscopic adjustable gastric banding versus open vertical banded gastroplasty: a prospective randomized trial. *Obes Surg* 2005;15:1292–1298.
- [16] Mathus-Vliegen EMH, de Wit LT: Health-related quality of life after gastric banding. *Br J Surg* 2007;94: 457–465.
- [17] Patient Registry Annual Report: Italian Society for Bariatric Surgery and Metabolic Disorders (SICOB), 2012.
- [18] Wolf PA, D’Agostino RB, O’Neal MA, Sytkowski P, Kase CS, Belanger AJ, et al: Secular trends in stroke incidence and mortality. The Framingham Study. *Stroke* 1992;23: 1551–1555.

- [19] Dennis MS, Burn JP, Sandercock PA, Bamford JM, Wade DT, Warlow CP: Long-term survival after first-ever stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke* 1993;24: 796–800.
- [20] Witt BJ, Ballman KV, Brown RD Jr., Meverden RA, Jacobsen SJ, Roger VL: The incidence of stroke after myocardial infarction: a meta-analysis. *Am J Med* 2006; 119:354 e1–9.
- [21] Witt BJ, Gami AS, Ballman KV, Brown RD Jr, Meverden RA, Jacobsen SJ, et al: The incidence of ischemic stroke in chronic heart failure: a meta-analysis. *J Card Fail* 2007;13: 489–496.
- [22] Ovbiagele B, Diener HC, Yusuf S, Martin RH, Cotton D, Vinisko R, et al: Level of systolic blood pressure within the normal range and risk of recurrent stroke. *JAMA* 2011;306:2137–2144.
- [23] Rosengren A, Wilhelmsen L, Hagman M, Wedel H: Natural history of myocardial infarction and angina pectoris in a general population sample of middle-aged men: a 16-year follow-up of the Primary Prevention Study, Goteborg, Sweden. *J Intern Med* 1998;244: 495–505.
- [24] Zanchetti A, Hansson L, Dahlof B, Elmfeldt D, Kjeldsen S, Kolloch R, et al: Effects of individual risk factors on the incidence of cardiovascular events in the treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment Study. HOT Study Group. *J Hypertens* 2001;19: 1149–1159.
- [25] Krumholz HM, Wang Y, Chen J, Drye EE, Spertus JA, Ross JS, et al: Reduction in acute myocardial infarction mortality in the United States: risk-standardized mortality rates from 1995–2006. *JAMA* 2009;302: 767–773.
- [26] Arnold JM, Yusuf S, Young J, Mathew J, Johnstone D, Avezum A, et al: Prevention of heart failure in patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) study. *Circulation* 2003;107: 1284–1290.

- [27] Velagaleti RS, Pencina MJ, Murabito JM, Wang TJ, Parikh NI, D'Agostino RB, et al: Long-term trends in the incidence of heart failure after myocardial infarction. *Circulation* 2008;118: 2057–2062.
- [28] Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, et al: Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364: 849–857.
- [29] Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, et al: Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992;326: 381–386.
- [30] Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V: Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. *Med Decis Making* 2011;31: 800–804.
- [31] Scalone L, Cesana G, Furneri G, Ciampichini R, Beck-Peccoz P, Chiodini V, et al: Burden of diabetes mellitus estimated with a longitudinal population-based study using administrative databases. *PLoS One* 2014;9:e113741.
- [32] Ciampichini R, De Giglio R, Ferraresi R, Marone EM, Chiodini V, Mantovani LG, et al: Epidemiology and costs of peripheral arteriopathy in diabetic patients: a population-based study. *Value Health* 2015;18:A619–620.
- [33] Ciampichini R, Cozzolino P, Cortesi PA, Fornari C, Madotto F, Chiodini V, et al. Economic Burden of stroke: analysis from an administrative database. *Value Health* 2014;17:A130.
- [34] Mantovani LG, Fornari C, Madotto F, Riva MA, Merlino L, Ferrario MM, et al: Burden of acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2011; 150: 111–112.
- [35] Corrao G, Ghirardi A, Ibrahim B, Merlino L, Maggioni AP: Burden of new hospitalization for heart failure: a population-based investigation from Italy. *Eur J Heart Fail* 2014;16:729–736.

- [36] Frachetti KJ, Goldfine AB. Bariatric surgery for diabetes management. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2009;16(2):119-24.
- [37] Neovius M, Narbro K, Keating C, Peltonen M, Sjöholm K, Agren G, et al: Health care use during 20 years following bariatric surgery. *JAMA* 2012;308: 1132–1141.
- [38] Weiner JP, Goodwin SM, Chang HY, Bolen SD, Richards TM, Johns RA, et al: Impact of bariatric surgery on health care costs of obese persons: a 6-year follow-up of surgical and comparison cohorts using health plan data. *JAMA Surg* 2013;148: 555–562
- [39]. Lucchese M, Borisenko O, Mantovani LG, Cortesi PA, Cesana G, Adam D, Burdukova E, Lukyanov V, Di Lorenzo N. Cost-Utility Analysis of Bariatric Surgery in Italy: Results of Decision-Analytic Modelling. *Obes Facts.* 2017;10(3):261-272.
- [40] Menotti A, Puddu PE, Lanti M: Comparison of the Framingham risk function-based coronary chart with risk function from an Italian population study. *Eur Heart J* 2000;21: 365–370.