

LA PREPARAZIONE INTESTINALE: ESISTE UN GOLD STANDARD?

Gianluca Rotondano

U.O.C. di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, OO RR Area Vesuviana,
P.O. Maresca, Torre del Greco - ASLNA3sud di Napoli

► Un'adeguata preparazione intestinale è un pre-requisito indispensabile per una colonscopia di qualità. Una preparazione insufficiente comporta una serie di problemi gestionali e di rischi clinici con aumento dei costi. Le evidenze scientifiche hanno chiarito che la maggior parte dei prodotti in commercio si equivale in termini di efficacia clinica, ma le preparazioni a base di PEG sono quelle dotate di maggior profilo di sicurezza. L'assunzione frazionata (split) è senza dubbio lo schema da raccomandare per tutte le colonscopie pomeridiane o della tarda mattinata. L'ottimale pulizia del colon destro è garantita dalla esecuzione della colonscopia entro massimo 6 ore dall'assunzione dell'ultima dose di purgante.

► Colonoscopy quality begins with a clean colon. Inadequate bowel cleansing can result in missed lesions, aborted procedures, increased patient's discomfort, procedural time and, potentially, complications. Available evidence shows that cleansing efficacy is similar for the different marketed purges, but PEG formulations have by far the best safety profile. Split schedule is to be recommended as the standard of care for all afternoon or late morning examinations and significantly improves patient's compliance. Optimal cleansing of the proximal colon is provided by a "runaway time" of maximum 6 hours between the last dose of purge and the colonoscopy.

► Parole chiave: colonscopia, pulizia intestinale, preparazione

► Key words: colonoscopy, bowel cleansing, bowel preparation

LA PREPARAZIONE INTESTINALE: PERCHÈ

Il vertiginoso incremento del numero di colonscopie legato ai programmi di screening del carcinoma coloretale impone una sempre maggiore richiesta di colonscopie diagnostiche e terapeutiche. Le maggiori società scientifiche raccomandano la esecuzione di una "colonscopia di qualità" (esame totale del colon in condizioni di ottimale pulizia) quale strumento di massima efficacia per i programmi di screening e sorveglianza (1-3).

Purtroppo, una preparazione inadeguata si registra fin nel 25-30% delle colonscopie ed è responsabile di oltre il 20% delle procedure incomplete (4). Il riconoscimento che il grado di pulizia del viscere rappresenta una variabile qualitativa primaria deriva dal fatto che esso è in grado di condizionare l'efficacia e la sicurezza dell'esame, incidendo sui costi, sul tasso di identificazione delle lesioni e sul grado di discomfort del paziente. È stato infatti dimostrato (5-9) che una scarsa preparazione intestinale comporta:

- prolungamento del tempo di esecuzione della procedura e della relativa sedazione
- aumento della difficoltà procedurale e del grado di discomfort del paziente
- aumento del tasso di esami incompleti
- maggiore frequenza di interruzione della procedura e necessità di ripetizione dell'esame
- riduzione dei tempi degli intervalli di sorveglianza
- diminuzione significativa della resa diagnostica con maggiore rischio di mancata identificazione delle lesioni preneoplastiche e neoplastiche (missing)
- aumento dei costi del 12-22%

Dati recenti indicano che una preparazione inadeguata oltre a comportare la necessità di ripetere l'esame entro 3 anni nel 17% dei casi, si associa ad un tasso di missing del 27% per adenomi > 10 mm o con istologia avanzata (7), che può arrivare fino al 42% per adenomi di dimensioni inferiori a 10 mm sia distali che prossimali (7,9).

LA PREPARAZIONE INTESTINALE: ESISTE UN GOLD STANDARD?

Inoltre il livello di pulizia si è dimostrato inversamente correlato alla capacità di identificare sia le lesioni polipoidi che quelle non polipoidi, con un significativo minor detection rate sia globale che per lesioni al colon destro nei pazienti con preparazione insufficiente (10). La valutazione del grado di pulizia intestinale va riportato nei referti endoscopici come indicatore di qualità dell'esame (3); esso è ottenibile con diversi sistemi di graduazione o scale, tra cui la più nota è la scala di Boston (11) che distingue 4 classi di pulizia:

- **Eccellente:** assenza di feci solide e una minima quantità di residuo liquido chiaro aspirabile
- **Buona:** Minimi residui solidi e abbondante quantità di liquido chiaro aspirabile
- **Sufficiente:** residui liquidi o semisolidi aspirabili
- **Scarsa:** residui solidi e semisolidi non aspirabili

Uno studio prospettico multicentrico su 2811 pazienti ha registrato un tasso di preparazione inadeguata del 33% e identificato una serie di fattori di rischio in grado di influenzare il grado di pulizia intestinale (12) (**Tabella 1**).

LA PREPARAZIONE INTESTINALE: QUALE

La preparazione ideale dovrebbe consentire una rapida ed efficace pulizia dell'intero colon da tutto il materiale fecale, senza avere effetto irritante sulla mucosa, richiedere un breve periodo di restrizioni dietetiche,

un breve tempo di assunzione e una breve latenza dell'effetto catartico, non causare disturbi o squilibri idro-elettrolitici incidenti su patologie coesistenti o aggravate da eventuali co-prescrizioni ed allo stesso tempo essere palatabile, semplice da eseguire, e poco costosa. Purtroppo, al momento, non esiste una tipologia di preparazione intestinale che possieda tutte queste caratteristiche.

Le sostanze utilizzate per la pulizia intestinale possono essere suddivise in tre categorie in rapporto al loro meccanismo di azione: lassativi stimolanti (biscodile, sennosidi antrachinonici), catartici iper-osmolari (sodio fosfato o picosolfato ± magnesio citrato) e catartici iso-osmolari (polietilenglicole o PEG). L'uso di clisteri evacuativi è ormai limitato ai pazienti con scarsa pulizia distale che richiedono un'esplorazione del retto, a pazienti con segmenti defunzionizzati e pazienti selezionati con emorragia digestiva inferiore. I lassativi stimolanti possono essere utili in associazione al PEG per ridurre il volume di assunzione o nei pazienti diabetici. Le soluzioni iper-osmolari, pur se a basso volume, possono provocare disidratazione, ipovolemia e squilibri elettrolitici. Esse devono sempre prevedere un'adeguata idratazione pre- e post-procedurale con almeno 2 L di liquidi per bilanciare la potenziale disidratazione. Tutte le preparazioni intestinali possono causare eventi avversi. Pur avendo un'efficacia simile al PEG, il sodio fosfato ha un profilo di sicurezza decisamente inferiore (3,13). Esso è controindicato in pazienti con insufficienza renale, ascite

e scompenso cardiaco severo e richiede cautela nei pazienti molto anziani o con comorbidità significative per il rischio di squilibri idroelettrolitici importanti e talora fatali. Inoltre il sodio fosfato è da evitare in pazienti in terapia con diuretici, ACE-inibitori, sartani e FANS per il rischio di insufficienza renale secondaria a nefrocalcinosi. Potendo inoltre causare lesioni simil-aftoidi della mucosa, esso è sconsigliato anche in caso di sospetta malattia infiammatoria cronica intestinale o di colite microscopica. Le soluzioni iso-osmotiche sono preparazioni a base di

Tabella 1: fattori predittivi indipendenti di inadeguata pulizia intestinale (mod. da 12)

	ODDS RATIO (95% CI)	p
Sesso maschile	1.2 (1.02-1.5)	0.001
Età anziana	1.01 (1.004-1.02)	0.02
Pregressa chirurgia coloretale	1.6 (1.2-2.2)	0.001
Diabete	1.8 (1.3-2.5)	< 0.001
M. Parkinson	3.2 (1.2-9.3)	0.03
Cirrosi	5.0 (2.6-10.4)	< 0.001
Sangue occulto fecale positivo	0.6 (0.5-0.8)	< 0.001

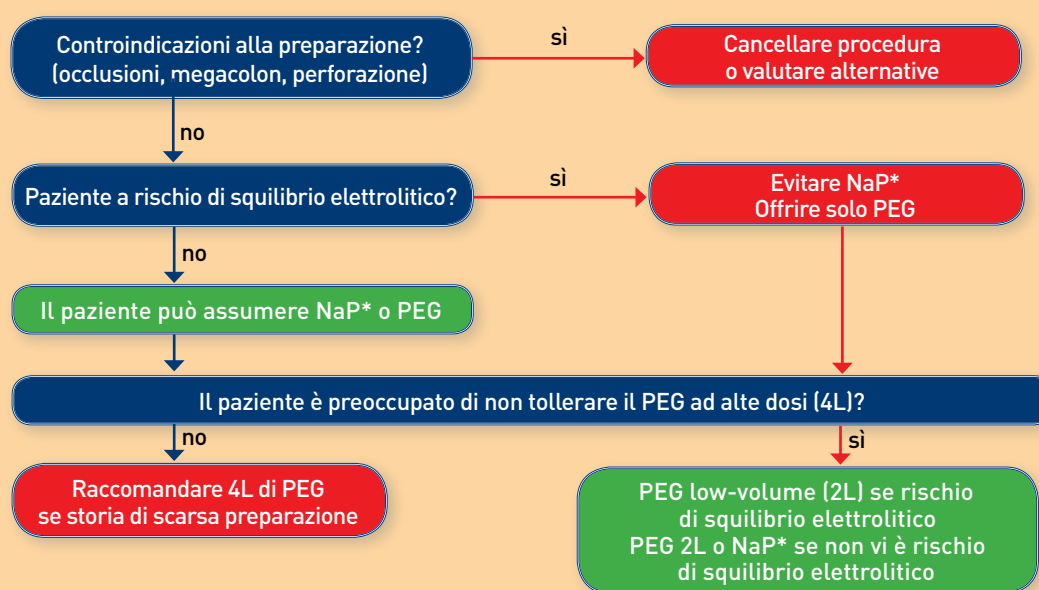
PEG, macromolecola inassorbibile e infermentabile, osmoticamente bilanciate con soluzioni elettrolitiche (PEG-ELS). Queste soluzioni puliscono l'intestino con minimo shift di fluidi ed elettroliti, principalmente con effetto meccanico di lavaggio ad alto volume. Recentemente sono state messe a punto anche preparazioni a basso volume (2 L) che contengono Macrogol 3350 (macromolecola simile al PEG) in associazione ad acido ascorbico, che oltre a conferire una buona palatabilità, produce un effetto osmotico di stimolazione (14,15). I principali impedimenti ad una efficace preparazione intestinale sono legati al volume da ingerire ed al gusto. Il fallimento nel completare la preparazione è più elevato con le preparazioni high-volume perché la ingestione di 4L di liquidi rappresenta un volume difficile da accettare per molti adulti e per la maggior parte dei pazienti in età pediatrica. I regimi low-volume (2 L) rappresentano dunque una importante alternativa per migliorare la *compliance* del paziente.

L'evidenza disponibile in letteratura indica chiaramente che non vi sono differenze significative in termini di efficacia (70-75% di preparazione adeguata) tra le diverse tipologie di preparazione, sebbene le formulazioni a bassa dose siano meglio tollerate in ragione del ridotto volume di assunzione (3). In altre parole, l'efficacia della pulizia sembra dipendere essenzialmente dalla modalità e dal timing dell'assunzione più che dalla tipologia di formulazione commerciale scelta.

LA PREPARAZIONE INTESTINALE: COME

La somministrazione frazionata di PEG, cioè l'assunzione di metà dose la sera precedente e metà dose la mattina dell'esame (schema split) migliora significativamente la qualità della preparazione e la tollerabilità (3,16,17), sebbene presenti l'inconveniente di dover assumere la seconda dose molto presto il mattino del giorno dell'esame per le colonscopie programmate in prima mattinata. Una meta-analisi di 5 studi per un totale di 1.232 pazienti, ha dimostrato che lo schema split aumenta significativamente il numero di preparazioni soddisfacenti, riduce il numero di pazienti costretto ad interrompere la preparazione e riduce la nausea, e aumenta la volontà di ripetere la stessa preparazione (17). Ulteriori studi confermano che lo schema split migliora la qualità della toilette intestinale con una pulizia ottimale del colon destro (18) e, dato ancora più importante, aumenta significativamente sia la percentuale di colonscopie complete al cieco che il tasso di identificazione degli adenomi (19). Una recente meta-analisi del nostro gruppo su 26 studi per un totale di 6808 pazienti, ha documentato che indipendentemente dal tipo e dal volume del preparato (PEG 4L vs. PEG 2L vs. sodio fosfato vs. magnesio citrato), la frequenza di una pulizia "eccellente o buona" era sempre significativamente più elevata nel gruppo split rispetto al gruppo non split con un incremento differenziale medio del 21% ($p<0.0001$),

Figura 1: possibile algoritmo per la scelta della preparazione intestinale



*sodio picosolfato e magnesio citrato in alternativa quando disponibili

LA PREPARAZIONE INTESTINALE: ESISTE UN GOLD STANDARD?

Tabella 2: sintesi delle raccomandazioni sulla preparazione intestinale

PERCHÈ	indispensabile per una colonscopia di qualità, sicura ed accurata
QUALE	preferire preparazioni a basso volume
COME	sempre schema SPLIT
QUANDO	colonscopia entro max 6 ore dalla fine della preparazione

un range dall'11.6% al 30.3% ($p < 0.001$) e un NNT di 6, clinicamente assai rilevante (20).

LA PREPARAZIONE INTESTINALE: QUANDO

Il timing della preparazione in rapporto all'esecuzione della colonscopia appare essere ancora più importante rispetto all'assunzione frazionata della dose. Infatti, il grado di pulizia della mucosa è inversamente proporzionale al tempo che intercorre tra ultima dose e inizio della colonscopia. Questo intervallo temporale ("runaway time") è un fattore predittivo di qualità della preparazione migliore di quanto non lo sia l'orario della colonscopia (3). In particolare, la pulizia del colon prossimale rimane eccellente o buona se la colonscopia è eseguita entro massimo 6 ore (16). I vantaggi dello schema split infatti vengono progressivamente persi quanto più ci si allontana da questo intervallo temporale e già oltre le 3 ore non si ha più nessuna differenza significativa di pulizia tra pazienti che hanno assunto il preparato con schema split ed il gruppo controllo (20). Indipendentemente dalla sostanza utilizzata e dallo schema di assunzione, quindi, quanto prima si esegue l'esame tanto più è pulito il colon; pertanto, in accordo con le più recenti linee-guida (3), la colonscopia dovrebbe essere effettuata entro 3 ore dalla fine della preparazione (max 4-6 ore). Per le colonscopie pomeridiane, inoltre, numerosi studi indicano che una preparazione low-volume assunta tutta la mattina stessa dell'esame sembra garantire una migliore pulizia della mucosa rispetto allo schema split ed essere preferita dai pazienti per il minore impatto sulle attività quotidiane (21,22).

In conclusione, la scelta della preparazione intestinale

deve essere individualizzata in base alla tipologia del paziente, alle sue eventuali comorbidità e all'orario di esecuzione della colonscopia (**Figura 1**). L'impiego delle nuove formulazioni a basso volume, la somministrazione frazionata della dose e, soprattutto, un "runaway time" di poche ore tra fine della preparazione e inizio della colonscopia sembrano essere i determinanti di una preparazione efficace, sicura e sempre più gradita al paziente (23) (**Tabella 2**).

Corrispondenza

Gianluca Rotondano

Unità Operativa di Gastroenterologia
ed Endoscopia Digestiva
O.O. R.R. Area Vesuviana, Presidio
"A. Maresca", ASLNA3sud
Via Montedoro - 80059 Torre del Greco (NA)
Tel. + 39 081 8490103
Fax + 39 081 8490109
e-mail: gianluca.rotondano@virgilio.it

BIBLIOGRAFIA

1. Rex DK, Johnson DA, Anderson JC et al. American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009. *Am J Gastroenterol* 2009;104:739-50.
2. Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2012;143:844-57.
3. Rembacken B, Hassan C, Riemann JF et al. Quality in screening colonoscopy: position statement of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). *Endoscopy* 2012;44:957-68.
4. Lee TJ, Rutter MD, Blanks RG, et al. Colonoscopy quality measures: experience from the NHS Bowel Cancer Screening Programme. *Gut* 2012;61:1050-7.
5. Rex DK, Imperiale TF, Latinovich DR et al. Impact of bowel preparation on efficiency and cost of colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1696-700.
6. Burke CA, Church JM. Enhancing the quality of colonoscopy: the importance of bowel purgatives. *Gastrointest Endosc* 2007;66:565-73.
7. Lebwohl B, Kastrinos F, Glick M et al. The impact of suboptimal bowel preparation on adenoma miss rates and the factors associated with early repeat colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2011;73:1207-14.
8. Chokshi RV, Hovis CE, Hollander T et al. Prevalence of missed adenomas in patients with inadequate bowel preparation on screening colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2012;75:1197-20.

9. Sherer EA, Imler TD, Imperiale TF. The effect of colonoscopy preparation quality on adenoma detection rates. *Gastrointest Endosc* 2012;75:545-53.
10. Chiu HM, Lin JT, Lee YC et al. Different bowel preparation schedule leads to different diagnostic yield of proximal and nonpolypoid colorectal neoplasm at screening colonoscopy in average-risk population. *Dis Colon Rectum* 2011;54:1570-77.
11. Lai EJ, Calderwood AH, Doros G et al. The Boston bowel preparation scale: a valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research. *Gastrointest Endosc* 2009;69(3 Pt 2):620-5.
12. Hassan C, Fuccio L, Bruno M, et al. A predictive model identifies patients most likely to have inadequate bowel preparation for colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:501-6.
13. Belsey J, Epstein O, Eresbach D. Systematic review: adverse event reports for oral sodium phosphate and polyethylene glycol. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;29:15-28.
14. **ASGE Technology Status Evaluation Report: Colonoscopy Preparation. *Gastrointest Endosc* 2009;69:1201-9.**
15. Rotondano G, Bianco MA, Cipolletta L. La preparazione intestinale. *Giorn Ital End Dig* 2009; (supplemento)
16. Marmo R, Rotondano G, Riccio G et al. Effective bowel cleansing before colonoscopy: a randomized study of split-dosage versus non-split dosage regimens of high-volume versus low-volume polyethylene glycol solutions. *Gastrointest Endosc* 2010; 72:313-20.
17. Kilgore TW, Abdinoor AA, Szary NM et al. Bowel preparation with split-dose polyethylene glycol before colonoscopy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2011;73:1240-5.
18. Flemming JA, Vanner SJ, Hookey LC. Split-dose picosulfate, magnesium oxide, and citric acid solution markedly enhances colon cleansing before colonoscopy: a randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2012;75: 537-44.
19. Gurudu SR, Ramirez FC, Harrison ME et al. Increased adenoma detection rate with system-wide implementation of a split-dose preparation for colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2012;76:603-8.
20. **Bucci C, Rotondano G, Rea M et al. Optimal bowel cleansing for colonoscopy: split the dose! A series of meta-analyses of controlled studies. *Gastrointest Endosc* 2013;77(5, suppl):AB133**
21. Longcroft-Wheaton G, Bhandari P. Same-day bowel cleansing regimen is superior to a split-dose regimen over 2 days for afternoon colonoscopy: results from a large prospective series. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:57-61.
22. Cesaro P, Hassan C, Spada C et al. A new low-volume isosmotic polyethylene glycol solution plus bisacodyl versus split-dose 4 L polyethylene glycol for bowel cleansing prior to colonoscopy: a randomised controlled trial. *Dig Liver Dis* 2013;45:23-7.
23. Cipolletta L, Rotondano G. Patient-friendly bowel preparation - another brick in the wall? *Dig Liver Dis* 2013;45:16-7.