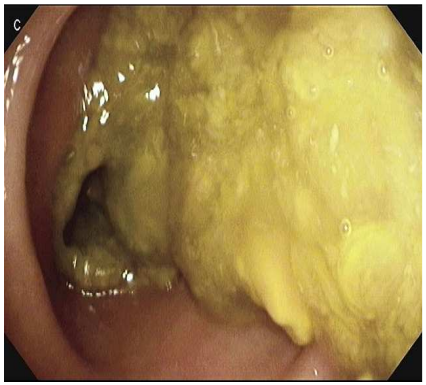
Centro di Riferimento per l'Epidemiologia
e la Prevenzione Oncologica in Piemonte

S.I.E.D



LA PREPARAZIONE INTESTINALE NELLO SCREENING DEL CCR

Raccomandazioni discusse e approvate da FISMAD (AIGO SIED SIGE) e CRS Piemonte

PIETRO OCCHIPINTI
SCDO Gastroenterologia
AOU Maggiore Carità Novara
& Centro Riferimento screening CCR

Background

- Uno dei più importanti **indicatori** di una colonscopia di qualità è l'adeguata preparazione intestinale

- L'adeguatezza della preparazione intestinale deve essere quindi un requisito fondamentale nell'ambito dello screening e nella sorveglianza del cancro del colon retto in quanto può condizionare altri **indicatori di efficacia** oltre che **di indicatori di efficienza** della colonscopia

- Purtroppo ancora oggi il 20-25% delle colonoscopie eseguite in pazienti non selezionati e il 7% delle colonscopie eseguite per lo screening presentano una preparazione inadeguata

- **L'obiettivo** è stato quello di esprimere **raccomandazioni** evidence based di esperti delle Società scientifiche (SIED, SIGE, AIGO) e del Centro di Riferimento per screening colon rettale Piemontesi, **per l'ottimizzazione della preparazione intestinale nello screening**

Perché è importante la qualità della preparazione?
→ Se inadeguata impatta *su efficacia della colonscopia*

- riduce la percentuale di intubazione del ceco
  ~ 25% procedure incomplete è dovuto ad una inadeguata preparazione[1]

- aumenta il rischio di "perdere" lesioni neoplastiche, anche "avanzate"

- aumenta il rischio di cancro post-colonscopia (intervallo) ~ 4% [3]
  (1 cancro ogni 25 dei cancri che noi diagnostichiamo è un cancro intervallo!)

↓

Conseguenze prognostiche e medico-legali

[1] Lee TJ(NHS BCSP), Gut 2012; 61. 1050-7
[2] Lebwohl B, Gastrointest Endosc 2011; 73: 1207-11
[3] Singh S, Am J Gastroenterol 2014; 109: 73-89

Perché è importante la qualità della preparazione?
→ Se inadeguata impatta *su efficacia della colonscopia*

- < Detection rate small colon polyps < 10 mm
  26% Vs 29 (p < .001)
  (retr. USA >90000 colonscopie)

- < Detection rate small and large polyps
  24% Vs 29% (p < .007)
  (prosp. EU 5832 colonscopie)

- < Detection rate flat polyps
  9% Vs 21.6% (p < .002)

Harewood GC. Gatrointest Endosc, 2003

Froelich F. Gastrointest Endosc 2005

Fasoli Dig Liver Dis 2002

Cohen LB. Gastroentest Endosc, 2010

Perché è importante la qualità della preparazione?
→ Se inadeguata impatta *su efficienza della coloscopia*

- necessità di ripetizione degli esami
- allungamento dei tempi di procedura[1]
- anticipo intervalli di sorveglianza[2,3]

↓

CONSEGUENZE ECONOMICHE :
aumento del 10-25% dei costi dei programmi screening[4]

[1]Froehlic F (EPAGE), Gastrointest Endosc 2005; 61: 376-384
[2] Menees SB, Am J Gastroenterol 2014; 109: 148-54
[3]Choski RV, Gastrointest Endosc 2012; 75: 1197-1203
[4] Rex DK, Am J Gastroenterol 2002; 97: 1696-70

Outline:

1. Il ruolo della dieta pre-preparzione

2. Quali preparati per la preparazione intestinale

3. Modalità (timing) di somministrazione

4. Definizione,valutazione, misura adeguatezza della preparazione

Outline:

1. Il ruolo della dieta pre-preparzione
2. Quali preparati per la preparazione intestinale
3. Modalità (timing) di somministrazione
4. Definizione,valutazione,misura adeguatezza della preparazione

Dieta e preparazione intestinale:

Tradizionalmente consigliata o **dieta liquida** il giorno prima o **dieta a basso contenuto fibre** 3 giorni prima

- **Due RCT** che hanno confrontato dieta liquida con dieta a basso contenuto di fibre nel giorno prima hanno documentato come **la dieta a basso contenuto di fibre fosse più tollerata rispetto alla dieta liquida e esitasse in un livello di preparazione intestinale migliore**
- Il confronto tra la dieta di 1 giorno vs. la dieta di 3 giorni, non è stato valutato in nessun studio

- **ESGE raccomanda una dieta a basso contenuto di scorie il giorno precedente** la colonscopia e non formula alcuna raccomandazione riguardo l'uso di una dieta a basso contenuto di scorie per più di 24 ore prima dell'esame

Hassan C, Endoscopy 2013; 45. 142-50

- **US-MSTF raccomanda una dieta a basso contenuto di scorie come possibile alternativa ad una dieta liquida** il giorno precedente la colonscopia

Johnson DA et al. Gastrointest Endosc 2014; 80: 543-62

Dieta e preparazione intestinale: raccomandazioni

- Sulla base di tali considerazioni:

- Una dieta a basso contenuto di fibre è raccomandabile ma non per periodi superiori a 24 ore
  (Raccomandazione debole, Evidenza Moderata)

Outline:

1.Il ruolo della dieta pre-preparzione

2.Quali preparati per la preparazione intestinale

3.Modalità (timing) di somministrazione

4.Definizione,valutazione,misura adeguatezza della preparazione

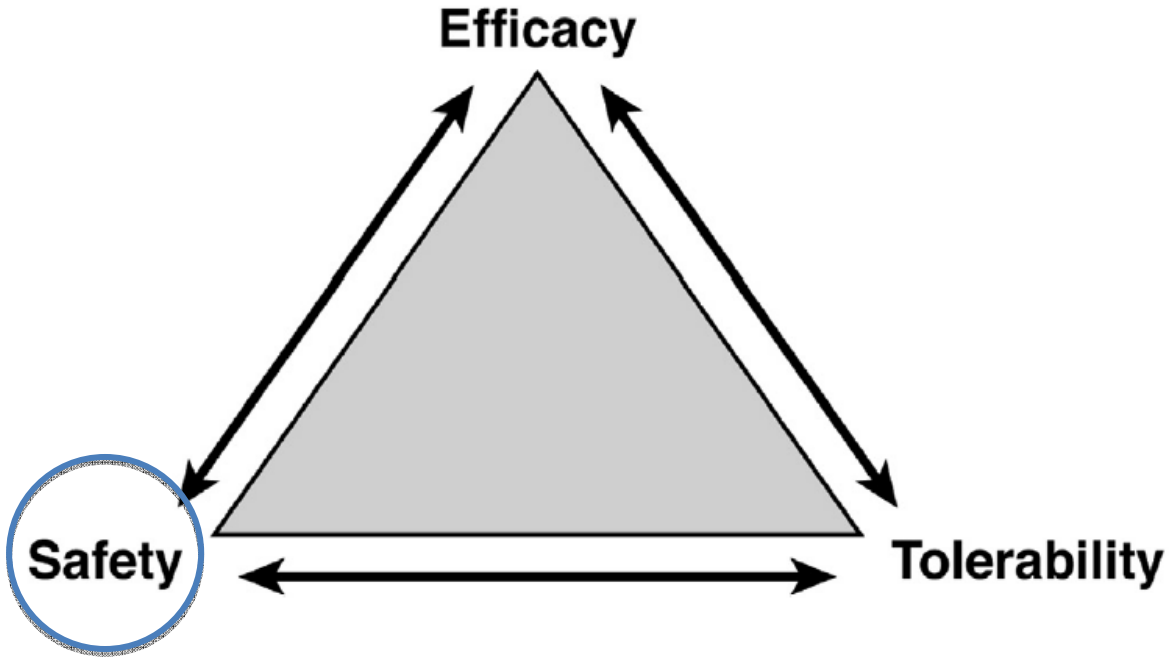
Quali preparati?

- La preparazione intestinale soprattutto nello screening deve soddisfare le caratteristiche di **sicurezza, efficacia e tollerabilità**

- In relazione alla filosofia dello screening (necessità di garantire la massima sicurezza a pazienti che si sottopongono volontariamente al Programma) **l'assenza** di una specifica tossicità di organo è un requisito prioritario per la preparazione nello screening

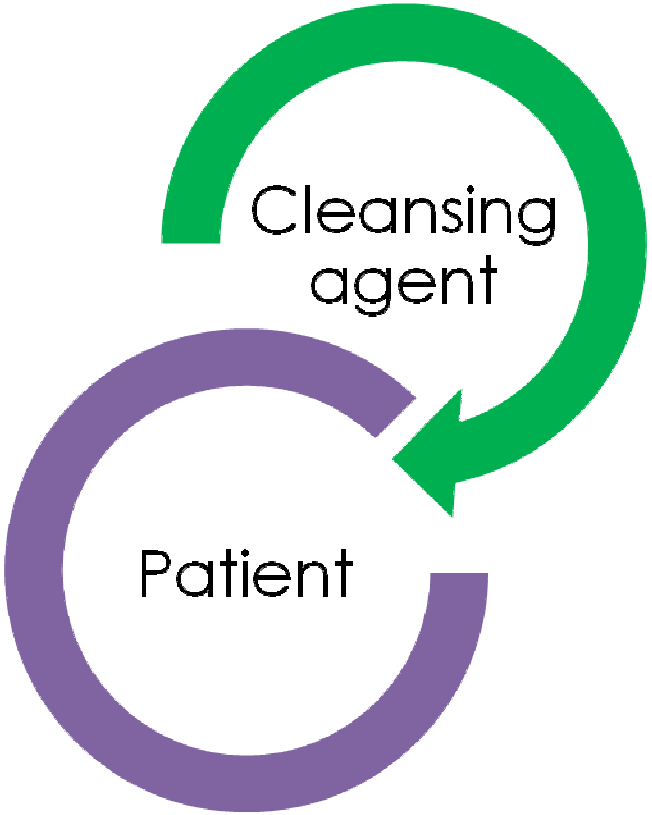
- L'organizzazione dello screening in Piemonte non consente in genere una valutazione clinica e delle possibili co-morbidità dei soggetti sottoposti a screening (prenotazione centralizzata).

Preparazione “ideale”



* ‘’open access’’

Preparazione “efficace”



Efficacy
Safety
Tolerance

Timing

Education
Motivation
Compliance

Tipologia di preparato: efficacia e tollerabilità

- Le evidenze scientifiche **(6 metanalisi)** suggeriscono che le preparazione a basso volume (NaP e MgCitrato/ Picosolfato) in termini di **efficacia** sono sostanzialmente equivalenti rispetto al PEG-4L anche se generalmente **meglio tollerate**, con una **migliore compliance**

- Va comunque sottolineato che in questi studi questo aspetto (migliore tolleranza e compliance) è da considerarsi sovrastimato, in quanto gli studi sono stati condotti in un periodo in cui l'utilizzo della somministrazione frazionata del PEG (split dose) e i preparati PEG Low-volume non erano ancora entrata nella pratica !!!!!!

Belsey J, et al. Aliment Pharmacol Ther 2007;25:373-384
Hsu CW, et al. Gastrointest Endosc 1998;48:276-282
Juluri R, et al. BMC Gastroenterology 2011;11:38
Juluri R, et al Aliment Pharmacol Ther 2010;32:171-181
Tan JJY, et al.. Colorectal Dis 2006;8:247-258
Belsey J, et al. Aliment Pharmacol Ther 2012;35:222-237

Tipologia di prepato: sicurezza

Tipo preparazione	Nome	Osmolarità (mosm/Kg)	Assorbimento principi attivi	Shift idroelettrolitico	Profilo Sicurezza
[1] **PEG-ELS**	SELG ESSE® SELG 1000® Isocolan® Klean Prep® Colirei ®	288	assente	assente/minimo	++++
[2] **PEG-CS + bisacodile**	LOVOL-Esse® LOVOL-Dyl®	293	assente	assente/minimo	+++
[3] **PEG-ASC**	Moviprep®	553	assente	modesto	+++
[4] **MgCitrato, Picosolfato**	Citrafleet® Picoprep®	405	moderato	modesto(Mg,P)	++
[4] **NaP**	Phospho-lax®	1331	moderato	elevato(P,K,Ca)	+

Safety delle preparazioni a base di NaP:

- Basso profilo di sicurezza:
  - ipovolemia
  - alterazioni elettrolitiche (iperNa^+, ipoK^+, iperP^+, ipoCa^+)
  - **nefropatia acuta da fosfati** (APN) (rischio stimato: 1:1000)*
    - Anziani
    - Disidratazione
    - IRC
    - Scompenso cardiaco
    - Ipertensione con aterosclerosi
    - Cirrosi epatica
    - Farmaci (FANS, diuretici, ACE-inib, sartanici)

*Palmadottir VK et al, PLoS One 2010; 5: e13484
Connor A et al., Gut 2012; 61: 1525-32

2006 FDA "alert" per l'uso del farmaco nelle classi a rischio
2008 ritiro dal commercio come confezione OTC

Safety delle preparazioni a base di Picosolfato/Mg

- **Cautela nell'utilizzo di preparazioni di Picosolfato/ Mg Citrato** in pazienti con insufficienza renale (rischio ipermagnesiemia*) e in pazienti a rischio per ipovolemia, tra cui pazienti in terapia diuretica, con scompenso cardiaco, cirrosi
- Due studi osservazionali esprimono dati contrastanti su eventi avversi (in uno aumento significativo per ospedalizzazione da iponatriemia)

Connor A et al. Consensus Guidelines for the safe prescription and administration of oral bowel-cleansing agent. Gut 2012
Ho JM et al. Can J Gastroenterol 2012
Weir MA et al. Am J Gastroenterol 2014

*Aritmia e asistolia sono possibili complicanze cardiache di ipermagnesemia. Il magnesio agisce come bloccante di calcio, che si traduce in anomalie di conduzione elettrica.

Tipologia di preparato: PEG alto o basso volume

- Le evidenze scientifiche (revisione di 11 trial di confronto alto volume vs basso volume) suggeriscono che le preparazione PEG a basso volume equivalenti in termini di efficacia, migliori in termini di tollerabilità

- In uno studio RCT la qualità della preparazione del colon destro, importante nei programmi di screening, è risultata significativamente superiore per PEG 4L vs Peg 2L+ asc

Hassan C, Endoscopy 2013; 45. 142-50

Corporal S, Scand J Gastroenterol 2010

Tipologia di preparato: PEG alto o basso volume

OPEN ACCESS Freely available online *pubblicata giugno 2014* PLOS ONE

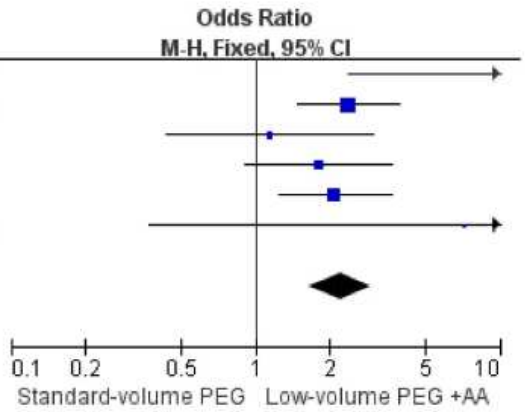
A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Low-Volume Polyethylene Glycol plus Ascorbic Acid versus Standard-Volume Polyethylene Glycol Solution as Bowel Preparations for Colonoscopy

Qingsong Xie[1,2,3☯], Linghui Chen[1,2,3☯], Fengqing Zhao[1,2,3], Xiaohu Zhou[1,2,3], Pengfei Huang[1,2,3], Lufei Zhang[1,2,3], Dongkai Zhou[1,2,3], Jianfeng Wei[1,2,3], Weilin Wang[1,2,3*], Shusen Zheng[1,2,3*]

Compliance with bowel prep:

Study or Subgroup	low-volume PEG+AA Events	Total	standard-volume PEG Events	Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
Lee BC 2008	31	34	11	22	1.9%	10.33 [2.42, 44.06]	2008
Ell, C.2008	113	155	82	155	35.4%	2.40 [1.49, 3.85]	2008
Marmo, R 2010	210	218	206	215	12.1%	1.15 [0.43, 3.03]	2010
Corporaal, S.2010	135	149	133	158	19.3%	1.81 [0.90, 3.64]	2010
Jansen, Sita V 2011	162	188	136	182	30.5%	2.11 [1.24, 3.59]	2011
Valiante, F. 2012	166	166	163	166	0.8%	7.13 [0.37, 139.09]	2012
Total (95% CI)		**910**		**898**	**100.0%**	**2.23 [1.67, 2.98]**	
Total events	817		731				

Heterogeneity: Chi² = 7.15, df = 5 (P = 0.21); I² = 30%
Test for overall effect: Z = 5.43 (P < 0.00001)



Tipologia di preparato: PEG alto o basso volume

OPEN ACCESS Freely available online *pubblicata giugno 2014* PLOS ONE

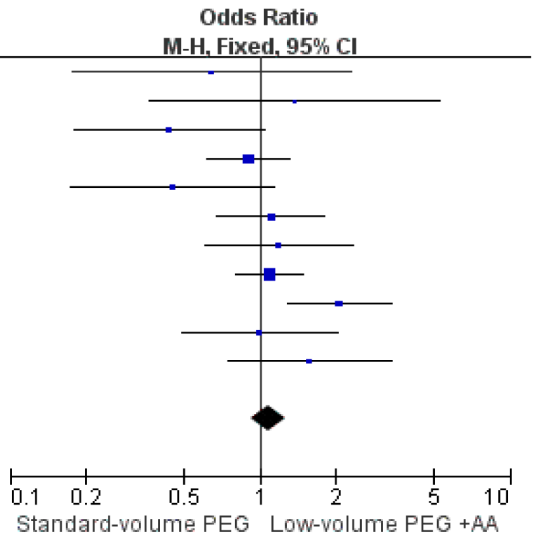
A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Low-Volume Polyethylene Glycol plus Ascorbic Acid versus Standard-Volume Polyethylene Glycol Solution as Bowel Preparations for Colonoscopy

Qingsong Xie[1,2,3☯], Linghui Chen[1,2,3☯], Fengqing Zhao[1,2,3], Xiaohu Zhou[1,2,3], Pengfei Huang[1,2,3], Lufei Zhang[1,2,3], Dongkai Zhou[1,2,3], Jianfeng Wei[1,2,3], Weilin Wang[1,2,3*], Shusen Zheng[1,2,3*]

	low-volume PEG+AA		standard-volume PEG			Odds Ratio	
Study or Subgroup	Events	Total	Events	Total	Weight	M-H, Fixed, 95% CI	Year
Clark 2007	139	145	145	149	2.2%	0.64 [0.18, 2.31]	2007
Lee BC 2008	28	34	17	22	1.4%	1.37 [0.36, 5.20]	2008
Ell, C.2008	136	153	147	155	6.1%	0.44 [0.18, 1.04]	2008
Marmo, R 2010	91	218	95	215	21.0%	0.91 [0.62, 1.32]	2010
Corporaal, S.2010	135	149	151	158	5.2%	0.45 [0.18, 1.14]	2010
Jansen, Sita V 2011	149	188	141	182	11.2%	1.11 [0.68, 1.82]	2011
Pontone, S. 2011	37	69	30	61	5.6%	1.19 [0.60, 2.38]	2011
González-Méndez Y 2011	131	328	133	353	29.0%	1.10 [0.81, 1.50]	2011
Valiante, F. 2012	129	166	104	166	8.7%	2.08 [1.28, 3.37]	2012
Gentile, M. 2013	30	60	30	60	5.6%	1.00 [0.49, 2.05]	2012
Ponchon, Thierry 2013	190	202	180	198	4.1%	1.58 [0.74, 3.38]	2013
Total (95% CI)		**1712**		**1719**	**100.0%**	**1.08 [0.92, 1.28]**	
Total events	1195		1173				

Heterogeneity: Chi² = 17.38, df = 10 (P = 0.07); I² = 42%

Test for overall effect: Z = 0.95 (P = 0.34)



Quale preparato: raccomandazioni

- Sulla base di tali considerazioni, valutati gli studi di confronto tra i vari preparati e i profili di sicurezza degli stessi :

- L'utilizzo di preparazioni a base di fosfato di sodio orale dovrebbe essere evitato per motivi di safety.
  (Raccomandazione forte, Evidenza di bassa qualità).

- La preparazioni a base di PEG-4L (alto volume) rappresentano il regime standard raccomandato per la preparazione intestinale nello screening
  (Raccomandazione forte, Evidenza di bassa qualità).

- La preparazioni a base di PEG-2L (basso volume) rappresentano una valida alternativa, non risultando inferiore come efficacia alla preparazione con PEG-4L, ma con migliore profilo di tollerabilità e accettabilità
  (Raccomandazione forte, *Evidenza di bassa qualità*….).

- La preparazione di Picosolfato/Mg Citrato va utilizzata con cautela in pazienti con insufficienza renale (rischio ipermagnesiemia) e in pazienti a rischio per ipovolemia, tra cui pazienti in terapia diuretica, con scompenso cardiaco, cirrosi e insufficienza renale
  (**Raccomandazione forte, Evidenza di bassa qualità).**

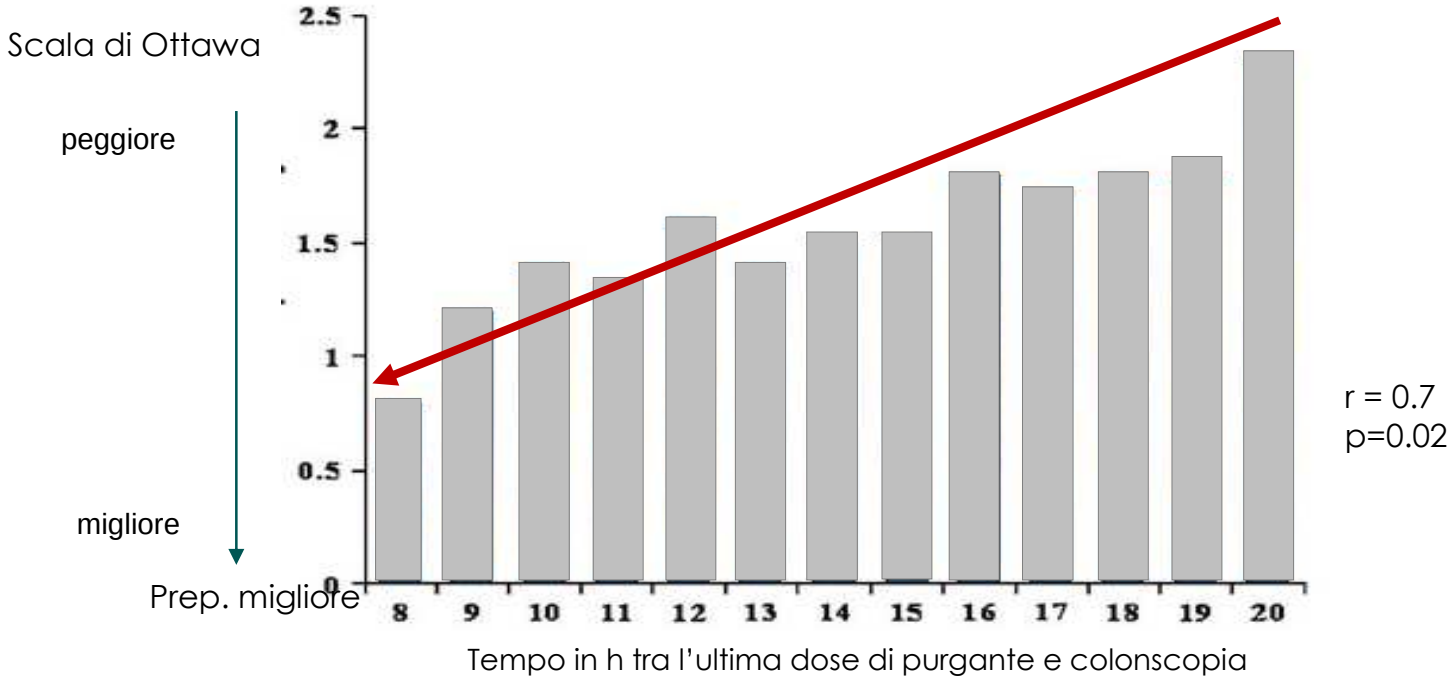
Outline:

1. Il ruolo della dieta pre-preparzione
2. Quali preparati per la preparazione intestinale
3. Modalità (timing) di somministrazione
4. Definizione,valutazione,misura adeguatezza della preparazione

Split-dose: razionale

Dimostrata una correlazione tra qualità della prep ed intervallo di tempo tra fine della assunzione e inizio colonscopia (ridotto "runway time")

378 pazienti
differenti preparazioni



r = 0.7
p=0.02

Siddiqui AA. Gastrointest Endosc 2009; 69: 700-6

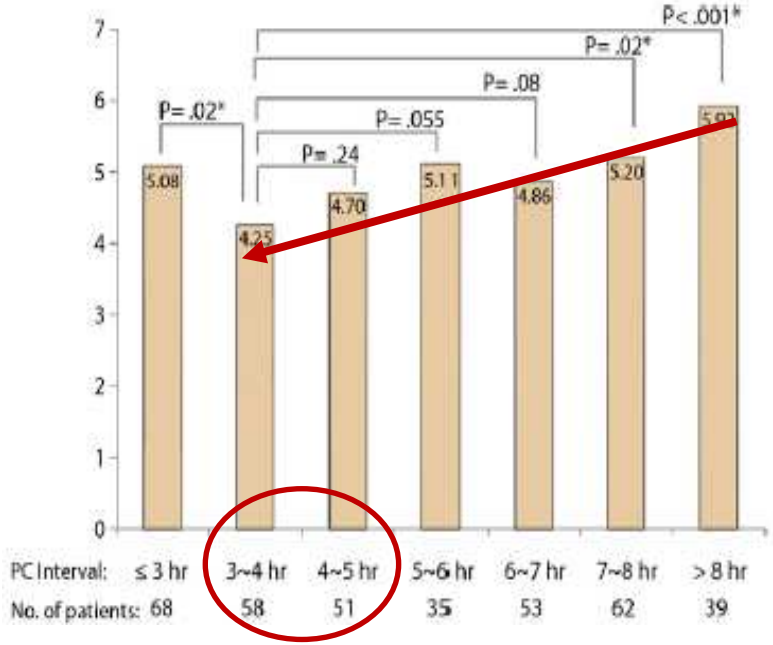
Quale intervallo ottimale?

366 pazienti
PEG 4L in modalità "split"

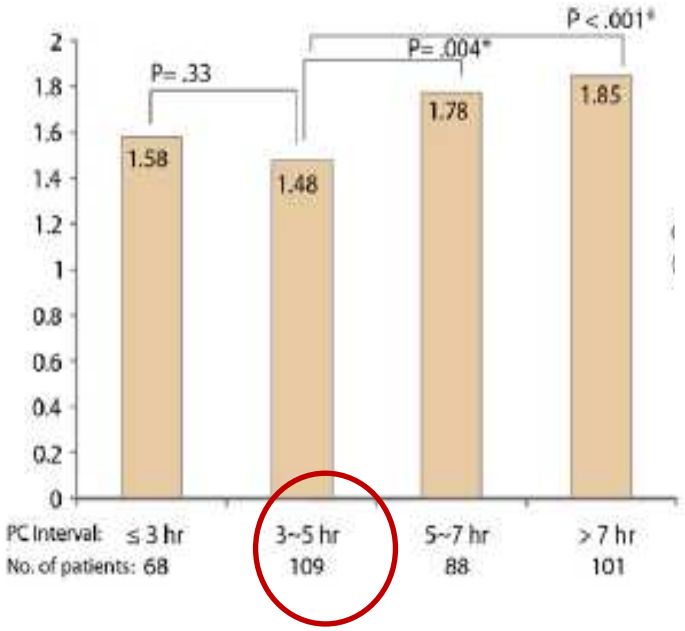
Scala di Ottawa

peggiore

migliore



Score medio colon



Score medio colon destro

Seo EH, Gastrointest Endosc 2012

Vantaggi della “split-dose“ : evidenze

Metanalisi di 26 studi randomizzati controllati per un totale di 6808 pazienti

- **Migliore efficacia** (85% preparazioni adeguate con split vs 63%)

Bucci C et al., Gastrointest Endosc 2014; 80: 566-76

- *Revisione sistematica di 5 RCT*
  Migliore tollerabilità della preparazione
- **Migliore compliance**

Kilgore TW et al., Gastrointest Endosc 2011; 713: 1240-5

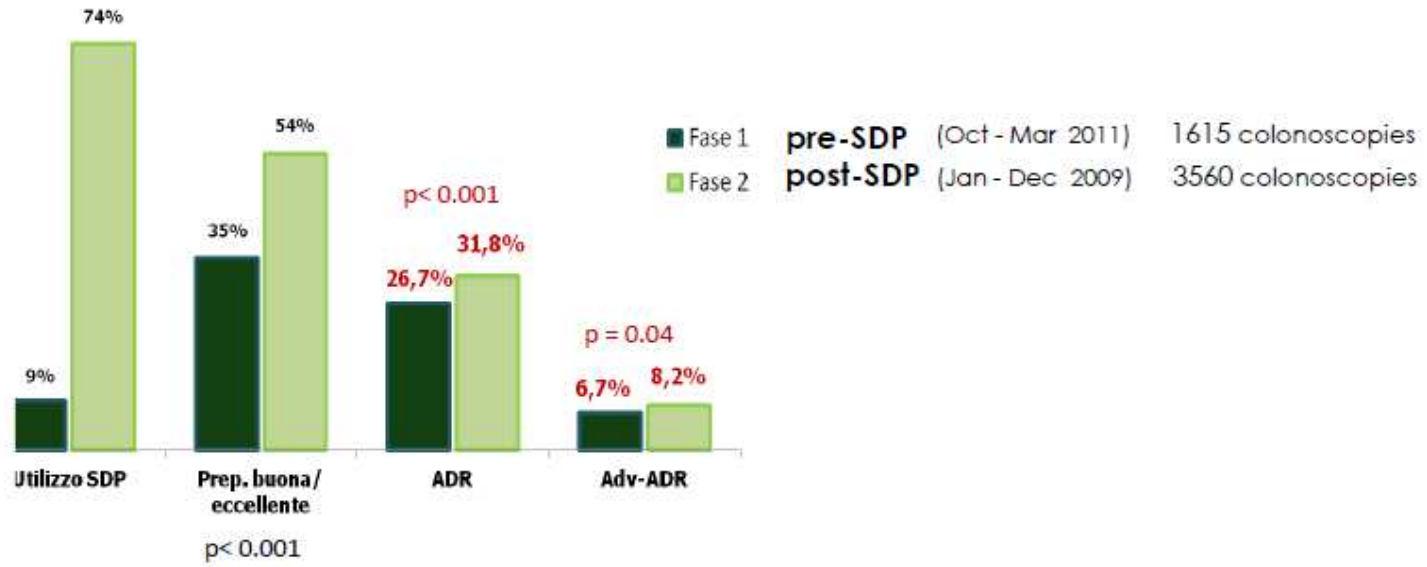
- **Migliori outcome clinici** (ADR)
  - dati retrospettivi
  - RCTs

Gurudu SR, et al. Gastrointest Endosc 2012; 76: 603-8.

Paggi S et al. DDW - Washington 2015

Preparazione Intestinale Regime Split: migliora ADR

- Retrospective, observational, single centre study (Mayo Clinic, Arizona)
- ADR in screening/ surveillance colonoscopies before and post implementation of *"split-dosing"*



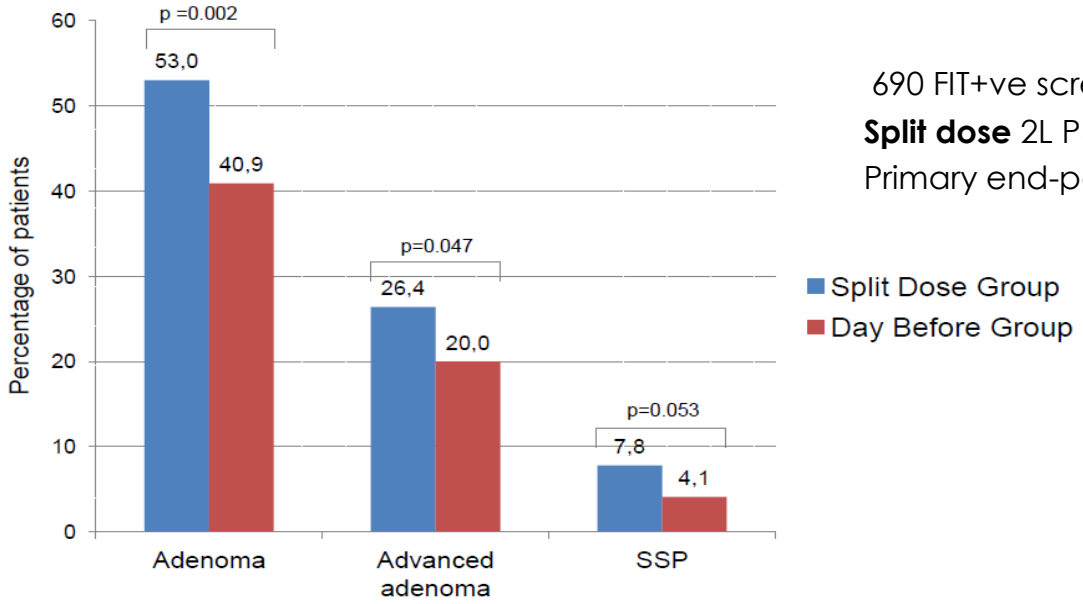
Split dosing implementation increases ADR and adv-ADR of 20-22% in a retrospective observational study

Gurudu SR, et al. Gastrointest Endosc 2012; 76: 603-8.

Preparazione Intestinale Regime Split: migliora ADR

Split-Dose Bowel Regimen With Low-Volume Polyethylene Glycol and Adenoma Detection Rate: a Randomized, Investigator Blind, Controlled Trial

Silvia Paggi*[1], Franco Radaelli[1], Cesare Hassan[2], Andrea Anderloni[3], Renato A. Fasoli[4], Maria Flavia Savarese[5], Federico Buffoli[5], Giancarlo Spinzi[1], Carlo Senore[6], Alessandro Repici[3]



690 FIT+ve screening subject

Split dose 2L PEG-Asc *vs.* **Day before** 2L PEG-Asc

Primary end-point: ADR

DDW, Washington 2015

Split dose e problematiche “anestesiologiche”

1) Rischio di inalazione non è aumentato (volume gastrico residuo nei pazienti che assumo la preparazione split è comparabile a quello di pazienti che assumono la preparazione il giorno prima)

Huffman M, Gastrointest Endosc 2010; 72: 516-22

2) **Le linee guida anestesiologiche** permettono l’assunzione di liquidi chiari fino a 2 ore prima della procedura

Linee guida ASA 2011:

CIBI SOLIDI: 8h ⟶ PRANZO LEGGERO: 6h ⟶ LIQUIDI CHIARI: **2h**

Quale regime di preparazione e quale timing: raccomandazioni

- Sulla base di tali considerazioni:

- Per qualsiasi tipo di preparazione intestinale è raccomandabile l'adozione di un regime di somministrazione a dosi frazionate(split), con metà o parte della preparazione da assumere il giorno stesso della procedura.
  (raccomandazione forte, evidenza di qualità alta)

- Il regime "same-day" è raccomandabile per le colonscopie programmate nel pomeriggio
  (raccomandazione forte, evidenza di qualità alta)

- Il tempo che intercorre tra l'assunzione dell'ultima dose di preparazione e la colonscopia non dovrebbe superare le 5 ore e dovrebbe essere eseguita non prima di 2 ore dal termine dell'assunzione della preparazione
  (raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata)

Siamo in linea con le Linee Guida?

ESGE

The ESGE recommends a split regimen of 4 L PEG solution (or a same-day regimen in the case of afternoon colonoscopy) for routine bowel preparation. A split regimen (or same-day regimen in the case of afternoon colonoscopy) of 2 L PEG plus ascorbate or of sodium picosulphate plus magnesium citrate may be valid alternatives, in particular for elective outpatient colonoscopy (strong recommendation, high quality evidence). In patients with renal failure, PEG is the only recommended bowel preparation. The delay between the last dose of bowel preparation and colonoscopy should be minimized and no longer than 4 hours (strong recommendation, moderate quality evidence).

Hassan C, Endoscopy 2013; 45. 142-50

ASGE · AGA · ACG

Recommendations

1. Selection of a bowel-cleansing regimen should take into consideration the patient's medical history, medications, and, when available, the adequacy of bowel preparation reported from prior colonoscopies (***Strong recommendation, moderate-quality evidence***)
2. A split-dose regimen of 4 L PEG-ELS provides high-quality bowel cleansing (***Strong recommendation, high-quality evidence***)
3. In healthy nonconstipated individuals, a 4-L PEG-ELS formulation produces a bowel-cleansing quality that is not superior to a lower-volume PEG formulation (***Strong recommendation, high-quality evidence***)

Johnson DA et al. Gastrointest Endosc 2014; 80: 543-62

Siamo in linea con le Linee Guida?

The ESGE recommends a split regimen of 4 L PEG solution (or a same-day regimen in the case of afternoon colonoscopy) for routine bowel preparation. A split regimen (or same-day regimen in the case of afternoon colonoscopy) of 2 L PEG plus ascorbate or of sodium picosulphate plus magnesium citrate may be valid alternatives, in particular for elective outpatient colonoscopy (strong recommendation, high quality evidence). In patients with renal failure, PEG is the only recommended bowel preparation. The delay between the last dose of bowel preparation and colonoscopy should be minimized and no longer than 4 hours (strong recommendation, moderate quality evidence).

Hassan C, Endoscopy 2013; 45. 142-50

Recommendations

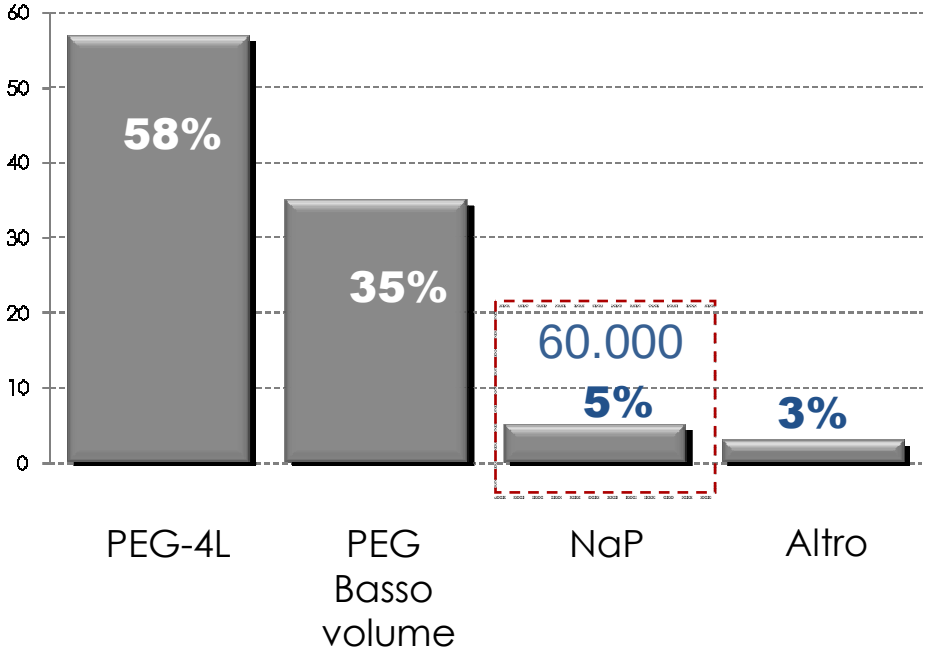
1. Selection of a bowel-cleansing regimen should take into consideration the patient's medical history, medications, and, when available, the adequacy of bowel preparation reported from prior colonoscopies (***Strong recommendation, moderate-quality evidence***)
2. A split-dose regimen of 4 L PEG-ELS provides high-quality bowel cleansing (***Strong recommendation, high-quality evidence***)
3. In healthy nonconstipated individuals, a 4-L PEG-ELS formulation produces a bowel-cleansing quality that is not superior to a lower-volume PEG formulation (***Strong recommendation, high-quality evidence***)

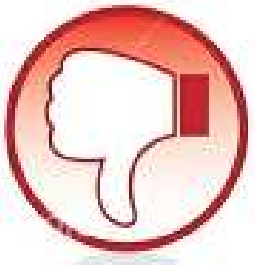
Johnson DA et al. Gastrointest Endosc 2014; 80: 543-62

Siamo in linea con le Linee Guida nella pratica clinica?

Educational Tour 2014:
Questionario 282 centri

Tipologia di preparazione intestinale utilizzata routinariamente nei centri:



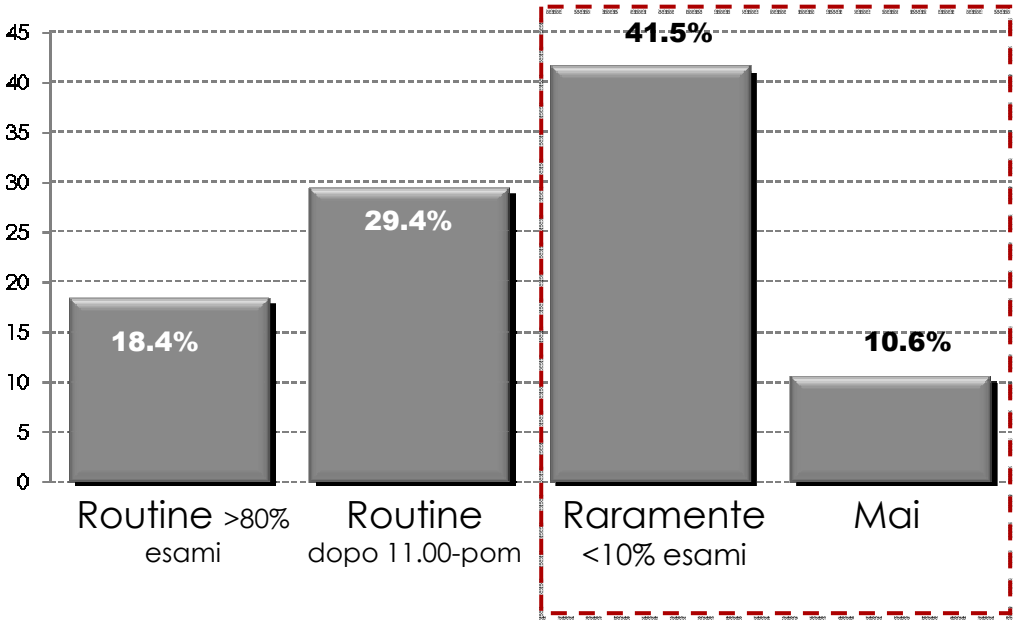


Siamo in linea con le Linee Guida nella pratica clinica?

Educational Tour:

Questionario 282 centri

Utilizzo della modalità “split-dose” nei centri:



Outline:

1. Il ruolo della dieta pre-preparzione
2. Quali preparati per la preparazione intestinale
3. Modalità (timing) di somministrazione
4. Definizione,valutazione,misura adeguatezza della preparazione

Table 4. Summary of proposed quality indicators for colonoscopy[a]

Quality indicator	Grade of recommendation	Measure type	Performance target (%)
Preprocedure			
1. Frequency with which colonoscopy is performed for an indication that is included in a published standard list of appropriate indications, and the indication is documented	1C+	Process	>80
2. Frequency with which informed consent is obtained, including specific discussions of risks associated with colonoscopy, and fully documented	1C	Process	>98
3. Frequency with which colonoscopies follow recommended post-polypectomy and post-cancer resection surveillance intervals and 10-year intervals between screening colonoscopies in average-risk patients who have negative examination results and adequate bowel cleansing (priority indicator)	1A	Process	≥90
4. Frequency with which ulcerative colitis and Crohn's colitis surveillance is recommended within proper intervals	2C	Process	≥90
Intraprocedure			
5. Frequency with which the procedure note documents the quality of preparation	3	Process	>98
6. Frequency with which bowel preparation is adequate to allow the use of recommended surveillance or screening intervals	3	Process	≥85 of outpatient examinations
7. Frequency with which visualization of the cecum by notation of landmarks and photodocumentation of landmarks is documented in every procedure (priority indicator)	1C	Process	
Cecal intubation rate with photography (all examinations)			≥90
Cecal intubation rate with photography (screening)			≥95
8. Frequency with which adenomas are detected in asymptomatic average-risk individuals (screening) (priority indicator)	1C	Outcome	
Adenoma detection rate for male/female population			≥25
Adenoma detection rate for male patients			≥30
Adenoma detection rate for female patients			≥20
9a. Frequency with which withdrawal time is measured	2C	Process	>98
9b. Average withdrawal time in negative-result screening colonoscopies	2C	Process	≥6 min
10. Frequency with which biopsy specimens are obtained when colonoscopy is performed for an indication of chronic diarrhea	2C	Process	>98
11. Frequency of recommended tissue sampling when colonoscopy is performed for surveillance in ulcerative colitis and Crohn's colitis	1C	Process	>98
12. Frequency with which endoscopic removal of pedunculated polyps and sessile polyps <2 cm is attempted before surgical referral	3	Outcome	>98
Postprocedure			
13. Incidence of perforation by procedure type (all indications vs colorectal cancer screening/polyp surveillance) and post-polypectomy bleeding	1C	Outcome	
Incidence of perforation—all examinations			<1:500
Incidence of perforation—screening			<1:1000
Incidence of post-polypectomy bleeding			<1%
14. Frequency with which post-polypectomy bleeding is managed without surgery	1C	Outcome	≥90
15. Frequency with which appropriate recommendation for timing of repeat colonoscopy is	1A	Process	>90

Quality Indicators for Colonoscopy

Douglas K. Rex, MD, Philip S. Schoenfeld, MD, MSEd, MSc (Epi), Jonathan Cohen, MD, Irving M. Pike, MD, Douglas G. Adler, MD, M. Brian Fennerty, MD, John G. Lieb II, MD, Walter G. Park, MD, MS, Maged K. Rizk, MD, Mandeep S. Sawhney, MD, MS, Nicholas J. Shaheen, MD, MPH, Sachin Wani, MD and David S. Weinberg, MD, MSc

Am J Gastroenterol 2015; 110:72–90; doi:10.1038/ajg.2014.385; published online 2 December 2014

AJG 2015

Reporting e benchmark

X ASGE: la qualità della preparazione intestinale deve essere documentata routinariamente $\geq$ 98%

X US-MSTF: esami con preparazione adeguata $\geq$ 85%
(per singolo endoscopista)

X ESGE (screening): esami con preparazione adeguata $\geq$ 90%

Rembacken B. et al. Endoscopy; 2012; 44: 957-68
USMSTF Guidelines, Johnson DA et al. Gastrointest Endosc 2014; 80: 543-62
Rex DK et al. Am J gastroenterol 2015; 110: 72-90

Manovre correttive, revisione dei protocolli
di preparazione, dieta, informazione

Come definire una preparazione “adeguata”?

Valutazioni **‘’concettuali’’**

- ASGE/AGA 2006: ‘’Adeguata’’ se permette la visualizzazione di tutte le lesioni > 5mm

- USMSTF 2014: ‘’Adeguata’’ se permette di dare indicazione a sorveglianza/ screening secondo correnti Linee Guida

Come definire una preparazione “adeguata”?

Valutazioni più oggettive con scale di valutazione ***standardizzate e validate:***

- Aronchick
- Ottawa
- **Boston**
- Harefield

Aronchick scale:

Excellent: small volume of clear liquid or >95% of surface seen
Good: large volume of clear liquid covering 5%–25% of the surface but >90% of the surface seen
Fair: some semisolid stool that could be suctioned or washed away but >90% of the surface seen
Poor: semisolid stool that could not be suctioned or washed away and <90% of the surface seen

- La valutazione della % mucosa visualizzabile è **soggettiva**
- La valutazione utilizza definizioni/parametri non numerici
- La valutazione della preparazione è globale e non per singoli segmenti

Aronchick CA, GIE 52:346-52, 2000

Ottawa scale:

valutati 3 segmenti colici, 5 + 3 score
punteggio 0 (eccellente) - 14 (inadeguata)

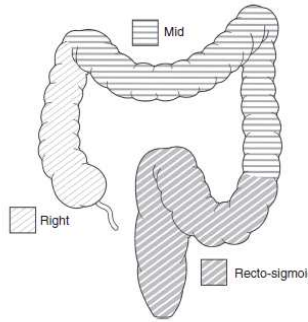


Figure 1. Ottawa scale. The Ottawa bowel preparation quality scale use guide. (1) Part A of the scale is applied to each colon segment: right colon (*Right*), midcolon (*Mid*), and the rectosigmoid colon (*Recto-Sigmoid*). (2) The fluid quantity is a global value for the entire colon. (3) The score is calculated by adding the ratings of 0–4 for each colon segment and the fluid quantity rating of 0–2. (4) The scale has a range from 0 (perfect) to 14 (solid stool in each colon segment and lots of fluid; ie, a completely unprepared colon). (5) Before using the scale in a study or audit, observers need to perform a calibration exercise. Modified with permission from Gastrointest Endosc 2004;59:482–486.

Per ogni segmento punteggio 0-4:

4 = Inadeguata (feci solide non aspirabili)
3 = Scarsa (Necessario lavaggio e aspirazione per ottenere una visione ragionevole)
2 = Sufficiente (Necessario aspirazione di liquidi per ottenere una visione adeguata)
1 = Buona (Minima quantità di liquidi torbidi nel segmento, non necessaria aspirazione)
0 = Eccellente (Mucosa chiaramente visibile)

Aggiungere 0-2 punti per la **quantità di liquidi** nell'intero colon

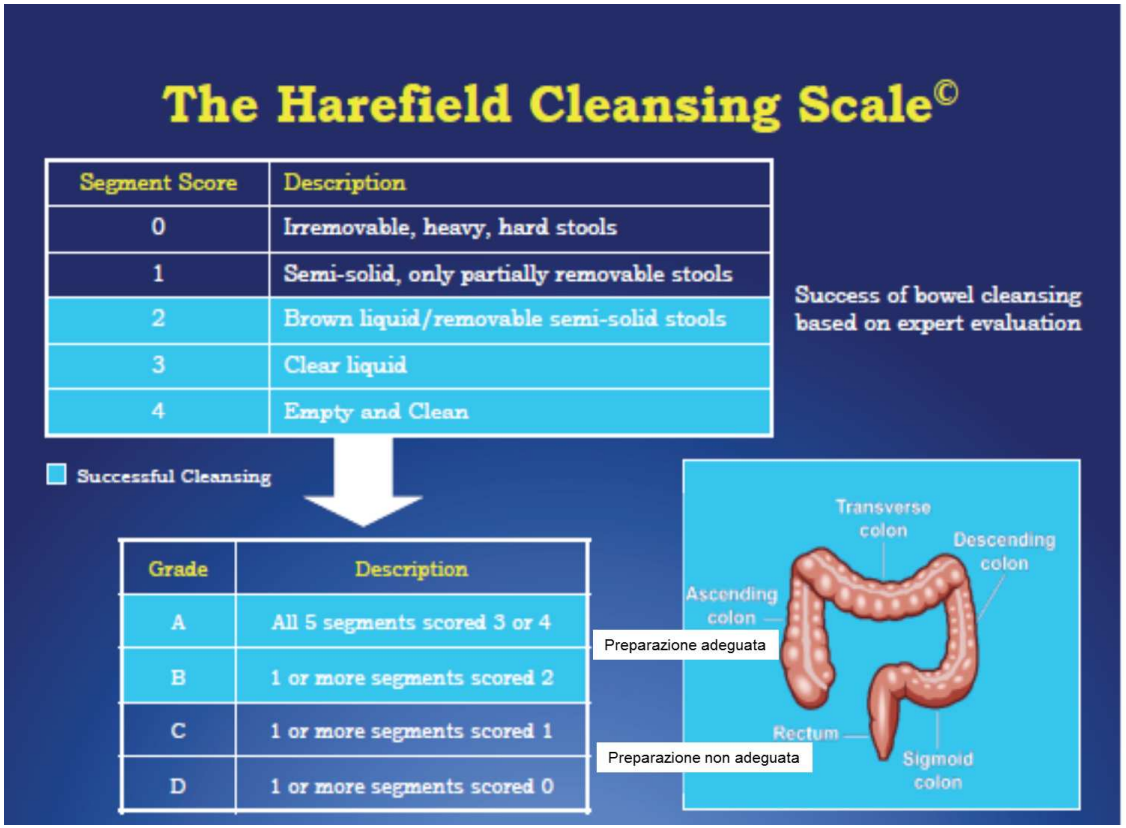
2 = Abbondanti liquidi
1 = Moderati liquidi
0 = Scarsi liquidi

La valutazione della quantità dei fluidi è soggettiva
La qualità della preparazione è valutata **prima** dell'eventuale aspirazione e/o lavaggio

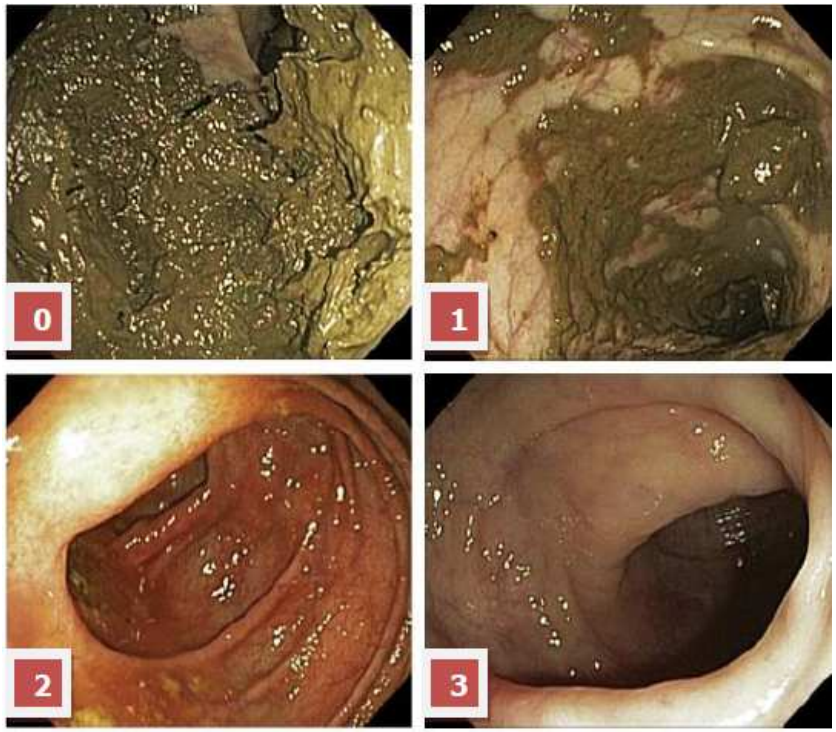
''Not recommended for clinical practice''
US.MTS Recomendation on Optimizing Adeguacy of bowell Cleansing for Colonoscopy AJG 2014

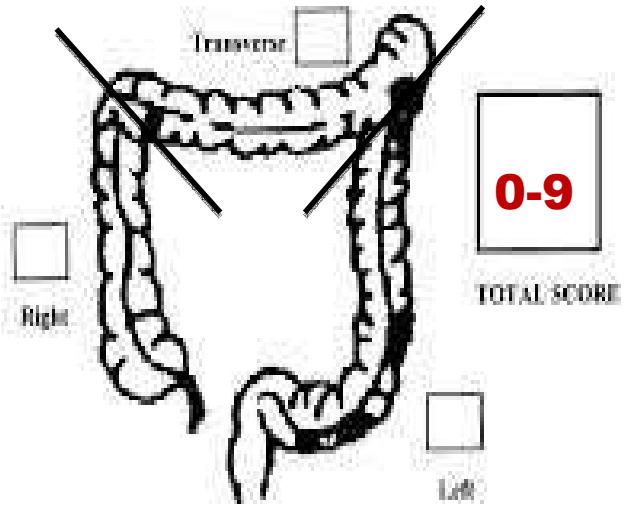
Harefield Cleansing Scale (HCS)

- Valutati 5 segmenti colon, 5 score
- Score aggregati in 4 gradi (A-D)
- Condensati in un sistema binario (Preparazione adeguata o inadeguata)
- dopo lavaggio e aspirazione liquidi
- **valutazione indaginosa**



Boston Bowel Preparation Scale





Valutati 3 segmenti colici, con score 0-3

Grado 0: mucosa non visualizzabile per presenza di feci solide (colon non preparato)
Grado 1: aree di mucosa non ben visualizzabile per feci solide o liquido scuro
Grado 2: mucosa visualizzabile nonostante minimi residui fecali o minimo liquido opaco
Grado 3: mucosa perfettamente visualizzabile, assenza residui fecali o liquido opaco

Boston Bowel Preparation Scale (BiBoPS):

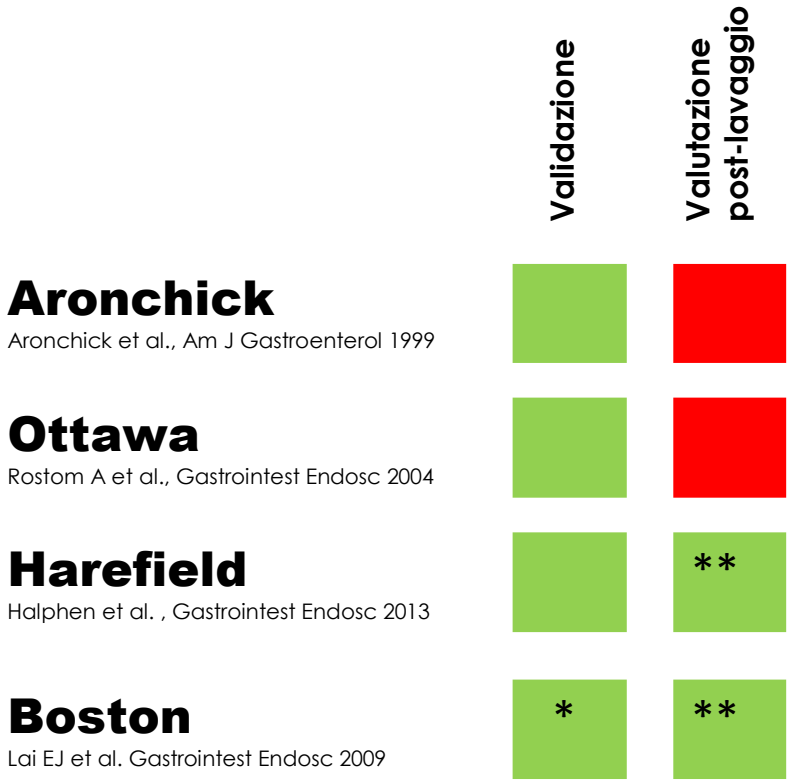
- nella fase di retrazione
- dopo lavaggio ed aspirazione può migliorarecore

score 2 ⟶ score 3

score 1 ⟶ score 2

score 0 ⟶ improbabile miglioramento

Scale di preparazione:



*** Elevata concordanza anche tra Infermieri Endoscopia**

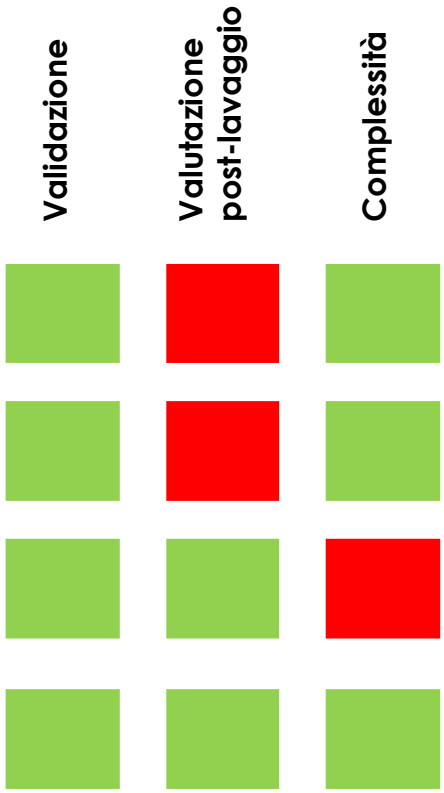
Reliability of the Boston Bowel Preparation Scale in the Endoscopy Nurse Population

Schindler AE et al. Clnical Gastroenterol Hepatol 2015 (in press)

** >15-20% tempo procedura, ma recupero 40% esami con prep-inadeguata --- > adeguata

Mac Phail M et al. Gastrointest Endosc 2015

Scale di preparazione:



Aronchick
Aronchick et al., Am J Gastroenterol 1999

Excellent, Good, Fair, Poor
3 segmenti

Ottawa
Rostom A et al., Gastrointest Endosc 2004

5 gradi (0-4) in 3 segmenti
3 gradi (0-2) per quantità liquidi

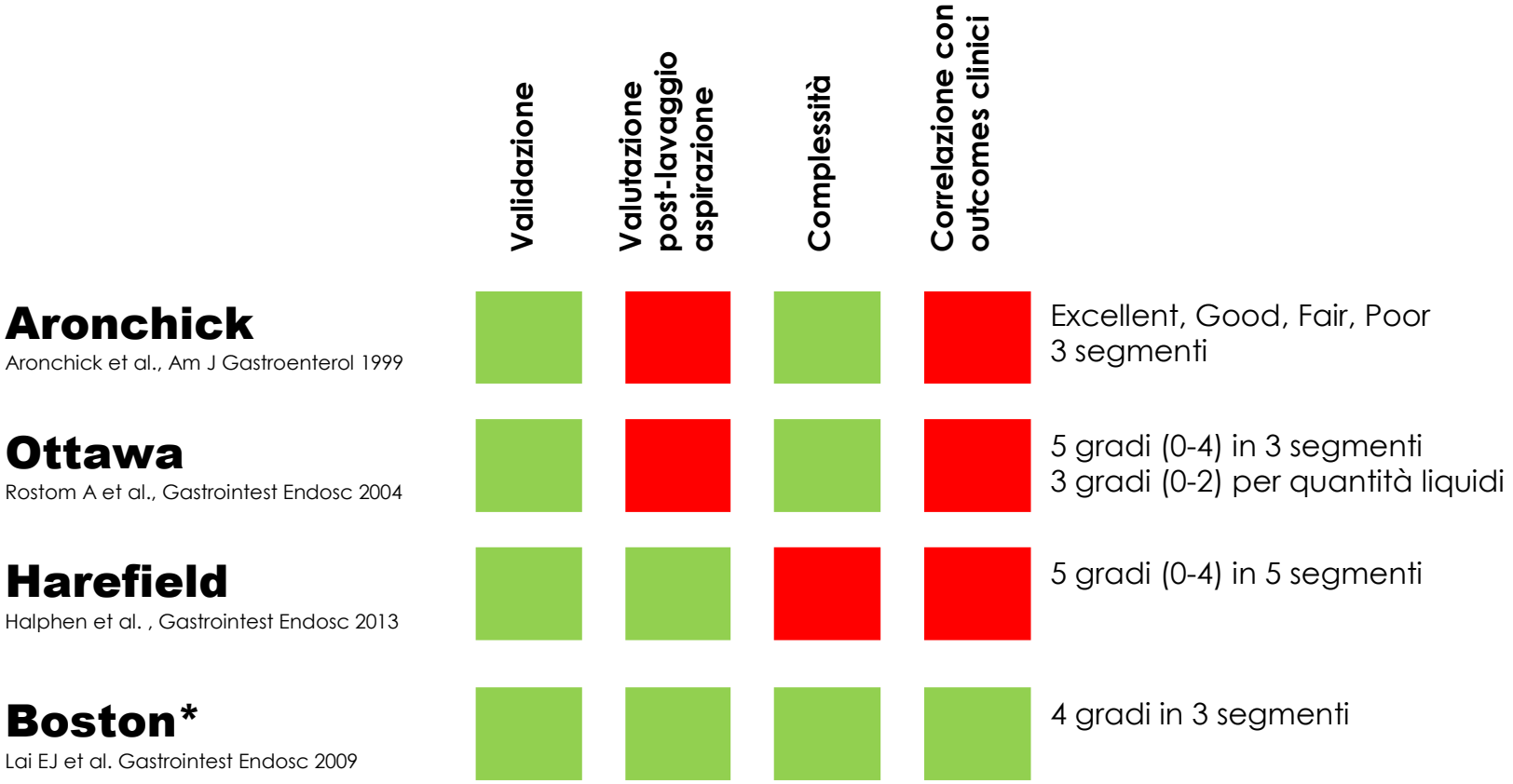
Harefield
Halphen et al. , Gastrointest Endosc 2013

5 gradi (0-4) in 5 segmenti

Boston
Lai EJ et al. Gastrointest Endosc 2009

4 gradi in 3 segmenti

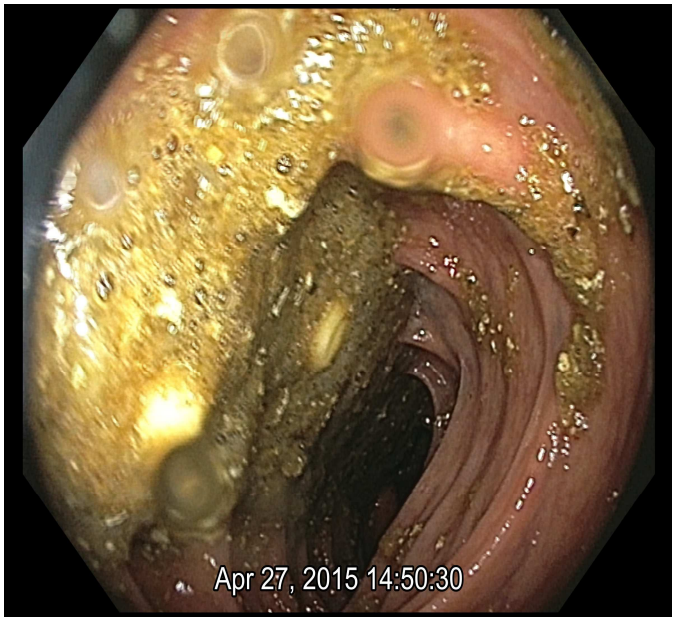
Scale di preparazione:

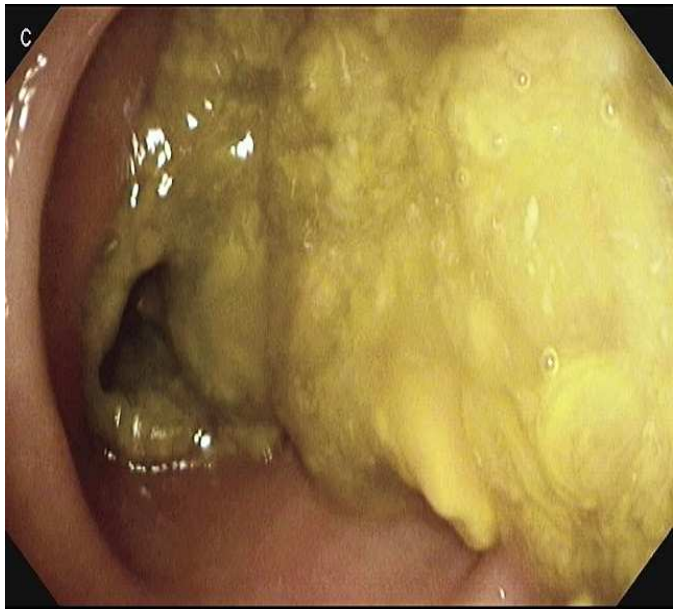


*Correlazione con PDR, numero polipi
*Correlazione con appropriatezza intervalli sorveglianza
→ follow-up a 10 anni (screening) in > 90% esami

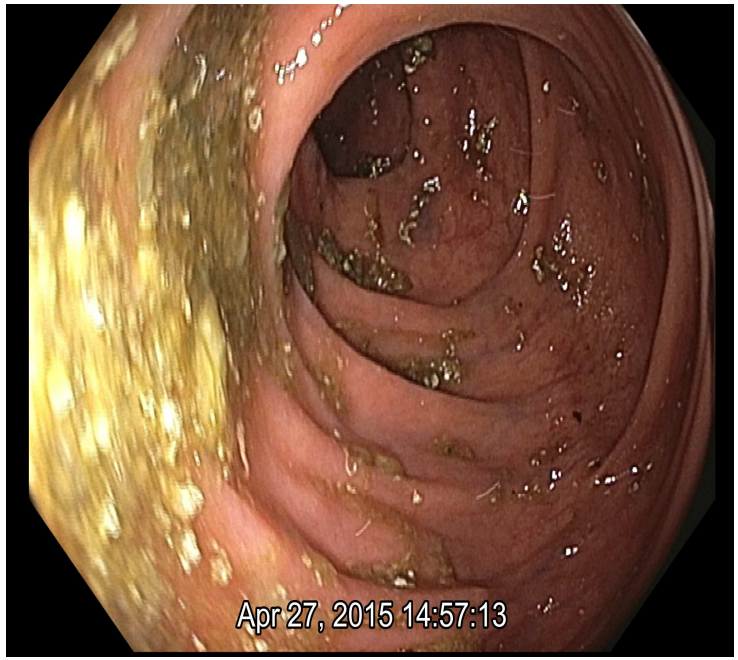
***ADEGUATA: tutti segmenti ≥2; total score ≥ 6**

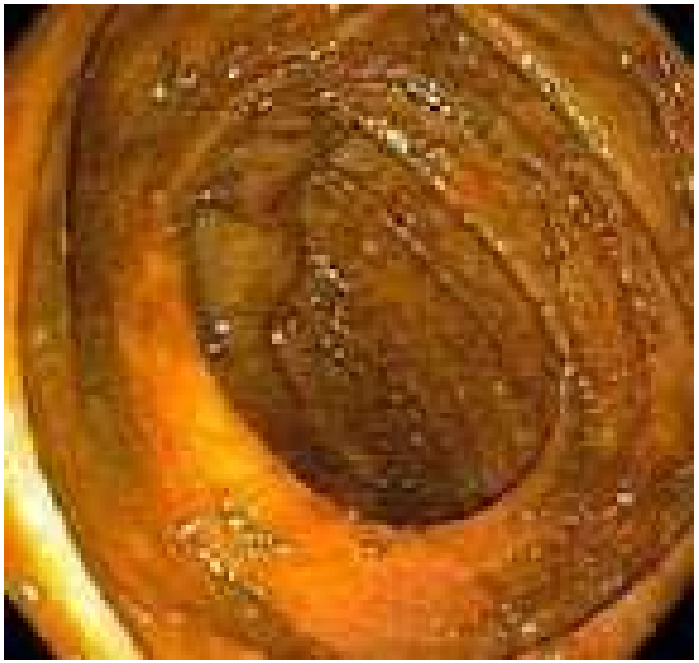
Lai EJ, Gastrointest Endosc 2009
Calderwood AH, J Clin Gastroenterol 2014



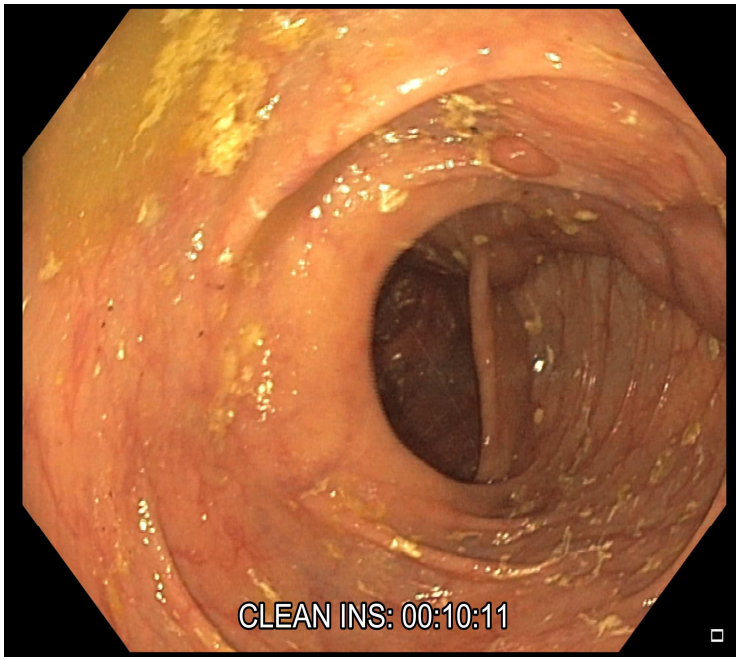


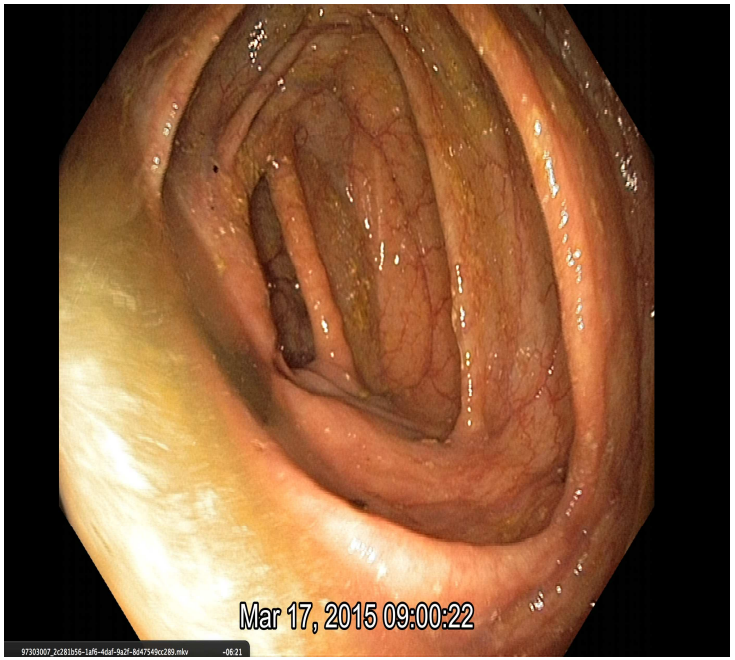
Grado 0: mucosa non visualizzabile per presenza di feci solide (colon non preparato)



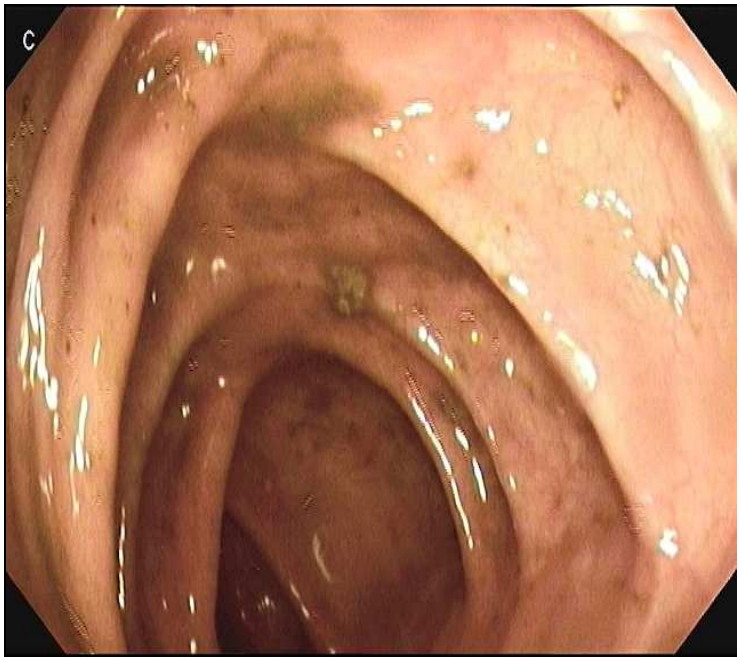


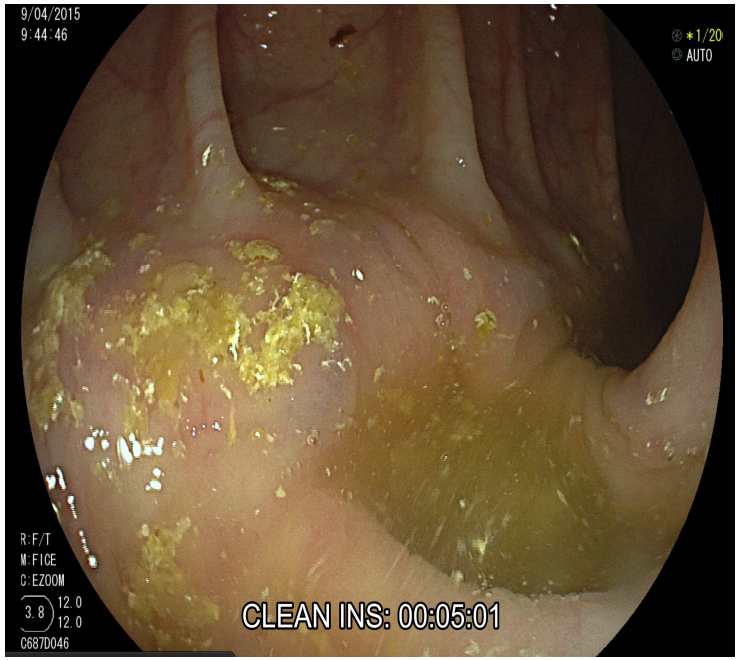
Grado 1: aree di mucosa non ben visualizzabile per feci solide o liquido scuro



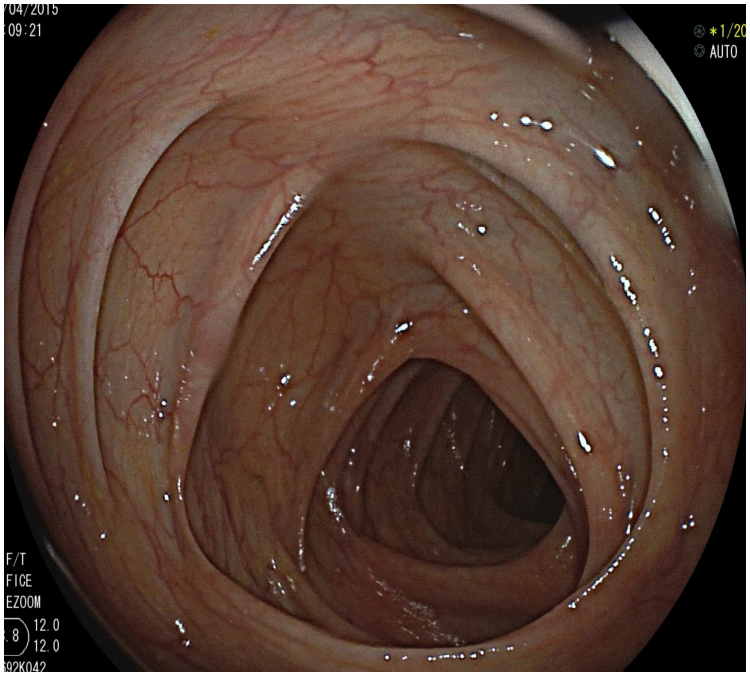


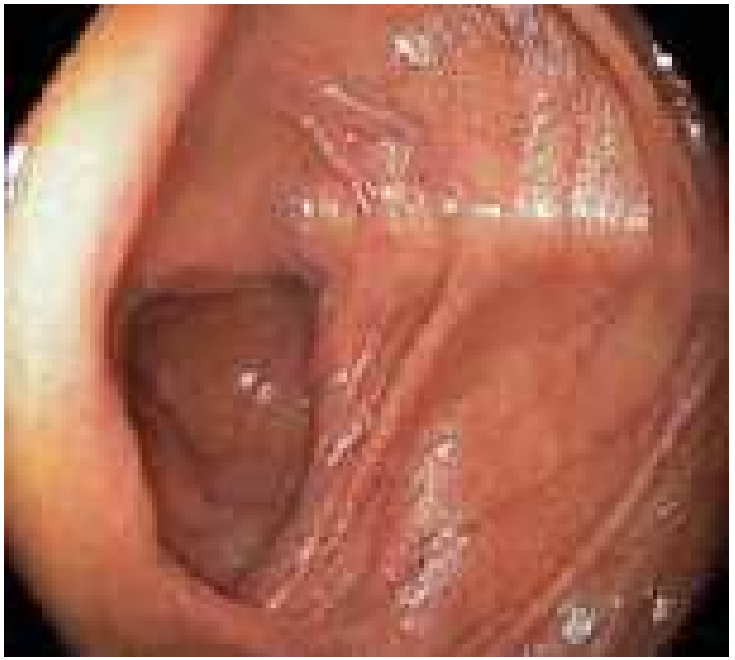
Grado 2: mucosa visualizzabile nonostante minimi residui fecali o minimo liquido opaco





Grado 2: mucosa visualizzabile nonostante minimi residui fecali o minimo liquido opaco





Grado 3: mucosa perfettamente visualizzabile, assenza residui fecali o liquido opaco

Training (endoscopisti/ infermieri)

Boston University School of Medicine

The Boston Bowel Preparation Scale Educational Program

http://www.cori.org/bbps/

CORI CLINICAL OUTCOMES RESEARCH INITIATIVE

Adeguatezza della preparazione: raccomandazioni

- Sulla base di tali considerazioni:

- La misurazione del grado di qualità della preparazione intestinale nello screening deve essere effettuata
  (Raccomandazione Forte, Evidenza di moderata qualità)

- E' raccomandabile valutare l'adeguatezza della preparazione dopo tentativi di lavaggio e di aspirazione
  (Raccomandazione Forte, Evidenza di bassa qualità)

- La scala di Boston sembrerebbe la scala di valutazione più raccomandabile nella pratica clinica
  (Raccomandazione Forte, Evidenza di bassa qualità)

Optimizing Adequacy of Bowel Cleansing for Colonoscopy: Recommendations From the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer

David A. Johnson[1], Alan N. Barkun[2], Larry B. Cohen[3], Jason A. Dominitz[4], Tonya Kaltenbach[5], Myriam Martel[2], Douglas J. Robertson[6,7], C. Richard Boland[8], Frances M. Giardello[9], David A. Lieberman[10], Theodore R. Levin[11] and Douglas K. Rex[12]

Am J Gastroenterol advance online publication, 16 September 2014; doi:10.1038/ajg.2014.272

Optimizing Adequacy of Bowel Cleansing for Colonoscopy: Recommendations From the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer

David A. Johnson[1], Alan N. Barkun[2], Larry B. Cohen[3], Jason A. Dominitz[4], Tonya Kaltenbach[5], Myriam Martel[2], Douglas J. Robertson[6,7], C. Richard Boland[8], Frances M. Giardello[9], David A. Lieberman[10], Theodore R. Levin[11] and Douglas K. Rex[12]

Am J Gastroenterol advance online publication, 16 September 2014; doi:10.1038/ajg.2014.272

Quality in screening colonoscopy: position statement of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE)

ESGE

Authors B. Rembacken[1], C. Hassan[2], J. F. Riemann[3], A. Chilton[4], M. Rutter[5,6], J.-M. Dumonceau[7], M. Omar[8], T. Ponchon[9]

Institutions Institutions are listed at the end of article.

Sistema di valutazione della letteratura per livelli di evidenza e forza delle raccomandazioni

Appendix e2 a Levels of evidence according to the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) system [8].

Evidence level	
High quality	One or more well-designed and well-executed randomized controlled trials (RCTs) that yield consistent and directly applicable results. This also means that further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality	RCTs with important limitations (i. e. biased assessment of the treatment effect, large loss to follow-up, lack of blinding, unexplained heterogeneity), indirect evidence originating from similar (but not identical) populations of interest, and RCTs with a very small number of participants or observed events. In addition, evidence from well-designed controlled trials without randomization, well-designed cohort or case – control analytic studies, and multiple time series with or without intervention are in this category. It also means that further research will probably have an important effect on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality	Observational studies would typically be rated as low quality because of the risk for bias.[1] It also means that further research is very likely to have an important effect on our confidence in the estimate of effect and will probably change the estimate.
Very low quality[2]	Evidence is conflicting, of poor quality, or lacking, and hence the balance of benefits and harms cannot be determined. Any estimate of effect that is very uncertain as evidence is either unavailable or does not permit a conclusion.

[1] Quality of evidence based on observational studies may be rated as moderate or even high, depending on circumstances under which evidence is obtained from observational studies. Factors that may contribute to upgrading the quality of evidence include a large magnitude of the observed effect, a dose – response association, or the presence of an observed effect when all plausible confounders would decrease the observed effect.

[2] Insufficient evidence to determine for or against routinely providing a service.

Appendix e2b Strength of recommendations according to the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) system [8]

Strength of recommendation	
Strong	Benefits clearly outweigh risks and burden or vice-versa. Usually stated as "we recommend".
Weak	Benefits closely balanced with risks and burden. Usually stated as "we suggest".

Efficacia, quali evidenze? **PEG vs NaP**

5 metanalisi : solo RCT→ MA studi eterogenei (timing, dieta, scala valutazione, associazione altri agenti)

- 3 metanalisi → livello di **preparazione adeguato più frequente con NaP**
- 2 metanalisi → (più recenti e con più studi) **no differenza statisticam significative tra PEG e NaP**

NaP uguale o migliore Vs PEG

Hsu CW et al. GIE 1998;48:276

Juluri R et al. APT 2010;32:171

Tan JJY et al. Colorectal Dis 2006;8:247

Belsey J et al. APT2007:25:37

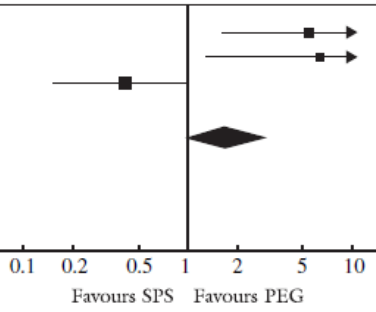
Juluri R et al. BMCGastroenterol 2011;11:38

Belsey J et al. APT 2012; 35: 222

Efficacia quali evidenze? **NaP/PEG vs picoS**

Table 3 Efficacy in bowel cleansing: polyethylene glycol (PEG) *vs* sodium picosulphate (SPS).

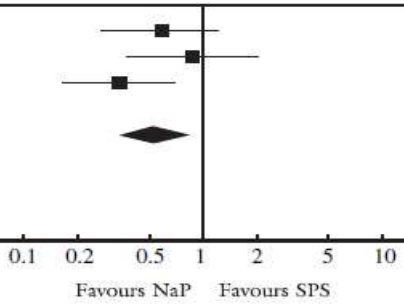
Study	Reference	PEG *n/N*	SPS *n/N*	OR (fixed) 95% CI	OR (fixed) [95% CI]
Dakkak *et al.*	[29]	25/30	14/29		5.36 [1.61, 17.88]
Regev *et al.*	[27]	43/45	34/44		6.32 [1.30, 30.81]
Saunders *et al.*	[28]	13/29	26/39		0.41 [0.15, 1.09]
Total (95% CI)		104	112		1.69 [0.92, 3.13]
Total events: 81 PEG; 74 SPS					
Test for heterogeneity: χ^2 14.17, df = 2, (P = 0.0008), I^2 = 85.9%					
Test for overall effect: Z = 1.69, (P = 0.09)					



p =NS

Table 4 Efficacy in bowel cleansing: oral sodium phosphate (NaP) *vs* sodium picosulphate (SPS).

Study	Reference	SPS *n/N*	NaP *n/N*	OR (fixed) 95% CI	OR (fixed) [95% CI]
Yoshioka *et al.*	[31]	54/77	61/76		0.58 [0.27, 1.22]
Schmidt *et al.*	[30]	170/182	179/190		0.87 [0.37, 2.03]
Tjandra *et al.*	[32]	88/122	91/103		0.34 [0.17, 0.70]
Total (95% CI)		381	369		0.52 [0.34, 0.81]
Total events: 312 SPS; 331 NaP					
Test for heterogeneity: χ^2 2.81, df = 2, (P = 0.24), I^2 = 28.9%					
Test for overall effect: Z = 2.91, (P = 0.004)					



p = .0004

1 metanalisi:

NaP migliore** Vs PicoS/MgC

PEG migliore (NS)** Vs PicoS/MgC

Tan JJY Colorectal Disease 2006;8:247

Efficacia quali evidenze?**PEG-ASC vs PEG/NaP**

•PEG-ASC vs NaP

Pulizia adeguata→ 72% PEG-ASC vs 63.9% NaP (p<0,05)*

•5 RCT PEG-ASC vs PEG-E

Pulizia adeguata in colon dx →54% PEG-ASC vs 82% PEG(<.001)**

Pulizia adeguata colon→ no differenze statisticam significative #

•PEG-ASC vs picoS+Mgcitrato

Pulizia intestinale adeguata →84,4% PEG-ASC vs 72,7% picoS ***

PEG-ASC uguale- inferiore colon dx** Vs PEG-E
PEG-ASC migliore Vs NaP* e picoS***

**Bitoun A et al. APT 2006;24:1631*

***Corporaal S et al. Scand J Gastroenterol 2010*

****Worthinton J et al.CurrMed Res Op 2008;24:481*

 # Ell C et al. Am J Gastroenterol 2008;103:883-93

Marmo R et al. GIE 2008;72:313

Pontone S et al. WJG 2011;45:1380

Jansen SV et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 2011;23:897

Efficacia quali evidenze?**PEG-CS+BIS vs PEG**

Studi RCT **PEG-CS+ BIS** (PEG citrato e simeticone+bisacodile) vs PEG-E

-Mucosa visibile → 85,7% vs 72,4% (p=0,042)*;

-Pulizia “eccellente”-”buona”→ 89,7 vs 92,1 NS*;92,8 %vs 92,1% NS**

- Intubaz ceco; ADR→ differenze NS*

Studio RCT Multicentrico 408 pz **PEG-CS+ BIS** vs PEG- ASC ***

- Mucosa visibile → 56,1% vs 46,3% (p<0,05)

- Pulizia “eccellente”-”buona”→ 79,1% vs 70% (p<0,05)

PEG-CS+BIS migliore*- uguale** Vs PEG-E

PEG CS+BIS migliore*** vs PEG-ASC

**De Leone A et al WJGE 2013; 5(9):433*

*** Valiante et al. WJG 2013 19(33):5397*

**** Repici APT 2012;36:717*

Tollerabilità quali evidenze? **PEG-NaP**

Dati non comparabili per metanalisi
→ 14 studi più tollerabile NaP
→ 10 studi uguale tollerabilità NaP e PEG
→ 1 studio più tollerabile PEG

→ % preparazione completata
NaP 97% (range 67-100%) Vs PEG 89.5% (range 53-98%) (NS)

NaP migliore* ** Vs PEG
PicoS/MgC migliore (NS) ** Vs PEG
PicoS/Mg uguale** Vs NaP

* *Belsey J Aliment Pharmacol Ther 2007*
** *Tan JJY Colorectal Disease 2006*

Tollerabilità quali evidenze? PEG-ASC;PEG-CS+BIS

Dati

→ PEG-ASC migliore palatabilità/soddisfazione pz vs PEG* e

→PEG-ASC migliore palatabilità/soddisfazione pz vs NaP** e MgC +picoS***

→PEG-CS+BIS uguale compliance /soddisfazione vs PEG-E# e a PEG-ASC###

→PEG-CS+BIS migliore compliance vs PEG –E## : 97,1 vs 87,3% (p=0,003)

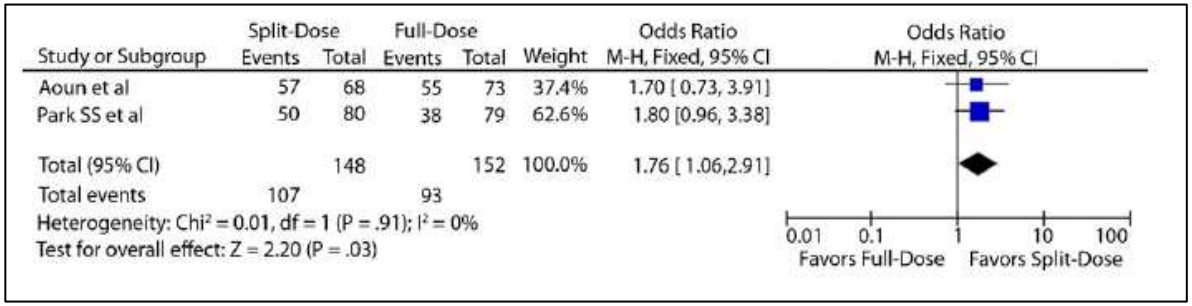
PEG-ASC migliore Vs PEG- NaP- MgC+picoS
PEG-CS+BIS migliore## o uguale# a PEG –E e uguale ###vs PEG-ASC

**Ell C et al. Am J Gastroenterol 2008;103:883-93*
*** Bitoun A et al. APT 2006;24:1631*
**** Parra-Blanco A et al. World J Gastroenterol 2006; 12:6161*

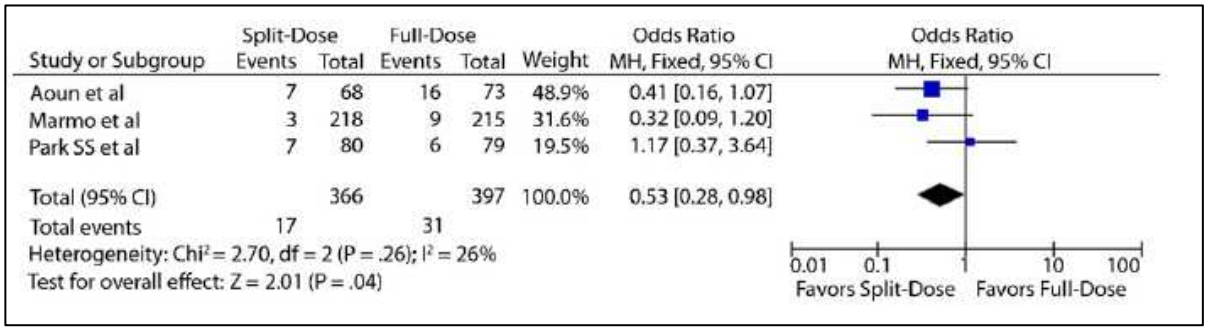
 # De Leone A et al WJGE 2013; 5(9):433
Valiante et al. WJG 2013 19(33):5397
Repici APT 2012;36:717

Preparazione Intestinale Regime Split

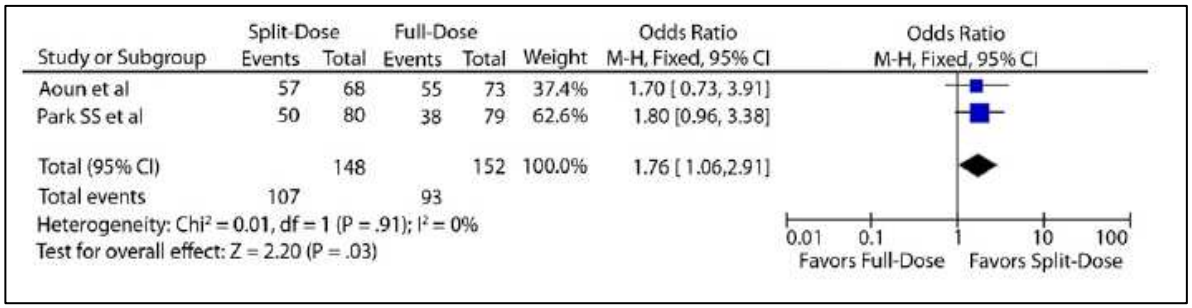
Minore incidenza di effetti collaterali (nausea) con la split dose



TOLLERABILITA': minore rischio di interruzione della preparazione con la split dose:



ACCETTABILITA': Maggiore disponibilità a ripetere la preparazione con la split-dose



Kilgore TW et al., Gastrointest Endosc 2011; 713: 1240-5

FDA ALERT

FDA has become aware of reports of acute phosphate nephropathy, a type of acute kidney injury, associated with the use of oral sodium phosphate products (OSP) for bowel cleansing prior to colonoscopy or other procedures. These products include the prescription products, Visicol and OsmoPrep, and OSPs available over-the-counter without a prescription as laxatives (e.g., Fleet Phospho-soda). In some cases when used for bowel cleansing, these serious adverse events have occurred **in patients without identifiable factors** that would put them at risk for developing acute kidney injury. We cannot rule out, however, that some of these patients were dehydrated prior to ingestion of OSPs or they did not drink sufficient fluids after ingesting OSP.

Acute phosphate nephropathy is a form of acute kidney injury that is associated with deposits of calcium-phosphate crystals in the renal tubules that may result in permanent renal function impairment. Acute phosphate nephropathy is a rare, serious adverse event that has been associated with the use of OSPs. The occurrence of these events was previously described in an *Information for Healthcare Professionals* sheet and an FDA Science Paper issued in May 2006. Additional cases of acute phosphate nephropathy have been reported to FDA and described in the literature since these were issued.

Individuals who appear to have **an increased risk** of acute phosphate nephropathy following the use of OSPs include persons: **who are over age 55; who are hypovolemic or have decreased intravascular volume; who have baseline kidney disease, bowel obstruction, or active colitis; and who are using medications that affect renal perfusion or function (such as diuretics, angiotensin converting enzyme [ACE] inhibitors, angiotensin receptor blockers [ARBs], and possibly nonsteroidal anti-inflammatory drugs [NSAIDs]).**

As a result of new safety information received, FDA is requiring the manufacturer of Visicol and OsmoPrep, the two OSPs available by prescription only, to add a Boxed Warning to the labeling for these products. FDA is also requiring that the manufacturer develop and implement a risk evaluation and mitigation strategy (REMS), which will include a *Medication Guide*, to ensure that the benefits of these products outweigh the risk of acute phosphate nephropathy, and to conduct a postmarketing clinical trial to further assess the risk of acute kidney injury with use of these products.

Consensus guidelines for the safe prescription and administration of oral bowel-cleansing agents

Andrew Connor,[1] Damian Tolan,[2] Stephen Hughes,[3] Nick Carr,[4] Charles Tomson[3]

► Additional appendices are published online only. To view these files please visit the journal online (http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300861).

[1]SpR, Dorset County Hospital, Dorchester, UK
[2]St James' University Hospital, Leeds, UK
[3]Southmead Hospital, Bristol, UK
[4]Singleton Hospital, Swansea, UK

Correspondence to
Dr Stephen Hughes, 43 Kellaway Avenue, Bristol BS6 7XS, UK; steve.hughes@nbt.nhs.uk

Accepted 2 May 2012
Published Online First 26 July 2012

ABSTRACT
Oral bowel-cleansing preparations are used before colonic surgery and endoscopic and radiological assessment of the intestine to minimise faecal contamination. In February 2009, the UK National Patient Safety Agency issued a Rapid Response Report highlighting the potential risk of harm associated with the use of these preparations and instructing local NHS Trusts to implement safeguards to reduce this risk. This guidance has been prepared to help NHS Trusts to respond to these concerns, as the risk of complications is influenced by both individual patient risk factors and the choice of bowel preparation, for which definitive guidance was not previously available. This document provides an outline of the different available oral bowel-cleansing agents and the complications that may arise. This is followed by recommendations for their use in different patient groups and circumstances. The recommendations are based on consensus between the authors, each of whom circulated drafts to members of

tion) or renal failure as a result of phosphate nephropathy, complications of hypovolaemia and electrolyte disturbances including hypokalaemia, hyponatraemia and hypermagnesaemia. Although there are no reliable estimates of the frequency of each of these complications, it is reasonable to put systems in place to reduce the risk of complications, so long as this response is proportionate and does not greatly add to the complexity or cost of investigation.

SCOPE
The NPSA Report instructed NHS Trusts that safeguards should be implemented at a local level to reduce this risk, and specifically required that all NHS Trusts ensure that a clinical assessment of each patient for contraindications and risks occurs, that the use of a bowel-cleansing preparation is authorised by a clinician, that an explanation on the safe use of the preparation is provided to the

- *Patients receiving oral bowel-cleansing agents are at risk of developing the complications of hypovolaemia and intravascular volume depletion including syncope, myocardial ischaemia, and acute kidney injury secondary to acute tubular necrosis.This risk is likely to be greatest with sodium phosphate preparations but also exists with* ***sodium picosulphate***

- ***Those preparations containing magnesium salts (Picolax, Citrafleet)*** *can cause a transient rise in serum magnesium levels. They present a risk of hypermagnesaemia in patients with chronic kidney disease and can potentially lead to magnesium toxicity. A small number of such cases have been reported*

- ***Sodium picosulphate*** *preparations should be used with caution in patients at risk of, or suffering from, hypovolaemia, including those patients taking high-dose diuretics, those with congestive cardiac failure and advanced cirrhosis, and those with chronic kidney disease (evidence: grade 1C)*

	# colonoscopies	inadequate preparation	patients	indicators
CORI database[1] US 2000 - 2001	93.004	23%	in/ out	mixed
Columbia University, NY[2] US 2006 - 2008	12.787	24%	in/ out	mixed
AIGO project[3] Italy, 2004	12.683	19%	out	mixed
EQUAL-SIED[4] Italy, 2012	11.580	21%	out	mixed

Definition for inadequate preparation :

CORI unable to esclude polyp 5 mm or larger: (ACG/ASGE Consensus recomandation 2006)

Columbia Study poor or fair, inadequate, unsatisfactory

AIGO/EQUAL descriptive scale (poor or fair)

NOSTRI DATI PIEMONTE?

[1]Harewood GC, *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 76-79
[2] Lebwohl B, *Gastrointest Endosc 2011*; 73: 1207-14
[3]Radaelli F, Am J Gastroenterol 2008; 103:1122-30
[4]Unpublished data