

Bør blodplatehemmere seponeres før gastrointestinal endoskopi?

Sammendrag

Bakgrunn. Det er ulik praksis i Norge når det gjelder seponering av trombo-cythemmere som acetylsalisylsyre, ikke-steroid antiinflammatoriske medikamenter (NSAID), ADP-reseptorhemmere (klopidogrel, tiklopidin), fosfodiesterasehemmere (dipyridamol), samt glykoprotein IIb/IIIa reseptorhemmere (abciximab og integrilin) før gastrontestinal endoskopi. En gruppe nedsatt av Norsk gastroenterologisk forening bestående av gastroenterolog, gastrokirurg, hematolog, kardiolog og farmakolog har gjennomgått litteraturen om blødningsfare ved endoskopi under platehemmende medikasjon med tanke på å komme med en anbefaling.

Materiale og metode. Det ble gjennomført et ikke-systematisk litteratursøk i PubMed, og relevante artikler ble kritisk vurdert av studiegruppen.

Resultater. Det foreligger ingen randomiserte studier med henblikk på å belyse problemstillingen. To prospektive og tre retrospektive studier har sammenliknet blødningskomplikasjoner med og uten pågående bruk av acetylsalisylsyre/NSAID hos pasienter som gjennomgikk endoskopisk papillotomi eller polypektomi. Studiene viste enten ingen forskjell i blødningsfrekvens, eller kun en økning av lette, selvbegrensende blødninger hos brukere av disse legemidlene.

Fortolkning. Gruppen anbefaler på bakgrunn av foreliggende dokumentasjon at alle gastroenterologiske endoskopiske prosedyrer kan utføres under pågående behandling med acetylsalisylsyre/NSAID forutsatt at pasienten ikke har andre koagulasjonsforstyrrelser. Da kliniske data om bruk av andre platehemmere mangler, anbefaler vi foreløpig å seponere behandlingen i sju dager, men det må oppveies mot risikoen for trombose forbundet med seponering.

Bjørn Hofstad

bjho@uus.no
Gastromedisinsk avdeling
Ullevål universitetssykehus
0407 Oslo

Arild Nesbakken

Kirurgisk avdeling
Aker universitetssykehus

Jan Eritslund

Hjertemedisinsk avdeling

Odd Brørs

Klinisk-kjemisk avdeling

Per Morten Sandset

Hematologisk avdeling
Ullevål universitetssykehus

Pasienter som skal til endoskopisk undersøkelse av gastrointestinaltractus, blir i ulik grad bedt om å seponere hemmere av blodplateaggregasjonen i en periode før undersøkelsen for å unngå blødningskomplikasjoner, dersom det skulle bli behov for terapeutisk inngrep eller prøvetaking med biopsier. Det råder imidlertid ulike oppfatninger av hvor stor denne blødningsrisikoen er. Av den grunn blir dette praktisert svært forskjellig, dersom medikamentene ikke er seponert, fra utsettelse av undersøkelse til ikke å ta hensyn til medikamentene.

Styret i Norsk gastroenterologisk forening har satt ned en bredt sammensatt gruppe, bestående av gastroenterolog, gastrokirurg, hematolog, kardiolog og farmakolog, for å vurdere hvordan man skal håndtere pasienter som får platehemmende medikasjon, som skal til endoskopiske undersøkelser. Denne artikkelen beskriver gruppens arbeid og konklusjoner.

Materiale og metode

Relevant litteratur ble søkt i PubMed ved en ikke-systematisk tilnærming og vurdert kritisk av gruppens medlemmer.

Effekt av platehemmere

Acetylsalisylsyre gir en irreversibel og ikke-steroid antiinflammatorisk medikament (NSAID) en reversibel hemming av trombo-cytaggregasjonen. Begge medikamentene hemmer enzymet cyklooksygenase, som i blodplatene er nødvendig for syntese av tromboksen A2. Doser over 150 mg acetylsalisylsyre daglig gir komplett, irreversibel hemming av cyklooksygenase 1 (1). Ved seponering varer effekten inntil blokkerte blodplater er erstattet med nye, det vil si 9–12 dager. Platene skiftes ut kontinuerlig

og mange vil mene at reversering av platehemmingen er tilfredsstillende allerede etter 5–7 dager. Effekten av NSAID på trombo-cyttene er reversibel og krever derfor kun en seponeringstid på åtte timer. I tillegg til cyklooksygenasehemmere har det de senere år kommet flere preparater med andre virkningsmekanismer, som ADP-reseptorhemmere (for eksempel klopidogrel og tiklopidin), fosfodiesterasehemmere (for eksempel dipyridamol) og hemmere av blodplatens glykoprotein IIb/IIIa-reseptor (for eksempel abciximab og eptifibatid). Disse vil derfor ha en additiv effekt i kombinasjon med acetylsalisylsyre/NSAID.

Endoskopi og blødningsrisiko

Forskjellige endoskopiske prosedyrer innebærer ulik blødningsrisiko. Diagnostisk endoskopi med eller uten biopsitaking (gastrokopi, koloskopi og endoskopisk retrograd kolangiopankreatikografi, ERCP) innebærer meget liten blødningsrisiko. Dette er vist i flere store, men retrospektive studier (2–5). Diagnostiske undersøkelser kan derfor gjennomføres uten videre tiltak hos pasienter som blir behandlet med acetylsalisylsyre/NSAID og også hos på pasienter som får peroral antikoagulasjon med INR < 3,0.

Ved de fleste terapeutiske prosedyrer ved gastrointestinal endoskopi er det risiko for komplikasjoner. Fare for blødning er en hyppig problemstilling blant annet ved polypektomi, papillotomi, diatermi, laser, injeksjon, dilatasjon, varicebehandling, endoskopisk mukosektomi, innleggelse av perkutan endoskopisk gastrotomi (PEG) og biopsi/finnålsaspirasjon ved endoskopisk ultralyd. Vanligvis deles klinisk signifikante blødninger inn i:

- Lett: Selvbegrensende blødning med hemoglobinfall < 3 g/100 ml og uten transfusjonsbehov

Hovedbudskap

- Det er ikke dokumentert økt risiko for alvorlige blødninger ved gastrointestinale endoskopiske prosedyrer ved bruk av acetylsalisylsyre/NSAID
- Disse trombocythemmerne trenger ikke seponeres før prosedyrene
- Data vedrørende andre platehemmere mangler. Seponering anbefales, men må veies opp mot mulige skadelige effekter av seponeringen

Tabell 1 Studier der man har undersøkt blødningsrisiko ved gastrointestinale endoskopiske prosedyrer hos pasienter som bruker acetylsalisylsyre/NSAID

	Schiffman og medarbeidere 1994 (6)	Hui og medarbeidere 2004 (7)	Yousfi og medarbeidere 2004 (8)	Freeman og medarbeidere 1996 (9)	Hui og medarbeidere 2002 (10)
Studiedesign	Prospektiv	Retrospektiv	Retrospektiv	Prospektiv	Retrospektiv
Prosedyre	Polypektomi	Polypektomi	Polypektomi	Papillotomi	Papillotomi
Antall pasienter ¹	694	1 657	20 636 (81 ²)	2 347	804
Antall blødninger ³	22/10	6/31	81	6/42	12/11/22 ⁴
Antall brukere av acetylsalisylsyre/NSAID	320	219	81	292	240
Konklusjon: Øker bruk av acetylsalisylsyre/NSAID blødningsrisiko?	Lett blødning: ja alvorlig: nei	Nei	Nei	Nei	Lett blødning: ja alvorlig: nei

¹ Totalt antall pasienter, både brukere av acetylsalisylsyre/NSAID og ikke-brukere

² Av 20 636 pasienter som gjennomgikk polypektomi, fikk 81 klinisk signifikant blødning, og ble sammenliknet med 81 matchede pasienter i gruppen som ikke blødde

³ Brukere av acetylsalisylsyre/NSAID/ikke-brukere

⁴ Blødninger hos pasienter som: ikke seponerte acetylsalisylsyre-NSAID/som seponerte acetylsalisylsyre-NSAID/som ikke brukte acetylsalisylsyre-NSAID

- Moderat: transfusjonsbehov ≤ 4 enheter blod, men ingen intervensjon utover endoskopi er påkrevd
- Alvorlig: Transfusjonsbehov > 4 enheter blod og/eller behov for kirurgisk eller angiografisk intervensjon

Acetylsalisylsyre/NSAID

Det finnes noen få ikke-randomiserte studier der man har undersøkt blødningsrisiko under pågående behandling med acetylsalisylsyre/NSAID ved endoskopiske prosedyrer (tab 1) (6–10).

I en amerikansk prospektiv studie med 694 pasienter (6), som skulle til biopsitaking eller polypektomi, brukte halvparten acetylsalisylsyre/NSAID, uten at disse midlene ble seponert. Lett, selvbegrensende blødning forekom tre ganger så hyppig hos dem som brukte acetylsalisylsyre/NSAID, sammenliknet med dem som ikke brukte slike medikamenter, mens alvorlig blødning forekom hos to pasienter i hver gruppe. Hos 140 pasienter ble det kun tatt biopsi. Det var i gruppen som fikk foretatt biopsi eller varme-koagulasjonsbiopsi (hot biopsy) og samtidig brukte acetylsalisylsyre/NSAID at man opplevde høyest rapportering av lett blødning.

I en stor retrospektiv undersøkelse fra Hongkong av 1 657 polypektomier i colon forekom det blødninger hos 2,2 % av de undersøkte pasientene (7). De 219 pasientene som hadde brukt acetylsalisylsyre/NSAID < 1 uke før inngrepet, hadde ikke økt blødningsrisiko i forhold til dem som ikke hadde brukt disse medikamentene. Totalt var det 37 pasienter med blødning, hvorav 32 umiddelbare, og kun fire pasienter som hadde moderat eller alvorlig blødning. I denne studien hadde imidlertid 17 pasienter behandlet med warfarin, med INR 1,09–1,86, statistisk signifikant økt blødningsrisiko.

Videre ble det i en annen stor retrospektiv amerikansk studie påvist 101 klinisk signifikante blødninger etter 20 636 polypektomier (8). 20 av pasientene med blødning

brukte antikoagulasjon. De resterende 81 pasienter med blødning ble kjønns- og aldersmatchet med 81 pasienter uten blødning. Like mange i hver gruppe (henholdsvis 53 % og 49 %) brukte acetylsalisylsyre/NSAID.

En amerikansk, prospektiv, multisenterstudie vurderte komplikasjonsfrekvens etter endoskopisk papillotomi hos 2 347 pasienter (9). Av de 292 pasientene som hadde brukt acetylsalisylsyre/NSAID < 3 dager før prosedyren, opplevde 2 % klinisk signifikant blødning, definert som melena med minst 2g/100 ml hemoglobinfall eller transfusjonsbehov. Den samme forekomst av blødning var det for dem som ikke hadde tatt slike medikamenter.

I en retrospektiv studie fra Hongkong ble pasienter som brukte acetylsalisylsyre delt inn i to grupper; en gruppe med 124 pasienter, som fortsatte med medikamentet inntil endoskopisk papillotomi, og en gruppe med 116 pasienter, som seponerte medikamentet en uke forut for prosedyren (10). Sammenliknet med en kontrollgruppe på 564 pasienter, som aldri hadde brukt acetylsalisylsyre, fikk begge grupper økt blødningskomplikasjon, henholdsvis 9,7 % og 9,5 % mot 3,9 % for kontrollgruppen ($p = 0,03$). Det reduserte med andre ord ikke blødningsrisiko å seponere medikamentet i forkant. Men de fleste blødningene var imidlertid lette eller moderate. Det var kun én alvorlig blødning i gruppene som fikk acetylsalisylsyre/NSAID og to i kontrollgruppen.

Andre platehemmere

Det finnes foreløpig ingen studier som har undersøkt blødningsrisiko ved gastroenterologiske endoskopiske prosedyrer under pågående behandling med andre platehemmere, inkludert dipyridamol (Persantin), tiklodipin (Ticlid), klopidogrel (Plavix) eller GPIIb/IIIa-antagonister. I de ovennevnte arbeider brukte så få pasienter disse medikamentene, at det ikke var mulig å vurdere

effekt på blødningsrisikoen. Imidlertid finnes noen data om forekomst av gastrointestinale blødninger ved bruk av medikamentene. Klopidogrel øker forekomsten av alvorlige gastrointestinale blødninger i kombinasjon med acetylsalisylsyre sammenliknet med acetylsalisylsyre alene (11), men hver for seg gir klopidogrel en litt lavere forekomst av gastrointestinale blødninger (12). Det er ikke dokumentert at dipyridamol øker forekomsten av gastrointestinale blødninger, heller ikke i kombinasjon med acetylsalisylsyre (13).

Risiko ved seponering av acetylsalisylsyre/NSAID

Kortvarig seponering av disse midlene kan potensielt gi tromboemboliske komplikasjoner. Det finnes imidlertid ingen studier som belyser dette spørsmålet. Acetylsalisylsyre brukes i dag utelukkende i lave doser (75–150 mg) til forebygging av tromboemboliske komplikasjoner ved koronar hjertesykdom eller cerebrovaskulær sykdom, mens NSAID brukes for muskel-/skjelettplager. I en metaanalyse av seks studier på pasienter som hadde gjennomgått akutt hjer-teinfarkt, akutt koronarsyndrom, perkutan koronar intervensjon (PCI) eller koronar bypasskirurgi hadde pasienter som enten seponerte acetylsalisylsyre eller utviste dårlig etterlevelse (compliance) tre ganger økt risiko for alvorlige kardiale episoder sammenliknet med pasienter som fortsatte å bruke legemidlene (14). Seponeringen var imidlertid langvarig eller permanent, og skjedde i de fleste studiene kort tid etter den initiale akutte koronare episoden. De fleste pasientene som skal til endoskopi har imidlertid brukt acetylsalisylsyre over lang tid, og grunnen til påbegynt og fortsatt bruk av medikamentet er ikke sjelden uklart.

Som regel vil risikoen for kliniske hendelser ved kortvarig seponering av acetylsalisylsyre være minimal. Imidlertid bør seponering av midlet ved koronarsykdom unngås

hvis mulig (10). Etter koronar stenting er det anbefalt å gi dobbelt platehemmende behandling med acetylsalisylsyre og klopidogrel i fire uker, forlenget til 9–12 måneder etter et ustabil koronarsyndrom og likeledes ved bruk av medikamentavgivende stenter (15). For tidlig seponering av platehemmende behandling vil i de tilfellene innebære en betydelig risiko for hjerteinfarkt og død (16).

Vurdering av studiene

De foreliggende studiene taler imot en økt risiko for klinisk signifikante blødninger ved bruk av acetylsalisylsyre/NSAID forut for endoskopiske prosedyrer. Likevel har ingen av studiene stor nok statistisk styrke til helt å utelukke dette. Selv om materialene inkluderer store antall terapeutiske prosedyrer, blir antallet blødninger relativt lite, og mindre forskjeller vanskeligere å avdekke. Dessuten er det, som ved de fleste retrospektive og prospektive studier, flere svakheter sammenliknet med randomiserte studier. I en nylig publisert studie med gjennomgang av de foreliggende arbeider fant man så mange svakheter at man valgte ikke å akseptere konklusjonene og anbefalte derfor å seponere acetylsalisylsyre 5–7 dager før endoskopiske prosedyrer (17). Vi mener at dette er for strengt bedømt og det må vektlegges at alle studier konkluderer med at acetylsalisylsyre/NSAID ikke øker risikoen for alvorlige blødningskomplikasjoner. Allerede i 2002 publiserte American Society of Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) anbefalingen om at det ikke var behov for å seponere acetylsalisylsyre/NSAID før endoskopiske prosedyrer (18). På det tidspunkt forelå kun to av de ovennevnte fem studiene.

To av studiene viste økt tendens til lette blødninger (6, 10), det vil si selvbegrensende og derved relativt betydningsløse blødninger, hos pasienter som brukte acetylsalisylsyre/NSAID. Logisk sett vil den initiale platepluggen være av større betydning ved små sivblødninger. De alvorligste blødningene er forårsaket av overskjæring av noe større arterier. Da vil teknikken ved applikasjonen av koagulasjonsstrøm og fungerende hemostasekaskade sannsynligvis være mer betydningsfull, samt eventuell bruk av forbehandling, slik som injeksjon av fortynt adrenalin, klips eller endoslynge (endoloop). Ved polypektomi er det viktig om polyppen er forsynt med ett eller få større kar, eller mange små, da de sistnevnte lettere koaguleres med diatermien.

I en stor, prospektiv multisenterregistrering av umiddelbare blødninger etter polypektomi oppsto blødning ved 262 (2,8 %) av 9 336 polypektomier (19). Følgende fire polyprelaterte faktorer var signifikante i multivariansanalyse: store (> 1 cm), stilkete, multiple, og adenomatøse polyper. Stilkete og store polyper vil i større grad ha blodforsyning gjennom store kar. Forståelig nok var bruk av skjærestrøm (cutting), som ikke koagulerer like godt og avrivning av polyp,

hvor det ved uhell ikke ble brukt strøm, også statistisk signifikante faktorer. Bruk av acetylsalisylsyre/NSAID var ingen risikofaktor i denne studien, men av de 155 pasienter som brukte disse medikamentene, hadde over 90 % av pasientene seponert acetylsalisylsyre i mer enn tre dager.

Anbefaling

Gruppen vil på bakgrunn av foreliggende dokumentasjon anbefale følgende: Dersom det ikke foreligger blødningstendens, kan alle gastroenterologiske endoskopiske prosedyrer utføres under pågående behandling med acetylsalisylsyre/NSAID. Dette innebærer at disse legemidlene ikke behøver å omtales i innkallingsskrivet til pasientene. Man skal imidlertid ta opp en anamnese på disse medikamentene før undersøkelsen starter, og det er viktig med nøye anamnese om generell blødningstendens.

Studier om blødningsrisiko ved gastroenterologiske endoskopiske prosedyrer for andre platehemmere foreligger ikke. Teoretisk sett kan disse platehemmerne i kombinasjon med acetylsalisylsyre/NSAID ytterligere øke platehemmingen. På grunn av manglende data er det derfor rimelig å anbefale seponering av slike medikamenter, alene og i kombinasjon med acetylsalisylsyre/NSAID, i sju dager før endoskopiske prosedyrer. Dette må selvsagt vurderes opp mot mulige skadelige effekter av å stoppe medikasjonen. Tilsvarende anbefalinger er publisert av American Society for Gastrointestinal Endoscopy i 2005 (20).

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Patrono C. Aspirin. I: Gesele P, Page CP, Fuster V, red. Platelets in thrombotic and non-thrombotic disorders. Pathophysiology, pharmacology and therapeutics. Cambridge: Cambridge University Press, 2002: 919–28.
2. Dafnis G, Ekbo A, Pahlman L et al. Complications of diagnostic and therapeutic colonoscopy within a defined population in Sweden. Gastrointest Endosc 2001; 54: 302–9.
3. Kavic SM, Basson MD. Complications of endoscopy. Am J Surg 2001; 181: 319–32.
4. Wexner SD, Garbus JE, Singh JJ. A prospective analysis of 13,580 colonoscopies. Reevaluation of credentialing guidelines. Surg Endosc 2001; 15: 251–61.
5. Waye JD, Kahn O, Auerbach ME. Complications of colonoscopy and flexible sigmoidoscopy. Gastrointest Endosc Clin North Am 1996; 6: 343–77.
6. Shiffman ML, Farrel MT, Yee YS. Risk of bleeding after endoscopic biopsy or polypectomy in patients taking aspirin or other NSAIDs. Gastrointest Endosc 1994; 40: 458–62.
7. Hui AJ, Wong RM, Ching JY et al. Risk of colonoscopic polypectomy bleeding with anticoagulants and antiplatelet agents: analysis of 1657 cases. Gastrointest Endosc 2004; 59: 44–8.
8. Yousfi M, Gostout CJ, Baron TH et al. Postpolypectomy lower gastrointestinal bleeding: potential role of aspirin. Am J Gastroenterol 2004; 99: 1785–9.
9. Freeman ML, Nelson DB, Sherman S et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. N Engl J Med 1996; 335: 909–18.
10. Hui CK, Lai KC, Yuen MF et al. Does withholding aspirin for one week reduce the risk of post-sphincterotomy bleeding? Aliment Pharmacol Ther 2002; 16: 929–36.

11. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med 2001; 345: 494–502.
12. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. Lancet 1996; 348: 1329–39.
13. Patrono C, Collier B, Dalen JE et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. Chest 2001; 119 (Suppl 1): 39–63.
14. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. Eur Heart J 2006; 27: 2667–74.
15. Silber S, Albertsson P, Aviles FF et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2005; 26: 804–47.
16. Ong AT, Hoyer A, Aoki J et al. Thirty-day incidence and six-month clinical outcome of thrombotic stent occlusion after bare-metal, sirolimus, or paclitaxel stent implantation. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 947–53.
17. Kimchi NA, Broide E, Scapa E et al. Antiplatelet therapy and the risk of bleeding induced by gastrointestinal endoscopic procedures. A systematic review of the literature and recommendations. Digestion 2007; 75: 36–45.
18. Eisen GM, Baron TH, Dominitz JA et al. Guideline on the management of anticoagulation and antiplatelet therapy for endoscopic procedures. Gastrointest Endosc 2002; 55: 775–9.
19. Kim HS, Kim TI, Kim WH et al. Risk factors for immediate postpolypectomy bleeding of the colon: a multicenter study. Am J Gastroenterol 2006; 101: 1333–41.
20. Zuckerman MJ, Hirota WK, Adler DG et al. ASGE guideline: the management of low-molecular-weight heparin and nonaspirin antiplatelet agents for endoscopic procedures. Gastrointest Endosc 2005; 61: 189–94.

Manuskriptet ble mottatt 25.9. 2007 og godkjent 26.6. 2008. Medisinsk redaktør Michael Bretthauer.