

Endoskopi af patienter i antitrombotisk og antikoagulerende behandling

Overlæge Jens Kjeldsen, overlæge Torsten Pless, overlæge Søren Meisner & professor Peter Bytzer

Endoskopiudvalget under Dansk Gastroenterologisk Selskab Odense Universitetshospital, Medicinsk Gastroenterologisk Afdeling S og Kirurgisk Afdeling A, Bispebjerg Hospital, Kirurgisk Afdeling, og Køge Sygehus, Medicinsk Afdeling

En stor og formodentlig stigende andel af de patienter, der henvises til endoskopiske indgreb og procedurer i gastrointestinalkanalen kan forventes at være i antikoagulationsbehandling (AK-behandling) eller i behandling med acetylsalicylsyre (ASA) eller nyere trombocytfunktionshæmmere (som f.eks. clopidogrel). I en forbrugsanalyse konkluderede Lægemiddelstyrelsen i 2004, at 323.000 var i trombocytfunktionshæmmer-behandling [1], og antallet af patienter i AK-behandling er for tiden cirka 90.000 [2]. Blandt patienter, der var indlagt med gastrointestinal blødning, viste en nylig dansk undersøgelse, at 26,3% fik acetylsalicylsyre, clopidogrel, dipyramidol eller peroral AK-behandling [3]. Det kan derfor forventes, at den endoskoperende læge hyppigt vil møde patienter, der er i AK-behandling eller i behandling med trombocytfunktionshæmmere, både ved elektive, ambulante procedurer og ved akutte endoskopier.

Det er vores indtryk, at der eksisterer betydelig usikkerhed blandt danske endoskopører vedrørende den korrekte håndtering af disse patienter, og at dette ofte fører til, at selv simple

og ufarlige endoskopiske procedurer aflyses eller udsættes med henvisning til patientens koagulationsstatus. I en spørgeskemaundersøgelse i England fandt man således, at 53% af hospitalerne havde en politik omkring endoskopi af antikoagulerede patienter. Der var imidlertid stor forskel i måden at håndtere antikoagulationsbehandling på blandt forskellige endoskoperende enheder og endog forskellige holdninger blandt endoskopører på samme enhed [4]. Lignende variation i indstillingen til blodfortyndende behandling er fundet i andre undersøgelser [5, 6].

Der foreligger så vidt vides ikke nationale generelle vejledninger vedrørende denne problemstilling, og der er heller ikke gennemført randomiserede kontrollerede undersøgelser, der belyser dette. Derimod foreligger to amerikanske kliniske retningslinjer publiceret i 2002 og 2005 af *American Society of Gastrointestinal Endoscopy* [7, 8], der berører endoskopiske procedurer blandt patienter i antikoagulations- og antitrombotisk behandling. Ydermere har *British Society of Gastroenterology* for ganske nyligt publiceret retningslinjer for endoskopi af patienter i AK-behandling med særlig fokus på den store og voksende gruppe af patienter, som er i nyere trombocyttagregationshæmmende behandling [9].

Formålet med dette indlæg er at forsøge at skabe et overblik over håndteringen af disse patientkategorier i den daglige kliniske praksis samt at henlede opmærksomheden på foreliggende udenlandske retningslinjer omkring endoskopi af disse patienter. Det er vigtigt at være opmærksom på, at sådanne retningslinjer ikke kan erstatte den individuelle vurdering af den enkelte patient. Vores anbefalinger baseres på den foreliggende internationale litteratur, som dog altovervejende er præget af observationelle studier og ekspertvurdering, mens randomiserede forsøg er sjældne inden for området [10].

Faktaboks

En betydelig del af de patienter, der henvises til elektiv endoskopi eller indlægges med gastrointestinal blødning, vil være i behandling med acetylsalicylsyre, clopidogrel eller dipyramidol eller være i peroral antikoagulationsbehandling (AK).

En opdeling i lavrisiko- og højrisikoendoskopiske procedurer sammen med en vurdering af, hvorvidt patienten har en lav eller høj risiko for tromboembolisk komplikation, er vejledende for beslutningen om, hvorvidt behandling med clopidogrel eller peroral AK kan fortsætte eller bør pause-res i forbindelse med endoskopi. Endoskopiske procedurer kan foretages uagtet behandling med acetylsalicylsyre og dipyramidol.

Akut endoskopi

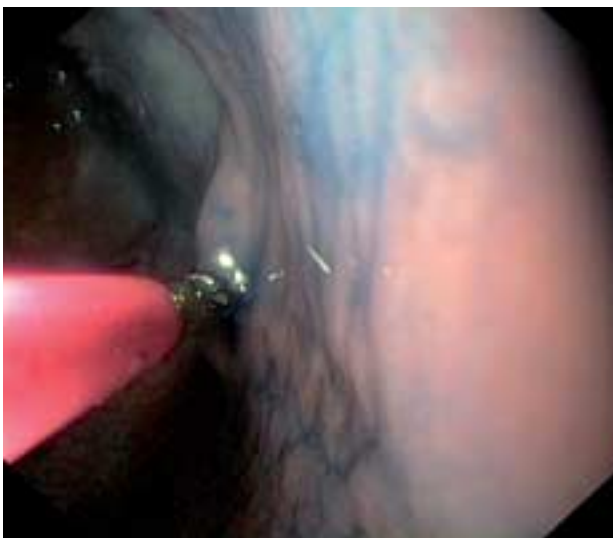
En del patienter, der præsenterer sig med pågående gastrointestinal blødning, er i AK-behandling eller i antitrombotisk behandling. Beslutningen om at pause eller eventuelt at opheve en antikoagulerende virkning må naturligvis vurderes individuelt og afspejle den risiko, som patienterne har ved fortsat blødning, over for risikoen for udvikling af tromboemboliske komplikationer i fald antikoagulerende eller trombocytfunktionshæmmende behandling indstilles. Det vil imidlertid i en del patienter, som er overbehandlet med perorale antikoagulantia, være nødvendigt at modvirke den antikoagulerende virkning ved indgift af vitamin K og eventuelt ved infusion af friskfrossen plasma, for at opnå tilstrækkelig hæmostase ved den endoskopiske procedure. Efter vellykket en-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

doskopisk behandling af blødningskilden kan AK-behandling genoptages inden for få dage. For clopidogrel bør afbrydelse af behandlingen begrænses til maksimalt fem dage.

Elektive endoskopiske procedurer

Ved endoskopiske procedurer vil risikoen for blødning især være afhængig af det planlagte indgreb. I de foreliggende amerikanske og britiske retningslinjer har man opdelt endoskopiske procedurer i lavrisiko- og højrisikoprocedurer. Lavrisikoprocedurer inkluderer diagnostisk gastroskopi (**Figur 1** og **Figur 2**), sigmaideoskopi og koloskopi med og uden biopsi, enteroskopi, diagnostisk endoskopisk retrograd kolangiopankreatikografi (ERCP) uden sfinkterotomi og endoskopisk ultralydsundersøgelse (EUS). Højrisikoprocedurer har en forventet blødningsrisiko på mere end 1% og/eller risiko for blød-



Figur 1. Endoskopisk billede ved biopsitagning fra ventrikelslimhinden.



Figur 2. Endoskopisk billede efter biopsitagning fra ventrikelslimhinden.

ning, der ikke let kan behandles i forbindelse med endoskopian. Højrisikoprocedurer inkluderer blandt andet koloskopi med polypektomi, polypektomi i ventriklen, sfinkterotomi ved ERCP samt øvrige invasive procedurer som dilatationsbehandling af benigne og maligne strikturer, perkutan endoskopisk gastrostomianlæggelse og EUS-vejledte procedurer.

Risikoen for tromboemboliske komplikationer ved afbrydelse af AK-behandling er varierende og afhængig af patientens tilgrundliggende lidelse. For praktiske formål kan man skelne mellem høj- eller lavtromboembolisk risiko. Patienter med dyb tromboembolisk sygdom for mere end tre måneder siden, kronisk eller paroxysmatisk atrieflimren uden tilgrundliggende hjertelidelse, biologiske hjerteklapper og mekaniske hjerteklapper svarende til aorta vil således have en relativ lav risiko for tromboemboliske komplikationer ved afbrydelse af AK-behandling. Patienter med atrieflimren kombineret med tilgrundliggende hjertelidelse, mekanisk hjerteklap svarende til mitralklappen og patienter med nylig (inden for de seneste tre måneder) tromboembolisk komplikation har derimod en høj risiko for ny tromboemboli. På samme måde kan man inddele patienter, der får clopidogrelbehandling, i en højrisikogruppe (hvor indikationen er stent i koronarkarrene) og i en lavrisikogruppe (cerebral eller perifer arteriosklerotisk sygdom eller arteriosklerotisk koronar sygdom uden stent) [8, 9].

For patienter, der er i behandling med standarddoser af ASA, dipyridamol og nonsteroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID) synes der ikke at være en signifikant øget risiko efter gastroskopi og koloskopi med biopsi, polypektomi og sfinkterotomi.

På baggrund af disse forhold har man i de amerikanske og britiske retningslinjer foreslået følgende inddeling, som vi mener, man også kan anvende ved de fleste patienter, der undergår elektiv endoskopi i Danmark (**Tabel 1**).

For patienter der er i behandling med acetylsalicylsyrebehandling eller NSAID: hvis patienten ikke har kendt tilgrundliggende koagulopati, kan endoskopiske procedurer gennemføres under fortsat behandling. Det samme gælder for patienter, der er i behandling med dipyridamol med og uden samtidig lavdosis ASA-behandling.

For patienter i lavmolekylær heparinbehandling: ved lavrisikoprocedurer fortsættes behandlingen uændret. Ved højrisikoprocedurer ophøres med behandlingen otte timer før planlagt procedure.

For patienter i antitrombotisk behandling (clopidogrel): ved lavrisikoprocedurer kan behandlingen fortsættes uændret. For patienter, som skal have foretaget en højrisikoprocedure, bør man seponere behandlingen fem dage før planlagt procedure. Imidlertid bør man være opmærksom på indikationen for clopidogrelbehandling. Risikoen for komplikationer ved afbrydelse af clopidogrelbehandling er af væsentlig større betydning hos patienter med stent i koronarkarrene end hos patienter, der har iskæmisk hjertelidelse uden stenter,

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 1. Anbefalinger for anti-trombotisk og antikoagulerende behandling og endoskopiske procedurer.

	Endoskopisk lavrisikoprocedure	Endoskopisk højrisikoprocedure
Behandling	Diagnostisk gastroskopi med og uden biopsi Diagnostisk koloskopi med og uden biopsi Diagnostisk sigmoideoskopi med og uden biopsi Diagnostisk enteroskopi Diagnostisk ERCP uden sfinkterotomi Endoskopisk ultralydundersøgelse	Koloskopi med polypektomi Polypektomi i ventriklen Sfinkterotomi ved ERCP Dilatationsbehandling af benigne og maligne strikturer Perkutan endoskopisk gastrostomianlæggelse Procedurer vejledt af endoskopisk ultralyd
Acetylsalicylsyre	Uændret behandling uafhængigt af indgreb	Uændret behandling uafhængigt af indgreb
NSAID	Uændret behandling uafhængigt af indgreb	Uændret behandling uafhængigt af indgreb
Clopidogrel	Uændret behandling	Pause fem dage før endoskopi, under nøje hensyntagen til indikation for behandlingen. Patienter med koronarstenter anlagt inden for det seneste år bør konfereres med kardiolog
Lavmolekylært heparin	Uændret behandling	Pause otte timer før planlagt endoskopi
Peroral antikoagulationsbehandling (vitamin K-antagonist)	Uændret behandling	Pause fem dage forud for planlagt endoskopisk procedure. For patienter med høj risiko for tromboembolisk komplikation ^a gives lavmolekylært heparin

a) Patienter med atrieflimren kombineret med tilgrundliggende hjertelidelse, mekanisk hjerteklap svarende til mitralklappen og patienter med tromboembolisk komplikation inden for de seneste tre måneder.

ERCP = endoskopisk retrograd kolangiopankreatikografi; NSAID = nonsteroido antiinflammatoriske stoffer.

eller patienter der får behandlingen på baggrund af cerebral eller perifer arteriosklerotisk sygdom. For førstnævnte gruppe, der har fået anlagt stent inden for et år, bør man rådføre sig med kardiolog, før man planlægger at pausere behandlingen. For øvrige patienter kan behandlingen pauseres. Eventuelt kan behandling med clopidogrel erstattes med acetylsalicylsyrebehandling, såfremt dette tåles, frem til proceduren.

For patienter i peroral antikoagulationsbehandling med vitamin K-antagonist: ved lavrisikoprocedurer kan peroral AK-behandling fortsættes uforandret. Der bør foreligge en frisk international normaliseret ratio (INR)-måling forud for proceduren, der bør udsættes, såfremt INR er over det terapeutiske interval. Skal der foretages en højrisikoprocedure, bør AK-behandling ophøre fem dage forud for det endoskopiske indgreb. INR kontrolleres forud for undersøgelsen og bør være mindre end 1,5 (svarende til faktor 2, 7 og 10 på 0,40). Lavmolekylært heparin i perioden indtil endoskopi bør anvendes blandt de patienter, der har en høj risiko for tromboembolisk komplikation. Det er dog dokumenteret, at også *bridging* med lavmolekylært heparin kan være forbundet med blødning ved endoskopiske procedurer [11]. AK-behandling kan genoptages på samme dag, som indgrebet er foretaget, i sædvanlig dosis, og lavmolekylært heparin kan fortsættes, indtil behandlingen er i terapeutisk niveau. For de fleste af disse højrisikoprocedurer eksisterer der formodentlig de fleste steder i landet retningslinjer for, hvilke værdier for graden af antikoagulationsbehandling, der accepteres, hvis indgrebet skal foretages.

Litteratur

- Lægemiddelstyrelsen. Behandling af blodpropper med trombocytfunctio-nshæmmere. København: Lægemiddelstyrelsen, 2004. www.laegemiddelstyrelsen.dk/publikationer/netpub/forbrugsanalyser/blodprop/indeks.htm (8. september 2008).
- Dansk Cardiologisk Selskab. Antitrombotisk behandling ved kardiovaskulære sygdomme »Trombokardiologi«, 2007. www.cardio.inforce.dk/graphics/toimport/cardio/user_graphics/Dokumenter/rapporter_pdf/trombo-kard%202007.pdf (8. september 2008).
- Hallas J, Dall M, Andries A et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 2006;333:726.
- Goel A, Barnes CJ, Osman H et al. National survey of anticoagulation policy in endoscopy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:51-6.
- Lee SY, Tang SJ, Rockey DC et al. Managing anticoagulation and antiplatelet medications in GI endoscopy: a survey comparing the East and the West. *Gastrointest Endosc* 2008;67:1076-81.
- Mosler P, Mergener K, Denzer U et al. Current practice in managing patients on anticoagulants and/or antiplatelet agents around the time of gastrointestinal endoscopy – a nation-wide survey in Germany. *Z Gastroenterol* 2004;42:1289-93.
- 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.
- 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.
- Veitch AM, Baglin TP, Gershlick AH et al. Guidelines for the management of anticoagulant and antiplatelet therapy in patients undergoing endoscopic procedures. *Gut* 2008;57:1322-9.
- Makar GA, Ginsberg GG. Therapy insight: approaching endoscopy in anti-coagulated patients. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006;3:43-52.
- Garcia DA, Regan S, Henault LE et al. Risk of thromboembolism with short-term interruption of warfarin therapy. *Arch Intern Med* 2008;168:63-9.

Korrespondance: Peter Bytzer, Medicinsk Afdeling, Køge Sygehus, DK-4600 Køge. E-mail: peter.bytzer@dadlnet.dk

Antaget: 30. november 2008
Interessekonflikter: Ingen