

Priporočila za obravnavo bolnikov na antiagregacijskem ali antikoagulacijskem zdravljenju pred in po endoskopskih posegih na prebavilih

Recommendations for the treatment of patients on antiplatelet or anticoagulant therapy before and after endoscopic gastrointestinal interventions

Borut Štabuc*, Eva Mislej, Samo Plut, Alojz Šmid, David Drobne, Gregor Novak, Rado Janša
Klinični oddelek za gastroenterologijo, SPS Interna klinika, UKC Ljubljana
Gastroenterolog 2022; 1: 5–25

Ključne besede: endoskopija, krvavitve, antikoagulanti, antiagregacijska zdravila

Key words: endoscopy, bleeding, anticoagulants, antiplatelet drugs

IZVLEČEK

Glede na tveganje za zaplete, še posebej za krvavitve, delimo endoskopske posege na prebavilih v endoskopske posege z nizkim in endoskopske posege z visokim tveganjem za zaplete oz. za krvavitve.

V prispevku je predstavljen povzetek novejših slovenskih, evropskih, britanskih, ameriških in azijskih priporočil za obravnavo bolnikov na antiagregacijskem in antikoagulacijskem zdravljenju pred in po endoskopskih posegih na prebavilih.

Zdravljenja z acetil salicilno kislino (ASK) in/ali nesteroidnimi protivnetnimi zdravili pred vsemi endoskopskimi posegi ne prekinjamo. O prekinitvi zdravljenja je potrebno razmisliti le pred endoskopsko mukozno ali submukozno resekcijo polipov večjih od 2 cm.

ABSTRACT

Abstract According to the risk of complications, especially bleeding, we divide endoscopic procedures on the gastrointestinal tract into endoscopic procedures with low and endoscopic procedures with high risk of complications or for bleeding.

The paper presents a summary of recent Slovenian, European, British, American and Asian recommendations for the treatment of patients on antiplatelet and anticoagulant therapy before and after endoscopic gastrointestinal procedures.

Treatment with acetyl salicylic acid (ASA) and/or non-steroidal anti-inflammatory drugs should not be discontinued before all endoscopic procedures. Discontinuation of treatment should only be considered

*prof. dr. Borut Štabuc, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, SPS Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana
E-pošta: borut.stabuc@kclj.si

Pri endoskopskih posegih z nizkim tveganjem se zdravljenje s tienopiridini ali tienopiridini in ASK ne prekinja. Pri teh posegih ne prekinjamo zdravljenja z varfarinom razen v primeru, če je bil INR pred enim tednom izven terapevtskega območja. Zdravljenje z novejšimi peroralnimi antikoagulanti (NOAK) se ne prekinja. Bolnik zjutraj, pred endoskopskim posegom ne sme prejeti zdravila.

Pred endoskopskimi posegi z visokim tveganjem ob nizkem tveganju za tromboembolične dogodke, 7 dni pred posegom ukinemo tienopiridine in v primeru dvotirnega zdravljenja nadaljujemo z ASK. Pri bolnikih z visokim tveganjem za tromboembolične dogodke začasno, za 7 dni ukinemo tienopiridine, če je minilo več kot 6–12 mesecev po vstavitvi s citostatikom prevlečene kovinske opornice oziroma, če je minilo več kot 1 mesec po vstavitvi kovinske žilne opornice brez citostatika. Če je od začetka zdravljenja minilo manj kot 6–12 mesecev po vstavitvi s citostatikom prevlečene kovinske opornice ali manj kot 1 mesec po vstavitvi kovinske žilne opornice brez citostatika, se moramo posvetovati z interventnim kardiologom. Tienopiridine ponovno uvedemo 1 do 2 dni po posegu.

Pred endoskopskimi posegi z visokim tveganjem za krvavitev ob nizkem tveganju za tromboembolične dogodke, varfarin začasno ukinemo 5 dni pred posegom. Pri bolnikih z visokim tveganjem za tromboembolične dogodke varfarin ukinemo 5 dni pred posegom, dva dni po ukinitvi zdravljenja z varfarinom uvedemo nizkomolekularni heparin (LMWH). Zdravljenje z LMWH prekinemo na dan posega. Varfarin ponovno uvedemo zvečer po posegu, LMWH ukinemo ko je INR v terapevtskem območju.

Pred endoskopskimi posegi z visokim tveganjem NOAK prekinemo 3 dni pred posegom. Čas prekinitve se podaljša pri bolnikih z zmanjšano glomerularno filtracijo. Ponovno uvajanje je odvisno od velikosti posega, tveganja za tromboembolične dogodke in hemostaze po posegu. Običajno NOAK ponovno uvedemo 2 dni po posegu.

before endoscopic mucosal or submucosal resection of polyps larger than 2 cm.

In low-risk endoscopic procedures, treatment with thienopyridines or thienopyridines and ASA is not discontinued. Warfarin treatment should not be discontinued during these procedures unless the INR was outside the treatment range one week ago. Treatment with newer oral anticoagulants (NOAK) is not discontinued. The patient should not receive medication in the morning before the endoscopic procedure.

Prior to high-risk, low-risk endoscopic procedures for thromboembolic events, thienopyridines should be discontinued 7 days before the procedure and ASA should be continued in the case of two-track treatment. In patients at high risk of thromboembolic events temporarily, thienopyridines should be discontinued for 7 days if more than 6–12 months have elapsed since the insertion of the cytostatic-coated metal splint or if more than 1 month has elapsed since the insertion of the cytostatic-free metal vascular splint. If less than 6–12 months have passed since the start of treatment after insertion of a cytostatic-coated metal splint or less than 1 month after insertion of a metal vascular splint without a cytostatic, an interventional cardiologist should be consulted. Thienopyridines are reintroduced 1 to 2 days after the procedure.

Prior to endoscopic procedures with a high risk of bleeding and a low risk of thromboembolic events, warfarin is temporarily discontinued 5 days before the procedure. In patients at high risk of thromboembolic events, warfarin is discontinued 5 days before surgery, and low molecular weight heparin (LMWH) is initiated two days after discontinuation of warfarin therapy. LMWH treatment is discontinued on the day of the procedure. Warfarin is reintroduced in the evening after surgery, LMWH is discontinued when the INR is in the therapeutic range.

Before high-risk endoscopic procedures, NOAK is discontinued 3 days before the procedure. The discontinuation time is prolonged in patients with reduced glomerular filtration. Reintroduction depends on

the size of the procedure, the risk of thromboembolic events and post-procedure haemostasis. Normally, NOAK is reintroduced 2 days after the procedure.

UVOD

Tveganje za zaplete, še posebej za krvavitve, je odvisno od vrste endoskopskega posega, spremljajočih bolezni in zdravljenja, še posebej od antiagregacijskega in antikoagulacijskega zdravljenja. Krvavitve po endoskopskih posegih lahko nastanejo med posegom ali tudi do 14 dni po posegu. Krvavitev med endoskopskimi posegi, ki se zaustavijo same ali jih zaustavi endoskopist s kovinskimi sponkami ali elektroagulacijo med posegom, ne uvrščamo med zaplete, tudi v primeru, če je po zaustavljeni krvavitvi bolnik varnostno hospitaliziran preko noči. V zadnjih ESGE/BSG priporočilih so kot pomembno krvavitev opredelili krvavitev, kjer hemoglobin po posegu pade za več kot 20g/L, kjer je potrebno nadomeščanje krvnih komponent ali če je potrebna več dnevna hospitalizacija. Endoskopski posegi z nizkim in visokim tveganjem za krvavitve so prikazani v tabeli 1. Presejalno kolonoskopijo uvrščamo med endoskopske posege z visokim tveganjem, saj je delež polipektomij med presejalnimi kolonoskopijami večji od 50 % (1).

Bolniki na antiagregacijskem zdravljenju z acetil salicilno kislino (ASK) in/ali z zaviralci P2Y12 na trombocitih (tienopiridini (klopidogrel, prasugrel, ticagrelor)) ali na antikoagulacijskem zdravljenju z nefrakcioniranim ali nizkomolekularnimi heparini, varfarinom ali z direktnimi oralnimi antikoagulanti (NOAK-nova peroralna antikoagulantna zdravila); dabigatran, rivaroksaban, apiksaban, edoksaban, betriksaban so pogosto napoteni na endoskopske priiskave, predvsem zaradi prikritih krvavitev iz prebavil. Polipi kolona in rak debelega črevesa in danke so dvakrat bolj pogosti pri bolnikih z boleznimi srca in ožilja kot v zdravi populaciji (2).

Antiagregacijsko in/ali antikoagulacijsko zdravljenje preprečuje tromboembolične dogodke, še posebej pri bolnikih z visokim tveganjem za tromboembolijo. Ker je lahko vsaka prekinitve tovrstnega zdravljenja povezana z večjim tveganjem za tromboembolične dogodke, moramo vedno pretehtati dobrobit vsakega endoskopskega posega.

Tabela 1. Endoskopski posegi z nizkim in visokim tveganjem za krvavitve (1)
Table 1. Endoscopic procedures with low and high risk of hemorrhage (1)

Posegi z nizkim tveganjem za krvavitev	Posegi z visokim tveganjem za krvavitev
Diagnostični poseg +/- biopsije Vstavitev opornic v pankreatični vod in v biliarne vode Enteroskopija brez polipektomije Vstavitev opornic v požiralnik, tanko in debelo črevo	Polipektomija ERCP s sfinkterektomijo EMR/ESD Dilatacija Ligature ali sklerozacija varic PEG
Diagnostičen EUZ	EUZ vodene biopsije EUZ vodeni interventni posegi Radiofrekvenčna ablacija požiralnika/želodca Ampulektomija

EMR: endoskopska resekcija sluznice, ESD: endoskopska submukozna resekcija, ERCP: endoskopska retrogradna holangiopankreatikografija, PEG: perkutana gastrostoma, EUZ: endoskopski ultrazvok
EMR: endoscopic resection of the mucosa, ESD: endoscopic submucosal resection, ERCP: endoscopic retrograde cholangiopancreatography, PEG: percutaneous gastrostomy, EUZ: endoscopic ultrasound

Zelo malo je raziskav, ki bi proučevale tveganje za krvavitev pri endoskopskih posegih pri pacientih, ki antitrombotičnega zdravljenja niso prekinili. Zato priporočila za prekinitev antitrombotičnega zdravljenja temeljijo na pričakovani verjetnosti za krvavitev pri posameznih endoskopskih posegih (1–5).

Običajno se elektivni endoskopski posegi z visokim tveganjem odložijo do takrat, ko je ob začasni prekinitvi antiagregacijskega ali antikoagulacijskega zdravljenja najmanjše tveganje za tromboembolične dogodke. V preprečevanju zgodnjih ali kasnih krvavitev po endoskopskih posegih z visokim tveganjem je pomembna optimizacija antitrombotičnega in/ali antikoagulacijskega zdravljenja pred in po endoskopskem posegu.

Pri zgodnjih ali kasnih krvavitvah po endoskopskih posegih, še posebej pri bolnikih na antiagregacijskem ali antikoagulacijskem zdravljenju je redko potrebno kirurško zdravljenje. Velikokrat pa so potrebni ponovni endoskopski posegi, transfuzije ali angiografija z embolizacijo, ki povečajo stroške zdravljenja in vplivajo na kakovost življenja bolnika.

V prispevku je predstavljen povzetek slovenskih, evropskih (ESGE (European society for gastrointestinal endoscopy)), britanskih (BSG (British society of gastroenterology)), ameriških (ASGE (American society for gastrointestinal endoscopy)) in azijskih (APAGE (Asian pacific association of gastroenterology), APSDE (Asian pacific society for digestive endoscopy)) priporočil za obravnavo bolnikov na antiagregacijskem in antikoagulacijskem zdravljenju pred in po endoskopiji (1, 3–5).

Antiagregacijsko zdravljenje

Antiagregacijsko zdravljenje preko različnih mehanizmov zavira agregacijo trombocitov. Oralna antiagregacijska zdravila delimo na **inhibitorje ciklo-oksigenaze** (ASK-acetilsalicilna kislina), **inhibitorje fosfodiesteraze** (dipiridamol) in **zaviralce receptorja P2Y12 na trombocitih** ((tienopiridini (tiklopidin, klopidogrel, prasugrel in ticagrelor)), antagonist re-

ceptorjev ter kompetitivne in selektivne **zaviralce PAR-1** (protease activated receptor-1) in **zaviralce glikoproteinskega receptorja IIb/IIIa**.

Trenutne smernice priporočajo antiagregacijska zdravila za sekundarno preprečevanje bolezni srca in ožilja, ne pa za primarno prevencijo, čeprav nekateri priporočajo uporabo ASK pri bolnikih s hipertenzijo in okvarjenim delovanjem ledvic ter pri ljudeh z visokim tveganjem za srčno-žilne bolezni (10-letno tveganje > 20 %) (6).

Sekundarno preventivno zdravljenje je nujno pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom in pri bolnikih s stabilno angino pectoris po opravljenem perkutanem koronarnem posegu. Antiagregacijska sredstva zmanjšajo verjetnost za tromboembolične dogodke in zmanjšajo smrtnost pri bolnikih po prebolelem akutnem koronarnem sindromu, po ishemični možganski kapi ali pri bolnikih s periferno arterijsko boleznijo. Pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom je potrebno doživljensko antiagregacijsko zdravljenje. Prvih šest do dvanajst mesecev po vstavitvi s citostatikom prevlečene kovinske opornice je potrebno dvotirno antiagregacijsko zdravljenje z ASK in blokatorjem ADP receptorja P2Y12.

ASK zavira agregacijo trombocitov z ireverzibilno zavoro ciklooksigenazne poti, kar vodi do supresije biosinteze prostaglandinov in tromboksana iz arahidonske kisline v trombocitih. Po prenehanju ASK pride do popolne obnove funkcije trombocitov po 7. do 9. dnevih.

Dipiridamol reverzibilno preprečuje aktivacijo trombocitov z zaviranjem ciklične nukleotidne fosfodiesteraze in blokiranjem privzema adenoзина. Razpolovni čas izločanja dipiridamola je 12 ur. Funkcija trombocitov se ponovno obnovi dva dni po prekinitvi zdravljenja.

Tienopiridini selektivno zavirajo agregacijo trombocitov, preko zviranja adenzin difosfata in nimajo učinka na presnovo arahidonske kisline. Tiklopidin, klopidogrel in prasugrel so predzdravila, ki dosežejo

antiagregacijski učinek z aktivnimi presnovki, ki ireverzibilno inaktivirajo receptor P2Y₁₂. Ticagrelol uvrščamo v tretjo generacijo tienopiridinov. Reverzibilno inaktivira receptor P2Y₁₂. Ticagrelol in prasugrel imata hitrejšo delovanje kot klopidoogrel. Prasugrel se hitreje metabolizira v jetrih kot klopidoogrel. Polimorfizem citokroma P450 bistveno ne vpliva na njegovo presnovo, vsekakor pa manj kot na presnovo klopidoogrela. Po prenehanju klopidoogrela se popolna funkcija trombocitov obnovi po 5. do 7. dnevih, po prenehanju ticagrelora po 3. do 5. dnevih (7).

Antikoagulacijsko zdravljenje

Antikoagulacijska zdravila posredno ali neposredno vplivajo na faktorje koagulacije in zavrejo tvorbo fibrina in s tem nastajanje strdkov. Glede na način delovanja jih delimo na parenteralna (nefrakcioniran heparin in nizkomolekularni heparini) in peroralna zdravila: antagonisti vitamina K (varfarin) in direktni oralni antikoagulanti (NOAK), ki so neposredni reverzibilni zaviralci faktorja Xa (rivaroksaban, apiksaban, edoksaban) ali neposredni reverzibilni zaviralci trombina (dabigatran).

Indikacije za antikoagulacijsko zdravljenje so atrijska fibrilacija, venska tromboembolija, umetne srčne zaklopke, antifosfolipidni sindrom, paradokсне embolije in zapleti periferne arterijske bolezni (3).

Podatki iz kliničnih raziskav (RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE in ENGAGE AF-TIMI 48) kažejo, da neposredni oralni antikoagulanti niso manj učinkoviti od varfarina v preprečevanju kapi ali tromboemboličnih dogodkov pri osebah z nevalvularno atrijsko fibrilacijo in da imajo v primerjavi z varfarinom manjše tveganje za možgansko kap in smrtnost ter manj resnih večjih krvavitev (8). Žal neposredni oralni antikoagulanti povečajo tveganje za krvavitve iz prebavil. Tveganje za krvavitve iz prebavil je večje pri dabigatranu v odmerku 2 krat 150 mg, rivaroksabanu in edoksabanu, najmanjše pa pri apiksabanu. Antidot za dabigatran je idarucizumab, za rivaroksaban in apiksaban je antidot andeksanet alfa.

Razpolovni čas dabigatrana je 14 do 17 ur. Izločanje poteka v 80 % preko ledvic. Razpolovni čas rivaroksabana je 8 do 13 ur. Izločanje poteka v 33 % preko ledvic, ostali delež zdravila se presnovi v jetrih. Razpolovni čas apiksabana je 12 ur. Izločanje poteka v 27 % preko ledvic, ostali delež zdravila se presnovi v jetrih. Razpolovni čas edoksabana je 9 do 14 ur. Izločanje poteka v 35 % preko ledvic, ostali delež zdravila se presnovi v jetrih.

Nekatera zdravila lahko pomembno povečajo učinek varfarina. Med njih sodijo: amoksisicilin s klavulansko kislino, azitromicin, cefalosporini 2. in 3. generacije, flurokinoloni, flukonazol, itrakonazol, izoniazid, klaritromicin, metronidazol, trimetoprim-sulfametoksazol, amiodaron, nekatera nesteroidna protivnetna zdravila, gemcitabin, paklitaksel, trastuzumab, fluvoksamin, omeprazol in danazol (3).

Med zdravljenjem z NOAK se odsvetuje sočasno zdravljenje z azolnimi antimikotiki. Njihovo koncentracijo lahko povečajo zaviralci proteaz (ritonavir), dronedaron, takrolimus, ciklosporin, verapamil, amiodarin, kinidin, klaritromicin in eritromicin (3).

Tveganje za krvavitev pri diagnostičnih endoskopskih posegih z ali brez biopsije

Diagnostični endoskopski posegi z ali brez biopsij sluznice predstavljajo zelo nizko tveganje za krvavitve (9). Zdravljenje z ASK, tienopiridini, kombinacija ASK s tienopiridini ali zdravljenje z varfarinom pomembno ne poveča tveganja za krvavitve po biopsijah sluznice (10). Zdravljenje z NOAK, če bolnik ni prejel jutranjega odmerka, pred endoskopskim posegom z nizkim tveganjem, ne poveča tveganja za krvavitve po biopsijah (11).

V kliničnih raziskavah, v katere je bilo vključenih več kot tisoč bolnikov niso ugotovili nobene hujše krvavitve, tudi pri bolnikih, ki so prejeli ASK, tienopiridine in varfarin (12–18). V enem članku je opisan primer hude krvavitve po številnih biopsijah pri bolniku z Barrettovim požiralnikom, z visoko stopnjo displazije, ki je prejel ASK (19).

Število bolnikov, v randomizirani klinični raziskavi, kjer so ugotovili, da NOAK pri endoskopskih posegih z nizkim tveganjem ne poveča tveganja za krvavitev po biopsiji je bilo majhno. V povprečju sta bili odvzeti samo 2 biopsiji (20). V prospektivni klinični raziskavi, kjer so ugotavljali tveganje za krvavitev pri bolnikih, ki jutranjega odmerka NOAK pred endoskopskim posegom niso prejeli, je pokazala, da je tveganje za krvavitev pri biopsijah sicer večje, vendar statistično neznačilno v primerjavi s tistimi, ki so izpustili jutranji odmerek (21).

Zaradi farmakokinetičnega profila in farmakodinamičnega učinka NOAK imajo nekateri posamezniki 2–6 ur po zaužitju zdravila visoko koncentracijo zdravila v krvi (22). Ker njihovega antikoagulacijskega učinka v času endoskopije ni mogoče predvideti, se priporoča, da se na dan posega izpusti odmerek NOAK, ne glede na to če se NOAK prejema enkrat ali dvakrat na dan.

Tveganje za krvavitev pri endoskopskih posegih s polipektomijo

Polipektomija s hladno zanko ali elektroresekcijo je poseg z visokim tveganjem za takojšnjo ali zapoznelo krvavitev. Tveganje za krvavitev je odvisno od velikosti in morfologije polipa, tehnike polipektomije (hladna zanka ali elektroresekcija z rezanjem ali elektroresekcija s koagulacijo in rezanjem), stopnje očiščenosti črevesa, od starosti večje od 65 let, srčno žilnih, kroničnih jetrnih in ledvičnih boleznih ter od antiagregacijskega in antikoagulacijskega zdravljenja (23–25).

Tveganje za krvavitev po polipektomiji je pri bolnikih, ki ne prejemajo antitrombotičnega zdravljenja 0.07 do 1.7 % (26–30). Ocenjujejo, da se tveganje za zapoznelo krvavitev poveča v povprečju za 9 % za vsak milimeter povečanja polipa. Tveganje za krvavitev po polipektomiji polipov večjih od 2 cm je okoli 2 % (31).

Britansko združenje za gastroenterologijo (BSG) je v retrospektivni analizi 20.085 kolonoskopij ugotovo-

valo 52 (0.26 %) krvavitev od tega 3 (0.01) večje krvavitve (32).

Uporaba hemoklipov in submukozno injiciranje razredčenega adrenalina lahko pomembno zmanjšata pojavnost krvavitev (22). Zadnje raziskave so pokazale, da profilaktično postavljanje hemoklipov po polipektomiji polipov večjih od 1 cm v kolonu pomembno ne zmanjša tveganja za zapoznele krvavitve, še posebej v levem kolonu (33).

Uporaba hemoklipov pred resekcijo pecljatih polipov se odsvetuje, zaradi večjega tveganja za perforacijo in termično poškodbo sluznice (1).

Pri polipektomiji polipov, manjših od 1 cm s hladno zanko ni večjega tveganja za zapoznele krvavitve. Tveganje za takojšnjo krvavitev, ki se zaustavi med endoskopskim posegom, je okoli 1,8 %. V randomiziranih kontroliranih študijah, ki so primerjale polipektomijo pri polipih velikih od 4 do 9 mm s hladno zanko ali elektroresekcijo niso zaznali pomembnih krvavitev pri uporabi hladne zanke (34, 35).

Nesteroidna protivnetna zdravila in ASK povečajo tveganje za prehodno krvavitev med polipektomijo, ki se sama zaustavi, ne povečajo pa tveganja za zapoznelo krvavitev po polipektomiji (36–39).

Čeprav so nekatere raziskave pokazale da imajo tienopiridini nizko tveganje za krvavitev po polipektomiji, je meta analiza 5 observacijskih študij, v katere je bilo vključenih 574 bolnikov, ki so prejeli klopidogrel in 6169 kontrol pokazala, da klopidogrel statistično značilno ne poveča tveganja za takojšnjo krvavitev po polipektomiji, pomembno pa poveča tveganje za zapoznelo krvavitev (RR 4,66, 95 % CI 2,37–9,17, $p < =,00001$) (40).

Novejše študije so pokazale, da polipektomije polipov manjših od 1cm s hladno zanko, ne povečajo tveganja za pomembne zapoznele krvavitve pri bolnikih, ki zdravljenja s tienopiridini niso prekinili pred endoskopskim posegom (41, 42).

Več študij je preučevalo tveganje za krvavitve pri polipektomijah polipov manjših od 1 cm v debelem črevesu, pri bolnikih na antikoagulantni terapiji. Pri bolnikih, ki so prejeli varfarin, so ugotovili več pomembnih takojšnjih krvavitev, ne pa več zapoznelih krvavitev do 14 dni po posegu. Če je bila ob neprekinjenem antikoagulacijskem zdravljenju uporabljena hladna zanka je več takojšnjih krvavitev, če je bila uporabljena elektroresekcija, je bilo več zapoznelih krvavitev (43, 44).

Premostitveno zdravljenje z LMWH poveča tveganje za takojšnje in zapoznele krvavitve po polipektomijah (44–46).

Tveganje za zapoznele krvavitve, po polipektomijah pri pacientih, ki prejemajo NOAK ni dobro poznano. Analiza 11.504 pacientov, od katerih je 1590 prejelo NOAK, 3.471 varfarin in 6.443 klopido-grel in 5999.983 kontrol s polipektomijo ali EMR, je pokazala, da bolniki, ki so prejeli NOAK niso imeli večjega tveganja za pomembne krvavitve iz prebavil in da so bolniki, ki so prejeli varfarin in klopido-grel imeli večje tveganje za pomembne zapoznele krvavitve (47).

Endoskopska mukozna resekcija

Po azijsko pacifiških smernicah, EMR polipov večjih od 2 cm predstavlja zelo visoko tveganje za krvavitve. Tveganje za takojšnjo ali zapoznelo krvavitve po EMR je odvisno od lokalizacije in velikosti lezije, starosti in komorbiditete. Ocenjeno tveganje za takojšnjo krvavitve po EMR je 3,7 do 11,3 %, za zapoznelo krvavitve pa 0,6 do 6,2 % (25, 34, 48). Tveganje za zapoznelo krvavitve po EMR v požiralniku je med 4 do 20 %, tveganje za krvavitve po EMR v dvanajstniku je med 6,3 in 12,3 % (49, 50).

Tveganje za zapoznelo krvavitve pomembno zmanjša uporaba hemoklipov in submukozno injiciranje razredčenega adrenalina, vendar so rezultati raziskav nasprotujoči (51–53). Analiza stroškovne učinkovitosti je prikazala, da je profilaktična aplikacija hemo-

klipov smiselna le pri bolnikih na antiagregacijski oziroma antikoagulantni terapiji (54).

Neprekinjeno jemanje ASK poveča tveganje za krvavitve po EMR LST polipov (laterally spreading tumors) večjih od 2 cm. Začasna prekinitev antiagregacijskega zdravljenja in ponovna uvedba klopido-grela, 2 dni po posegu, ni povezana z večjim tveganjem za zapoznele krvavitve po EMR, če je bila ob posegu dosežena popolna hemostaza (55).

Endoskopska submukozna disekcija (ESD)

Tveganje za takojšnjo krvavitve po ESD je večje kot pri EMR (56). Največje tveganje za krvavitve ima ESD v želodcu. Meta analiza 15 ne randomiziranih raziskav je pokazala, da je tveganje za krvavitve po ESD dvakrat večje kot pri EMR (57). Retrospektivna multicentrična raziskava ESD v kolonu in šest multicentričnih retrospektivnih raziskav ESD v želodcu, ki so primerjale ESD pri bolnikih zdravljenih z ASK ali brez ASK, ni ugotovila statistično pomembnih razlik v številu zapoznelih krvavitev med skupinama (58–62). Prav tako v retrospektivni raziskavi niso potrdili, da neprekinjeno zdravljenje s tienopiridini poveča tveganja za zapoznele krvavitve po ESD v želodcu (61). Druge raziskave pa so pokazale, da neprekinjeno antiagregacijsko in antikoagulacijsko zdravljenje poveča tveganje za zapoznele krvavitve po ESD v želodcu in debelem črevesu in danki (63, 64).

Ugotavljajo, da antikoagulacijsko zdravljenje z varfarinom, premostitvenem zdravljenju z LMWH ali NOAK po ESD, predstavlja 16 % tveganje za pomembno zapoznelo krvavitve iz prebavil (65). Meta analiza je pokazala, da so imeli bolniki s premostitvenim zdravljenjem z LMWH večje tveganje za krvavitve in tudi večje tveganje za trombembolične dogodke (66).

Za zmanjšanje tveganja za krvavitve po ESD priporočajo farmakološke ukrepe, npr. uporabo zaviralcev protonske črpalke, mehanične ukrepe (hemoklipi, endoskopski šivi), kot tudi uporabo lokalno delujočih fibrinskih lepil in hemospreja.

Endoskopska retrogradna holangiopankreatikografija (ERCP)

Tveganje za krvavitev po ERCP s sfinkterektomijo je 0,1 do 2 % (67). Tveganje za krvavitev po sfinkterektomiji povečajo znižano število trombocitov pod 50, jetrna ciroza, hemodializa, neizkušenos endoskopa, krvavitev med posegom in jemanje antiagregacijskih in antikoagulacijskih zdravil (68). Meta analiza več študij je pokazala, da je pri sfinkterotomiji, kjer se uporabi elektroresekcija skupaj s koagulacijo, tveganje za krvavitev v primerjavi z elektroresekcijo brez koagulacije, manjše (53–55). Druga metaanaliza je pokazala, da ima balonska dilatacija papile v primerjavi s sfinkterektomijo manjše tveganje za krvavitev in večje tveganje za pankreatitis (69). Tveganje za krvavitev po sfinkterektomiji pri bolnikih na antiagregacijskem in antikoagulacijskem zdravljenju ni dobro poznano. Za sedaj ni podatkov glede mehanske litotripsije, holangioskopije in elektrohidravlične litotripsije pri bolnikih, ki jemljejo antiagregacijska oziroma antikoagulacijska zdravila. V retrospektivni raziskavi, v katero je bilo vključenih 762 bolnikov (29 je bolnikov je antiagregacijsko zdravljenje prekinilo 7 dni pred posegom, 83 bolnikov manj kot 7 dni pred posegom in 49 bolnikov brez prekinitve zdravljenja, so ugotovili 10,3 % (zapoznele krvavitve 6,9 %), pomembnih krvavitev v prvi skupini 6 % (zapoznele krvavitve 2,4 %) v drugi skupini in 16,3 % (zapoznele krvavitve 14,3 %) krvavitev v tretji skupini (70). V dveh raziskavah, kjer je bilo vključenih manjše število bolnikov, niso potrdili da zdravljenje s ASK poveča tveganje za krvavitev po sfinkterotomiji (71, 72).

Ampulektomija

Meta analiza 29 raziskav (1751 pacientov) je pokazala, da pride pri ampulektomiji do krvavitve pri 10,6 % bolnikov. Od teh bolnikov jih približno 25 % potrebuje transfuzijo (73). Tveganje za krvavitev zmanjšajo profilaktični hemoklipi in/ali argon plazemska koagulacija in tehnika elektroresekcije (74). Submukozno injiciranje pred ampulektomijo ne zmanjša tveganja za krvavitev obenem pa lahko poveča tveganje za ponovitev tumorja (75).

Pred načrtovano ampulektomijo se zaradi visokega tveganja za krvavitev priporoča ukinitve ASK, antiagregacijskega in antikoagulacijskega zdravljenja.

Endoskopsko ultrazvočno vodena tankoigelna biopsija (EUZ-FNA) in drugi endoskopsko ultrazvočno vodeni interventni posegi

Tveganje za krvavitev po EUZ-FNA pri bolnikih brez antitrombotičnega zdravljenja je majhno. Meta analiza 51 študij, v katere je bilo vključenih 10.941 bolnikov, je ugotovila krvavite pri 0,17 % EUZ-FNA. Največ krvavitev je bilo pri EUZ-FNA pankreatičnih lezij (76, 77).

Jemanje ASK ali nesteroidnih protivnetnih zdravil ne poveča tveganja za krvavitev. V prospektivni raziskavi na 222 bolnikov, ki so prejeli ASK ali nesteroidna protivnetna zdravila ali LMWH niso ugotovili statistično pomembnega večjega tveganja za krvavitev po EUZ-FNA v primerjavi s kontrolno skupino (78–81). Do trombemboličnega dogodka je prišlo pri samo enem bolniku (81).

EUZ vodena drenaža, ki je alternativa biliarnemu stentiranju z ERCP, naj bi bila varna tudi pri bolnikih na antiagregacijski in antikoagulantni terapiji.

Invazivni EUZ posegi kot so nekrektomija in drenaža cist sodijo med posege z visokim tveganjem za krvavitev. Tveganje za krvavitev pri bolnikih, ki prejemo ASK ni poznano.

Endoskopska dilatacija

Endoskopske dilatacije predstavljajo majhno tveganje za krvavitev. Ker je ob morebitni krvavitvi po dilataciji težko opraviti endoskopsko hemostazo, obravnavamo endoskopsko dilatacijo kot poseg z visokim tveganjem za krvavitev (1).

Tveganje za krvavitev po endoskopskih dilatacijah je v zgornjih prebavilih je manj kot 1 %. Tveganje je morda večje (2,1 %), pri bolnikih s Crohnovo bolezn

nijo (82, 83). Pri 504 balonskih dilatacijah pri 237 bolnikih z ahalazijo so ugotovili pri 4 pacientih (1.7 %) asimptomatski hematom, klinično pomembne krvavitve pa niso ugotovili (84).

Podatkov o tveganju za krvavitev pri bolnikih, ki prejema antiagregacijska ali antikoagulacijska zdravila ni. Dilatacija striktur zgornjega in spodnjega gastrointestinalnega trakta je poseg z nizkim tveganjem za krvavitev z izjemo striktur ileuma v sklopu Crohnove bolezni in balonske dilatacije ahalazije.

Endoskopsko vstavljanje opornic

Tveganje za krvavitev po endoskopski vstavitvi opornice ni dobro poznano, še posebej pri bolnikih, ki prejema antiagregacijsko ali antikoagulacijsko zdravljenje.

Tveganje za krvavitev pri vstavitvi opornice v požiralnik je 1 do 8 %. Zgodnjih, intraproceduralnih krvavitev ni. Do zapoznelih krvavitev pride pri okoli 9 % bolnikov, ki so lahko posledica mezeče tumorske krvavitve ali aortozofagealne fistule (85–94).

Sistematičen pregled 606 pacientov z maligno simptomatsko gastroduodenalno obstrukcijo je pokazal, da je tveganje za krvavitev po vstavitvi opornice 0,5 % (95–98). V analizi 54 ne randomiziranih raziskav pri 1.198 pacientih po vstavitvi opornice v kolon niso poročali o nobenem primeru krvavitve (99–108).

Zaradi vseh teh podatkov je endoskopska postavitve opornic v gastrointestinalni trakt opredeljena kot poseg z nizkim tveganjem za krvavitev po 7 dneh, vendar so bolniki, ki jemljejo antitrombotična zdravila vsekakor bolj ogroženi za krvavitve (2).

Perkutana endoskopska gastrostoma (PEG)

Zadnja multicentrična prospektivna raziskava, v katero so vključili 950 bolnikov s PEG, je pokazala, da je tveganje za krvavitev 1 do 1,6 % (109). Ob vstavitvi PEG pogosto pride do manjših krvavitev, ki so klinično nepomembne. Hude krvavitve so zelo redke

in se pojavijo zaradi poškodbe žil (gastrična, splenična arterija in mezenterialne vene ali poškodbe mehkih tkiv (110–112). Metaanaliza je pokazala, da bi lahko bila vstavitve PEG ob monoterapiji s klopido-grelom varna. ASK oz. klopido-grel, ki ga bolnik vzame 72 h pred oz. 48 h po posegu, naj ne bi povečal tveganja za krvavitev (115, 116). V retrospektivni raziskavi pri 2322 bolnikih s PEG, ki so prejeli varfarin, je bilo tveganje za krvavitev 2 %. Pri 1484 bolnikih s PEG, ki so prejeli NOAK, je bilo tveganje za krvavitev 1,2 % (65).

Za natančnejšo opredelitev tveganja za krvavitev po PEG je na voljo premalo študij.

Enteroskopija

Tveganje za krvavitev je 0.2–0.3 %. Tveganje za samodiagnostični poseg je nizko, v kolikor pa je ta združen še s terapevtskim posegom, npr. polipektomijo, jo moramo obravnavati kot endoskopski poseg z visokim tveganjem za krvavitev (1, 113, 114).

Ligature varic požiralnika

V primeru elektivne ligature varic požiralnika lahko v 3.4 % pride do zapoznelih krvavitev zaradi ulkusov, ki jih povzročijo ligature. V raziskavi 605 bolnikov je pri 21 (3.5 %) prišlo do krvavitve zaradi zdrsa ligature, zabeležili so 11 smrti (119). Multivariatna analiza v isti študiji je pokazala, da povečanega tveganja za krvavitve pri bolnikih, ki so jemali ASK ni bilo, vendar je prejelo ASK zgolj 8 od 605 bolnikov.

Pri elektivni postavitvi ligatur pri bolnikih z jetrno cirozo, ki so prejeli LMWH, niso ugotovili večjega tveganja za zapoznelo krvavitev in ne povečane smrtnosti po posegu (115). Tveganje za krvavitev se zmanjša, če se ob enem posegu postavi manj kot 6 ligatur (116).

Varfarin in NOAK (nova oralna antikoagulacijska zdravila) povečajo tveganje za krvavitev po ligaturah. Retrospektivna raziskava je pokazala, da je pri bolnikih na varfarinu tveganje za krvavitev po ligaturah

19,2 %, pri bolnikih na NOAK pa 25,9 % (65). Podatkov o tveganju za krvavitev po postavljanju legatur pri bolnikih na antiagregacijskem zdravljenju ni na voljo.

Ablativne terapije

Radiofrekvenčna ablacija (RFA) pri Barrettovem požiralniku ima 1 % tveganje za krvavitev (117). Tveganje je večje pri RFA gastričnih antralnih vaskularnih ektazij (GAVE) (118).

Glede na poročila, da lahko ob uporabi RFA pride do ulkusov v 10 % tako pri RFA v požiralniku, kot tudi v želodcu, RFA uvrščamo med posege z visokim tveganjem za krvavitev. Pri bolnikih na antiagregacijskem in antikoagulacijskem zdravljenju postopamo enako kot pri drugih bolnikih z visokim tveganjem za endoskopske posege.

Argon plazemsko koagulacijo (APK) uporabljamo pri eradikaciji: angiодisplazij, radiacijskega proktitisa, pri ablaciji tumorjev in robov reseciranih polipov, ablaciji Barrettovega požiralnika in občasno tudi v sklopu ustavljanja krvavit. Za sedaj ni podatkov o vplivu antitrombotičnega zdravljenja na tveganje za krvavitev po APK.

Priporočila za obravnavo bolnikov na antiagregacijskem ali antikoagulacijskem zdravljenju pred in po endoskopskih posegih

Endoskopski posegi z nizkim tveganjem za krvavitev

Endoskopski posegi z nizkim tveganjem (ezofagogastrroduodenoskopija, kolonoskopija, enteroskopija z ali brez biopsij, vstavljanje opornic v biliarne in pankreatične vode, v požiralnik, želodec, dvanajstnik, tanko črevo in v debelo črevo ter endoskopski ultrazvok) se lahko naredijo pri vseh bolnikih na antiagregacijskem, kombiniranem antiagregacijskem in antikoagulacijskem zdravljenju. Endoskopske posege z nizkim tveganjem za krvavitev vključno z biopsijami

lahko izvedemo pri vseh bolnikih, ki prejemajo antagoniste P2Y12 receptorjev. Po vseh smernicah jih lahko izvedemo tudi pri bolnikih z dvotirnim antiagregacijskim zdravljenjem, z ASK in tienopiridini (1, 3–5).

Vse smernice priporočajo, da pri bolnikih, ki prejemajo varfarin (ali drugi zaviralec vitamina K), pred endoskopskim posegom z nizkim tveganjem za krvavitev zdravljenja z varfarinom ne prekinjamo, le prilagodimo ga tako, da je INR v času posega 2,0 do 2,5 (1, 2, 4, 5). ASGE, APAGE/APSDE smernice soglašajo, da pri bolnikih, ki prejemajo NOAK pred endoskopskimi posegi vključno z biopsijami zdravljenja z NOAK ne prekinjamo. ESGE in BSG smernice priporočajo, da se jutranji odmerek NOAK pred posegom opusti (1).

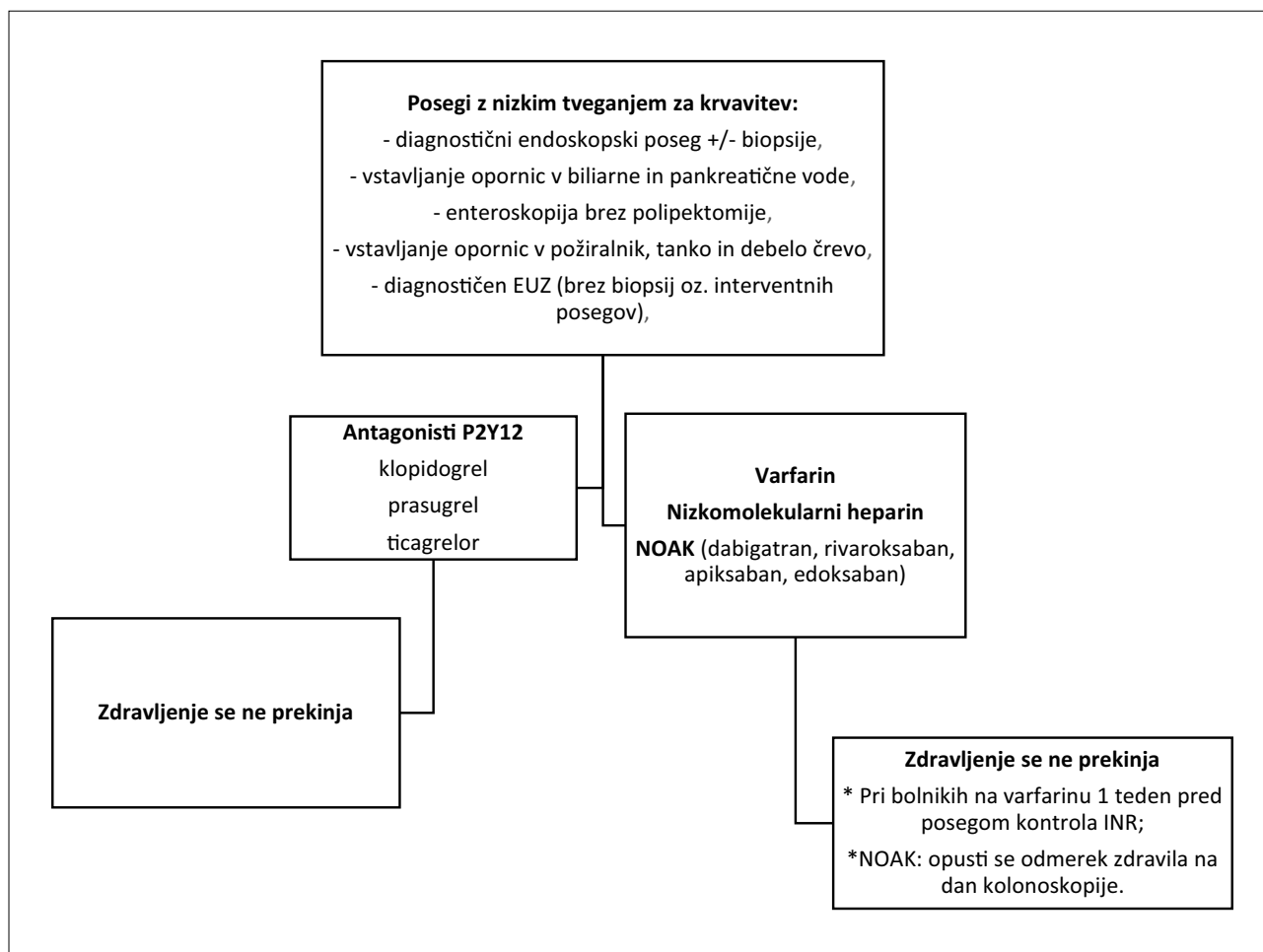
Endoskopski posegi z visokim tveganjem za krvavitev pri bolnikih na antiagregacijskem zdravljenju

Zdravljenja z ASK in/ali nesteroidnih protivnetnih zdravil pred endoskopskimi posegi z visokim tveganjem ne prekinjamo. Običajno na dan posega bolniki ne prejmejo ASK. ASK ponovno uvedemo en dan po endoskopskem posegu v primeru, da je bila po posegu dosežena popolna hemostaza.

Pri bolnikih, ki jemljejo ASK zaradi primarne preprečevanja, se pred EMR polipov večjih od 2 cm priporoča prekinitve zdravljenja z ASK za 7 do 10 dni. Pri bolnikih z visokim tveganjem za tromembolične dogodke (sekundarna preprečevanja) se zdravljenje z ASK tudi pri EMR polipov večjih od 2 cm, po evropskih in ameriških smernicah ne prekinja (1, 4, 5).

Bolnike, ki prejemajo klopidoogrel, prasugrel ali ticagrelor delimo glede na tveganje za tromembolične dogodke v skupino z visokim in skupino z nizkim tveganjem (Tabela 2).

Pred endoskopskim posegom z visokim tveganjem za krvavitev, pri bolnikih na dvotirnim antiagregacijskem zdravljenju in nizkim tveganjem za trom-



Slika 1. Endoskopski posegi z nizkim tveganjem za krvavitev pri bolnikih na antiagregacijskem zdravljenju in antikoagulacijskem zdravljenju (1)

Figure 1. Low-risk endoscopic procedures in patients on antiplatelet and anticoagulant therapy (1)

Tabela 2. Ocena tveganje za tromboembolične dogodke pri bolnikih zdravljenimi z antagonisti P2Y12 receptorjev (klopidogrel, prasugrel ali ticagrelor) (1)

Table 2. Risk assessment for thromboembolic events in patients treated with P2Y12 receptor antagonists (clopidogrel, prasugrel or ticagrelor) (1)

Visoko tveganje	Nizko tveganje
Vstavljene kovinske žilne opornice prevlečene s citostatikom pred manj kot 12 meseci	Ishemična bolezen srca
Vstavljene kovinske žilne opornice brez citostatika pred manj kot 1 mesecem	Cerebrovaskularna bolezen
	Periferna okluzivna arterijska bolezen

bembolične zaplete, zdravljenje z antagonisti P2Y12 receptorjev prekinemo sedem dni pred endoskopskim posegom.

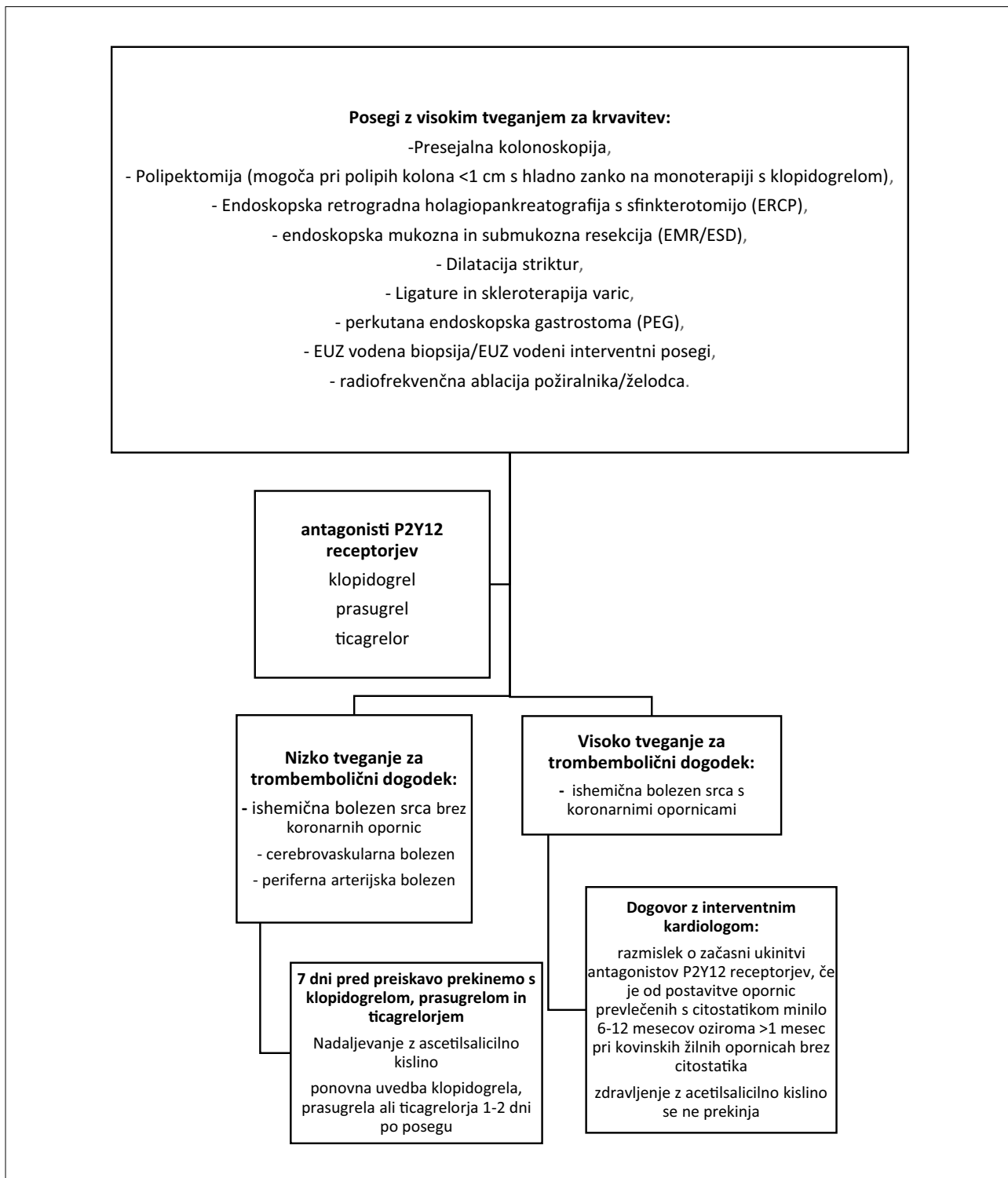
Zadnje raziskave kažejo, da polipektomija polipov kolona manjših od 1 cm s hladno zanko, pri bolnikih

na kontinuiranem zdravljenju s klopidogrelom pomembno ne poveča tveganja za zapoznelo krvavitev (119).

Klopidogrel, prasugrel ali ticagrelor ponovno uvedemo 1 do 2 dni po endoskopskem posegu. Odločitev

o ponovnem uvajanju tienopiridinov je odvisna od hemostaze po polipektomiji in velikosti posega (1). ASGE in APAGE smernice priporočajo prekinitev zdravljenja s tienopiridini 5 dni pred polipektomiji

(4, 5). Nekateri priporočajo, da se po EMR polipov večjih od 2 cm tienopiridine ponovno uvede 4 do 7 dni po posegu. Zdravljenje z ASK se ne prekinja.



Slika 2. Endoskopski posegi z visokim tveganjem za krvavitev in nizkim ali visokim tveganjem za tromboembolične dogodke pri bolnikih na antiagregacijskem zdravljenju (1)
Figure 2. Endoscopic procedures with a high risk of bleeding and a low or high risk of thromboembolic events in patients on antiplatelet therapy (1)

ESGE in BSG smernice priporočajo začasno prekinitev zdravljenja s tienopiridini le pri bolnikih, kjer je minilo več kot 6–12 mesecev po vstavitvi s citostatikom prevlečene žilne opornice oziroma, kjer je minilo več kot 1 mesec po vstavitvi kovinske žilne opornice brez citostatika. Pred presejalno kolonoskopijo oz. pred polipektomijo pri bolnikih na dvotirnem antiagregacijskem zdravljenju in visokim tveganjem za tromboembolične zaplete, kjer je od vstavitve kovinske žilne opornice prevlečene s citostatikom minilo manj kot 6 do 12 mesecev ali manj kot 1 mesec po vstavitvi kovinske žilne opornice brez citostatika se posvetujemo z interventnim kardiologom.

Pri bolnikih z visokim tveganjem za tromboembolične zaplete, ki prejema samo tienopiridine brez sočasnega prejemanja ASK, pet dni pred endoskopskim posegom z visokim tveganjem za krvavitev začasno prekinemo zdravljenje s tienopiridini in uvedemo začasno zdravljenje z ASK (4).

Endoskopski posegi z visokim tveganjem za krvavitev pri bolnikih na antikoagulacijskem zdravljenju

Cilj antikoagulacijskega zdravljenja je preprečevanje tromboemboličnih dogodkov pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo, vensko tromboembolijo, umetnimi srčnimi zaklopkami, antifosfolipidnim sindromom, paradoksnih embolijah in pri bolnikih z zapleti periferne arterijske bolezni. Tveganje za tromboembolične dogodke je prikazano v tabeli 3.

Po ESGE smernicah delimo bolnike na antikoagulacijskem zdravljenju, pri začasni prekinitvi zdravljenja in eventuelnem premostitvenem zdravljenju s heparinom, v skupino z visokim in nizkim tveganjem za tromboembolične dogodke (Tabela 4). Trombofilija načeloma ne potrebuje premostitvenega zdravljenja z nizkomolekularnimi heparini (LMWH), vendar je pred tem potreben posvet s hematologom.

Tabela 3. Razvrstitev bolnikov glede na tveganje za tromboembolične dogodke (3)
Table 3. Classification of patients according to the risk of thromboembolic events (3)

Tveganje za tromboembolijo	Indikacija za AK zdravljenje	Pogostnost tromboembolije brez AK zdravljenja
MAJHNO	AF s CHADS ₂ 0–1	1–4 % letno
	Paradoksnne embolije	2 % letno
	Prolaps mitralne zaklopke z arterijsko embolijo	2–5 % letno
ZMERNO	AF s CHADS ₂ 2–4	4–15 % letno
	> 3 mesece po VTE	do 15 % letno
	> 3 mesece po arterijski tromboemboliji*	do 15 % letno
VELIKO	Umetne srčne zaklopke	5–30 % letno
	Antifosfolipidni sindrom	do 30 % letno
	AF z mitralno stenozo	do 30 % letno
	AF s CHADS ₂ 5–6	10–20 % letno
	Do 3 mesece po arterijski tromboemboliji*	15 % mesečno
	Do 3 mesece po VTE	10–40 % mesečno

AK-antikoagulacijsko, AF-atrijska fibrilacija, VTE-venski tromboembolizmi *arterijska embolija-ishemična možganska kap, prehodni ishemični napad ali sistemska embolija; CHADS₂-točkovnik tveganja tromboembolijo pri AF
AK-anticoagulant, AF-atrial fibrillation, VTE-venous thromboembolisms *arterial embolism-ischemic stroke, transient ischemic attack or systemic embolism; CHADS₂-point risk of thromboembolism in AF

Tabela 4. Ocena tveganja za tromboembolične dogodke pri bolnikih na antikoagulacijskem zdravljenju (1)
Table 4. Risk assessment for thromboembolic events in patients on anticoagulant therapy (1)

Visoko tveganje za tromboembolizme	Nizko tveganje za tromboembolizme
Umetna srčna aortna ali mitralna zaklopka (AVR, MVR)	Ksenogeni presadek srčne zaklopke
Umetna srčna zaklopka in AF	AF brez dejavnikov tveganja CHADS ₂ < 4
AF in mitralna stenoza	> 3 mesece po VTE
AF + možganska kap/TIA v preteklosti in vsaj 3 od: <ul style="list-style-type: none"> • kongestivno srčno popuščanje • arterijska hipertenzija RR > 140/90 ali jemanje antihipertenzivnih zdravil • > 75 let • sladkorna bolezen 	
AF in možg. kap/TIA v zadnjih 3 mesecih	
< 3 mesece po VTE	
predhodna VTE na varfarinu s tarčnim INR 3.5	

AF-atrijska fibrilacija, TIA-prehodni ishemični napad, VTE-globoka venska tromboza, CHADS₂-točkovnik tveganja tromboembolijo pri AF

AF-atrial fibrillation, TIA-transient ischemic attack, VTE-deep venous thrombosis, CHADS₂point risk of thromboembolism in AF

Smernice Evropskega združenja za kardiologijo in Evropskega združenja za kardio-torakalno kirurgijo priporočajo premostitveno zdravljenje z LMWH pri umetni mitralni zaklopki.

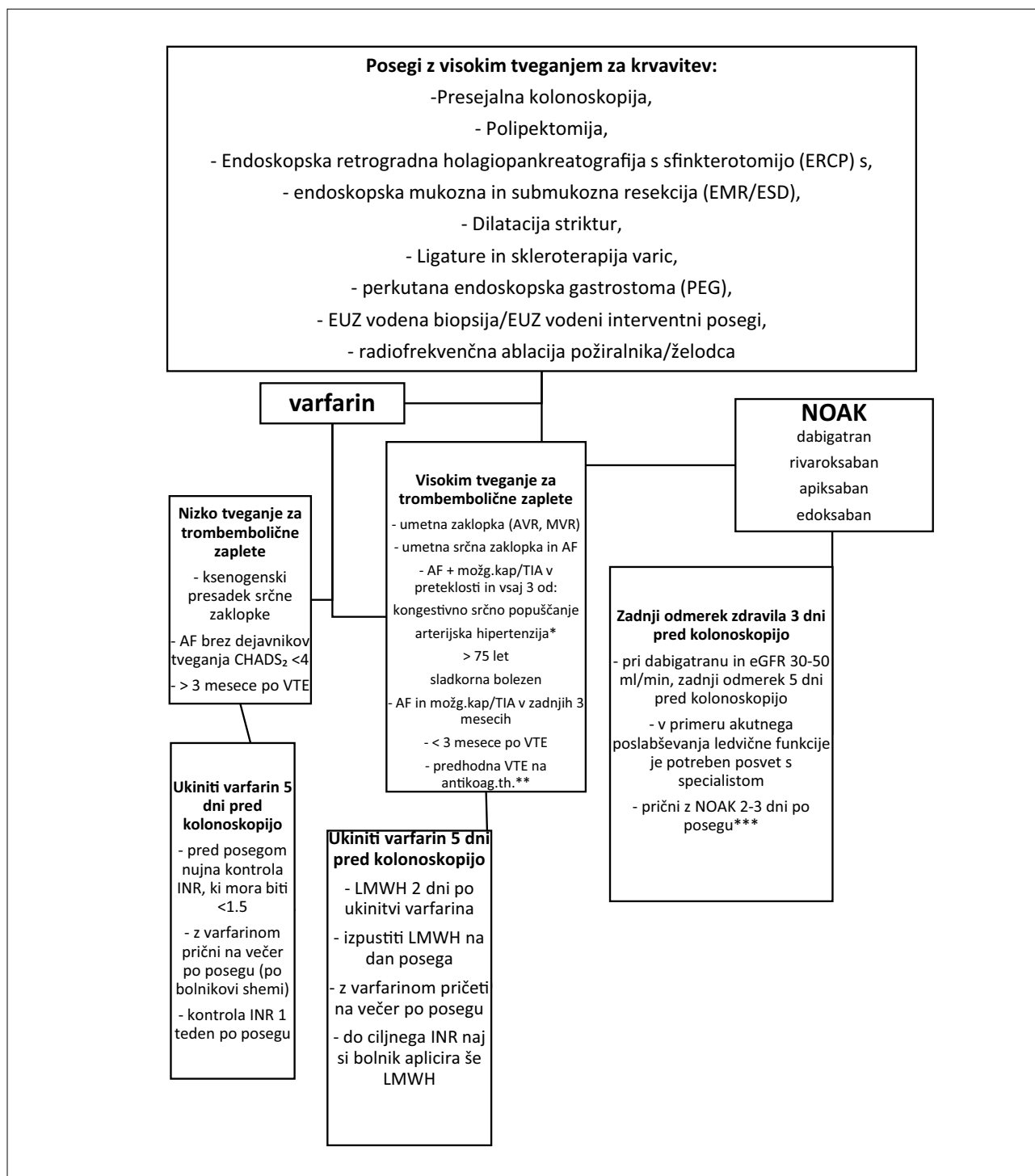
Ker je večina bolnikov z globoko vensko trombozo prejema NOAK, se premostitveno zdravljenje z LMWH pri globoki venski trombozi odsvetuje. V primeru, da gre za visoko ogroženega bolnika za tromboembolizme je potrebno razmisliti o odložitvi endoskopskega posega za vsaj 3 mesece po globoki venski trombozi.

Pred endoskopskim posegom z visokim tveganjem za krvavitev pri bolnikih z nizkim tveganjem za tromboembolične dogodke, varfarin ukinito 5 dni pred posegom. INR pred posegom mora biti nižji od 1,5. Ob ukinitvi varfarina za 5 dni se tveganje za tromboembolične dogodke poveča za 1 do 3 % (1).

Pri bolnikih z visokim tveganjem za tromboembolične dogodke varfarin ukinito 5 dni pred posegom.

Dva dni po ukinitvi varfarina uvedemo zdravljenje z nizkomolekularnimi heparini. Zadnji odmerek nizkomolekularnega heparina je 24 ur pred posegom. Zadnji odmerek nefrakcioniranega heparina je 4 do 6 ur pred posegom. Premostitveno zdravljenje z nizkomolekularnim heparinom poveča tveganje za krvavitev po polipektomiji za 20 % (120). Zdravljenje z varfarinom nadaljujemo še isti dan (zvečer) po posegu, če je bila dosežena dobra hemostaza. Pri bolnikih z visokim tveganjem za tromboembolične dogodke ob varfarinu nadaljujemo s nizkomolekularnimi heparini, vse dokler ni INR v terapevtskem območju (1, 4, 5).

Pred endoskopskimi posegi z visokim tveganjem za krvavitev pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo ukinito NOAK 3 dni pred posegom. Če je ocenjena glomerularna filtracija pod 50 ml/min, se čas prekinitve zdravljenja pri dabigatranu podaljša na vsaj 5 dni pred posegom. Čas prekinitve zdravljenja se običajno podaljša za vsaj 24 ur ali več pred načrtovanim EMR ali ESD polipov večjih od 2 cm.



Slika 3. Posegi z visokim tveganjem za krvavitev in nizkim ali visokim tveganjem za trombembolične dogodke pri bolnikih na antikoagulacijskem zdravljenju (1)

Figure 3. Interventions with a high risk of bleeding and a low or high risk of thromboembolic events in patients on anticoagulant therapy (1)

AF-atrijska fibrilacija, VTE-venski tromboembolizmi, TIA-prehodni ishemični napad, VTE-globoka venska tromboza, CHADS₂-točkovnik tveganja tromboembolijo pri AF, LMWH-nizkomolekularni heparini

AF-atrial fibrillation, VTE-venous thromboembolism, TIA-transient ischemic attack, VTE-deep venous thrombosis, CHADS₂-point risk of thromboembolism in AF, LMWH-low molecular weight heparins

*krvni tlak > 140/90 ali antihipertenzivno zdravljenje

**Predhodna globoka venska tromboza na antikoagulacijskem zdravljenju, če je INR 3,5

***Ovisno od ocene tveganja za krvavitev in trombembolične zaplete se pri endoskopski submukozni disekciji lahko interval poveča

NOAK v standardnih odmerkih ponovno uvedemo 2 do 3 dni po posegu, če je bila po polipektomiji dosežena dobra hemostaza. Po EMR ali ESD, kjer je dosežena dobra hemostaza se ponovno uvajanje NOAK podaljša, običajno do 72 ur.

Pri NOAK ni premostitvenega zdravljenja z nizkomolekularnim heparinom, saj premostitveno zdravljenje poveča tveganje za krvavitev in ne zmanjša tveganja za trombembolične dogodke.

Ukrepi pri bolnikih na antiagregacijskem ali antikoagulacijskem zdravljenju ob krvavitvi iz prebavil

Pri bolnikih na antikoagulacijskem zdravljenju je incidenca gastrointestinalnih krvavitev 1 do 4 % na leto (121). Pri bolnikih na varfarinu takoj določimo INR. Če je INR v ciljnem območju opustimo en dnevni odmerek varfarina, nato pa vzdržujemo INR na spodnji meji ciljnega območja. Če je INR nad ciljnim območjem, dodamo vitamin K. Pri bolnikih na NOAK, opustimo naslednji odmerek zdravila. Preverimo ali bolnik prejema zdravila, ki lahko povečajo plazemsko koncentracijo NOAK in preverimo ledvično funkcijo (3).

Blage hemohezije so razmeroma pogoste in običajno ne ogrožajo življenja bolnika. Pri majhnih krvavitvah, ki so do pregleda že izvenele, antiagregacijskega ali antikoagulacijskega zdravljenja ne prekinjamo. Vsekakor pa poiščemo vzrok za krvavitev.

Pri obilnih krvavitvah je potrebna bolnišnična obravnava. ASK ne ukinjamo. V primeru dvotirnega antiagregacijskega zdravljenja prekinemo tienopiridine in jih ponovno uvedemo 5 dni po tem, ko je dosežena hemostaza. Pri bolnikih z visokim tveganjem za trombembolične dogodke je predčasno ukinitvijo zdravljenja s tienopiridini potreben posvet s kardiologom.

Pri bolnikih, ki prejemajo varfarin, določimo INR in takoj apliciramo 10 mg vitamina K v počasni intravenski infuziji. Faktorje strjevanja krvi nadomeščamo le ob življenje ogrožajoči hemoheziji. Zdravilo

izbora je koncentrat protrombinskega kompleksa, druga možnost je rekombinantni faktor VII. Sveže zmrznjena plazma pride v poštev le, če faktorji strjevanja niso na voljo (3).

Pri bolnikih na dabigatranu določimo aktivirani parcialni tromboplastinski čas (APTČ) in trombinski čas. Dabigatran lahko učinkovito odstranimo s hemodializo. Pri življenje ogrožajoči krvavitvi lahko uporabimo specifični antidot idarucizumab (122). Pri bolnikih na rivaroksabanu in apiksabanu določimo raven anti-Xa. Za zaustavljanje življenjsko ogrožajoče krvavitve lahko uporabimo aktivirani ali neaktivirani koncentrat protrombinskega kompleksa ali rekombinantni faktor VII. Pri življenje ogrožajoči krvavitvi lahko uporabimo specifični antidot andeksanet alfa (3,123).

Pri hudi krvavitvi ob zdravljenju z nefracioniranim heparinom, prekinemo infuzijo in določimo APTČ ter se glede na vrednost APTČ odločimo za antidot protamin sulfat. Pri hudi krvavitvi ob zdravljenju z nizkomolekularnim heparinom, prekinemo infuzijo in določimo raven anti-Xa in dodamo protamin sulfat. Življenjsko ogrožajoče krvavitve poskušamo zaustaviti s koncentratom protrombinskega kompleksa ali rekombinantnim faktorjem VII. Hemostazo poskušamo narediti ob urgentni endoskopiji, z intervencijnim radiološkim posegom ali operacijo.

ZAKLJUČEK

Tveganje za krvavitev po endoskopskih posegih je dobro poznano. Manj poznano je tveganje za krvavitev po polipektomijah polipov večjih od 2 cm po EMR in ESD pri bolnikih na antiagregacijskem ali antikoagulantnem zdravljenju. Prav tako nimamo dovolj podatkov o tveganju za krvavitev po polipektomiji polipov manjših od 1 cm, s hladno zanko, pri bolnikih na kontinuiranem dvotirnem antiagregacijskem zdravljenju.

Mednarodne smernice za obravnavo bolnikov z endoskopskimi posegi na antiagregacijskem in antikoagulacijskem zdravljenju se bistveno ne razlikujejo.

Nedvomno začasna prekinitiv antiagregacijskega ali antikoagulacijskega zdravljenja zmanjša tveganje za krvavitve po endoskopskih posegih. Endoskopske raziskave so pokazale, da je tveganje za srčno žilne tromboembolične dogodke, ob začasni prekinitvi antiagregacijskega ali antikoagulacijskega zdravljenja, če se upoštevajo mednarodna priporočila, manjše od 3 %. Kljub majhnemu tveganju za tromboembolične dogodke moramo pri vsakem bolniku, ki je napoten na endoskopski poseg z visokim tveganjem razmisliti ali lahko endoskopski poseg odložimo do takrat, ko bo ob opustitvi antitrombotičnega zdravljenja tveganje za tromboembolične dogodke najmanjše. Velikokrat je potreben individualni pristop in posvetovanje s kardiologom ali hematologom ali na multidisciplinarnem konziliju.

Literatura

1. Veitch AM, Radaelli F, Alikhan R, Dumonceau JM, Eaton D, Jerome J, Lester W, Nylander D, Thoufeeq M, Vanbiervliet G, Wilkinson W, Van Hooft JE. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines. *Gut*. 2021; 70:1611–1628.
2. Johnson CB, Davis MK, Law A, et al. Shared risk factors for cardiovascular disease and cancer: implications for preventive health and clinical care in oncology patients. *Can J Cardiol* 2016; 32:900–7.
3. Mavri A (ur). Antikoagulacijsko zdravljenje. Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za antikoagulacijsko zdravljenje in preprečevanje tromboemboličnih bolezni pri Združenju za žilne bolezni, Ljubljana 2017.
4. ASGE Standards of Practice Committee, Roberts Acosta RD, Abraham NS, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Early DS, Eloubeidi MA, Evans JA, Faulx AL, Fisher DA, Fonkalsrud L, Hwang JH, Khashab MA, Lightdale JR, Muthusamy VR, Pasha SF, Saltzman JR, Shaikat A, Shergill AK, Wang A, Cash BD, DeWitt JM. The management of antithrombotic agents for patients undergoing GI endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2016; 83:3–16.
5. Chan FKL, Goh KL, Reddy N, Fujimoto K, Ho KY, Hokimoto S, Jeong YH, Kitazono T, Lee HS, Mahachai V, Tsoi KKF, Wu MS, Yan BP, Sugano K. Management of patients on antithrombotic agents undergoing emergency and elective endoscopy: joint Asian Pacific Association of Gastroenterology (APAGE) and Asian Pacific Society for Digestive Endoscopy (APSDE) practice guidelines. *Gut*. 2018; 67:405–417.
6. Jardine MJ, Ninomiya T, Perkovic V, Cass A, Turnbull F, Gallagher MP, Zoungas S, Lambers Heerspink HJ, Chalmers J, Zanchetti A. Aspirin is beneficial in hypertensive patients with chronic kidney disease: a post-hoc subgroup analysis of a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 956–965.
7. Maida M, Sferrazza S, Maida C, Morreale GC, Vitello A, Longo G, Garofalo V and Sinagra E. Management of antiplatelet or anticoagulant therapy in endoscopy: A review of literature. *World J Gastrointest Endosc*. 2020; 12(6): 172–192.
8. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 955–962.
9. Vu CK, Korman MC, Bejer I, Davis S. Gastrointestinal bleeding after cold biopsy. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1141–1143.
10. Whitson MJ, Dikman AE, von Althann C, Sanyal S, Desai JC, Bamji ND, Kornacki S, Harpaz N, Bodian CA, Cohen LB, Miller KM, Aisenberg J. Is gastroduodenal biopsy safe in patients receiving aspirin and clopidogrel? A prospective, randomized study involving 630 biopsies. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45: 228–233.
11. Abraham NS, Noseworthy PA, Yao X, Sangaralingham LR, Shah ND. Gastrointestinal Safety of Direct Oral Anticoagulants: A Large Population-Based Study. *Gastroenterology* 2017; 152: 1014–1022.
12. Macrae FA, Tan KG, Williams CB. Towards safer colonoscopy: a report on the complications of 5000 diagnostic or therapeutic colonoscopies. *Gut* 1983; 24:376–83.
13. Reiertsen O, Skjøtø J, Jacobsen CD, et al. Complications of Fiberoptic Gastrointestinal Endoscopy - Five Years' Experience in a Central Hospital. *Endoscopy* 1987; 19:1–6.
14. Gerald Rogers BH, Silvis SE, Nebel OT, et al. Complications of flexible fiberoptic colonoscopy and polypectomy. *Gastrointest Endosc* 1975; 22:73–7.
15. Vu CK, Korman MC, Bejer I, et al. Gastrointestinal bleeding after cold biopsy. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:1141–3.
16. Wexner SD, Garbus JE, Singh JJ, et al. A prospective analysis of 13,580 colonoscopies. reevaluation of credentialing guidelines. *Surg Endosc* 2001; 15:251–61.
17. Ono S, Fujishiro M, Kodashima S, et al. Evaluation of safety of endoscopic biopsy without cessation of antithrombotic agents in Japan. *J Gastroenterol* 2012; 47:770–4.
18. Whitson MJ, Dikman AE, von Althann C, et al. Is gastroduodenal biopsy safe in patients receiving aspirin and clopidogrel? A prospective, randomized study involving 630 biopsies. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45:228–33.
19. Mannath J, Subramanian V, Kaye PV, Ragunath K. Life-threatening bleeding following Barrett's surveillance biopsies. *Endoscopy*. 2010; 42 Suppl (2): E211–2.
20. Heublein V, Pannach S, Daschkow K, Tittel L, Beyer-Westendorf J. Gastrointestinal endoscopy in patients receiving novel direct oral anticoagulants: results from the prospective Dresden NOAC registry. *J Gastroenterol*. 2018 Feb; 53(2):236–246.
21. Radaelli F, Fuccio L, Paggi S et al. Periendoscopic management of direct oral anticoagulants: a prospective cohort study. *Gut*. 2019 Jun; 68(6):969–976.
22. Baglin T. Clinical use of new oral anticoagulant drugs: dabigatran and rivaroxaban. *Br J Haematol*. 2013 Oct; 163(2):160–7.
23. Sawhney M, Salfiti N, Nelson D, et al. Risk factors for severe delayed postpolypectomy bleeding. *Endoscopy* 2008; 40: 115–9.

24. 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.
25. Burgess NG, Metz AJ, Williams SJ, et al. Risk factors for intraprocedural and clinically significant delayed bleeding after wide-field endoscopic mucosal resection of large colonic lesions. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12:651–61.
26. Wexner SD, Garbus JE, Singh JJ, et al. A prospective analysis of 13,580 colonoscopies. re-evaluation of credentialing guidelines. *Surg Endosc* 2001; 15:251–61.
27. Bowles CJA, Leicester R, Romaya C, et al. A prospective study of colonoscopy practice in the UK today: are we adequately prepared for national colorectal cancer screening tomorrow? *Gut* 2004; 53:277–83.
28. Gibbs DH, Opelka FG, Beck DE, et al. Postpolypectomy colonic hemorrhage. *Dis Colon Rectum* 1996; 39:806–10.
29. Rosen L, Bub DS, Reed JF, et al. Haemorrhage following colonoscopic polypectomy. *Dis Colon Rectum* 1993; 36:1126–31.
30. Sieg A, Hachmoeller-Eisenbach U, Eisenbach T. Prospective evaluation of complications in outpatient Gi endoscopy: a survey among German Gastroenterologists. *Gastrointest Endosc* 2001; 53:620–7.
31. Feagins LA. Colonoscopy, polypectomy, and the risk of bleeding. *Med Clin North Am* 2019; 103:125–35.
32. Gavin DR, Valori RM, Anderson JT, et al. The National colonoscopy audit: a nationwide assessment of the quality and safety of colonoscopy in the UK. *Gut* 2013; 62:242–9.
33. Feagins LA, Smith AD, Kim D, et al. Efficacy of prophylactic hemoclips in prevention of delayed post-polypectomy bleeding in patients with large colonic polyps. *Gastroenterology* 2019; 157:967–76.
34. Kawamura T, Takeuchi Y, Asai S, et al. A comparison of the resection rate for cold and hot SNARE polypectomy for 4–9 MM colorectal polyps: a multicentre randomised controlled trial (crescent study). *Gut* 2018; 67:1950–7.
35. Repici A, Hassan C, Vitetta E, et al. Safety of cold polypectomy for < 10mm polyps at colonoscopy: a prospective multicenter study. *Endoscopy* 2012; 44:27–31.
36. Hui C-K, Lai K-C, Yuen M-F, et al. Does withholding aspirin for one week reduce the risk of post-sphincterotomy bleeding? *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:929–36.
37. 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.
38. Yousfi M, Gostout CJ, Baron TH, et al. Postpolypectomy lower gastrointestinal bleeding: potential role of aspirin. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1785–9.
39. 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: 458–462.
40. Gandhi S, Narula N, Mosleh W, Marshall JK, Farkouh M. Meta-analysis: colonoscopic post-polypectomy bleeding in patients on continued clopidogrel therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 947–952.
41. Chan FKL, Kyaw MH, Hsiang JC, et al. Risk of Postpolypectomy bleeding with uninterrupted clopidogrel therapy in an Industry-Independent, double-blind, randomized trial. *Gastroenterology* 2019; 156:918–25.
42. Li D-F, Chang X, Fang X, et al. Colonoscopic post-polypectomy bleeding in patients on uninterrupted clopidogrel therapy: a systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med* 2020; 19:3211–8.
43. Arimoto J, Chiba H, Ashikari K, et al. Safety of cold SNARE polypectomy in patients receiving treatment with antithrombotic agents. *Dig Dis Sci* 2019; 64:3247–55.
44. Friedland S, Sedehi D, Soetikno R. Colonoscopic polypectomy in anticoagulated patients. *World Journal of Gastroenterology* 2009; 15:1973–6.
45. Horiuchi A, Nakayama Y, Kajiyama M, et al. Removal of small colorectal polyps in anticoagulated patients: a prospective randomized comparison of cold snare and conventional polypectomy. *Gastrointest Endosc* 2014; 79:417–23.
46. Takeuchi Y, Mabe K, Shimodate Y, et al. Continuous anticoagulation and cold SNARE polypectomy versus heparin bridging and hot SNARE polypectomy in patients on anticoagulants with Subcentimeter polyps. *Ann Intern Med* 2019; 171:229–37.
47. Yu JX, Oliver M, Lin J, Chang M, Limketkai BN, Soetikno R, Bhattacharya J, Kaltenbach T. Patients Prescribed Direct-Acting Oral Anticoagulants Have Low Risk of Postpolypectomy Complications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 2000–2007.
48. Heresbach D, Kornhauser R, Seyrig JA, et al. A national survey of endoscopic mucosal resection for superficial gastrointestinal neoplasia. *Endoscopy* 2010; 42:806–13.
49. Nonaka S, Oda I, Tada K, Mori G, Sato Y, Abe S, Suzuki H, Yoshinaga S, Nakajima T, Matsuda T, Taniguchi H, Saito Y, Maetani I. Clinical outcome of endoscopic resection for nonampullary duodenal tumors. *Endoscopy* 2015; 47: 129–135.
50. Qumseya BJ, Wolfsen C, Wang Y, Othman M, Raimondo M, Bouras E, Wolfsen H, Wallace MB, Woodward T. Factors associated with increased bleeding post-endoscopic mucosal resection. *J Dig Dis* 2013; 14: 140–146.
51. Liaquat H, Rohn E, Rex DK. Prophylactic clip closure reduced the risk of delayed postpolypectomy hemorrhage: experience in 277 clipped large sessile or flat colorectal lesions and 247 control lesions. *Gastrointest Endosc* 2013; 77:401–7.
52. Feagins LA, Nguyen AD, Iqbal R, et al. The prophylactic placement of hemoclips to prevent delayed post-polypectomy bleeding: an unnecessary practice? A case control study. *Dig Dis Sci* 2014; 59:823–8.
53. Shioji K, Suzuki Y, Kobayashi M, et al. Prophylactic clip application does not decrease delayed bleeding after colonoscopic polypectomy. *Gastrointest Endosc* 2003; 57:691–4.
54. Parikh ND, Zanocco K, Keswani RN, et al. A cost-efficacy decision analysis of prophylactic clip placement after endoscopic removal of large polyps. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2013; 11:1319–24.
55. Namasivayam V, Prasad GA, Lutzke LS, Dunagan KT, Borkenhagen LS, Okoro NI, Tomizawa Y, Buttar NS, Michel WL, Wang KK. The risk of endoscopic mucosal resection in the setting of clopidogrel use. *ISRN Gastroenterol* 2014; 2014: 494157.

56. Repici A, Hassan C, De Paula Pessoa D, Pagano N, Arezzo A, Zullo A, Lorenzetti R, Marmo R. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasia: a systematic review. *Endoscopy* 2012; 44: 137–150.
57. Cao Y, Liao C, Tan A, Gao Y, Mo Z, Gao F. Meta-analysis of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for tumors of the gastrointestinal tract. *Endoscopy* 2009; 41: 751–757.
58. Horikawa Y, Mizutamari H, Mimori N, et al. Effect of continued administration of low-dose aspirin for intraoperative bleeding control in gastric endoscopic submucosal dissection. *Digestion* 2019; 100:139–46.
59. Igarashi K, Takizawa K, Kakushima N, et al. Should antithrombotic therapy be stopped in patients undergoing gastric endoscopic submucosal dissection? *Surg Endosc* 2017; 31:1746–53.
60. Kono Y, Obayashi Y, Baba Y, et al. Postoperative bleeding risk after gastric endoscopic submucosal dissection during antithrombotic drug therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33:453–60.
61. Oh S, Kim SG, Kim J, et al. Continuous use of thienopyridine may be as safe as low-dose aspirin in endoscopic resection of gastric tumours. *Gut Liver* 2018; 12:393–401.
62. So S, Ahn JY, Kim N, et al. Comparison of the effects of antithrombotic therapy on delayed bleeding after gastric endoscopic resection: a propensity score-matched case-control study. *Gastrointest Endosc* 2019; 89:277–85.
63. Tomida H, Yoshio T, Igarashi K, et al. Influence of anticoagulants on the risk of delayed bleeding after gastric endoscopic submucosal dissection: a multicentre retrospective study. *Gastric Cancer* 2021; 24:179–89.
64. Seo M, Song EM, Cho JW, et al. A risk-scoring model for the prediction of delayed bleeding after colorectal endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc* 2019; 89:990–8.
65. Nagata N, Yasunaga H, Matsui H, et al. Therapeutic endoscopy-related GI bleeding and thromboembolic events in patients using warfarin or direct oral anticoagulants: results from a large nationwide database analysis. *Gut* 2018; 67:1805–12.
66. Dong J, Wei K, Deng J, et al. Effects of antithrombotic therapy on bleeding after endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc* 2017; 86:807–16.
67. Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, Haber GB, Herman ME, Dorsher PJ, Moore JP, Fennerty MB, Ryan ME, Shaw MJ, Lande JD, Pheley AM. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med* 1996; 335: 909–918.
68. Dumonceau JM, Kapral C, Aabakken L, et al. ERCP-related adverse events: European Society of gastrointestinal endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy* 2020; 52:127–49.
69. Zhao HC, He L, Zhou DC, Geng XP, Pan FM. Meta-analysis comparison of endoscopic papillary balloon dilatation and endoscopic sphincterotomy. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 3883–3891.
70. Lee MG, Kim J, Lee SH, et al. Effect of sustained use of platelet aggregation inhibitors on post-endoscopic sphincterotomy bleeding. *Dig Endosc* 2014; 26:737–44.
71. Nelson DB, Freeman ML. Major hemorrhage from endoscopic sphincterotomy: risk factor analysis. *J Clin Gastroenterol* 1994; 19:283–7.
72. Poincloux L, Rouquette O, Privat J, et al. Large-balloon dilation of the sphincter of Oddi after sphincterotomy or infundibulotomy to extract large calculi or multiple common bile duct stones without using mechanical lithotripsy. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48:246–51.
73. Spadaccini M, Fugazza A, Frazzoni L, et al. Endoscopic papillectomy for neoplastic ampullary lesions: a systematic review with pooled analysis. *United European Gastroenterol J* 2020; 8:44–51.
74. Iwasaki E, Minami K, Itoi T, et al. Impact of electrical pulse cut mode during endoscopic papillectomy: pilot randomized clinical trial. *Dig Endosc* 2020; 32:127–35.
75. Chung KH, Lee SH, Choi JH, et al. Effect of submucosal injection in endoscopic papillectomy of ampullary tumour: Propensity score matching analysis. *United European Gastroenterol J* 2018; 6:576–85.
76. Wang K-X, Ben Q-W, Jin Z-D, et al. Assessment of morbidity and mortality associated with EUS-guided fna: a systematic review. *Gastrointest Endosc* 2011; 73:283–90.
77. Li D-F, Wang J-Y, Yang M-F, et al. Factors associated with diagnostic accuracy, technical success and adverse events of endoscopic ultrasound-guided fine-needle biopsy: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2020; 35:1264–76.
78. Inoue T, Okumura F, Sano H, et al. Bleeding risk of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in patients undergoing antithrombotic therapy. *Dig Endosc* 2017; 29:91–6.
79. Kawakubo K, Yane K, Eto K, et al. A prospective multicentre study evaluating bleeding risk after endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration in patients prescribed antithrombotic agents. *Gut Liver* 2018; 12:353–9.
80. Kien-Fong Vu C, Chang F, Doig L, et al. A prospective control study of the safety and cellular yield of EUS-guided fna or trucut biopsy in patients taking aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, or prophylactic low molecular weight heparin. *Gastrointest Endosc* 2006; 63:808–13.
81. Polmanee P, Hara K, Mizuno N, et al. Outcomes of EUS-FNA in patients receiving antithrombotic therapy. *Endosc Int Open* 2019; 7: E15–25.
82. Vermeulen BD, de Zwart M, Sijben J, et al. Risk factors and clinical outcomes of endoscopic dilation in benign esophageal strictures: a long-term follow-up study. *Gastrointest Endosc* 2020; 91:1058–66.
83. Pope E, Mansour M, Berseneva M, et al. Outcomes and predictors for Re-stenosis of esophageal stricture in epidermolysis bullosa: a multicenter cohort study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020; 71:310–4.
84. Metman EH, Lagasse JP, d'Alteroche L, et al. Risk factors for immediate complications after progressive pneumatic dilation for achalasia. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1179–85.
85. Didden P, Reijm AN, Erler NS, et al. Fully vs. partially covered selfexpandable metal stent for palliation of malignant esophageal strictures: a randomized trial (the COPAC study). *Endoscopy* 2018; 50:961–71.
86. Kim JY, Kim SG, Lim JH, et al. Clinical outcomes of esophageal stents in patients with malignant esophageal obstruction according to palliative additional treatment. *J Dig Dis* 2015; 16:575–84.

87. Mão-de-Ferro S, Serrano M, Ferreira S, et al. Stents in patients with esophageal cancer before chemoradiotherapy: high risk of complications and no impact on the nutritional status. *Eur J Clin Nutr* 2016; 70:409–10.
88. Padhan RK, Nongthombam SK, Venuthurimilli A, et al. Assessment of safety and efficacy of an Indigenous self-expandable fully covered esophageal metal stent for palliation of esophageal cancer. *Indian J Cancer* 2016; 53:534–7.
89. So H, Ahn JY, Han S, et al. Efficacy and safety of fully covered self-expanding metal stents for malignant esophageal obstruction. *Dig Dis Sci* 2018; 63:234–41.
90. Vermeulen BD, Reijm AN, van der Bogt RD, et al. Through-the-scope placement of a fully covered metal stent for palliation of malignant dysphagia: a prospective cohort study (with video). *Gastrointest Endosc* 2019; 90:972–9.
91. Bechtler M, Wagner F, Fuchs ES, et al. Biliary metal stents for proximal esophageal or hypopharyngeal strictures. *Surg Endosc* 2015; 29:3205–8.
92. McCain S, McCain S, Quinn B, et al. The role of biodegradable stents in the management of benign and malignant oesophageal strictures: a cohort study. *Surgeon* 2016; 14:322–6.
93. White RE, Chepkwony R, Mwachiro M, et al. Randomized trial of Small-diameter versus Large-diameter esophageal stents for palliation of malignant esophageal obstruction. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49:660–5.
94. Iwasaki H, Mizushima T, Suzuki Y, et al. Factors that affect Stent-Related complications in patients with malignant obstruction of the esophagus or gastric cardia. *Gut Liver* 2017; 11:47–54.
95. Choi YK, Ahn JY, Na HK, et al. Winged partially covered Self-Expandable metal stent to prevent distal migration in malignant gastric outlet obstruction. *Dig Dis Sci* 2018; 63:3409–16.
96. Kumar V, Ghoshal UC, Mohindra S, et al. Palliation of malignant gastroduodenal obstruction with self-expandable metal stent using side- and forward-viewing endoscope: feasibility and outcome. *JGH Open* 2019; 3:65–70.
97. Lee H, Min B-H, Lee JH, et al. Covered metallic stents with an anti-migration design vs. uncovered stents for the palliation of malignant gastric outlet obstruction: a multicenter, randomized trial. *Am J Gastroenterol* 2015; 110:1440–9.
98. Dormann A, Meisner S, Verin N, Wenk Lang A. Self-expanding metal stents for gastroduodenal malignancies: systematic review of their clinical effectiveness. *Endoscopy* 2004; 36: 543–550
99. Bayraktar B, Ozemir IA, Kefeli U. Colorectal stenting for palliation and as a bridge to surgery: a 5-year follow-up study. *WJG* 2015; 21:9373–9.
100. Consolo P, Giacobbe G, Cintolo M, et al. Colonic acute malignant obstructions: effectiveness of self-expanding metallic stent as bridge to surgery. *Turk J Gastroenterol* 2017; 28:40–5.
101. Feng Y, Yu Q, Li M. Endoscopic Self-Expandable metallic stent insertion without fluoroscopic guidance is feasible and safe for acute colonic obstruction caused by colorectal cancer. *Gastroenterol Res Pract* 2020.
102. Gürbulak B, Gürbulak EK, Akgün İsmail Ethem, et al. Endoscopic stent placement in the management of malignant colonic obstruction: experiences from two centres. *Ulus Cerrahi Derg* 2015; 31:132–7.
103. Cheng Y, Zhu Y. 03:54 PM Abstract No. 312 comparison of through-the-scope stent insertion with standard stent insertion for the management of malignant colorectal obstruction: a prospective study. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 2019;30: S138–9.
104. Han L, Song X, Yu B, et al. Safety evaluation of preoperative stent insertion and clinical analysis on comparison of outcomes between preoperative stent insertion and emergency surgery in the treatment of obstructive left-sided colorectal cancer. *Pak J Med Sci* 2020; 36:376–81.
105. Parodi A, De Ceglie A, De Luca L, et al. Endoscopic stenting as bridge-to-surgery (BTS) in left-sided obstructing colorectal cancer: experience with conformable stents. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2016; 40:638–44.
106. Saeed KM, Zafar W, Masood MA, et al. Self-Expanding Metallic Stents (SEMS) in Left-Sided Colonic Cancer—a Cancer Centre Experience. *J Gastrointest Cancer* 2016; 47:69–74.
107. Faraz S, Salem SB, Schattner M, et al. Predictors of clinical outcome of colonic stents in patients with malignant large-bowel obstruction because of extracolonic malignancy. *Gastrointest Endosc* 2018; 87:1310–7.
108. Miyasako Y, Kuwait T, Ishaq S, et al. Newly developed self-expandable Niti-S MD colonic metal stent for malignant colonic obstruction. *World J Gastrointest Surg* 2020; 12:138–48.
109. Anderloni A, Di Leo M, Barzaghi F, et al. Complications and early mortality in percutaneous endoscopic gastrostomy placement in Lombardy: a multicentre prospective cohort study. *Digestive and Liver Disease* 2019; 51:1380–7.
110. Rahnemai-Azar AA, Rahnemai-Azar AA, Naghshizadian R, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy: indications, technique, complications and management. *World J Gastroenterol* 2014; 20:7739–51.
111. Schurink CA, Tuynman H, Scholten P, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy: complications and suggestions to avoid them. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13:819–23.
112. Ubogu EE, Zaidat OO. Rectus sheath hematoma complicating percutaneous endoscopic gastrostomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2002; 12:430–2.
113. Gerson LB, Tokar J, Chiorean M, et al. Complications associated with double balloon enteroscopy at nine us centers. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7:1177–82
114. Noujaim MG, Parish A, Raines D, et al. Use, yield, and risk of Device-assisted enteroscopy in the United States: results from a large retrospective multicentre cohort. *J Clin Gastroenterol* 2020.
115. Bianchini M, Cavani G, Bonaccorso A, et al. Low molecular weight heparin does not increase bleeding and mortality post-endoscopic variceal band ligation in cirrhotic patients. *Liver International* 2018; 38:1253–62.
116. Dueñas E, Cachero A, Amador A, et al. Ulcer bleeding after band ligation of esophageal varices: risk factors and prognosis. *Digestive and Liver Disease* 2020; 52:79–83.

117. Qumseya BJ, Wani S, Desai M, et al. Adverse events after radiofrequency ablation in patients with Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14:1086–95.
118. Maida M, Camilleri S, Manganaro M, et al. Radiofrequency ablation for treatment of refractory gastric antral vascular ectasia: a systematic review of the literature. *Gastroenterol Res Pract* 2017; 2017:1–5.
119. Ma DV, Kim JS, Ji JS, Kim BW and Choi H. Cold snare polypectomy in patients taking dual antiplatelet therapy: A randomized trial of discontinuation of thienopyridines. *Clinical and Translational Gastroenterology* 2019; 10:1–7.
120. Abraham NS. Antiplatelets, anticoagulants and colonoscopic polypectomy. *Gastrointest Endosc.* 2020 February; 91(2): 257–265.
121. Guerrouij M, Uppal CS, Alklabi A, Douketis JD. The clinical impact of bleeding during oral anticoagulant therapy: assessment of morbidity, mortality and post-bleed anticoagulant management. *J Thromb Thrombolysis* 2011; 31: 419–423.
122. Abraham NS, Singh S, Alexander GC, Heien H, Haas LR, Crown W, Shah ND. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population-based cohort study. *BMJ* 2015; 350: 1857–1862.
123. Abraham NS, Noseworthy PA, Yao X, Sangaralingham LR, Shah ND. Gastrointestinal Safety of Direct Oral Anticoagulants: A Large Population-Based Study. *Gastroenterology* 2017; 152: 1014–1022.