

Richtlijn NGMDL

‘Endoscopische ingrepen
bij patiënten met antistolling en
plaatjesaggregatieremming’

**Commissie Kwaliteit van het Nederlands Genootschap
van Maag-Darm-Leverartsen**

vastgesteld door ledenvergadering d.d. 7 oktober 2005

'Endoscopische ingrepen bij patiënten met antistolling of plaatjesaggregatieremming'

H. ten Cate
H. A. van Heukelem

Inleiding

Bij endoscopische procedures krijgt men vaak te maken met patiënten met orale antistolling of plaatjesaggregatieremming. Bij therapeutische ingrepen zal het veelal nodig zijn de orale antistolling tijdelijk te onderbreken. Hierbij is het van belang te weten wat de oorspronkelijke indicatie tot antistolling was .

Tevens moeten de volgende risico's worden afgewogen:

- die aan het onderliggend ge-lijden bij een antistolde patiënt.
- de kans op een bloeding na een ingreep bij een antistolde patiënt.
- de kans op een thromboembolie na het staken van de orale antistolling.

In het overzicht dat voor een deel een samenvatting is van de richtlijnen van de ASGE komen de volgende punten aan de orde:

- hoe te handelen bij een uit het maagdarmkanaal bloedende antistolde patiënt
- de kans op bloedingen gerelateerd aan endoscopische interventies
- de kans op thromboembolische complicaties door het ontbreken van antistollingstherapie. Een behandelingschema voor patiënten met een indicatie voor blijvende antistolling wordt gegeven. Ook wordt de kans op bloedingen t.g.v. het gebruik van aspirine of andere nsaid's rond endoscopische procedures besproken.

Acute maagdarmbloeding bij de patiënt met orale antistolling.

Bij patiënten met antistolling is een bloeding uit het maagdarmkanaal de meest voorkomende ernstige bloedingscomplicatie¹. Een voorgeschiedenis van een eerdere tractusbloeding verhoogt het risico op een ernstige bloeding onder antistolling, het gegeven vroeger een peptisch ulcus te hebben gehad niet (30% in drie jaar vs 5% bij patiënten die niet eerder gebloed hadden)². De kans op een tractus bloeding is ook toegenomen als de INR boven de therapeutische range ligt en bij bijkomend aspirinegebruik. Bloedingen worden veelal veroorzaakt door een ud of uv.³

Aanbevelingen

De beslissing de antistolling te couperen met een bijkomend risico op thromboembolische complicaties moet afgewogen worden tegen dat van een niet stoppende bloeding onder antistolling. De mate van couperen moet geïndividualiseerd worden. Een supra-therapeutische INR kan met plasma (FFP, #ESDEP# of quarantaine plasma) of 4 factorenconcentraat behandeld worden. In een studie was correctie van de INR tussen de 1,5 en 2,5 voldoende voor succesvolle endoscopische diagnostiek en therapie in vergelijking met een niet antistolde groep.³ In tegenstelling tot FFPs heeft het geven van vitamine K pas laat effect en verlengt het de tijd die nodig is om een goede instelling van de antistolling te verkrijgen.⁴ Na een geslaagde endoscopische behandeling is het in het algemeen veilig de antistolling na enkele dagen te hervatten. In een groep van 27 patiënten die een bloeding kregen onder antistolling met marcoumar trad er eenmaal een thromboembolie op na het staken hiervan . Er trad geen recidief bloeding op na herstarten van de antistolling⁵. Als er een indicatie is de antistolling snel te hervatten is het het best te hepariniseren.

Electieve endoscopische procedures bij antistolde patiënten.

Risico's verbonden aan de ingreep.

Endoscopische ingrepen hebben een verschillend risicoprofiel in het veroorzaken van klinisch belangrijke bloedingen

Ingrepen met een laag risico zijn: gastroscopie, sigmoidoscopie en coloscopie al dan niet met biopsie, diagnostische ercp en stentplaatsing zonder papillotomie, pushenteroscopie.

Ingrepen met een hoog risico op bloedingen zijn: poliepectomie (1-2,5% in colon en 4% in de maag)^{6,7} Laserablatie en coagulatie (<6%)^{8,9} endoscopische sfincterotomie (2,5 –5%)¹⁰, dilatatie van benigne of maligne stricturen, pneumodilatatie en pegplaatsing.

Risico's gerelateerd aan het onderliggend lijden.

De kans op het krijgen van een thromboembolische complicatie wordt bepaald door het oorspronkelijk lijden dat de indicatie was tot antistolling. Het risico op een ernstige embolie (lijdend tot mortaliteit, blijvend neurologisch letsel of ischaemie van een extremiteit) is bij patiënten met een kunstklep zonder antistolling 4 per 100 patiëntjaren¹¹. Met plaatjes aggregatieremmers wordt dit risico verlaagd tot 2,2 per 100 patiëntjaren, met marcoumar tot 1 per 100 patiëntjaren^{11,12}. Het risico is afhankelijk van het soort klep.

Bijkomend atriumfibrilleren en vroegere embolische accidenten verhogen het risico. De beoogde INR bij patiënten met een mechanische kunstklep is 3.0 tot 4.0.¹³

In niet antistolde patiënten met chronisch atriumfibrilleren zonder bijkomend kleplijden is het risico op een thromboembolisch accident 5 tot 7% per jaar¹⁴. Het risico is groter als er sprake is van co-morbiditeit zoals een gedilateerde cardiomyopathie, kleplijden of een recente thromboembolische complicatie. Bij deze patiënten is het streef getal van de INR 3. Bij een INR onder de 1,5 is er geen sprake van een therapeutisch effect¹⁵.

Antistolling voor een DVT of longembolie wordt veelal gedurende 3 tot 6 maanden gegeven¹⁶. Het vroegtijdig staken van de antistolling gedurende korte tijd lijkt niet te leiden tot een significante verhoging van het risico op een longembolie. Er zijn geen duidelijke richtlijnen voor antistolling bij hypercoagulatiesyndromen en bepaalde vaatprothesen.

Aandoeningen die de reden zijn tot het instellen van de antistolling kunnen verdeeld worden in groepen met een laag en hoog risico gebaseerd op de kans op thromboembolische complicaties. Categorieën met een **laag risico** op thromboembolische complicaties zijn bvb DVT, chronisch of paroxysmaal BF zonder kleplijden, bioprothetische kleppen en mechanische aortakleppen. Categorieën met een **hoog risico** zijn atriumfibrilleren bij kleplijden inclusief de aanwezigheid van een kunstklep, mechanische mitraalkleppen en mechanische kleppen bij patiënten die eerder een thromboembolisch accident hadden. Het absolute risico een embolisch accident te krijgen bij een patiënt in de laag risico categorie bij het staken van de antistolling gedurende 4 tot 7 dagen wordt geschat op 1 tot 2 per 1000 patiënten.

Algemene overwegingen

Als antistollingstherapie van korte duur is zoals bijv voor een DVT moeten electieve procedures indien mogelijk uitgesteld worden tot de antistolling niet meer geïndiceerd is. Toediening van vitamine K om de mate van antistolling te couperen voor een electieve procedure dient te worden vermeden daar hierdoor het bereiken van een therapeutisch niveau van antistolling hierna langer duurt.

Aanbevelingen

- A. Ingrepen met een laag risico: geen bijstelling nodig van de mate waarin antistold is. Electieve procedures dienen echter wel te worden uitgesteld als de mate van antistolling suprathapeutisch is.
- B. Ingrepen met een hoog risico bij patiënten met een laag thromboembolisch risico: antistolling tot 5 dagen voor de ingreep stoppen.
- C. Ingrepen met een hoog risico bij patiënten met een hoog thromboembolisch risico: de antistolling moet drie tot 5 dagen voor de ingreep gestaakt worden. Individualiseer of de patiënt gehepariniseerd moet worden als de INR onder de therapeutische waarde komt. Als heparine iv gebruikt wordt moet dit 4 tot 6 uur voor de ingreep gestopt worden en 2 tot 6 uur na de ingreep hervat. De sintrom of marcoumar kan veelal dezelfde avond weer gegeven worden. Heparine en marcoumar moeten beide gedurende een periode van 4 tot 5 dagen gegeven worden of tot de INR het gewenste niveau ged 2 tot 3 dagen bereikt heeft.¹⁷ Het risico op een ernstige bloeding na een sfincterotomie is echter 10 tot 15% als de antistolling binnen drie dagen hervat wordt¹⁸. Daarom moeten de voordelen van het vroegtijdig hervatten van de antistolling goed worden afgewogen tegen het risico op een bloeding. Alleen in een situatie waarin het risico op een thromboembolie hoger is, is het raadzaam de antistolling vroeg te hervatten.

Er zijn weinig gegevens betreffende het verrichten van endoscopische ingrepen onder laag moleculaire heparines of subcutaan toegediend heparine. In een studie²¹ werd een toename van het risico op bloedingen na therapeutische ercp gezien als de patiënt laag moleculaire heparines kreeg. Vier van de 58 patiënten kregen een klinisch relevante bloeding, 2 een "subklinische".

Aspirine en andere nsaid's bij patiënten die electieve endoscopische ingrepen ondergaan.

Hoewel aspirine en de meeste nsaid's de plaatjesaggregatie remmen suggeren de gepubliceerde studies, gering in aantal, dat zij het risico op een significante bloeding na gastroscopie en coloscopie met biopsie, poliepectomie en sfincterotomie niet verhogen.^{10,18,19,20,21}

Aanbevelingen.

Bij afwezigheid van preëxistente stollingsstoornissen kunnen endoscopische ingrepen bij patiënten die aspirines of andere nsaid's in standaard doseringen gebruiken verricht worden. Gegevens over andere plaatjes aggregatieremmers zoals clopidogrel(Plavix®) en dipyridamol(persantin®) zijn nog onvoldoende om afdoende advies te geven.

Tabel 1. Acute maagdarmbloeding in de antistolde patiënt.

<p>De beslissing de antistolling te couperen en de mate waarin moet plaatsvinden waarbij het risico op een thromboembolie tegen dat van het niet stoppen van de bloeding wordt afgewogen. Een suprathérapeutische INR kan met FFPs of 4-factorenconcentraat gecorrigeerd worden. Correctie van de INR tussen de 1,5 en 2,5 is voldoende voor veilige endoscopische diagnostiek en therapie. Het hervatten van de antistolling moet geïndividualiseerd worden.</p>					
Risico van De ingreep	Onderliggende risico op thromboembolie				
	<table border="1"> <tr> <td>Hoog</td> <td>Laag</td> </tr> <tr> <td> Staak de coumarine 3-5 dagen voor ingreep. Overweeg hepariniseren als INR subtherapeutisch is. </td> <td> Staak coumarine 3 –5 dagen voor ingreep. Hervat na de ingreep. </td> </tr> </table>	Hoog	Laag	Staak de coumarine 3-5 dagen voor ingreep. Overweeg hepariniseren als INR subtherapeutisch is.	Staak coumarine 3 –5 dagen voor ingreep. Hervat na de ingreep.
Hoog	Laag				
Staak de coumarine 3-5 dagen voor ingreep. Overweeg hepariniseren als INR subtherapeutisch is.	Staak coumarine 3 –5 dagen voor ingreep. Hervat na de ingreep.				
hoog					
Laag	Geen verandering in mate antistolling. Electieve ingrepen uitstellen als INR suprathérapeutisch is.				

Aspirines en andere NSAID's:
 Bij afwezigheid van preëxistente bloedingdiathese kunnen endoscopische procedures verricht worden .

Procedures met een hoog risico: Poliepectomie Biliaire sfincterotomie Pneumodilatatie Dilatatie PEG plaatsing Laser ablatie, coagulatie Oesophagus varices therapie	Procedures met een laag risico Diagnostische gastro-, sigmo- en coloscopie, al dan niet met biopsie. ERCP zonder sfincterotomie. Biliaire, pancreatische stent zonder sfincterotomie.
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Aandoeningen met hoog risico op thromboembolische complicaties:

- Atriumfibrilleren bij kleplijden
- Mechanische klep in de mitraal positie
- Mechanische klep en eerdere thromboembolische episode

Aandoeningen met laag risico op thromboembolische complicaties:

- DVT
- Ongecompliceerd of paroxysmaal boezemfibrilleren zonder kleplijden.
- Bioprothetische klep
- Mechanische klep in de aortapositie

NB Couperen antistollingstherapie²²

Heparine

Partiele correctie

Dosering aanpassen of heparine tijdelijk
Stoppen. Halfwaardetijd: 0,5-3 uur.

Totale correctie

Protaminechloride, 1 mgr voor elke 100^E heparine die de laatste 3 uur gegeven is. Maximaal 50 mgr toedienen, infusiesnelheid van maximaal 50mg/10 minuten, of 20 mgr/ minuut. Controle aPTT na gift. Zonodig gift herhalen.

Fraxiparine (laag molecuulair gewichts heparine)

Partiële correctie

Geen injecties meer geven. Halfwaardetijd 3-4 uur.

Totale correctie

Protaminechloride, 6 mgr neutraliseert 2500^E (=950I.E.) echter de aXa-activiteit wordt niet volledig geneutraliseerd. Maximaal 50 mg toedienen, zeer langzaam iv, 5mgr/min.

Coumarines

Partiële correctie

Dosering aanpassen, 2 mgr vit K per os.

Totale correctie geleidelijk

- 10 mgr vit K per os.
- Controleer PT/INR na 12 uur, zonodig vitamine K herhalen.

Acuut

- 10 mgr vit K per os, bij shock iv (verdunnen tot minimaal 10ml (met NaCl 0,9%) en langzaam iv spuiten.
- vier-stollingsfactoren concentraat; vers plasma (indien er ook een ernstige volumedepletie bestaat)

Gewenst niveau

Bij ernstige bloedingen; stolactiviteit -50% (INR < 1,2)
Bij ingrepen stolactiviteit -30% (INR 1,7)

Dosering

De benodigde hoeveelheid 4 stollingstollfactoren of plasma wordt als volgt berekend:

- Bepaal actuele stolactiviteit (zie tabel)
- Bepaal gewenst niveau van stolactiviteit (bijv. 50%)
- Bepaal lichaamsgewicht
- Pas formule toe (Gewenste stolact%-actuele stolact%) x lich. gewicht = benodigd aantal eenheden.

NB

1% stijging van de stolactiviteit door 1^E/kg

1^E factor is equivalent aan 1 ml vers plasma

Na gift PT/INR controleren en zonodig bijgeven.

Bij sintromgebruik gedurende 4 dagen en bij marcoumargebruik 7 dagen controleren, in het begin elke 12 uur.

INR	% Stolactiviteit
1,0	100
1,2	50
1,6	25
1,8	20
2,0	17
2,5	12
3,0	9
3,5	8
4,0	6
>4,0	<6

Fibrinolytica

Fibrinolyticum stoppen

Tranexaminezuur (cyclokapron), 1000mgr/50ml NaCl 0,9% in 15 minuten.

Vers plasma bij ernstige bloedingen.

Acetylsalicylzuur

Bloedingstijd is geen goede maat voor de bloedingsneiging.

- bij electieve chirurgie en puncties 10 dagen wachten na laatste gift acetylsalicylzuur.
- bij niet-electieve chirurgie waarbij locale haemostase mogelijk is bij voorkeur nog drie dagen wachten. Indien dit niet mogelijk is bij inleiding desmopressine (Minrin®) 0,3-0,4 microgram/kg geven in 100 ml NaCl 0,9% in 30 min iv geven (CAVE bloeddrukschommelingen).
- bij niet electieve chirurgie of puncties waarbij locale haemostase niet goed mogelijk is, bij neurochirurgische ingrepen of operaties in hoofd/halsgebied, preoperatief 5^E donorthrombocyten toedienen. Soms kan het nodig zijn de eerste twee dagen postoperatief nogmaals 5^E donorthrombocyten te geven.

Referenties:

¹ Choudari CP,PalmerKR. Acute gastrointestinal haemorrhage in patients treated with anticoagulant drugs. Gut 1995;36:483-4.

² LandefeldCS,BeythRJ. Anticoagulant related bleeding: clinical epidemiology,prediction and prevention. Am J Med 1993;95:315-28.

³ Choudari CP,Rajgopal C,Palmer KR. Acute gastrointestinal haemorrhage in anticoagulated patients : diagnosis and response to endoscopic treatment. Gut 1994;35:464-6.

⁴ Madura JA,Rookstool M,Wease G. The management of patients on chronic coumadin therapy undergoing subsequent surgical porcedures. Am Surgeon 1994;60:542-47

⁵ Kuwada SK,Balm R,Gostout CJ. The role of withdrawing chronic anticoagulation because of acute GI bleeding. Am. J. Gastroenterol 1996;91:1116-1119.

⁶ Waye J. Colonoscopy. CA Cancer J. Clin 1992;42:350-65.

⁷ Remine SG, Hughes RW, Weiland LH. Endoscopic gastric polypectomy. May Clin Proc 1981; 56: 371-75.

⁸ Mathus-Vliegen EM,Tytgat GN. Nd:YAG laser photocoagulation in colorectal adenoma. Evaluation of its safety, usefulness and efficacy. Gastroenterology 1986;90:1865-73

⁹ RutgeersP,Vantrappen G,Broeckaert L,Muls M, Geboes K, Coremans G. Janssens J. Palliative Nd:YAG laser-therapy of cancer of the esophagus and gastroesophageal junction:impact on quality of remaining life. Gastro-intest. Endosc 1988;34:87-90.

-
- ¹⁰ Cotton PB, Lehman G, Vennes J et al. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc* 1991;37:383-93.
- ¹¹ Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briet E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prosthesis. *Circulation* 1994;89:635-41.
- ¹² Stein RD, Alpert JS, Copeland J et al. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Chest* 1992;102:445s-55s.
- ¹³ Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR et al. Optimal oral coagulation therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 1994;333:11-17.
- ¹⁴ Laupacis A, Albers G, Dunn M et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 1992;102:426s-33s.
- ¹⁵ The European Atrial Fibrillation Trial Study Group. The optimal anticoagulation therapy in patients with non-rheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. *N Engl J Med* 1995;333:5-10
- ¹⁶ Research Committee of the British Thoracic Society. Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet* 1992;340:873-6.
- ¹⁷ Geerts WH, Jay RM. Oral anticoagulants in the prevention and treatment of venous thromboembolism. In: Poller L, Hirsch J. Eds. *Oral Anticoagulants*, New York, Oxford University Press, 1996;335:909-18.
- ¹⁸ Freeman M, Nelson D, Sherman S et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med* 1996;335:909-18.
- ¹⁹ 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.
- ²⁰ Oren A, Breumelhof R, Timmer R et al. Abnormal clotting parameters before therapeutic ERCP: do they predict major bleeding? *European Journal of Gastroenterology @ Hepatology* 1999,11,1093-1097.
- ²¹ EC Van Os, PS Kamath, C Gostout et al. Gastroenterological procedures among patients with disorders of hemostasis: evaluation and management recommendations. *Gastrointest Endosc*. 1999,50,536-543.
- ²² Uit transfusierichtlijnen AMC, Slotervaartziekenhuis, Amsterdam.