

Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy, including direct oral anticoagulants: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines

Andrew M. Veitch¹, Geoffroy Vanbiervliet², Anthony H. Gershlick³, Christian Boustiere⁴, Trevor P. Baglin⁵, Lesley-Ann Smith⁶, Franco Radaelli⁷, Evelyn Knight⁸, Ian M. Gralnek⁹, Cesare Hassan¹⁰, Jean-Marc Dumonceau¹¹

¹ Consultant Gastroenterologist, Clinical Director of Endoscopy and Bowel Cancer Screening, New Cross Hospital, Wolverhampton

² Pôle digestif, Hôpital Universitaire L'Archet 2

³ Honorary Professor of Interventional Cardiology, Department of Cardiovascular Sciences, University Hospitals of Leicester, Glenfield Hospital

⁴ Secrétaire Général de la FMCHGE, Chef de Service Unité Endoscopie Digestive, Hopital Saint Joseph, Marseille, France

⁵ Consultant Haematologist, Department of Haematology, Addenbrookes Hospital, Cambridge

⁶ Consultant Gastroenterologist, Level 6, Support Building, Auckland City Hospital

⁷ Unità Operativa Complessa di Gastroenterologia, Servizio di Endoscopia Digestiva, Ospedale Valduce

⁸ AntiCoagulation Europe

⁹ Institute of Gastroenterology and Liver Diseases, Ha'Emek Medical Center Afula, Israel

¹⁰ Digestive Endoscopy Unit, Catholic University, Rome, Italy

¹¹ Gedyt Endoscopy Center, Buenos Aires, Argentina

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-102652> Published online: 0.0.2016 Endoscopy 2016; 48:1–18

Corresponding author: Andrew M. Veitch

L'endoscopia nei pazienti in terapia antiaggregante e anticoagulante, inclusi i nuovi anticoagulanti orali. Linee guida della Società Britannica di Gastroenterologia (BSG) e della Società Europea di Endoscopia Gastrointestinale (ESGE)

Traduzione a cura di Arnaldo Amato*, Alida Andrealli**, Mauro Giovanardi***

(Commissione Scientifica e Commissione Politica ed Affari Generali, Società Italiana di Endoscopia Digestiva - SIED)

* UOC di Gastroenterologia, Ospedale Valduce, Como

** UOC di Gastroenterologia, Ospedale Valduce, Como

*** U.O. Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva, Dipartimento Internistico II, Presidio Ospedaliero di Rimini

Coordinamento a cura di Maria Caterina Parodi*, Matteo Neri**, Antonio Pisani***

* Consigliere Coordinatore Commissione Politica e Affari generali SIED

** Consigliere Coordinatore Commissione Scientifica SIED

*** Consigliere Coordinatore Commissione Medico-Legale SIED

Queste linee guida congiunte della BSG e dell'ESGE rappresentano una consensus della miglior pratica sulla base delle evidenze disponibili al tempo della preparazione.

Il rischio connesso a una manovra endoscopica in pazienti che assumono trattamenti antitrombotici, dipende dal rischio emorragico correlato alla procedura vs. il rischio trombotico conseguente alla sospensione della terapia.

● ANTAGONISTI DEL RECETTORE P2Y12 (CLOPIDOGREL, PRASUGREL, TICAGRELOR)

Per procedure endoscopiche a basso rischio raccomandiamo la prosecuzione degli antagonisti del recettore P2Y12 sia in singola che in doppia terapia antiaggregante (**raccomandazione forte, evidenza di qualità bassa**).

Per procedure endoscopiche ad alto rischio in pazienti con basso rischio trombotico, raccomandiamo la sospensione degli antagonisti del recettore P2Y12 cinque giorni prima della procedura (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**). In pazienti in terapia con doppio antiaggregante, consigliamo di proseguire l'assunzione di aspirina (**raccomandazione debole, evidenza di qualità bassa**). Per procedure endoscopiche ad alto rischio in pazienti con alto rischio trombotico, si raccomanda di continuare l'aspirina e di consultare il cardiologo in merito al rischio/beneficio della sospensione dell'antagonista del recettore P2Y12 (**raccomandazione forte, evidenza di qualità alta**).

● WARFARIN

Le indicazioni in merito al warfarin sono fundamentalmente immutate rispetto alle linee guida della BSG del 2008.

● ANTICOAGULANTI ORALI DIRETTI (DOAC)

Per procedure endoscopiche a basso rischio si consiglia di non assumere la dose di DOAC del mattino nel giorno della procedura (**raccomandazione debole, evidenza di qualità molto bassa**).

Per procedure endoscopiche ad alto rischio, raccomandiamo di assumere l'ultima dose di DOAC \geq 48 ore prima della procedura (**raccomandazione forte, evidenza di qualità molto bassa**).

Nei pazienti che assumono dabigatran con CrCl (o frazione di filtrazione glomerulare stimata, eGFR) di 30-50 mL/min, si raccomanda che l'ultima dose di DOAC sia assunta 72 ore prima della procedura (**raccomandazione forte, evidenza di qualità molto bassa**).

Nei pazienti con rapido deterioramento della funzione renale si dovrebbe consultare un ematologo (**raccomandazione forte, evidenza di qualità bassa**).

A B B R E V I A Z I O N I	ACS	Acute coronary syndrome	IPB	Intraprocedural bleeding
	ADP	Adenosine diphosphate	LMWH	Low molecular weight heparin
	AF	Atrial fibrillation	MI	Myocardial infarction
	APA	Antiplatelet agents	MS	Mitral stenosis
	APTT	Activated partial thromboplastin time	N-STEMI	Non ST-elevation myocardial infarction
	BSG	British Society of Gastroenterology	NICE	National Institute for Health Care and Excellence
	CrCl	Creatinine clearance	NOAC	Non-vitamin K oral anticoagulants
	DAPT	Dual antiplatelet therapy	PAR-1	Protease-activated receptor 1
	DES	Drug eluting stent	PCC	Prothrombin complex concentrate
	DOAC	Direct oral anticoagulant	PEG	Percutaneous endoscopic gastrostomy
	eGFR	Estimated glomerular filtration rate	PPB	Post polypectomy bleeding
	EMR	Endoscopic mucosal resection	PICO	Patients, Interventions, Controls, Outcomes
	EPBD	Endoscopic papillary balloon dilatation	PPI	Proton pump inhibitor
	ERCP	Endoscopic retrograde cholangiopancreatography	PT	Prothrombin time
	ESD	Endoscopic submucosal dissection	RCT	Randomised controlled trial
	ESGE	European Society of Gastrointestinal Endoscopy	SEMS	Self-expanding metal stents
	EUS	Endoscopic ultrasound	TIA	Transient ischaemic attack
	FNA	Fine needle aspiration	UFH	Unfractionated heparin
	HR	Hazard ratio	VKA	Vitamin K anticoagulants
INR	International normalised ratio	VTE	Venous thromboembolism	

1. RIASSUNTO DELLE RACCOMANDAZIONI

Queste linee guida si riferiscono a pazienti sottoposti in elezione a procedure endoscopiche sul tratto gastrointestinale. La gestione della terapia con antiaggreganti piastrinici e con anticoagulanti orali diretti (DOACs) in corso di emorragia acuta gastrointestinale è discussa in dettaglio nelle linee guida ESGE sul trattamento del sanguinamento acuto di origine non varicosa del tratto digestivo superiore [1]. Le raccomandazioni per la gestione dei pazienti in terapia antiaggregante o anticoagulante candidati a procedure endoscopiche in elezione, sono schematizzate negli algoritmi in **Figura 1** e **Figura 2**. La stratificazione del rischio per procedure endoscopiche e farmaci antiaggreganti è descritta in **Tabella 1** e **Tabella 2**. Non è descritta una categoria di pazienti ad alto rischio trombotico per i DOACs, perché essi non trovano indicazione nei portatori di protesi valvolari metalliche. La stratificazione del rischio correlato alla assunzione di warfarin è descritta in **Tabella 3**. Le nostre raccomandazioni sono basate sulle migliori stime del rischio/benefico per trombosi vs emorragia. Quando si sospende una terapia anti-trombotica, la preferenza del paziente dovrebbe essere considerata alla stregua di un'opinione clinica: il rischio di un evento trombotico potenzialmente drammatico come un ictus potrebbe non essere accettabile per il paziente anche se risulta molto ridotto. Per tutte le procedure endoscopiche raccomandiamo di proseguire l'assunzione di aspirina (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**), con l'eccezione per ESD, ampie EMR del colon (>2cm), EMR del tratto digestivo superiore ed ampullectomia. In quest'ultimo caso, dovrebbe essere presa in considerazione la sospensione dell'aspirina su base individuale in rapporto al rischio di trombosi vs emorragia (**raccomandazione debole, evidenza di qualità bassa**).

1.1 PROCEDURE A BASSO RISCHIO

Per procedure endoscopiche a basso rischio raccomandiamo di proseguire l'assunzione di antagonisti del recettore P2Y12 (es., clopidogrel), sia in mono che in duplice terapia antiaggregante piastrinica (**raccomandazione forte, evidenza di qualità bassa**). Per procedure endoscopiche a basso rischio la terapia con warfarin dovrebbe essere proseguita (**raccomandazione debole, evidenza di qualità bassa**). Si dovrebbe accertare che il valore dell'INR non superi il range terapeutico nella settimana che precede la procedura (**raccomandazione forte, evidenza di qualità bassa**).

Per procedure endoscopiche a basso rischio consigliamo di non assumere la dose di DOACs del mattino nel giorno della procedura (**raccomandazione debole, evidenza di qualità molto bassa**).

1.2 PROCEDURE AD ALTO RISCHIO

Per procedure endoscopiche ad alto rischio in pazienti a basso rischio trombotico, raccomandiamo di sospendere gli antagonisti dei recettori P2Y12 (es., clopidogrel) cinque giorni prima della procedura (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**). In pazienti in trattamento con doppio antiaggregante, consigliamo di proseguire l'assunzione di aspirina (**raccomandazione debole, evidenza di qualità bassa**). Per procedure endoscopiche ad alto rischio in pazienti a basso rischio trombotico, raccomandiamo di sospendere il warfarin 5 giorni prima della procedura (**raccomandazione forte, evidenza di qualità alta**). Controllare il valore dell'INR prima della procedura per assicurarsi che risulti <1,5 (**raccomandazione forte, evidenza di qualità bassa**). Per procedure endoscopiche ad alto rischio in pazienti ad alto rischio trombotico, raccomandiamo di proseguire l'assunzione di aspirina e di consultare lo specialista cardiologo in merito al rischio/beneficio di sospendere gli antagonisti del recettore P2Y12 (es., clopidogrel) (**raccomandazione forte, evidenza di qualità alta**). Per procedure endoscopiche ad alto rischio in pazienti ad alto rischio trombotico, raccomandiamo di sospendere temporaneamente il warfarin e sostituirlo con eparina a basso peso molecolare (**raccomandazione forte, evidenza di qualità bassa**). Raccomandiamo che tutti i pazienti che assumono warfarin siano informati di un aumentato rischio di sanguinamento post-procedura, rispetto ai pazienti non trattati con anticoagulanti (**raccomandazione forte, evidenza di qualità bassa**). Per procedure endoscopiche ad alto rischio in pazienti che assumono DOACs, raccomandiamo di assumere l'ultima dose del DOACs almeno 48 ore prima della procedura (**raccomandazione forte, evidenza di qualità molto bassa**). Nei pazienti in trattamento con dabigatran, con CrCl (o eGFR) di 30-50 mL/min, raccomandiamo che l'ultima somministrazione avvenga 72 ore prima della procedura (**raccomandazione forte, evidenza di qualità molto bassa**). Per pazienti con funzionalità renale in rapido deterioramento si dovrebbe consultare un ematologo (**raccomandazione forte, evidenza di qualità bassa**).

1.3 POST PROCEDURA ENDOSCOPICA

Se si è operata una sospensione della terapia antiaggregante piastrinica o anticoagulante, raccomandiamo che la riassunzione avvenga a partire da 48 ore dopo la procedura, a seconda della percezione del rischio di emorragia e trombosi (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).

2. ORIGINE E SCOPO DI QUESTE LINEE GUIDA

I farmaci anticoagulanti e antiaggreganti piastrinici sono ampiamente prescritti per molteplici patologie cardiovascolari e tromboemboliche, con definiti benefici per i pazienti. Questi farmaci comportano un aumentato rischio emorragico quando si effettuano procedure terapeutiche endoscopiche, ma comportano anche un rischio di sequele tromboemboliche se vengono sospesi. La *British Society of Gastroenterology* (BSG) ha pubblicato linee guida sulla gestione degli anticoagulanti e degli antiaggreganti piastrinici in pazienti sottoposti a procedure endoscopiche nel 2008 [2] e la *European Society of Gastrointestinal*

Endoscopy (ESGE) ha pubblicato linee guida su endoscopia e antiaggreganti piastrinici nel 2011 [3]. Entrambe le linee guida sono soggette a revisione e BSG e ESGE hanno cooperato per produrre una linea guida condivisa.

Dalla pubblicazione delle precedenti linee guida si è verificata una crescita nell'impiego di più recenti farmaci antiaggreganti piastrinici, e sono stati introdotti nuovi farmaci anticoagulanti orali. Questi ultimi hanno trovato ampia prescrizione e pongono particolari problemi agli endoscopisti in merito alla gestione delle emorragie; i loro effetti sono difficili da annullare in situazione di emergenza e inoltre alcuni di questi farmaci sono associati a una maggiore incidenza di emorragie gastrointestinali spontanee rispetto al Warfarin.

Figura 1 - Linee guida per la gestione di pazienti in terapia con antagonisti del recettore P2Y12 candidati a procedure endoscopiche

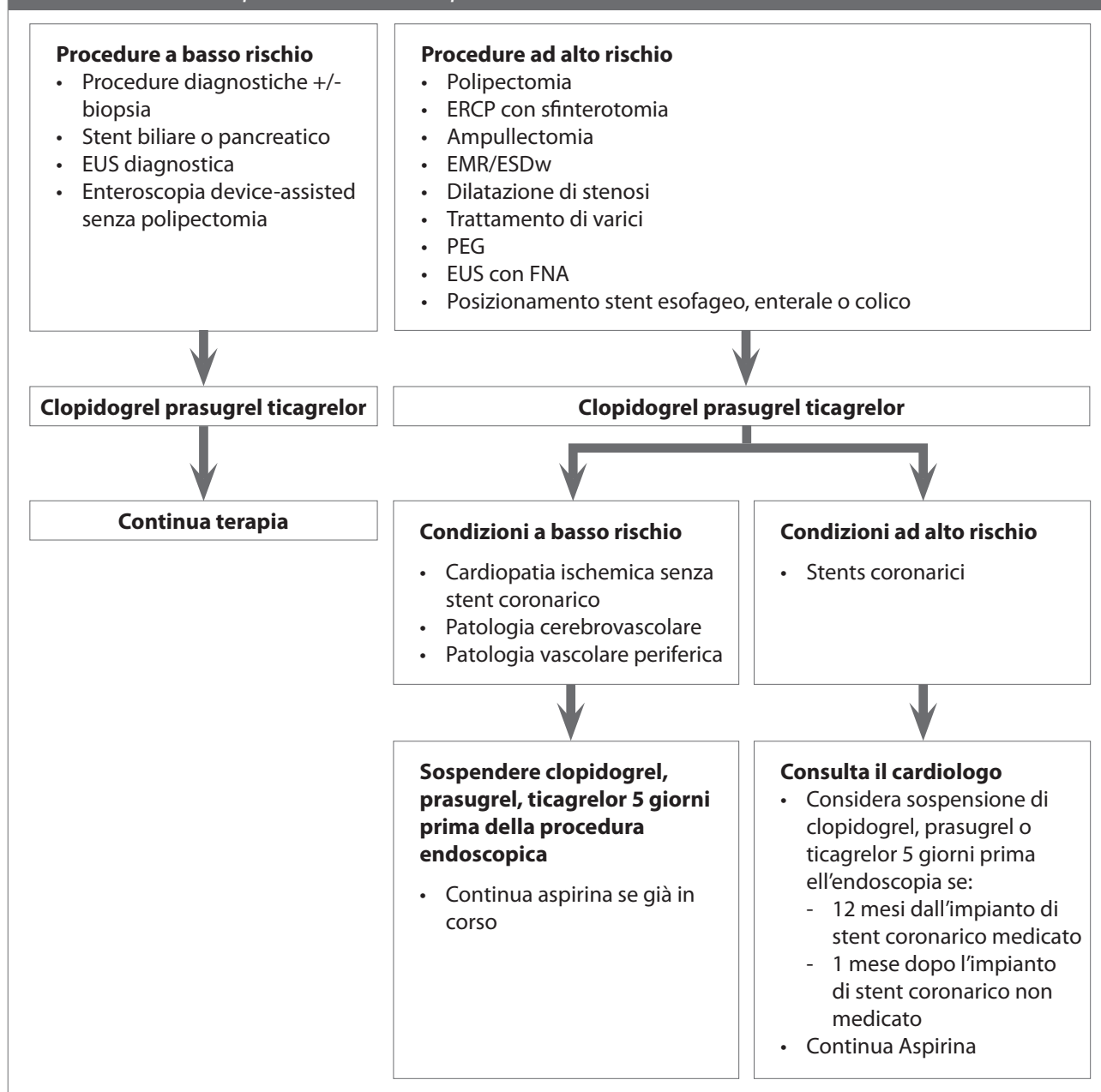


Figura 2 - Linee guida per la gestione del paziente in trattamento con warfarin o anticoagulanti orali diretti (DOAC) a procedure endoscopiche

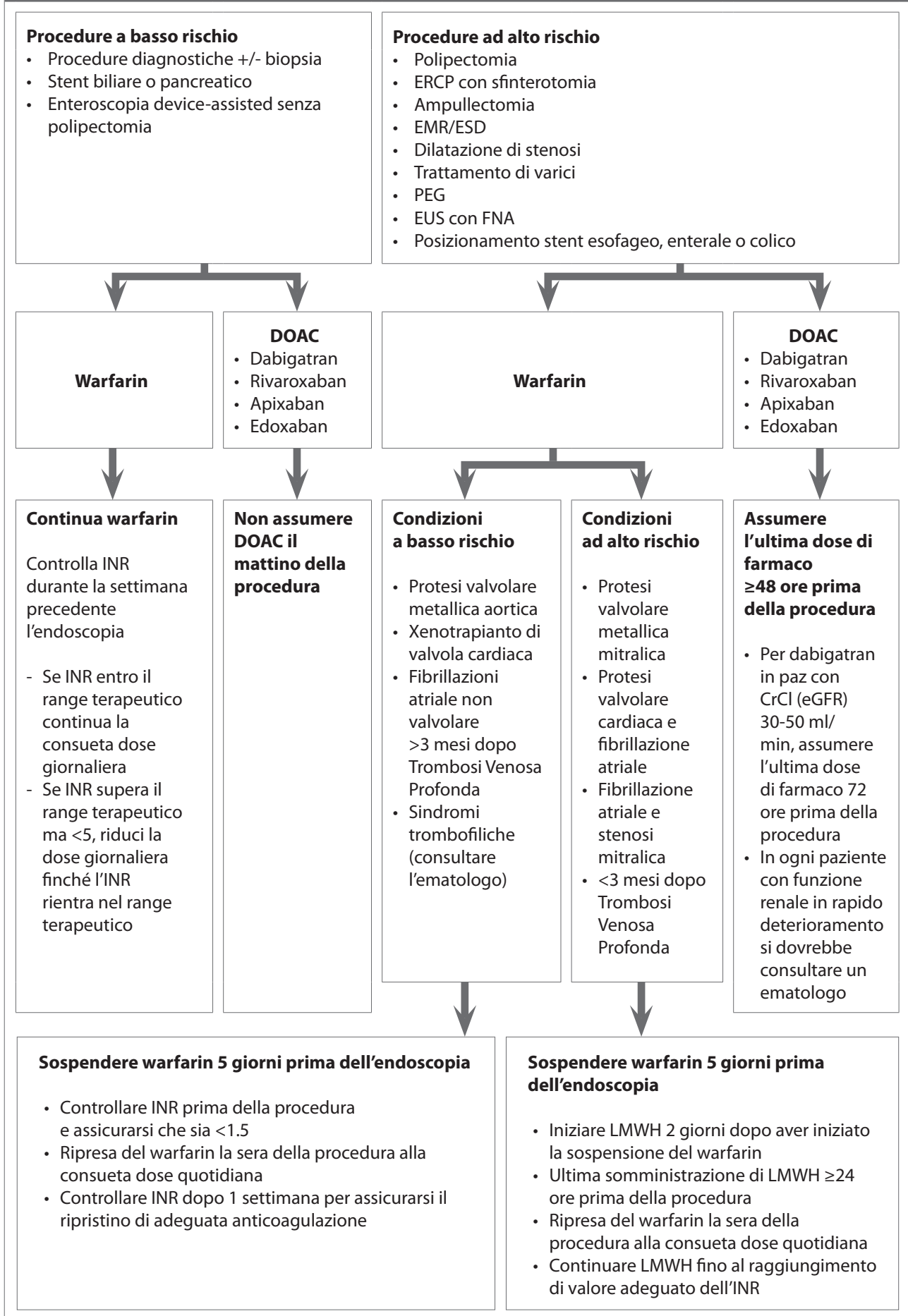


Tabella 1 - Stratificazione del rischio delle procedure endoscopiche in base al rischio emorragico

Alto rischio	Basso rischio
<ul style="list-style-type: none"> • Polipectomia endoscopica • ERCP con sfinterotomia • Sfinterotomia + dilatazione della papilla con pallone • Ampullectomia • EMR o ESD • Dilatazione endoscopica di stenosi del tratto GI superiore o inferiore • Trattamento endoscopico di varici • PEG • EUS con FNA • Stenting esofageo, enterale o colico 	<ul style="list-style-type: none"> • Procedure diagnostiche +/- biopsia • Stent biliare o pancreatico • Enteroscopia <i>device assisted</i> senza polipectomia

Tabella 2 - Stratificazione del rischio per sospensione di clopidogrel, prasugrel o ticagrelor in base al rischio trombotico

Alto rischio	Basso rischio
<ul style="list-style-type: none"> • Stent coronarico medicato entro 12 mesi dal posizionamento • Stent coronarico non medicato entro 1 mese dal posizionamento 	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiopatia ischemica senza stent coronarico • Patologia cerebrovascolare • Vasculopatia periferica

Tabella 3 - Stratificazione del rischio di sospensione di warfarin in relazione alla necessità di terapia ponte con eparina

Alto rischio	Basso rischio
<ul style="list-style-type: none"> • Protesi valvolare mitralica metallica • Protesi valvolare e fibrillazione atriale • Fibrillazione atriale e stenosi mitralica* • < 3 mesi da un tromboembolismo venoso 	<ul style="list-style-type: none"> • Protesi valvolare aortica metallica • Xenotrapianto di valvola cardiaca • Fibrillazione atriale senza malattia valvolare • > 3 mesi da un tromboembolismo venoso • Sindromi trombofiliche (consulto ematologico)

*Vi è incertezza sul rischio trombotico nella sospensione temporanea del warfarin nei pazienti con fibrillazione atriale e stenosi mitralica in seguito al BRIDGE trial [17], ma al momento le evidenze sono insufficienti per modificare la categoria di rischio

3. ELABORAZIONE DELLE LINEE GUIDA

Le presenti linee guida sono state stilate da un gruppo di lavoro costituito da membri della BSG e della ESGE, un ematologo, un cardiologo interventista e un paziente rappresentante dell'associazione *Anti-Coagulation Europe*. Le linee guida sono state predisposte secondo i principi AGREE II [4] e in ottemperanza alle prescrizioni del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE). I quesiti clinici sono stati formulati utilizzando il metodo PICO (*Patients, Interventions, Controls, Outcomes*). Le strategie

di ricerca sono state delegate agli autori, responsabili di sezioni specifiche. Le ricerche di letteratura sono state condotte ricorrendo a PubMed e OVID Medline, Embase e Cochrane Library. Ulteriori ricerche sono state effettuate attraverso Google. Nel febbraio 2015 sono state nuovamente svolte ricerche di letteratura e si è tenuto conto di ogni studio che abbia prodotto risultati rilevanti apparso successivamente fino ad agosto 2015.

La qualità delle evidenze e la forza delle raccomandazioni sono state determinate dagli autori ed è stato ottenuto un consenso secondo il metodo GRADE [5]. Dopo aver raggiunto un accordo sulla versione finale, il testo è stato oggetto di revisione interna e ulterior-

mente revisionato dalla BSG e dalla ESGE per essere poi inviato, prima della pubblicazione, a ciascun membro della ESGE e alle società ad essa affiliate. Dichiarazioni circa conflitti di interesse sono state presentate da tutti gli autori. Questa linea guida è stata realizzata nel 2015 e sarà oggetto di revisione nel 2019 o prima, qualora nuove evidenze dovessero rendersi disponibili. Questa linea guida è stata pubblicata con l'autorizzazione di *Gut* e di *Endoscopy*.

4. WARFARIN

Per procedure endoscopiche a basso rischio suggeriamo di proseguire l'assunzione di warfarin (**raccomandazione moderata, evidenza di qualità bassa**). Bisognerebbe che l'INR non ecceda il range terapeutico nella settimana precedente la procedura (**raccomandazione forte, evidenza di qualità bassa**).

- Dare indicazione al paziente di proseguire l'assunzione di warfarin e di controllare l'INR durante la settimana precedente l'endoscopia;
- Se il risultato dell'INR rientra nel *range* terapeutico, continuare con la consueta dose quotidiana;
- Se il risultato dell'INR è superiore al *range* terapeutico, ma inferiore a 5, ridurre la dose giornaliera di warfarin fino a che l'INR non rientra in *range* terapeutico;
- Se l'INR è maggiore di 5, posticipare l'endoscopia e contattare un Centro terapie anticoagulanti per le opportune indicazioni.

Per procedure endoscopiche ad alto rischio in pazienti a basso rischio trombotico, raccomandiamo di sospendere il warfarin 5 giorni prima della procedura (**raccomandazione forte, evidenza di qualità alta**). Controllare l'INR prima della procedura assicurandosi che il valore sia < 1.5 (**raccomandazione forte, evidenza di qualità bassa**).

- Sospendere il warfarin 5 giorni prima della procedura endoscopica;
- Controllare l'INR prima della procedura in modo da assicurarsi che il valore sia < 1.5;
- Nel giorno della procedura, riprendere il warfarin alla sera secondo la consueta dose giornaliera;
- Dopo una settimana, controllare l'INR per assicurarsi di aver raggiunto un'adeguata anticoagulazione.

Per procedure endoscopiche ad alto rischio in pazienti ad alto rischio trombotico, raccomandiamo di sospendere temporaneamente il warfarin sostituendolo con eparina a basso peso molecolare (LMWH) (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).

- L'assunzione di warfarin dovrebbe essere sospesa 5 giorni prima della procedura;
- Due giorni dopo aver sospeso il warfarin, incominciare con la dose giornaliera di LMWH;
- Somministrare l'ultima dose di LMWH almeno 24 ore prima della procedura;
- Controllare l'INR prima dell'operazione per assicurarsi che il suo valore sia < 1.5;
- L'assunzione di warfarin può essere ripresa alla sera del giorno della procedura secondo la consueta dose giornaliera;
- Ricominciare con la dose giornaliera di LMWH dal giorno seguente la procedura;
- Continuare con LMWH fino a che l'INR non raggiunge livelli soddisfacenti.

Raccomandiamo di informare tutti i pazienti sottoposti a terapia con warfarin dell'esistenza di un maggior rischio di sanguinamento post-procedura rispetto ai pazienti non sottoposti a terapie anticoagulanti (**raccomandazione forte, evidenza di qualità bassa**).

Sono state condotte ricerche di letteratura aggiornata sull'impiego di warfarin ed eparina in pazienti sottoposti a procedure endoscopiche. Sono stati reperiti due studi riguardanti polipectomia del colon di piccole dimensioni in pazienti che assumevano warfarin. Uno studio retrospettivo su 223 polipectomie (< 1 cm) in 123 pazienti che continuavano la terapia con warfarin ha rilevato un tasso di emorragia, che richiedeva trasfusione, dello 0,8%. Ciò si verificava nonostante di routine venisse eseguito il *clipping* profilattico nella sede di polipectomia. [6].

In uno studio randomizzato controllato (RCT) (159 polipi < 1 cm in 70 pazienti) che prendeva in esame l'asportazione con ansa a caldo vs ansa a freddo in pazienti sottoposti a terapia anticoagulante, il tasso di emorragia immediata in asportazioni a caldo vs asportazioni a freddo era rispettivamente 23.0% vs 5.7%, mentre quello di emorragie ritardate che necessitavano di intervento era rispettivamente del 14% e dello 0%. [7]. Questi risultati andrebbero considerati alla luce del fatto che alla colonscopia vengono riscontrati polipi nel 22.5%-32.1% dei pazienti in studi su larga scala [8, 9] e fino al 42% in colonscopie eseguite nell'ambito di programmi di screening del cancro dell'intestino, che molti sono di dimensioni >1 cm, e che il tasso di emorragia nell'ultimo studio sopracitato, era maggiore dello 0.07%-1.7% rispetto al tasso totale di emorragie riscontrate nei pazienti non sottoposti a terapie anticoagulanti [9, 11-14].

La sospensione di routine della terapia con warfarin dovrebbe pertanto essere considerata come necessaria nella maggior parte delle procedure di colonscopia. Anche nei casi di sospensione temporanea, la terapia con warfarin è comunque associata a un incremento del rischio di sanguinamento post-polipectomia [15], e i pazienti dovrebbero esserne informati.

Per pazienti con fibrillazione atriale (AF) non valvolare in terapia con warfarin non veniva raccomandata, nelle precedenti linee-guida, la terapia ponte con LMWH [2, 16]. Questa linea di condotta è stata testata attraverso un ampio RCT condotto su 1.884 pazienti affetti da fibrillazione atriale che, dopo sospensione del warfarin in fase peri-operatoria, venivano randomizzati per la somministrazione ponte di LMWH o placebo [17].

Circa la metà di questi pazienti aveva subito una procedura endoscopica. Nel gruppo placebo non si è riscontrato alcun aumento di eventi trombotici, ma nel gruppo sottoposto ad eparina si è registrato un incremento di eventi emorragici maggiori. Entrambi i gruppi comprendevano pazienti affetti da AF, stenosi mitralica (MS) o *score* CHADS2 [18] pari a 5 o 6, situazioni considerate ad alto rischio di evento trombotico. Queste tipologie di pazienti erano tuttavia presenti in proporzioni basse ($\leq 2\%$ for MS e $\leq 3.4\%$ per CHADS2 5,6), e lo studio non era stato disegnato per analizzare questi sottogruppi. La fibrillazione atriale con MS è considerata a rischio particolarmente elevato per eventi tromboembolici [19, 20] e rimane classificata all'interno di questa categoria nella presente linea guida. Non vi sono sufficienti dati disponibili per poter esprimere raccomandazioni specifiche per pazienti con punteggi CHADS2 elevati che si sottopongono a procedure endoscopiche. Studi retrospettivi sull'impiego di LMWH come terapia ponte in portatori di valvole cardiache metalliche hanno suggerito che questa pratica è sicura rispetto al rischio trombotico. [21-23]. Un'alternativa è rappresentata dalla somministrazione per via endovenosa di eparina non frazionata (UFH); in tal caso il parere cardiologico locale può influire sull'opzione da preferire.

Il trattamento ponte con UFH, tuttavia, richiede una degenza prolungata per ristabilire livelli adeguati di INR, dal momento che la somministrazione di warfarin viene interrotta e successivamente ripresa. Il confronto fra terapia ponte con LMWH vs UFH in portatori di valvole cardiache metalliche, in uno studio multicentrico, non ha riscontrato differenze nell'incidenza di eventi avversi fra i due gruppi [24]. Alcuni pazienti con storia personale o familiare di trombosi venosa, presentano indici di laboratorio indicativi di una condizione predisponente definita come trombofilia.

In molti casi, se la terapia anticoagulante viene temporaneamente sospesa, il rischio di trombosi venosa non è sostanzialmente differente in pazienti che presentano o meno tali anomalie. Dunque una trombofilia non rappresenta una condizione ad alto rischio di per sé e pertanto non è indicata la terapia ponte con LMWH quando si sospende il warfarin. Il fattore V Leiden e la comune mutazione F2G20210A della protrombina rappresentano condizioni trombofiliche a basso rischio e non richiedono terapia ponte.

Pazienti con carenza di antitrombina, proteina C o proteina S presentano un più alto rischio trombotico, ma per molti di essi la terapia ponte non si renderà necessaria. Pertanto, benché ai fini di queste linee guida le sindromi trombofiliche siano state riclassificate come condizioni a basso rischio, si ritiene comunque opportuno, in questi casi, acquisire il parere di un ematologo.

Fatta eccezione per la riclassificazione del rischio di trombofilia, non è stato rilevato alcun nuovo dato a sostegno di modifiche delle raccomandazioni sull'uso del warfarin o dell'eparina, stilate nelle linee guida prodotte dalla BSG nel 2008 [2]. Le evidenze sono state interamente revisionate e le raccomandazioni riclassificate utilizzando il metodo GRADE.

5. ANTIAGGREGANTI PIASTRINICI

Per tutte le procedure endoscopiche raccomandiamo di proseguire l'aspirina (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**), con la sola eccezione di ESD, ampie EMR del colon (lesioni > 2 cm), EMR del tratto digestivo superiore e ampullectomia. Per questi casi, la sospensione dell'aspirina dovrebbe essere considerata in base al singolo paziente a seconda del rischio di trombosi rispetto a quello emorragico (**raccomandazione debole, evidenza di qualità bassa**).

Per le procedure endoscopiche ad alto rischio in pazienti a basso rischio trombotico, raccomandiamo di sospendere gli antagonisti del recettore P2Y12 (es. clopidogrel) 5 giorni prima della procedura (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**). Nei pazienti in doppia terapia antiaggregante, suggeriamo di proseguire l'aspirina (**raccomandazione debole, evidenza di qualità bassa**).

Per le procedure endoscopiche ad alto rischio in pazienti ad alto rischio trombotico, raccomandiamo di continuare l'aspirina e di discutere con il cardiologo il rischio/beneficio della sospensione dell'antagonista del recettore P2Y12 (es. clopidogrel) (**raccomandazione forte, evidenza di qualità alta**).

5.1 ASPIRINA

L'aspirina è lo standard terapeutico nei pazienti con cardiopatia ischemica. Riduce la mortalità associata all'infarto miocardico (myocardial infarction: MI) e anche il rischio di recidiva di infarto sia fatale sia non fatale nei pazienti con sindromi coronariche instabili. Riduce inoltre la mortalità e la ricorrenza di ictus nei pazienti con ischemia cerebrovascolare acuta. Quando viene utilizzata come profilassi secondaria a lungo termine, l'aspirina riduce gli eventi vascolari di circa un

terzo e la mortalità ad essi correlata di circa un sesto. Le vie di attivazione intra-piastrinica possono essere attivate anche in corso di aspirina. La maggior parte dei pazienti che hanno avuto un evento coronarico acuto saranno pertanto posti in doppia terapia antiaggregante (Dual Anti-Platelet Therapy: DAPT), cioè aspirina più un inibitore del recettore P2Y12 (clopidogrel, prasugrel o ticagrelor).

Nel contesto dell'endoscopia, l'aspirina in monoterapia si è dimostrata sicura nelle polipectomie del colon e nella sfinterotomia [25-28]. Studi sull'aspirina nell'ambito della ESD [29, 30] o delle ampie EMR del colon (per lesioni > 20 mm) [31-33] hanno mostrato un aumentato rischio emorragico; l'EMR nel tratto digestivo superiore comporta un maggiore rischio emorragico, ma non ci sono studi sull'uso continuo dell'aspirina. Il rischio trombotico deve contemporaneamente essere considerato, in particolare nei pazienti che assumono aspirina in profilassi secondaria, dal momento che sono a maggior rischio nel caso sospendano la terapia rispetto ai pazienti che la assumono in profilassi primaria. Nei pazienti che assumono aspirina a bassa dose da lungo tempo in profilassi secondaria, la sospensione è associata a un rischio tre volte maggiore di eventi cardiovascolari o cerebrovascolari, e il 70% di tali eventi si verifica entro 7-10 giorni dalla sospensione [34, 35]. In un RCT su 220 pazienti che assumevano aspirina a bassa dose in profilassi secondaria sottoposti a chirurgia non cardiologica, i pazienti sono stati randomizzati a proseguire l'aspirina o a sostituirla momentaneamente con un placebo (da -7 a +3 giorni dopo la chirurgia) [36]. Gli eventi cardiaci maggiori si sono verificati entro 30 giorni nel 1.8% del gruppo che assumeva aspirina, rispetto al 9% del gruppo che assumeva placebo (p=0.02). Nessuna differenza circa le complicanze emorragiche è stata rilevata nei due gruppi.

Gli eventi emorragici secondari a procedure endoscopiche ad alto rischio possono spesso essere controllati da manovre endoscopiche terapeutiche e raramente sono fatali. Un ictus ischemico cerebrale può esitare in disabilità persistenti e un evento cardiaco maggiore può essere fatale. Il rischio della trombosi versus quello dell'emorragia deve essere stabilito da paziente a paziente e l'interruzione dell'aspirina deve essere effettuata con cautela quando viene assunta in prevenzione secondaria di eventi ischemici o trombotici.

5.2 CLOPIDOGREL

I processi di deposizione, aderenza e aggregazione piastrinica sono centrali nell'inizio della formazione del trombo nel sistema arterioso. Il trigger è il danno sulla parete arteriosa, sia spontaneo con un evento acuto di placca (rottura o erosione) come avviene nella sindrome coronarica acuta (ACS) (infarto miocardico con sopraelevazione del tratto ST, ST-segment Elevation Myocardial Infarction: STEMI o infarto del miocardio senza sopraelevazione del tratto ST, non ST-segment Elevation Myocardial Infarction: N-STEMI),

sia quando l'angioplastica e il posizionamento di stent sono usati per trattare le stenosi coronariche. L'attivazione incontrollata delle piastrine quando le maglie dello stent sono ancora esposte può portare alla formazione di trombi occlusivi e infarti.

Il clopidogrel è un inibitore dell'aggregazione piastrinica ADP-indotta [37]. L'associazione di clopidogrel e aspirina è più efficace della sola aspirina nella riduzione degli eventi acuti che hanno un'attivazione piastrinica come evento iniziale [38]. La DAPT ha uno specifico e critico ruolo nella prevenzione dell'occlusione degli stent coronarici. L'angioplastica e il posizionamento di stent sono lo standard terapeutico per uno specifico sottogruppo di pazienti con angina stabile e rappresentano il trattamento "di default" nella grande maggioranza dei pazienti con ACS. Come per l'aspirina, l'azione antiaggregante del clopidogrel è irreversibile ed è stato dimostrato che la funzione piastrinica torna nella norma 5-7 giorni dopo la sua sospensione, in base alla produzione di nuove piastrine [39].

5.3 NUOVI ANTI AGGREGANTI PIASTRINICI (APAS)

5.3.1 Prasugrel e ticagrelor

Nei pazienti con ACS, nuovi antiaggreganti, più potenti e con maggiore rapidità di azione rispetto al clopidogrel, sono diventati lo standard terapeutico. I due nuovi agenti al momento disponibili sono prasugrel e ticagrelor. Prasugrel è una tienopiridina, come clopidogrel, mentre ticagrelor appartiene a una diversa classe di farmaci ed è reversibile. Prasugrel tende ad essere usato in pazienti selezionati con STEMI, ticagrelor viene usato sia nei pazienti con STEMI sia in quelli con N-STEMI ACS, come raccomandato dalle linee guida inglesi NICE [40]. Si raccomanda un uso continuo di almeno 12 mesi di prasugrel e ticagrelor dopo la dimissione, in combinazione con aspirina. L'aspirina viene continuata per tutta la vita.

5.3.2 Vorapaxar

Vorapaxar è il primo di una nuova classe di APA; è un antagonista del recettore proteasi-attivato (PAR-1) che inibisce la trombina. È indicato per prevenire gli eventi cardiovascolari in pazienti con storia di MI o di arteriopatia periferica e viene somministrato in aggiunta all'aspirina o alla DAPT [41-43]. È controindicato nei pazienti con pregressa storia di ictus cerebrale, ischemia cerebrale transitoria o emorragia intracranica a causa dell'aumentato rischio di emorragia intracranica. Vorapaxar è stato approvato negli USA dalla Food and Drug Administration nel 2014, e dalla European Medicines Agency nel 2015. Non ci sono dati sull'utilizzo peri-operatorio o peri-endoscopico di questo farmaco, e raccomandazioni specifiche al riguardo non sono ancora state prodotte. La gestione peri-endoscopica dei pazienti che assumono vorapaxar dovrebbe essere decisa dopo discussione con il cardiologo o altri specialisti in malattie cardiovascolari.

5.4 CARDIOPATIA ISCHEMICA E STENT CORONARICI

I pazienti con cardiopatia ischemica vengono generalmente trattati con antiaggreganti piastrinici piuttosto che con anticoagulanti. Gli stent coronarici sono diventati la terapia più diffusa per trattare i pazienti con coronaropatia. L'esponentiale diffusione degli antiaggreganti è in gran parte dovuta al trattamento dei pazienti con ACS. Ai pazienti sottoposti a rivascolarizzazione coronarica chirurgica viene in genere somministrata la sola aspirina, mentre i pazienti trattati con stent per angina stabile vengono di solito trattati con aspirina e clopidogrel per 12 mesi e successivamente solo con aspirina per tutta la vita. In caso di episodio di angina instabile con rialzo della troponina, verranno trattati con i nuovi antiaggreganti a maggiore rapidità di azione e con maggiore potenza (prasugrel o ticagrelor). Pertanto, a meno che un paziente si presenti con angina stabile e sia stato trattato con stent non medicato (minoranza dei casi), i pazienti dovrebbero essere trattati, in accordo con le attuali linee guida, per 12 mesi o con clopidogrel o con uno dei più potenti inibitori P2Y12 come parte del regime terapeutico della DAPT.

Per prevenire la trombosi dello stent, la DAPT viene prescritta per 12 mesi dopo il posizionamento di stent medicati (drug-eluting stent: DES), mentre per gli stent non medicati, che sono usati in meno del 10% dei casi, è necessario minimo 1 mese di DAPT. Successivamente, l'aspirina life-long dovrebbe essere prescritta per entrambi i tipi di stent.

La DAPT (aspirina + clopidogrel/prasugrel/ticagrelor) aumenta il rischio di sanguinamento [44-46] sia spontaneo sia quando una procedura non cardiologica sia necessaria: clopidogrel > aspirina da sola, ticagrelor + aspirina > clopidogrel + aspirina, prasugrel + aspirina > qualsiasi altra combinazione, nonostante studi diretti di comparazione tra prasugrel e ticagrelor non sono stati rilevati.

5.5 CONSEGUENZE CLINICHE DELLA DAPT

In un paziente che assume aspirina in bassa dose e sviluppa dispepsia, oppure in ogni paziente a rischio di sanguinamento gastrointestinale, dovrebbe essere considerata la contemporanea somministrazione di inibitore di pompa protonica. Se ciò non si può fare, e dopo discussione con il cardiologo, si dovrebbe sostituire aspirina con clopidogrel.

Se il paziente dovesse sanguinare spontaneamente o necessitare di una procedura non cardiologica durante il periodo di tempo in cui è raccomandata la DAPT, può sembrare ovvio sospendere la DAPT ma i rischi clinici associati alla sospensione della terapia antiaggregante sono elevati. In uno studio che ha esaminato i fattori associati alla trombosi dello stent, la sospensione della terapia era associata ad un HR di 161 per morte e MI [47]. Lo sviluppo di trombosi intra-stent porta con sé un rischio di circa il 40% di MI e di morte. Il rischio di trombosi dello stent

aumenta dopo 5 giorni in assenza di terapia antiaggregante; se è necessario sospendere momentaneamente clopidogrel nel contesto di un'emorragia acuta gastrointestinale, i giorni di sospensione dovrebbero essere limitati a questo intervallo di tempo.

La discussione sulla necessità di sospendere la DAPT per procedure chirurgiche non cardiologiche è complessa e dipende da un numero di fattori potenzialmente confondenti [48]. Per i pazienti con un noto alto rischio di avere bisogno in futuro di una procedura chirurgica non cardiologica (es. chirurgia oncologica programmata) verranno utilizzati gli stent non medicati perché la DAPT sarà necessaria solo per 1 mese. Tuttavia questo approccio è valido solo per i pazienti in cui lo stent viene posizionato per una condizione stabile, dal momento che i pazienti con ACS hanno comunque bisogno di 12 mesi di DAPT. Le variabili che riguardano il tipo di stent e l'indicazione clinica, il momento in cui è necessario l'intervento chirurgico non cardiologico e/o il sanguinamento, rendono obbligatoria la discussione con il cardiologo interventista.

5.6 PROGRESSI NELLA TERAPIA ANTIAGGREGANTE

Comprendono:

1. l'introduzione dei nuovi e più potenti inibitori di P2Y12 sovradescritti (prasugrel e ticagrelor);
2. la reversibilità dell'azione farmacologica di uno di essi (ticagrelor), così come la sua sospensione, può permettere di eseguire una procedura più precocemente rispetto a clopidogrel e prasugrel che hanno un'azione irreversibile. Sebbene l'inibizione piastrinica inizi a cessare entro 48 ore, è comunque raccomandato che, se clinicamente fattibile, si facciano passare 5 giorni;
3. i nuovi DES (terza generazione di DES) possono necessitare in modo assoluto di DAPT per soli 3-6 mesi [49]. Ci sono molti trial in corso che comparano la DAPT di breve durata (3 mesi) e quella di lunga durata (12 mesi) [50];
4. se al paziente è stato posizionato un DES per ACS, è ancora raccomandato che la DAPT (aspirina + prasugrel o ticagrelor) venga proseguita per 12 mesi, indipendentemente dal tipo di DES;
5. se, dopo discussione con il cardiologo, vi è necessità di modificare la DAPT per una procedura non cardiologica nei 12 mesi successivi il posizionamento di uno stent coronarico, solo l'inibitore P2Y12 dovrebbe essere sospeso (5 gg prima della procedura) – e l'aspirina dovrebbe essere proseguita;
6. la situazione è ulteriormente complicata da recenti dati (DAPT trial) [51] che suggeriscono come alcuni pazienti possano beneficiare dall'estensione della DAPT fino a 30 mesi. Questo studio descrive meno eventi ischemici nei pazienti che ricevono DAPT per 30 mesi rispetto a quelli che la sospendono a 12 mesi, ma al costo di un maggiore rischio di sanguinamenti (non fatali);

7. il registro PARIS [52] ha valutato una popolazione di 5000 pazienti nella pratica clinica e ha fornito un quadro sui risultati dell'interruzione della DAPT raccomandata dal medico, della breve interruzione (per interventi chirurgici), della mancata assunzione per non compliance del paziente o a causa di sanguinamento. In confronto ai pazienti con DAPT in corso, l'HR corretto per gli eventi cardiovascolari maggiori causati dalla interruzione e dalla mancata assunzione della DAPT era 1.41 (95% IC 0.94-2.12; $p=0.10$) e 1.50 (95% IC 1.14-1.97; $p=0.004$) rispettivamente. Entro 7 giorni, 8-30 giorni, e dopo più di 30 giorni dalla interruzione, gli HR corretti erano 7.04 (95% IC 3.31-14.95), 2.17 (95% IC 0.97-4.88) e 1.3 (95% IC 0.97-1.76) rispettivamente. Tali dati suggeriscono che il rischio di interrompere la terapia è maggiore subito dopo il posizionamento dello stent e si riduce con il passare del tempo;
8. considerando il rischio associato alla interruzione molto precoce della DAPT, nei pazienti con una precoce emorragia gastrointestinale (entro i primi 3 mesi) dovrebbe essere considerata l'emostasi endoscopica senza interrompere la DAPT.

6. ANTICOAGULANTI ORALI DIRETTI

Per le procedure endoscopiche a basso rischio suggeriamo di non assumere la dose del mattino di DOACs nel giorno della procedura (**raccomandazione debole, evidenza di qualità molto bassa**).

Per le procedure endoscopiche ad alto rischio nei paziente che assumono DOACs raccomandiamo che l'ultima dose venga assunta almeno 48 ore prima della procedura. Per i pazienti che assumono dabigatran con una ClCr (o eGFR) di 30-50 mL/min raccomandiamo che l'ultima dose venga assunta 72 ore prima della procedura (**raccomandazione forte, evidenza di qualità molto bassa**). In ogni paziente con una funzione renale in rapido deterioramento l'ematologo dovrebbe essere consultato (**raccomandazione forte, evidenza di qualità bassa**).

6.1 SOMMARIO

I farmaci orali che inibiscono direttamente la trombina (dabigatran etexilato) [53, 54] e il fattore Xa (rivaroxaban [55,56], apixaban [57, 58] e edoxaban [59]) sono ora autorizzati per la prevenzione dell'ictus ischemico e dell'embolia sistemica nei pazienti con AF non reumatica e per la prevenzione e il trattamento della trombosi venosa profonda e dell'embolia polmonare. Questi farmaci non dovrebbero essere usati come anticoagulanti nei pazienti con protesi valvolari cardiache metalliche. Tali farmaci

sono chiamati NOACs (Non-vitamin K antagonist Oral Anti Coagulants) o DOACs (Direct Oral Anti Coagulants). Per alcuni pazienti i DOACs offrono vantaggi rispetto agli antagonisti orali della vitamina K (VKAs) come il warfarin. I DOACs vengono prescritti a dose fissa senza bisogno di monitoraggio o di modificare il dosaggio e la loro rapida azione anticoagulante e la loro breve emivita rende la loro gestione (inizio e interruzione di terapia) considerevolmente più semplice dei VKAs.

Antidoti specifici non sono ancora disponibili nella pratica clinica, ma sono in via di sviluppo [60-62] e saranno probabilmente autorizzati nei prossimi 1-2 anni.

Come per tutti gli anticoagulanti prodotti finora, esiste una correlazione tra l'entità dell'azione anticoagulante e il sanguinamento. Di conseguenza, la necessità di considerare il bilancio tra rischio e benefico con un DOAC non è meno importante che con il warfarin. Quando un paziente che assume warfarin con un determinato INR viene sottoposto ad una biopsia endoscopica, l'entità dell'effetto anticoagulante è quantificabile. Il profilo farmacocinetico, e quindi l'effetto farmacodinamico, dei DOACs varia così che alcune persone avranno livelli di picco più alti 2-6 ore dopo l'assunzione orale [63]. Pertanto, nel momento della biopsia endoscopica, l'effetto anticoagulante dovuto al DOAC non è accuratamente prevedibile. In un paziente che assume un DOAC l'effetto anticoagulante può essere relativamente maggiore rispetto all'effetto medio e quindi, fino a che non saranno disponibili dati sulla sicurezza in questa specifica situazione, suggeriamo di non assumere la dose del mattino di un DOAC nel giorno di una procedura endoscopica a basso rischio, così che le biopsie possano essere effettuate nel momento di concentrazione più bassa di farmaco. Nei paziente con un basso rischio trombotico sottoposti a procedure endoscopiche ad alto rischio raccomandiamo che l'ultima dose di DOAC venga assunta 2 giorni prima della procedura, cioè nessuna somministrazione nelle 48 ore prima della procedura. Questo assicurerà un minimo residuo di effetto anticoagulante nella maggioranza dei pazienti. Tutti i DOACs sono escreti per via renale per una certa quota ma la farmacocinetica di dabigatran è soprattutto influenzata dalla funzione renale. Pertanto dabigatran dovrebbe essere sospeso più di 48 ore prima della procedura quando la funzione renale è nota per essere significativamente ridotta [64]. Nei i pazienti che assumono dabigatran e che hanno una ClCr di 30-50 mL/min raccomandiamo che il farmaco venga sospeso almeno 72 ore prima della procedura. La terapia con dabigatran è controindicata nei pazienti con ClCr < 30 mL/min. L'eGFR è un metodo alternativo per misurare la funzione renale e si utilizzano gli stessi valori numerici per quanto riguarda queste linee guida. Se un paziente che assume uno qualsiasi dei DOACs è in peggioramento

clinico, la sua funzione renale dovrebbe essere controllata prima della procedura, e se c'è possibilità di accumulo del farmaco bisognerebbe effettuare una misura quantitativa dell'intensità del DOAC, per esempio con dei test calibrati anti-Xa per gli inibitori del fattore Xa o test Hemoclot per il dabigatran. Nei pazienti sottoposti a procedure endoscopiche ad alto rischio e con alto rischio trombotico, il parere di un ematologo è raccomandato. I pazienti a più alto rischio trombotico sono quelli con protesi valvolari cardiache meccaniche ma i DOACs non sono indicati per questi pazienti, quindi i pazienti che assumono DOACs non necessitano di terapia a ponte.

È di estrema importanza che i clinici siano consapevoli che, a differenza della reintroduzione del warfarin, per cui c'è un ritardo di alcuni giorni nel ripristino dell'effetto anticoagulante, con i DOACs si raggiunge un livello terapeutico di scoagulazione dopo 3 ore dall'assunzione. A causa dell'alto rischio di sanguinamento associato all'intensità terapeutica dell'effetto anticoagulante dopo una procedura invasiva, suggeriamo una tardiva reintroduzione del DOAC dopo una procedura ad alto rischio. Questa ripresa tardiva dipenderà dal rischio emorragico specifico associato alla procedura e sarà usualmente dopo 24-48 ore. Per procedure con un significativo rischio di sanguinamento tardivo, come l'EMR o l'ESD, un maggiore periodo di sospensione può essere considerato posto che il paziente si trovi in una categoria di rischio trombotico relativamente bassa.

6.2 CARATTERISTICHE DEI FARMACI

Rispetto ai VKAs, i DOACs sono associati ad un minore rischio globale di eventi emorragici maggiori e in particolare a una significativa riduzione del rischio di sanguinamento intracranico (rischio ridotto del 50%). L'incidenza di sanguinamento gastrointestinale era però aumentata con dabigatran e rivaroxaban rispetto a warfarin nei grandi RCT [53, 56], anche se solo per i pazienti più anziani (> 75 anni) in uno studio real world [65].

Ulteriori vantaggi dei DOACs sono:

- una risposta prevedibile rispetto al dosaggio
- l'assenza della necessità del monitoraggio periodico
- una ridotta necessità di correggere il dosaggio
- l'assenza di interazioni con il cibo
- limitate interazioni con gli altri farmaci

6.3 DABIGATRAN

Nello studio RE-LY nei pazienti con AF si è verificato un aumento nel tasso dei sanguinamenti del tratto gastrointestinale inferiore nel gruppo che assumeva dosi maggiori di dabigatran (150 mg x 2 volte al giorno) [53]. Questo potrebbe essere dovuto alla bassa biodisponibilità (6.5%) e alla conseguente alta concentrazione di dabigatran nelle feci, che causa un effetto anticoagulante locale a livello della parete intestinale [66]. La dispepsia era più frequente con dabi-

gatan (11.3 e 11.8% nel gruppo che assumeva 150 e 110 mg rispettivamente) rispetto al warfarin (5.8%). La combinazione di maggiori tassi di sanguinamento del tratto gastrointestinale inferiore e la sospensione della terapia a causa della dispepsia possono essere una ragione per scegliere un anticoagulante diverso per i pazienti con storia di disturbi gastrointestinali. Dabigatran raggiunge il picco di concentrazione nel plasma 3 ore dopo l'assunzione. Dopo multiple dosi si osserva un'emivita finale di circa 12-14 ore. L'emivita è indipendente dalla dose, ma aumenta se la funzionalità renale è alterata. Con una ClCr di 80 mL/min l'emivita di dabigatran è di 13 ore e aumenta fino a 27 ore se la ClCr è inferiore a 30 mL/min. La dose raccomandata è di 150 mg x 2 volte al giorno, con una riduzione a 110 mg x 2 volte al giorno dopo gli 80 anni di età e nei pazienti con una ClCr < 50 mL/min. Non dovrebbe essere prescritto in pazienti con ClCr ≤ 30 mL/min. I pazienti con enzimi epatici aumentati di più di due volte il limite superiore non sono stati inclusi nello studio RE-LY. Ciò nonostante non esiste alcuna tossicità epatica legata a dabigatran e pertanto può essere utilizzato, a meno che non ci siano alterazioni della coagulazione associate alla malattia epatica. Aspirina o clopidogrel dovrebbero essere utilizzati con cautela o evitati e gli anti-infiammatori non steroidei dovrebbero essere evitati, dal momento che il loro utilizzo concomitante era associato con un aumentato rischio di sanguinamento nello studio RE-LY.

6.4 RIVAROXABAN

Rivaroxaban è un diretto inibitore competitivo del fattore Xa e limita la formazione della trombina con un meccanismo dose-dipendente. L'assorbimento di questo farmaco è rapido e ha una emivita di 7-11 ore. Due terzi del rivaroxaban sono metabolizzati nel fegato ma può essere utilizzato in pazienti con malattia epatica se non è presente una coagulopatia. Solo circa un terzo del rivaroxaban attivo è eliminato dai reni e non vi è accumulo del farmaco quando la ClCr è superiore a 15 mL/min.

Comunque una riduzione di dosaggio da 20 mg una volta al giorno a 15 mg una volta al giorno è stata raccomandata per i pazienti con una ClCr tra 15 e 30 mL/min. Rivaroxaban non è raccomandato quando la ClCr è ≤ 15 mL/min. Come con dabigatran, il sanguinamento del tratto gastrointestinale inferiore si verifica più di frequente nei pazienti più anziani con rivaroxaban che con warfarin.

6.5 APIXABAN E EDOXABAN

Apixaban e edoxaban sono inibitori del fattore Xa che sono stati approvati successivamente al rivaroxaban per prevenire l'ictus ischemico nei pazienti con AF non valvolare e per il trattamento e la prevenzione della trombosi venosa [67]. Meno del 50% di questi farmaci è eliminato dai reni e per la loro interruzione

e reintroduzione vengono applicate raccomandazioni analoghe a quelle per rivaroxaban.

6.6 MISURAZIONE DELL'EFFETTO ANTICOAGULANTE DEI DOACS

La misurazione dell'effetto anticoagulante dei DO-ACs può essere richiesta quando un paziente sta sanguinando o ha in programma un intervento ad alto rischio. I laboratori dovrebbero idealmente essere a conoscenza della sensibilità del loro test per il tempo di protrombina (prothrombin time: PT) e per la tromboplastina parziale attivata (activated partial thromboplastin: APTT) per ogni farmaco. Il risultato di un test qualitativo come il PT o l'APTT può indicare se l'effetto anticoagulante è sovraterapeutico, terapeutico o sottoterapeutico, ma non può essere utilizzato per determinare la concentrazione plasmatica del farmaco. I risultati del test dipendono da quando l'ultima dose è stata assunta e quindi richiedono un'interpretazione in riferimento alla dose, all'emivita anticipata e ai fattori che influenzano la farmacocinetica.

Il test per l'inibitore della trombina Hemoclot è un tempo di coagulazione della trombina calibrato sul dabigatran e può essere utilizzato per determinare la concentrazione del farmaco [68]. I test anti-fattore Xa sono sensibili agli inibitori del fattore Xa [69-71]. Usando specifici controlli e calibratori dei DOACs, il metodo cromogenico anti-fattore Xa è idoneo per misurare un ampio spettro di concentrazioni plasmatiche di inibitori del fattore Xa, che comprende i livelli plasmatici che ci si aspetta dopo dosi terapeutiche.

6.7 TERAPIA A PONTE

Rispetto al warfarin, quando si interrompono i DO-ACs vi è una diversa necessità di instaurare una terapia a ponte con l'eparina, e questo a causa della rapidità di azione del loro effetto. Nel registro DOAC di Dresda, la terapia a ponte con eparina per i pazienti che assumono rivaroxaban non ha ridotto gli eventi cardiovascolari e ha portato a un tasso significativamente più elevato di sanguinamenti maggiori rispetto all'assenza di terapia a ponte (2.7% vs 0.5%, $p=0.01$) [72]. Inoltre, un sottostudio del RE-LY trial ha rilevato che la terapia a ponte con LMWH in chi assumeva dabigatran ha portato ad un maggiore tasso di sanguinamenti maggiori (6.5% vs 1.8%, $p<0.001$) senza riduzione del tromboembolismo rispetto al non utilizzo della terapia a ponte [73].

6.8 TRIPLA TERAPIA ANTITROMBOTICA

I pazienti in doppia terapia antiaggregante per stent coronarici possono sviluppare AF, necessitando di essere scoagulati con warfarin o DOACs. Al contrario, i pazienti scoagulati per AF cronica possono sviluppare ACS, richiedendo una doppia terapia antiaggregante. Sono state prodotte linee guida per la gestione di queste situazioni [74], ma i pazienti in tripla terapia antitrombotica hanno un alto rischio di emorra-

gia e viene consigliata cautela [75, 76]. Non ci sono dati sull'endoscopia in questi pazienti e bisognerebbe chiedere consiglio al cardiologo o ad altri specialisti, come il neurologo che si occupa di ictus cerebrale, se l'endoscopia è necessaria.

6.9 GESTIONE DEI PAZIENTI SANGUINANTI IN TERAPIA CON DOACS

La gestione dipende dalla severità del sanguinamento. Quando non è severo, la sospensione temporanea del farmaco può essere l'unica cosa richiesta, grazie alla breve emivita di questi farmaci. Per i sanguinamenti più severi, alcune misure generali possono essere necessarie e bisognerebbe tenere in considerazione le manovre generali di supporto, compresa l'emostasi endoscopica, l'infusione di fluidi, la correzione dell'anemia con trasfusione di globuli rossi e la correzione delle altre coagulopatie associate (ad es. la coagulopatia da diluizione) con trasfusione di piastrine e di appropriati derivati del sangue. Il momento dell'ultima dose di DOAC assunta dovrebbe essere individuato e l'emivita stimata dalla misurazione della creatinina sierica e dal calcolo della ClCr. L'attività anticoagulante del DOAC dovrebbe essere determinata dai test di laboratorio più appropriati. La protamina solfato e la vitamina K non hanno effetto sull'azione anticoagulante dei DOACs. L'effetto degli antifibrinolitici sul sanguinamento dovuto ai DOACs non è noto ma l'uso dell'acido tranexamico sarebbe ragionevole in alcuni pazienti. In modo analogo, l'effetto emostatico generale della desmopressina (DDAVP), indipendente dalla trombina o dal fattore Xa, potrebbe essere benefico anche se non è ancora noto. Il plasma fresco congelato non annulla l'effetto anticoagulante dei DOACs in modo apprezzabile e non sono stati dimostrati benefici clinici. Gli effetti del complesso protrombinico concentrato (prothrombin complex concentrate: PCC) e del fattore VIIa ricombinante (rVIIa) non sono stati studiati in trial clinici nei pazienti umani sanguinanti. L'effetto del rivaroxaban sui test coagulativi da volontari è annullato dal PCC (50 UI/kg di 4 fattori concentrati) ma ciò non vale per l'effetto del dabigatran [77]. Questi risultati non indicano se il PCC riduca clinicamente il sanguinamento. Per i pazienti con sanguinamento che mette a rischio la loro sopravvivenza, la somministrazione di 40-50 UI/kg di PCC è stato suggerito ma non ci sono ad oggi evidenze cliniche che questo riduca clinicamente il sanguinamento [78, 89].

7. PROCEDURE ENDOSCOPICHE: RISCHIO EMORRAGICO

Esiste un intrinseco rischio di sanguinamento associato alle procedure endoscopiche. Il sanguinamento

minore non è raro durante le procedure endoscopiche terapeutiche, ma viene considerato clinicamente significativo quando i valori di emoglobina si riducono di più di 2 g/dl, richiede trasfusione di sangue o causa ricovero in ospedale. L'emorragia può essere immediatamente evidente al momento dell'endoscopia o essere ritardata fino a 2 settimane dopo la procedura. La seconda situazione può determinare un maggiore rischio per i pazienti che assumono antiaggreganti piastrinici o anticoagulanti successivamente alla procedura. È importante non solo che i pazienti vengano avvisati del rischio di sanguinamento dopo la procedura, ma che venga loro fornita una spiegazione scritta su come richiedere assistenza medica appropriata, se il sanguinamento dovesse succedere dopo la dimissione dalla struttura ospedaliera. Se non diversamente specificato, i prossimi paragrafi revisionano i rischi emorragici nei pazienti che non assumono terapia antitrombotica, e tali dati sono successivamente utilizzati per stratificare il rischio delle procedure (**Tabella 1**).

7.1 ENDOSCOPIA DIAGNOSTICA E BIOPSIE DELLA MUCOSA

Le endoscopie diagnostiche, compreso il campionamento biptico, presentano un minimo rischio di sanguinamento, e nessun evento emorragico severo è stato descritto in studi che hanno coinvolto migliaia di pazienti [9, 80-83]. Inoltre non è stato rilevato alcun aumento del rischio emorragico dovuto alle biopsie in studi su pazienti che assumevano aspirina, clopidogrel o warfarin [84, 85]. In questi studi erano state eseguite solo un piccolo numero di biopsie e la sicurezza di eseguire un alto numero di biopsie nei pazienti in warfarin, come nel caso della sorveglianza dell'esofago di Barrett, non è stata studiata. In ogni caso, non ci sono stati report pubblicati di sanguinamento significativo in tale contesto. Non ci sono dati sulle biopsie nei pazienti che assumono i nuovi APAs o DOACs. A causa dell'insicurezza riguardo il livello dell'effetto anticoagulante dei DOACs nel momento dell'endoscopia e l'assenza di test affidabili sulla scagulazione di questi farmaci, suggeriamo di non assumere la dose di DOAC il mattino della procedura per permettere un margine di sicurezza adeguato. Questo si applica sia ai regimi terapeutici con dose singola sia a quelli con doppia dose giornaliera.

7.2 SANGUINAMENTO POST-POLIPECTOMIA

I tassi di sanguinamento della polipectomia, della resezione mucosa endoscopia (EMR) o della dissezione sottomucosa endoscopica (ESD) pubblicati in letteratura sono alterati dall'eterogeneità delle definizioni di sanguinamento intra-procedurale (IPB) e sanguinamento post-polipectomia (PPB). Gli studi sulla polipectomia del colon hanno identificato un rischio di PPB dello 0.07-1.7% [9, 11-14]. In un audit della BSG su 20085 colonscopie nel Regno Unito, sono

state riportate 52 (0.26%) emorragie [8]. 39 di queste erano auto-limitantesi, 3 (0.01%) richiesero trasfusioni ed uno richiese chirurgia. I dati dell'English National Bowel Cancer Screening Programme su 112.024 partecipanti, dei quali 69.028 subirono una polipectomia, mostrano un tasso complessivo di PPB del 1.14% [86]. La polipectomia aumenta il rischio di sanguinamento di 11.14 volte rispetto al non eseguirla. In grosse serie (> 1000 polipectomie) [86-92], il PPB tardivo variava dallo 0.6 al 2.2% ed il tempo medio di insorgenza di sanguinamento era di 4.0 ± 2.9 giorni [93]. È importante differenziare tra sanguinamento minore associato alla polipectomia, che è controllato al momento della procedura, ed emorragie più significative che richiedono una ospedalizzazione non prevista, talora con necessità di ripetere l'endoscopia e/o di trasfusioni. L'incidenza di sanguinamento severo che richiese trasfusioni nell'English Bowel Cancer Screening Programme era dello 0.08% [86]. La dimensione del polipo è il principale fattore di rischio per PPB, ed è stato calcolato che ogni mm di aumento del diametro del polipo porta un aumento del rischio di PPB del 9% [93]. L'uso di corrente di taglio puro è risultato un fattore predittivo indipendente di PPB immediato se confrontato a corrente mista o di coagulo, in una grossa coorte di 5152 pazienti sottoposti a più di 9000 polipectomie (OR, 6.95; 95% CI, 4.42-10.94) [94]. In uno studio prospettico di coorte, l'uso di correnti non controllate da un microprocessore risultò un fattore predittivo indipendente di sanguinamento tardivo nel caso di ampie EMR [32]. Due recenti meta-analisi hanno esaminato i dati sugli RCT sulla profilassi del PPB [95, 96]. Nel primo, i sette studi includevano una maggioranza di grossi polipi peduncolati (da 14 a 26mm) e l'outcome primario era il rischio complessivo di PPB [95]. Gli Autori hanno rilevato che qualunque misura profilattica preveniva il PPB (RR, 0.32; 95% CI, 0.20-0.52), e che le metodiche meccaniche (loop o endoclip) erano superiori all'iniezione sottomucosa di adrenalina diluita (RR, 0.28; 95% CI, 0.14-0.57). L'iniezione sottomucosa di adrenalina diluita era in grado di ridurre il rischio complessivo di PPB in confronto a nessun trattamento o all'iniezione di sola soluzione salina (RR, 0.37; 95% CI, 0.20-0.66). La seconda meta-analisi ha valutato l'impatto dei metodi di profilassi endoscopica sul PPB precoce (entro 24 ore) [96]. L'iniezione di adrenalina diluita riduceva significativamente il rischio di PPB precoce (OR, 0.37; 95% CI, 0.22-0.64) così come singolarmente tutte le altre modalità profilattiche. In un recente RCT multicentrico nessuna differenza significativa è stata osservata tra l'utilizzo di endoclip e anse rimovibili per la prevenzione di PPB tardivo in pazienti con polipi peduncolati con grosso peduncolo (≥ 10 mm) (5.1% vs. 5.7%, rispettivamente) [97]. Un RCT non ha mostrato differenze significative nel PPB tardivo se si utilizzano le clip per polipi peduncolati, anche se

lo studio è stato interrotto precocemente per le complicanze: una perforazione (1.5%) e 3 danni mucosi termici (4.5%) [98]. Questo risultato potrebbe essere spiegato dal posizionamento non corretto di clip in 10/66 pazienti (15%) con un corto peduncolo, risultando in un danno termico dovuto al contatto dell'ansa con le clip alla base del peduncolo. In tutti questi studi i pazienti in terapia anti-piastrinica o anticoagulante erano stati esclusi.

7.2.1 Resezione mucosa endoscopica (EMR)

Diversi studi hanno esaminato l'effetto profilattico delle endoclip sul PPB tardivo per polipi sessili del colon [99-101]. Un RCT che ha confrontato la chiusura della base di resezione post-EMR con endoclip verso nessun intervento non ha mostrato benefici significativi [101]. Lo studio era comunque sotto-dimensionato per quell'outcome. Altri due studi sulla profilassi del PPB hanno incluso pazienti in terapia anti-piastrinica e/o anticoagulante (47% e 10%, rispettivamente) [99-101]. L'analisi aggregata ha mostrato una riduzione del PPB tardivo se la base della EMR veniva chiusa con endoclip (1.8% vs. 4.4%) con un OR di 0.40 (95% CI, 0.20 - 0.80), specialmente per grossi polipi (≥ 20 mm). Inoltre, una recente analisi costo-efficacia ha concluso che il posizionamento profilattico di clip endoscopiche dopo polipectomia è una strategia costo-efficace solo per pazienti in terapia anti-piastrinica o anticoagulante [102]. Per la EMR duodenale, in un recente studio retrospettivo, l'uso di endoclip per chiudere la base della resezione si è mostrato in grado di ridurre significativamente il rischio di sanguinamento tardivo (7% vs. 32%) [103]. Un vasto RCT multicentrico non ha trovato differenze significative nel sanguinamento post-EMR utilizzando coagulazione soft con pinza a scopo profilattico sui vasi visibili rispetto a nessun trattamento [31]. In grosse serie di EMR (> 1000 casi), l'incidenza di sanguinamento precoce e tardivo variava tra 3.7-11.3% e 0.6-6.2%, rispettivamente [32, 104, 105], che sono tassi più alti di quelli riportati dopo una polipectomia tradizionale. Per EMR di lesioni piccole (< 10mm), i tassi di PPB erano simili a quelli della polipectomia semplice [105]. In due terzi dei pazienti, il sanguinamento tardivo avveniva entro 48 ore dalla EMR [32]. In uno studio, l'EMR esofagea presentava un rischio di sanguinamento intra-procedurale maggiore rispetto a EMR duodenale o colica [106]. Tuttavia il tasso di sanguinamento tardivo post-EMR esofageo rimane basso (0.6-0.9%), anche in studi che includono un'alta proporzione di pazienti con una sospensione temporanea di terapia anti-piastrinica [106, 107]. L'EMR duodenale ha il più alto rischio di sanguinamento tardivo. In due studi osservazionali retrospettivi di EMR duodenali il sanguinamento tardivo era riportato in 14/113 (12.3%) [103] e 7/111 pazienti (6.3%) [106] no-

nostante l'uso profilattico di endoclip nel 82% dei casi in questi ultimi.

7.2.2 Dissezione sottomucosa endoscopica (ESD)

Confrontata all'EMR, l'ESD presenta tassi di sanguinamento correlati alla procedura più alti a prescindere dalla sede della lesione trattata (OR, 2.20; 95% CI, 1.58-3.07) [108]. Questo è soprattutto un problema nello stomaco; il tasso medio di sanguinamento post-procedura in cinque recenti larghi studi (> 6000 pazienti) sull'ESD gastrica era di 5.8% (3.6-6.9%) [30, 109-113]. Tuttavia, conseguenze severe furono rare (1 decesso, 3 angiografie e nessuna chirurgia). In esofago, una recente meta-analisi di 15 studi ha mostrato un tasso aggregato stimato di sanguinamento tardivo post-ESD solo del 2.1% (95% CI, 1.2%-3.8%) [114]. Rispetto all'ESD del colon una revisione sistematica (2,774 pazienti) ha trovato un tasso di sanguinamento del 2% (95% CI, 1-2%) [115]. Nessuna mortalità correlata al sanguinamento era stata notata negli studi sull'ESD esofagea e colica. Un grosso registro prospettico Giapponese multicentrico ha confermato il basso tasso di sanguinamento post-ESD del colon-retto con solo 18/816 eventi (2.2%) [116]. Un tasso di sanguinamento più alto è stato riportato da un piccolo studio prospettico Europeo (6/45, 13%) [117], anche se questo includeva solo lesioni rettali, che presentano un maggior rischio di sanguinamento tardivo [118, 119].

7.2.3 Polipectomia in pazienti in terapia antitrombotica

Una meta-analisi ha valutato il rischio di PPB in pazienti in terapia continuativa con clopidogrel (574 pazienti e 6169 controlli) [120]. Il diametro dei polipi era minore di 10mm nell'88% dei casi, e la proporzione dei pazienti in DAPT variava dal 54% all'87.8% [121-123]. Si segnalava un incremento complessivo del rischio di PPB (RR, 2.54; 95% CI, 1.68-3.84) e di PPB tardivo (RR, 4.66; 95% CI, 2.37-9.17). Tuttavia, nessun paziente aveva necessitato di chirurgia o interventi angiografici e non si sono registrati decessi. Un'altra meta-analisi, che include 5 studi, ha dimostrato un aumentato rischio di PPB tardivo ma non precoce associato all'assunzione di clopidogrel [120]. Uno studio prospettico su 823 pazienti si è focalizzato sulla polipectomia a freddo (sia pinza che ansa) di lesioni con una dimensione media dei polipi di 4.7 ± 1.3 mm [91]; il 15% dei pazienti prendeva aspirina a bassa dose o ticlopidina. Il rischio di PPB immediato era aumentato nei pazienti che assumevano agenti anti-piastrinici (APA) continuativamente (6.2% vs. 1.4%; $P < 0.001$) ma tutti gli episodi di sanguinamento sono stati trattati con successo durante la procedura e non sono stati osservati PPB tardivi. Non sono stati trovati dati sul PPB in pazienti in terapia con prasugrel, ticagrelor, o DOAC. L'impatto degli APA sul sanguinamento

post-EMR colico è stato valutato in due recenti studi prospettici osservazionali e in un RCT che ha confrontato la coagulazione profilattica di vasi visibili con nessuna profilassi per le ampie EMR (>2 cm) [31-33]. L'analisi cumulativa dei risultati in 1807 pazienti ha mostrato che il sanguinamento clinicamente significativo post-EMR era associato con l'assunzione di aspirina; solo 20 pazienti assumevano clopidogrel, così nessuna conclusione può essere tratta per il clopidogrel. Non sono disponibili dati a riguardo dell'utilizzo di prasugrel, ticagrelor o DOAC in relazione all'EMR del colon. Non ci sono studi sul rischio di sanguinamento in caso di terapia antiplastrinica continuativa per l'EMR esofagea e duodenale. Due studi osservazionali retrospettivi non hanno trovato relazione tra precedente assunzione di APA, incluso il clopidogrel (sospesi 5-7 giorni prima della procedura) e l'occorrenza di sanguinamento precoce o tardivo [106, 107]. Cautela è richiesta se la terapia con aspirina è sospesa in caso in cui l'indicazione sia la profilassi secondaria dovuta ad un alto rischio di evento trombo-embolico [34-36]. L'associazione tra utilizzo di tienopiridine o aspirina ed il rischio di sanguinamento post-ESD è stato esaminato in diversi studi su ESD dello stomaco. Questi studi sono comunque retrospettivi e di singoli centri con variabilità di APA, e con differenze nei regimi di sospensione o con terapie continuative. Anche gli end-points di sanguinamento erano differenti tra gli studi. L'aspirina è risultato un fattore di rischio indipendente in uno studio [29], e in altri due studi si è osservato un aumentato rischio di sanguinamento post-ESD nonostante la temporanea sospensione della terapia antiplastrinica [30, 109]. Recentemente la doppia terapia con aspirina e clopidogrel è risultato essere un fattore indipendente predittivo di sanguinamento tardivo (OR > 10 in due studi) [29, 124], ma l'assunzione continuativa di aspirina a bassa dose da sola [125], o dopo la temporanea sospensione delle tienopiridine, non è risultata essere un fattore indipendente di rischio per il sanguinamento post-ESD in altri studi [110, 126, 127]. I dati disponibili sono insufficienti per comprendere il ruolo del clopidogrel da solo sul sanguinamento post-ESD, ed il numero di pazienti in monoterapia con aspirina negli studi su citati è piccolo. Due studi non hanno riportato associazione tra il sanguinamento post-ESD e gli agenti antitrombotici per l'ESD colo-rettale, ma i farmaci erano stati sospesi una settimana prima della procedura [118, 119]. Non sono stati trovati dati sulla terapia con APA nelle ESD esofagee. Non sono disponibili dati sull'utilizzo di prasugrel, ticagrelor o DOAC in relazione all'ESD.

7.3 COLANGIOPANCREATOGRAFIA RETROGRADA ENDOSCOPICA (ERCP)

Le revisioni della pratica dell'ERCP hanno trovato che il sanguinamento clinicamente significativo occorre

nello 0.1-2% delle sfinterotomie [128, 129]. I fattori di rischio per il sanguinamento post-sfinterotomia biliare includevano il sanguinamento osservato durante la procedura, una coagulopatia, la ripresa della terapia anticoagulante entro i 3 giorni dalla procedura, la colangite ed il basso volume di sfinterotomie eseguite dall'endoscopista. Per la sfinterotomia endoscopica, la corrente mista, in alternative alla corrente di taglio puro, è raccomandata; infatti una meta-analisi di RCT ha dimostrato che riduce l'incidenza di sanguinamento post-sfinterotomia senza incrementare significativamente il rischio di pancreatite post-ERCP [130, 131]. Per ridurre il rischio di sanguinamento, la dilatazione pneumatica endoscopica della papilla (EPBD) è stata proposta come alternativa alla sfinterotomia per l'estrazione dei calcoli biliari. Una recente meta-analisi che ha incluso 12 RCT (1975 pazienti) ha concluso che, confrontata alla sfinterotomia endoscopica, la EPBD era associata con una minor incidenza di emorragia, un più basso tasso di bonifica dei calcoli, ed una più alta incidenza di pancreatite post-ERCP [132]. Comunque, un'altra meta-analisi di RCT ha dimostrato che la EPBD prolungata (> 1 minuto) riduce l'incidenza di pancreatite post-ERCP (confrontata alla EPBD breve) ad un livello simile a quello osservato con la sfinterotomia [133]. Dato che i tassi di sanguinamento erano più bassi con l'EPBD vs. la sfinterotomia, in una serie di meta-analisi, la probabilità di essere il trattamento più sicuro tra EPBD prolungata/EPBD breve/sfinterotomia rispetto alle complicanze complessive era il 90.3%/1.3%/8.4%, rispettivamente [133]. Perciò, se l'EPBD è effettuata senza la sfinterotomia, la dilatazione con pallone dovrebbe essere mantenuta ≥1 minuto dopo la scomparsa dell'incisura. Le controindicazioni alla EPBD includono le stenosi biliari, i tumori ampollari/pancreatici/biliari, una precedente chirurgia eccetto la colecistectomia, la pancreatite acuta, la sfinterotomia mediante precut per l'accesso biliare, la presenza di grossi calcoli nel dotto biliare principale (CBD). Infine, la sfinterotomia non è richiesta per la maggior parte dei posizionamenti di stent biliari plastici o metallici auto-espandibili (SEMS). Una meta-analisi di 3 RCT (338 pazienti) che ha confrontato pazienti sottoposti a sfinterotomia prima del posizionamento di stent biliare con altri nei quali non era stata eseguita la sfinterotomia ha mostrato che la sfinterotomia era associata ad un'aumentata incidenza di sanguinamento post-ERCP (6.2% vs. 0) ma ad una più bassa incidenza di pancreatite post-ERCP (3.5% vs. 8.9%) [134]. Il tasso di migrazione dello stent era simile in entrambi i gruppi di pazienti. Un grosso studio prospettico non randomizzato che ha confrontato pazienti con posizionamento di stent preceduto o no dalla sfinterotomia (n = 130 vs. 1,112, rispettivamente) ha rilevato che l'inserzione di stent era eseguibile con successo in tutti i pazienti con simili incidenze di sanguinamento e pancreatiti post-ERCP in entrambi i gruppi [135].

7.3.1 ERCP in pazienti in terapia antitrombotica

Sono stati trovati 5 studi controllati sulla sfinterotomia biliare in pazienti che ricevevano APA [129, 136-139]; solo uno di questi riportava una differenza statisticamente significativa di sanguinamenti nei pazienti in APA (9.6%) vs. coloro che non li assumevano (3.9%). Questo studio era retrospettivo e la differenza non risultò significativa all'analisi multivariata. Oltre questi studi, uno studio retrospettivo ha confrontato 40 pazienti con sanguinamento post-sfinterotomia vs. 86 controlli che non avevano avuto un sanguinamento post-sfinterotomia; una simile proporzione di pazienti che assumevano APA è stata trovata tra entrambi i gruppi di pazienti (13% aspirina e 3% clopidogrel vs. 17% aspirina e 0% clopidogrel dei casi vs. i controlli, rispettivamente) [140]. La sfinterotomia endoscopica seguita dalla dilatazione con grosso pallone è una procedura sempre più utilizzata per l'estrazione di grossi calcoli; il sanguinamento è stato riportato nello 0- 8.6% dei pazienti [141]. È stata identificata una sola serie che includeva 5 pazienti in aspirina al momento della sfinterotomia seguita dalla dilatazione con pallone; nessuno di questi pazienti ha presentato un sanguinamento significativo [142]. Non ci sono dati su questa tecnica in pazienti in terapia con tienopiridine, ticagrelor o DOAC. Non ci sono dati sulla litotripsia meccanica biliare in pazienti in APA o anticoagulanti. Allo stesso modo non ci sono dati sulla colangioscopia e la litotripsia elettroidraulica in caso di assunzione di questi farmaci.

7.4 AMPULLECTOMIA

L'ampullectomia endoscopica è una tecnica codificata per la resezione degli adenomi ampollari, che generalmente è seguita dallo stenting del dotto pancreatico per ridurre il rischio di pancreatite [143]. Il rischio di emorragia che segue l'ampullectomia va dall'1 al 7% nelle serie pubblicate [144-147]. Non risultano esserci studi che riportano ampullectomie endoscopiche in pazienti in terapia con aspirina o altri antitrombotici. Alcuni autori concordano che l'aspirina può essere continuata nei pazienti ad alto rischio trombotico [148] ma questo dovrebbe essere valutato caso per caso, dato che il sanguinamento è una complicanza comune e può essere severo.

7.5 AGOASPIRATO ECOENDOSCOPICO (EUS-FNA)

L'incidenza di sanguinamento post-EUS-FNA è stato analizzato in una revisione sistematica che ha incluso 10941 pazienti (51 studi); globalmente l'incidenza del sanguinamento era l'1.28 per mille [149]. Le incidenze per sito, per migliaia, erano in ordine crescente: pancreas 1 (massa pancreatica, 0.7; cisti pancreatica, 3.3), mediastino 1.5, lesione peri-rettale 5.2, fegato 8.7, ascite 11.8. Il brushing EUS-guidato di una cisti pancreatica è risultato associato ad una incidenza relativamente alta di sanguinamento in

cinque studi prospettici [150-154] incluso un decesso. Uno studio prospettico ha valutato il rischio di sanguinamento post-EUS-FNA in pazienti in terapia con aspirina/FANS [155]. In questo studio, 241 lesioni sono state campionate, inclusi tumori solidi, cisti e ascite con una media di circa 2.5 passaggi utilizzando aghi da 19G o 22G. Non è stata rilevata differenza significativa nel sanguinamento tra chi assumeva aspirina/FANS (0 su 26 pazienti) ed i controlli (7 su 190 pazienti). Non ci sono studi che hanno valutato l'emorragia dopo EUS-FNA in pazienti in terapia con tienopiridine, ticagrelor o DOAC.

7.6 DILATAZIONE ENDOSCOPICA E STENTING

7.6.1 Dilatazione

Grossi studi su dilatazione di stenosi esofagee non hanno riportato significativi sanguinamenti [156, 157]. I palloni con una espansione radiale controllata sono ora più comunemente usati per questo scopo. Uno studio su 472 dilatazioni esofagee, sia meccaniche che pneumatiche, non ha riportato perforazioni né emorragie [158]. Una serie con 98 dilatazioni pneumatiche di stenosi dell'esofago cervicale non ha rilevato complicanze emorragiche [159]. Uno studio sulle complicanze osservate in 504 dilatazioni pneumatiche in 237 pazienti con acalasia ha mostrato 4 (1.7%) ematomi asintomatici, ma nessuna emorragia significativa [160]. Ci sono state però 7 (3%) perforazioni. Sette case series non hanno riportato emorragie post dilatazioni ileali o coliche [161-166]. Due ulteriori case series hanno invece riportato sanguinamenti post-dilatazione di stenosi ileali o coliche in 1/20 (5%) [167] e in 1/38 (2.6%) pazienti [168]. Uno studio, che ha incluso anche dilatazioni di stenosi maligne, non ha registrato complicanze emorragiche in 94 casi (68 stenosi maligne e 26 anastomatiche) [169]. In un RCT che ha confrontato la dilatazione pneumatica vs. la miotomia laparoscopica per l'acalasia non sono stati riportati sanguinamenti, ma 8/108 (9.5%) pazienti hanno subito perforazioni durante il trattamento [170]. Nessuno degli studi citati in precedenza era stato disegnato per valutare il rischio di sanguinamento associato alla dilatazione. Non ci sono studi che hanno valutato il rischio della dilatazione endoscopica nel tratto gastrointestinale in pazienti in terapia con APA o anticoagulanti.

7.6.2 Stenting endoscopico

Studi storici sulle complicanze associate allo stenting endoscopico possono essere confondenti data la varietà di stent impiegati ed il miglioramento dei device nel tempo. Non ci sono studi sullo stenting endoscopico nel tratto gastroenterico in pazienti in terapia con APA o anticoagulanti. Una survey nazionale Americana sull'inserzione di SEMS in esofago ha riportato un tasso di complicanze emorragiche dello 0.5% (2/434) [171]. Un tasso di sanguinamen-

to dell'1% è stato trovato in uno studio retrospettivo su 92 posizionamenti di stent esofagei [174]. In due studi sullo stenting per la palliazione di stenosi maligne esofagee, un'emorragia fatale è occorsa nel 7.3% [173] e nell'8% dei pazienti [174]. L'emorragia è occorsa tardivamente in queste serie, spesso anche diverse settimane dopo. Studi comparativi tra diversi stent esofagei auto-espandibili hanno riportato tassi di efficacia e di complicanze simili [175-180]. I tassi di emorragia immediata sono bassi, ma attenzione va data alle emorragie tardive severe, che sono particolarmente un rischio nei pazienti in terapia con APA o anticoagulanti. Una revisione sistematica sullo stenting duodenale ha incluso 606 pazienti in 3 dei quali (0.5%) è stata riportata un'emorragia [181]. Uno studio di coorte prospettico multicentrico internazionale condotto tra il 1996 ed il 2003 [182] ha valutato l'efficacia e la sicurezza degli stent enterali: 188 stent sono stati posizionati in 176 pazienti e 2 (1%) di loro hanno avuto un sanguinamento. Rispetto allo stenting colo-rettale, una revisione sistematica di 58 studi (598 pazienti) [183] ha trovato un tasso di sanguinamento del 4.5%. 24 (89%) emorragie non hanno richiesto trattamento, ma gli altri 3 (0.5%) pazienti hanno avuto un'emorragia severa che ha richiesto trasfusioni. Una revisione sistematica di 27 studi, comprendenti 325 pazienti con stenosi coliche maligne, non ha riportato nessun caso di emorragia gastrointestinale [184]. Una terza revisione sistematica che includeva 54 pubblicazioni, nessuna delle quali randomizzata, non ha riportato casi di emorragia gastrointestinale in 1192 pazienti [185]. Uno studio retrospettivo su 102 posizionamenti di stent non ha riportato sanguinamenti, ma 4 (4%) perforazioni [186], e uno studio prospettico multicentrico su 44 posizionamenti di stent ha riportato un caso di ematoma che si è risolto spontaneamente, e nessuna perforazione [187]. In uno studio su 463 posizionamenti di stent colici in 447 pazienti, ci sono stati solo 2 (0.5%) casi di emorragia, ma 15 (3.9%) perforazioni, 3 dei quali fatali [188]. In un RCT di confronto fra lo stenting colico e la chirurgia in emergenza, nel setting dell'ostruzione colica acuta maligna, non ci sono state emorragie nel gruppo dello stenting, ma 6/47 (13%) perforazioni [189].

7.7 GASTROSTOMIA ENDOSCOPICA PERCUTANEA (PEG)

Un sanguinamento minore intorno al sito di inserzione della sonda gastrostomica non è infrequente e di solito cessa spontaneamente o con una semplice pressione sulla ferita. Un'emorragia severa è rara, ma può occorrere in caso di puntura di un vaso [190, 191]. Un ematoma della guaina dei muscoli retti è stata anche descritta [192]. L'assunzione continuativa di aspirina non è stata associata ad un aumentato rischio di emorragia nel caso di posizionamento di PEG [193]. Inoltre, non è stato riportato un aumen-

tato rischio di emorragia anche con il clopidogrel in uno studio retrospettivo caso-controllo di un singolo centro su 990 pazienti [194], anche se questo studio era statisticamente sottodimensionato per dimostrare un effetto dovuto a questo farmaco. Non ci sono studi che hanno esaminato il rischio correlato al confezionamento di PEG in pazienti in terapia con prasugrel, ticagrelor o DOAC.

7.8 ENTEROSCOPIA DEVICE-ASSISTITA

L'enteroscopia con singolo o doppio pallone e spirale sono comunemente utilizzati. Il rischio complessivo di emorragia associata all'utilizzo di enteroscopia a doppio pallone è stato stimato nello 0.2%, [195] e aumenta fino al 3.3% se si esegue una polipectomia [195]. L'enteroscopia spirale non è stata associata ad un rischio di sanguinamento clinicamente significativo [196]. L'enteroscopia a doppio pallone è stata associata ad un tasso di perforazione dello 0.1-0.4% [195, 197] che raggiunge l'1.5% in caso di polipectomia [197] ed il 3% in pazienti con anatomia chirurgica alterata [195]. Non ci sono studi che esaminano i rischi dell'enteroscopia in pazienti che assumono APA o anticoagulanti.

7.9 LEGATURA DI VARICI ESOFAGEE

La legatura di varici in urgenza viene effettuata in caso di sanguinamento varicoso attivo, che è una emergenza che mette a rischio la vita. La legatura di varici in elezione è anche associata ad un rischio di sanguinamento tardivo. In uno studio su 605 pazienti sottoposti a legatura di varici, 21 (3.5%) pazienti hanno avuto un sanguinamento spontaneo dovuto allo sposizionamento del laccio confermato all'endoscopia, e 11 sono morti [198]. Il risanguinamento dovuto alle ulcere provocate dalla legatura è stato riportato occorrere fino al 14% dei pazienti [199-202]. L'analisi multivariata nel primo studio non ha mostrato un aumentato rischio di sanguinamento nei pazienti in aspirina, anche se questi erano solo 8/605 pazienti [198]. Non ci sono studi sul rischio di sanguinamento successivo alla legatura di varici in pazienti in terapia con tienopiridine, ticagrelor o DOAC, e quindi sarebbe usuale sospendere questi farmaci, se possibile, in una popolazione a così alto rischio di emorragia.

8. ENDOSCOPIA IN APA E ANTICOAGULANTI: STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO

Alcune procedure endoscopiche comportano un aumentato rischio di emorragia, così come certe situazioni cliniche risultano in un aumentato rischio

Tabella 4 - Valutazione del rischio emorragico/trombotico in relazione al farmaco utilizzato

	Rischio emorragico per procedure endoscopiche		Rischio trombotico	
	Basso rischio	Alto rischio	Basso rischio	Alto rischio
Aspirina				
- In corso	Biopsia 0% [84]	Rischio standard della procedura, tranne EMR estese del colon 6.2-7% [32,33] con 'recente' LDA. ESD gastrica rischio aumentato in LDA fino al 21.1% [29] vs rischio non aumentato 15.5% [124]	0.51%/anno [203]	1.8% a 30 giorni [36]
- Sospesa da 7 giorni	N/A	Rischio standard della procedura	Stima <1%/anno	9% a 30 giorni [36]
- In corso	Biopsia (0%) [84]	Polipectomia 0.8-23% [6-7]	<1% per anno [204]	1% per anno [205]
Warfarin				
- Sospeso da 5 giorni	N/A	Rischio standard della procedura; aumentato rischio di PPB [15]	AF 0.4% a 30 giorni [17]	N/A
- Bridge con LMWH	N/A	Rischio standard della procedura; aumentato rischio di PPB [15]	AF 0.3% a 30 giorni [17]	Valvole cardiache metalliche 0% [22,23]
Doppia APA				
- In corso	Biopsia 0% [84,85]	Polipectomia <1 cm 2.1-6.45% [120,121]	N/A	1.3% a 9 mesi [47]
- Sospeso da 5 giorni	N/A	stima del rischio standard della procedura	N/A	Non consigliato
DOAC				
- Non assunto il giorno della procedura	Non dati specifici	N/A	Non dati specifici	DOAC non indicati
- Sospeso da 48 h	N/A	Non dati specifici	[73]	DOAC non indicati

AF, fibrillazione atriale; APA, antiaggregante piastrinico; DOAC, anticoagulante orale diretto; EMR, resezione mucosa endoscopica; ESD, dissezione endoscopica sottomucosa; LDA, aspirina a bassa dose; LMWH, eparina a basso peso molecolare; N/A, non applicabile; PPB, sanguinamento post-polipectomia.

di complicanze trombo-emboliche se gli APA o gli anticoagulanti vengono sospesi. Le procedure sono state classificate a basso o alto rischio di emorragia in relazione al rischio basale di emorragia associato alla procedura stessa e agli scarsi dati disponibili riguardo all'endoscopia in corso di terapia con APA e anticoagulanti (**Tabella 1**). Le **Table 2 e 3** mostrano la stratificazione del rischio della sospensione degli APA o degli anticoagulanti in accordo allo scenario clinico, ed il rischio delle conseguenze trombo-emboliche legate alla sospensione della terapia. Una valutazione del rischio su questi fattori è mostrata in **Tabella 4**. Le procedure endoscopiche diagnostiche, con o senza biopsia, sono classificate a basso rischio di sanguinamento. Questo si applica alla colonscopia diagnostica, ma i polipi vengono rilevati nel 22.5–34.2% dei pazienti secondo grossi studi [9-11], e gli endoscopisti possono pertanto scegliere di gestire le colonscopie come procedure ad alto rischio rispetto all'assunzione di APA e anticoagulanti compresi i DOAC. Considerazioni simili si applicano all'ERCP se c'è incertezza sulla terapia richiesta.

Dichiarazione di non responsabilità

Queste linee guida congiunte della BSG e dell'ESGE rappresentano una consensus della miglior pratica sulla base delle evidenze disponibili al tempo della preparazione. Possono non applicarsi in tutte le situazioni e dovrebbero essere interpretate alla luce delle specifiche situazioni cliniche e delle risorse disponibili. Ulteriori studi clinici controllati possono essere necessari per chiarire alcuni aspetti di queste affermazioni, e delle revisioni possono rendersi necessarie se emergono nuovi dati. Considerazioni cliniche possono giustificare una linea di condotta in contrasto a queste raccomandazioni. Le linee guida BSG e ESGE sono intese per essere uno strumento educativo atto a fornire informazioni che possano assistere l'endoscopista nell'offrire le cure ai pazienti. Non sono regole e non dovrebbero essere utilizzate per istituire uno standard di cure legali o per incoraggiare, sostenere, richiedere, o scoraggiare un particolare trattamento.

BIBLIOGRAFIA

1. GRALNEK IM, DUMONCEAU JM, KUIPERS EJ ET AL. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015; 47: a1–a46.
2. 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: 1322–1329.
3. BOUSTIERE C, VEITCH A, VANBIERVLIET G ET AL. Endoscopy and antiplatelet agents. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2011; 43: 445–461.
4. Agree Next Steps Consortium. The AGREE II Instrument (Electronic version). 2009: <http://www.agreetrust.org>
5. GUYATT GH, OXMAN AD, VIST GE ET AL. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336: 924–926.
6. FRIEDLAND S, SEDEHI D, SOETIKNO R. Colonoscopic polypectomy in anticoagulated patients. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1973–1976.
7. 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: 417–423.
8. 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: 242–249.
9. WEXNER SD, GARBUS JE, SINGH JJ ET AL. A prospective analysis of 13,580 colonoscopies. Reevaluation of credentialing guidelines. *Surg Endosc* 2001; 15: 251–261.
10. ELLUL P, FOGDEN E, SIMPSON CL ET AL. Downstaging of colorectal cancer by the National Bowel Cancer Screening programme in England: first round data from the first centre. *Colorectal Dis* 2010; 12: 420–422.
11. BOWLES CJ, 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: 277–283.
12. GIBBS DH, OPELKA FG, BECK DE ET AL. Postpolypectomy colonic hemorrhage. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 806–810.
13. ROSEN L, BUB DS, REED JF 3RD ET AL. Hemorrhage following colonoscopic polypectomy. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 1126–1131.
14. SIEG A, HACHMOELLER-EISENBACH U, EISENBACH T. Prospective evaluation of complications in outpatient GI endoscopy: a survey among German gastroenterologists. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 620–627.
15. WITT DM, DELATE T, MCCOOL KH ET AL. Incidence and predictors of bleeding or thrombosis after polypectomy in patients receiving and not receiving anticoagulation therapy. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 1982–1989.
16. EISEN GM, BARON TH, DOMINITZ JA ET AL. Guideline on the management of anticoagulation and antiplatelet therapy for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 775–779.
17. DOUKETIS JD, SPYROPOULOS AC, KAATZ S ET AL. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015; 373: 823–833.
18. GAGE BF, WATERMAN AD, SHANNON W ET AL. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285: 2864–2870.
19. NISHIMURA RA, OTTO CM, BONOW RO ET AL. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2438–2488.
20. SZEKELY P. Systemic embolism and anticoagulant prophylaxis in rheumatic heart disease. *Br Med J* 1964; 1: 1209–1212.
21. MEURIN P, TABET JY, WEBER H ET AL. Low-molecular-weight heparin as a bridging anticoagulant early after mechanical heart valve replacement. *Circulation* 2006; 113: 564–569.
22. SESHADRI N, GOLDHABER SZ, ELKAYAM U ET AL. The clinical challenge of bridging anticoagulation with low-molecular-weight heparin in patients with mechanical prosthetic heart valves: an evidence-based comparative review focusing on anticoagulation options in pregnant and nonpregnant patients. *Am Heart J* 2005; 150: 27–34.
23. SHAPIRA Y, SAGIE A, BATTLER A. Low-molecular-weight heparin for the treatment of patients with mechanical heart valves. *Clin Cardiol* 2002; 25: 323–327.
24. SPYROPOULOS AC, TURPIE AG, DUNN AS ET AL. Perioperative bridging therapy with unfractionated heparin or low-molecular-weight heparin in patients with mechanical prosthetic heart valves on long-term oral anticoagulants (from the REGIMEN Registry). *Am J Cardiol* 2008; 102: 883–889.
25. HUI AJ, WONG RM, CHING JY ET AL. Risk of colonoscopic polypectomy bleeding with anticoagulants and antiplatelet agents: analysis of 1657 cases. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 44–48.
26. NELSON DB, FREEMAN ML. Major hemorrhage from endoscopic sphincterotomy: risk factor analysis. *J Clin Gastroenterol* 1994; 19: 283–287.

27. 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.
28. YOUSFI M, GOSTOUT CJ, BARON TH ET AL. Postpolypectomy lower gastrointestinal bleeding: potential role of aspirin. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1785–1789.
29. CHO SJ, CHOI IJ, KIM CG ET AL. Aspirin use and bleeding risk after endoscopic submucosal dissection in patients with gastric neoplasms. *Endoscopy* 2012; 44: 114–121.
30. TAKEUCHI T, OTA K, HARADA S ET AL. The postoperative bleeding rate and its risk factors in patients on antithrombotic therapy who undergo gastric endoscopic submucosal dissection. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 136.
31. BAHIN FF, NAIDOO M, WILLIAMS SJ ET AL. Prophylactic endoscopic coagulation to prevent bleeding after wide-field endoscopic mucosal resection of large sessile colon polyps. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 724–730 e1–e2.
32. 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: 651–661 e1–e3.
33. METZ AJ, BOURKE MJ, MOSS A ET AL. Factors that predict bleeding following endoscopic mucosal resection of large colonic lesions. *Endoscopy* 2011; 43: 506–511.
34. BIONDI-ZOCCAI GG, LOTRIONTEM, AGOSTONI P ET AL. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006; 27: 2667–2674.
35. MAULAZ AB, BEZERRA DC, MICHEL P ET AL. Effect of discontinuing aspirin therapy on the risk of brain ischemic stroke. *Arch Neurol* 2005; 62: 1217–1220.
36. OSCARSSON A, GUPTA A, FREDRIKSONMET AL. To continue or discontinue aspirin in the perioperative period: a randomized, controlled clinical trial. *Br J Anaesth* 2010; 104: 305–312.
37. GEIGER J, BRICH J, HONIG-LIEDL P ET AL. Specific impairment of human platelet P2Y(AC) ADP receptor-mediated signaling by the antiplatelet drug clopidogrel. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2007–2011.
38. BUDAJ A, YUSUF S, MEHTA SR ET AL. Benefit of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation in various risk groups. *Circulation* 2002; 106: 1622–1626.
39. KORTE W, CATTANEO M, CHASSOT PG ET AL. Peri-operative management of antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: joint position paper by members of the working group on Perioperative Haemostasis of the Society on Thrombosis and Haemostasis Research (GTH), the working group on Perioperative Coagulation of the Austrian Society for Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care (OGARI) and the Working Group Thrombosis of the European Society for Cardiology (ESC). *Thromb Haemost* 2011; 105: 743–749.
40. NICE. Myocardial infarction with ST-segment elevation: acute management. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg167>.
41. BONACA MP, SCIRICA BM, BRAUNWALD E ET AL. Coronary stent thrombosis with vorapaxar versus placebo: results from the TRA 2 degrees P-TIMI 50 trial. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 2309–2317.
42. MAGNANI G, BONACA MP, BRAUNWALD E ET AL. Efficacy and safety of vorapaxar as approved for clinical use in the United States. *J Am Heart Assoc* 2015; 4: e001505.
43. MORROW DA, BRAUNWALD E, BONACA MP ET AL. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2012; 366: 1404–1413.
44. WALLENTIN L, BECKER RC, BUDAJ A ET AL. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045–1057.
45. WIVIOTT SD, BRAUNWALD E, MCCABE CH ET AL. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001–2015.
46. ZEYMER U, HOCHADEL M, LAUER B ET AL. Use, efficacy and safety of prasugrel in patients with ST segment elevation myocardial infarction scheduled for primary percutaneous coronary intervention in clinical practice. Results of the prospective ATACS-registry. *Int J Cardiol* 2015; 184C: 122–127.
47. IAKOVOU I, SCHMIDT T, BONIZZONI E ET AL. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005; 293: 2126–2130.
48. GERSHLICK AH, RICHARDSON G. Drug eluting stents. *BMJ* 2006; 333: 1233–1234.
49. STONE GW, MIDEI M, NEWMANWET AL. Randomized comparison of everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents: two-year clinical followup from the Clinical Evaluation of the Xience V Everolimus Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients with de novo Native Coronary Artery Lesions (SPIRIT) III trial. *Circulation* 2009; 119: 680–686.
50. FERES F, COSTA RA, ABIZAID A ET AL. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. *JAMA* 2013; 310: 2510–2522.
51. KEREIAKES DJ, YEH RW, MASSARO JM ET AL. Antiplatelet therapy duration following bare metal or drug-eluting coronary stents: the dual antiplatelet therapy randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 313: 1113–1121.

52. MEHRAN R, BABER U, STEG PG ET AL. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet* 2013; 382: 1714–1722.
53. CONNOLLY SJ, EZEKOWITZ MD, YUSUF S ET AL. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–1151.
54. SCHULMAN S, KEARON C, KAKKAR AK ET AL. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361: 2342–2352.
55. BAUERSACHS R, BERKOWITZ SD, BRENNER B ET AL. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499–2510.
56. PATEL MR, MAHAFFEY KW, GARG J ET AL. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–891.
57. AGNELLI G, BULLER HR, COHEN A ET AL. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 799–808.
58. GRANGER CB, ALEXANDER JH, McMURRAY JJ ET AL. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–992.
59. GIUGLIANO RP, RUFF CT, BRAUNWALD E ET AL. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093–2104.
60. ANSELL JE, BAKHRU SH, LAULICHT BE ET AL. Use of PER977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban. *N Engl J Med* 2014; 371: 2141–2142.
61. LU G, DEGUZMAN FR, HOLLENBACH SJ ET AL. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med* 2013; 19: 446–451.
62. POLLACK CVJR, REILLY PA, EIKELBOOM J ET AL. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med* 2015; 373: 511–520.
63. BAGLIN T. Clinical use of new oral anticoagulant drugs: dabigatran and rivaroxaban. *Br J Haematol* 2013; 163: 160–167.
64. SCHULMAN S, CARRIER M, LEE AY ET AL. Perioperative management of dabigatran: a prospective cohort study. *Circulation* 2015; 132: 167–173.
65. ABRAHAM NS, SINGH S, ALEXANDER GC ET AL. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. *BMJ* 2015; 350: h1857.
66. BLECH S, EBNER T, LUDWIG-SCHWELLINGER E ET AL. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metabolism and Disposition* 2008; 36: 386–399.
67. VAN ES N, COPPENS M, SCHULMAN S ET AL. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood* 2014; 124: 1968–1975.
68. STANGIER J, FEURING M. Using the HEMOCLOT direct thrombin inhibitor assay to determine plasma concentrations of dabigatran. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2012; 23: 138–143.
69. ASMIS LM, ALBERIO L, ANGELILLO-SCHERRER A ET AL. Rivaroxaban: Quantification by anti-FXa assay and influence on coagulation tests A study in 9 Swiss laboratories. *Thrombosis Research* 2011; 129: 492–498.
70. SAMAMA MM, CONTANT G, SPIRO TE ET AL. Evaluation of the anti-factor Xa chromogenic assay for the measurement of rivaroxaban plasma concentrations using calibrators and controls. *Thromb Haemost* 2012; 107: 379–387.
71. SAMAMA MM, MARTINOLI JL, LE FLEM L ET AL. Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban—an oral, direct factor Xa inhibitor. *Thrombosis and Haemostasis* 2010; 103: 815–825.
72. BEYER-WESTENDORF J, GELBRICHT V, FORSTER K ET AL. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *Eur Heart J* 2014; 35: 1888–1896.
73. DOUKETIS JD, HEALEY JS, BRUECKMANN M ET AL. Perioperative bridging anticoagulation during dabigatran or warfarin interruption among patients who had an elective surgery or procedure. Substudy of the RELY trial. *Thromb Haemost* 2015; 113: 625–632.
74. LIP GY, HUBER K, ANDREOTTI F ET AL. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: executive summary—a Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2010; 31: 1311–1318.
75. DEWILDE WJ, JANSSEN PW, VERHEUGT FW ET AL. Triple therapy for atrial fibrillation and percutaneous coronary intervention: a contemporary review. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 1270–1280.
76. RUBBOLI A, AGEWALL S, HUBER K ET AL. New-onset atrial fibrillation after recent coronary stenting: Warfarin or non-vitamin K-antagonist oral anticoagulants to be added to aspirin and clopidogrel? A viewpoint *Int J Cardiol* 2015; 196: 133–138.
77. EERENBERG ES, KAMPHUISEN PW, SIJPKENS MK ET AL. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011; 124: 1573–1579.

78. SCHULMAN S, CROWTHER MA. How I treat with anticoagulants in 2012: new and old anticoagulants, and when and how to switch. *Blood* 2012; 119: 3016–3023.
79. WEITZ JI, QUINLAN DJ, EIKELBOOM JW. Periprocedural management and approach to bleeding in patients taking dabigatran. *Circulation* 2012; 126: 2428–2432.
80. CAPPELL MS, ABDULLAH M. Management of gastrointestinal bleeding induced by gastrointestinal endoscopy. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29: 125–167, vi–vii.
81. MACRAE FA, TAN KG, WILLIAMS CB. Towards safer colonoscopy: a report in the complications of 5000 diagnostic or therapeutic colonoscopies. *Gut* 1983; 24: 376–383.
82. ROGERS BH, SILVIS SE, NEBEL OT ET AL. Complications of flexible fiberoptic colonoscopy and polypectomy. *Gastrointest Endosc* 1975; 22: 73–77.
83. VU CK, KORMAN MG, BEJER I ET AL. Gastrointestinal bleeding after cold biopsy. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1141–1143.
84. 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: 770–774.
85. 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; 45:228–233.
86. RUTTER MD, NICKERSON C, REES CJ ET AL. Risk factors for adverse events related to polypectomy in the English Bowel Cancer Screening Programme. *Endoscopy* 2014; 46: 90–97.
87. CHOUNG BS, KIM SH, AHN DS ET AL. Incidence and risk factors of delayed postpolypectomy bleeding: a retrospective cohort study. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 784–789.
88. GIMENO-GARCIA AZ, DE GANZO ZA, SOSA AJ ET AL. Incidence and predictors of postpolypectomy bleeding in colorectal polyps larger than 10 mm. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 520–526.
89. KIM JH, LEE HJ, AHN JW ET AL. Risk factors for delayed post-polypectomy hemorrhage: a case-control study. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 645–649.
90. MANOCHA D, SINGH M, MEHTA N ET AL. Bleeding risk after invasive procedures in aspirin/NSAID users: polypectomy study in veterans. *Am J Med* 2012; 125: 1222–1227.
91. 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.
92. ZHANG Q, AN S, CHEN Z ET AL. Assessment of risk factors for delayed colonic post-polypectomy hemorrhage: a study of 15553 polypectomies from 2005 to 2013. *PLoS One* 2014; 9: e108290.
93. SAWHNEY MS, SALFITI N, NELSON DB ET AL. Risk factors for severe delayed postpolypectomy bleeding. *Endoscopy* 2008; 40: 115–19.
94. 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: 1333–1341.
95. CORTE CJ, BURGER DC, HORGAN G ET AL. Postpolypectomy haemorrhage following removal of large polyps using mechanical haemostasis or epinephrine: a meta-analysis. *United European Gastroenterol J* 2014; 2: 123–130.
96. LI LY, LIU QS, LI L ET AL. A meta-analysis and systematic review of prophylactic endoscopic treatments for postpolypectomy bleeding. *Int J Colorectal Dis* 2011; 26: 709–719.
97. JI JS, LEE SW, KIM TH ET AL. Comparison of prophylactic clip and endoloop application for the prevention of postpolypectomy bleeding in pedunculated colonic polyps: a prospective, randomized, multicenter study. *Endoscopy* 2014; 46: 598–604.
98. QUINTANILLA E, CASTRO JL, RABAGO LR ET AL. Is the use of prophylactic hemoclips in the endoscopic resection of large pedunculated polyps useful? A prospective and randomized study *J Interv Gastroenterol* 2012; 2: 183–188.
99. 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: 401–407.
100. 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: 823–828.
101. SHIOJI K, SUZUKI Y, KOBAYASHI M ET AL. Prophylactic clip application does not decrease delayed bleeding after colonoscopic polypectomy. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 691–694.
102. PARIKH ND, ZANOCCO K, KESWANI RN ET AL. A cost-efficacy decision analysis of prophylactic clip placement after endoscopic removal of large polyps. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1319–1324.
103. NONAKA S, ODA I, TADA K ET AL. Clinical outcome of endoscopic resection for nonampullary duodenal tumors. *Endoscopy* 2015; 47: 129–135.
104. CIPOLLETTA L, ROTONDANO G, BIANCO MA ET AL. Endoscopic resection for superficial colorectal neoplasia in Italy: a prospective multicentre study. *Dig Liver Dis* 2014; 46: 146–151.

105. HERESBACH D, KORNHAUSER R, SEYRIG JA ET AL. A national survey of endoscopic mucosal resection for superficial gastrointestinal neoplasia. *Endoscopy* 2010; 42: 806–813.
106. QUMSEYA BJ, WOLFSEN C, WANG Y ET AL. Factors associated with increased bleeding post-endoscopic mucosal resection. *J Dig Dis* 2013; 14: 140–146.
107. NAMASIVAYAM V, PRASAD GA, LUTZKE LS ET AL. The risk of endoscopic mucosal resection in the setting of clopidogrel use. *ISRN Gastroenterol* 2014: 494157.
108. CAO Y, LIAO C, TAN A ET AL. Meta-analysis of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for tumors of the gastrointestinal tract. *Endoscopy* 2009; 41: 751–757.
109. KOH R, HIRASAWA K, YAHARA S ET AL. Antithrombotic drugs are risk factors for delayed postoperative bleeding after endoscopic submucosal dissection for gastric neoplasms. *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 476–483.
110. LIM JH, KIM SG, KIM JW ET AL. Do antiplatelets increase the risk of bleeding after endoscopic submucosal dissection of gastric neoplasms? *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 719–727.
111. MIYAHARA K, IWAKIRI R, SHIMODA R ET AL. Perforation and postoperative bleeding of endoscopic submucosal dissection in gastric tumors: analysis of 1190 lesions in low- and high-volume centers in Saga, Japan. *Digestion* 2012; 86: 273–280.
112. TOYOKAWA T, INABA T, OMOTE S ET AL. Risk factors for perforation and delayed bleeding associated with endoscopic submucosal dissection for early gastric neoplasms: analysis of 1123 lesions. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 907–912.
113. TOYONAGA T, MAN-I M, EAST JE ET AL. 1,635 Endoscopic submucosal dissection cases in the esophagus, stomach, and colorectum: complication rates and long-term outcomes. *Surg Endosc* 2013; 27: 1000–1008.
114. KIM JS, KIM BW, SHIN IS. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection for superficial squamous esophageal neoplasia: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 1862–1869.
115. REPICI A, HASSAN C, DE PAULA PESSOA D ET AL. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasia: a systematic review. *Endoscopy* 2012; 44: 137–150.
116. NAKAJIMA T, SAITO Y, TANAKA S ET AL. Current status of endoscopic resection strategy for large, early colorectal neoplasia in Japan. *Surg Endosc* 2013; 27: 3262–3270.
117. RAHMI G, HOTAYT B, CHAUSSADE S ET AL. Endoscopic submucosal dissection for superficial rectal tumors: prospective evaluation in France. *Endoscopy* 2014; 46: 670–676.
118. TERASAKI M, TANAKA S, SHIGITA K ET AL. Risk factors for delayed bleeding after endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasms. *Int J Colorectal Dis* 2014; 29: 877–882.
119. SUZUKI S, CHINO A, KISHIHARA T ET AL. Risk factors for bleeding after endoscopic submucosal dissection of colorectal neoplasms. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1839–1845.
120. GANDHI S, NARULA N, MOSLEH W ET AL. Meta-analysis: colonoscopic postpolypectomy bleeding in patients on continued clopidogrel therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 947–952.
121. SINGH M, MEHTA N, MURTHY UK ET AL. Postpolypectomy bleeding in patients undergoing colonoscopy on uninterrupted clopidogrel therapy. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 998–1005.
122. FEAGINS LA, IQBAL R, HARFORD WV ET AL. Low rate of postpolypectomy bleeding among patients who continue thienopyridine therapy during colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1325–1332.
123. FEAGINS LA, UDDIN FS, DAVILA RE ET AL. The rate of post-polypectomy bleeding for patients on uninterrupted clopidogrel therapy during elective colonoscopy is acceptably low. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 2631–2638.
124. TOUNOU S, MORITA Y, HOSONO T. Continuous aspirin use does not increase post-endoscopic dissection bleeding risk for gastric neoplasms in patients on antiplatelet therapy. *Endosc Int Open* 2015; 3:E31–E38.
125. SANOMURA Y, OKA S, TANAKA S ET AL. Continued use of low-dose aspirin does not increase the risk of bleeding during or after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2014; 17: 489–496.
126. MATSUMURA T, ARAI M, MARUOKA D ET AL. Risk factors for early and delayed post-operative bleeding after endoscopic submucosal dissection of gastric neoplasms, including patients with continued use of antithrombotic agents. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 172.
127. NAKAMURA M, NISHIKAWA J, HAMABE K ET AL. Risk factors for delayed bleeding from endoscopic submucosal dissection of gastric neoplasms. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 1108–1114.
128. COTTON PB, LEHMAN G, VENNES J ET AL. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc* 1991; 37: 383–393.
129. FREEMAN ML, NELSON DB, SHERMAN S ET AL. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med* 1996; 335: 909–918.
130. REY JF, BEILENHOF U, NEUMANN CS ET AL. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline: the use of electro-surgical units. *Endoscopy* 2010; 42: 764–772.

131. VERMA D, KAPADIA A, ADLER DG. Pure versus mixed electrosurgical current for endoscopic biliary sphincterotomy: a meta-analysis of adverse outcomes. *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 283–290.
132. ZHAO HC, HE L, ZHOU DC ET AL. Meta-analysis comparison of endoscopic papillary balloon dilatation and endoscopic sphincterotomy. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 3883–3891.
133. LIAO WC, TU YK, WU MS ET AL. Balloon dilation with adequate duration is safer than sphincterotomy for extracting bile duct stones: a systematic review and meta-analyses. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 1101–1109.
134. CUI PJ, YAO J, ZHAO YJ ET AL. Biliary stenting with or without sphincterotomy for malignant biliary obstruction: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 14033–14039.
135. WILCOX CM, KIM H, RAMESH J ET AL. Biliary sphincterotomy is not required for bile duct stent placement. *Dig Endosc* 2014; 26: 87–92.
136. HUI CK, LAI KC, YUEN MF ET AL. Does withholding aspirin for one week reduce the risk of post-sphincterotomy bleeding? *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 929–936.
137. 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: 737–744.
138. ONAL IK, PARLAK E, AKDOGAN M ET AL. Do aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of post-sphincterotomy hemorrhage– a case-control study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013; 37:171–176.
139. PATAI A, SOLYMOSSI N, PATAI AV. Does rectal indomethacin given for prevention of post-ERCP pancreatitis increase bleeding after biliary endoscopic sphincterotomy or cardiovascular mortality? Post hoc analysis using prospective clinical trial data. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93: e159.
140. HUSSAIN N, ALSULAIMAN R, BURTIN P ET AL. The safety of endoscopic sphincterotomy in patients receiving antiplatelet agents: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 579–584.
141. ROUQUETTE O, BOMMELAER G, ABERGEL A ET AL. Large balloon dilation post endoscopic sphincterotomy in removal of difficult common bile duct stones: a literature review. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 7760–7766.
142. 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: 246–251.
143. HAREWOOD GC, POCHRON NL, GOSTOUT CJ. Prospective, randomized, controlled trial of prophylactic pancreatic stent placement for endoscopic snare excision of the duodenal ampulla. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 367–370.
144. BOHNACKER S, SEITZ U, NGUYEN D ET AL. Endoscopic resection of benign tumors of the duodenal papilla without and with intraductal growth. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 551–560.
145. CATALANO MF, LINDER JD, CHAK A ET AL. Endoscopic management of adenoma of the major duodenal papilla. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 225–232.
146. CHENG CL, SHERMAN S, FOGEL EL ET AL. Endoscopic snare papillectomy for tumors of the duodenal papillae. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 757–764.
147. IRANI S, ARAI A, AYUB K ET AL. Papillectomy for ampullary neoplasm: results of a single referral center over a 10-year period. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 923–932.
148. BASSAN M, BOURKE M. Endoscopic ampullectomy: a practical guide. *J Interv Gastroenterol* 2012; 2: 23–30.
149. WANG KX, BEN QW, JIN ZD ET AL. Assessment of morbidity and mortality associated with EUS-guided FNA: a systematic review. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 283–290.
150. AL-HADDAD M, GILL KR, RAIMONDO M ET AL. Safety and efficacy of cytology brushings versus standard fine-needle aspiration in evaluating cystic pancreatic lesions: a controlled study. *Endoscopy* 2010; 42:127–132.
151. BRUNO M, BOSCO M, CARUCCI P ET AL. Preliminary experience with a new cytology brush in EUS-guided FNA. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 1220–1224.
152. LOZANO MD, SUBTIL JC, MIRAVALLS TL ET AL. EchoBrush may be superior to standard EUS-guided FNA in the evaluation of cystic lesions of the pancreas: preliminary experience. *Cancer Cytopathol* 2011; 119: 209–214.
153. SENDINO O, FERNANDEZ-ESPARRACH G, SOLEMET AL. Endoscopic ultrasonography- guided brushing increases cellular diagnosis of pancreatic cysts: A prospective study. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 877–881.
154. THOMAS T, BEBB J, MANNATH J ET AL. EUS-guided pancreatic cyst brushing: a comparative study in a tertiary referral centre. *JOP* 2010; 11: 163–169.
155. KIEN-FONG VUC, 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: 808–813.
156. PEREIRA-LIMA JC, RAMIRES RP, ZAMIN IJR ET AL. Endoscopic dilation of benign esophageal strictures: report on 1043 procedures. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1497–1501.

157. RAYMONDI R, PEREIRA-LIMA JC, VALVES A ET AL. Endoscopic dilation of benign esophageal strictures without fluoroscopy: experience of 2750 procedures. *Hepatogastroenterology* 2008; 55: 1342–1348.
158. POLESE L, ANGRIMAN I, BONELLO E ET AL. Endoscopic dilation of benign esophageal strictures in a surgical unit: a report on 95 cases. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2007; 17: 477–481.
159. WILLIAMS VA, WATSON TJ, ZHOVTIS S ET AL. Endoscopic and symptomatic assessment of anastomotic strictures following esophagectomy and cervical esophagogastrostomy. *Surg Endosc* 2008; 22: 1470–1476.
160. 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: 1179–1185.
161. AJLOUNI Y, ISER JH, GIBSON PR. Endoscopic balloon dilatation of intestinal strictures in Crohn's disease: safe alternative to surgery. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 486–490.
162. ARAUJO SE, COSTA AF. Efficacy and safety of endoscopic balloon dilation of benign anastomotic strictures after oncologic anterior rectal resection: report on 24 cases. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2008; 18: 565–568.
163. BLOMBERG B, ROLNY P, JARNEROT G. Endoscopic treatment of anastomotic strictures in Crohn's disease. *Endoscopy* 1991; 23: 195–198.
164. COUCKUYT H, GEVERS AM, COREMANS G ET AL. Efficacy and safety of hydrostatic balloon dilatation of ileocolonic Crohn's strictures: a prospective longterm analysis. *Gut* 1995; 36: 577–580.
165. DEAR KL, HUNTER JO. Colonoscopic hydrostatic balloon dilatation of Crohn's strictures. *J Clin Gastroenterol* 2001; 33: 315–318.
166. THOMAS-GIBSON S, BROOKER JC, HAYWARD CM ET AL. Colonoscopic balloon dilation of Crohn's strictures: a review of long-term outcomes. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 485–488.
167. NOMURA E, TAKAGI S, KIKUCHI T ET AL. Efficacy and safety of endoscopic balloon dilation for Crohn's strictures. *Dis Colon Rectum* 2006; 49:59–67.
168. SABATE JM, VILLAREJO J, BOUHNİK Y ET AL. Hydrostatic balloon dilatation of Crohn's strictures. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 409–413.
169. SUCHAN KL, MULDNER A, MANEGOLD BC. Endoscopic treatment of postoperative colorectal anastomotic strictures. *Surg Endosc* 2003; 17: 1110–1113.
170. BOECKXSTAENS GE, ANNESE V, DES VARANNES SB ET AL. Pneumatic dilation versus laparoscopic Heller's myotomy for idiopathic achalasia. *N Engl J Med* 2011; 364: 1807–1816.
171. RAMIREZ FC, DENNERT B, ZIERER ST ET AL. Esophageal self-expandable metallic stents—indications, practice, techniques, and complications: results of a national survey. *Gastrointest Endosc* 1997; 45: 360–364.
172. JOHNSON E, ENDEN T, NORENG HJ ET AL. Survival and complications after insertion of self-expandable metal stents for malignant oesophageal stenosis. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 252–256.
173. WANG MQ, SZE DY, WANG ZP ET AL. Delayed complications after esophageal stent placement for treatment of malignant esophageal obstructions and esophagorespiratory fistulas. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12: 465–474
174. NEALE JC, GOULDEN JW, ALLAN SG ET AL. Esophageal stents in malignant dysphagia: a two-edged sword? *J Palliat Care* 2004; 20: 28–31.
175. CONIO M, REPICI A, BATTAGLIA G ET AL. A randomized prospective comparison of self-expandable plastic stents and partially covered selfexpandable metal stents in the palliation of malignant esophageal dysphagia. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2667–2677.
176. MAY A, HAHN EG, ELL C. Self-expanding metal stents for palliation of malignant obstruction in the upper gastrointestinal tract. Comparative assessment of three stent types implemented in 96 implantations. *J Clin Gastroenterol* 1996; 22: 261–266
177. SABHARWAL T, HAMADY MS, CHUI S ET AL. A randomised prospective comparison of the Flamingo Wallstent and Ultraflex stent for palliation of dysphagia associated with lower third oesophageal carcinoma. *Gut* 2003; 52: 922–926
178. SARANOVIC D, DJURIC-STEFANOVIC A, IVANOVIC A ET AL. Fluoroscopically guided insertion of self-expandable metal esophageal stents for palliative treatment of patients with malignant stenosis of esophagus and cardia: comparison of uncovered and covered stent types. *Dis Esophagus* 2005; 18: 230–238.
179. SIERSEMA PD, HOP WC, VAN BLANKENSTEIN M ET AL. A comparison of 3 types of covered metal stents for the palliation of patients with dysphagia caused by esophagogastric carcinoma: a prospective, randomized study. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 145–153.
180. VAKIL N, MORRIS AI, MARCON N ET AL. A prospective, randomized, controlled trial of covered expandable metal stents in the palliation of malignant esophageal obstruction at the gastroesophageal junction. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1791–1796.
181. DORMANN A, MEISNER S, VERIN N ET AL. Self-expanding metal stents for gastroduodenal malignancies: systematic review of their clinical effectiveness. *Endoscopy* 2004; 36: 543–550.

182. TELFORD JJ, CARR-LOCKE DL, BARON TH ET AL. Palliation of patients with malignant gastric outlet obstruction with the enteral Wallstent: outcomes from a multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 916–920.
183. KHOT UP, LANG AW, MURALI K ET AL. Systematic review of the efficacy and safety of colorectal stents. *Br J Surg* 2002; 89: 1096–1102.
184. DIONIGI G, VILLA F, ROVERA F ET AL. Colonic stenting for malignant disease: review of literature. *Surg Oncol* 2007; 16: S153–S155.
185. SEBASTIAN S, JOHNSTON S, GEOGHEGAN T ET AL. Pooled analysis of the efficacy and safety of self-expanding metal stenting in malignant colorectal obstruction. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2051–2057.
186. ATHREYA S, MOSS J, URQUHART G ET AL. Colorectal stenting for colonic obstruction: the indications, complications, effectiveness and outcome—5 year review. *Eur J Radiol* 2006; 60: 91–94.
187. REPICI A, FREGONESE D, COSTAMAGNA G ET AL. Ultraflex precision colonic stent placement for palliation of malignant colonic obstruction: a prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 920–927.
188. MEISNER S, GONZALEZ-HUIX F, VANDERVOORT JG ET AL. Self-expandable metal stents for relieving malignant colorectal obstruction: short-term safety and efficacy within 30 days of stent procedure in 447 patients. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 876–884.
189. VAN HOOFT JE, BEMELMAN WA, OLDENBURG B ET AL. Colonic stenting versus emergency surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction: a multicentre randomised trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 344–352.
190. LAU G, LAI SH. Fatal retroperitoneal haemorrhage: an unusual complication of percutaneous endoscopic gastrostomy. *Forensic Sci Int* 2001; 116: 69–75.
191. SCHURINK CA, TUYNMAN H, SCHOLTEN P ET AL. Percutaneous endoscopic gastrostomy: complications and suggestions to avoid them. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 819–823.
192. UBOGU EE, ZAIDAT OO. Rectus sheath hematoma complicating percutaneous endoscopic gastrostomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2002; 12: 430–432.
193. RUTHMANN O, SEITZ A, RICHTER S ET AL. [Percutaneous endoscopic gastrostomy. Complications with and without anticoagulation]. *Chirurg* 2010; 81: 247–254.
194. RICHTER JA, PATRIE JT, RICHTER RP ET AL. Bleeding after percutaneous endoscopic gastrostomy is linked to serotonin reuptake inhibitors, not aspirin or clopidogrel. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 22–34e1.
195. GERSON LB, TOKAR J, CHIOREAN M ET AL. Complications associated with double balloon enteroscopy at nine US centers. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1177–1182 e1–e3.
196. BUSCAGLIA JM, DUNBAR KB, OKOLO PI ET AL. The spiral enteroscopy training initiative: results of a prospective study evaluating the Discovery SB overtube device during small bowel enteroscopy (with video). *Endoscopy* 2009; 41: 194–199.
197. MOSCHLER O, MAY A, MULLER MK ET AL. Complications in and performance of double-balloon enteroscopy (DBE): results from a large prospective DBE database in Germany. *Endoscopy* 2011; 43: 484–489.
198. VANBIERVELIET G, GIUDICELLI-BORNARD S, PICHE T ET AL. Predictive factors of bleeding related to post-banding ulcer following endoscopic variceal ligation in cirrhotic patients: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 225–232.
199. AVGERINOS A, ARMONIS A, MANOLAKOPOULOS S ET AL. Endoscopic sclerotherapy versus variceal ligation in the long-term management of patients with cirrhosis after variceal bleeding. A prospective randomized study. *J Hepatol* 1997; 26: 1034–1041.
200. DE LA PENA J, RIVERO M, SANCHEZ E ET AL. Variceal ligation compared with endoscopic sclerotherapy for variceal hemorrhage: prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 417–423.
201. HOU MC, LIN HC, KUO BI ET AL. The rebleeding course and long-term outcome of esophageal variceal hemorrhage after ligation: comparison with sclerotherapy. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 1071–1076.
202. PETRASCH F, GROTHAUS J, MOSSNER J ET AL. Differences in bleeding behavior after endoscopic band ligation: a retrospective analysis. *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 5.
203. BAIGENT C, BLACKWELL L, COLLINS R ET AL. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849–1860.
204. HART RG, PEARCE LA, AGUILAR MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857–867.
205. CANNegiETER SC, ROSENDAAL FR, BRIET E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation* 1994; 89: 635–641.