Screening Ca Colon Pz. in antiaggreganti o anticoagulanti

28 novembre 2016

Considerazioni generali

- Pochi studi randomizzati, controllati.
- Verosimile impiego sempre maggiore TAO e antiaggreganti. Nuovi farmaci per i quali dati ancora insufficienti.
- Screening: soggetti sani, rischio standard Ca colon, limitare rischi, sia di sanguinamento che di eventi vascolari.
- Difficile contattare prescrittore caso per caso: necessita' di decisioni comuni su grandi numeri.

Linee guida europee screening Ca colon

In due passaggi relativi alle procedure peri-colonscopia viene ricordato che "bisogna registrare i farmaci impiegati dal pz. facendo particolare attenzione a TAO e antiaggregazione"…….

Suggeriscono di rifarsi a linee guida locali.

FS vs. Colonscopia

- Due situazioni diverse:
- FS: rischio polipi standard.
- Colonscopia indotta da FOBT: rischio polipi alto, con necessita' di asportazione endoscopica nella stessa seduta al fine di ridurre disagi per il pz., tempi e costi, ma nello stesso tempo attenzione al rischio di eventi vascolari alla sospensione dei farmaci.

Linee Guida Internazionali

-Veitch AM et al. Guidelines for the management of anticoagulant and antiplatelet therapy in patients undergoing endoscopic procedures. GUT 2008;57:1322-29

-ASGE. Management of antithrombotic agents for endoscopic procedures. Gastrointest Endosc 2009;70:1060-70

- Fujimoto K et al. Guidelines for gastroenterological endoscopy in patients udergoing antithrombotic treatment. Dig Endosc 2014;26:1-14.

N.B.: Linee guida su endoscopia di routine, no screening.

Linee Guida Giapponesi 2014

"It is important to develop a management plan optimized for the individual patient, based on consultation between endoscopist and the physician prescribing the antithrombotics.

The decision to withdraw antithrombotic therapy should not be made by the endoscopist alone"

Stratificazione dei rischi

- 1) rischio emorragico in relazione alle procedure endoscopiche
- 2) rischio eventi tromboembolici alla sospensione della terapia antiaggregante/anticoagulante
- 3) rischio emorragico in relazione ai farmaci.

Rischio emorragico in endoscopia

- Basso rischio: colonscopia diagnostica biopsie comprese.
- Alto rischio:
  polipectomie endoscopiche.
- N.B.: tutte le linee guida forniscono raccomandazioni diverse per colonscopia e per polipectomia in quanto a rischio diverso, ma non considerano che in corso di colonscopia, se si trova un polipo, si passa da rischio basso a rischio alto.

Rischio evento trombotico sospensione Clopidogrel

- Alto rischio:

  stents medicati entro 12 mesi

  stents metallici entro 1 mese

- Basso rischio:

  CAD senza stents

  patologie cerebrovascolari

  vasculopatie periferiche

N.B.: nella routine non sempre situazioni cosi' nette.

Rischio evento trombotico sospensione Warfarin

- Alto rischio: valvola metallica mitralica, F.A. associata a protesi valvolare, F.A. e stenosi mitralica, < 3 mesi da TVP o TEP.
- Basso rischio: valvola metallica aortica, F.A. senza difetto valvolare, > 3 mesi da TVP o TEP, stati trombofilici.

N.B.: nella clinica non sempre situazioni cosi' nette.

Rischio emorragico relativo ai farmaci

- ASA: non aumenta il rischio emorragico ne' per biopsie, ne' per polipectomie. Possibile influenza su mucosectomie > 2cm., dissezione sottomucosa.

- Warfarin: non aumenta rischio emorragico per biopsie.

  Rischio aumentato per polipectomia.

Rischio emorragico relativo ai farmaci

- Clopidogrel

-rischio non aumentato per le biopsie, -aumentato per le polipectomie.

Feagins LA et al.
Clin Gastroentrol Hepatol 2013
studio prospettico

	Clop.	No Clop.	
Pz.	219	297	
ASA	87%	40%	p<.0001
N. Polipi/pz.	3.9	2.9	p<.001
Polipi > 10 mm.	15.5%	20.9%	n.s.
Clips	19.2%	5.7%	p<.0001
Em. imm.	7.3%	4.7%	n.s.
Em. tard.	11%	5.9%	p<.047
Em. tard. sev.	2.4%	0	p<.013

Emorragia in Clop: polipi < 10 mm. 0.2 %, > 10 mm. 11.8%

Tutte le emorragie tardive severe trattate senza chirurgia conservativamente

Clopidogrel

Feagins LA et al.
Clin Gastroenterol Hepatol 2013

Non possibile multivariata perche' basso numero sanguinamenti.

Univariata: sanguinamento severo associato a : CAD, diabete, IRC, polipectomia a caldo, impiego di clips profilattiche.

Conclusioni degli autori:

aumentato rischio di sanguinamento severo per polipectomie in corso di Clopidogrel, ma percentuale bassa (2.4%) e senza gravi sequele.

Clopidogrel

Gandhi S et al.

Aliment Pharmacol Ther 2013

- Metaanalisi su 5 studi osservazionali

Polipectomie: 574 pz. in clopidogrel, 6.169 controlli.

RR emorragia globale:	2.54	(C.I. 1.68-3.84)
RR emorragia immediata:	1.76	(C.I. 0.90-3.46)
RR emorragia tardiva:	4.66	(C.I: 2.37-9.17)

Conclusioni: rischio di sanguinamento alto, valutare possibilita' di posporre la polipectomia alla sospensione del clopidogrel.

Douketis et al. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2015;373:823-33

Studio randomizzato controllato doppio cieco bridging vs. no bridging

1884 pz. FA in TAO sottoposti a manovre invasive, endoscopiche o chirurgiche, in diversi ambiti specialistici.

TAO sospesa 5 giorni prima, poi randomizzati a ricevere 3 giorni prima procedura : 934 EBPM 950 placebo

EBPM o placebo sospesi 24 ore prima procedura, ripresa TAO giorno dopo, EBPM o placebo ripresi 12-24 ore dopo a seconda procedura.

Eventi tromboembolici: 0.4% placebo, 0.3% EBPM.

Emorragie: 1.3% placebo, 3.2% EBPM, p 0.005.

Nuove linee guida 2016

ASGE:

- Acosta RD et al. Gastrointest Endosc 2016;83:3-16

BSG + ESGE:

- Veith AM et al. Endoscopy 2016;48:385-402

Pubblicate in contemporanea su GUT

ESGE 2016

When discontinuing antithrombotic therapy, patient preference should be considered as well as clinical opinion: the risk of a potentially catastrophic thrombotic event such a stroke may not be acceptable to a patient even if that risk is very low.

Raccomandazioni ESGE Aspirina

Si raccomanda di continuare ASA per tutte le procedure (moderate evidence, strong reccomendation) tranne nelle ESD e EMR > 2 cm. In tali casi valutare il rapporto rischio/beneficio della sospensione.

Raccomandazioni ESGE procedure basso rischio

Semplice diagnostica, biopsie comprese.

-Continuare clopidogrel sia da solo sia in associazione con ASA (low quality evidence, strong recommendation)

-Continuare TAO (low quality evidence, weak reccomendation) assicurandosi che INR non ecceda il range terapeutico (low quality evidence, strong reccomendation).

-Sospendere DOAC solo il giorno della procedura (very low quality evidence, weak reccomendation)

Raccomandazioni ESGE

Procedure alto rischio di sanguinamento.

Per es. polipectomie colon retto.

Consideremo sostanzialmente queste visto che buona parte delle colonscopie di screening prevedono polipectomia nella stessa seduta.

Raccomandazioni ESGE

Procedure alto rischio di sanguinamento.

Per es. polipectomie colon retto.

Consideremo sostanzialmente queste visto che buona parte delle colonscopie di screening prevedono polipectomia nella stessa seduta.

ESGE Polipectomia

Pz. in Clopidogrel a basso rischio trombotico:

-sospensione 5 giorni prima; se Clopidogrel + ASA lasciare ASA (moderate quality evidence, strong recommendation).

Pz. in Clopidogrel + ASA ad alto rischio trombotico:

-valutazione cardiologica per decidere su rischio sospensione (high quality evidence, strong recommendation)

ESGE Polipectomia

Pz. in TAO a basso rischio trombotico:

-sospendere TAO 5 giorni prima senza necessita' di embricare EBPM, controllare INR giorno prima della procedura (high quality evidence, strong recommendation).

Pz. in TAO ad alto rischio trombotico:

-sospendere TAO 5 giorni prima embricando EBPM (low quality evidence, strong recommendation)

ESGE Polipectomia

Pz. in DOAC:

-ultima somministrazione 48 ore prima della procedura (very low quality evidence, strong recommendation)

-Pz. in Dabigatran con eGFR 30-50 mL/min:

-ultima dose 72 ore prima (very low quality evidence, strong recommendation)

ESGE Polipectomia

Dopo la sospensione i farmaci devono essere ripresi entro 48 dopo la procedura, anche in base al rischio emorragico percepito dall'endoscopista, (dimensioni e sede del polipo, escara residua...).

(moderate quality evidence, strong recommendation)

ESGE Polipectomia

Nessuna raccomandazione sull'impiego di clip metalliche per la profilassi dell'emorragia

Linee guida Piemonte

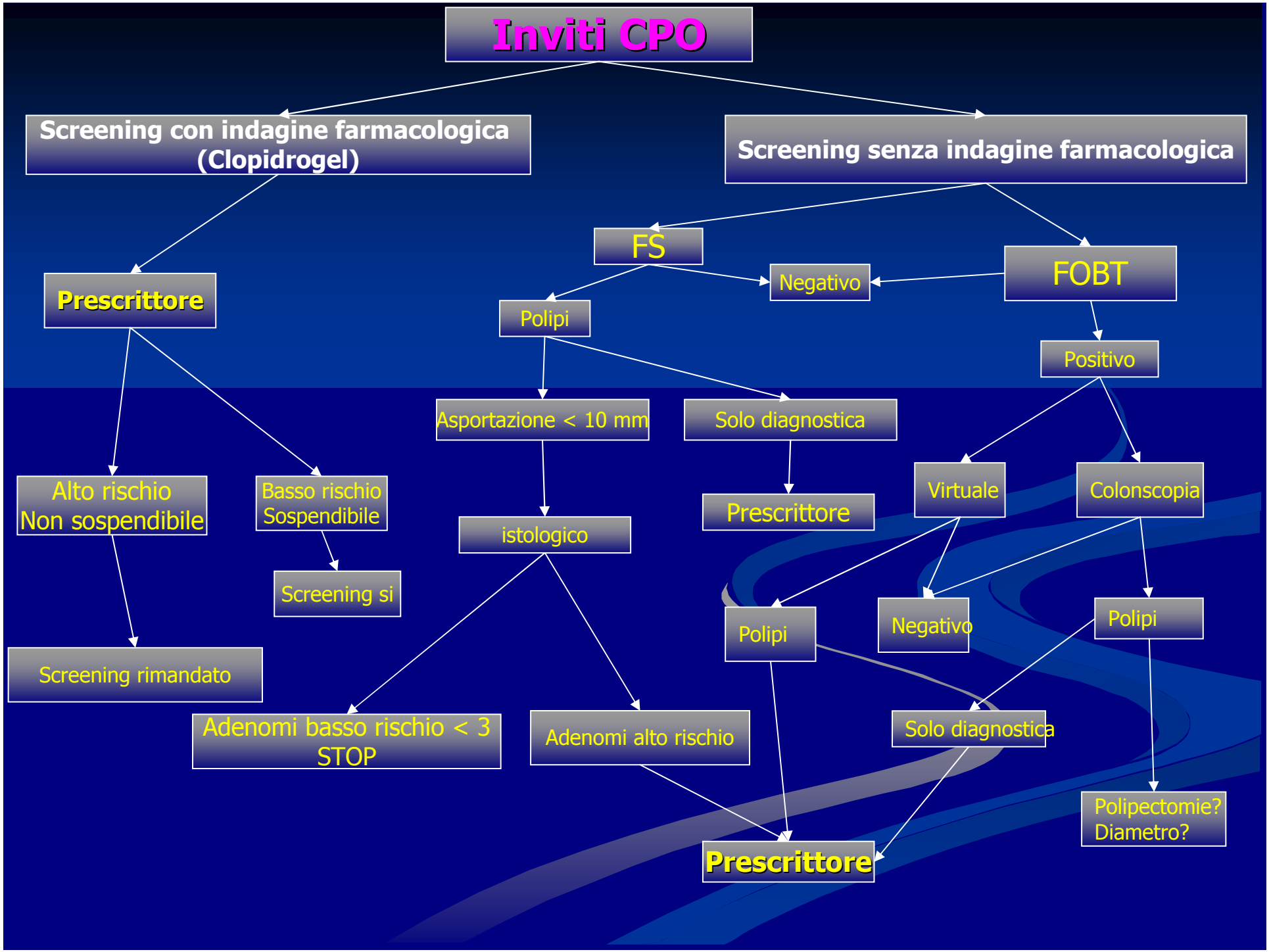
Difficile adattare linee guida ad una situazione come lo screening:

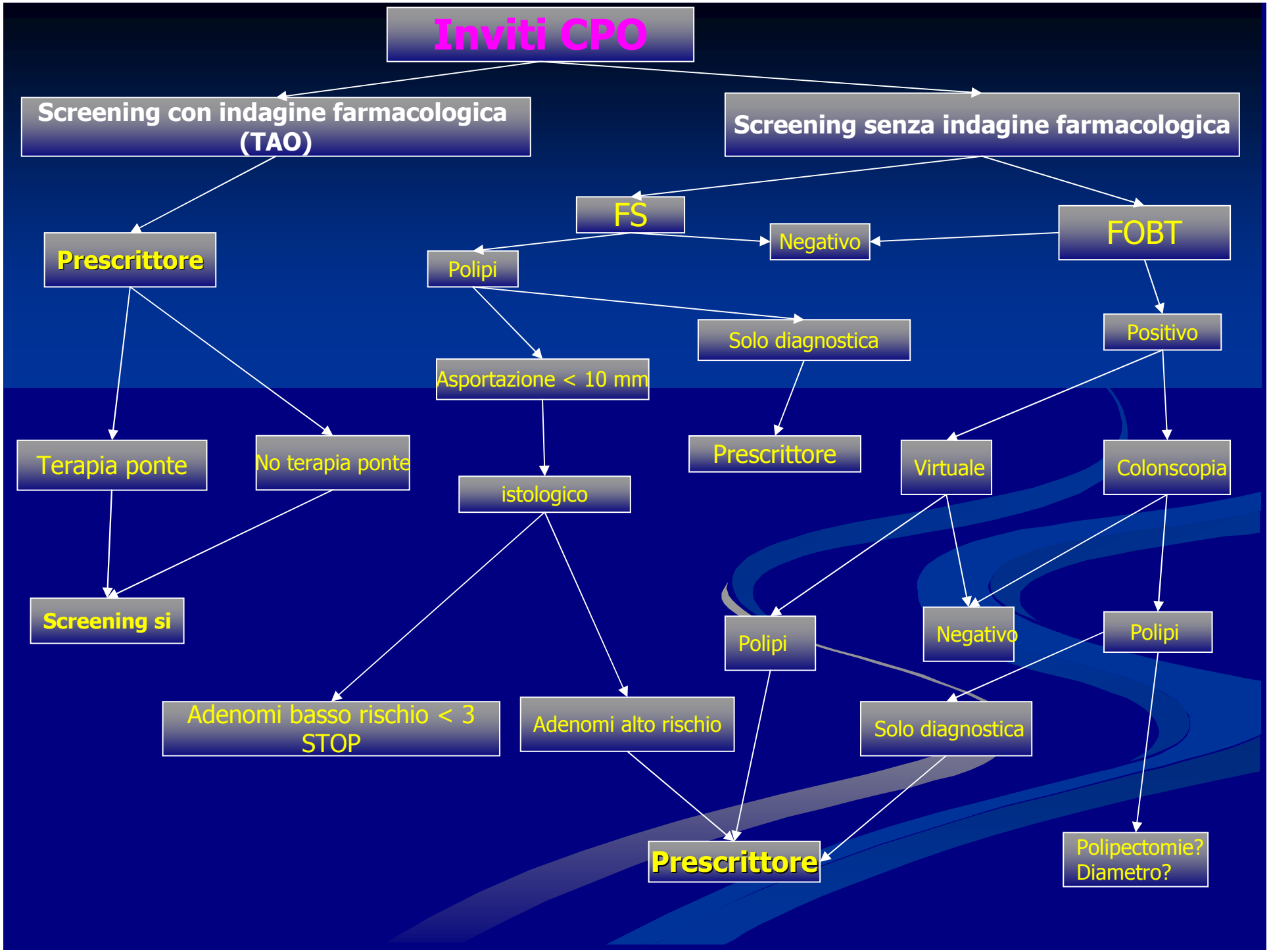
-soggetto sano dal punto di vista colon, con associata patologia vascolare importante.

-giunge alla nostra osservazione il giorno della procedura senza una precedente valutazione medica (a parte eventuale controllo del curante).

-molto difficile per questi soggetti avere un parere del prescrittore.

Iter invito-procedura: quale momento per decidere su eventuale sospensione farmaci ?


Inviti CPO
Screening con indagine farmacologica (Clopidrogel)
Screening senza indagine farmacologica
Prescrittore
FS
Negativo
FOBT
Polipi
Positivo
Asportazione < 10 mm
Solo diagnostica
Alto rischio Non sospendibile
Basso rischio Sospendibile
istologico
Prescrittore
Virtuale
Colonscopia
Screening si
Polipi
Negativo
Polipi
Screening rimandato
Adenomi basso rischio < 3 STOP
Adenomi alto rischio
Solo diagnostica
Polipectomie? Diametro?
Prescrittore


Inviti CPO
Screening con indagine farmacologica (TAO)
Screening senza indagine farmacologica
Prescrittore
FS
Negativo
FOBT
Polipi
Solo diagnostica
Positivo
Asportazione < 10 mm
Terapia ponte
No terapia ponte
Prescrittore
Virtuale
Colonscopia
istologico
Screening si
Polipi
Negativo
Polipi
Adenomi basso rischio < 3 STOP
Adenomi alto rischio
Solo diagnostica
Prescrittore
Polipectomie? Diametro?

Proposte FISMAD Piemonte

Discussione con direttivo piemontese FISMAD (SIGE, AIGO, SIED)

Pz. in Clopidogrel + ASA ad alto rischio trombotico (per es. stents coronarici): rinvio dello screening, sia FS, sia FIT, a quando il pz. e' fuori dal rischio piu' alto.

Proposte FISMAD Piemonte

Pz. in TAO o DOAC:

-sigmoidoscopia senza sospensione: decisione sul momento da parte dell'endoscopista, eventuale procedura solo diagnostica e invio a colonscopia totale con polipectomie se indicazione. In tale caso si programmera' la sospensione e l'eventuale terapia ponte.

-FOBT+: invio in colonscopia virtuale; se polipi si programmera' colonscopia con sospensione ed eventuale terapia ponte.

Proposte FISMAD Piemonte

Obiettivo delle proposte: minimizzare il rischio di evento tromboembolico da sospensione terapia in soggetto che non conosciamo.

Ricadute: aumento del lavoro organizzativo sia per CPO sia per endoscopisti.

Considerazioni su linee guida screening Piemonte Clopidorel

Altra possibilita' se si decide per screening in pz alto rischio trombotico senza voler togliere polipi in corso Clopidogrel:

- FOBT +: TC Colonscopia virtuale ?
  - -negativa: stop.
  - -polipi: successiva decisione su polipectomia dopo valutazione con prescrittore ?
- FS:

  -negativa: stop

  - -polipi: Tc colonscopia virtuale ?, colonscopia senza polipectomia ?

Linee guida TAO

- Linee guida internazionali

Procedure a basso rischio tromboembolico (colonscopia): continuare TAO

Procedure ad alto rischio (polipectomia):

- Pz. a basso rischio tromboembolico: sospensione TAO 5 giorni prima senza embricare EBPM, controllo INR giorno prima procedura.
- Pz. ad alto rischio tromboembolico: sospensione TAO 5 giorni prima, embricare EBPM.

Linee guida considerano sempre separatamente colonscopia (basso rischio) e polipectomia (alto rischio) e non considerano lo screening.

Considerazioni su linee guida screening Piemonte: TAO

- Basso rischio tromboembolico: possiamo decidere noi sospensione TAO senza embricare EBPM o dobbiamo sentire il prescrittore anche se rischio basso ?

  -stop TAO 5 giorni prima procedura

  -controllo INR: giorno prima della procedura (dovrebbe essere < 1.5).

  -ripresa TAO la sera stessa della procedura (24 ore dopo ?)

  (eventuali variazioni possono essere decise dallo stesso endoscopista sulla base di condizioni particolari: dimensioni e sede del polipo, escara residua…)

Considerazioni su linee guida screening Piemonte: TAO

- Alto rischio tromboembolico: pochi i casi in cui TAO a medio-breve termine e quindi screening rimandabile.
- Sospendere TAO ed embricare EBPM: decisione nostra o dobbiamo comunque sentire il prescrittore ?
- Mantenere TAO sia per FS sia per colon ?
  - -se negative: stop
  - -se polipi:
    - -solo diagnostica e decisione successiva in accordo con il prescrittore ?
    - -polipectomia polipi < 1 cm. ?, a freddo ?

    Possibile soluzione per FS per non porre il pz a rischio sospensione farmaci in due occasioni diverse.

Linee guida DOAC

- Linee guida giapponesi 2014:

basso rischio (colonscopia): nessuna sospensione

alto rischio (polipectomia): sospensione 24-48 ore prima, embricare EBPM (?)

- Anticipazioni nuove linee guida inglesi:

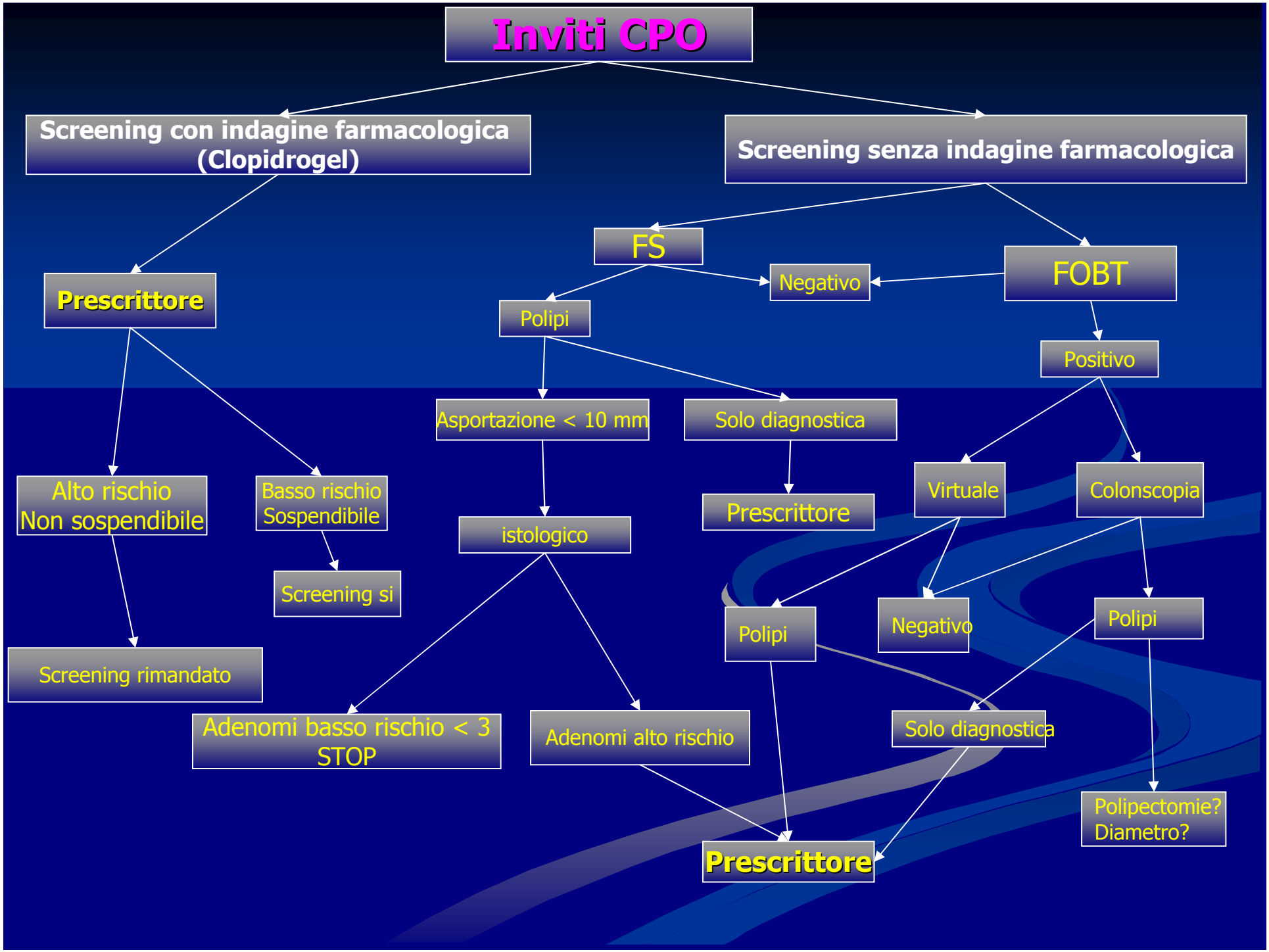
basso rischio (colonscopia): sospensione 24 ore prima.

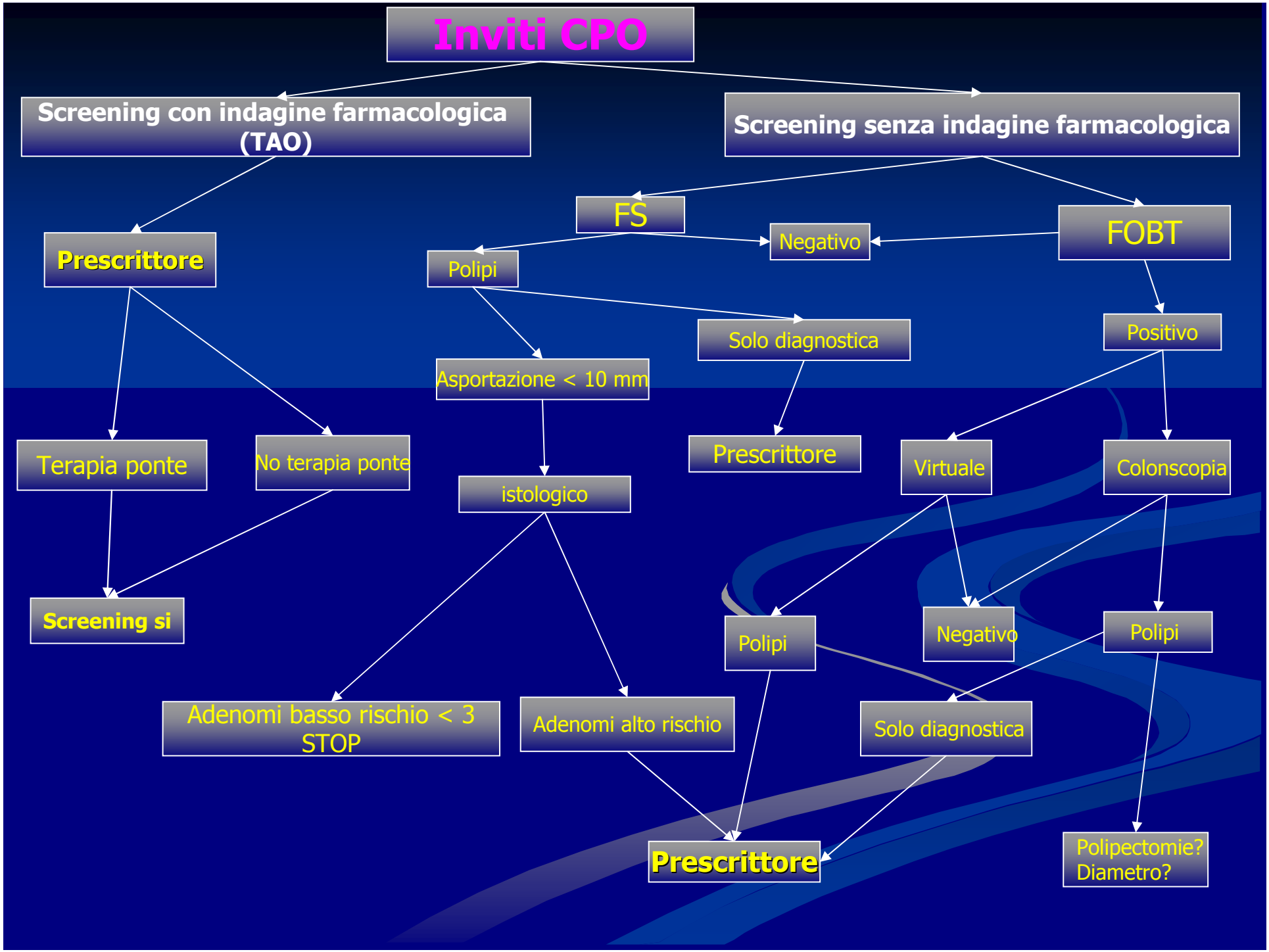
alto rischio (polipectomia): sospensione almeno 48 ore prima (attenzione a eGFR).

Considerazioni su linee guida screening Piemonte
DOAC

- Sospensione 24 (48 ?) ore prima se eGFR nella norma: possiamo decidere noi ? Accordi con il prescrittore ?

- Se alterazione eGFR meglio sentire comunque il prescrittore.


Inviti CPO
Screening con indagine farmacologica (Clopidrogel)
Screening senza indagine farmacologica
Prescrittore
FS
Negativo
FOBT
Polipi
Positivo
Asportazione < 10 mm
Solo diagnostica
Alto rischio Non sospendibile
Basso rischio Sospendibile
istologico
Prescrittore
Virtuale
Colonscopia
Screening si
Polipi
Negativo
Polipi
Screening rimandato
Adenomi basso rischio < 3 STOP
Adenomi alto rischio
Solo diagnostica
Polipectomie? Diametro?
Prescrittore


Inviti CPO
Screening con indagine farmacologica (TAO)
Screening senza indagine farmacologica
Prescrittore
FS
Negativo
FOBT
Polipi
Solo diagnostica
Positivo
Asportazione < 10 mm
Terapia ponte
No terapia ponte
Prescrittore
Virtuale
Colonscopia
istologico
Screening si
Polipi
Negativo
Polipi
Adenomi basso rischio < 3 STOP
Adenomi alto rischio
Solo diagnostica
Prescrittore
Polipectomie? Diametro?

Douketis et al. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2015;373:823-33

Studio randomizzato controllato doppio cieco bridging vs. no bridging

1884 pz. FA in TAO sottoposti a manovre invasive, endoscopiche o chirurgiche, in diversi ambiti specialistici.

TAO sospesa 5 giorni prima, poi randomizzati a ricevere 3 giorni prima procedura : 934 EBPM 950 placebo

EBPM o placebo sospesi 24 ore prima procedura, ripresa TAO giorno dopo, EBP 12-24 dopo a seconda procedura.

Eventi tromboembolici: 0.4% placebo, 0.3% EBPM.

Emorragie: 1.3% placebo, 3.2% EBPM, p 0.005.

Considerazioni su linee guida screening Piemonte: Aspirina

- Nessuna sospensione ne' per colon indotte da FOBT, ne' per FS.
- Dosaggio Aspirina non influenza la decisione.
- Polipectomia senza sospensione ASA, tranne EMR polipi > 2 cm ed ESD. Eventuali eccezioni decise dall'endoscopista al momento o dopo la procedura.

Linee guida: Clopidogrel

Linee guida internazionali

Procedure a basso rischio (colonscopia): continuare Clopidogrel, anche se associato ad ASA.

Procedure ad alto rischio (polipectomia)

- Pz. a basso rischio trombotico: sospensione 5-7 giorni prima dell'esame. Pz in doppia antiaggregazione, sospendere Clopidogrel, continare ASA.

  Pz. ad alto rischio trombotico: solo dopo aver consultato il prescrittore, sospendere Clopidogrel 5-7 giorni prima, lasciando o aggiungendo ASA.

N.B.: linee guida danno raccomandazioni diverse per colonscopia e per polipectomia e non considerano lo screening.

Considerazioni su linee guida screening Piemonte Clopidogrel

Basso rischio trombotico: sospendere Clopidogrel 5-7 giorni prima lasciando o associando ASA:

possiamo deciderlo noi o dobbiamo sentire il prescrittore anche se rischio basso ?

- Alto rischio trombotico:

-rimandare lo screening (sia FS sia colon) nei pz in Clopidogrel ad alto rischio trombotico sino alla sospensione del farmaco o comunque sino a quando il rischio di sospensione e' alto.

-fare comunque screening lasciando in terapia i farmaci, sia F.S. sia colon da FOBT:

- esame negativo nessun problema.
- se polipi ?