

Forebyggelse af postpolypektomiblødning i colon og rectum

Lasse Bjerg¹ & Thomas Møller Jensen²

STATUSARTIKEL

1) Medicinsk Afdeling, Hospitalsenheden Horsens

2) Medicinsk Afdeling og Endoskopiafsnittet, Dagkirurgisk Center, Hospitalsenheden Horsens

Ugeskr Læger
2014;176:V01140048

Den hyppigste komplikation i forbindelse med endoskopisk polypektomi er blødning. Blødning efter polypektomi opdeles i tidlig blødning, der er opstået under proceduren eller inden for 24 timer efter proceduren, og sen blødning, der er opstået mellem 24 timer og 30 dage efter proceduren [1]. Incidensen af postpolypektomiblødning angives at være 0,3-6,1% [2]. I undersøgelser angives det, at blødningsrisikoen øges med 9-13%, for hver millimeter polypdiametere øges [3, 4]. I et andet studie har man påvist en blødningsrisiko på ca. 0,5% ved fjernelse af polypper på < 1 cm, 1,6% ved 1-1,9 cm, 3,8% ved 2-2,9 cm og 5,3% ved polypper > 3 cm [5]. Andre faktorer som alder, komorbiditet og brug af blodfortyndende medicin har også betydning [6, 7].

I 2014 indledes screeningsprogrammet for tarmkræft i Danmark. Intentionen bag screeningsprogrammet er at nedsætte dødeligheden af og forhåbentlig incidensen af kræft i tyk- og endetarm. Sidstnævnte ved at fjerne kræftforstadier i form af polypper. Målgruppen er borgere i aldersgruppen 50-74 år. I 40-66% af screeningskoloskopierne forventer man at finde polypper [8, 9], og resultater fra gennemførlighedsundersøgelser viser, at to tredjedele af disse polypper vil være > 1 cm og dermed tilhøre

gruppen af polypper, hvor risikoen for postpolypektomiblødning er størst [8]. Det forventes, at det fuldt udrullede screeningsprogram i 2018 vil generere ca. 20.000 screeningsafledte koloskopier og ca. 20.000 kontrolkoloskopier efter polypektomi [9], hvilket svarer til en øgning på ca. 50%, da der i øjeblikket udføres ca. 80.000 koloskopier pr. år i Danmark.

Mhp. at reducere risikoen for postpolypektomiblødning findes der forskellige tiltag [10]. Det drejer sig om injektionsmetoder (adrenalinsaltvand), mekaniske metoder (endoclips, endoloop) og elektrokirurgiske metoder som f.eks. argon plasma-koagulation. På grund af den massive øgning i koloskopiaktiviteten fra 2014 finder vi det vigtigt med en litteraturgennemgang af emnet for at vurdere evidensgrundlaget for ovennævnte forebyggende tiltag og give relevante anbefalinger. Vi har lagt vægt på ti randomiserede undersøgelser og en metaanalyse, men har også vurderet øvrig litteratur.

ADRENALINSALTVAND

Adrenalinsaltvand (1:10.000) er en hyppigt anvendt metode til forebyggelse af blødning efter polypektomi. I to studier [11, 12] fandt man en signifikant nedsat tidlig blødningsrisiko hos patienter, der fik en injektion af adrenalinsaltvand under polypen, sammenlignet med kontrolgruppen, som ikke fik injektion. Der var ingen forskel i antallet af sene blødninger. Den tidlige blødningsrisiko var 7/76 i kontrolgruppen mod 1/75 i behandlingsgruppen i [11] og 8/50 i kontrolgruppen mod 1/50 i behandlingsgruppen i [12]. Der var i begge studier tale om både sessile og stilkede polypper af varierende størrelse. Materialerne var små, og det bemærkes, at en enkelt blødning i [11] flyttede resultatet fra nonsignifikant til signifikant. To mere omfattende studier [13, 14] skal nævnes. *Di Giorgio et al* undersøgte injektion af adrenalinsaltvand versus ingen injektion ved stilkede polypper > 1 cm og fandt kun signifikant risikoreduktion i blødning ved polypper > 2 cm [13]. *Suck Ho Lee et al* sammenlignede injektion af adrenalinsaltvand med injektion af isotont saltvand ved polypper (både sessile og stilkede) > 1 cm og fandt ingen signifikant reduktion af blødningsrisikoen i adrenalgruppen sammenlignet med saltvandsgruppen [14]. En tendens til risikore-



FAKTABOKS

Incidensen af postpolypektomiblødning angives til at være 0,3-6,1%.

Ved fuldt udrullet screeningsprogram forventes antallet af koloskopier i Danmark at være øget med 50%.

Der er ikke evidens for, at sen postpolypektomiblødning kan forebygges.

Risikoen for tidlig postpolypektomiblødning kan reduceres signifikant ved injektion af adrenalinsaltvand under flade polypper > 1 cm og stilkede polypper > 2 cm.

Påsætning af endoloop på stilkede polypper > 2 cm reducerer risikoen for postpolypektomiblødning.

Kombinationsbehandling med adrenalinsaltvand + endoloop eller endoloop + efterfølgende endoclips synes at være mere effektiv end monoterapi ved stilkede polypper > 2 cm.

Der er ikke tilstrækkelig evidens for, at påsætning af endoclips på stilkede polypper før polypektomi er en sikker procedure.

duktion af tidlig blødningsrisiko ved brug af adrenalinsaltvand blev fundet i begge studier. *Di Georgio* fandt en ikkesignifikant reduktion i tidlig blødning fra 6,1% til 1,8% [13]. Hos *Suck Ho Lee* reduceredes den tidlige blødningsrisiko fra 8,7% til 4,5% [14]. Der blev heller ikke fundet nogen effekt af adrenalinsaltvand på sen blødningsrisiko. Volumen af adrenalinsaltvand var i [13] 2 ml og i [14] 2-25 ml og blev givet enten som »saltvandsløft« eller basalt i stilken. I en meta-analyse [2] med i alt otte randomiserede studier af profylaktiske tiltag mod postpolypektomiblødning fandt man en signifikant lavere tidlig blødningsrisiko hos patienter, der blev behandlet med adrenalinsaltvand, end hos en kontrolgruppe, mens der ikke var effekt på sen blødningsrisiko. Der rapporteredes ikke om nogen nekroser eller kardiovaskulære bivirkninger i undersøgelseerne.

ENDOLOOP

En endoloop er en nylonslinge, som før polypektomi via koloskopet anlægges omkring polypstilkens og efterfølgende strammes til for at komprimere blodkar og dermed forhindre blødning.

Forebyggende anvendelse af endoloop på stilkede polypper er ligeledes undersøgt i fire randomiserede studier. I to studier [13, 15] fandt man signifikant effekt på blødningsrisikoen, uafhængig af tidlig eller sen blødning, ved brug af endoloop. I [13] dog kun signifikant ved stilkede polypper > 2 cm i forhold til ingen tiltag og ikkesignifikant bedre end adrenalinsaltvand. Der var diskrepans mellem studierne ved tidlig og sen blødning. Således fandt man i [13] en tendens til størst gavn af endoloopbehandling ved tidlig blødning, hvor blødningsincidensen faldt fra 6,1% i kontrolgruppen til 1,2% i interventionsgruppen, mens incidensen af sen blødning blev reduceret fra 1,8% til 0,6% i de to grupper. Hos *Iishi et al* [15] fandt man, at 0/47 blødte i endoloopgruppen mod 5/42 i kontrolgruppen – men heraf var der fire sene blødninger og kun en tidlig blødning. I to andre studier [16, 17] undersøgte endoloop i kombination med anden terapi på store stilkede polypper > 2 cm. *Paspatis et al* [16] fandt, at endoloop + adrenalinsaltvand var signifikant bedre end adrenalinsaltvand alene ved tidlig blødning, hvor blødningsincidensen blev sænket fra 7/75 til 1/84, mens der ikke blev fundet forskel i incidensen ved sene blødninger. I *Kouklakis et al's* studie [17] undersøgte man endoloop før polypektomi + endoclips på reststilkens over for adrenalinsaltvand alene. De fandt signifikant færre blødninger, både tidlige og sene. I kombinationsgruppen blødte 1/32 versus 4/32 i kontrolgruppen, men som det ses, er der tale om et lille materiale. I metaanalysen af otte randomiserede studier [2]

fandt man effekt af endoloopbehandling ved tidlig, men ikke sen blødning. Kombinationsterapi var signifikant mere effektivt end monoterapi. Fælles for endoloopstudierne er, at der var tale om relativt store, stilkede polypper. Effekten af endoloop er givetvis størst her, da afsnøring af stilken kan udføres med mindst risiko for accidental overskæring af stilken.

ENDOCLIPS

Effekten af profylaktisk behandling med endoclips før polypektomi er sparsomt undersøgt.

I to undersøgelser har man vurderet hyppigheden af sen postpolypektomiblødning efter anvendelse af endoclips på mucosadefekten efter polypektomi af flade polypper. Dels en randomiseret undersøgelse [18] og dels en retrospektiv undersøgelse [19]. I [18] fandt man ingen forskel i antal sene blødninger: 2/205 versus 2/208. I [19] fandt man i clipsgruppen ved polypper > 2 cm en signifikant nedsat blødningsrisiko på 9,8% versus 1,8%.

I tre undersøgelser har man vurderet, om påsætning af endoclips på stilkede polypper før polypektomi var sikkert og blødningsforebyggende. *Boo et al* [20] fandt metoden sikker. *Luigiano et al* [21] fandt metoden sikker og ligeværdig med endoloop, mens *Quintanilla et al* [22] fandt øget risiko for perforation uden effekt på blødningsrisikoen, hvorfor studiet blev afbrudt. Som tidligere nævnt fandt *Kouklakis et al* [17] signifikant effekt af kombination af endoloop og efterfølgende endoclips på stilkstumpen sammenlignet med adrenalinsaltvand.

Endoclips bruges med god effekt til hæmostase under en koloskopi, hvis der opstår peroperativ blødning [10], hvor den kan placeres på blødningskilden.

ARGONPLASMAKOAGULATION

Der foreligger et randomiseret studie [23], hvor man har undersøgt effekten af argonplasmakoagulation (APC) på mucosadefekten som supplement til injektion af adrenalinsaltvand mhp. at reducere risikoen for sen postpolypektomiblødning. Der blev ikke fundet effekt af supplerende APC-behandling på antallet af sene blødninger sammenlignet med kontrolgruppen, som kun var behandlet med adrenalinsaltvand. I APC-gruppen blødte 6/240 mod 10/235 i kontrolgruppen.

DISKUSSION

Postpolypektomiblødning er en relativt sjælden, men potentielt alvorlig tilstand. Det er derfor vigtigt at kunne identificere de situationer, hvor profylaktiske tiltag kan overvejes. Blødningsrisikoen øges med tiltagende polypstørrelse, og ganske særligt hvis polyppen er > 1 cm og stilket [5, 6]. Blødningsrisikoen

FIGUR 1

A. Polyp colon ascendens. B. Polyppen eleveret med adrenalinsaltvand. C. Polyppen fjernet med slynge, og defekten lukket med endoclips.



øges, hvis patienten har høj alder og komorbiditet i form af hjerte-, lunge- og nyresygdom [6]. I et helt nypubliceret studie fra det engelske screeningsprogram med et meget stort antal polypektomier fandt man en blødningsincidens på 0,65%, og ved mere end 30.000 enkeltpolypektomier fandt man, at blødningsrisikoen var klart korreleret til lokalisation i caecum og til polypstørrelse, uanset form [24]. Ikke-pauseret trombocyt hæmmende behandling i form af clopidogrel viste i flere studier inkl. en metaanalyse øget forekomst af sen postpolypektomiblødning [7, 25, 26], ligesom et studie viste, at selv ved overholdelse af rekommanderet pause med antikoagulationsbehandling øgedes risikoen for postpolypektomiblødning ved genoptagelse af behandlingen. Studiet omhandlede patienter med behov for heparinbriding [27]. Behandling med nonsteroid antiinflammatoriske stoffer og acetylsalicylsyre syntes ikke at øge risikoen for blødning i forbindelse med polypektomi [28, 29]. Det er interessant, at et enkelt studie viste, at små polypper – op til 1 cm – kunne fjernes uden øget risiko for postpolypektomiblødning hos patienter i ikke-pauseret antikoagulationsbehandling, hvis der straks efter polypektomien blev appliceret endoclips til lukning af defekten [30].

Til forebyggelse af postpolypektomiblødning findes der, forfatterne bekendt, ikke internationalt anerkendte etablerede retningslinjer. Evidensgrundlaget fra større velgennemførte randomiserede undersøgelser er sparsomt, bl.a. fordi resultaterne af studierne ofte er baseret på det totale antal blødninger og ikke på klinisk relevante postpolypektomiblødninger, hvilket gør overførelse af resultaterne til daglig klinisk praksis vanskelig. På baggrund af ovenstående og en metaanalyse af de bedste randomiserede studier er det imidlertid rimeligt at konkludere, at: 1) Der er ikke evidens for at kendte profylaktiske tiltag kan reducere risikoen for sen postpolypektomiblødning signifikant. 2) Submukøs injektion af adrenalinsaltvand under flade polypper eller basalt i stilken på større stilkede polypper reducerer risikoen for tidlig post-

polypektomiblødning signifikant. 3) Anvendelse af endoloop ved store stilkede polypper reducerer risikoen for tidlig postpolypektomiblødning signifikant. 4) Kombinationsbehandling med adrenalinsaltvand og endoloop eller endoloop med efterfølgende placering af endoclips på stilkresten er formentlig mere effektivt end monoterapi ved store stilkede polypper. 5) Der er ikke tilstrækkelig evidens for, at placering af endoclips på stilken af store stilkede polypper før polypektomi er en effektiv og sikker procedure.

ANBEFALINGER

Vores anbefalinger ved polypektomi er følgende:

1) Ved sessile/flade polypper > 1 cm anvendes adrenalinsaltvand til sufficient løft af polyppen. 2) Stilkede polypper på 1-2 cm kan fjernes uden blødningsprofylaktiske tiltag. Ved lokalisation i caecum bør adrenalinsaltvand eller endoloop overvejes. 3) Ved stilkede polypper > 2 cm benyttes adrenalinsaltvand eller endoloop. 4) Kombinationsbehandling kan overvejes, hvis blødningsrisikoen skønnes at være stor – f.eks. hos patienter, der efter polypektomien skal genoptage antikoagulationsbehandling/antitrombotisk behandling. I en sådan situation anbefaler vi også, at man overvejer at lukke defekten med endoclips efter fjernelse af ikke-stilkede polypper (Figur 1).

SUMMARY

Lasse Bjerg & Thomas Møller Jensen:

Reducing postpolypectomy bleeding in colon and rectum by prophylaxis

Ugeskr Læger 2014;176:V01140048

Postpolypectomy bleeding is the most common complication of colonoscopic polypectomy. When the Danish colorectal cancer screening programme is fully implemented it will generate approximately 40,000 colonoscopies and thousands of polypectomies, all with a bleeding risk. In that context we find it important to give evidence-based recommendations regarding techniques used to prevent postpolypectomy bleeding. A literature search was conducted for studies that investigate the various techniques used and recommendations are given.

KORRESPONDANCE: Thomas Møller Jensen, Emiliedalsvej 145, 8270 Højbjerg. E-mail: thojes@rm.dk

ANTAGET: 1. april 2014

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 21. juli 2014

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Lee SH, Lee KS, Park YS et al. Submucosal saline-epinephrine injection in colon polypectomy: appropriate indication. *Hepatogastroenterology* 2008;55:1589-93.
- 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;26:709-19.
- Sawhney MS, Salfiti N, Nelson DB et al. Risk factors for severe delayed post-polypectomy bleeding. *Endoscopy* 2008;40:115-9.
- Buddingh KT, Herengreen T, Haringsma J et al. Location in the right hemi-colon is an independent risk factor for delayed post-polypectomy hemorrhage: a

- multi-center case-control study. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1119-24.
5. Watabe H, Yamaji Y, Okamoto M et al. Risk assessment for delayed hemorrhagic complication of colonic polypectomy: polyp-related factors and patient-related factors. *Gastrointest Endosc* 2006;64:73-8.
 6. Kim HS, Kim TI, Kim WH et al. Risk factors for immediate postpolypectomy bleeding of the colon: a multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1333-41.
 7. Gandhi S, Narula N, Mosleh W et al. Meta-analysis: colonoscopic post-polypectomy bleeding in patients on continued clopidogrel therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:947-52.
 8. Vejle Sygehus, Danmark. Screening for tarmkræft i Vejle Amt – en gennemførlighedsundersøgelse august 2005. November 2006. www.cancer.dk/NR/rdonlyres/BD7C3509-E698-460D-9B19-FC6A1057428E/32004/Screeningtarmkræft_tillibenHolten.pdf. (5. dec 2013).
 9. Sundhedsstyrelsen. Anbefalinger vedrørende screening for tyk- & endetarmskræft 2012. <http://sundhedsstyrelsen.dk/~media/2D485373B01E4067961E0FF451D3C16E.ashx>. (5. dec 2013).
 10. Kapetanos D, Beltsis A, Chatzimavroudis G et al. Postpolypectomy bleeding: incidence, risk factors, prevention, and management. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2012;22:102-7.
 11. Hsieh YH, Lin HJ, Tseng GY et al. Is submucosal epinephrine injection necessary before polypectomy? *Hepatogastroenterology* 2001;48:1379-82.
 12. Dobrowolski S, Dobosz M, Babicki A et al. Prophylactic submucosal saline-adrenaline injection in colonoscopic polypectomy: prospective randomized study. *Surg Endosc* 2004;18:990-3.
 13. Di Giorgio P, De Luca L, Calcagno G et al. Detachable snare versus epinephrine injection in the prevention of postpolypectomy bleeding: a randomized and controlled study. *Endoscopy* 2004;36:860-3.
 14. Lee SH, Chung IK, Kim SJ et al. Comparison of postpolypectomy bleeding between epinephrine and saline submucosal injection for large colon polyps by conventional polypectomy: a prospective randomized, multicenter study. *World J Gastroenterol* 2007;13:2973-7.
 15. Iishi H, Tatsuta M, Narahara H et al. Endoscopic resection of large pedunculated colorectal polyps using a detachable snare. *Gastrointest Endosc* 1996;44:594-7.
 16. Paspatis GA, Paraskeva K, Theodoropoulou A et al. A prospective, randomized comparison of adrenaline injection in combination with detachable snare versus adrenaline injection alone in the prevention of postpolypectomy bleeding in large colonic polyps. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2805.
 17. Kouklakis G, Mpoumponaris A, Gatopoulou A et al. Endoscopic resection of large pedunculated colonic polyps and risk of postpolypectomy bleeding with adrenaline injection versus endoloop and hemoclip: a prospective, randomized study. *Surg Endosc* 2009;23:2732-7.
 18. Shioji K, Suzuki Y, Kobayashi M et al. Prophylactic clip application does not decrease delayed bleeding after colonoscopic polypectomy. *Gastrointest Endosc* 2003;57:691-4.
 19. Liaquat H, Rohn E, Rex DK. Prophylactic clip closure reduced the risk of delayed postpolypectomy hemorrhage: experience in 277 clipped large sessile or flat colorectal lesions and 247 control lesions. *Gastrointest Endosc* 2013;77:401-7.
 20. Boo SJ, Byeon JS, Park SY et al. Clipping for the prevention of immediate bleeding after polypectomy of pedunculated polyps: a pilot study. *Clin Endosc* 2012;45:84-8.
 21. Luigiano C, Ferrara F, Ghersi S et al. Endoclip-assisted resection of large pedunculated colorectal polyps: technical aspects and outcome. *Dig Dis Sci* 2010;55:1726-31.
 22. Quintanilla E, Castro JL, Rabago LR et al. Is the use of prophylactic hemoclips in the endoscopic resection of large pedunculated polyps useful? *J Interv Gastroenterol* 2012;2:99-104.
 23. Lee CK, Lee SH, Park JY et al. Prophylactic argon plasma coagulation ablation does not decrease delayed postpolypectomy bleeding. *Gastrointest Endosc* 2009;70:353-61.
 24. 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;46:90-7.
 25. 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;11:1325-32.
 26. Singh M, Mehta N, Murthy UK et al. Postpolypectomy bleeding in patients undergoing colonoscopy on uninterrupted clopidogrel therapy. *Gastrointest Endosc* 2010;71:998-1005.
 27. Inoue T, Nishida T, Maekawa A et al. Clinical features of post-polypectomy bleeding associated with heparin bridge therapy. *Dig Endosc* 2014;26:243-9.
 28. 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;125:1222-7.
 29. Yousfi M, Gostout CJ, Baron TH et al. Postpolypectomy lower gastrointestinal bleeding: potential role of aspirin. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1785-9.
 30. Friedland S, Soetikno R. Colonoscopy with polypectomy in anticoagulated patients. *Gastrointest Endosc* 2006;64:98-100.