

REVIEW ARTICLE

소화기 내시경 시술 전후 항혈전제 사용 임상진료지침: 2023 IDEN 합의

강승주^{1,*}, 태정현^{2,*}, 방창석³, 신철민⁴, 정영훈⁵, 최미영⁶, 황주하⁷, Yutaka Saito⁸, Philip Wai Yan Chiu⁹, Rungsun Rerknimitr¹⁰, Christopher Khor¹¹, Vu Van Khien¹², 최기돈¹³, 심기남², 송근암¹⁴, 이오영¹⁵; 대한소화기내시경학회 진료지침 TF

서울대학교병원 강남센터 내과¹, 이화여자대학교 의과대학 내과학교실², 한림대학교 의과대학 내과학교실³, 분당서울대학교병원 소화기내과⁴, 중앙대학교 광명병원 순환기내과⁵, 한국보건의료연구원⁶, 미국 스탠포드대학교 의과대학 내과학교실⁷, 일본 국립암센터 내시경분과⁸, 홍콩중문대학 외과학교실, 상부위장관 대사의과 분과⁹, 태국 쯔라롱건대학교 의학과 소화기분과¹⁰, 듀크-싱가폴 국립대학 의과대학, 소화기내과¹¹, 베트남 108국방부중양병원¹², 울산대학교 의과대학 서울아산병원 소화기내과¹³, 부산대학교 의과대학 내과학교실¹⁴, 한양대학교 의과대학 내과학교실¹⁵

IDEN Consensus on Management of Antithrombotic Agents in Patients Undergoing Gastrointestinal Endoscopy

Seung Joo Kang^{1,*}, Chung Hyun Tae^{2,*}, Chang Seok Bang³, Cheol Min Shin⁴, Young-Hoon Jeong⁵, Miyoung Choi⁶, Joo Ha Hwang⁷, Yutaka Saito⁸, Philip Wai Yan Chiu⁹, Rungsun Rerknimitr¹⁰, Christopher Khor¹¹, Vu Van Khien¹², Kee Don Choi¹³, Ki-Nam Shim², Geun Am Song¹⁴ and Oh Young Lee¹⁵; the Korean Society of Gastrointestinal Endoscopy Task Force on Clinical Practice Guidelines

¹Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital Healthcare System Gangnam Center, Seoul; ²Department of Internal Medicine, Ewha Womans University College of Medicine, Seoul; ³Department of Internal Medicine, Hallym University College of Medicine, Chuncheon; ⁴Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam; ⁵CAU Thrombosis and Biomarker Center, Chung-Ang University Gwangmyeong Hospital, Gwangmyeong; ⁶Department of Internal Medicine, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul; ⁷National Evidence-Based Healthcare Collaborating Agency, Seoul, Korea; ⁸Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, Stanford University, Stanford, CA, USA; ⁹Endoscopy Division, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan; ¹⁰Division of Upper GI and Metabolic Surgery, Department of Surgery, The Chinese University of Hong Kong, Shatin, Hong Kong; ¹¹Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand; ¹²Department of Gastroenterology and Hepatology, Singapore General Hospital and Duke-NUS Medical School, Singapore, Singapore; ¹³Departments of GI Endoscopy, 108 Central Hospital, Hanoi, Vietnam; ¹⁴Department of Gastroenterology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul; ¹⁵Department of Internal Medicine, Pusan National University Hospital, Pusan National University College of Medicine and Biomedical Research Institute, Busan; ¹⁶Department of Internal Medicine, Hanyang University School of Medicine, Seoul, Korea

Received April 16, 2024. Accepted April 22, 2024.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2024. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 심기남, 07804, 서울시 강서구 공항대로 260, 이화여자대학교 의과대학 이대서울병원 내과학교실

Correspondence to: Ki-Nam Shim, Department of Internal Medicine, Ewha Womans University Seoul Hospital, Ewha Womans University College of Medicine, 260 Gonghang-daero, Gangseo-gu, Seoul 07804, Korea. Tel: +82-2-6986-1622, Fax: +82-2-6986-1622, E-mail: shimkn@ewha.ac.kr, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4004-6292>

교신저자: 최기돈, 05505, 서울시 송파구 올림픽로 43길 88, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 소화기내과

Correspondence to: Kee Don Choi, Department of Gastroenterology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea. Tel: +82-2-3010-5813, Fax: +82-2-746-0824, E-mail: keedon@amc.seoul.kr, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2517-4109>

*These authors contributed equally to this work and share first authorship.

Financial support: None.

Conflict of interest: Rungsun Rerknimitr is associate editor of clinical endoscopy and Geun Am Song is a member of editorial board of clinical endoscopy. The other authors have no potential conflicts of interest.

Antithrombotic agents, including antiplatelet agent and anticoagulants are widely used in Korea due to increasing incidence of cardio-cerebrovascular disease and aging population. The management of patients using antithrombotic agents during endoscopic procedures is an important clinical challenge. Clinical practice guideline regarding this issue which was developed by the Korean Society of Gastrointestinal Endoscopy was published in 2020. However, since then, new evidence has emerged for the use of dual antiplatelet therapy and direct anticoagulant management, and revised guidelines were issued in the US and Europe. Accordingly, the previous guidelines were revised, cardiologists also participated in the development group, and the recommendations went through a consensus process among international experts. This guideline presents 14 recommendations made according to the Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation methodology, and was reviewed by multidisciplinary experts. This guideline provides useful information that can assist endoscopists in the management of patients on antithrombotic agents who require diagnostic and elective therapeutic endoscopy. It will be revised as necessary to cover changes in technology, evidence, or other aspects of clinical practice. (*Korean J Gastroenterol* 2024;**83**:217-232)

Key Words: Guideline; Platelet aggregation inhibitors; Anticoagulants; Endoscopy

서론

심뇌혈관질환의 1차 및 2차 예방을 위해 비타민 K 길항제(와파린) 및 DOAC (Direct Oral Anticoagulant, 직접작용 경구용 항응고제: 아픽사반, 다비가트란, 에독사반, 리바록사반)과 같은 항응고제와 P2Y12 수용체 억제제(클로피도그렐, 프라수그렐, 티카그렐러) 및 아세틸살리실산을 포함하는 항혈전제가 임상에서 사용되고 있다.¹ 노령 인구의 증가로 심뇌혈관계 질환의 예방을 위해서 항혈전제를 처방받고 있는 환자가 증가하고 있다. 직접작용 경구용 항응고제 또한 심방세동 환자에서 뇌졸중의 예방을 위해 복용이 증가하고 있다.²

최근 내시경 기기 및 기술의 발전과 함께, 다양한 종류의 진단 내시경 및 치료내시경이 이루어지고 있다.^{3,4} 따라서, 내시경시술과 관련된 출혈의 부작용 역시 증가하고 있다. 특히, 출혈의 위험은 항혈전제를 복용하는 환자에서 치료 내시경 검사를 시행할 때 더욱 증가하게 되며,⁵ 항혈전제를 복용중인 환자에서 어떻게 하면 내시경시술을 안전하고 효과적으로 시행할 수 있는지는 내시경 의사들의 주요한 관심사이다. 이런 경우, 환자의 혈전의 위험성과 기저질환, 복용중인 항혈전제의 특징, 내시경 시술에 따른 출혈의 위험성을 고려하여 내시경 시술 시 항혈전제 복용 여부를 결정하게 된다.

이와 관련된 임상진료지침이 미국, 유럽, 일본 및 아시아태평양지역의 소화기 내시경 학회를 중심으로 개발되어 왔다.⁶⁻¹⁰ 한국에서도 대한소화기내시경학회를 중심으로 2020년에 진료지침이 발간되었다.¹¹ 그러나 이후 항혈전제의 사용과 관련된 최신의 근거와 직접작용 경구용 항응고제 사용과 관련된 대규모 코호트 연구가 소개되면서 기존의 가이드라인을 개정해야 할 필요성이 대두되게 되었다. 이에 국내 및 IDEN (International Digestive Endoscopy Network)의 국제 전문가들의 합의를 통해 기존의 가이드라인을 개정하게 되었다. 이번 개정에서는 소화기내시경 전문의 뿐 아니라, 순환기내과, 신경과 전문가가 직접 가이드라인의 개발에 참여하였다.

또한, 6명의 해외 전문가 패널을 비롯한 총 36명의 다학제 전문가가 초안을 검토하여 권고안의 투표에 참여하였다. 최종적 원고에 대해서 본 가이드라인은 대한신경과학회와 대한심장학회에서 공식적으로 승인을 받았다. 본 가이드라인은 항혈소판제와 항응고제를 사용하는 환자에서의 혈전의 위험성과 다양한 내시경 시술의 출혈의 위험성을 분류하였으며, 이를 바탕으로 적절한 항혈전제의 사용에 대해서 제시하였다. 이번 개정판에서는 최신 근거를 인용하였으며, 직접작용 경구용 항응고제 사용에 대한 지침을 제공하였다. 그러나, 가이드라인이 모든 환자의 상황을 모두 포함하지는 못하기 때문에, 실제 임상에서 환자의 특성과 사용되는 항혈전제의 특징을 고려하고 다학제적인 접근이 필요할 것이다.

방법

1. 임상진료지침 개발의 목적과 범위

이 임상진료지침은 내시경 전후 항혈전제 관리에 대한 정보를 제공하는 것을 목표로 한다. 이를 위해 항혈전제 투여 환자의 내시경 시술과 관련된 출혈 및 혈전색전증 발생에 대한 최신 근거와 임상진료지침을 종합적으로 검토하였다. 이 임상진료지침은 심뇌혈관질환의 일차 또는 이차 예방을 위해 항혈전제를 복용하고 있으며 진단 또는 선택적 치료 내시경 시술을 받는 성인 환자를 대상으로 한다. 이 임상진료지침에서 내시경 지혈술과 같은 응급 내시경 시술은 제외하였다. 이 임상진료지침은 소화기내과 전문의가 내시경 시술 전후 항혈전제 사용과 관련하여 적절한 치료법을 결정하는 데 도움을 주기 위한 것이다. 또한 전공의, 전임의를 포함한 의료 종사자의 교육, 환자와 일반 대중을 위한 정보 제공을 목표로 한다.

2. 임상진료지침 위원회 구성 및 개발 과정

임상진료지침 운영위원회는 2022년 4월에 대한소화기내시경학회의 이사장(이오영) 및 회장(박종재)과 임원진을 중심으로

로 구성되었으며, 임상진료지침 개발 전략을 수립하고, 관련 위원장을 선임하였으며, 사업 관련 예산을 검토하고 승인하였다. 또한, 지침 개발 과정에서 이해 당사자들을 조정하고, 임상진료지침 편집의 독립성을 유지하도록 감독하였다. 진료지침 개발위원회는 최기돈을 팀장으로 하여 소화기내과 전문의 8인이 위원으로 참여하였다. 또한 한국보건의료연구원 소속 임상진료지침 개발 방법론 전문가 1인(최미영)에게 문헌 검색 및 개발 과정에 대한 자문을 구하였으며, 순환기내과 전문의와 신경과 전문의가 참여하였다.

개발위원회는 코크란 핸드북과 NECA에서 발간한 핸드북에서 제시한 방법론에 준해서 2020년에 발간된 기존 가이드라인을 개정하기로 결정하였다.^{11,12} 즉, 이전 버전의 국내 가이드라인과 2020년 이후에 발간된 다른 국가의 가이드라인, 내시경 검사 중 항혈전제 사용과 관련된 최신 논문을 검토한 후 기존 가이드라인을 개정하기로 결정하였다. 이에 2022년 8월에 이전 가이드라인과 같이 14개의 핵심질문에 대한 추가문헌을 검색하였고, GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) 방법론에 따라 권고안을 작성하였다.¹³ 개발위원회는 2022년 5월 9일부터 전체 13차례의 회의를 진행하였고, 2022년 11월 11일에 4명의 순환기내과 전문의와 함께 심혈관 위험 분류에 대한 워크숍을 개최하였다. 이어 2023년 4월에 IDEN에서 개발위원회 위원 4명과 해외 전문가들 6명이 참여하여 1차 투표 결과에 기반한 권고안 초안을 리뷰하고 토론하였으며, 최종적으로 근거의 질평가와 권고안의 강도를 포함한 권고안에 대한 2차 투표를 통해서 최종안을 마련하였다.

3. 핵심 질문 선정

개발위원회는 이전 가이드라인의 핵심 질문과 다른 국가의 가이드라인을 검토하였다.^{7,9,11} 이후 내부 토론을 거쳐 이전 가이드라인과 동일한 14개의 핵심 질문을 선정하기로 하였다. 임상진료지침에 포함될 핵심 질문은 PICO 프로세스를 통해 도출하였다. P (population)는 항혈전제 복용 중 진단 또는 계획된 치료 내시경 시술을 받은 환자를, I (intervention)는 내시경 시술 전후로 항혈전제 중단 또는 교체, C (comparison)는 내시경 시술 전후 항혈전제를 계속 사용하는 비교군을, O (outcome)는 출혈, 혈전색전증 등 내시경 시술과 관련된 이상 반응 발생 위험성이다.

4. 문헌 검색과 개작을 위한 기존 가이드라인 선택

2022년 8월 Ovid MEDLINE, Embase, Cochrane library 및 KoreaMed를 이용하여 핵심 질문과 관련된 문헌을 검색하였다. 내시경시술과 관련된 색인 단어("endoscopy" OR "esophagogastroduodenoscopy" OR "colonoscopy" OR

"endosonography" OR "endoscopic retrograde cholangiopancreatography" OR "enteroscopy" OR "biopsy" OR "stent" OR "argon plasma coagulation" OR "papillary balloon dilation" OR "sphincterotomy" OR "fine needle aspiration" OR "percutaneous endoscopic gastrostomy" OR "percutaneous endoscopic jejunostomy" OR "tumor ablation" OR "ampullectomy" OR "cystgastrostomy" OR "pneumatic dilation" OR "polypectomy" OR "endoscopic mucosal resection" OR "endoscopic submucosal dissection")와 항혈전제와 관련된 색인 단어("antiplatelet" OR "platelet aggregation inhibitor" OR "aspirin" OR "acetylsalicylic acid" OR "thienopyridine" OR "clopidogrel" OR "prasugrel" OR "ticagrelor" OR "ticlopidine" OR "cilostazol" OR "triflusal" OR "anticoagulants" OR "warfarin" OR "coumadin" OR "heparin" OR "low molecular weight heparin" OR "enoxaparin" OR "dalteparin" OR "nadroparin" OR "non-vitamin K antagonist oral anticoagulant" OR "novel oral anticoagulant" OR "direct oral anticoagulant" OR "dabigatran" OR "apixaban" OR "rivaroxaban" OR "enoxaban" OR "bridge therapy")를 조합하여 진행하였다.

각 핵심 질문 당 2명의 위원이 배정되었으며, 각각 독립적으로 기준에 따라 문헌 선택을 진행하였다. 문헌 선택은 PRISAM (the Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analyses) 흐름도에 따라 진행하였다.¹⁴ 일차적으로는 문헌의 제목과 초록을 보고 임상진료지침 개발에 적합하지 않은 문헌을 배제하였다. 이 과정에서 배제되지 않은 문헌은 전문을 검토한 후 최종적으로 문헌 선택 또는 배제 여부를 결정하였다. 두 위원간 의견이 일치하지 않은 경우에는 의견 조율을 통해 문헌 선택 여부를 결정하였고, 조율이 되지 않은 경우 개발위원회 위원장이 최종 결정하였다. 제외 기준으로는 1) 사람을 대상으로 한 연구가 아닌 경우, 2) 핵심 질문의 관심 환자를 대상으로 하지 않은 연구, 3) 핵심 질문 관련 중재 및 비교 중재가 시행되지 않은 연구, 4) 증설, 증례 또는 초록으로만 발표된 연구, 5) 한국어 또는 영어로 출판되지 않은 연구, 6) 원문을 구할 수 없는 연구로 하였다. 개별 연구 간 대상 집단이 중복되는 경우에는 더 작은 규모의 연구를 배제하였다.

5. 문헌의 비뮴림 위험 평가와 근거 요약 및 권고 등급

최종 선택된 문헌에 대한 타당성 평가는 일관되고 체계적인 평가 방법을 사용하였다. 무작위 배정 비교 연구는 코크란의 risk of bias법을 이용하여 평가하였고,¹⁵ 비무작위 연구의 평가에는 RoBANS 2.0,¹⁶ 체계적 문헌 고찰의 평가는 AMSTAR (A MeaSurement Tool to Assess systematic

Reviews)을 이용하였다.¹⁷ 근거 요약과 근거 수준 평가에는 GRADE 방법을 이용하였다.¹³ 무작위 배정 비교 연구는 높은 근거 수준, 관찰 연구는 낮은 근거 수준을 부여함을 기본으로 하되, 연구의 질에 영향을 주는 요소를 고려하여 해당 연구의 근거 수준을 상향 조정하거나 하향 조정하였다. 이를 통해 근거 수준을 높음(high), 중등도(moderate), 낮음(low), 매우 낮음(very low)의 네 단계로 구분하였다.

권고 등급은 득과 실의 균형, 근거의 질, 가치와 선호 등의 측면을 고려하여 강한 권고(strong recommendation)와 약한 권고(weak recommendation)로 구분하였다. 강한 권고는 긍정적 효과가 부정적인 효과보다 크기 때문에 대부분의 환자에서 시행할 것을 권하며 매우 가치가 있어 다른 중재보다 강력하게 권고하는 등급이다.¹ 조건부 권고는 상대적으로 작거나 근거가 다소 약하지만 긍정적인 효과가 있어 다수의 환자에서 시행하는 것이 좋을 것으로 판단하는 권고이다. 조건부 권고에서는 다른 중재가 의료진의 가치나 선호도에 따라 선택될 수 있다.

6. 가이드라인의 검토 및 최종결정

권고안의 초안은 개발위원회들에 의해 개발되고 검토되었으며, 이후 전문가 합의를 위해서 국내 및 해외 전문가 그룹, 개발위원회 위원, 순환기내과, 신경과 전문의들에게 이메일을 통해서 온라인 투표를 진행하였다. 1차 투표 이후 권고안은 2023년 6월 9일 국내외 소화기내과 전문가들이 모인 IDEN 2023에서 공청회를 진행하였으며, 공청회에서 진행된 논의 사항을 바탕으로 최종 권고안의 초안이 수정되었다(Supplementary Table 1).

7. 임상진료지침의 보급과 갱신 계획

임상진료지침의 보급과 확산을 위해서, 본 임상진료지침은 대한소화기내시경학회의 공식 저널인 Clinical Endoscopy와 대한소화기학회의 공식 저널인 Korean Journal of Gastro-

enterology, Gut and Liver에 공동 게재하기로 하였다. 또한, 대한소화기내시경학회의 홈페이지에 게시하고 임상진료지침 정보센터에 본 임상진료지침을 등록하기로 하였다. 또한, 임상진료지침의 빠른 보급을 위해 대한소화기내시경학회에서 이메일을 비롯한 다양한 통로를 통해서 회원들이 접할 수 있도록 무료 배포하며, 학술대회, 세미나 및 워크숍 등을 통해서 적극적으로 홍보할 계획이다. 향후 권고안을 변경할 만한 중요한 연구 결과 또는 근거가 새로이 축적되어 임상진료지침 개정이 필요하다고 판단되면 개정을 시행할 예정이다.

8. 한계

본 임상진료지침의 가장 중요한 한계점은 국내 근거자료가 충분하지 않아 이를 반영하지 못했다는 점이다. 내시경시술과 관련된 부작용의 위험성 및 항혈전제를 중단함으로써 발생할 혈전색전증의 위험성이 우리나라와는 다르기 때문에, 해외의 자료를 근거로 직접 수용하기는 어렵다. 또한, 본 가이드라인은 실제 임상 현장에서 절대적인 치료의 표준을 제시하고자 함은 아니라, 내시경 시술 전후에 적절한 항혈전제 사용과 관련하여 근거 중심의 임상 결정을 위한 도움을 주고자 한다. 따라서, 환자 개개의 다양한 임상 요소를 고려하여 담당 의사가 최종적으로 결정해야 하는 과정이 필요하다. 또한 본 가이드라인은 특정 의료행위를 제한하기 위한 목적을 위해 건강보험의 기준으로 사용되거나 진료 행위의 법적 판단을 위해서 이용될 수 없다.

9. 편집의 독립성

본 가이드라인은 대한소화기내시경학회의 주관 사업으로 선정되었으며, 재정적인 지원을 받았으나, 대한소화기내시경학회로부터 개발 과정에 영향을 받지 않았으며 개발과정에 참여한 모든 구성원은 지침 개발과 관련하여 이해 관계나 잠재적인 이해 상충은 없었다.

Table 1. Bleeding Risk of Endoscopic Procedures

Low-risk (≤1%)	High-risk (>1%)	
	High-risk	Ultra-high-risk
Diagnostic endoscopy including mucosal biopsy	Polypectomy	Endoscopic submucosal dissection
Cold snare polypectomy of colon polyp ≤1 cm	EUS with needle aspiration or biopsy	Endoscopic mucosal resection of large colon polyp (≥2 cm)
EUS without needle aspiration or biopsy	ERCP with sphincterotomy	Endoscopic papillectomy
ERCP with stent placement	Dilation of strictures	
Papillary balloon dilatation without sphincterotomy	Percutaneous endoscopic gastrostomy or jejunostomy	
Diagnostic push or device-assisted enteroscopy	Injection or band ligation of varices	
Capsule endoscopy		
Esophageal, gastric, enteral, and colonic stenting (without significant dilatation)		

ERCP, endoscopic retrograde cholangiopancreatography; EUS, endoscopic ultrasonography.

10. 내시경시술의 출혈의 위험

본 가이드라인에서 출혈의 위험에 따른 내시경시술은 출혈 위험이 낮은 내시경 시술과 높은 내시경시술로 구분하였다 (Table 1). 출혈의 위험성과 관련한 분류는 이전 가이드라인뿐 아니라, 다른 학회의 가이드라인과 동일하다.⁶⁻¹¹ 출혈 위험이 낮은 내시경 시술은 출혈 위험성이 1% 이하로 예측되는 경우로 정의하였다. 출혈 위험이 높은 내시경 시술 중에서 내시경점막 절제술, 2 cm 크기 이상의 대장용종에 대한 내시경점막절제술, 내시경점막하절제술, 내시경유두절제술은 이전 가이드라인 및 아시아태평양소화기학회(Asian Pacific Association of Gastroenterology, APAGE)/아시아태평양 소화기내시경학회(Asian Pacific Society for Digestive Endoscopy, APSDE)의 가이드라인, 영국소화기학회(British Society of Gastroenterology, BSG)/유럽소화기내시경학회(European Society of Gastrointestinal Endoscopy, ESGE) 가이드라인과 동일하게 출혈 위험이 매우 높은 내시경 시술로 분류되었다.^{8,9,11} 문헌 고찰과 메타분석에 따르면 내시경유두절제술의 출혈률은 20-25%로 보고 있어, 내시경유두절제술을 초고위험 시술로 분류하였다.¹⁸⁻²⁰ 특히 1 cm 크기 미만의 용종에 대한 저온 올가미 용종절제술을 시행한 경우 시술 후 출혈률은 대장 용종의 모양에 관계 없이 1% 미만으로 보고되었으며, 이는 와파린을 복용한 경우에도 마찬가지이다.²⁰⁻²⁵ 따라서 대장내시경 검사를 하는 동안 관찰되는 용종의 70-90%의 용종은 대부분 1 cm 크기 미만이기 때문에, 이러한 용종에 대한 올가미 용종절제술은 출혈 위험이 낮은 내시경 시술로 분류될 수 있다.²⁶

11. 항혈전제를 복용하는 환자에서 혈전색전증의 발생 위험

관상동맥질환으로 스텐트 삽입술을 받은 환자는 이중 항혈소판제 복용이 필요하다. 관상동맥 스텐트 삽입술을 받은 환자에서 항혈소판제의 중단 여부와 출혈 위험이 높은 내시경시술에서 시술의 시기를 결정하기 위해서는 스텐트 혈전증, 출혈 위험성, 시술 지연 시 발생할 수 있는 임상 문제점 등을 종합적으로 고려해야 한다. 계획된 비심장 시술 전에 P2Y₁₂ 수용체 억제제를 중단하기 위해서는 반드시 순환기내과 전문

의와의 협진이 필요하다. 2016년도 미국심장협회/미국심장학회에서 개발된 가이드라인에 따르면, 약물방출 스텐트를 삽입한 뒤 6개월 동안, 금속 스텐트를 삽입한 뒤 30일 동안에는 수술을 연기할 것을 권고하고 있다.²⁷ 그러나 최근 대규모 환자 대조군 연구에 따르면, 관상동맥스텐트를 삽입한 이후 4-6 주 내에 수술을 시행하였을 때의 주요 심혈관계부작용(Major adverse cardiac event, MACE)을 7.2-11.6%로 보고하고 있다.²⁸⁻³⁰ 또한, 9,391명의 환자에 대한 환자 대조군 연구는 스텐트의 종류와 상관없이 주요 심혈관계부작용의 위험성은 관련 없음을 보고하였다.³⁰ 오히려, 주요 심혈관계부작용의 위험성은 과거력(급성관상동맥증후군과 스텐트혈전의 과거력) 및 심부전, 신부전과 당뇨와 같은 기저질환의 위험인자와 관련성이 있었다. 이러한 결과를 바탕으로 볼 때, 2017년도 유럽심장학회에서 개발된 급성관상동맥질환에서 이중항혈소판제에 대한 가이드라인에서는 삽입된 스텐트 종류에 상관없이 스텐트 삽입 후 4주 동안은 수술을 미룰 것을 권고하고 있다.³¹ 또한, 수술이 스텐트 삽입 후 4주-6개월 사이에 계획되었다면 가능한 한 연기하되, 환자에 따른 수술의 위험성과 이득을 고려한 뒤 수술 여부를 결정해야 한다고 권고하고 있다.³¹ 그러나 급성관상동맥 증후군이나 임상적인 위험인자가 있다면 12개월까지 미룰 수 있다. 따라서, 관상동맥스텐트 삽입술을 시행 받은 환자에서 높은 출혈 위험의 내시경시술을 하는 적절한 시기와 관련한 권고안은 Table 2와 같이 요약할 수 있다.

내시경시술을 받은 환자에서 항응고제복용을 중단할지의 여부를 결정하기 위해서는 내시경시술과 관련한 출혈의 위험성과 항혈전제를 중단함으로써 발생할 혈전색전증의 위험성을 모두 고려해야 한다. 항응고제를 중단할 때 발생할 수 있는 혈전색전증의 위험성은 항응고제의 복용이 필요한 기저 질환과 밀접한 관련이 있다.^{32,33} 미국흉부외과협회(The American College of Chest Physician) 가이드라인에서는 혈전증의 위험을 낮은 위험(연간 4% 미만의 동맥혈전색전증 발생의 위험성, 월 4% 미만의 정맥혈전색전증 발생의 위험성), 중증도 위험(연간 4-10%의 동맥혈전색전증 발생의 위험성, 월간 4-10%의 정맥혈

Table 2. Thromboembolic Risk after Discontinuation of Anti-platelet Agents

Thrombotic risk	SIHD	ACS or CV risk factors ⁹⁾	Management
High	<1 mo	<3 mo	Defer procedure
Intermediate	1-6 mo	3-12 mo	Defer procedure until the risk is low if possible
Low	>6 mo	>12 mo	Perform procedure Continue aspirin

Withhold P2Y₁₂ receptor inhibitor 5-7 days before the high-risk procedure

ACS, acute coronary syndrome; CV, cardiovascular; SIHD, stable ischemic heart disease.

⁹⁾Risk factors: previous myocardial infarctions, previous stent thrombosis, congestive heart failure (Left ventricular ejection fraction <35%), chronic kidney disease, diabetes mellitus.

전색전증 발생의 위험성), 그리고 높은 위험(연간 >10%의 동맥혈전색전증 발생의 위험성, 월간 >10%의 정맥혈전색전증 발생의 위험성)의 3가지로 분류하고 있다.³⁴ 따라서, 내시경 시술 전후의 항혈전제와 관련된 최근 연구와 이전에 개발된 가이드라인을 바탕으로, 본 가이드라인에서는 항응고제를 중단하는 경우 혈전색전증 발생 위험이 높아 해파린 가교 요법이 필요한 고위험군을 정리하였다(Table 3).

항혈전제 사용 권고안

권고안 1-1

아스피린을 복용하는 환자에서 내시경 시술 전, 아스피린을 중단하지 않는 것을 권고한다. (권고등급: 강함, 근거수준: 중등도)

조직검사를 포함하여 진단내시경과 관련한 출혈의 위험은 아스피린이나 클로피도그렐을 사용한 경우에도 불과 0.5% 이하로 보고하고 있다.³⁵⁻³⁹ 본 핵심 질문과 관련된 1편의 전향적 연구에 따르면, 단독 아스피린 또는 단독 클로피도그렐을 투약한 환자에서 조직검사를 포함한 상부위장관 내시경 검사를 시행하였을 때, 조직검사 후 발생한 출혈의 빈도는 각각 0.4%, 0%로 매우 낮은 것으로 보고하고 있다.³⁹ 따라서, 단독

아스피린을 복용하는 환자에서, 출혈 위험이 높은 내시경을 시행하는 경우 아스피린을 중단하지 않는 것을 권고한다.

권고안 1-2

혈전의 위험도가 낮은 환자에서 출혈 위험이 매우 높은 내시경 시술을 시행하는 경우, 시술 전 아스피린을 중단하는 것을 고려한다. (권고등급: 조건부, 근거수준: 낮음)

크기가 2 cm 이상의 크기가 큰 용종에 대한 내시경점막절제술, 내시경점막하절제술과 내시경유두절제술은 출혈 위험이 높은 내시경 시술들이므로, 아스피린을 복용하면서 이러한 내시경시술을 시행하는 경우 출혈의 위험을 높이는지에 관해 다양한 연구 결과가 있다.

내시경점막하절제술은 내시경점막절제술보다 출혈 위험이 높은 시술이다.⁴⁰⁻⁴² 특히 위 내시경점막하절제술 후의 지연 출혈률은 약 1.3-11.9%까지 보고되고 있다. 위 내시경점막하절제술의 경우, 시술 전에 아스피린을 중단하지 않는다면 출혈률을 증가시킨다는 연구결과가 있는 반면,^{43,44} 단독 아스피린을 사용하여도 출혈의 위험이 증가하지 않는다는 연구결과도 있다.⁴⁵⁻⁵⁰ 중단한 군과 단독 아스피린을 유지한 군에 대한 연구에 대해 메타 분석을 시행하였을 때 Fig. 1과 같이 출혈의 위험을 증가시키는 것으로 확인되었다(위험률 1.63, 95% 신

Table 3. High Thromboembolic Risk Category for Patients Receiving Anticoagulant Therapy (High risk: >10%/yr risk of ATE or >10%/mo risk of VTE)

Risk	Indication for anticoagulation		
	Mechanical valve	Atrial fibrillation	Venous thromboembolism
High	Recent (<3 mo) stroke or TIA Mitral valve prosthesis Any caged-ball or tilting aortic valve prosthesis	Recent (<3 mo) stroke or TIA Rheumatic valvular heart disease CHA ₂ DS ₂ -VASc score ^a ≥6	Recent (<3 mo) VTE Severe thrombophilia (e.g., deficiency of protein C, protein S, or antithrombin, antiphospholipid syndrome)

ATE, arterial thromboembolism; TIA, transient ischemic attack; VTE, venous thromboembolism.

^aCHA₂DS₂-VASc score: Congestive heart failure (1), Hypertension (1), Age ≥75 (2), Diabetes (1), Stroke/TIA/thromboembolism (2), Vascular disease (1), Age 65-74 (1), Sex (female) (1).

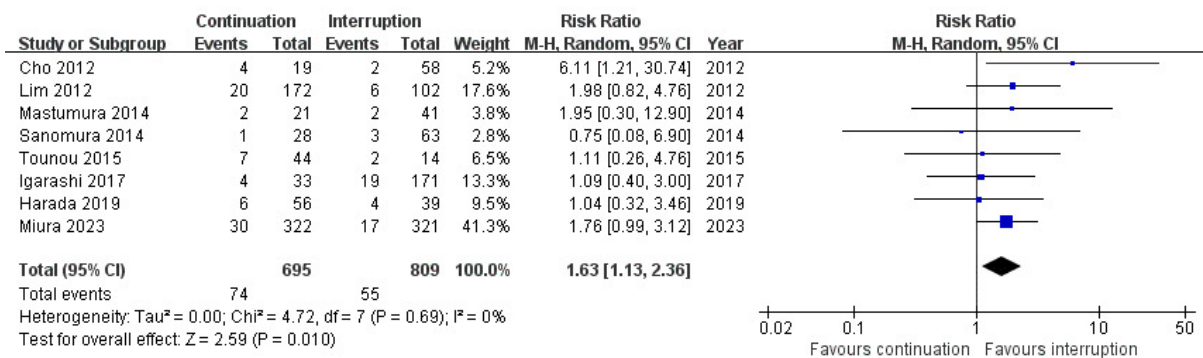


Fig. 1. Postendoscopic submucosal dissection bleeding in aspirin users comparing the interruption and continuation groups. M-H, Mantel-Haenszel; CI, confidence interval.

뢰구간 1.13–2.36). 위 내시경점막하절제술 전 단독 아스피린 유지군에서의 출혈률은 10.8% (95% 신뢰구간 8.5–13.1)였으며, 최근 조기위암환자의 내시경점막하절제술 시행 전 아스피린을 유지한 655명의 환자들 중에서 시술 후 발생한 출혈률은 의미있게 높았다(오즈비 2.79; 95% 신뢰구간, 1.77–4.37).⁴⁴

전향적 연구에서는 항혈소판제를 복용하면서 대장직장용종에 대한 내시경점막절제술을 시행한 군에 대한 안전성을 평가하였다. 연구결과에서는 아스피린을 중단한 군과 지속 투여한 군간의 주요 시술 후 지연 출혈률의 차이는 없었으나(2.0% vs. 4.2%, p=0.30), 클로피도그렐의 경우 지속 투여한 경우 중단한 군에 비해 주요 시술 후 지연 출혈률이 높았다(18.2% vs. 0%, p=0.02).⁵¹ 또 다른 대장직장용종에 대한 내시경점막하절제술 후 지연 출혈의 위험요소는 용종의 크기이다. 2 cm 이상의 대장직장용종인 경우, 아스피린 복용을 하는 경우 지연 출혈률이 높다고 알려져 있다. 또 다른 후향연구에서 대장직장용종의 크기가 12 mm 이상인 경우, 아스피린을 중단하는 것은 시술 후 지연 출혈률을 예방할 수 있는 독립적인 인자임을 밝혔다.⁵²

대장용종절제술을 시행한 연속환자들에 대한 대규모 후향 연구에서 시술 중 아스피린을 중단하지 않은 487명 환자 중의 2명(0.41%)과 아스피린을 중단한 568명의 환자 중 2명(0.35%)에서 혈전색전증이 발생했다.⁵³ 아스피린을 복용한 환자에서 혈전색전증이 발생한 것을 고려할 때, 출혈의 위험이 매우 높은 시술을 시행할 때만 아스피린을 중단하는 것이 가능할 것으로 보인다. 그러나 출혈의 위험이 매우 높은 시술을 시행하기 전 아스피린의 중단 여부는 혈전색전증의 위험률과 출혈의 위험률을 바탕으로 심뇌혈관 전문의의 협진을 통해서 결정되어야 할 것이다.

권고안 2

2차 예방을 위해 단독 항혈소판제제를 복용하는 환자에서 출혈 위험이 낮은 내시경 시술을 시행하는 경우, P2Y12 수용체 억제제의 지속 사용을 권고한다. (권고등급: 강함, 근거수준: 낮음)

P2Y12 수용체 억제제(클로피도그렐, 티카그렐러, 프라수그렐)는 급성관상동맥증후군에서 관상동맥스텐트 시술 후 아스피린과 함께 이중항혈소판제제로 사용된다. 이중항혈소판제의 사용은 6–12개월 동안 지속되며, 이후 아스피린과 같은 단독 항혈소판제가 지속적으로 사용하게 된다. 그러나 최근의 무작위대조군연구에 따르면 한 달 동안의 이중항혈소판제의 사용 이후 P2Y12 수용체 억제제 단독 요법과 12–24개월간의 이중항혈소판제요법을 사용한 군의 사망률과 주요심혈관계사건은 비슷하였으며, 출혈 사건은 더 낮았다.^{54,55} 클로피도그렐

단독 요법은 증상이 있는 말초혈관질환이 있는 경우 권고되고 있으며, 허혈성 뇌혈관질환이 있는 경우에도 사용되고 있다.^{56,57} P2Y12 수용체 억제제를 사용하더라도 경피적관상동맥중재술 이후 6개월 동안, 급성관상동맥증후군 이후 12개월 동안은 심혈관계위험이 중등도 이상으로 높은 것으로 알려져 있다. 따라서, 반드시 이런 경우 P2Y12 수용체 억제제의 중단이 가능한지 순환기내과 전문의와의 상의가 필요하겠다. 그러나, 심혈관계위험이 낮은 경우, 출혈의 위험이 높은 내시경시술이 필요한 경우에는 P2Y12 수용체 억제제를 5–7일 정도 중단하는 것을 고려할 수 있겠다.

권고안 1-1에서 언급한 대로, 진단내시경의 경우에는 항혈소판제를 사용하더라도 출혈의 위험은 낮은 것으로 보고된다.^{38,58} 항혈소판제를 복용하는 환자에 대한 일본의 전향적 연구에 따르면, 조직검사를 포함한 상부 및 하부대장내시경 검사에서 시술 후 지연 출혈은 발생하지 않았다.⁵⁹ 이러한 결과는 출혈 위험이 낮은 내시경 시술을 하는 경우 항혈소판제를 중단하지 않는다는 권고안에 힘을 실어준다.

권고안 3

2차 예방을 위해 단독 P2Y12 수용체 억제제를 복용하는 환자에서 출혈 위험이 높은 내시경 시술을 시행하는 경우, 단독 P2Y12 수용체 억제제(클로피도그렐과 티카그렐러 5일진, 프라수그렐 7일진)를 중단하는 것을 제한한다. (권고등급: 조건부, 근거수준: 매우 낮음)

대장용종절제술에서 클로피도그렐을 유지한 경우 안정성과 관련한 2편의 무작위대조군연구가 있다. Chan 등⁶⁰의 연구에서는 아스피린의 병용 유무와 상관없이 클로피도그렐 중단군(위약군)과 유지군으로 무작위로 배정한 216명의 환자를 추적 관찰했다. 대부분의 용종(83.3%)의 크기가 10 mm 미만이었으며, 가장 큰 용종의 크기는 20 mm였다. 즉각적인 출혈률은 클로피도그렐 중단군에서 5.5%, 클로피도그렐을 복용한 군에서 8.5%에서 발생하여 통계적인 차이는 없었다. 양군의 지연 출혈률도 차이를 보이지 않았으며(클로피도그렐 복용군 3.8%, 위약군 3.6%, p=0.945), 심각한 심혈관 혈전발생에서도 차이를 보이지 않았다. Ket 등⁶¹은 클로피도그렐을 아스피린으로 대체하여 사용한 군과 클로피도그렐을 지속적으로 사용한 군의 지연 출혈률을 비교하였다. 총 107명의 환자를 무작위로 2군으로 나누어 이들이 갖고 있는 10 mm 이하의 276개에 대해 용종절제술을 시행하였으며, 클로피도그렐을 지속적으로 사용한 군에서는 시술 시에 출혈이 발생하여 지혈용 클립을 사용하였다. 그러나 클로피도그렐 대신 아스피린으로 대체한 군에서 시술 후 지연 출혈률은 더 높게 보고되었다. 혈전색전증의 발생은 각 군에서 한 명씩 발생하여 차이를 보

이지는 않았다. 또 다른 소규모 관찰연구에서, 클로피도그렐을 복용하는 군(0/13)과 중단한 군(1/11, $p=0.45$)에서의 지연 출혈률에는 차이를 보이지 않았다.⁶² 출혈의 위험이 높은 시술에 해당하는 10 mm 미만의 용종에 대한 고온 및 저온올가미 용종절제술에서, 즉각적인 부작용의 발생은 2-5%에서, 지연 출혈률은 0.1-0.9%로 보고하고 있다.^{21,63,64} 2편의 무작위대조군연구와 1편의 관찰연구에서는 P2Y12 수용체 억제제를 지속 사용하였을 때 지연 출혈률에는 차이가 없었으며, 1 cm 미만의 용종에 대한 용종 절제술 후 지연 출혈률이 낮다는 것을 고려한다면 용종절제술전에 P2Y12 수용체 억제제를 중단할 필요는 없다. 또한, 항응고제제를 사용하는 환자에서 지연 출혈률은 기존의 용종절제술보다 저온 올가미 용종절제술을 시행한 경우 덜 발생하였다.²³ 따라서, 항혈소판제를 복용 중인 경우 지연 출혈률을 최소화하기 위해서 저온올가미 용종절제술이 선호되며, 즉각적인 출혈이 생길 수 있으므로 용종절제 후 클립을 사용하는 등의 세심한 지혈을 시행해야 할 것이다.

그 밖에 다른 출혈의 위험이 높은 시술로 여겨지는 위 점막하 절제술과 대장 점막하절제술, 내시경유두괄약근 절제술에 대한 3편의 관찰 연구가 있다. Kono 등⁶⁵의 연구는 단독 항혈소판제를 복용한 1020 병소에 대한 위 점막하절제술 후 지연 출혈에 대한 연구이다. 단독 항혈소판제를 사용한 환자 중 113명의 환자에서 시술 전 항혈소판제를 중단하였으며, 나머지 22명의 환자는 항혈소판제를 지속 복용하였다. 중단군에서의 지연 출혈률은 4.4% (5/113)로 지속투여군에서의 지연 출혈률 4.5% (1/22)와 차이를 보이지는 않았다. Arimoto 등⁶⁶의 연구는 919 병소의 대장 점막하절제술에 대한 연구결과로, 이들 중 136명의 환자가 단독 항혈소판제를 사용하였다.⁶⁶ 이들 중 110개의 병소는 항혈소판제를 중단하였으며, 27개의 병소는 지속 투약하였으며, 두 군간의 출혈률의 차이는 없었다(중단군의 출혈률 4.5%, 지속투여군의 출혈률 0%, $p=0.27$). 예방적 클립지혈술은 지속 투여군(35%, 9/26)에서 중단군(13.6%, 15/110)보다 더 빈번히 시행되었다($p=0.01$). 그러나 P2Y12 수용체 억제제는 19.7% (23/117)에서 사용되었다. 항혈소판제 투여 환자에서 내시경적 유두괄약근 절개술을 진행한 국가데이터베이스연구 발표에서,⁶⁷ 시술 후 중대한 출혈률은 지속투여군에서 0.6% (3/462), 중단군은 1.3% (43/3,376)으로 두 군 간의 차이는 없었다. 아스피린과 P2Y12 수용체 억제제를 지속 투여한 군에서는 각각 76.6% (354/462)와 17.3% (80/462)에 해당하였다. 지속투여군과 중단군간의 시술 후의 중대 출혈과 관련한 3편의 연구에서도 출혈률의 차이는 없었다. 그러나, 모두 후향적 연구였으며 두 군 간의 위험인자를 보정하지 않은 결과였고 또한 내시경클립의 사용도 두 군이 달랐다. 뿐만 아니라 항혈소판제를 복용한 그룹에는 아스피린, 실로스타졸, P2Y12 수용체억제제를 복용하는

군이 모두 포함되어 있었으며, 이러한 각각의 항혈소판제의 출혈 위험은 제시되지 않아 P2Y12 수용체 억제제의 지연 출혈률을 정확히 알기는 어려웠다. 따라서 1 cm 미만의 대장용종절제술을 제외한 출혈 위험이 높은 내시경 시술시에는 시술 후 심각한 출혈의 발생을 고려하여 시술 전 P2Y12 수용체 억제제를 중단하는 것을 권고한다. 이러한 권고는 심혈관 위험이 낮은 경우에 해당된다. 중등도 이상의 심혈관 위험이 높은 환자에서는 출혈의 위험이 높은 내시경시술은 미뤄질 수 없다면, 단일 항혈소판제 복용을 유지하면서 내시경클립을 사용하여 세심한 예방적 지혈을 고려해야 할 것이다.

권고안 4

시술 후 충분히 지혈이 이루어진 뒤, P2Y12 수용체 억제제의 재투약을 고려할 수 있다. 재투약 시점은 P2Y12 수용체 억제제의 작용 시작 시간과 약효, 내시경 시술 후의 출혈 위험성 및 2차 심혈관질환의 발생 가능성을 고려하여 결정할 것을 제안한다. (권고등급: 조건부, 근거수준: 매우 낮음)

지금까지, 출혈 위험이 높은 내시경 시술 후 중단했던 P2Y12 수용체 억제제의 적절한 투여 시기를 결정할 연구 결과는 없다. 따라서 중단 기간과 재사용의 시점에 대해 순환기 내과와 신경과 전문의의 협진이 필요하다. 클로피도그렐의 효과가 투약을 시작한 이후 3-5일 정도 걸리는 것을 고려할 때, 시술 중 충분히 지혈이 되었고, 시술 후 더 이상의 출혈의 증거가 없다면 가능한 한 빨리 클로피도그렐의 재투약을 권고해야 한다.⁶⁸ 그러나, 프라슈그렐이나 티카그렐러의 약효 개시 시점은 매우 빠르며 항혈소판의 효능이 클로피도그렐보다는 크기 때문에, 이러한 항혈소판제의 재투약시점은 약물의 특성을 반영해서 결정되어야 할 것이다.⁶⁹ 출혈의 위험이 높은 내시경 시술 후 P2Y12 수용체 억제제의 복용 시작은 지연 출혈의 위험성을 증가시키기 때문에, 환자교육 및 면밀한 모니터링이 필요하다.

권고안 5

이중 항혈소판제(아스피린과 클로피도그렐)를 복용하는 환자에서 출혈 위험이 낮은 내시경 시술을 시행하는 경우, 이중 항혈소판제의 지속 사용을 제안한다. (권고등급: 조건부, 근거수준: 매우 낮음)

관상동맥 스텐트를 가지고 있는 이중항혈소판제를 복용 중인 환자에서 이중항혈소판제를 중단한다면 스텐트 혈전증의 발생 위험은 커지게 되며, 약 40% 환자에서 급성심근경색이나 사망에 놓이게 된다.⁸ 미국의 대규모레지스트리에 따르면, 두 가지 항혈소판제를 모두 중단한 경우, 스텐트 혈전증이 발

생의 평균 시간이 7일로 짧아지는 반면, 한 가지 항혈소판제를 계속 복용하는 경우 스텐트 혈전증 발생의 평균 시간은 122일로 연장되었다.^{68,69} 홍콩에서 진행된 대장 용종절제술을 받은 환자를 대상으로 한 후향적 코호트 연구에서도 두 약물을 모두 중단한 경우 7일 이내에 10%의 환자가 스텐트 혈전증이 발생하였다.⁶³ 따라서 관상동맥 스텐트를 가지고 있는 환자에서 이중항혈소판제를 모두 중단하는 것은 심혈관계 합병증을 증가시키므로 가능한 피해야 한다.

출혈 위험이 낮은 내시경 시술을 시행하는 경우, 이중항혈소판제의 투여를 지속해도 된다. 총 60명의 환자를 대상으로 101건의 조직검사를 시행한 48건의 상부위장관내시경 검사와 12건의 대장내시경 검사 결과를 분석한 일본의 한 전향적 연구에 따르면, 내시경 후 2주 동안 유의한 출혈은 보고된 바 없다(0/101; 95% CI, 0-3.6%).³⁸ 또한, 조직검사 후 출혈이 멈출 때까지의 시간은 단일 항혈소판제를 복용한 환자와 이중항혈소판제를 복용한 환자 간에 차이가 없었다(각각 2.4±1.4과 2.1±2.1).³⁹ 1 cm 미만의 결장 폴립에 대한 저온올가미 용종절제술(cold snare polypectomy)에 대한 2개의 무작위배정 임상시험이 있다. Won 등⁷⁰은 1 cm 미만의 결장 용종을 가진 87명에 대해 이중항혈소판제를 사용한 군과 아스피린 단독으로 사용한 군으로 무작위 배정한 뒤 저온올가미 용종절제술을 시행하였으며, 두 군에서 유사한 자연 출혈률을 보고하였다(이중항혈소판제 1/42 [2.4%], 아스피린단독 0/45). 또한, 두 군 간의 혈전색전증의 발생 또한 보고되지 않았다.

권고안 6
이중 항혈소판제를 복용하는 환자에서 출혈 위험이 높은 내시경 시술을 시행하는 경우, 시술 중 아스피린은 유지하고, P2Y12 수용체 억제제(클로피도그렐과 티카그렐러 5일 전, 프라수그렐 7일 전)는 5-7일간 중단하는 것을 권고한다. (권고 등급: 조건부, 근거수준: 매우 낮음)

권고안 7
시술 후 충분히 지혈이 이루어진 뒤, P2Y12 수용체 억제제의 재투약을 제안한다. 재투약 시점은 P2Y12 수용체 억제제의 작용 시작 시간과 약효, 내시경 시술 후의 출혈 위험성 및 2차 심혈관질환의 발생 가능성을 고려하여 결정할 것을 제안한다. (권고등급: 조건부, 근거수준: 매우 낮음)

출혈 위험이 높은 내시경 시술을 이중항혈소판제를 유지하면서 시행한 연구는 1편의 무작위대조군연구와 6편의 관찰 연구가 있었다. 2 cm 미만의 대장용종에 대한 용종절제술에서 이중항혈소판제를 지속해서 사용하는 군과 아스피린만을 단독으로 사용하는 군을 무작위배정연구로 진행한 연구에서 자연 출혈률의 차이는 보이지 않았다.⁶⁰ 이중항혈소판제를 사용한 170명 중에서 용종절제술을 시행하는 동안 이중항혈소판제를 유지한 86명과 아스피린을 단독 유지한 84명을 비교하였을 때, 즉시 출혈률은 이중항혈소판제를 사용한 군에서 약간 높게 보고되었지만(이중항혈소판제 사용군 8/84 [9.4%], 아스피린단독 유지군 3/86 [3.5%], p=0.110) 자연 출혈률은 두 군 간의 차이가 없었다(이중항혈소판제 사용군 4/84 [4.8%], 아스피린단독 사용군 4/86 [4.7%], p=0.958). 그러나 본 연구는 참여한 피험자가 적었으며, 이전의 연구결과보다 아스피린 단독 유지군에서 출혈률이 더 높았던 점에서 추가 연구가 필요할 것으로 보인다. 출혈 위험이 높은 내시경 시술인 위 점막하절제술과 관련된 관찰연구에서는 이중항혈소판제를 유지한 군에서 더 높은 자연 출혈률을 보였다. Fig. 2에서 보듯이 위 점막하절제술과 관련된 6편의 연구에 대한 메타분석결과에서는 단독 항혈소판제를 유지한 군보다 이중항혈소판제를 유지한 군에서 더 높은 자연 출혈률을 보였다(RR 2.45, 95% CI, 1.75-3.42).^{5,48,50,65,71,72} 이중항혈소판제를 유지한 군인 경우 위 내시경점막하절제술 후의 전체 자연 출혈률은 22.7% (95% CI, 17.7-28.5)였다. 따라서 이점을 고려할 때, 출혈 위험이 높은 내시경 시술 전에 P2Y12 수용체 억제제를 짧은

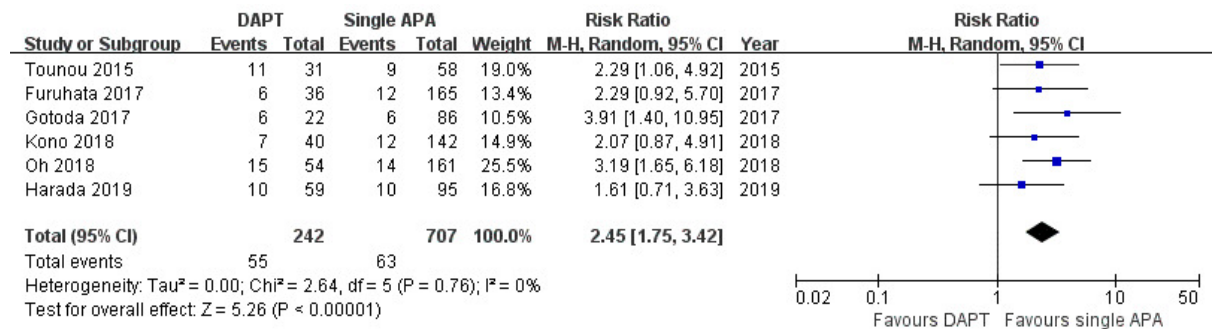


Fig. 2. Postendoscopic submucosal dissection bleeding comparing the dual antiplatelet therapy and single antiplatelet therapy groups. DAPT, dual antiplatelet therapy; APA, antiplatelet agent; M-H, Mantel-Haenszel; CI, confidence interval.

기간 중단하는 것을 고려해야 한다.

권고문 8

출혈 위험이 낮은 내시경 시술을 시행하는 경우, 와파린을 중단하지 않을 것을 권고한다. (권고등급: 조건부, 근거 수준: 낮음)

이전의 가이드라인에 최신 근거를 보강하기 위해, 후향적 연구와 전향적 코호트 연구 8편이 추가 분석에 사용되었다.^{53,59,73-78} 다양한 이중풍선내시경과 같은 출혈 위험이 적은 내시경 시술,^{73,78} 진단내시경검사,^{53,75} 내시경유두근풍선확장술,⁷⁶ 또는 내시경조직검사^{59,77}에서 시술 전 와파린을 중단할지 지속할지를 분석한 연구들이다. 모든 연구에서 초기 또는 지연 출혈률은 와파린 중단, 지속군에서 다르지 않았다. 그러나, 시술하는 동안 항혈전제를 일시적으로 중단하는 것은 혈전색전증의 발생을 높였다.⁵³ 혈전색전증 합병증의 중요성을 고려할 때, 가능한 와파린을 중단하지 않을 것을 권고한다. 그러나, INR이 치료 범위를 넘어갈 경우 출혈 위험성이 높아지기 때문에 INR의 치료 범위를 유지하면서 출혈 위험이 낮은 내시경 시술을 시행해야 한다.⁸

권고문 9

출혈 위험이 높은 내시경 시술을 시행하기 3-5일 전 와파린을 중단하는 것을 제안한다. 헤파린 가교 요법은 혈전색전증의 위험이 높은 환자에서만 사용할 것을 권고한다. (권고등급: 조건부, 근거수준: 낮음)

권고문 10

시술 후 충분히 지혈이 이루어진 뒤, 가능한 바로 와파린 재투약을 제안한다. (권고등급: 조건부, 근거수준: 낮음)

1편의 다기관 평행 비열등 무작위대조군시험(초록 형태)⁷⁹과 26편의 전향 및 후향적 코호트연구가 검색되었다.^{59,62,65,74,80-100} 대장직장 점막절제술,^{59,62,74,79-86,88,89,91,93-96,100} 대장직장 점막하절제술,^{74,79,90,96} 위점막하절제술,^{65,74,79,96,98} 내시경유두절제술,^{74,79,92} 식도 점막하절제술,^{74,79} 십이지장 점막절제술,⁷⁹ 경피 내시경하 위루술,^{74,99} 내시경초음파 세침흡인법,^{74,87} 초음파 내시경 유도하 배액술⁹⁷과 관련된 연구가 진행되었다. 대다수의 연구에서는 시술 시행전 헤파린 가교요법의 위험성과 이득에 초점을 두고 있다.^{65,74,79-81,84,85,88,93,94,96,100} 와파린을 일시적으로 중단함에도 헤파린 가교요법을 시행하는 이유는 혈전색전증의 위험을 줄이기 위함이다. 그러나 출혈 위험이 매우 높은 내시경 시술에서 와파린을 계속 사용하거나 헤파린 가교요법을 시행하는 경우 시술 관련 출혈은 의미있는 소견을 보였다. 이 연구들에

서는 공통적으로 시술 후 출혈의 위험을 높이기 때문에 헤파린 가교요법을 사용하는 것에 반대하였다.^{65,74,79-81,84,85,88,93,94,96,100}

또한, 일부 연구에서는 용종절제 시술 전후에 와파린을 지속적으로 사용하는 것을 권하기도 하였다.^{59,62,82,83,86,87,89,90,92,95,97-99}

그러나 이 연구들의 대부분이 일본에서 시행된 후향적 연구로 기존의 권고안을 바꾸기에는 근거가 충분하지 않은 것으로 보인다.^{59,82,83,86,89,90,92,95,97,98} 시술 중 항혈전제를 중단하는 것은 혈전색전증의 위험을 상당히 높이지만,⁵³ 항혈전제를 계속 복용하는 것은 시술과 관련된 출혈의 위험성을 높인다⁹¹ 따라서, 혈전색전증의 위험성을 증화할 필요가 있으며, 혈전색전증의 위험이 높은 경우 헤파린 가교요법을 사용하도록 권장해야 한다.

권고문 11

출혈 위험이 낮은 내시경 시술을 시행하는 경우, 당일 아침 DOAC 복용을 생략하는 것을 제안한다. (권고등급: 조건부, 근거수준: 매우 낮음)

권고문 12

출혈 위험이 낮은 내시경 시술 후 충분히 지혈이 이루어진 뒤 DOAC 재투약을 제안한다. (권고등급: 조건부, 근거수준: 매우 낮음)

DOAC은 쓰롬빈(다비가트란) 및 인자 Xa (리바록사반, 아픽사반 및 에독사반)의 억제제로 와파린과 달리 작용 시간이 빨라 투여 후 3시간 이내에 항응고 활성도도를 보인다.⁸

출혈 위험이 낮은 내시경 시술에 대한 6편의 대조군 연구에 따르면, DOAC을 전혀 복용하지 않았던 군(복용하지 않은 군 0/263 vs. DOAC 지속 복용군 0/19),¹⁰¹ 또는 DOAC을 중단한 군(DOAC 중단군 0/4 vs. DOAC 지속 복용군 0/18)과¹⁰² 비교할 때, DOAC을 지속 사용한 군에서 출혈률의 차이는 없었다. 그러나 DOAC를 사용한 소규모의 연구까지 포함한 결과라는 한계가 있지만, 10 mm 이하의 대장용종에 대한 용종절제술을 시행받는 DOAC을 복용하는 환자에 대한 1편의 전향적 관찰연구가 포함되어 있다.¹⁰³ DOAC을 중단하지 않는 그룹과 DOAC을 시술 당일에 중단한 그룹을 대상으로 하였으며, 용종절제술 후의 지연 출혈은 시술 당일 DOAC을 복용하지 않은 군에서 발생하지 않은 반면(0/66), DOAC을 중단하지 않은 군에서 8.5% (4/27)에서 발생하였다(p<0.1). 또 다른 전향적 코호트 연구에서는, 영국소화기학회/유럽소화기내시경학회 가이드라인 권고문의 효율성과 안정성을 평가하였다.¹⁰⁴ 영국소화기학회/유럽소화기내시경학회 가이드라인에서는 시술 당일 아침 DOAC 복용을 생략하고 당일 저녁에 약물 복용을 재시작 하는 것을 권고하고 있다.⁸ 출혈 위험이 낮은 내시경 시술에서, 시술 중 출혈은 아침 복용을 생략한

군에서는 0.9% (1/105), 시술 당일까지 지속투약한 군에서 4% (2/50) 발생하였다. 비록 환자수가 적어 통계적인 유의성은 관찰되지 않았으나, 아침 복용을 생략한 군에서 출혈이 적게 관찰되었다. 재시작 시점과 관련해서는 당일 복용 재시작 군과(0.5%, 1/188) 투약 시점을 늦게 시작한 군(0.7%, 1/139) 간의 지연 출혈 발생률에 차이는 없었다. 단지, 출혈의 위험이 낮은 시술을 받은 환자 327명 중 단 1명의 환자에서만 시술 2일 후 혈전색전증이 발생하였다(0.3%, 95% CI 0.01-0.9). 따라서 출혈의 위험이 낮은 내시경 시술에서, 당일 아침 DOAC 복용을 생략함으로써 출혈의 위험을 줄일 수 있으며, 시술 후 최대한 빨리 재시작하는 것이 좋을 것으로 보인다. 재시작에 대한 결정은 내시경 시술의 위험성과 적절한 지혈이 수반되어야 한다. DOAC는 빠른 작용 시간을 보이며, 복용 후 1-3 시간 이내에 최고 효과를 나타낸다.³⁴ 출혈의 위험이 낮은 내시경 시술에 대한 PAUSE 연구에서는, 충분한 지혈이 이루어진 시술 후 1일째에 DOAC를 재시작 하였다.¹⁰⁵

출혈의 위험이 높은 내시경시술에 대한 4개의 후향적 코호트 연구가 있다.^{84,104,106,107} DOAC을 복용하는 73명의 환자에서 대장용종절제술을 시행한 후향적 연구에 따르면, DOAC의 복용을 중단하지 않은 16.0% (8/50)의 환자에서 시술 후 지연 출혈이 발생하였다.⁸⁴ 그러나, 24시간 이상 DOAC을 중단한 경우 시술 후 지연 출혈은 발생하지 않았다(0/4). 일본의 25개 기관에서 항응고제를 투약 받으며 위 종양에 대한 내시경점막하 절제술을 시행받은 728명의 환자를 후향적으로 분석한 또 다른 연구에 따르면,¹⁰⁶ DOAC을 내시경점막하절제술 전 1-2일 전에 중단한 군에서는 11.2% (23/206)이 발생하여 DOAC을 지속적으로 복용한 군의 지연 출혈률(35.7%, 5/14) 보다 낮게 발생하였다. Masuda 등¹⁰⁷은 DOAC을 사용한 환자에서 내시경유두괄약근 절개술 후의 지연 출혈률을 보고하였다. 내시경유두괄약근 절개술 후의 출혈률은 DOAC을 복용한 환자(29%, 5/17)보다 1일 이상 DOAC을 중단한 환자(4%, 1/25)에서 의미 있게 낮게 보고되었다. 따라서, 출혈의 위험이 높은 내시경 시술 전에 DOAC을 1-2일 중단하는 것은 시술 후 출혈을 낮출 수 있다. PAUSE 연구에서, 출혈의 위험이 높은 내시경 시술 3일 전 마지막 DOAC을 복용하고 시술 후 1-2일 후 재시작하는 방법을 사용하였다.¹⁰⁵ 이때 1개월 이내의 주요 출혈위험은 0.88-2.96%, 뇌졸중 등 혈전색전증 발생의 위험은 0.16-0.60%였다. 따라서, 출혈의 위험이 높은 내시경 시술 3일 전 마지막 DOAC을 복용하고, 시술 후 1-2일 후에 재시작할 것을 권고한다. DOAC의 반감기는 약 12시간으로 48시간 후에는 DOAC이 거의 검출되지 않는다. 그러나 DOAC은 신장 기능에 영향을 받는다. 특히, Dabigatran의 경우, 약 80% 정도가 신장으로

- 권고문 13**
출혈 위험이 높은 내시경 시술을 시행하는 경우, 48시간 이상 DOAC을 중단하는 것을 권고한다. (권고등급: 강함, 근거수준: 낮음)
- 권고문 14**
출혈 위험이 높은 내시경 시술 후 충분히 지혈이 이루어진 뒤 2-3일 이내에 DOAC 재투약을 제안한다. (권고등급: 조건부, 근거수준: 매우 낮음)

DOAC	Procedure Risk	DOAC interruption schedule					Procedure Day (Restart ≥6 hrs)	DOAC resumption schedule		
		D-5	D-4	D-3	D-2	D-1		D+1	D+2	D+3
Apixaban	Low	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	(●)	● ●	● ●	● ●
	High	● ●	● ●	● ●	●				((●)) ((●))	● ●
Dabigatran (CrCl ≥50ml/min)	Low	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	(●)	● ●	● ●	● ●
	High	● ●	● ●	● ●	●				((●)) ((●))	● ●
Dabigatran (CrCl <50ml/min)	Low	● ●	● ●	● ●				● ●	● ●	● ●
	High	● ●	●						((●)) ((●))	● ●
Rivaroxaban /Edoxaban (AM intake)	Low	●	●	●	●	●	(●)	●	●	●
	High	●	●	●	●				((●))	●
Rivaroxaban /Edoxaban (PM intake)	Low	●	●	●	●	●	(●)	●	●	●
	High	●	●	●					●	●

Fig. 3. Suggested protocol for perioperative direct oral anticoagulant (DOAC) management. (●) means that DOACs can be administered on the same day if procedures that damage the mucosa (biopsy, cold snare polypectomy, etc.) were not performed. ((●)) means that DOACs can be administered two days after high-risk procedures if there are no risk factors for postprocedural bleeding and no symptoms or signs of postoperative bleeding. AM, ante meridiem; CrCl, creatinine clearance; PM, post meridiem.

배설되므로, 신장 기능이 저하된 경우 DOAC 투약에 특별한 주의가 필요하다. 신부전증(CrCl<50 mL/min) 환자의 경우 출혈 위험이 높은 내시경 시술 전 5일 전 마지막 dabigatran을 복용해야 한다. 내시경 전후의 DOAC 복용과 관련해서는 Fig. 3에 요약하였다

DOAC을 복용하는 환자에서 내시경 시술 전 헤파린 가교요법을 뒷받침할 근거는 없다. 아시아태평양소화기학회/아시아태평양 소화기내시경학회의 가이드라인, 영국소화기학회/유럽소화기내시경학회의 가이드라인 모두 DOAC이 빠른 작용 시간을 갖기 때문에 중단에 따른 헤파린 가교요법을 권고하지 않는다.^{8,9} 대한부정맥학회도 DOAC 투약에 따른 항응고 효과 여부를 작용 시간으로부터 예측할 수 있기 때문에, DOAC을 일시적으로 중단하는 경우 헤파린 가교요법을 권고하고 있지 않다.¹⁰⁸

결론 및 제언

인구의 고령화로 인해 심뇌혈관질환의 발병률은 증가하고 있다. 내시경 시술에 따라 출혈의 위험성은 다양하며, 항혈전제 사용의 심각한 위험을 증가시킬 수 있다. 내시경 시술 전 항혈전제 사용을 중단할지 여부와 언제 중단할지를 결정하기 위해서는 항혈전제 사용 중단에 따른 혈전색전증의 위험과 내시경 시술과 관련된 출혈 위험성을 동시에 고려해야 한다. 본 가이드라인을 통해서 항혈전제를 복용하는 환자에서 출혈, 혈전색전증의 부작용을 최소화하여 내시경 시술의 안전성과 유효성을 높일 수 있을 것으로 기대한다. 그러나 잘 설계된 무작위 대조임상시험의 부족으로 인해, 대부분의 권고문이 전문가 합의에 따른 조건부였다. 따라서, 향후 이를 해결하기 위한 잘 설계된 대규모연구가 필요하다. 뿐만 아니라, 일부 연구결과를 통해 서양과 아시아인의 인종 간의 혈전증 및 출혈 경향성이 다름이 밝혀진 바 있다.¹⁰⁹ 그러나, 인종별로 내시경 시술 중 항혈전제를 다르게 투여해야 하는지에 대한 연구는 아직 없는 실정이다. 따라서, 특히 아시아인의 경우 출혈에 좀 더 주의를 기울이면서 항혈전제 투여를 고려해야 하는지에 대한 연구가 향후 필요할 것으로 보인다.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank the executive members of the Korean Society of Gastrointestinal Endoscopy, the Korean Society of Cardiology, the Korean Neurological Association, the Korean Society of Gastroenterology, the Korean College of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research, the Korean Association for the Study of Intestinal Disease,

and the Korean Pancreatobiliary Association for reviewing the manuscript and providing expert opinions.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conceptualization: GAS, OYL; Formal analysis: SJK, CHT, CSB, CMS; Investigation: CSB, CMS; Methodology: MC; Supervision: YHJ, KDC, KNS, JHH, YS, PWYC, RR, CK, VVK; Writing—original draft: SJK, CHT, Writing—review & editing: GAS, OYL, CSB, CMS, MC, YHJ, JHH, YS, PWYC, RR, CK, VVK, KDC, KNS.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Supplementary material is available at the Korean Journal of Gastroenterology website (<https://www.kjg.or.kr/>).

REFERENCES

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
2. Joy M, Williams J, Emanuel S, et al. Trends in direct oral anti-coagulant (DOAC) prescribing in English primary care (2014-2019). *Heart* 2023;109:195-201.
3. Han J, Lee DW, Kim HG. Recent advances in endoscopic papillectomy for ampulla of vater tumors: endoscopic ultrasonography, intraductal ultrasonography, and pancreatic stent placement. *Clin Endosc* 2015;48:24-30.
4. Nabi Z, Reddy DN. Endoscopic palliation for biliary and pancreatic malignancies: Recent advances. *Clin Endosc* 2019;52:226-234.
5. Gotoda T, Hori K, Iwamuro M, et al. Evaluation of the bleeding risk with various antithrombotic therapies after gastric endoscopic submucosal dissection. *Endosc Int Open* 2017;5:E653-E662.
6. ASGE Standards of Practice Committee; Acosta RD, Abraham NS, et al. The management of antithrombotic agents for patients undergoing GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2016;83:3-16.
7. Abraham NS, Barkun AN, Sauer BG, et al. American College of Gastroenterology-Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline: Management of anticoagulants and antiplatelets during acute gastrointestinal bleeding and the peri-endoscopic period. *Am J Gastroenterol* 2022;117:542-558.
8. Veitch AM, Radaelli F, Alikhan R, et al. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline update. *Endoscopy* 2021;53:947-969.
9. Chan FKL, Goh KL, Reddy N, et al. Management of patients on antithrombotic agents undergoing emergency and elective endoscopy: joint Asian Pacific Association of Gastroenterology

- (APAGE) and Asian Pacific Society for Digestive Endoscopy (APSDE) practice guidelines. *Gut* 2018;67:405-417.
10. Fujimoto K, Fujishiro M, Kato M, et al. Guidelines for gastroenterological endoscopy in patients undergoing antithrombotic treatment. *Dig Endosc* 2014;26:1-14.
 11. Lim H, Gong EJ, Min BH, et al. Clinical practice guideline for the management of antithrombotic agents in patients undergoing gastrointestinal endoscopy. *Clin Endosc* 2020;53:663-677.
 12. Cumpston MS, McKenzie JE, Welch VA, Brennan SE. Strengthening systematic reviews in public health: guidance in the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, 2nd edition. *J Public Health (Oxf)* 2022;44:e588-e592.
 13. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ* 2008;336:1170-1173.
 14. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009;339:b2700.
 15. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011 Oct 18;343:d5928.
 16. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* 2016;355:i4919.
 17. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:10.
 18. Heise C, Abou Ali E, Hasenclever D, et al. Systematic review with meta-analysis: Endoscopic and surgical resection for ampullary lesions. *J Clin Med* 2020;9:3622.
 19. Espinel J, Pinedo E, Ojeda V, Guerra Del Río M. Endoscopic ampullectomy: a technical review. *Rev Esp Enferm Dig* 2016;108:271-278.
 20. Wu CCH, Lim SJM, Khor CJL. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related complications: risk stratification, prevention, and management. *Clin Endosc* 2023;56:433-445.
 21. Takamaru H, Saito Y, Hammoud GM, et al. Comparison of post-polypectomy bleeding events between cold snare polypectomy and hot snare polypectomy for small colorectal lesions: a large-scale propensity score-matched analysis. *Gastrointest Endosc* 2022;95:982-989.e6.
 22. Kawamura T, Takeuchi Y, Asai S, et al. A comparison of the resection rate for cold and hot snare polypectomy for 4-9 mm colorectal polyps: a multicentre randomised controlled trial (CRESCENT study). *Gut* 2018;67:1950-1957.
 23. Horiuchi A, Nakayama Y, Kajiyama M, Tanaka N, Sano K, Graham DY. Removal of small colorectal polyps in anticoagulated patients: a prospective randomized comparison of cold snare and conventional polypectomy. *Gastrointest Endosc* 2014;79:417-423.
 24. Giri S, Jearth V, Darak H, Sundaram S. Outcomes of thin versus thick-wire snares for cold snare polypectomy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endosc* 2022;55:742-750.
 25. Tokuhara M, Shimatani M, Tominaga K, et al. Evaluation of a new method, "non-injection resection using bipolar soft coagulation mode (NIRBS)", for colonic adenomatous lesions. *Clin Endosc* 2023;56:623-632.
 26. Vleugels JLA, Hazewinkel Y, Fockens P, Dekker E. Natural history of diminutive and small colorectal polyps: a systematic literature review. *Gastrointest Endosc* 2017;85:1169-1176.e1.
 27. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention, 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease, 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction, 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes, and 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *Circulation* 2016;134:e123-155.
 28. Egholm G, Kristensen SD, Thim T, et al. Risk associated with surgery within 12 months after coronary drug-eluting stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2622-2632.
 29. Hawn MT, Graham LA, Richman JS, Itani KM, Henderson WG, Maddox TM. Risk of major adverse cardiac events following non-cardiac surgery in patients with coronary stents. *JAMA* 2013;310:1462-1472.
 30. Holcomb CN, Graham LA, Richman JS, Itani KM, Maddox TM, Hawn MT. The incremental risk of coronary stents on post-operative adverse events: A matched cohort study. *Ann Surg* 2016;263:924-930.
 31. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018;39:213-260.
 32. Garcia DA, Regan S, Henault LE, et al. Risk of thromboembolism with short-term interruption of warfarin therapy. *Arch Intern Med* 2008;168:63-69.
 33. Blacker DJ, Wijdicks EF, McClelland RL. Stroke risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation undergoing endoscopy. *Neurology* 2003;61:964-968.
 34. Douketis JD, Spyropoulos AC, Murad MH, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: An American College of Chest Physicians Clinical Practice Guideline. *Chest* 2022;162:e207-e243.
 35. Wexner SD, Garbus JE, Singh JJ; SAGES Colonoscopy Study Outcomes Group. A prospective analysis of 13,580 colonoscopies. Reevaluation of credentialing guidelines. *Surg Endosc* 2001;15:251-261.
 36. 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.
 37. Ono S, Fujishiro M, Hirano K, et al. Retrospective analysis on the management of anticoagulants and antiplatelet agents for scheduled endoscopy. *J Gastroenterol* 2009;44:1185-1189.
 38. Ono S, Fujishiro M, Kodashima S, et al. Evaluation of safety of en-

- doscopy without cessation of antithrombotic agents in Japan. *J Gastroenterol* 2012;47:770-774.
39. 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.
 40. Gweon TG, Yang DH. Management of complications related to colorectal endoscopic submucosal dissection. *Clin Endosc* 2023; 56:423-432.
 41. Uozumi T, Abe S, Makiguchi ME, et al. Complications of endoscopic resection in the upper gastrointestinal tract. *Clin Endosc* 2023;56:409-422.
 42. Suwa T, Takizawa K, Kawata N, et al. Current treatment strategy for superficial nonampullary duodenal epithelial tumors. *Clin Endosc* 2022;55:15-21.
 43. 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.
 44. Miura Y, Tsuji Y, Yoshio T, et al. Association between perioperative management of antiplatelet agents and risk of post-endoscopic submucosal dissection bleeding in early gastric cancer: analysis of a nationwide multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2023;97: 889-897.
 45. 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.
 46. 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.
 47. 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.
 48. 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:E31-38.
 49. Igarashi K, Takizawa K, Kakushima N, et al. Should antithrombotic therapy be stopped in patients undergoing gastric endoscopic submucosal dissection? *Surg Endosc* 2017;31:1746-1753.
 50. Harada H, Suehiro S, Murakami D, et al. Feasibility of gastric endoscopic submucosal dissection with continuous low-dose aspirin for patients receiving dual antiplatelet therapy. *World J Gastroenterol* 2019;25:457-468.
 51. Park SH, Park SK, Yang HJ, et al. Risk of post-polypectomy bleeding after endoscopic mucosal resection in patients receiving antiplatelet medication: comparison between the continue and hold groups. *Surg Endosc* 2022;36:6410-6418.
 52. Yao CC, Chiu YC, Wu KL, et al. The effect of discontinuation of aspirin on colonoscopic postpolypectomy bleeding. *Adv Dig Med* 2020;7:14-21.
 53. Li YK, Guo CG, Cheung KS, Liu KSH, Leung WK. Risk of post-colonoscopy thromboembolic events: A real-world cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023;21:3051-3059.e4.
 54. Vranckx P, Valgimigli M, Jüni P, et al. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *Lancet* 2018;392:940-949.
 55. Watanabe H, Domei T, Morimoto T, et al. Effect of 1-month dual antiplatelet therapy followed by clopidogrel vs 12-month dual antiplatelet therapy on cardiovascular and bleeding events in patients receiving PCI: The STOPDAPT-2 randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:2414-2427.
 56. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 Guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2021;52:e364-e467.
 57. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2017;135:e726-e779. Erratum in: *Circulation* 2017;135:e791-e792.
 58. Vu CK, Korman MG, Bejer I, Davis S. Gastrointestinal bleeding after cold biopsy. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1141-1143.
 59. Yabe K, Horiuchi A, Kudo T, et al. Risk of gastrointestinal endoscopic procedure-related bleeding in patients with or without continued antithrombotic therapy. *Dig Dis Sci* 2021;66:1548-1555.
 60. Chan FKL, Kyaw MH, Hsiang JC, et al. Risk of postpolypectomy bleeding with uninterrupted clopidogrel therapy in an industry-independent, double-blind, randomized trial. *Gastroenterology* 2019;156:918-925.e1.
 61. Ket S, Hewett DG, Kheir AO, et al. Cold snare polypectomy of colorectal polyps ≤ 10 mm on clopidogrel: Australian and New Zealand randomized controlled trial. *Endosc Int Open* 2022;10:E745-E752.
 62. Bozkurt H, Sert ÖZ, Ölmez T, et al. The risk of post-polypectomy bleeding among patients receiving antithrombotic agents: A prospective observational study. *Sao Paulo Med J* 2021;139:218-225.
 63. de Benito Sanz M, Hernández L, Garcia Martinez MI, et al. Efficacy and safety of cold versus hot snare polypectomy for small (5-9 mm) colorectal polyps: a multicenter randomized controlled trial. *Endoscopy* 2022;54:35-44.
 64. Pedersen IB, Rawa-Golebiewska A, Calderwood AH, et al. Complete polyp resection with cold snare versus hot snare polypectomy for polyps of 4-9 mm: a randomized controlled trial. *Endoscopy* 2022;54:961-969.
 65. Kono Y, Obayashi Y, Baba Y, et al. Postoperative bleeding risk after gastric endoscopic submucosal dissection during antithrombotic drug therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2018;33:453-460.
 66. Arimoto J, Higurashi T, Chiba H, et al. Continued use of a single antiplatelet agent does not increase the risk of delayed bleeding after colorectal endoscopic submucosal dissection. *Dig Dis Sci* 2018;63:218-227.
 67. Hamada T, Yasunaga H, Nakai Y, et al. Bleeding after endoscopic sphincterotomy or papillary balloon dilation among users of antithrombotic agents. *Endoscopy* 2015;47:997-1004.
 68. Eisenberg MJ, Richard PR, Libersan D, Filion KB. Safety of short-term discontinuation of antiplatelet therapy in patients

- with drug-eluting stents. *Circulation* 2009;119:1634-1642.
69. Angiolillo DJ, Firstenberg MS, Price MJ, et al. Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307:265-274.
 70. Won D, Kim JS, Ji JS, Kim BW, Choi H. Cold snare polypectomy in patients taking dual antiplatelet therapy: A randomized trial of discontinuation of thienopyridines. *Clin Transl Gastroenterol* 2019;10:e00091.
 71. Oh S, Kim SG, Kim J, et al. Continuous use of thienopyridine may be as safe as low-dose aspirin in endoscopic resection of gastric tumors. *Gut Liver* 2018;12:393-401.
 72. Furuhashi T, Kaise M, Hoteya S, et al. Postoperative bleeding after gastric endoscopic submucosal dissection in patients receiving antithrombotic therapy. *Gastric Cancer* 2017;20:207-214.
 73. Bhattacharya A, Nelson A, Hoscheit M, et al. Rate of bleeding on antiplatelet and anticoagulant agents in patients undergoing single balloon enteroscopy. *Gastrointestinal Endoscopy* 2018;87:Ab401-Ab402.
 74. Nagata N, Yasunaga H, Matsui H, et al. Therapeutic endoscopy-related GI bleeding and thromboembolic events in patients using warfarin or direct oral anticoagulants: results from a large nationwide database analysis. *Gut* 2018;67:1805-1812.
 75. Foote A, Haymart B, Kong XW, et al. Interruption of warfarin for low-risk procedures. *J Thromb Thrombolys* 2019;47:607.
 76. Hakuta R, Kogure H, Nakai Y, et al. Endoscopic papillary large balloon dilation without sphincterotomy for users of antithrombotic agents: A multicenter retrospective study. *Dig Endosc* 2019;31:316-322.
 77. Bozkurt H, Ölmez T, Bulut Cİ, et al. The safety of upper gastrointestinal endoscopic biopsy in patients receiving antithrombotic drugs. A single-centre prospective observational study. *Prz Gastroenterol* 2020;15:234-240.
 78. Zaver HB, Ghaz H, Stancampiano F, et al. Risk of bleeding following double balloon enteroscopy in patients on continued antiplatelet and/or anticoagulation therapy. *Endosc Int Open* 2021;9:E1397-E1403.
 79. Takeuchi Y, Mabe K, Shimodate Y, et al. Continuous anticoagulation and cold snare polypectomy versus heparin bridging and hot snare polypectomy in patients on anticoagulants with subcentimeter polyps: A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 2019;171:229-237.
 80. Lin D, Soetikno RM, McQuaid K, et al. Risk factors for post-polypectomy bleeding in patients receiving anticoagulation or antiplatelet medications. *Gastrointest Endosc* 2018;87:1106-1113.
 81. Kishida Y, Hotta K, Imai K, et al. Risk analysis of colorectal post-polypectomy bleeding due to antithrombotic agent. *Digestion* 2019;99:148-156.
 82. Makino T, Horiuchi A, Kajiyama M, Tanaka N, Sano K, Maetani I. Delayed bleeding following cold snare polypectomy for small colorectal polyps in patients taking antithrombotic agents. *J Clin Gastroenterol* 2018;52:502-507.
 83. Matsumoto M, Yoshii S, Shigesawa T, et al. Safety of cold polypectomy for colorectal polyps in patients on antithrombotic medication. *Digestion* 2018;97:76-81.
 84. Yanagisawa N, Nagata N, Watanabe K, et al. Post-polypectomy bleeding and thromboembolism risks associated with warfarin vs direct oral anticoagulants. *World J Gastroenterol* 2018;24:1540-1549.
 85. Shimodate Y, Mizuno M, Matsueda K, et al. Is it safe to continue warfarin or to shorten interruption of doacs in hot-snare polypectomy? *Gastrointestinal Endoscopy* 2019;89(6 Suppl):AB437-AB438.
 86. Ono S, Ishikawa M, Matsuda K, et al. Clinical impact of the perioperative management of oral anticoagulants in bleeding after colonic endoscopic mucosal resection. *BMC Gastroenterol* 2019;19:206.
 87. Polmanee P, Hara K, Mizuno N, et al. Outcomes of EUS-FNA in patients receiving antithrombotic therapy. *Endosc Int Open* 2019;7:E15-E25.
 88. Yu JX, Oliver M, Lin J, et al. Patients prescribed direct-acting oral anticoagulants have low risk of postpolypectomy complications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:2000-2007.e3.
 89. Tsoi A, Garg M, Butt J. Post-colonic polypectomy bleeding in patients on anticoagulation therapy. *J Gastroen Hepatol* 2020;35:232.
 90. Harada H, Nakahara R, Murakami D, et al. The effect of anticoagulants on delayed bleeding after colorectal endoscopic submucosal dissection. *Surg Endosc* 2020;34:3330-3337.
 91. Kishino T, Oyama T, Hotta K, et al. Risk of colonoscopic post-polypectomy bleeding in patients after the discontinuation of antithrombotic therapy. *Turk J Gastroenterol* 2020;31:752-759.
 92. Muro S, Kato H, Ishida E, et al. Comparison of anticoagulants and risk factors for bleeding following endoscopic sphincterotomy among anticoagulant users: Results from a large multicenter retrospective study. *J Gastroenterol Hepatol* 2020;35:37-42.
 93. Rebello D, Bakhit M, McCarty TR, Machan JT, Nagar A, Moss SF. Heparin bridge is associated with more post-polypectomy bleeding and emergency department visits among anticoagulated patients. *Ann Gastroenterol* 2020;33:73-79.
 94. Inagaki K, Yamashita K, Oka S, et al. Risk of bleeding after colorectal endoscopic resection in patients with continued warfarin use compared to heparin replacement: A propensity score matching analysis. *Gastroenterol Res Pract* 2021;2021:9415387.
 95. Kobayashi T, Takeuchi M, Hojo Y, et al. Risk of delayed bleeding after hot snare polypectomy and endoscopic mucosal resection in the colorectum with continuation of anticoagulants. *J Gastrointest Oncol* 2021;12:1518-1530.
 96. Kubo K, Kato M, Mabe K, et al. Risk factors for delayed bleeding after therapeutic gastrointestinal endoscopy in patients receiving oral anticoagulants: A multicenter retrospective study. *Digestion* 2021;102:161-169.
 97. Okuno N, Hara K, Mizuno N, et al. Outcomes of endoscopic ultrasound-guided biliary drainage in patients undergoing antithrombotic therapy. *Clin Endosc* 2021;54:596-602.
 98. Terasaki K, Dohi O, Naito Y, et al. Effects of guidelines for gastroenterological endoscopy in patients undergoing antithrombotic treatment on postoperative bleeding after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: A propensity score-matching analysis. *Digestion* 2021;102:256-264.

99. Thosani N, Rashtak S, Kannadath BS, et al. Bleeding risk and mortality associated with uninterrupted antithrombotic therapy during percutaneous endoscopic gastrostomy tube placement. *Am J Gastroenterol* 2021;116:1868-1875.
100. Yan Z, Gao F, Xie J, Zhang J. Incidence and risk factors of colorectal delayed post-polypectomy bleeding in patients taking antithrombotics. *J Dig Dis* 2021;22:481-487.
101. Yuki T, Ishihara S, Yashima K, et al. Bleeding risk related to upper gastrointestinal endoscopic biopsy in patients receiving antithrombotic therapy: A multicenter prospective observational study. *Curr Ther Res Clin Exp* 2017;84:32-36.
102. Ara N, Iijima K, Maejima R, et al. Prospective analysis of risk for bleeding after endoscopic biopsy without cessation of antithrombotics in Japan. *Dig Endosc* 2015;27:458-464.
103. Morita A, Horiuchi I, Tanaka N, Takada H, Graham DY, Horiuchi A. Managing bleeding risk after cold snare polypectomy in patients receiving direct-acting oral anticoagulants. *Gastrointest Endosc* 2022;95:969-974.
104. Radaelli F, Fuccio L, Paggi S, et al. Periendoscopic management of direct oral anticoagulants: a prospective cohort study. *Gut* 2019;68:969-976.
105. Douketis JD, Spyropoulos AC, Duncan J, et al. Perioperative management of patients with atrial fibrillation receiving a direct oral anticoagulant. *JAMA Intern Med* 2019;179:1469-1478.
106. Tomida H, Yoshio T, Igarashi K, et al. Influence of anticoagulants on the risk of delayed bleeding after gastric endoscopic submucosal dissection: a multicenter retrospective study. *Gastric Cancer* 2021;24:179-189.
107. Masuda S, Koizumi K, Nishino T, et al. Direct oral anticoagulants increase bleeding risk after endoscopic sphincterotomy: a retrospective study. *BMC Gastroenterol* 2021;21:401.
108. Jung BC, Kim NH, Nam GB, et al. The Korean Heart Rhythm Society's 2014 statement on antithrombotic therapy for patients with nonvalvular atrial fibrillation: Korean Heart Rhythm Society. *Korean Circ J* 2015;45:9-19.
109. Kim HK, Tantry US, Smith SC Jr, et al. The East Asian Paradox: An updated position statement on the challenges to the current antithrombotic strategy in patients with cardiovascular disease. *Thromb Haemost* 2021;121:422-432.

Supplementary Table 1. IDEN Consensus on Management of Antithrombotic Agents in Patients Undergoing Gastrointestinal Endoscopy

	권고안	권고등급	근거수준
1-1	아스피린을 복용하는 환자에서 내시경 시술 전, 아스피린을 중단하지 않는 것을 권고한다.	강함	중등도
1-2	혈전의 위험도가 낮은 환자에서 출혈 위험이 매우 높은 내시경 시술을 시행하는 경우, 시술 전 아스피린을 중단하는 것을 고려한다.	조건부	낮음
2	2차 예방을 위해 단독 항혈소판제제를 복용하는 환자에서 출혈 위험이 낮은 내시경 시술을 시행하는 경우, P2Y12 수용체 억제제의 지속 사용을 권고한다.	강함	낮음
3	2차 예방을 위해 단독 P2Y12 수용체 억제제를 복용하는 환자에서 출혈 위험이 높은 내시경 시술을 시행하는 경우, 단독 P2Y12 수용체 억제제(클로피도그렐과 티카그렐러 5일전, 프라수그렐 7일전)를 중단하는 것을 제안한다.	조건부	매우 낮음
4	시술 후 충분히 지혈이 이루어진 뒤, P2Y12 수용체 억제제의 재투약을 고려할 수 있다. 재투약 시점은 P2Y12 수용체 억제제의 작용 시작 시간과 약효, 내시경 시술 후의 출혈 위험성 및 2차 심혈관질환의 발생 가능성을 고려하여 결정할 것을 제안한다.	조건부	매우 낮음
5	이중 항혈소판제(아스피린과 클로피도그렐)를 복용하는 환자에서 출혈 위험이 낮은 내시경 시술을 시행 하는 경우, 이중 항혈소판제의 지속 사용을 제안한다.	조건부	매우 낮음
6	이중 항혈소판제를 복용하는 환자에서 출혈 위험이 높은 내시경 시술을 시행하는 경우, 시술 중 아스피린은 유지하고, P2Y12 수용체 억제제(클로피도그렐과 티카그렐러 5일전, 프라수그렐 7일전)는 5-7일간 중단하는 것을 권고한다.	조건부	매우 낮음
7	시술 후 충분히 지혈이 이루어진 뒤, P2Y12 수용체 억제제의 재투약을 제안한다. 재투약 시점은 P2Y12 수용체 억제제의 작용 시작 시간과 약효, 내시경 시술 후의 출혈 위험성 및 2차 심혈관질환의 발생 가능성을 고려하여 결정할 것을 제안한다.	조건부	매우 낮음
8	출혈 위험이 낮은 내시경 시술을 시행하는 경우, 와파린을 중단하지 않을 것을 권고한다.	조건부	낮음
9	출혈 위험이 높은 내시경 시술을 시행하기 3-5일 전 와파린을 중단하는 것을 제안한다. 헤파린 가교 요법은 혈전색전 증의 위험이 높은 환자에서만 사용할 것을 권고한다.	조건부	낮음
10	시술 후 충분히 지혈이 이루어진 뒤, 가능한 바로 와파린 재투약을 제안한다.	조건부	낮음
11	출혈 위험이 낮은 내시경 시술을 시행하는 경우, 당일 아침 DOAC 복용을 생략하는 것을 제안한다.	조건부	매우 낮음
12	출혈 위험이 낮은 내시경 시술 후 충분히 지혈이 이루어진 뒤 DOAC 재투약을 제안한다.	조건부	매우 낮음
13	출혈 위험이 높은 내시경 시술을 시행하는 경우, 48시간 이상 DOAC을 중단하는 것을 권고한다.	강함	낮음
14	출혈 위험이 높은 내시경 시술 후 충분히 지혈이 이루어진 뒤 2-3일 이내에 DOAC 재투약을 제안한다.	조건부	매우 낮음