

Externa granskare:

Eva Zetterberg hematolog, Koagulationsmottagningen SUS,

Björn Peters Nefrolog Njurkliniken Skövde

Riskbedömning och hantering av antikoagulantia vid njurbiopsi av nativa eller transplanterade njurar

Sammanfattande evidens och rekommendationer av förebyggande åtgärder

Bakgrund

Blödningskomplikationsrisken efter njurbiopsi är låg. Efter biopsi av nativa njurar behöver färre än två procent transfunderas och < 0,5 % kräver blödningsstoppande intervention – risken är något högre vid AKI och för ineliggande patienter (3% respektive 1%). Riskfaktorer för blödning efter njurbiopsi listas nedan i Tabell 1 (Marwah *et al*, Simard-Meilleur *et al*, Peters B 2020 *et al*, Andrulli S *et al*, Palsson R *et al*) och förekomsten av komplikationer i Tabell 2.

98% av alla komplikationer observeras inom 24 tim efter biopsin (100% inom 8 tim hos polikliniska pat och 90 % inom 24 tim hos ineliggande). I Tabell 3 listas kontraindikationer till njurbiopsi.

Tabell 1 Påverkbara och icke påverkbara riskfaktorer för blödning efter njurbiopsi

Påverkbara riskfaktorer	Icke påverkbara riskfaktorer
Hypertoni	Ålder (hög>lågt)
Trombocytopeni	GFR (lågt>högt)
Koagulopati	Grundsjukdom (SLE> Glomerulonefrit)
Anemi	Frailty index
4 el fler biopsiprov	Kön (F>M)
	Obesitas
	Multipla komorbiditeter (leversjd, DM, CHD >)

Tabell 2. Andel komplikationer vid nativ njurbiopsi

Komplikationstyp	Elektivt ingrepp	Akut ingrepp
Makrohematuri	5%	5%
Blodtransfusion	1%	3%
Embolisering	0,2%	0,5%
Nefrektomi	<0,05%	<0,05%
Död	<0,1%	<0,1%
Otillräckligt med vävnad för diagnostik	<5%	<5%

Tabell 3 Kontraindikationer för njurbiopsi (relativa i grått)

Okontrollerat BT – <i>skjut upp men om det ej är möjligt att vänta görs kirurgisk biopsi med blodstillning</i>	sBT > 160
Pågående urinvägsinfektion	Singel njurestatus – <i>Kan dock gå att genomföra om njuren är välvisualiserad och sonografören en van utövare</i>
TPK < 120	Bristande medverkandekapacitet / kognitiv status / psykiatrisk instabil
INR >1,4	Graviditet*
Hydronefros (avlasta först)	Levercirrhos – <i>ökad blödningsrisk men genomförbart – kontrollera TPK och INR samt begränsa till 1 vävnadsbit/cylinder/avtryckning/ hålslagning</i>
Hyperekogena njurar om GFR < 30	Anatomiska problem (<i>multipla cystor, kärlanomalier, hästskonjurer</i>)
Hudinfektion över insticksstället	Antikoagulantia*
	Plasmaferesbehandling senaste 24 tim

(Luciano *et al* AJKD 2019) *Se separat stycke

Amyloidos verkade inte öka blödningsrisken förutsatt att blodtrycket var välreglerat i en studie av Soares *et al* från 2008.

Njurbiopsi under graviditet (sammanfattat från review från Piccoli G *et al*)

Det sker något fler komplikationer efter njurbiopsi av gravida jämfört med post partum (7% vs 1%). Transfusionskrävande blödningar är vanligast mellan graviditetesvecka 23 och 26. Före v 20 anses

ingreppet vara okomplicerat, medan det bör undvikas efter graviditetsvecka 30 om möjligt. Det är en högre blödningsrisk vid högt renalt blodflöde vid antikoagulantia samt vid antifosfolipidsyndrom.

Vid de biopsier som hade indikationen att differentiera mellan preeklampsi och glomerulonefrit så ledde 66% av fallen till ändrad behandling. Yazici H *et al* konkluderade i sin studie från 2023 att njurbiopsi under graviditet är relativt säkert och vanligen diagnostiskt där 73 % av biopsiutfallen ledde till terapeutiska åtgärder. Desmopressin bör undvikas då det ökar VTE-risk och ger vätskeretention utan att minskad blödningsrisk kunnat bevisas i studier.

Biopsi av njurtransplantat är mindre riskabelt särskilt om det sker före v 20 men hydronefros bör uteslutas först och avlastas v.b.

Njurbiopsi av transplantat

Risken är väldigt låg för komplikationer vid protokollbiopsier, även vid pågående ASA-behandling. I en studie av Kupier *et al* från 2018 stod 17 % av de transplantatbiopserade pat på ASA och av de totalt 154 patienterna så behövde enbart en patient transfunderas. Det är sannolikt mindre riskabelt med blödningar från transplantatbiopsier då den anatomiska positionen lättare medger komprimerbarhet. Extern kompression av njurparenkymet kan däremot resultera i Page kidney-inducerad hypertoni (MacFadden *et al*). Whittier W *et al* beskriver denna mycket ovanliga komplikation som uppstår i om kompression av njurparenkymet och där det subkapsulära hematomet behöver evakueras kirurgiskt.

Om pat har aferesbehandlats bör det gå 24 tim till biopsi (särskilt om ersättningsvolym utgjorts av albumin och kristalloider).

Akuta transplantatbiopsiindikationer (på rejektionsmisstanke) skall genomföras trots pågående ASA-behandling men vid polikliniska subakuta el protokollbiopsier kan ASA övervägas att seponeras 3-5 dagar före ingreppet om pat ej är högriskare ur kardiovaskulärt morbiditetsperspektiv. Baffour *et al* såg i sin studie ingen kontraindikation med ASA vid akuta frågeställningar och konstaterade att risker med fördröjning av diagnostiken klart överstiger blödningsrisken.

Hantering av antikoagulation vid njurbiopsi

Historiskt så har ASA ansetts vara en kontraindikation för njurbiopsi, men det finns ingen konsensus om hur långt ASA-uppehållet skall vara före ingreppet där allt från 3-7dagar- föreslagits. I Patels *et al* artikel från 2012 angavs rekommendationen 5 dagars uppehåll. Lee *et al* artikel studerade riskfaktorer för blödning efter njurbiopsi (nativa) och visade ingen ökad risk för ASA-användare. Däremot såg de en ökad förekomst av något högre **minor** risk (definition - Hb-tapp med 10 enheter) vid akuta biopsier jmf med polikliniska elektiva utredningsfall.

MacKinnon *et al* beskrev hur 1120 patienter biopserades varav 75 personer stod på ASA – Ålder, kön och försämrad njurfunk föll ut som högrisk för blödningskomplikationer men inte ASA-behandling. ASA inom 3 d före biopsi ökade blödningsrisk vid högdos ASA (dvs ≥ 325 mg / dag) men ffa om dosen givits samma dag som biopsin (Potretzke *et al*)

Om ASA generellt anses utgör en blödningsriskfaktor, om än en liten sådan, kan vissa se skäl att argumentera för obligatorisk utsättning, men beslutet att pausa är inte riskfritt. I Burger *et al* retrospektiva studie mellan 1970 -2005 konstaterade man att utsättning av ASA föregick

kardiovaskulära komplikationer i 10,2 % av fallen (ACS, CVL och akut perifer kärlsjd) inom 14 dagar. Detta förklaras sannolikt av reboundfenomen där protrombiska mekanismer (ökad tromboxansyntes) späder på effekterna av ASA-utsättningen (Vial *et al*) ffa hos patienter med pat med risk för genombrottstrombos (APS, Klaffop, tid CVL och CAD). Risken för trombos ökar x 3 inom 10 dagar efter ASA-seponering, ffa hos patienter med pat med risk för genombrottstrombos (APS, Klaffop, tid CVL och CAD).

Skottska data från ScotRenalBiopsy registry visade att det är säkert att fortsätta med ASA (McQuarrie *et al*) varför skottska guidelines numer rekommenderar att patienten kan fortsätt med ASA.

KHA-CARI (Kidney Health Australia Caring for Aussies with Renal Impairment) – Australiensiska guidelines från 2019 rekommenderar uppehåll med ASA minst 3 dagar före biopsi hos kardiovaskulära lågriskpatienter men att fortsätta med ASA hos patienter med hög risk för kardiovaskulära incidenter / tromboemboliska komplikationer (Klaffop, APS, CHD, CAD).

Vid ASA-dos ≥ 325 mg rekommenderas dock uppehåll / dosminskning

Fontana F *et al* fann i en italiensk kohort 2023 ingen skillnad i blödningsrisk mellan patienter som återinsatts på lågdos ASA inom 48 timmar jämfört med efter 3-5 dagar efter biopsi eller jämfört med patienter utan ASA.

Pieper M *et al* tittade närmare på clopidogrelbehandlade patienters blödningsrisk vid diverse biopsier, varav 17% var njurbiopsier, där patienterna hade tagit senaste dosen inom de senaste 5 dyggen (median 3 dagar sedan senaste dos (2,9 +- 1.9 d)) och kunde konstatera att risken för blödning var låg till mycket låg och det var fler minor än major-komplikationer.

Användning av desmopressin vid biopsi från nativ respektive transplanterad njure

Desmopressin (Octostim®) en faktor VIII och VWF-frisättare har använts profylaktiskt omedelbart före invasiva ingrepp hos blödningsbenägna patienter med dosen 0,3 µg/kg sc eller utspätt i 10 ml fysiologisk NaCl i många år. Studier om dess effektivitet som blödningsförebyggande åtgärd vid njurbiopsier har dock visat högst skiftande resultat (Lim; Peters; Stratta *et al*) varför effektivitet som blödningsförebyggande åtgärd vid njurbiopsier är omdebatterad.

2011 publicerade Manno *et al* den enda hitintills enda RCTn avseende desmopressintillförsel före njurbiopsi (62 patienter i behandlingsarmen och 60 obehandlade kontroller) och rapporterade en fördel för behandlingsarmen gällande reduktion av **minor** komplikationer (längd på vårdtillfälle eller hematoma < 2 cm). De totalt 162 patienterna hade dock GFR > 60 ml/min och var definierade som lågriskfall. I och med att ingen skillnad syntes mellan behandlad och obehandlad grupp avseende major komplikationer (hematom > 2cm, transfusion, angioembolisering – vilka var noll till antal för samtliga kategorier i båda studiegrupperna) så är det tveksamt att minor-fallresultatet kan ses som kliniskt relevant.

Studien fick stort genomslag och i Sverige använder en stor andel njurmedicinska kliniker desmopressin vid lågt GFR (< 30-45 ml/min) eller annan känd blödningsaggraverande riskfaktor inför njurbiopsi.

2020 publicerade Leclerc *et al* en retrospektiv biopsikomplikationsstudie från Kanada där 328 biopsierade desmopressinbehandlade patienter jämfördes med 85 icke desmopressinbehandlade patienter avseende komplikationer. De fann inga skillnader i blödningsrisk mellan grupperna trots lägre GFR (median 28 jmf med 45 ml/min) och kliniskt bedömd högre blödningsrisk i

behandlingsgruppen. En svensk studie på 427 patienter med kreatinin > 150 µmol / L i Nephrology från 2018 tolkade ett totalriskmått som positivt för behandlingsgruppen men kunde ej påvisa minskade major el minor komplikationer efter desmopressin (Peters *et al*). Athavale *et al* publicerade 2019 i BMC en studie där desmopressin gav en lägre blödningsrisk i högriskpatienter men en högre risk i lågriskpatienterna (dock där minor event i form av Hb-tapp drev kompositutfallet). Denna studie hade dock exkluderat patienter med högt INR / PK / TPK (< 50). Då majoriteten av patienterna kommer till undersökningen fastande sedan midnatt kan en mildare dehydrering/ hemokoncentration förklara det preproceduriella högre Hbt dock varför evidensgunden försvagats.

Patienter som erhåller desmopressin har dessutom den antidiuretiska effekten som möjlig förklaring bakom Hb-fallet (och den inte ovanliga observerbara krea-sänkningen). 10 % av behandlade patienter utvecklar dessutom hyponatremi vilket bör beaktas vid ödemproblematik / CHD. Även coronarischemi och hjärnödem har beskrivits som biverkningar.

Vid genomgång av publicerade studier saknas evidens för att desmopressin kan förebygga någon form av klinisk komplikation.

Hantering av antikoagulantia på icke akut biopsi

Många sjukhus har tagit fram rekommendationer med tabeller för hur många dagar olika typer av antikoagulantia bör seponeras inför invasiva ingrepp. Problemet med njurbiopsier är att de ofta listas under högriskingrepp trots att erfarenhet och evidens snarare kategoriserar dem som en låg till medelriskintervention. Det bör ur nefrologisk synvinkel därför kommuniceras att diskussion om AK-hantering skall tas med beställande enhet när det gäller njurbiopsier och att inga kategoriska utsättningskrav skall gälla. Nedan följer en sammanställning av råd vi funnit vara nationellt generaliserbara vad gäller AK-hantering inför icke akut njurbiopsi.

Waran sätts ut minst 4 dagar innan provtagning inför biopsi (PK <1,2-1,4)

LMWH sätts ut 12-24 tim innan biopsin

Plavix 5-7 dagar

Trombyl 1-5 dagar – (OBS! individuell bedömning om ASA över huvud taget skall seponeras vid högriskpatient dvs förekomst av stent, nyligen kardiovaskulär händelse / högrisk kardiovaskulärt. Notera att SSTH rekommenderar utsättning enbart 1 d före stor kirurgi. Svensk Förening för Anestesi och Intensivvård (SFAI) rekommenderar tillfällig utsättning av ASA samma dag som spinaler och epiduraler.)

NSAID 1-2 dagar (1 dag enligt SSTH)

Eliquis, Xarelto 2 dygn om GFR > 30, 3 dygn om GFR < 30

Pradaxa 3 dygn om GFR > 30, 4 dygn om GFR < 30

Ta APTT och Anti Xa –Angående eventuell profylaxdos / överbrygningsterapi – ges LMWH **enbart** om högrisk för VTE föreligger (mekanisk klaff, trippelpositiv APS, Chads Vasc > 6 alt ny venös trombos inom en månad före ingreppet). Vad gäller arteriell trombos hänvisas till kardiolog/neurolog för individuellt ställningstagande.

Återinsättning efter ingreppet, så snart det inte bedöms föreligga någon blödningsrisk. Vanligen efter mellan 12-48 timmar, ASA och LMH initialt .

Poliklinisering av njurbiopsier

Majoriteten av njurklinikerna har som rutin att poliklinisera biopsier av njurtransplantat som iom sin ytliga placering är lättare att snabbt bedöma eventuella tillstötta komplikationer på. Efter 4-6 timmar går patienten hem om urinen är klar och patienten ej har smärta över transplantatet – Skulle smärta eller makrohematuri uppstå görs kontroll-ULD och Hb-kontroll.

SUS Lund har sedan 2021 polikliniserat en andel av sina nativa njurbiopsier i de fall patienterna ej vårdas inläggande eller har en AKI.

De har identifierat följande karaktäristika för att selektera patienter till poliklinisk biopsi: Inga akuta fall, utan minst 2-3 veckors framförhållning behövs för planeringen. Rimlig förekomst av betydande komorbiditeter. Patienten måste kunna ta hand om sig själv och själv sköta sin medicinerings på mottagningen. Det krävs en kognitiv förmåga att notera och reagera på eventuella symtom som kan tyda på komplikation och då söka vård. PAL ordinerar uppehåll med antikoagulantia och avgör vilka läkemedel patienten skall ta på morgonen biopsidagen, korrigerar vb antihypertensiv behandling, samt ordinerar premedicinering (T Oxynorm 5 mg, T Oxascand 5 mg).

Biopsiansvarig sjuksköterska kontrollerar att giltig blodgruppering finns, samordnar kontroll av blodtryck en vecka innan biopsin, samt ordnar med provtagning 1-3 dagar innan biopsin: Hb, B-diff, TPK, PK, APTT, Na, K, kreat, eGFR, urea, koldioxid, Ca-jon, fosfat, PTH, TSH, b-glukos, HbA1c, CRP, leverstatus, bastest. Dagen för ingreppet så kommer patienten fastande. Kontroll görs av urinsticka och sediment, längd, vikt, temp, blodtryck (blodtryck efter 15 min vila bör inte överstiga 160/100). Ssk fyller i del 1 av njurbiopsiprotokollet till SNR

Premedicinering ges 30 min innan patienten åker iväg till röntgen. Efter biopsin gäller 2 timmars sidoläge och därefter ytterligare 4 timmars observation i friare sängläge på njurmottagningen. Kontroll av stickställe, puls och blodtryck var sker 15:e minut första timmen och sedan var 30:e minut i 2 timmar och därefter en gång/timme Urinprov med urinsticka tas innan hemgång Kontroll av kreatinin och Hb 2-4 dagar efter biopsin

Lägg upp en tydlig plan för att återinsätta antikoagulantia 12-48 timmar efter biopsin hos patienter med indikation för fortsatt blodförtunnande behandling.

Sammanfattande klinisk rekommendation

Pågående normaldos ASA utgör ingen kontraindikation när akut indikation för njurbiopsi finns. Skatta varje enskild patients kardiovaskulära risk samt beakta även risk för genombrottstrombos som komplikation. Om patienten bedöms ha låg risk för ovanstående (CV/VTE) – pausa ASA i 3-5 d för elektiva biopsier.

Hos transplanterade patienter utgör ASA-behandling INTE en kontraindikation för transplantatbiopsi med akut frågeställning.

Om pat har plasmaferesbehandlats bör det gå 24 timmar till biopsi (särskilt om ersättningsvolym utgjorts av albumin och kristalloider).

Njurbiopsi under graviditet är säkert före graviditetsvecka 20 och relativt säkert mellan vecka 21-30. Efter vecka 30 bör njurbiopsi undvikas men kan övervägas i svårbedömda akuta fall. Njurbiopsi hos gravida blir vanligen diagnostiskt där biopsiutfall ofta leder till terapeutiska åtgärder.

Monitorera patienterna för komplikationer och informera dem om vad de skall vara uppmärksamma på. Lägg upp en tydlig plan för att återinsätta antikoagulantia 12-48 timmar efter biopsin hos patienter med indikation för fortsatt blodförtunnande behandling.

Var generös med kontrollultraljud vid smärta, kvarstående hypotoni eller vid blödningstecken (hematom, instick-sårblödning, Hb-tapp eller hematuri)

Trots utbredd användning av desmopressin nationellt så är evidensgraden låg för att det skyddar patienterna mot komplikationer. Vid transplantatbiopsier och njurbiopsi hos gravida är desmopressin direkt olämpligt att ge med tanke på ökad risk för VTE och vätskeretention. Enskild kliniker får göra en nytta / riskbedömning.

Polikliniserade njurbiopsier har visat sig både säkert och resursbesparande på rätt selekterad patientkategori.

Det finns ett stort utbud av mer eller mindre evidensförantrade antikoagulantia seponerings/-hanteringsråd men en bra genomtänkt sammanställning om hantering av antikoagulantia vid kirurgiska lågriskingrepp (som njurbiopsi bör kunna beaktas som) finns på SSTHs (svenska sällskapet för trombos och hemostas) hemsida www.ssth.se

Referenser

Emilio Poggio C JASN Nov 2020; 15 (11) 1595-1602

Kuiper G et al Transp Int 6 Nov 2017

Piccoli GB et al BJOG Mar 2013;120 (4) 412-427

Yazici H et al J Nephrol. 2023 Sep 4.

Andrulli S Nephrology Dialysis Transplantation, Volume 38, Issue 3, March 2023, 655–663

Palsson R Kidney International Reports (2020) 5, 511–518

Peters B Clinical Kidney Journal, Volume 13, Issue 4, August 2020, 654–659,

Monahan Abdom Radiology 2019 jun; 44(6) 2316-2322

<https://www.ssth.se/wp-content/uploads/2020/10/Trombocytra%CC%8Ad.pdf>

<https://janusinfo.se/behandling/expertgruppsutlatanden/hjartochkarlsjukdomar/hjartochkarlsjukdomar/oralaantitrombotiskalakedelvidblodningochinforokirurgihosvuxna.5.636fcf0c186707f25a240334.html> vuxna - Janusinfo.se

BoF - Blödningsstatus och utsättning av antikoagulantia inför ingrepp vid VO Bild och Funktion, SUS (skane.se)

Halimi C JASN Nov 2020; 15(11)1587-1594

Patel J, JVIR intervent radiology 2012 vol 23(6) p 727-736 -

Jennifer Lee CKJ 2017, 10(4) 573-577

Bahdash K et al Semin interv Radiol 2019 jun 36(2) 97-103

Mackinnon et al NDT 2008 Vol 23 (11) 3566-3570

Potretzke AJR 2019, July, 213(1) 211-215

Burger W J Int Med 2005257(5)399-414

Adv Prostagl Thromb. Leukotr Res Vial 1991 21A 157-160

MacGinley et al Nephrology 2019 Vol 24(12)1205-1213

Baffour et al J Vasc Interv Rad 2017feb 28(2) 188-194

Y Sun et al Lupus 2018 April; 27(5) 828-836

MacFadden et al Case Rep Urol 2018 April 24

Whittier W et al 2018 Clin Kidney J 2018 okt; 11(5) 616-622

Fontana F, J Nephrol 2023 Mar;36(2):475-483

Pieper M et al J Vasc Interv Radiol 2017 Jan 28(1) 88-93

Luciano Randy et al AJKD 2019; 73(3) 404-415

Soares et al AJKD 2008 Dec 52(6)1079-1083

Allan S Brett et al NEJM 2019;July 30

Manno C et al AJKD 2011;57:850-855

Simard-Meilleur MC et al. Nephron Extra. 2014;4:42–49. 16.

Marwah DS, Am J Kidney Dis. 1996;28:47–52.

Lim CC, et al. Int Urol Nephrol. 2019;51:995–1004.

Peters B et al Nephrology (Carlton). 2018;23:366–370.

Stratta P, et al. Eur J Clin Invest. 2007;37:954–963.

Leclerc et al Kidney Int Rep (2020) 5, 1180–1187

Athavale A, Kulkarni H, Arslan CD, Hart P. BMC Nephrol. 2019;20:413.

Tweetorial ERA 210412 Antikoagulantia/ Njubiopsi Poliklinisering

Polikliniserade biopsier – ref:

Roccatello D et al *BMJ Open* 2017; 7: e015243 [

Carrington CP. et al. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1559–1563

Maya ID et al *Semin Dial* 2009; 22: 458–461