**Hantering av antikoagulantia vid njurbiopsi**

***Evidens och rekommendationer avseende komplikationsförebyggande åtgärder från Svensk Njurmedicinsk Förenings Guidelinesutskott.***

Sammanfattat avCarin Wallquist, överläkare Njurmedicin SUS och ordförande Svensk Njurmedicinsk Förenings Guidelinesutskott.

***Huvudbudskap***

* *Blödningsrisken vid njurbiopsi är låg.*
* *Relevans av kontraindikationer för njurbiopsi skall bedömas individuellt.*
* *Normaldos ASA utgör ingen kontraindikation vid akut indikation för njurbiopsi (även njurtransplantat).*
* *Skatta varje enskild patients kardiovaskulära risk för uppehåll av ASA samt beakta även risk för genombrottstrombos.*
* *Efter plasmaferesbehandling skall det gå 24 timmar före njurbiopsi.*
* *Njurbiopsi under graviditet är säkert före graviditetsvecka 20.*
* *Monitorera njurbiopserade patienter för komplikationer.*
* *Lägg upp en tydlig plan för att återinsätta antikoagulantia 12-48 timmar efter biopsin.*
* *Evidensgraden är låg för att desmopressin skyddar patienter mot blödningskomplikationer vid njurbiopsi, det finns däremot potentiellt allvarliga biverkningar.*
* *Polikliniserade njurbiopsier har visat sig både säkert och resursbesparande på rätt selekterad patientgrupp.*

**Bakgrund**

Blödningsrisken efter njurbiopsi är låg (1). Efter biopsi av nativa njurar behöver färre än 2% transfunderas och under 0,5% kräver blödningsstoppande intervention. Risken är något högre vid akut njursvikt och för inneliggande patienter (3% respektive 1%) (2-5). Riskfaktorer för blödning efter njurbiopsi finns listade i tabell 1. Systemisk amyloidos verkar inte öka blödningsrisken vid njurbiopsi förutsatt att blodtrycket är välreglerat (6). 98% av alla komplikationer inträffar inom 24 timmar efter biopsin, 100% inom 8 timmar hos polikliniska fall och 90 % inom 24 timmar hos inneliggande (7). I tabell 2 listas absoluta och relativa kontraindikationer till njurbiopsi (8). Vid kontraindikationer, men samtidigt stark indikation för njurbiopsi, kan öppen kirurgisk biopsi med blodstillning utföras.

**Hantering av antikoagulation vid njurbiopsi**

Historiskt 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 till 7 dagar föreslagits. (9-10). Vid studier av riskfaktorer för blödning efter njurbiopsi påvisades ingen ökad risk för ASA-användare (11*)*. Däremot fanns en ökad förekomst av något högre minor risk (definition: Hb-tapp med 10 enheter) vid akuta biopsier jämfört med polikliniska elektiva fall. I en studie av 1120 biopserade patienter varav 75 personer stod på ASA föll ålder, kön och försämrad njurfunktion ut som riskfaktorer för blödning men inte ASA-behandling (12*)*. Högdos ASA (≥325 mg / dag) inom 3 dagar före biopsi ökade blödningsrisken, särskilt om dosen givits samma dag som biopsin (13). Det är värt att notera att SSTH (svenska sällskapet för trombos och hemostas) rekommenderar utsättning av ASA enbart 1 dag före stor kirurgi. Svensk Förening för Anestesi och Intensivvård (SFAI) rekommenderar tillfällig utsättning av ASA samma dag som spinaler och epiduraler. Nyare riktlinjer från ESAIC och ESRA tillåter spinaler och epiduraler samma dag som intag av ASA <200mg (14).

Även om ASA kan anses utgöra en väldigt låg risk för blödning, kan vissa se skäl att argumentera för obligatorisk utsättning. Beslutet att pausa är dock inte riskfritt. I en retrospektiv studie mellan 1970–2005 konstaterades att utsättning av ASA föregick kardiovaskulära komplikationer i 10,2 % av fallen (ACS, CVL och akut perifer kärlsjd) inom 14 dagar (15*)*. Detta förklaras sannolikt av reboundfenomen där protrombiska mekanismer (ökad tromboxansyntes) späder på effekterna av ASA-utsättningen (16). Patienter med antifosfolipidsyndrom, klaffopererade, de med förekomst av stent eller nyligen kardiovaskulär händelse som tidigare stroke eller koronarsjukdom har särskild hög risk för genombrottstrombos.

Australiensiska guidelines från 2019 rekommenderar uppehåll med ASA minst 3 dagar före biopsi hos kardiovaskulära lågriskpatienter, men att fortsätta med ASA hos ovan nämnda patientgrupper med hög risk för kardiovaskulära incidenter eller tromboemboliska komplikationer (17). Vid ASA-dos ≥ 325 mg rekommenderas dock dosminskning.

Data från ScotRenalBiopsy registry visade att det är säkert att fortsätta med ASA, varför skottska guidelines numer rekommenderar att patienten kan fortsätt med ASA i normaldos vid njurbiopsi (18).

Vad gäller återinsättning av ASA efter njurbiopsi fanns ingen skillnad i blödningsrisk mellan patienter som återinsatts på ASA inom 48 timmar jämfört med efter 72-120 timmar efter biopsi eller jämfört med patienter utan ASA (19).

Klopidogrelbehandlade patienters blödningsrisk vid diverse biopsier, varav 17% var njurbiopsier, där patienterna hade tagit senaste dosen inom de senaste 5 dygnen (median var 3 dagar sedan senaste dos) kunde konstateras vara låg till mycket låg och det var fler minor än major-komplikationer (20).

**Biopsi av njurtransplantat**

Risken är väldigt låg för komplikationer vid protokollbiopsier, även vid pågående ASA-behandling (21)*.* Det är sannolikt mindre riskabelt med blödningar från transplantatbiopsier då den anatomiska placeringen i ljumsken lättare medger komprimerbarhet (22). Vid akuta frågeställningar överstiger risken med att fördröja diagnostiken klart blödningsrisken med pågående ASA-behandling (23).

Akuta indikationer för transplantatbiopsi (rejektionsmisstanke) skall genomföras trots pågående ASA-behandling. Vid polikliniska subakuta eller protokollbiopsier kan ASA seponeras 3-5 dagar före ingreppet om patienten inte är högriskare ur kardiovaskulärt morbiditetsperspektiv.

Om patienten har behandlats med plasmaferes skall det gå minst 24 timmar innan njurbiopsi.

**Njurbiopsi under graviditet**

Det sker något fler komplikationer efter njurbiopsi av gravida jämfört med post partum (7% vs 1%). Flest transfusionskrävande blödningar ses mellan graviditetesvecka 23 och 26. Före v 20 anses ingreppet vara okomplicerat, medan det bör undvikas efter graviditetsvecka 30, om möjligt (24).

Vid de biopsier som hade indikationen att differentiera mellan preeklampsi och glomerulonefrit, ledde 66% av de utförda biopsierna till ändrad behandling. I en annan studie från 2023 ledde hela 73% av biopsifallen till terapeutiska åtgärder (25). Biopsi av njurtransplantat hos gravida är mindre riskabelt än biopsi av nativa njurar, särskilt om det sker före vecka 20, men eventuell transplantathydronefros bör uteslutas och avlastas först.

**Användning av desmopressin vid njurbiopsi**

Desmopressin (Octostim®) är en faktor VIII och VWF-frisättare som har använts profylaktiskt omedelbart före invasiva ingrepp hos blödningsbenägna patienter i många år. Studier om dess effektivitet som blödningsförebyggande åtgärd vid njurbiopsier har dock visat högst varierande resultat (26-28) varför nyttan är omdebatterad.

I den enda hitintills publicerade RCTn avseende desmopressintillförsel före njurbiopsi rapporterades en fördel för behandlingsarmen gällande minskning av minor komplikationer (definition: längd på vårdtillfälle eller hematom < 2 cm). De totalt 162 patienterna hade GFR > 60 ml/min och var klassade som lågriskfall(*29*). I och med att ingen skillnad syntes mellan behandlad och obehandlad grupp avseende major komplikationer (def: hematom > 2 cm, transfusion, angioembolisering), vilka var noll för alla komplikationskategorier i båda studiegrupperna, är det mycket tveksamt att skillnaden kan anses vara kliniskt relevant. Studien fick trots de blygsamma resultaten stort genomslag och i Sverige har många njurmedicinska kliniker använt desmopressin inför njurbiopsi vid lågt GFR (< 30-45 ml/min) eller vid andra kända riskfaktorer för blödning .

En kanadensisk retrospektiv studie med 328 njurbiopserade desmopressinbehandlade patienter jämfördes med 85 icke-desmopressinbehandlade kontroller avseende komplikationer utan att de fann några skillnader i blödningsrisk mellan grupperna (29). En svensk studie på 427 patienter med kreatinin > 150 µmol / L tolkade ett icke standardiserat totalriskmått som positivt för behandlingsgruppen men kunde ej påvisa minskade major eller minor komplikationer efter desmopressin (30).

 Desmopressin har en antidiuretisk effekt som möjlig förklaring bakom den ofta observerbara kreatininsänkningen och sjunkande Hb-värdet efter administration. 10 % av behandlade patienter utvecklar också hyponatremi, vilket särskilt bör beaktas hos patienter med ödemproblematik, hjärt och leversvikt. Även koronarischemi och hjärnödem har beskrivits som biverkningar. Desmopressin bör undvikas på gravida då det ökar risken för tromboembolier och ger vätskeretention (24).

I en publikation från 2019 gav desmopressin en lägre blödningsrisk hos högriskpatienter, men även en högre blödningsrisk i lågriskpatienterna. Kompositutfallet drevs dock av ett minor event i form av Hb-sänkning efter ingreppet (31). Majoriteten av patienterna kom till undersökningen fastande sedan midnatt med förväntad mildare dehydrering/ lättare hemokoncentration som kan förklara det preproceduriella högre Hb vilket gör att evidensgrunden försvagas.

Efter genomgång av publicerade studier finner SNFs guidelinesutskott att evdidens saknas för att desmopressin kan förebygga någon form av allvarligare klinisk komplikation efter njurbiopsi (32).

**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 (33-34). Problemet med njurbiopsier är att de ofta listas under högriskingrepp, trots att erfarenhet och evidens snarare kategoriserar dem som en låg till medelriskintervention. Ur njurmedicinsk synvinkel bör kommunikation ske avseende hantering av antikoagualantia vid njurbiopsi mellan beställande enhet och utförare och inga kategoriska utsättningskrav gälla.

När det gäller eventuell profylaxdos eller överbryggningsterapi ges lågmolekylärt heparin enbartom högrisk för tromboembolism föreligger (mekanisk klaff, trippelpositiv APS, Chads Vasc > 6 eller venös trombos inom en månad före ingreppet). Vad gäller arteriell trombos hänvisas till kardiolog eller neurolog för individuellt ställningstagande.

Det är viktigt att lägga upp en tydlig plan för att återinsättaantikoagulantia 12-48 timmar efter biopsin hos patienter med indikation för fortsatt blodförtunnande behandling.

Nedan följer en sammanställning av råd som SNFs guidelinesutskott funnit vara nationellt generaliserbara vad gäller AK-hantering inför **icke akut** njurbiopsi.

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

LMWH sätts ut 12 timmar ( vid profylaxdos) -24 timmar ( vid behandlingsdos) innan biopsin.

Plavix - 5-7 dagar

Trombyl 1-5 dagar – (OBS! individuell bedömning om ASA över huvud taget skall seponeras vid högriskpatient).

NSAID 1-2 dagar - (1 dag enligt SSTH)

Eliquis, Xarelto - 2 dygn om GFR > 30 ml/min , 3 dygn om GFR < 30 ml/min

Pradaxa - 3 dygn om GFR > 30 ml/min, 4 dygn om GFR < 30 ml/min

**Poliklinisering av njurbiopsier**

Ett stort antal njurkliniker har som rutin att poliklinisera biopsier av njurtransplantat som i och med sin ytliga placering är lättare att snabbt bedöma och åtgärda eventuella tillstötta komplikationer. Ett antal kliniker i landet har även polikliniserat biopsier av nativa njurar på lämpliga patienter.

Karaktäristika som selekterar fram potentiella patienter är om biopsin ej behöver ske akut och att det föreligger en hanterbar förekomst av komorbiditeter. Patienten måste klara av egenvård och kontroller. Det krävs kognitiv förmåga nog för att notera och reagera på eventuella symtom som kan tyda på komplikation och då söka vård (35-37).

**Avslutningsvis** - Det finns ett stort utbud av mer eller mindre vetenskapligt grundade råd avseende ordination av antikoagulantia vid olika ingrepp men en bra och evidensförankrad sammanställning om hantering av antikoagulantia vid kirurgiska lågriskingrepp finns på SSTHs (svenska sällskapet för trombos och hemostas) hemsida [www.ssth.se](http://www.ssth.se) (38).

**Tabell 1 Riskfaktorer för blödning efter njurbiopsi**

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

**Tabell 2 Kontraindikationer för njurbiopsi** *(absoluta till vänster relativa i grått till höger)*

|  |  |
| --- | --- |
| Okontrollerat BT – *skjut upp men om det ej är möjligt att vänta görs kirurgisk biopsi med blodstillning* | sBT > 160 |
| Pågående urinvägsinfektion | Singel njurestatus – *Kan genomföras om njuren är välvisualiserad och en van ultraljudsutövare* |
| TPK < 120 | Bristande medverkandekapacitet / kognitivt status / psykiatrisk instabil |
| PK (INR) >1,4 | Graviditet |
| Hydronefros (avlasta först) | Levercirrhos – *ökad blödningsrisk men genomförbart – kontrollera koagulationsprover samt begränsa till en vävnadsbit.* |
| Hyperekogena njurar om GFR < 30 | Anatomiska problem *(multipla cystor, kärlanomalier, hästskonjure)* |
| Hudinfektion över insticksstället | Antikoagulantia\*  |
|  | Plasmaferesbehandling senaste 24 tim |

**Referenser**

1. Luciano RL et al. Update on the Native Kidney Biopsy: Core Curriculum 2019. Am J Kidney Dis. 2019 Mar;73(3):404-415.
2. Marwah DS, Am J Kidney Dis. 1996;28:47–52.
3. Simard-Meilleur MC et al. Nephron Extra. 2014;4:42–49. 16.
4. Peters B Clinical Kidney Journal, Volume 13, Issue 4, August 2020, 654–659,
5. Andrulli S Nephrology Dialysis Transplantation, Volume 38, Issue 3, March 2023, 655–663
6. Soares et al AJKD 2008 Dec 52(6)1079-1083
7. Palsson R Kidney International Reports (2020) 5, 511–518
8. Emilio Poggio C JASN Nov 2020; 15 (11) 1595-1602
9. Patel J, JVIR intervent radiology 2012 vol 23(6) p 727-736
10. Lee J CKJ 2017, 10(4) 573-577
11. Monahan Abdom Radiology 2019 jun; 44(6) 2316-2322
12. Mackinnon et al NDT 2008 Vol 23 (11) 3566-3570
13. Potretzke AJR 2019, July, 213(1) 211-215
14. (https://sfai.se/wp-content/uploads/2022/12/Regional\_anaesthesia\_in\_patients\_on\_antithrombotic.4-1.pdf)
15. Burger W J Int Med 2005 257(5)399-414
16. Vial et al Adv Prostagl Thromb. Leukotr Res 1991 21A 157-160
17. MacGinley R, et al KHA-CARI Guideline recommendations for renal biopsy. Nephrology (Carlton). 2019 Dec;24(12):1205-1213.
18. McQuarrie EP,et al; Scottish Renal Biopsy Registry. NDT. 2009 May;24(5):1524-8
19. Fontana F, J Nephrol 2023 Mar;36(2):475-483
20. Pieper M et al J Vasc Interv Readiolo 2017 Jan 28(1) 88-93
21. Kuiper G et al Transp Int 6 Nov 2017
22. Whittier W et al 2018 Clin Kidney J 2018 okt; 11(5) 616-622
23. Baffour et al J Vasc Interv Rad 2017feb 28(2) 188-194
24. Piccoli GB et al BJOG Mar 2013;120 (4) 412-427
25. Yazici H et al J Nephrol. 2023 Sep 4.
26. Lim CC, et al. Int Urol Nephrol. 2019;51:995–1004.
27. Peters B et al Nephrology. 2018;23:366–370.
28. Stratta P, et al. Eur J Clin Invest. 2007;37:954–963.
29. Manno C et al AJKD 2011;57:850-855
30. Leclerc et al Kidney Int Rep (2020) 5, 1180–1187
31. Athavale A et al *BMC Nephrol*. 2019;20:413.
32. Tweetorial ERA 210412 Antikoagulantia/ Njubiopsi Poliklinisering
33. https://janusinfo.se/behandling/expertgruppsutlatanden/hjartochkarlsjukdomar/hjartochkarlsjukdomar/oralaantitrombotiskalakemedelvidblodningochinforkirurgihosvuxna.5.636fcf0c186707f25a240334.html vuxna - Janusinfo.se
34. BoF - Blödningsstatus och utsättning av antikoagulantia inför ingrepp vid VO Bild och Funktion, SUS (skane.se)
35. Roccatello D et al *BMJ Open* 2017; 7: e015243
36. Carrington CP. et al. *NDT* 2011; 26: 1559–1563
37. Maya ID et al *Semin Dial* 2009; 22: 458–461
38. <https://www.ssth.se/wp-content/uploads/2020/10/Trombocytra%CC%8Ad.pdf>