

# Leverbiopsi hos leverpatienter med koagulopati

Ledende overlæge Peter Ott, overlæge Henning Grønæk, overlæge Jens Otto Clemmesen, overlæge Mette Rye Clausen, overlæge André Wettergren, overlæge Troels Havelund, overlæge Erik Feldager, professor Flemming Bendtsen, klinikchef Bent Adel Hansen, ledende overlæge Ulrik Tage-Jensen, overlæge Lars Peter Larsen & professor Hendrik Vilstrup

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Medicinsk Hepato-gastroenterologisk Afdeling V, og Røntgenafdeling R, Rigshospitalet, Hepatologisk Klinik A, og CTX, Odense Universitetshospital, Medicinsk Gastroenterologisk Afdeling S, Hvidovre Hospital, Gastroenheden, og Århus Universitetshospital, Aalborg Sygehus, Medicinsk Gastroenterologisk Afdeling

Ugeskriftet har bedt Dansk Selskab for Hepatologi (DASL) om at kommentere en korrespondance [1, 2] vedrørende leverbiopsi hos patienter med påvirkede koagulationsforhold på grund af leversygdom.

Baggrunden er en konkret sag i Sundhedsvæsenets Patientklagenævn (SP) [1], hvor den henvisende specialafdeling udbad sig ultralydvejledt leverbiopsi på en leverpatient med påvirket koagulationsfaktor II, VII, X (PP). Biopsien blev udført efter infusion af friskfrosset plasma (FFP), men uheldigvis døde patienten af blødningskomplikation. Både den ordinerende læge og lægen, der foretog den ultralydvejlede biopsi, fik påtale.

DASL kender ikke den konkrete afgørelse i tilstrækkelige detaljer til at kommentere den. DASL vil gerne give en mere generel kommentar vedrørende blødningsrisiko ved leverbiopsi, og selskabet har i den forbindelse bedt en række kolleger uden for bestyrelsens kreds medvirke.

Som ved alle andre undersøgelser er der tale om en afvejning af fordele og ulemper. Hvornår er risikoen ved ikke at opnå de informationer, biopsien vil give, større end risikoen

ved biopsien? Hertil kommer så nu risikoen for kritik fra SP. Det skulle nødigt blive sådan, at man af hensyn til SP undlader at foretage undersøgelser, som kunne forbedre patientens prognose, eller at der indføres omstændige defensive procedurer, der ikke er til gavn for patienterne.

Koagulationsforstyrrelser ved leversygdom er komplekse og individuelle. De kan ikke sammenlignes med situationen ved antikoagulationsbehandling. Det følgende handler derfor kun om leverbiopsi hos patienter med påvirket koagulation på grund af leversygdom. Der kan gælde andre forhold for andre procedurer eller ved koagulopati af anden årsag.

## Kan man forudsige blødningsrisikoen ved leverbiopsi hos leversyge ved at måle koagulationsparametre?

Et begrænset antal undersøgelser [3-5] tyder på, at blødningsrisikoen øges ved et lavt trombocytaltal (TRBC). Det er svært af undersøgelserne at udlede en eksakt grænse, men de fleste skønner, at blødningsrisikoen er acceptabel, når  $TRBC > 40-60 \times 10^9/l$  [3, 5-7].

Den prognostiske værdi af vurdering af det eksterne koagulationssystem udtrykt som protrombintid (PT), koagulationsfaktor II, VII, X (PP) eller som *international normalized ratio* (INR) synes mere kontroversiel [3-5]. I nogle meget store studier, der tilsammen omfatter over 100.000 biopsier på patienter med  $INR \leq 1,5$ , var risikoen for fatal blødning så lille som 1:10.000-1:12.000 [8]. I et engelsk prospektivt studie [9] med 185 centre og 1.500 biopsier var fatale blødninger noget hyppigere (1,3-3,3 pr. 1.000). I sidstnævnte studie var transfusionskrævende blødning hyppigere ved  $INR 1,3-1,5$  (7,1%) end ved  $INR < 1,3$  (3,3%). Men i flere andre studier har det været svært at vise en tilsvarende sammenhæng [3, 5, 10]. De fleste antager, at der er en vis værdi ved monitorering af den eksterne koagulation, og at der derfor bør være en grænse i relation til leverbiopsi. En grænse for INR på 1,4 eller 1,5 er mest anvendt, selv om evidensen er yderst sparsom [3, 5, 8].

Os bekendt er sammenhængen mellem aktiveret partiel tromboplastintid (APTT) og blødning efter leverbiopsi ikke belyst. De fleste kliniske retningslinjer inddrager ikke APTT, men nogle sætter grænsen ved  $APTT < 1,5$  gange forlænget (i forhold til øvre eller midterste normalområde) [5]. Normal APTT kræves kun i de danske kliniske retningslinjer [6, 7].

## Kan koagulationsforholdene normaliseres med K-vitamin, plasma eller aktiveret faktor VII?

Generelt antages, at biopsien kan gennemføres, hvis koagulationsforholdene kan bringes inden for de skitserede grænser. Men kan man det? Og er der evidens for, at dette reducerer blødningsrisikoen?

### Forkortelser

DASL = Dansk Selskab for Hepatologi  
 SP = Sundhedsvæsenets Patientklagenævn  
 FFP = friskfrosset plasma  
 TRBC = trombocytaltal  
 PT = protrombintid  
 PP = koagulationsfaktor II, VII, X  
 INR = *international normalized ratio*  
 APTT = aktiveret partiel tromboplastintid  
 fVIIa = rekombinant aktiveret faktor VII

### K-vitamin

Hvis INR bringes inden for det accepterede niveau efter intravenøs eller peroral K-vitamin, kan leverbiopsi gennemføres [3]. K-vitamin kan normalisere INR hos nogle patienter med kolestase og K-vitaminmalabsorption. Hos patienter med parenkymatøs leversygdom, som er den hyppigste indikation for leverbiopsi, vil K-vitamin som regel ikke hjælpe.

### Friskfrosset plasma

Administration af FFP er udbredt. I en ældre randomiseret undersøgelse af patienter med fulminant leversvigt [5] opnåedes en vis forbedring af INR efter plasmainfusion, men der var ingen sikker effekt på blødning. I en anden undersøgelse, hvor man tilstræbte at give plasma (op til 2 l) til INR < 1,4, opnåedes dette kun hos et mindretal [11]. I en lidt nyere undersøgelse [12] af leverpatienter, der skulle have foretaget leverbiopsi, reducerede 12-15 ml FFP/kg (3-4 portioner) INR med 0,3 enheder fra gennemsnitlig 2,0 til 1,7. Det er aldrig vist, at blødningstendensen eller risikoen ved biopsi reduceres ved FFP [13], men det antages at være tilfældet, hvis udgangspunktet er en INR tæt på 1,5 [3, 5].

### Rekombinant aktiveret faktor VII

Effekten af rekombinant aktiveret faktor VII (fVIIa) (Novo-Seven) er kun undersøgt i begrænset omfang [14, 15]. Under laparoskopisk overvågning udførtes leverbiopsi på 65 lever-syge patienter med TRBC >  $60 \times 10^9/l$  og en PT-forlængelse på 3-15 s, der var randomiserede til henholdsvis 5, 20, 80 eller 120 mikrogram/kg fVIIa. Alle doser  $\geq 20$  mikrogram/kg medførte normalisering af PT, men varigheden heraf tiltog fra median 30 minutter efter 20 mikrogram/kg til fire timer efter 80 mikrogram/kg. En tilsvarende normalisering fandt sted af APTT. Af de 65 patienter var der 17, som blødte længere end 10 minutter og derfor fik yderligere 80 mikrogram/kg. Ingen patienter behøvede transfusion, hvilket kunne tyde på, at behandlingen hjalp. Men der var ingen sammenhæng mellem dosis eller PT og den observerede blødningstid [14]. Desværre var der ingen kontrolgruppe. Det mest signifikante fund ved disse undersøgelser er derfor, at fVIIa kan normalisere INR i de første fire timer efter biopsi, hvor blødninger hyppigst indtræffer [14, 15]. Det må antages, at fVIIa i mange tilfælde kan reducere blødningsrisikoen, men det må understreges, at der ikke er tale om en godkendt indikation for præparatet.

### Hvilke grænser er blevet foreslået?

På dette usikre fundament har det været forskellige selskabers opgave at foreslå nogle retningslinjer. DASL publicerede i 1999 en rekommandation vedrørende leverbiopsi [6]. Her anførtes, at leverbiopsi forudsætter TRBC  $\geq 40 \times 10^9/l$ , PP  $\geq 0,40$  (INR  $\leq 1,5$ ) samt APTT inden for normalområdet. Rekommandationerne gav ingen specifik vejledning, hvis disse krav ikke opfyldtes, men det blev anført, at der er mulighed for at korrigere blødningstendensen, hvis tilstanden

forinden er udredt, således at de manglende faktorer kan substitueres.

I 2003 blev perkutan leverbiopsi beskrevet i artikelserien *Kliniske Procedurer* [7], hvor grænserne var de samme som i [6]. Det tilføjes, at »ved marginale afvigelser og stærk indikation for biopsi kan ultralydsvejledt biopsi udføres under dække af friskfrosset plasma eller trombocyt koncentrat. Ellers er transjugulær eller laparoskopisk biopsi mere sikre alternativer«. Formuleringen giver plads til et klinisk skøn uden at være særlig præcis.

Den mest gennemarbejdede kliniske retningslinje vedrørende leverbiopsi er produceret af *British Society of Gastroenterology* [3], og den er senest revideret i 2004. Heri anføres, at blødningsrisikoen ved leverbiopsi kan anses for acceptabel, hvis PT < 4 s forlænget ( $\approx$  INR 1,4) og TRBC >  $60 \times 10^9/l$ . Ved PT-forlængelse på 4-6 s (INR 1,4-1,6) anses biopsi for tilladelig, hvis PT-forlængelsen reduceres til < 4 s (INR < 1,4) efter 12-15 ml FFP/kg. Ved TRBC  $40-60 \times 10^9/l$  skønnes biopsi tilladelig, hvis tallet hæves til >  $60 \times 10^9/l$  med trombocyt koncentrat. I modsat fald anbefales metoder, som transjugulær biopsi eller laparoskopisk biopsi, der antages at være mere sikre, selv om randomiserede undersøgelser ikke foreligger.

### Hvad nu?

Som udgangspunkt udføres leverbiopsi ikke, hvis der er kontraindikation. Der kan dog være situationer, hvor biopsien er af så afgørende betydning for valget af den videre behandling, at man efter nøje afvejning kan komme til det resultat, at biopsien alligevel bør gennemføres. Det er efter vor opfattelse ikke hyppigt. Det kunne f.eks. dreje sig om potentielt behandlelig malign lidelse, om mulige kontraindikationer til akut levertransplantation (f.eks. malignitet), eller om der skal forsøges steroid behandling hos en patient med akut eller subakut fulminant leversvigt. I sådanne situationer må risikoen ved biopsien begrænses til et niveau, hvor den er acceptabel set i relation til det histologiske svares betydning. Som det fremgår, står man på ret usikker grund, og vi har ikke set det som vores opgave i denne kommentar at udarbejde en »køgebog« for, hvordan denne situation håndteres. K-vitamin, plasma og fVIIa har antagelig hver for sig en værdi. Laparoskopisk biopsi anvendes ikke meget i Danmark. Kun enkelte steder udføres transjugulær biopsi, der anses for mere sikker, men som giver mindre biopsier.

Ved mistanke om blødning udføres akut ultralydskanning og om nødvendigt computertomografi med kontrast mhp. ekstravasation af kontrast. En del blødninger stopper spontant, fordi kapslen leverer et vist modtryk, men der er risiko for dissektion under kapslen og massiv blødning ved kapselruptur. Den mest effektive hæmostase kan formentlig opnås ved arteriografi med selektiv embolisering af blødende kar.

DASL overvejer på denne baggrund at tage den eksisterende vejledning op til revision – gerne i samarbejde med andre videnskabelige selskaber.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Korrespondance: *Peter Ott*, Medicinsk Hepato-gastroenterologisk Afdeling V, Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, DK-8000 Århus C.  
E-mail: peott@as.aaa.dk

Antaget: 11. oktober 2008  
Interessekonflikter: Ingen

Taksigelser: Overlæge, dr.med. *Jørgen M. Ingerslev*, Center for Hæmofili og Trombose, Klinisk Biokemisk Afdeling, Århus Universitetshospital, Skejby, takkes for værdifulde kommentarer.

Artiklen bygger på et større antal referencer. En fuldstændig litteraturliste kan findes sammen med artiklen på [www.ugeskriftet.dk](http://www.ugeskriftet.dk)

## Litteratur

1. Lorentzen T. En afgørelse fra Patientklagenævnet med bemærkelsesværdig sagsbehandling og betænkeligt udfald. *Ugeskr Læger* 2008;170:1949.
2. Torp-Pedersen S. Spørgsmål til en klagesag med et betænkeligt udfald. *Ugeskr Læger* 2008;170:3681.
3. Neuberger J, Grant A, Dya C et al. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice. BSG Guidelines in Gastroenterology 2004. [www.bsg.org.uk/pdf\\_word\\_docs/liver\\_biopsy.pdf](http://www.bsg.org.uk/pdf_word_docs/liver_biopsy.pdf) (8. august 2008).
5. Ramsey G. Treating coagulopathy in liver disease with plasma transfusions or recombinant factor VIIa: an evidence-based review. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006;19:113-26.
6. Bendtsen F, Ingerslev JM, Dalhoff KP et al. Rekommandation af regime ved perkutan leverbiopsi. *Ugeskr Læger* 1999;161:1128-30.
8. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001;344:495-500.
9. Gilmore IT, Burroughs A, Murray-Lyon IM et al. Indications, methods, and outcomes of percutaneous liver biopsy in England and Wales: An audit by the British Society of Gastroenterology and the Royal College of Physicians of London. *Gut* 1995;36:437-41.
10. Ewe K. Bleeding after liver biopsy does not correlate with indices of peripheral coagulation. *Dig Dis Sci* 1981;26:388-93.
11. Goodnough LT, Shander AS. Recombinant factor VIIa: safety and efficacy. *Curr Opin Hematol* 2007;14:504-9.
14. Jeffers L, Chalasani N, Balart L et al. safety and efficacy of recombinant factor VIIa in patients with liver disease undergoing laparoscopic liver biopsy. *Gastroenterology* 2002;123:118-26.



**Intet Ugeskrift?**

Ugeskrift for Læger bliver omdelt af Post-Danmark mandag eller tirsdag.

Hvis du ikke modtager Ugeskrift for Læger, kan du sende en e-mail til [blad@dadl.dk](mailto:blad@dadl.dk)

eller ringe til os på telefon 3544 8377, 3544 8378 eller 3544 8376 på hverdage mellem kl. 9.00 og 13.00.

Opgiv venligst medlemsnummer