

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

På den anden side bør pause ikke undlades, da clopidogrel kan medføre betydelig øget blødningstendens i forbindelse med selv små indgreb. I en nyligt publiceret undersøgelse af hyppigheden af blødningskomplikationer efter transbronkial biopsi opstod der blødning hos 12 af 12 patienter, som fik clopidogrel og ASA, hos 16 af 18 patienter, som alene fik clopidogrel, og hos 20 af 574 patienter i kontrolgruppen [10].

Under pause med clopidogrel kan overlappende heparin-behandling anvendes til patienter med særlig høj trombose-risiko. Clopidogrel genoptages postoperativt med 75 mg dagligt, når der er sikret hæmostase. Da trombocythæmningen skyldes en metabolit af clopidogrel, vil behandlingen først være fuldt aktiv et par dage efter genoptagelsen.

Dipyridamol

Dipyridamol anvendes sammen med ASA til forebyggelse af cerebrale infarkter hos patienter med cerebrovaskulær sygdom. Dipyridamol har primært kardilaterende effekt og kun beskeden trombocythæmmende virkning. Dipyridamol medfører ikke øget blødningstendens ved kirurgi.

Nationale retningslinjer

Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase har i samarbejde med en række andre lægevidenskabelige selskaber nedsat en arbejdsgruppe, der har fået som opgave at udarbejde nationale retningslinjer for håndtering af antitrombotisk behandling i forbindelse med invasive procedurer. Arbejdsgruppen forventes at udsende en rapport i slutningen af indeværende

år. Rapporten vil give mere detaljerede rekommandationer samt estimater af trombose-risiko hos forskellige patientgrupper og blødningsrisiko ved forskellige indgreb.

Korrespondance: *Jørn Dalsgaard Nielsen*, Klinisk-biokemisk Afdeling, Trombose-centret, Amtssygehuset i Gentofte, DK-2900 Hellerup. E-mail: jdn@dadlnet.dk

Antaget: 22. juli 2006

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Kearon C, Hirsh J. Management of anticoagulation before and after elective surgery. *N Engl J Med* 1997;336:1506-11.
2. Harder S, Klinkhardt U, Alvarez JM. Avoidance of bleeding during surgery in patients receiving anticoagulant and/or antiplatelet therapy. *Clin Pharmacokin* 2004;43:963-81.
3. Dyke CM. Safety of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: a heart surgeon's perspective. *Am Heart J* 1999;138:S307-S316.
4. Kovacs MJ, Kearon C, Rodger M et al. Single-arm study of bridging therapy with low-molecular-weight heparin for patients at risk of arterial embolism who require temporary interruption of warfarin. *Circulation* 2004;110:1658-63.
5. Torn M, Rosendaal FR. Oral anticoagulation in surgical procedures: risks and recommendations. *Br J Haematol* 2003;123:676-82.
6. Webster K, Wilde J. Management of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves undergoing oral and maxillofacial operations. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2000;38:124-6.
7. Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H et al. Regional anesthesia in the anticoagulated patient: defining the risks. *Regional Anesth Pain Med* 2004;29(suppl 1):1-11.
8. Wentzien TH, O'Reilly RA, Kearns PJ. Prospective evaluation of anticoagulant reversal with oral vitamin K1 while continuing warfarin therapy unchanged. *Chest* 1998;114:1546-50.
9. Nielsen JD, Holm-Nielsen A, Jespersen J. The effect of low-dose acetylsalicylic acid on bleeding after transurethral prostatectomy. *Scand J Urol Nephrol* 2000;34:194-8.
10. Ernst A, Eberhardt R, Wahidi M. Effect of routine clopidogrel use on bleeding complications after transbronchial biopsy in humans. *Chest* 2006;129:734-7.

Operativ risiko for patienter med leversygdom

Reservelæge Peter Jepsen, professor Henrik Toft Sørensen, professor Hendrik Vilstrup & overlæge Peter Ott

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Klinisk Epidemiologisk Afdeling og Medicinsk Hepato-gastroenterologisk Afdeling V

Hvert år får ca. 1.200 danskere diagnosticeret cirrose, og antallet af danskere med cirrose stiger, så det nu er over 10.000. Omkring 20.000-30.000 danskere har kronisk viral hepatitis, og dertil kommer et meget stort antal, formentlig over 500.000, med fedtlever. Patienter med leversygdom opereres hyppigere end baggrundsbefolkningen. Leversygdom øger risikoen for postoperative komplikationer og død, og derfor bør indikationen for operation overvejes nøje.

I denne statusartikel beskrives leversygdommes betydning for den operative risiko. Leversygdommene inddeles i kronisk leversygdom (primært cirrose, men også kronisk hepatitis), fedtlever og akut leversygdom (fulminant leversvigt og akut hepatitis). Der gælder helt særlige forhold for den præoperative vurdering af patienter henvist til levertransplantation, og de omtales ikke her. Den anæstesiologiske håndtering af patienter med leversygdom er en anden udfordring, der af pladshensyn ikke vil blive omtalt her. Interesserede henvises til *Friedman* [1].

Cirrose

En række patofysiologiske forhold tænkes at øge risikoen for postoperative komplikationer og død for patienter med cirrose eller anden leversygdom (**Tabel 1**) [1, 2].

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 1. Anæstesiologiske og kirurgiske problemer i forbindelse med operationer på cirrosepatienter. Der henvises i øvrigt til [1, 2].

Problem	Årsag
Øget risiko for hepatisk iskæmi	Portal hypertension Systemisk vasodilatation ved anæstesi Negativ inotropi ved anæstesi Nedsat flow til leveren pga. lejring
Øget risiko for kardial inkompen- sation	Hyperdynamisk kredsløb Cirrotisk kardiomyopati
Øget risiko for hypoksi	Hydrothorax Hepatopulmonalt syndrom
Øget risiko for aspiration	Hepatisk encefalopati
Øget risiko for nyresvigt	Ascites Hepatorenalt syndrom
Øget blødningsrisiko	Nedsat syntese af koagulations- komponenter Kollateralt venøst kredsløb
Øget infektionsrisiko	Nedsat syntese af immunkom- ponenter
Ændret farmakokinetik	Nedsat leverfunktion Nefropati Nedsat syntese af cholinesterase
Dårlig sårheling	Underernæring Ascites
Ændret respons på »kirurgisk stress«	Alkohol Nedsat metabolisk aktivitet

Leveren har dobbelt blodforsyning, og cirrose øger den arterielle blodforsynings andel. I udtalte tilfælde kan den portale blodstrøm blive retrograd, så leveren udelukkende modtager arterielt blod.

Den cirrotiske lever antages derfor at være mere følsom for systemisk hypotension, højresidigt hjertesvigt, lejring og manipulationer af lever eller tarme [1]. Det kan forklare, at den operative risiko er særlig stor ved operationer i øvre abdomen og på hjertet (**Tabel 2**). Cirrotisk kardiomyopati vil yderligere øge risikoen [3].

Lungefunktionen kan være påvirket af hepatisk hydrothorax (læk af ascites til højre pleura), hepatopulmonalt syndrom og portopulmonal hypertension. Ascites er ofte associeret med hepatisk nefropati og dermed svigtende nyrefunktion. Hepatisk encefalopati, som oftest udløses af infektioner eller variceblødning, er udtryk for ringe leverfunktion, udtalt shuntning af portalt blod uden om leveren til det systemiske kredsløb og er forbundet med dårlig prognose generelt og, hvad der er særlig relevant i forbindelse med operationer, en øget risiko for aspirationspneumoni.

Desuden er cirrose forbundet med koagulationsforstyrrelser, underernæring og infektionstendens [4], og alle disse forhold vil øge den operative risiko. Endelig har mange cirrosepatienter et dagligt alkoholoverforbrug, der i sig selv øger risikoen for postoperative komplikationer, formentlig pga. subklinisk organdysfunktion og ændret respons på kirurgisk stress [5].

Vurdering af cirrosens sværhedsgrad

Child-Pugh-score er et meget anvendt, simpelt redskab til brug ved inddeling af cirrosepatienter mht. sværhedsgrad. Der gives point for encefalopatigrad (ingen (1 point), grad 1-2 (2 point), grad 3-4 (3 point)), ascites (ingen (1 point), let (2 point), moderat (3 point)), bilirubin (< 34 µmol/l (1 point), 34-51 µmol/l (2 point), >51 µmol/L (3 point)), albumin (> 515 µmol/l (1 point), 412-515 µmol/l (2 point), < 412 µmol/l (3 point)) og koagulationsfaktor II,VII,X (> 0,52 (1 point), 0,46-0,52 (2 point), < 0,46 (3 point)). Bilirubinscoren er dog ændret for patienter med primær biliær cirrose (< 68 µmol/l (1 point), 68-170 µmol/l (2 point), > 170 µmol/l (3 point)). Child-Pugh-scoren er summen af point, idet 5-6 point svarer til gruppe A, 7-9 point svarer til gruppe B, mens 10-15 point svarer til gruppe C.

I dag anvendes Model of Endstage Liver Disease-scoren (MELD) til allokering af donororganer ved levertransplantationer i USA. Dette scoresystem synes at have nogenlunde samme prognostiske værdi som Child-Pugh-score i forbindelse med ikketransplantationskirurgi. MELD-scoren beregnes således:

$$\text{MELD-score} = 3,78 \times \ln(\text{bilirubin i } \mu\text{mol/l}) + 11,2 \times \ln(\text{international normalized ratio (INR)}) + 9,57 \times \ln(\text{kreatinin i } \mu\text{mol/l}) - 47,19.$$

Kvantitative mål for leverfunktionen har en vis prognostisk værdi, men gevinsten i forhold til Child-Pugh- og MELD-score er ukendt.

Abdominale indgreb

Risikoen for død hos cirrosepatienter ved abdominale indgreb er relateret til cirrosens sværhedsgrad bedømt ved Child-Pugh- eller MELD-score. Dette forhold er tilsyneladende ikke ændret med tiden (Tabel 2). Selv ved indgreb, der oftest anses for at være næsten risikofrie, er der en betragtelig mortalitet blandt cirrosepatienter. Således er der i danske epidemiologiske studier fundet en overdødelighed hos cirrosepatienter i forhold til leverraske ved f.eks. appendektomi (9% vs. 0,7%) [6] og ingvinal eller umbilikal herniotomi (5,5% vs. 1%) [7].

Ved leverresektion føjes en reduktion af levermassen til de andre risikofaktorer, og den operative risiko er derfor særlig høj. I Japan, hvor der foretages mange resektioner af små hepatocellulære karcinomer, foretages resektion kun ved bilirubin under 35 µmol/l. Ved mange centre i Europa og USA forlanger man ydermere fravær af portal hypertension.

Ikkeabdominale indgreb

Risikoen for død efter hjertekirurgi synes også at være stærkt afhængig af cirrosegraden (Tabel 2). Cirroses betydning ved ortopædkirurgi er meget sparsomt belyst. Tilsyneladende har cirrosepatienter stort set samme risiko for postoperative komplikationer og død som leverraske patienter ved elektiv hoftealloplastik, mens de har øget risiko ved akut hoftealloplastik [8].

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Opsummering

Risikoen for postoperativ død kan vurderes ved hjælp af Child-Pugh- eller MELD-score, hvorfor alle cirrosepatienter bør scores præoperativt.

Som klinisk vejledning er risikoen nær normal for patienter i Child-Pugh klasse A, noget forøget for patienter i Child-Pugh klasse B (20-30% mortalitet ved større abdominale indgreb) og kraftigt forøget for patienter i Child-Pugh klasse C (50-75% mortalitet ved større abdominale indgreb). Baggrunden for den høje mortalitet blandt Child-Pugh klasse C-patienter synes at være flere postoperative komplikationer, hvoraf infektioner, ascites, encefalopati, variceblødning og leversvigt er de vigtigste. Også MELD-scoren vil muligvis vise sig egnet til operativ risikovurdering, når flere studier foreligger.

Kronisk hepatitis

Området er dårligt belyst, men formentlig har hverken viral hepatitis [9], autoimmun hepatitis, primær biliær cirrose eller primær skleroserende kolangitis væsentlig betydning for den operative risiko, så længe sygdommen er i stabil fase, og der ikke er tegn på cirrose [2].

Fedtlever

En meget stor del af befolkningen, mindst 10%, har fedtlever, som kan være opstået på grund af fedme, diabetes eller alkoholisme. Hos patienter med fedtlever uden inflammation (simpel steatose) er der næppe svært øget postoperativ risiko, men området trænger til nærmere belysning. Fedtlever med inflammation, steatohepatitis, omtales nedenfor.

Akut leversygdom

Akut fulminant leversvigt optræder hos en tidligere leverrask person, hvor varigheden fra første tegn på leversygdom til hepatisk encefalopati er kortere end 12 uger. I de hyperakutte former (f.eks. efter paracetamolforgiftning) er varigheden på få dage. Abdominale indgreb på patienter med fulminant leversvigt har meget høj mortalitet (>90%) og er som udgangspunkt kontraindiceret, idet behandlingen af det akutte leversvigt altid vil have førsteprioritet.

Alkoholisk hepatitis er i sig selv en alvorlig tilstand, og mortaliteten ved kirurgi på disse patienter angives at være 55% [1]. Om noget tilsvarende gælder ved nonalkoholisk steatohepatitis vides endnu ikke, men de to sygdomme kan være svære at skelne fra hinanden.

Tabel 2. Child-Pugh-score/MELD-score og operativ mortalitet, angivet i %. Definitionen på operativ mortalitet varierer mellem de forskellige studier.

	Child-Pugh-score			MELD-score						Kirurgi				
	A	B	C	9-13	14-21	> 21	10	15	20	< 9	9-16	> 16	akut	elektiv
1973 (n = 38) ^a Øsøfagustransektion	28	38	78											
1975-1982 (n = 100) ^a Abdominal kirurgi	10	31	76										54	10
1984-1996 (n = 92) ^a Abdominal kirurgi	10	30	82										50	18
1993-2000 (n = 135) ^a Abdominal kirurgi	3	32	55											
1991-2001 (n = 53) ^a Abdominal kirurgi			60	33	56	50								
1992-2002 (n = 44) ^a Hjertekirurgi	3	42	100											
1996-2002 (n = 131) ^a Ikketransplantation							7*	11*	17*					
1996-2002 (n = 67) ^a Abdominal kirurgi							8*	14*	25*					
1999-2003 (n = 24) ^a Diverse	15	9	60							8	10	57		
1972-1982 (n = 102) ^a Større kirurgi													46	11
1971-1984 (n = 51) ^a Abdominal kirurgi													86	41
Femårsperiode (n = 40) ^a Diverse													50	18
1980-1991 (n = 733) ^a Diverse													38	8

a) Refererer til studier. En fuldstændig litteraturliste kan fås hos forfatterne.

*) Estimeret på baggrund af en multivariat model.

MELD: Model of Endstage Liver Disease.

Faktaboks

Patienter med levercirrose har forøget risiko for postoperative komplikationer og død. Risikoen kan og bør bedømmes med Child-Pugh-score

Høj operativ mortalitet ses også ved akut fulminant leversvigt (> 90%), alkoholisk hepatitis (50%) og akut viral hepatitis (10)-15%

Patienter med stabil, kronisk, ikkecirrotisk leversygdom har normal operativ risiko

Kirurgi bør om muligt afvente behandling af cirrosekomplikationer

Akut viral hepatitis angives at have en operativ mortalitet på 9-13%, så operationer bør så vidt muligt udskydes til rekonvalescensstadiet [1, 2].

Præoperativ håndtering af patienter med leversygdom

For at få et korrekt indtryk af den operative risiko bør man ikke overse cirrose, fulminant leversvigt, alkoholisk hepatitis eller akut viral hepatitis. Hvis der er mistanke om leversygdom, bør patienten derfor om muligt udredes, før der tages stilling til operation. Patienter med cirrose skal have udregnet deres Child-Pugh-score.

Ved svær akut leversygdom eller fremskreden cirrose er den operative risiko så betydelig, at der kræves skærpet indikation, i nogle tilfælde vital, for operation. Før alle indgreb bør der i videst muligt omfang sættes ind over for underernæring (evt. etableres sondeernæring eller parenteral ernæring), infektioner, ascites (ved at give vanddrivende behandling, evt. drænage eller transjugulær intrahepatisk portosystemisk shunt (TIPS)) og encefalopati (sanering af udløsende faktorer). Livsstilsændringer, der kan forbedre prognosen, tilrådes. Betablokade til cirrosepatienter med portal hypertension reducerer risikoen for postoperativ variceblødning, men det er uvist, om den postoperative mortalitet også reduceres. Betydningen af disse tiltag understreges af den markant højere dødelighed efter akut kirurgi end efter elektiv kirurgi (Tabel 2).

Der er sket meget lidt på dette område i de seneste 30 år. I et interessant arbejde fra 1987 reducerede man den postoperative mortalitet efter større elektive abdominale indgreb på cirrosepatienter til et historisk lavt niveau (8%). Man påbegyndte målrettet ernæring umiddelbart efter indlæggelse, ascites og hepatisk encefalopati blev behandlet aggressivt, og koagulationsforstyrrelser blev korrigeret med frisk frossent plasma. Perioperativt anvendtes profylaktisk antibiotika, og under operationen blev der givet vasopressin for at reducere den portale hypertension. Med den operative teknik tilsig-

tede man at minimere blodtabet [10]. Dette studie er aldrig blevet gentaget, og det er derfor i dag uklart, om man med denne omhyggelige fremgangsmåde kan nedbringe den operative risiko ved cirrose så meget, som dette enkeltstående studie antyder trods manglen på kontrolgruppe.

Ud fra den nuværende viden kræver operation på patienter med leversygdom betydelig agtpågivenhed, og et tæt samarbejde mellem anæstesiolog, kirurg og medicinsk hepatolog er en forudsætning for at opnå det bedst mulige resultat.

Korrespondance: Peter Jepsen, Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Århus Sygehus, DK-8000 Århus C. E-mail: pj@dce.au.dk

Antaget: 2. august 2006

Interessekonflikter: Ingen angivet

Artiklen bygger på en større litteraturgennemgang. En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatterne.

Litteratur

1. Friedman LS. The risk of surgery in patients with liver disease. *Hepatology* 1999;29:1617-23.
2. Keegan MT, Plevak DJ. Preoperative assessment of the patient with liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2116-27.
3. Møller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy: a pathophysiological review of circulatory dysfunction in liver disease. *Heart* 2002;87:9-15.
4. Vilstrup H. Levercirrose og bakterielle komplikationer. *Ugeskr Læger* 2005;167:739-41.
5. Tønnesen H, Petersen KR, Højgaard L et al. Postoperative morbidity among symptom-free alcohol misusers. *Lancet* 1992;340:334-7.
6. Poulsen LO, Thulstrup AM, Sørensen HT et al. Appendicectomy and perioperative mortality in patients with liver cirrhosis. *Br J Surg* 2000;87:1664-5.
7. Hansen JB, Thulstrup AM, Vilstrup H et al. Danish nationwide cohort study of postoperative death in patients with liver cirrhosis undergoing hernia repair. *Br J Surg* 2002;89:805-6.
8. Cohen SM, Te HS, Levitsky J. Operative risk of total hip and knee arthroplasty in cirrhotic patients. *J Arthroplasty* 2005;20:460-6.
9. Runyon BA. Surgical procedures are well tolerated by patients with asymptomatic chronic hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 1986;8:542-4.
10. Sirinek KR, Burk RR, Brown M et al. Improving survival in patients with cirrhosis undergoing major abdominal operations. *Arch Surg* 1987;122:271-3.