

## Non-hepatisk kirurgi hos patienter med leversygdom: Vurdering af risiko

### Forfattere og korrespondance

Bo Bengtson, Thomas Deleuran, Peter Jepsen, Aleksander Krag, Peter Ott (Tovholder)

Korrespondance: Peter Ott, Afdeling V, Århus Sygehus, peterott@rm.dk

### Status

|                                  |            |
|----------------------------------|------------|
| Første udkast                    | 25.06.2013 |
| Diskuteret på Hindsgavl:         | 02.09.2013 |
| Korrigeret udkast:               | 12.05.2014 |
| Endelig Guideline:               | 17.07.2014 |
| Revideret                        | 15.06.2017 |
| Guideline skal revideres snarest | 15.06.2020 |

### Afgrænsning af emnet:

Denne guideline giver en vejledning i vurdering af 30 dages mortalitet ved non-hepatisk kirurgi hos patienter med kronisk eller akut leversygdom. Ved kronisk leversygdom bedømmes risikoen primært som funktion af 1) graden af leversygdom bedømt ved Child-Pugh score (CP), 2) type af kirurgi (f.eks. abdominal-, thorax-, hjerte-, ortopædkirurgi), 3) operationsmetode (åben vs. laparoskopisk).

Guidelinen giver ikke vejledning i 1) om der skal opereres, idet dette altid må bero på en konkret afvejning, 2) valg af anæstesi-form, 3) behandling af postoperative komplikationer hos patienter med leversygdom.

Guidelinen giver ikke vejledning vedrørende risiko ved leverresektion, herunder levertransplantation, hvor risikovurderingen er noget anderledes. Guidelinen giver kun i meget begrænset omfang vejledning i valg af operationsteknik og præoperativ optimering.

Angående metodevalg: Vurdering af risikoen for perioperativ død ved de forskellige grader af cirrose (Child-Pugh A, B og C) er udregnet ved hjælp af simpelt aritmetisk gennemsnit. Anvendelse af mere avanceret statistik fra metaanalytisk metodologi ville give lidt mere sikre skøn samt bedre vurdering af heterogenitet og sikkerhedsgrænser. Sådanne analyser foreligger ikke publiceret og udvalget har ikke set det som sin opgave at tilvejebringe dem i regi af en Guideline.

### Quick-guide

**Vurdering af postoperativ risiko omfatter naturligvis enhver type komorbiditet. Nedenstående begrænser sig til vurdering af betydningen af cirrose.**

Vurdering af operativ 30 dages mortalitet hos patienter med cirrose tager udgangspunkt i operationstype og CP score (for beregning, se Appendix, Tabel A1). På grund af studiernes retrospektive karakter er det ikke muligt at afgøre, hvor mange der ikke blev opereret, fordi man fandt dem for dårlige. Det kan betyde at estimaterne er for lave (confounding by indication)

| Elektive indgreb  | CP-A  | CP-B | CP-C | EL  |
|---|-------|------|------|-----|
| Større, åbne abdominalkirurgiske indgreb fraset leverresektion og transplantation | 6 %   | 26 % | 58 % | IIB |
| Laparoskopisk splenektomi   | 0 %   | 0 %  | ?    | IIB |
| Hernieoperationer   | 4 %   | 13 % | 30 % | IVD |
| Laparoskopisk cholecystektomi   | 0,1 % | 1 %  | 18 % | IIB |
| Hjertekirurgi   | 11 %  | 35 % | 66 % | IIB |
| Ortopædkirurgi  | 1 %   | 2 %  | 67 % | IIB |
| Neurokirurgi  | 5 %   | 38 % | 63 % | IIB |
| Større kirurgi, generelt  | 7 %   | 28 % | 61 % | IIB |

EL: Evidens niveau/level

Ved laparoskopisk bariatrisk kirurgi på cirrose patienter er mortaliteten 0,7 % hvis der ikke er klinisk betydende portal hypertension, og 16 % hos patienter med portal hypertension (EL - **IIB**).

#### Alternativ risikovurdering med MELD uanset operationstype (Appendix, Tabel A2)

|   | MELD Score |      |       |       |       |      |
|---|------------|------|-------|-------|-------|------|
|   | 0-7        | 8-11 | 12-15 | 16-20 | 21-25 | >25  |
| 30 dages mortalitet<br>Åben, større kirurgi (IIB) | 6 %        | 10 % | 25 %  | 44 %  | 53 %  | 90 % |

Alternativ vurdering med Mayo Risk score (Baseret på MELD, alder og ASA score) (IIB)

<http://www.mayoclinic.org/meld/mayomodel9.html>

Denne score, der er baseret på MELD, men også inddrager effekten af alder og ASA score, kan beregnes on-line. Der benyttes amerikanske enheder, som omregnes således: I) Bilirubin: 1  $\mu$  mol/L = 0,0585 mg/dl og II) Creatinin: 1  $\mu$  mol/L = 0,0113 mg/dl.

#### Vurdering af Morbiditet

Ved operation på cirrosepatienterne ses flere komplikationer (blødning, infektioner, hepatisk dekomensation) og længere liggetid end patienter uden cirrose (EL - **IIB**).

#### Ikke cirrotisk leversygdom. Data tillader ikke opdeling efter operationstyper

| Type af leversygdom                      |                              | EL        |
|--|------------------------------|-----------|
| Akut leversvigt                          | 90-100 %                     | <b>4D</b> |
| Akut hepatitis, viral eller medikamentel | 7-15 %                       | <b>2B</b> |
| Alkoholisk hepatitis                     | 50 %                         | <b>2B</b> |
| Kronisk hepatitis uden cirrose           | Som patient uden leversygdom | <b>2B</b> |
| Fedtlever                                | Som patient uden leversygdom | <b>2B</b> |

EL: Evidens niveau/level

#### Modificerende faktorer

Ved cholecystektomi er laparoskopisk operation forbundet med færre komplikationer og mindre risiko end åben (EL - **1A**). Dette gælder antageligt også ved andre operationer end cholecystektomi (EL - **3B**).

Akutte operationer, herunder i forbindelse med traumer, er forbundet med yderligere øget risiko end elektive. (EL - **3B**)

Anden komorbiditet, eventuelt vurderet ved ASA score, vil også påvirke vurderingen (EL - **3B**).

#### Indledning

Registerbaserede undersøgelser tyder på, at 10 % af patienter med cirrose på et eller andet tidspunkt vil blive opereret. Dette stiller den behandlende læge i et dilemma, fordi det er velkendt, at disse patienter har øget operativ mortalitet og morbiditet.

Guidelinen skal hjælpe til vurdering af 30 dages mortalitet efter operation på patienter med leversygdom. Hovedvægten er lagt på patienter med kronisk leversygdom.

#### Baggrund

Selvom det har været kendt i mindst 40 år (1), at operation på cirrose patienter er forbundet med øget risiko, er overvejelserne om den patofysiologiske baggrund fortsat spekulative. Øget infektionstendens, koagulationsproblemer og malnutrition spiller antagelig en rolle(2-6). Det er desuden velkendt, at cirrosepatienten i den postoperative fase kan dekomensere med udvikling eller forværring af hepatisk encefalopati, ascites, hepatorenalt syndrom og hepatopulmonalt syndrom (3, 4, 6, 7). Nedsat perfusion af leveren og ændret omsætning af anæstetika og andre medikamenter kan også have betydning (8, 9).

## Definitioner

### Definition af risiko

Hovedvægten er lagt på risiko for postoperativ død, primært 30-dages mortalitet, ellers "in-hospital mortality".

### Evidensniveau for kliniske rekommandationer

Evidensniveauer anvendes oftest til at graduere evidensen for *interventioner*, hvor denne guideline især beskriver estimeret risiko, altså *prognose*. De almindelige kriterier er derfor suppleret i henhold til Oxford kriterierne.

| Interventioner  | Prognose   | Niveau | Anbefaling |
|---|--|--------|------------|
| Randomiseret kontrolleret klinisk (terapeutisk eller diagnostisk) forsøg af god kvalitet og metaanalyse af randomiserede kontrollerede kliniske forsøg eller systematisk review | Prospektive kohorte studier, evt. sammenfattet i metaanalyse | 1      | A          |
| Prospektivt kontrolleret, men ikke randomiseret studie (kohortestudie).   | Retrospektive kohortestudier eller database studier          | 2      | B          |
| Kontrolleret, men ikke prospektivt studie (case-kontrol studie).  |  | 3      |            |
| Deskriptive studier, rapport fra ekspertkomité, narrativt review  | Kasuistikker, Ekspertvurderinger                             | 4      | C          |

Forfatterkollegiet har slået data fra flere studier sammen, hvor det er fundet passende. Desuden angives *range* fra de inkluderede studier. Vi er opmærksomme på, at anvendelse af standart metaanalyse metodologi kunne have givet mere korrekte estimater, især bedre estimat af sikkerhedsgrænserne. Sådanne studier foreligger imidlertid ikke.

### Litteratur søgningsmetode

Relevante studier er identificeret ved at tage udgangspunkt i PubMed-søgningen ("**Surgical Procedures, Operative**"[Mesh] AND "**Liver Cirrhosis**"[Mesh], begrænset til review-artikler. Vi har efterfølgende fundet beslægtede artikler til de relevante review-artikler. Beslægtede artikler er fundet via Scopus ([www.scopus.com](http://www.scopus.com)), hvor vi har søgt på artikler, der enten har citeret en relevant artikel eller er blevet citeret i en relevant artikel. Nyfundne beslægtede artikler blev efterfølgende underkastet samme søgning i Scopus.

### Emneopdelt gennemgang

#### Registerstudier: Operativ risiko for patienter med hhv. uden leversygdom

En række registerbaserede studier er resumeret i Tabel 1. Alle fandt, at operation på cirrosepatienter var mere risikabel end i kontrolpopulationen, også efter justering for *confounders*. Adj.OR for død var 3 eller mere, uanset operationstype. De registerbaserede studier siger antageligt næsten ingenting om patienter med dekomenseret cirrose, fordi disse patienter yderst sjældent bliver opereret. Nogle studier (2, 10-12) var dog i stand til at adskille patienter med og uden portal hypertension, hvor førstnævnte havde betydelig højere mortalitet (Tabel 1). Det er derfor nødvendigt at stratificere med hensyn til cirrosesygdommens sværhedsgrad. De registerbaserede studier peger desuden på, at den opererede region er af betydning for den absolutte risiko, og emnet gennemgås derfor inddelt herefter.

Kun et enkelt studie (13) indeholder data om operativ risiko ved non-cirrotisk leversygdom (Virus, alkohol, non-alkoholisk leversygdom, PBC). Også her fandtes forhøjet mortalitet (Adj.OR på 1,5 (1,1-2,0)).

**Tabel 1. Oversigt over registerbaserede studier, som har sammenlignet operativ risiko for patienter med hhv. uden cirrose.**

| Ref.  | Operation                          | Kontroller               |               | Cirrose I   |              |               | Cirrose II |       |       | OR eller HR  |
|-------|------------------------------------|--------------------------|---------------|-------------|--------------|---------------|------------|-------|-------|--|
|       |                                    | N                        | Døde          | Type        | N            | Døde          | Type       | N     | Døde  |  |
| (14)  | Appendektomi                       | 413<br>Match<br>kontrol  | 0,7 %<br>30 d | Alle        | 69           | 9 %<br>30 d   |            |       |       | Adj OR<br>Cirrose vs kontrol<br>8,0 (3-20)         |
| (15)  | TURP                               | 150<br>Match<br>kontrol  | 2,0 %         | Alle        | 30           | 6,7 %         |            |       |       | Adj OR<br>Cirrose vs kontrol<br>3,0 (0,2-22,9)     |
| (16)  | Åben<br>Cholecystektomi            | 1204<br>Match<br>kontrol | 0,7 %         | Alle        | 110          | 7,7 %         |            |       |       | Adj OR<br>Cirrose vs kontrol<br>11,5 (2,8 – 47,4)  |
| (17)  | Umbilical<br>herniotomi            | 101<br>Match<br>Kontrol  | 1 %<br>30 d   | Alle        | 201          | 5.5 %<br>30 d |            |       |       | Adj OR<br>Cirrose vs kontrol<br>3.9 (0.7-31.2)     |
|       | Inguinal<br>herniotomi             | 256<br>Match<br>Kontrol  | 0,7 %<br>30 d |             | 741          | 2,7 %<br>30 d |            |       |       | Adj OR<br>Cirrose vs kontrol<br>4,4 (1,4-44,4)     |
| (11)  | Kolorektal                         | 499.541<br>Alle          | 5 %           | Non-<br>PTH | 1.133        | 14 %          | PTH        | 2.909 | 29 %  | Adj OR<br>Kont - non-PTH - PTH<br>1,0 - 3,9 - 11,3 |
| (10)  |                                    | Alle:                    |               |             |              |               |            |       |       | HR for død<br>Kont - Non-PTH - PTH                 |
|       | Cholecystektomi                    | 695.176                  | ~< 1 %        | Non-<br>PTH | 11.53        | ~2 %          | PTH        | 2.464 | ~6 %  | 1,0 - 3,4 - 12,3                                   |
|       | Kolektomi                          | 894.211                  | ~1 %          |             | 2            | ~6 %          |            | 1.341 | ~17 % | 1,0 - 3,7 - 14,3                                   |
|       | Coronar bypass                     | 997.568                  | ~2 %          |             | 4.764        | ~10 %         |            | 255   | ~24 % | 1,0 - 8,0 - 22,7                                   |
|       | Abd. aneurisme                     | 191.190                  | ~2,5 %        |             | 1.320<br>739 | ~12 %         |            | 154   | ~9 %  | 1,0 - 5,0 - 7,8                                    |
| (12)  | Bariatrisk kir                     | 670.950<br>Alle          | 0,3 %         | Non-<br>PTH | 3.888        | 0,7 %         | PTH        | 62    | 16 %  | Adj OR<br>Kont - Non-PTH - PTN<br>1,0 - 2,2 – 21,2 |
| (13)  | Kolorektal<br>cancer               | 39.313<br>Alle           | 8,7 %         | Alle        | 158          | 24,1 %        |            |       |       | Adj. RR<br>2,6 (1,9-3,6)                           |
| (100) | Elektiv knæ /<br>hofte-alloplastik | 105.284<br>Alle          | 0,4 %         | Alle        | 341          | 1,4 %         |            |       |       | Adj. OR<br>4,4 (1,6-10,1)                          |

Forkortelser: HR Hazard ration, Adj.OR: Adjusted Odds ratio, PTH: portal hypertension.

### Vurdering af cirrosens sværhedsgrad.

Child-Pugh-score (CP) og Model of Endstage Liver Disease (MELD) score er de mest anvendte til at vurdere sværhedsgraden af kronisk leversygdom. CP (Appendix, Tabel 1) har den fordel, at udregningen kan ske i forbindelse med undersøgelse af patienten, mens ulempen er delvis subjektive vurderinger. MELD (Appendix, Tabel A2) har den fordel, at der ikke indgår subjektive vurderinger, mens ulempen er, at udregningen kræver hjælpemidler. Enkelte steder i Danmark kan man bestille "MELD-score" på laboratorieskemaet, således at Klinisk Biokemisk Afdeling står for beregningen. Der er også mulighed for internetbaseret beregning.

Arbejdsgruppen har valgt at basere sig på CP, som er alment brugt i Danmark og undersøgt i flere studier end MELD. I enkelte sammenlignende studier (18-23) har MELD og CP haft nogenlunde samme prognostiske værdi og det er rimeligt at forvente, at de er ligeværdige.

### Elektiv non-hepatisk abdominal kirurgi.

Tabellen viser studier af visse former for abdominal kirurgi.

**Tabel 2 Risiko for død ved udvalgte non-hepatiske abdominale operationer på cirrosepatienter.**

| Ref. | Kirurgi                            | CP- A | Døde                 | CP-B | Døde                     | CP-C | Døde                     |
|------|------------------------------------|-------|----------------------|------|--------------------------|------|--------------------------|
| (1)  | Øsofagus transektion               | 7     | 1 (14 %)             | 13   | 3 (23 %)                 | 18   | 14 (78 %)                |
| (24) | Abdominal aorta aneurisme          | 22    | 0 (0 %)              | 2    | 0 (0 %)                  |      |                          |
| (25) | Pancreas                           | 30    | 1 (3 %)              | 2    | 2 (100 %)                |      |                          |
| (26) | Proktokolektomi<br>PSC med cirrose | 23    | 2 (9 %)              |      |                          |      |                          |
| (27) | Abdominal                          | 83    | 3 (4 %)              | 41   | 13 (32 %)                | 11   | 6 (55 %)                 |
| (28) | "Major abdominal"                  | 48    | 5 (10 %)             | 33   | 10 (30 %)                | 11   | 9 (82 %)                 |
| (19) | Abdominal                          | 28    | 2 (7 %)              | 22   | 1 (5 %)                  | 15   | 3 (20 %)                 |
| (29) | "Major abdominal"                  | 20    | 0 (0 %)              | 19   | 2 (11 %)                 | 12   | 2 (17 %)                 |
| (30) | "Major abdominal"                  | ?     | (9 %)                | ?    | (30 %)                   | ?    | (76 %)                   |
|      | Åben "major abdominal"<br>Range    | 261   | 14 (5 %)<br>0 %-14 % | 152  | 36 (24 %)<br>0 % - 100 % | 67   | 34 (51 %)<br>17 % - 82 % |
|      | Samme, men uden ref.(29)           | 241   | 14 (6 %)<br>0 %-14 % | 133  | 34 (26 %)<br>0 % -100 %  | 55   | 32 (58 %)<br>20 % - 82 % |

Cirrosepatienterne havde flere komplikationer, blodtransfusioner, infektioner og sengedage end patienter uden cirrose (25, 27, 31).

Et enkelt studie stikker ud (29), fordi kun 2/12 CP-C patienter døde. I dette studie blev der gjort en særlig indsats for præoperativ stabilisering af patienterne, og under operationen, hvor man anvendte invasiv hæmodynamisk monitorering, blev portal hypertension behandlet med vasopressin. Det er muligt, at disse foranstaltninger afgørende har forbedret prognosen, men desværre er studiet ikke eftergjort. Anbefalingerne bygger derfor på publicerede studier uden ref. (29).

#### Anbefaling.

Risikoen for komplikationer ved større non-hepatisk abdominalkirurgi afhænger af cirrosens sværhedsgrad, og mortaliteten skønnes til 6 % ved CP-A, 26 % ved CP-B og 58 % ved CP-C.

#### Elektiv cholecystektomi

I en metaanalyse (32) af 4 randomiserede studier(33-36), hvor i alt 234 cirrosepatienter med symptomgivende galdesten blev randomiseret til laparoskopisk vs. åben elektiv cholecystektomi, var 97 % CP-A eller CP-B. Ingen af de 234 døde, men laparoskopisk kirurgi var forbundet med færre komplikationer, herunder sårinfektioner [RR 0,53 (0.29-0,92)], kortere indlæggelse [3,1 dage (2,0-4,1)] og hurtigere tilbagevenden til normal diæt.

I en gennemgang af publicerede case-serier (37), var mortaliten 0,7 % efter 1756 laparoskopiske og 2 % efter 249 åbne cholecystektomier på patienter med cirrose; der var desværre ingen CP stratificering. I et tilsvarende "nationwide" studie fra USA (38) var mortaliteten 1,3 % efter laparoskopisk kirurgi (N= 2857) mod 8,3 % efter åben kirurgi (N=383), igen mangler CP-stratificering. Åben kirurgi var forbundet med flere infektioner (3,5 % vs. 0,7 %), hyppigere blodtransfusion (19,2 % vs. 6,2 %) og flere reoperationer (1,5 % vs. 0,8 %). Knap 20 % af de laparoskopiske procedurer blev konverteret til åben, hvilket er meget højt. I de randomiserede studier (33-36) var konverteringsraten 5-7 %.

Laparoskopisk teknik bør derfor være den foretrukne metode, og risikovurderingen må basere sig derpå. I ref. (39) kompileredes 26 studier, hvor risikoen efter laparoskopisk cholecystektomi blev stratificeret efter CP. I dette materiale blev 4.8 % konverteret til åben operation.

**Tabel 3. Risiko for død ved laparoskopisk cholecystektomi på cirrose patienter.**

| Ref. | Kirurgi  | CP- A | Døde      | CP-B | Døde    | CP-C | Døde     |
|------|--|-------|-----------|------|---------|------|----------|
| (39) | Laparoskopisk cholecystektomi<br>kompilering af data fra 26 studier.<br>Range fremgår ikke | 832   | 1 (0,1 %) | 205  | 2 (1 %) | 17   | 3 (18 %) |

#### Anbefaling.

Elektiv cholecystektomi planlægges om muligt laparoskopisk, hvor mortaliteten for CP-A, CP-B og CP-C er hhv. 0,1 %, 1 % og 18 %. Forventet konverteringsrate 5 %.

Ved åben kirurgi, evt. i forbindelse med konvertering, forventes risiko som ved større abdominal kirurgi.

#### Splenektomi og appendektomi

Også ved splenektomi og appendektomi er laparoskopisk operation formentlig mindre belastende, og forbundet med mindre blødning, færre infektioner og kortere indlæggelse (40-43). Data er dog sparsomme (Tabel 4), og randomiserede studier på cirrosepatienter findes ikke, så der er til dels tale om ekstrapolation fra studier af ikke-cirrotiske patienter og data vedrørende cholecystektomi (se ovenfor).

**Tabel 4. Risiko for død ved splenektomi på cirrose patienter.**

| Ref. | Kirurgi                      | CP- A    | Døde               | CP-B   | Døde               | CP-C   | Døde               |
|------|------------------------------|----------|--------------------|--------|--------------------|--------|--------------------|
| (44) | Åben<br>Splenektomi          | 20       | 0 (0 %)            | 13     | 0 (0 %)            |        |                    |
| (40) | Laparoskopisk<br>Splenektomi | 48       | 0 (0 %)            | 43     | 0 (0 %)            | 5      | 0 (0 %)            |
| (42) | Laparoskopisk<br>Splenektomi | 10       | 0 (0 %)            | 6      | 0 (0 %)            | 0      | 0 (0 %)            |
| (43) | Appendektomi<br>(åben)       | 22<br>13 | 0 (0 %)<br>0 (0 %) | 3<br>2 | 0 (0 %)<br>0 (0 %) | 0<br>0 | 0 (0 %)<br>0 (0 %) |

#### Anbefaling.

Splenektomi og appendektomi planlægges om muligt laparoskopisk.

#### Bariatrisk kirurgi

En meget stor registerbaseret undersøgelse (12) viste beskeden mortalitet ved laparoskopisk bariatrisk kirurgi hos cirrose patienter uden portal hypertension (0,7 %), som dog var højere end hos patienter uden cirrose (0,3 %). Hos patienter med cirrose og portal hypertension var mortaliteten mangedoblet (16 %) (Tabel 1). Nedenstående lille undersøgelse rykker ikke ved denne observation.

| Ref. | Kirurgi                         | CP- A | Døde | CP-B | Døde | CP-C | Døde |
|------|---------------------------------|-------|------|------|------|------|------|
| (45) | Bariatrisk kir<br>Laparoskopisk | 22    | 0    | 1    | 0    | 0    | 0    |

#### Anbefaling:

Ved laparoskopisk bariatrisk kirurgi hos cirrose patienter uden kendt portal hypertension er mortaliteten 0,7 %, hos patienter med portal hypertension 16 %. Der foreligger ikke tilstrækkelige data til at stratificere efter CP eller MELD score.

#### Hernieoperationer

Tabel 5 giver en oversigt over publicerede studier af mortalitet for **hernieoperationer** på cirrosepatienter.

**Tabel 5. risiko for død ved Hernieoperationer på cirrose patienter.**

| Ref. | Kirurgi (Hernieoperationer)                           | CP- A     | Døde                | CP-B       | Døde                | CP-C      | Døde                                |
|------|---|-----------|---------------------|------------|---------------------|-----------|-------------------------------------|
| (31) | Inguinal hernie (McVay)                               | 45        | 0 (0 %)             | 66         | 0 (0 %)             | 18        | 2 (11 %)                            |
| (46) | Inguinal hernie (McVay)                               | 10        | 0 (0 %)             | 14         | 0 (0 %)             | 8         | 0 (0 %)                             |
| (47) | Umbilical hernie<br>Alle med ascites                  | 6         | 0 (0 %)             | 19         | 0 (0 %)             | 5         | 0 (0 %)                             |
| (48) | Hernie operation i lokal anæstesi<br>Alle med Ascites | 0         | 0 (0 %)             | 15         | 0 (0 %)             | 7         | 0 (0 %)                             |
| (49) | Inguinal hernie                                       | 3         | 0 (0 %)             | 11         | 0 (0 %)             | 3         | 0 (0 %)                             |
|      | <b>Total<br/>Range</b>                                | <b>64</b> | <b>0 (0 %)</b><br>- | <b>125</b> | <b>0 (0 %)</b><br>- | <b>41</b> | <b>2 (5 %)</b><br><b>0 % - 11 %</b> |

De i Tabel 5 resumerede studier er imidlertid utroværdige fordi mortaliteten er lavere end i registerbaserede studier (17) (Tabel 1), og det angives (31) at ascites aldrig giver problemer. Der foreligger således ikke egnede data til vurdering af CP scores betydning.

Det registerbaserede studie tyder dog på, at mortaliteten ved hernieoperationer er mindre end ved større abdominale operationer.

I en rundspørge blandt erfarne canadiske kirurger (50) ville de fleste kun operere ved stærk indikation og kun CP-A og CP-B patienter. Kirurgerne skønnede, at mortaliteten ved hernieoperationer ved CP-A, CP-B og CP-C var hhv. 4 % (range: 0-10), 13 % (3-40) og 29 % (15-70). Deres hovedbekymring var ukontrolleret ascites med postoperativ sivning fra såret. I denne og andre oversigter (51) foreslås at TIPS overvejes som forberedelse til hernieoperation. Står patienten på venteliste til levertransplantation, udskydes hernieoperationen om muligt dertil.

#### Anbefaling:

Hernieoperationer er forbundet med lav mortalitet ved CP-A (< 4 %). Ved CP-B og CP-C er mortaliteten over 4 %, men antageligt mindre end ved større abdominal kirurgi. Hvis det ikke er muligt at kontrollere ascites præoperativt, må komplikationsrisikoen skønnes at være høj.

#### Elektiv hjertekirurgi

Der foreligger en metaanalyse af risikoen ved elektiv hjertekirurgi (21). Data fra denne er suppleret med egne litteraturfund.

**Tabel 6. Risiko for død ved åben hjertekirurgi på cirrosepatienter.**

| Ref.         | Kirurgi | CP-A       | Døde                                  | CP-B       | Døde                                  | CP-C      | Døde                                   |
|--------------|---------|------------|---------------------------------------|------------|---------------------------------------|-----------|--|
| (52)         | Hjerte  | 6          | 3 (50 %)                              | 6          | 1 (16 %)                              | 0         | 0 (0 %)                                |
| (53)         | Hjerte  | 10         | 1 (10 %)                              | 11         | 2 (18 %)                              | 6         | 4 (67 %)                               |
| (54)         | Hjerte  | 30         | 0 (0 %)                               | 12         | 4 (33 %)                              | 0         | 0 (0 %)                                |
| (22)         | Hjerte  | 31         | 1 (3 %)                               | 12         | 5 (42 %)                              | 1         | 1 (100 %)                              |
| (55)         | Hjerte  | 13         | 1 (8 %)                               | 4          | 0 (0 %)                               | 1         | 0 (0 %)                                |
| (56)         | Hjerte  | 8          | 0 (0 %)                               | 5          | 4 (80 %)                              | 0         | 0 (-)                                  |
| (4)          | Hjerte  | 10         | 0 (0 %)                               | 7          | 2 (29 %)                              | 1         | 1 (100 %)                              |
| (57)         | Hjerte  | 10         | 0 (0 %)                               | 2          | 1 (50 %)                              | 0         | 0 (-)                                  |
| (58)         | Hjerte  | 73         | 15 (21 %)                             | 30         | 12 (40 %)                             | 6         | 2 (33 %)                               |
| (23)         | Hjerte  | 22         | 4 (18 %)                              | 10         | 4 (40 %)                              | 2         | 2 (100 %)                              |
| (20)         | Hjerte  | 34         | 0 (0 %)                               | 21         | 5 (24 %)                              | 3         | 2 (67 %)                               |
| (59)         | Hjerte  | 39         | 6 (15 %)                              | 14         | 7 (50 %)                              | 4         | 4 (100 %)                              |
| <b>Total</b> |         | <b>286</b> | <b>31 (11 %)</b><br><b>0 % - 50 %</b> | <b>134</b> | <b>47 (35 %)</b><br><b>0 % - 80 %</b> | <b>24</b> | <b>16 (67 %)</b><br><b>0 % - 100 %</b> |

Cirrosepatienternes risiko ved hjertekirurgi tilskrives ringe ernæringsstatus, infektionstendens og koagulopati (4, 20), blødningstendens (20), hyppigere nyresvigt (60) og anden hepatisk dekomensation (22). Hovedparten af operationerne var coronar bypass grafting (CABG). I et mindre studie(61) fandt man lidt højere mortalitet ved PCI end ved CABG.

Som det ses, sker der et betydeligt risikospring hen over CP-kategorierne, og en forfatter (60) argumenterer for, at risikospringet er særlig højt fra CP 8 til 9. I dette studie med 54 cirrose patienter, døde 7/10 (70 %) med CP  $\geq$  9 mod 2/44 (5 %) med CP  $\leq$  8.

Det virker sandsynligt, at off-pump CABG kan reducere den operative mortalitet hos cirrose patienter, som foreslået af (4), men evidensen tillader ikke konklusioner.

#### Anbefaling:

Ved elektiv hjertekirurgi skønnes risikoen for død at være 11 % ved CP-A, 35 % ved CP-B og 66 % ved CP-C. Disse patienter vil have flere komplikationer og være indlagt længere end tilsvarende uden cirrose.

#### Anden thoraxkirurgi

Tabel 7 viser risiko for død ved elektive operationer for lungekræft på cirrosepatienter. Data er sparsomme og stammer fra samme afdeling. Komplikationerne var blødning, infektion og leversvigt(62).

**Tabel 7. Risiko for død ved thoraxkirurgi på cirrose patienter.**

| Ref. | Kirurgi                  | CP- A     | Døde           | CP-B      | Døde           | CP-C     | Døde     |
|------|--------------------------|-----------|----------------|-----------|----------------|----------|----------|
| (63) | Thorax kir. (lungekræft) | 4         | 0              | 13        | 1              | 0        | 0        |
| (64) | Thorax kir. (lungekræft) | 24        | 1              | 9         | 1              |          |          |
|      | <b>Samlet skøn</b>       | <b>28</b> | <b>1 (3 %)</b> | <b>22</b> | <b>2 (9 %)</b> | <b>0</b> | <b>0</b> |

#### Anbefaling

Data er for sparsomme til specifik vurdering af risikoen efter thoraxkirurgi. Det anbefales at anvende den generelle risiko model (se nedenfor).

#### Elektiv Ortopædkirurgi

**Tabel 8. Risiko for død ved ortopædkirurgi på cirrosepatienter.**

| Ref. | Operation                                   | CP-A      | Døde              | CP-B      | Døde              | CP-C     | Døde                |
|------|---|-----------|-------------------|-----------|-------------------|----------|---------------------|
| (65) | Fuld hoftealloplastik                       | 19        | 0 (0 %)           | 9         | 0 % (0 %)         | 2        | 2 (100 %)           |
| (66) | Elektiv hofte el. knæalloplastik            | 19        | 0 (0 %)           | 5         | 0 (0 %)           | 0        | 0 (-)               |
| (66) | Akut hemialloplastik efter hoftenær fraktur | 2         | 1 (50 %)          | 2         | 1 (50 %)          | 1        | 1 (100 %)           |
| (67) | Fuld knæalloplastik                         | 41        | 0 % (0 %)         | 1         | 0 % (0 %)         | 0        | 0 (-)               |
| (68) | Hemi- eller fuld hoftealloplastik           | 16        | 0 % (0 %)         | 14        | 0 % (0 %)         | 3        | 1 (33 %)            |
|      | <b>Samlet skøn, kun elektive.</b>           | <b>97</b> | <b>1 (1 %)</b>    | <b>41</b> | <b>1 (2 %)</b>    | <b>6</b> | <b>4 (67 %)</b>     |
|      | <b>Range</b>                                |           | <b>0 % - 50 %</b> |           | <b>0 % - 50 %</b> |          | <b>33 % - 100 %</b> |

I et registerbaseret dansk studie (Deleuran 2013 upubliceret), var mortaliteten blandt alle ortopædkirurgisk opererede cirrosepatienter 1,4 % mod 0,4 % i kontrolgruppen (Adj. OR 4,0). I et meget stort amerikansk registerstudie (69) var cirrose forbundet med øget infektionsrisiko (OR 2,5), hvilket er i overensstemmelse med publicerede case-serier (65-68, 70). Der var særlig risiko for dyb proteseinfektion (69, 70). Alt i alt tyder data dog på, at selvom risiko-forværringen ved ortopædkirurgi (Adj. OR 4,0) er af samme størrelsesorden som ved andre typer kirurgi, så er den absolutte risiko ved ortopædkirurgi mindre. Denne antagelse understøttes af en enkelt undersøgelse (71), hvor justeret HR for cirrosepatienter efter ortopædkirurgi blev sat til 1,0, og var noget lavere end 1,6 for større øvre abdominal kirurgi (N=272), 1,9 for større nedre abdominal kirurgi (N=214) og 2,33 for hjertekirurgi (N=79).

#### Anbefaling:

Ved elektiv ortopædkirurgi på cirrosepatienter er mortaliteten antagelig omkring 1,4 % hos patienter med CP-A og CP-B. Data er meget sparsomme vedrørende CP-C patienter. Man må under alle omstændigheder



forudse et kompliceret postoperativt forløb med øget risiko for infektion eller overflytning til medicinsk afdeling.

### Neurokirurgi

I en opgørelse fra Taiwan(72) (Tabel 9) var den operative risiko høj og særlig stor ved akut operation af traumatisk hjerneskadede. Dette svarer til fundene ved anden større kirurgi. Komplikationsraterne var meget høje (39 %, 60 % og 84 % for hhv. CP-A, CP-B og CP-C), hvilket især skyldtes blødning.

**Tabel 9. Risiko for død ved neurokirurgi på cirrose patienter.**

| Ref. | Kirurgi                                    | CP-A | døde    | CP-B | Døde      | CP-C | Døde      |
|------|--|------|---------|------|-----------|------|-----------|
| (72) | Blandet akut og elektiv kirurgi på hjernen | 75   | 4 (5 %) | 50   | 19 (38 %) | 19   | 12 (63 %) |

*Anbefaling:*

Ved kirurgi på hjernen er data sparsomme, med bedste skøn for 30 dages mortaliteten er for CP-A, CP-B og CP-C hhv. 5 %, 38 % og 63 %.

#### ”Den generelle model”: CP- score ved åben kirurgi uanset operationstype.

Ved operationstyper, hvor data er for sparsomme, må prognoseskønnet baseres på et gennemsnit af rapporterede risici:

**Tabel 10. Akkumulerede data fra alle operationstyper**

| Kirurgi      | CP-A       | Døde              | CP-B       | Døde              | CP-C       | Døde               |
|--------------|------------|-------------------|------------|-------------------|------------|--------------------|
| Abdominal    | 241        | 14 (6 %)          | 133        | 34 (26 %)         | 55         | 32 (58 %)          |
| Hjerte       | 286        | 31 (11 %)         | 134        | 47 (35 %)         | 24         | 16 (67 %)          |
| Thorax       | 28         | 1 (4 %)           | 22         | 9 (9 %)           | 1          | 0 (0 %)            |
| Ort. kir.    | 97         | 1 (1 %)           | 41         | 1 (2 %)           | 6          | 4 (67 %)           |
| Hjerne       | 75         | 4 (5 %)           | 50         | 19 (38 %)         | 19         | 12 (63 %)          |
| <b>Total</b> |            | <b>48 (7 %)</b>   |            | <b>97 (28 %)</b>  |            | <b>62 (61 %)</b>   |
| <b>Range</b> | <b>715</b> | <b>1 % - 11 %</b> | <b>342</b> | <b>2 % - 38 %</b> | <b>101</b> | <b>58 % - 67 %</b> |

*Anbefaling:*

Ved større åbne kirurgiske indgreb, hvor data er utilstrækkelige til specifik risikovurdering, baseres risikovurdering på de kumulerede data i Tabel 10.

#### Akut versus elektiv kirurgi

Data til at belyse risikoen ved akut kirurgi er ganske sparsomme. I en gennemgang af en større traume-database med 36038 patienter, havde de 468 med cirrose højere mortalitet (12 %) en dem uden (6 %) og desuden flere komplikationer (sepsis og koagulopati). Blandt traumepatienter, der blev akut opereret, havde patienterne med cirrose 40 % mortalitet mod 15 % blandt ikke-cirrotiske.

Mindre case-kontrol studier (73, 74) peger ligeledes på, at akut kirurgi på cirrosepatienter er forbundet med meget højere mortalitet end akut kirurgi på patienter uden cirrose.

*Anbefaling:*

Ved akut kirurgi på cirrosepatienter er mortaliteten højere end ved elektiv. Data er dog sparsomme.

## MELD Score

Flere studier har vist, at MELD kan prædiktere risiko for død ved operation af patienter med cirrose. Sammenligning af CP og MELD (18-23, 26, 75, 76) i denne funktion er faldet ret forskelligt ud, men de to scores må antages at være ligeværdige (77), selv om større sammenlignende studier mangler.

I det største studie af værdien af MELD (71), inkluderedes 772 patienter med cirrose, hvoraf 586 fik foretaget åben abdominal kirurgi, 107 ortopædkirurgi og 79 hjertekirurgi. I denne opgørelse havde MELD score den samme association med mortalitet uanset operationstype (Tabel 11).

**Tabel 11. MELD score og postoperativ mortalitet (71).**

| MELD score      | Mortality, % (No. of patients at risk) |            |            |            |            |           |
|-----------------|--|------------|------------|------------|------------|-----------|
|                 | 7 Days                                 | 30 Days    | 90 Days    | 1 Year     | 5 Years    | 10 Years  |
| 0-7 (n = 351)   | 1.9 (314)                              | 5.7 (301)  | 9.7 (287)  | 19.2 (253) | 50.7 (123) | 72.6 (57) |
| 8-11 (n = 257)  | 3.3 (236)                              | 10.3 (219) | 17.7 (200) | 28.9 (170) | 58.5 (83)  | 78.1 (35) |
| 12-15 (n = 106) | 7.7 (94)                               | 25.4 (78)  | 32.3 (69)  | 45.0 (56)  | 69.5 (24)  | 87.3 (10) |
| 16-20 (n = 35)  | 14.6 (29)                              | 44.0 (19)  | 55.8 (15)  | 70.5 (10)  | 94.1 (2)   | 94.1 (2)  |
| 21-25 (n = 13)  | 23.0 (7)                               | 53.8 (4)   | 66.7 (3)   | 84.6 (2)   | 92.3 (1)   | 100 (0)   |
| ≥26 (n = 10)    | 30.0 (6)                               | 90.0 (1)   | 90.0 (1)   | 100 (0)    | 100 (0)    | 100 (0)   |

### Mayo Model: On-line risikovurdering.

Baseret på et større patientmateriale (71, 78) har Mayo Clinic udviklet en algoritme til vurdering af risiko ved "major surgery". Vurderingen inkluderer alder, MELD, ASA-score og cirrose-ætiologi. Ved at inkludere ASA score tages måske bedre højde for samtidig ikke-hepatologisk sygdom. En sammenligning mellem Mayo-algoritmen, CP og MELD findes dog ikke. Dokumentationen for denne model er for ringe til at danne grundlag for en anbefaling. Algoritmen kan tilgås på nedenstående link:

<http://www.mayoclinic.org/meld/mayomodel9.html>

### Risikovurdering ved non-cirrotisk leversygdom

*Akut leversvigt* defineres hos voksne som udvikling af hepatisk encefalopati mindre end 26 uger efter første tegn på leversygdom. Bortset fra levertransplantation antages den operative mortalitet at være tæt ved 100 %, men det har ikke været muligt at finde data.

*Akut hepatitis*, viral eller medikamentel med forhøjede transaminaser angives at være forbundet med overdødelighed og en operativ mortalitet omkring 10-15 % (9, 79-83).

*Kronisk non-cirrotisk hepatitis* med stabil klinik øger formentlig ikke den operative risiko (8, 84). Kronisk hepatitis med cirrose vurderes ud fra cirrosens sværhedsgrad.

*Alkoholisk hepatitis* er forbundet med en operativ mortalitet på 40-50 % (9, 85-88).

*Fedtlever uden steatohepatitis* er ikke forbundet med øget risiko ved non-hepatisk kirurgi (9)

### Præoperativ optimering

Der foreligger ingen randomiserede undersøgelser af værdien af præoperativ optimering før elektiv operation. Det forekommer dog rimeligt at optimere patienten (29, 89, 90) på følgende områder:

- Ascites. Forsøges behandlet inden operation.
- Portal hypertension. Forsøges reduceret.
- Ernæring. Aggressiv ernæringsterapi kan forbedre CP score og antagelig mindske den operative risiko.
- Misbrugssanering: Alkohol, tobak og medicin.
- Infektioner. Infektionsfoci saneres, herunder spontan bakteriel peritonitis
- Koagulopati. Optransfusion med plasma, eventuelt faktorpræparater.

Patienter med cirrose har meget stor risiko for bakterielle infektioner og tåler generelt infektioner ringere end non-cirrotiske patienter. I de fleste tilfælde forekommer det derfor rationelt at dække patienterne ind peroperativt med bredspektret antibiotika, der dækker gram positive og negative bakterier samt anaerobe.

I et enkelt ukontrolleret studie (29) blev portaltrykket sænket ved anvendelse af peroperativ vasopressin, og forfatteren konkluderer at det vil kunne reducere komplikationsraten. Studiet er utilfredsstillende kvalitet, men det forekommer rationelt at reducere portaltrykket. I dag ville man da anvende Terlipressin. Hvis patienten bløder under operationen, og portal hypertension er involveret, kan Terlipressin overvejes.

Det er blevet foreslået (50, 51, 77), at anlæggelse af Transjugulær Intrahepatisk Portosystemisk Stent (TIPS) kan reducere den del af den operative risiko, der kan relateres til portal hypertension. TIPS vil i mange tilfælde forbedre patientens CP-status og derved antagelig prognosen ved kirurgi. I givet fald skal der gå 1-3 måneder mellem TIPS og kirurgi. Der foreligger en række kasuistikker eller serier med under 10 patienter (91-98), som i hovedtræk konkluderer at anlæggelse af TIPS var en fordel. I modsætning hertil fandt Vinet (99), som anvendte profylaktisk præoperativ TIPS i 18 patienter og sammenlignede med 17 historiske kontroller, ingen effekt på mortalitet eller komplikationshyppighed; studiet kan kritiseres for, at kontrollerne havde lavere CP score og derfor var et unfair sammenligningsgrundlag. Data giver således ikke et entydigt billede, så generelle anbefalinger kan ikke gives. I situationer, hvor specifikke forhold, der øger den operative risiko, kan afhjælpes med TIPS, forekommer det dog rimeligt at overveje.

#### Anbefaling:

Præoperativ optimering inkluderer behandling af koagulopati, ascites, portal hypertension, malnutrition, misbrug og infektioner. TIPS kan overvejes i konkrete situationer hvor spændt ascites eller blødningsrisiko på grund af portal hypertension skønnes at øge den operative risiko.

## Referencer

### Reference List

1. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *The British journal of surgery*. 1973 Aug;60(8):646-9. PubMed PMID: 4541913.
2. Artinyan A, Marshall CL, Balentine CJ, Albo D, Orcutt ST, Awad SS, et al. Clinical outcomes of oncologic gastrointestinal resections in patients with cirrhosis. *Cancer*. 2012 //;118(14):3494-500.
3. Gholson CF, Provenza JM, Bacon BR. Hepatologic considerations in patients with parenchymal liver disease undergoing surgery. *AmJGastroenterol*. 1990;85(5):487-96. PubMed PMID: 522.
4. Hayashida N, Aoyagi S. Cardiac operations in cirrhotic patients. *Annals of thoracic and cardiovascular surgery : official journal of the Association of Thoracic and Cardiovascular Surgeons of Asia*. 2004 //;10(3):140-7.
5. Hoetzel A, Ryan H, Schmidt R. Anesthetic considerations for the patient with liver disease. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2012 //;25(3):340-7.
6. Nicoll A. Surgical risk in patients with cirrhosis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2012 //;27(10):1569-75.
7. Jepsen P, Sørensen HT, Vilstrup H, Ott P. Operativ risiko for patienter med leversygdom. *Ugeskrift for læger*. 2006 Dec 4;168(49):4299-302. PubMed PMID: 17164057. Epub 2006/12/14. Operativ risiko for patienter med leversygdom. *dan*.
8. Keegan MT, Plevak DJ. Preoperative assessment of the patient with liver disease. *AmJGastroenterol*. 2005;100(9):2116-27. PubMed PMID: 1146.
9. Friedman LS. The risk of surgery in patients with liver disease. *Hepatology*. 1999;29(6):1617-23. PubMed PMID: 1145.
10. Csikesz NG, Nguyen LN, Tseng JF, Shah SA. Nationwide volume and mortality after elective surgery in cirrhotic patients. *Journal of the American College of Surgeons*. 2009 Jan;208(1):96-103. PubMed PMID: 19228510. Epub 2009/02/21. *eng*.
11. Nguyen GC, Correia AJ, Thuluvath PJ. The impact of cirrhosis and portal hypertension on mortality following colorectal surgery: A nationwide, population-based study. *Diseases of the Colon and Rectum*. 2009 //;52(8):1367-74.
12. Mosko JD, Nguyen GC. Increased perioperative mortality following bariatric surgery among patients with cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2011 //;9(10):897-901.
13. Montomoli J, Erichsen R, Christiansen CF, Ulrichsen SP, Pedersen L, Nilsson T, et al. Liver disease and 30-day mortality after colorectal cancer surgery: a Danish population-based cohort study. *BMC gastroenterology*. 2013;13:66. PubMed PMID: 23586850. Pubmed Central PMCID: 3637330.
14. Poulsen LO, Thulstrup AM, Sørensen HT, Vilstrup H. Appendicectomy and perioperative mortality in patients with liver cirrhosis. *BrJSurg*. 2000;87(12):1664-5. PubMed PMID: 563.
15. Nielsen SS, Thulstrup AM, Lund L, Vilstrup H, Sørensen HT. Postoperative mortality in patients with liver cirrhosis undergoing transurethral resection of the prostate: A Danish nationwide cohort study. *BJU International*. 2001 //;87(3):183-6.
16. Thulstrup AM, Sørensen HT, Vilstrup H. Mortality after open cholecystectomy in patients with cirrhosis of the liver: a population-based study in Denmark. *EurJSurg*. 2001;167(9):679-83. PubMed PMID: 565.

17. Hansen JB, Thulstrup AM, Vilstrup H, Sørensen HT. Danish nationwide cohort study of postoperative death in patients with liver cirrhosis undergoing hernia repair. *British Journal of Surgery*. 2002 //;89(6):805-6.
18. Befeler AS, Palmer DE, Hoffman M, Longo W, Solomon H, Di Bisceglie AM. The safety of intra-abdominal surgery in patients with cirrhosis: model for end-stage liver disease score is superior to Child-Turcotte-Pugh classification in predicting outcome. *ArchSurg*. 2005;140(7):650-4. PubMed PMID: 1228.
19. Harrington AN, Chu EW, Garg M, Divino CM. Serum Markers for Predicting Abdominal Surgery Outcomes in Patients with Cirrhosis. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2013 //;17(4):696-701.
20. Lopez-Delgado JC, Esteve F, Javierre C, Perez X, Torrado H, Carrio ML, et al. Short-term independent mortality risk factors in patients with cirrhosis undergoing cardiac surgery. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2013 //;16(3):332-8.
21. Modi A, Vohra HA, Barlow CW. Do patients with liver cirrhosis undergoing cardiac surgery have acceptable outcomes? *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2010 //;11(5):630-4.
22. Suman A, Barnes DS, Zein NN, Levinthal GN, Connor JT, Carey WD. Predicting outcome after cardiac surgery in patients with cirrhosis: a comparison of Child-Pugh and MELD scores. *ClinGastroenterolHepatol*. 2004;2(8):719-23. PubMed PMID: 1111.
23. Vanhuyse F, Maureira P, Portocarrero E, Laurent N, Lekehal M, Carteaux JP, et al. Cardiac surgery in cirrhotic patients: Results and evaluation of risk factors. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2012 //;42(2):293-9.
24. Marrocco-Trischitta MM, Kahlberg A, Astore D, Tshiombo G, Mascia D, Chiesa R. Outcome in cirrhotic patients after elective surgical repair of infrarenal aortic aneurysm. *Journal of Vascular Surgery*. 2011 //;53(4):906-11.
25. Warnick P, Mai I, Klein F, Andreou A, Bahra M, Neuhaus P, et al. Safety of pancreatic surgery in patients with simultaneous liver cirrhosis: a single center experience. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology*. 2011;11(1):24-9. PubMed PMID: 21336005.
26. Lian L, Menon KVN, Shen B, Remzi F, Kiran RP. Inflammatory bowel disease complicated by primary sclerosing cholangitis and cirrhosis: Is restorative proctocolectomy safe? *Diseases of the Colon and Rectum*. 2012 //;55(1):79-84.
27. del Olmo JA, Flor-Lorente B, Flor-Civera B, Rodriguez F, Serra MA, Escudero A, et al. Risk factors for nonhepatic surgery in patients with cirrhosis. *World JSurg*. 2003;27(6):647-52. PubMed PMID: 1219.
28. Mansour A, Watson W, Shayani V, Pickleman J. Abdominal operations in patients with cirrhosis: still a major surgical challenge. *Surgery*. 1997 Oct;122(4):730-5; discussion 5-6. PubMed PMID: 9347849.
29. Sirinek KR, Burk RR, Brown M, Levine BA. Improving survival in patients with cirrhosis undergoing major abdominal operations. *ArchSurg*. 1987;122(3):271-3. PubMed PMID: 1222.
30. Garrison RN, Cryer HM, Howard DA, Polk HC, Jr. Clarification of risk factors for abdominal operations in patients with hepatic cirrhosis. *Annals of surgery*. 1984 Jun;199(6):648-55. PubMed PMID: 6732310. Pubmed Central PMCID: 1353440.
31. Oh HK, Kim H, Ryoo S, Choe EK, Park KJ. Inguinal Hernia repair in patients with cirrhosis is not associated with increased risk of complications and recurrence. *World Journal of Surgery*. 2011 //;35(6):1229-33.
32. De Goede B, Klitsie PJ, Hagen SM, Van Kempen BJH, Spronk S, Metselaar HJ, et al. Meta-analysis of laparoscopic versus open cholecystectomy for patients with liver cirrhosis and symptomatic cholelithiasis. *British Journal of Surgery*. 2013 //;100(2):209-16.
33. Ji W, Li LT, Wang ZM, Quan ZF, Chen XR, Li JS. A randomized controlled trial of laparoscopic versus open cholecystectomy in patients with cirrhotic portal hypertension. *World Journal of Gastroenterology*. 2005 //;11(16):2513-7.
34. El-Awadi S, El-Nakeeb A, Youssef T, Fikry A, Abd El-Hamed TM, Ghazy H, et al. Laparoscopic versus open cholecystectomy in cirrhotic patients: A prospective randomized study. *International Journal of Surgery*. 2009 //;7(1):66-9.
35. Hamad MA, Thabet M, Badawy A, Mourad F, Abdel-Salam M, Abdel-Rahman MET, et al. Laparoscopic versus open cholecystectomy in patients with liver cirrhosis: A prospective, randomized study. *Journal of Laparoendoscopic and Advanced Surgical Techniques*. 2010 //;20(5):405-9.
36. Lausten SB, Ibrahim TM, El-Sefi T, Jensen LS, Gesser B, Larsen CG, et al. Systemic and cell-mediated immune response after laparoscopic and open cholecystectomy in patients with chronic liver disease. A randomized, prospective study. *Digestive surgery*. 1999;16(6):471-7. PubMed PMID: 10805546.
37. Laurence JM, Tran PD, Richardson AJ, Pleass HCC, Lam VWT. Laparoscopic or open cholecystectomy in cirrhosis: A systematic review of outcomes and meta-analysis of randomized trials. *HPB*. 2012 //;14(3):153-61.
38. Chmielecki DK, Hagopian EJ, Kuo YH, Kuo YL, Davis JM. Laparoscopic cholecystectomy is the preferred approach in cirrhosis: A nationwide, population-based study. *HPB*. 2012 //;14(12):848-53.
39. Machado NO. Laparoscopic cholecystectomy in cirrhotics. *Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*. 2012 //;16(3):392-400.
40. Wang X, Li Y, Zhou J, Wu Z, Peng B. Hand-assisted laparoscopic splenectomy is a better choice for patients with suprahemorrhagic splenomegaly due to liver cirrhosis. *Journal of Laparoendoscopic and Advanced Surgical Techniques*. 2012 //;22(10):962-7.
41. Zhou J, Wu Z, Pankaj P, Peng B. Long-term postoperative outcomes of hypersplenism: laparoscopic versus open splenectomy secondary to liver cirrhosis. *Surgical endoscopy*. 2012 Dec;26(12):3391-400. PubMed PMID: 22648114.
42. Ando K, Kurokawa T, Nagata H, Arikawa T, Yasuda A, Ito N, et al. Laparoscopic surgery in the management of hypersplenism and esophagogastric varices: Our initial experiences. *Surgical Innovation*. 2012 //;19(4):421-7.
43. Tsugawa K, Koyanagi N, Hashizume M, Tomikawa M, Ayukawa K, Akahoshi K, et al. A comparison of an open and laparoscopic appendectomy for patients with liver cirrhosis. *Surgical laparoscopy, endoscopy & percutaneous techniques*. 2001 Jun;11(3):189-94. PubMed PMID: 11444750.
44. Kedia S, Goyal R, Mangla V, Kumar A, Shalimar S, Das P, et al. Splenectomy in cirrhosis with hypersplenism: Improvement in cytopenias, child's status and institution of specific treatment for hepatitis C with success. *Annals of Hepatology*. 2012 //;11(6):921-9.
45. Shimizu H, Phuong V, Maia M, Kroh M, Chand B, Schauer PR, et al. Bariatric surgery in patients with liver cirrhosis. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2013 //;9(1):1-6.
46. Patti R, Almasio PL, Buscemi S, Famà F, Craxi A, Di Vita G. Inguinal hernioplasty improves the quality of life in patients with cirrhosis. *American journal of surgery*. 2008 //;196(3):373-8.

47. Eker HH, van Ramshorst GH, de Goede B, Tilanus HW, Metselaar HJ, de Man RA, et al. A prospective study on elective umbilical hernia repair in patients with liver cirrhosis and ascites. *Surgery*. 2011 Sep;150(3):542-6. PubMed PMID: 21621237.
48. Hur YH, Kim JC, Kim DY, Kim SK, Park CY. Inguinal hernia repair in patients with liver cirrhosis accompanied by ascites. *Journal of the Korean Surgical Society*. 2011 Jun;80(6):420-5. PubMed PMID: 22066069. Pubmed Central PMCID: 3204689.
49. Lawson EH, Benjamin E, Busuttil RW, Hiatt JR. Groin herniorrhaphy in patients with cirrhosis and after liver transplantation. *The American surgeon*. 2009 Oct;75(10):962-5. PubMed PMID: 19886145.
50. McKay A, Dixon E, Bathe O, Sutherland F. Umbilical hernia repair in the presence of cirrhosis and ascites: results of a survey and review of the literature. *Hernia : the journal of hernias and abdominal wall surgery*. 2009 Oct;13(5):461-8. PubMed PMID: 19652907.
51. Belghiti J, Durand F. Abdominal wall hernias in the setting of cirrhosis. *Seminars in liver disease*. 1997;17(3):219-26. PubMed PMID: 9308126.
52. Murashita T, Komiya T, Tamura N, Sakaguchi G, Kobayashi T, Furukawa T, et al. Preoperative evaluation of patients with liver cirrhosis undergoing open heart surgery. *General thoracic and cardiovascular surgery*. 2009 Jun;57(6):293-7. PubMed PMID: 19533274.
53. Filsoufi F, Salzberg SP, Rahmanian PB, Schiano TD, Elsiey H, Squire A, et al. Early and late outcome of cardiac surgery in patients with liver cirrhosis. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2007 Jul;13(7):990-5. PubMed PMID: 17427174.
54. Morisaki A, Hosono M, Sasaki Y, Kubo S, Hirai H, Suehiro S, et al. Risk factor analysis in patients with liver cirrhosis undergoing cardiovascular operations. *The Annals of thoracic surgery*. 2010 Mar;89(3):811-7. PubMed PMID: 20172135.
55. Lin CH, Lin FY, Wang SS, Yu HY, Hsu RB. Cardiac surgery in patients with liver cirrhosis. *AnnThoracSurg*. 2005;79(5):1551-4. PubMed PMID: 1034.
56. Klemperer JD, Ko W, Krieger KH, Connolly M, Rosengart TK, Altorki NK, et al. Cardiac operations in patients with cirrhosis. *The Annals of thoracic surgery*. 1998 Jan;65(1):85-7. PubMed PMID: 9456100.
57. Bizouarn P, Ausseur A, Desseigne P, Le Teurnier Y, Nougarede B, Train M, et al. Early and late outcome after elective cardiac surgery in patients with cirrhosis. *Annals of Thoracic Surgery*. 1999 //;67(5):1334-8.
58. Arif R, Seppelt P, Schwill S, Kojic D, Ghodsizad A, Ruhparwar A, et al. Predictive risk factors for patients with cirrhosis undergoing heart surgery. *The Annals of thoracic surgery*. 2012 Dec;94(6):1947-52. PubMed PMID: 22921237.
59. Thielmann M, Mechmet A, Neuhauser M, Wendt D, Tossios P, Canbay A, et al. Risk prediction and outcomes in patients with liver cirrhosis undergoing open-heart surgery. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2010 Nov;38(5):592-9. PubMed PMID: 20413316.
60. Macaron C, Hanouneh IA, Suman A, Lopez R, Johnston D, Carey WW. Safety of Cardiac Surgery for Patients With Cirrhosis and Child-Pugh Scores Less Than 8. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2012 //;10(5):535-9.
61. Marui A, Kimura T, Tanaka S, Miwa S, Yamazaki K, Minakata K, et al. Coronary revascularization in patients with liver cirrhosis. *Annals of Thoracic Surgery*. 2011 //;91(5):1393-9.
62. Iwata T, Inoue K, Nishiyama N, Nagano K, Izumi N, Tsukioka T, et al. Factors predicting early postoperative liver cirrhosis-related complications after lung cancer surgery in patients with liver cirrhosis. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2007 //;6(6):720-30.
63. Iwasaki A, Shirakusa T, Okabayashi K, Inutsuka K, Yoneda S, Yamamoto S, et al. Lung Cancer Surgery in Patients With Liver Cirrhosis. *Annals of Thoracic Surgery*. 2006 //;82(3):1027-32.
64. Iwata T, Inoue K, Nishiyama N, Nagano K, Izumi N, Mizuguchi S, et al. Long-Term Outcome of Surgical Treatment for Non-Small Cell Lung Cancer With Comorbid Liver Cirrhosis. *Annals of Thoracic Surgery*. 2007 //;84(6):1810-7.
65. Moon YW, Kim YS, Kwon SY, Kim SY, Lim SJ, Park YS. Perioperative risk of hip arthroplasty in patients with cirrhotic liver disease. *Journal of Korean Medical Science*. 2007;22(2):223-6.
66. Cohen SM, Te HS, Levitsky J. Operative risk of total hip and knee arthroplasty in cirrhotic patients. *The Journal of arthroplasty*. 2005 Jun;20(4):460-6. PubMed PMID: 16124961.
67. Shih LY, Cheng CY, Chang CH, Hsu KY, Hsu RW, Shih HN. Total knee arthroplasty in patients with liver cirrhosis. *J Bone Joint Surg Am*. 2004 Feb;86-A(2):335-41. PubMed PMID: 14960679.
68. Hsieh PH, Ueng SW, Lee MS, Shih HN, Huang KC. Prosthetic hip infection in patients with cirrhosis of the liver. *Journal of Bone and Joint Surgery*. 2003 //;85(6):818-21.
69. Poultsides LA, Ma Y, Della Valle AG, Chiu YL, Sculco TP, Memtsoudis SG. In-Hospital Surgical Site Infections after Primary Hip and Knee Arthroplasty - Incidence and Risk Factors. *Journal of Arthroplasty*. 2013 //;28(3):385-9.
70. Hsieh PH, Ueng SW, Lee MS, Shih HN, Huang KC. Prosthetic hip infection in patients with liver cirrhosis: An outcome analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2010 //;14(12):e1054-e9.
71. Teh SH, Nagorney DM, Stevens SR, Offord KP, Therneau TM, Plevak DJ, et al. Risk Factors for Mortality After Surgery in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2007 Jan 25. PubMed PMID: 17408652. Eng.
72. Chen CC, Hsu PW, Lee ST, Chang CN, Wei KC, Wu CT, et al. Brain surgery in patients with liver cirrhosis: Clinical article. *Journal of Neurosurgery*. 2012 //;117(2):348-53.
73. Demetriades D, Constantinou C, Salim A, Velmahos G, Rhee P, Chan L. Liver cirrhosis in patients undergoing laparotomy for trauma: Effect on outcomes. *Journal of the American College of Surgeons*. 2004 //;199(4):538-42.
74. Farnsworth N, Fagan SP, Berger DH, Awad SS. Child-Turcotte-Pugh versus MELD score as a predictor of outcome after elective and emergent surgery in cirrhotic patients. *American journal of surgery*. 2004 Nov;188(5):580-3. PubMed PMID: 15546574. Epub 2004/11/18. eng.
75. Hoteit MA, Ghazale AH, Bain AJ, Rosenberg ES, Easley KA, Anania FA, et al. Model for end-stage liver disease score versus Child score in predicting the outcome of surgical procedures in patients with cirrhosis. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2008 Mar 21;14(11):1774-80. PubMed PMID: 18350609. Pubmed Central PMCID: 2695918.
76. Causey MW, Steele SR, Farris Z, Lyle DS, Beitler AL. An assessment of different scoring systems in cirrhotic patients undergoing nontransplant surgery. *American journal of surgery*. 2012 //;203(5):589-93.
77. Bhangui P, Laurent A, Amathieu R, Azoulay D. Assessment of risk for non-hepatic surgery in cirrhotic patients. *Journal of hepatology*. 2012 //;57(4):874-84.

78. Ziser A, Plevak DJ, Wiesner RH, Rakela J, Offord KP, Brown DL. Morbidity and mortality in cirrhotic patients undergoing anesthesia and surgery. *Anesthesiology*. 1999;90(1):42-53. PubMed PMID: 559.
79. Harville DD, Summerskill WH. Surgery in acute hepatitis. Causes and effects. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1963 Apr 27;184:257-61. PubMed PMID: 13960804.
80. Higashi H, Matsumata T, Adachi E, Taketomi A, Kashiwagi S, Sugimachi K. Influence of viral hepatitis status on operative morbidity and mortality in patients with primary hepatocellular carcinoma. *The British journal of surgery*. 1994 Sep;81(9):1342-5. PubMed PMID: 7953407.
81. Hardy KJH, E.S.R. Laparotomy in viral hepatitis. *The Medical journal of Australia*. 1968;1:3.
82. Hargrove MD, Jr. Chronic active hepatitis: possible adverse effect of exploratory laparotomy. *Surgery*. 1970 Nov;68(5):771-3. PubMed PMID: 4919684.
83. Powell-Jackson P, Greenway B, Williams R. Adverse effects of exploratory laparotomy in patients with unsuspected liver disease. *The British journal of surgery*. 1982 Aug;69(8):449-51. PubMed PMID: 7104630.
84. Runyon BA. Surgical procedures are well tolerated by patients with asymptomatic chronic hepatitis. *JClinGastroenterol*. 1986;8(5):542-4. PubMed PMID: 1202.
85. Mikkelsen WP, Kern WH. The influence of acute hyaline necrosis on survival after emergency and elective portacaval shunt. Major problems in clinical surgery. 1974;14:233-42. PubMed PMID: 4129846.
86. Mikkelsen WP, Turrill FL, Kern WH. Acute hyaline necrosis of the liver. A surgical trap. *American journal of surgery*. 1968 Aug;116(2):266-72. PubMed PMID: 4175308.
87. Greenwood SM, Leffler CT, Minkowitz S. The increased mortality rate of open liver biopsy in alcoholic hepatitis. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1972 Apr;134(4):600-4. PubMed PMID: 5015523.
88. Bell RH, Jr., Miyai K, Orloff MJ. Outcome in cirrhotic patients with acute alcoholic hepatitis after emergency portacaval shunt for bleeding esophageal varices. *American journal of surgery*. 1984 Jan;147(1):78-84. PubMed PMID: 6606990.
89. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Riggio O. Malnutrition is a risk factor in cirrhotic patients undergoing surgery. *Nutrition*. 2002;18(11-12):978-86. PubMed PMID: 599.
90. Rai R, Nagral S, Nagral A. Surgery in a Patient with Liver Disease. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2012 //;2(3):238-46.
91. Azoulay D, Buabse F, Damiano I, Smail A, Ichai P, Dannaoui M, et al. Neoadjuvant transjugular intrahepatic portosystemic shunt: A solution for extrahepatic abdominal operation in cirrhotic patients with severe portal hypertension. *Journal of the American College of Surgeons*. 2001 //;193(1):46-51.
92. De Magistris L, Azagra JS, Goergen M, Manzoni D, Herrero-Lopez M, Sofos S. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt and Laparoscopic Colorectal Resection: The ideal Minimally-Invasive management for the treatment of colorectal cancer in severe cirrhotic patients. A case report and literature review. *Minerva Chirurgica*. 2012 //;67(2):197-201.
93. Gil A, Martinez-Regueira F, Hernandez-Lizoain JL, Pardo F, Olea JM, Bastarrika G, et al. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt prior to abdominal tumoral surgery in cirrhotic patients with portal hypertension. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2004 Feb;30(1):46-52. PubMed PMID: 14736522.
94. Grubel P, Pratt DS, Elhelw T. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal decompression before abdominal and retroperitoneal surgery in patients with severe portal hypertension. *Journal of clinical gastroenterology*. 2002 Apr;34(4):489-90. PubMed PMID: 11907372.
95. Haskal ZJ, Scott M, Rubin RA, Cope C. Intestinal varices: treatment with the transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Radiology*. 1994 Apr;191(1):183-7. PubMed PMID: 8134568.
96. Moulin G, Champsaur P, Bartoli JM, Chagnaud C, Rousseau H, Monges D. TIPS for portal decompression to allow palliative treatment of adenocarcinoma of the esophagus. *Cardiovascular and interventional radiology*. 1995 May-Jun;18(3):186-8. PubMed PMID: 7544239.
97. Norton SA, Vickers J, Callaway MP, Alderson D. The role of preoperative TIPSS to facilitate curative gastric surgery. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2003 Jul-Aug;26(4):398-9. PubMed PMID: 14667124.
98. Kim JJ, Dasika NL, Yu E, Fontana RJ. Cirrhotic patients with a transjugular intrahepatic portosystemic shunt undergoing major extrahepatic surgery. *Journal of clinical gastroenterology*. 2009 //;43(6):574-9.
99. Vinet E, Perreault P, Bouchard L, Bernard D, Wassef R, Richard C, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt before abdominal surgery in cirrhotic patients: a retrospective, comparative study. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie*. 2006 Jun;20(6):401-4. PubMed PMID: 16779457. Pubmed Central PMCID: 2659922.
100. Deleuran, T. 2013 (unpubl)

## Appendix

### Child-Pugh Score.

Tabel A1. Beregning af Child-Pugh- Score

|                                | 1 point | 2 point   | 3 point               |
|--------------------------------|---------|-----------|-----------------------|
| Encefalopati                   | Ingen   | Grad I-II | Grad II-IV            |
| Ascites                        | Ingen   | Let       | Moderat/Spændt/tappet |
| Bilirubin $\mu\text{mol/L}$ *) | < 34    | 34-51     | > 51                  |
| Albumin g/L                    | > 35    | 28-35     | < 28                  |
| Albumin $\mu\text{mol/L}$      | > 515   | 412-515   | < 412                 |
| Koag.f. II,VII,IX, ratio       | > 0,59  | 0,40-0,59 | < 0,40                |
| Koag.f. II,VII,IX, INR         | < 1,7   | 1,71-2,30 | > 2,30                |

Child-Pugh A: 5-6 point

Child-Pugh B: 7-9 point

Child-Pugh C: 10-15 point.

### MELD Score

MELD udregnes på baggrund af bilirubin, INR og creatinin:

$(3,78 \cdot \ln(\text{bilirubin i } \mu\text{mol/L}) + 11,2 \cdot \ln(\text{INR}) + 9,57 \cdot \ln(\text{creatinin i } \mu\text{mol/L}) - 47,2)$ .

Til udregning kan benyttes Tabel A2 eller nedenstående adresse benyttes (skift til SI Units)

[www.mdcalc.com/meld-score-model-for-end-stage-liver-disease-12-and-older/](http://www.mdcalc.com/meld-score-model-for-end-stage-liver-disease-12-and-older/)

Tabel A2. Hjælpetabel ved beregning af MELD. MELD = A+B+C-47,2. Negativ MELD sættes til 0.

| Bilirubin<br>$\mu\text{mol/L}$ | A:<br>$3,78 \cdot \ln(\text{bili})$ | INR | B:<br>$11,2 \cdot \ln(\text{INR})$ | Creatinin<br>$\mu\text{mol/L}$ | C:<br>$9,57 \cdot \ln(\text{crea})$ |
|--------------------------------|-------------------------------------|-----|------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|
| 14                             | 6,4                                 | 0,8 | -2,5                               | 50                             | 37,4                                |
| 16                             | 6,6                                 | 0,9 | -1,2                               | 60                             | 39,2                                |
| 18                             | 6,7                                 | 1   | 0,0                                | 70                             | 40,7                                |
| 20                             | 6,8                                 | 1,1 | 1,1                                | 80                             | 41,9                                |
| 22                             | 6,9                                 | 1,2 | 2,0                                | 90                             | 43,1                                |
| 24                             | 7,0                                 | 1,3 | 2,9                                | 100                            | 44,1                                |
| 26                             | 7,0                                 | 1,4 | 3,8                                | 110                            | 45,0                                |
| 28                             | 7,1                                 | 1,5 | 4,5                                | 120                            | 45,8                                |
| 30                             | 7,2                                 | 1,6 | 5,3                                | 130                            | 46,6                                |
| 40                             | 7,5                                 | 1,7 | 5,9                                | 140                            | 47,3                                |
| 50                             | 7,7                                 | 1,8 | 6,6                                | 150                            | 48,0                                |
| 60                             | 7,9                                 | 1,9 | 7,2                                | 170                            | 49,1                                |
| 70                             | 8,0                                 | 2   | 7,8                                | 190                            | 50,2                                |
| 80                             | 8,2                                 | 2,2 | 8,8                                | 210                            | 51,2                                |
| 90                             | 8,3                                 | 2,4 | 9,8                                | 230                            | 52,0                                |
| 100                            | 8,4                                 | 2,6 | 10,7                               | 250                            | 52,8                                |
| 150                            | 8,8                                 | 2,8 | 11,5                               | 270                            | 53,6                                |
| 200                            | 9,1                                 | 3   | 12,3                               | 290                            | 54,3                                |
| 250                            | 9,3                                 | 3,4 | 13,7                               | 310                            | 54,9                                |
| 300                            | 9,5                                 | 3,8 | 15,0                               | 330                            | 55,5                                |
| 350                            | 9,6                                 | 4,2 | 16,1                               | 350                            | 56,1                                |
| 400                            | 9,8                                 | 4,6 | 17,1                               | 370                            | 56,6                                |
| 450                            | 9,9                                 | 5   | 18,0                               | 390                            | 57,1                                |
| 500                            | 10,0                                | 5,4 | 18,9                               | 410                            | 57,6                                |
| 550                            | 10,1                                | 5,8 | 19,7                               | 430                            | 58,0                                |