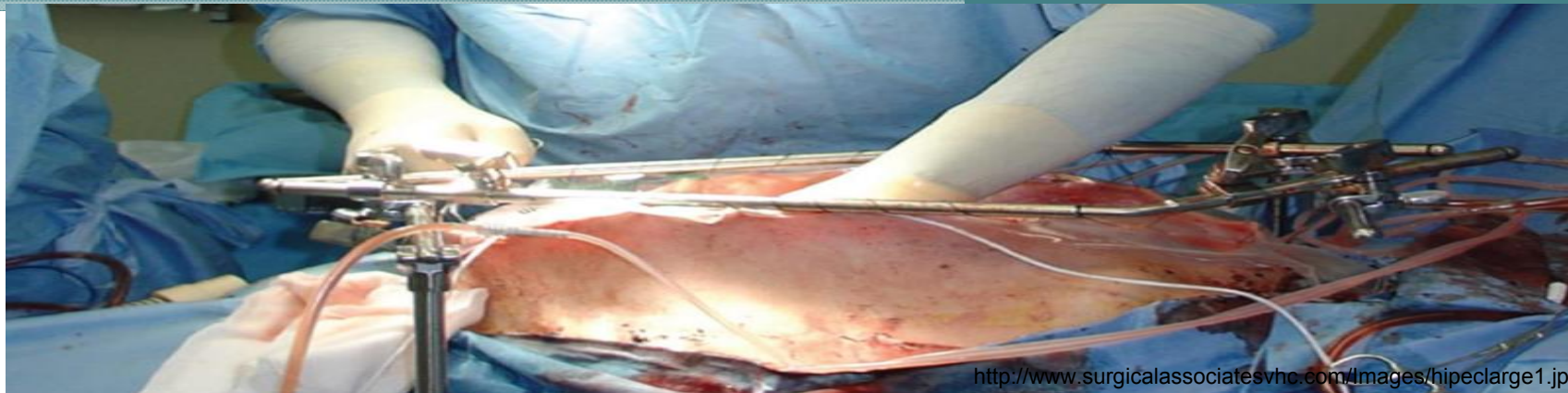


# Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC) – anästhesiologische Implikationen



<http://www.surgicalassociatesvhc.com/Images/hipeclarge1.jpg>



**Universitätsklinikum Essen**

Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin  
Dr. med. Elisabeth Nagy  
Frühfortbildung, 13.03.2013

**Kasuistiken**

Anaesthesist 2012  
DOI 10.1007/s00101-012-2090-5  
Eingegangen: 27. Juni 2012  
Überarbeitet: 4. September 2012  
Angenommen: 5. September 2012  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012

C.-N. Schlürmann · R. Schmidt · J. Kalbhenn  
Anästhesiologische Universitätsklinik, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

## Akuter Sättigungsabfall nach Peritonektomie und hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie



Extubation: SpO<sub>2</sub> 78%, Tachypnoe 23/min,  
Thoraxexkursionen↓, Dyspnoe

O<sub>2</sub>-Insuff. 4-12 L SpO<sub>2</sub> 91 %

CPAP SpO<sub>2</sub> 100%

→ Auslassversuch: SpO<sub>2</sub> 80%

**DD Relaxantienüberhang??**

→ **Reversion** 400 mg Suggamadex

**DD PTX??**

→ Sono: kein Ausschluss möglich

Herzbettlagerung + CPAP → re AG ↓

→ **Bedside-Thorax: Sero-PTX +  
ausgedehnter Pleuraerguss re**

# HIPEC-System in situ

Explorative Laparotomie  
zur parietalen und  
viszeralen Peritonektomie

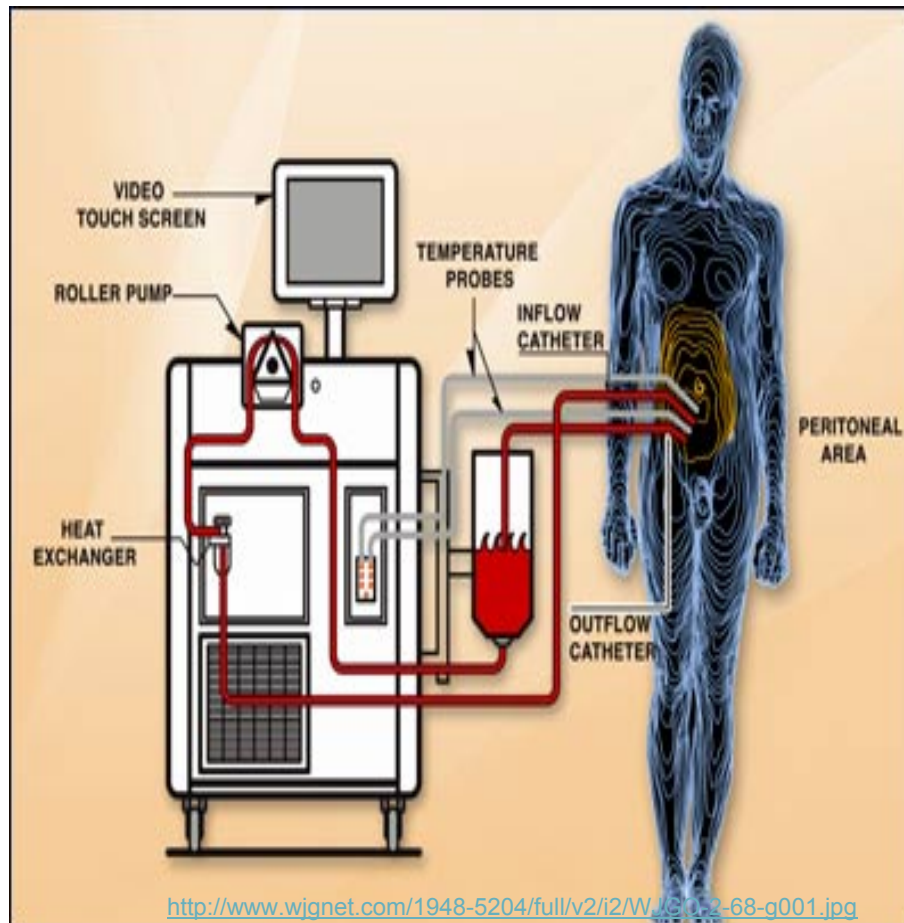
Katheter nach Sugarbaker  
Technik in jedem  
Quadranten des Abdomens  
fixiert:

1-2 Inflow-Katheter  
2-3 Outflow-Katheter  
Temperatursondensystem  
in situ

offene/geschlossene  
Technik



# Aufbau HIPEC



→ Kathetersystem der HIPEC mit  
Herzlungenmaschine verbunden

CTX in 39-45 °C warmer  
isoosmotischer Lösung gelöst

Homogene Perfusion  
hochkonzentrierter CTX in  
Abdominalhöhle

Volumen:

CTX in 250 ml NaCl gelöst  
+ 2,5 – 4,5 L Priming-Lösung  
= 3 – 5 L

Druck: 50 mmHg

Zeit: 30-90 min

# Patientenkollektiv

Peritoneale Carzinomatose gastrointestinalen Ursprungs  
Primarius: Colon, Rectum, Appendix, Ovar, Magen, Mesothel

Komorbidity der Patienten auch durch Toxizität der CTX bedingt

- a) Herzinsuffizienz (NYHA II-IV)
- b) Myelosuppression
- c) Immuninkompetenz
- d) Lungenfibrose
- e) Niereninsuffizienz

Ausschlusskriterien:

- extraperitoneale Metastasen
- 70. LJ/> 80 LJ
- Aszites ↑, ASA ≥ IV



# Zytostatika [1]

Cisplatin (50 mg/m <sup>2</sup> )	Primarius: Magen, Ovar, Mesothel	90 min
Doxorubicin (15mg/m <sup>2</sup> )	Primarius: Magen, Ovar, Mesothel	90 min
Mitomycin (15mg/m <sup>2</sup> )	Primarius: Peritoneum	90 min
Oxaliplatin (460 mg/m <sup>2</sup> )	Primarius: Rectum, Colon	30 min

- Neurotoxizität, Ototoxizität, Dermatotoxizität, Myelotoxizität
- Hepatotoxizität, **Kardiotoxizität**, Pneumotoxizität, **Nephrotoxizität**, Exsikkose, **Immunsuppression**

# Zytostatika [2]

1. Bei Kontakt Schutzausrüstung (Brille, Maske, Kittel, doppelte Handschuhen)
2. Entsorgung von kontaminiertem Material (Bettwäsche, Drainagebeutel etc.)
3. CTX in Bronchialsystem
  - allergische Reaktion + Aerosolbildung
  - Verteilung im Beatmungssystem bzw. nach Extubation in Raumluft

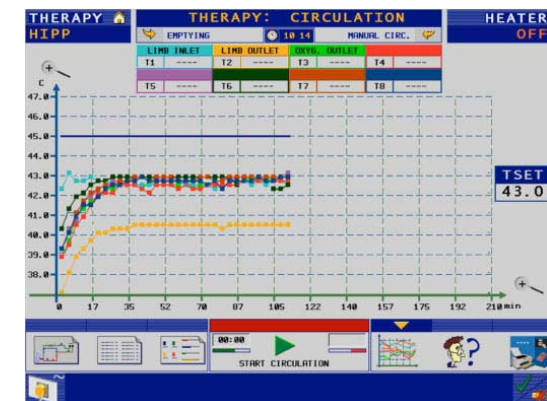
# Hyperthermie

Eradikation mikroskopischer Tumorresiduen

Synergistischer Therapieeffekt der CTX bei 41-45°C

- Hypertherme Vasodilatation → Oxygenierung der Tumorzellen → Cytotoxizität ↑
- Gewebepenetration ↑
- Blockade zelleigener Reparaturmechanismen
- maligne Zellen empfindlicher

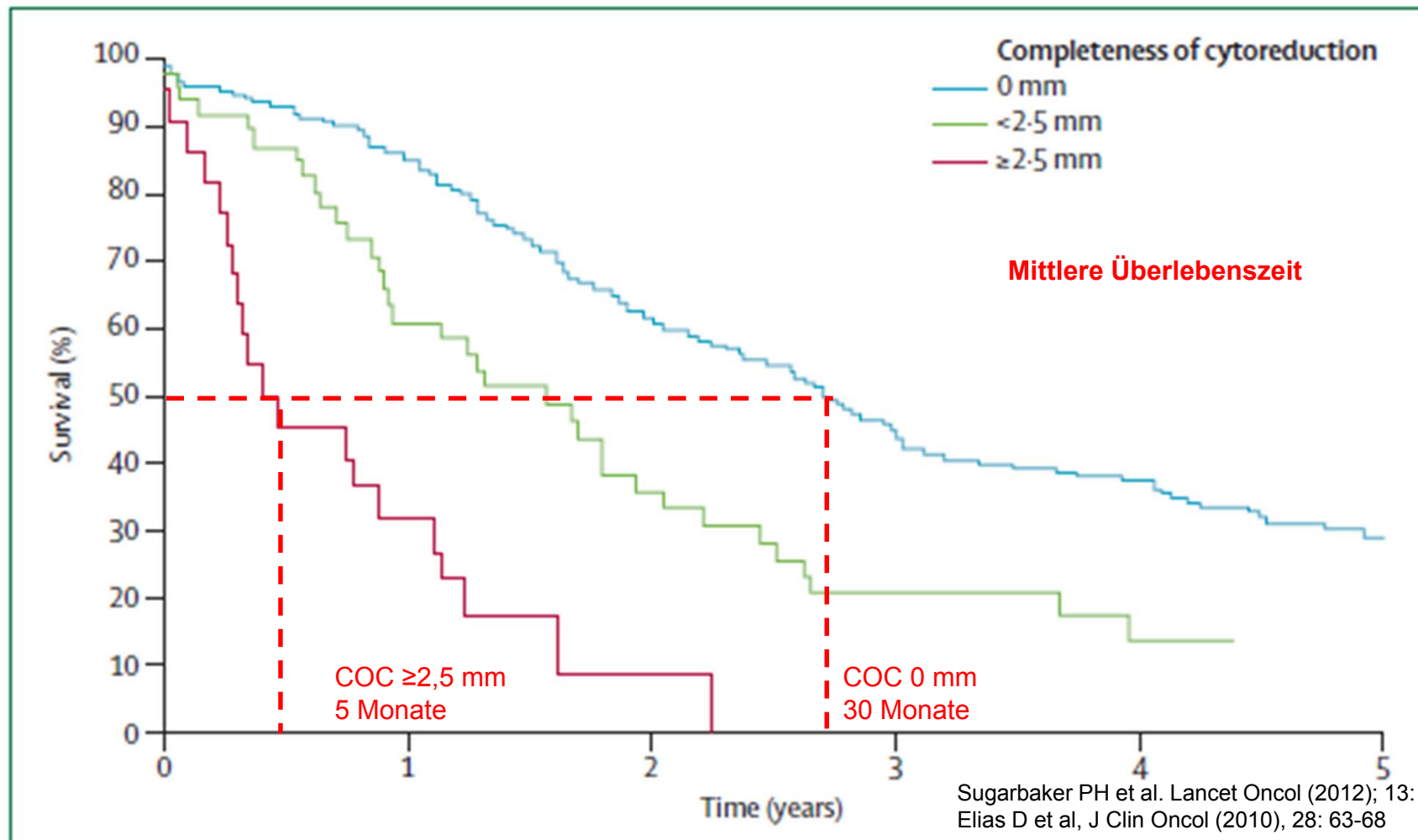
>> Kein Nachweis über Wirksamkeit in randomisierter Studie



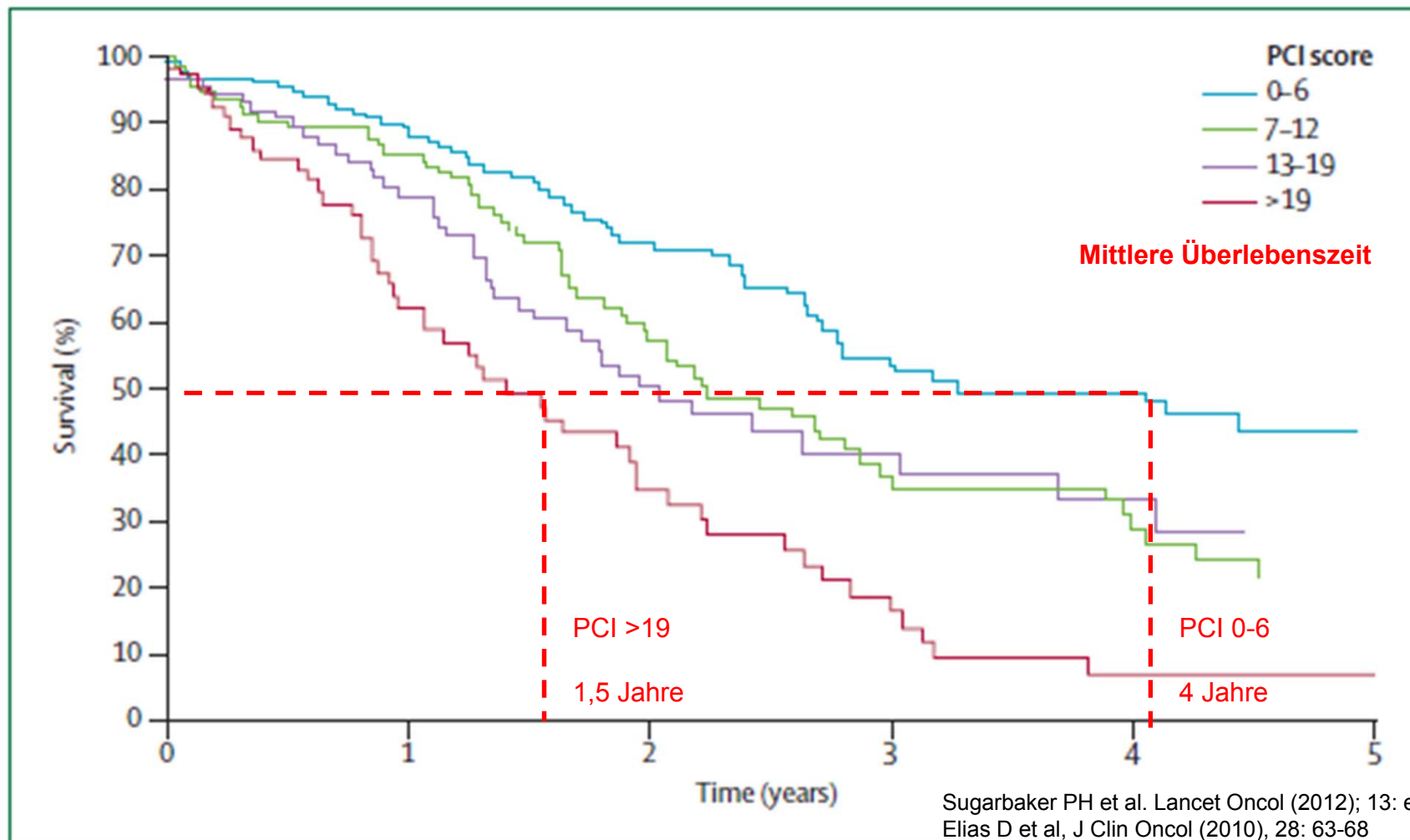
Sugarbaker PH et al. Lancet Oncol (2012); 13: e362-69  
 Königsrainer I et al. World J of Gastroenterol (2012); 18(38): 5317-5320  
[http://www.prof-huenerbein.de/expertise\\_therapie\\_2.html](http://www.prof-huenerbein.de/expertise_therapie_2.html)



# Überleben: Zytoreduktion



# Überleben: Peritoneal Cancer Index



# Chirurgische Komponente

## Chirurgische Lernkurve (1996-2006)

- Komplette Zytoreduktion von 35,6% auf 65,1% ↑
- Postoperative Morbidität von 71,2% auf 34,1% ↓
- Mittlere Hospitalisation von 24 auf 17 Tage ↓

## Serious-complication rate (12-16%):

- Anastomosenleckage, Intestinale Perforation, Intestinale Obstruktion, Peripankreatitis, pulmonale Komplikationen
- selten: Postoperative diaphragmatische Hernie, Pleuraempyem

Operationsdauer im Mittel 10 Stunden (3:20 – 16:40)

# Anforderungen an den Anästhesiologen

Temperatur

Hämodynamik

Toxizität

Elektrolyte

Beatmung

Metabolismus

Analgesie

Volumen

Gerinnung

# 1. Volumenmanagement

## Große Volumenverschiebungen

- a) Maligner Aszites (46% der Patienten, im Mittel: 3,4 L)
- b) Blutverlust (im Mittel: 2,4 L)
- c) Perfusionsphase (3.000-5000 ml)
- d) Forcierte Diurese zur Vermeidung der Nephrotoxizität

Kristalloide (im Mittel: 12,2 L)  
 Colloidale (im Mittel: 4,8 L)  
 EK (im Mittel: 1,1 L)  
 FFP (im Mittel: 1,9 L)

}  $\Sigma = 17 \text{ L}$

## Vasodilatation

- a) durch Hyperthermie
- b) durch Sympathikolyse ( $\text{PDA}_{\text{Th}}$ )

Crowley K et al. Anesthetic Considerations for CRS with HIPEC  
 Arakelian et al. World J of Surg Oncol (2012); 10:258  
 Rothfield KP et al. Esquival/Treatment of Peritoneal Surface Malignancies  
 Loggie BW et al. Am Surg (2000);66:561-8.

## 2. Thermomanagement

Angepasstes Thermomanagement:

1. Exploration /operativer Zytorreduktion (2-10 Stunden)
  - Aktive Erwärmung mit Luft/Wärmematte
  - Hotline
2. HIPEC-Phase
  - Aktive Kühlung während HIPEC-Phase mit Luftkühlung
  - Eispacks + Kühlungsmatten
  - Körperkerntemperatur  $\geq 39^{\circ}\text{C}$   $\rightarrow$  Temperatur der HIPEC  $\downarrow$  (thermische Schädigung)

**CAVE: Körperkerntemperatur  $\uparrow$   $\rightarrow$  periphere Vasodilatation**

## 3. Elektrolyt-/ Glukosehomöostase

Oxaliplatin in 5% Dextrose gelöst

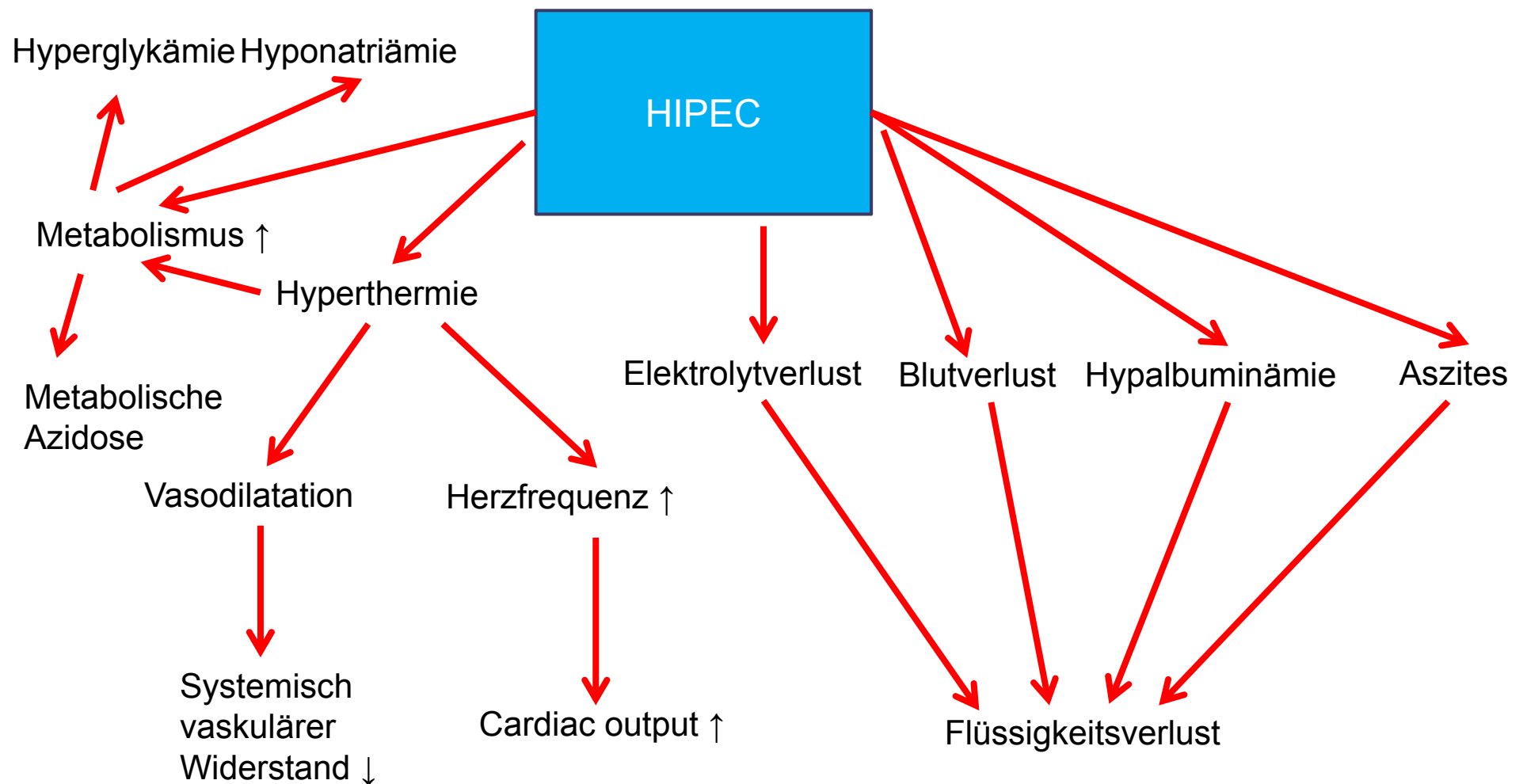
→ perioperative Glukose-/ Elektrolytumverteilung

Höhere Perfusionstemperaturen → stärkere  
Veränderungen bezüglich

1. Hyperglykämie
2. Hyponatriämie
3. Metabolische Laktatazidose

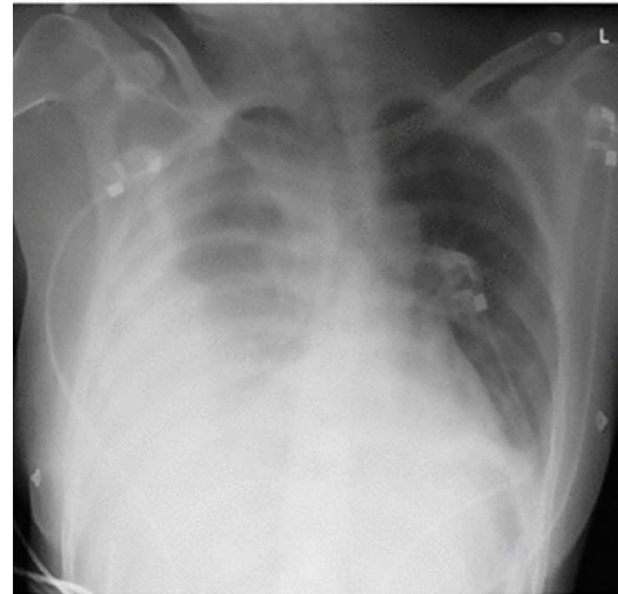
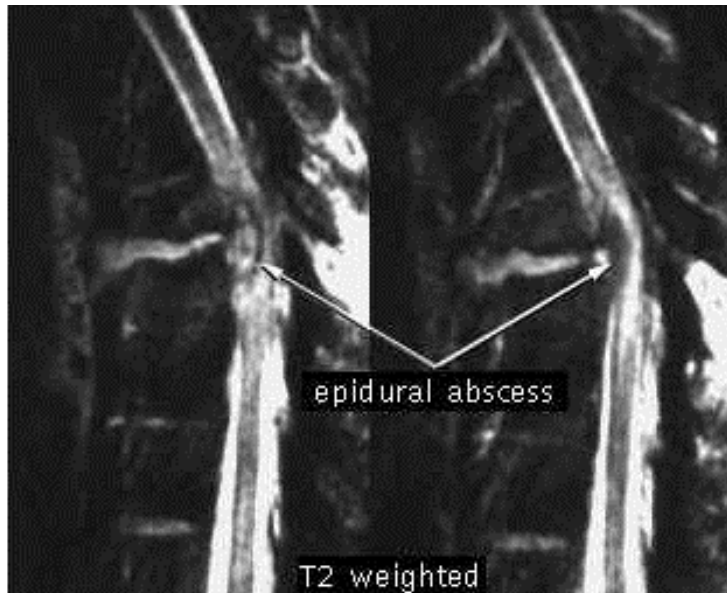
HIPEC mit Oxaliplatin daher 30 min, 39-41°C

## 4. Pathophysiologische Veränderungen





# Komplikationen



# 1. Pulmonale Komplikationen

Organ System	Absolute number/%	Grade I	Grade II-symptomatic and medical treatment	Grade III-invasive intervention	Grade IV-ICU care or return to operating room
Pleural effusion	10/4.6%	Asymptomatic 0%	Diuretics required 3/1.4%	Thoracentesis required 4/1.8%	Compromised, chest tube insertion 3/1.4%
Respiratory distress	9/4.2%	Mild symptom 0%	Oxygen therapy or medications required 2/0.9%	Endotracheal intubation 5/2.3%	Tracheostomy required 2/0.9%
Pneumonia	7/3.2%	Minimal symptoms 3/1.4%	Antibiotics and respiratory therapy 4/1.8%	Bronchoscopy 0%	Intubation required 0%

**$\Sigma = 12,1 \%$**

mechanische und thermische Beschädigung des Diaphragmas

→ Begünstigung des Übertritts der HIPEC-Lösung aus dem Abdomen in den Thorax

ARDS im Rahmen von massiver Zytoreduktion und HIPEC, im Hintergrund a. E. systemische Inflammation oder multiple Transfusionen

Kusamura S et al. Cancer (2006), 106, 5: 1144-1153

Eltabbakh GH et al, J Reprod Med (2000); 45: 51-54

Chéreau E et al. Internat J of Obst a Gyn (2009), 116, 8: 1062-1068

## 2. Renale Dysfunktion

Inzidenz 1-10 % während HIPEC-Phase

Verminderung durch forcierte Diurese

- Aggressives Flüssigkeitsmanagement
- Schleifendiuretika (Furosemid)
- Mannitol
- (Dopamin-Infusion)

**CAVE: herzinsuffiziente Patienten!**

### 3. Hämostaseologie/Myelotoxizität

sekundäre Myelosuppression (Mitomycin-Perfusion, 40,5°C, 120 min):

7% der Patienten milde Leuko-/Thrombopenie

4% der Patienten moderate Leuko-/Thrombopenie

Dilution von Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren durch Volumentherapie  
und EK-Gabe (sekundäre Koagulopathie)

- Bedside activated coagulation time (ACT testing), ROTEM
- Antifibrinolytika, Gerinnungsfaktorkonzentrate
- FFP, (Kryopräzipitate)
- Calcium, Kalium, Magnesium?!

## 4. Epiduraler Abszess

Ann Surg Oncol  
DOI 10.1245/s10434-012-2496-y

Annals of  
**SURGICAL ONCOLOGY**  
OFFICIAL JOURNAL OF THE SOCIETY OF SURGICAL ONCOLOGY

ORIGINAL ARTICLE – GASTROINTESTINAL ONCOLOGY

### **Perioperative Management of Patients Undergoing Cytoreductive Surgery Combined with Heated Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Surface Malignancy: A Multi-Institutional Experience**

**John C. Bell, FRCA, FFICM, Barnaby G. Rylah, FRCA, MRCP, Robert W. Chambers, FRCA, Helen Peet, FRCA, MRCP, Faheez Mohamed, MD, FRCS, and Brendan J. Moran, MCh, FRCS**

National Centre for Pseudomyxoma Surgery, Basingstoke and North Hampshire Hospitals NHS Foundation Trust, Basingstoke, UK

Erhöhte Inzidenz von epiduralen Abszessen **1:2139**

Epiduraler Abszess selten, 2-3 Tage nach Intervention **1:10.000**

(Immunsuppression?)

Klinik: Fieber, Rückenschmerzen, lokalisierte Infektion an Einstichstelle

John C et al. Ann Surg Oncol (2012) 19:4244-4251

Birnback DJ et al. Miller Anesthesia for Obstetrics (2009) 69:2225

## 5. Elektrolytstörungen + Kardiotoxizität [1]



### CASE REPORT

### Ventricular tachycardia during hyperthermic intraperitoneal chemotherapy

C. A. Thix,<sup>1</sup> I. Königsrainer,<sup>2</sup> R. Kind,<sup>3</sup> P. Wied<sup>1</sup> and T. H. Schroeder<sup>1</sup>

*1 Department of Anaesthesiology and Critical Care Medicine, 2 Department of General, Visceral, and Transplantation Surgery, 3 Maquet Cardiovascular at the Department of Cardiothoracic and Vascular Surgery, Tuebingen University Hospital, Tuebingen, Germany*

5 min nach HIPEC-Anschluss: pulslose VT → 30 sec Sinusrhythmus  
→ **150 mg Amiodaron + 10 ml Magnesium Glutamat (3,15 mmol)**

-weitere VT-Episoden, nach 10 min Drainage des intraperitonealen Cisplatin

Postoperativer Befund:

1. **Mg 0,64 mmol/L** (RW: 0,7-1,0 mmol/L) trotz 3.15 mmol Mg intraop
2. EKG: prolongierte **QT-Zeit 494 msec**

## 5. Elektrolytstörungen + Kardiotoxizität [2]

Kardiotoxizität (ungebundenes Cisplatin:  $T_{1/2} = 20-30$  min)

- direkter Effekt auf Myokardzellen
- indirekter Effekt auf selektiven renalen Magnesiumverlust
- Plasmalevel sind vergleichbar mit i.v. Anwendung!
- Kapillarpermeabilität  $\uparrow$   $\rightarrow$  Hypoproteinämie  $\rightarrow$  Cisplatinpiegel  $\uparrow$
- direkte Temperaturirritation des Myokards  $\rightarrow$  Arrhythmie (Lagebeziehung!)

QT Intervall  $\uparrow$  bei syst. Cisplatin-Therapie + niedrige Mg-Level

- Hier: Fluoxetin, Olanzepin + Verapamil  $\rightarrow$  proarrythmogene Effekt

$\rightarrow$  **Reduktion der systemischen Toxizität: Natrium-Thiosulfat**

# Take home message - HIPEC

## **Ausgeprägte pathophysiologische Veränderungen!**

1. Elektrolyt-/ Protein-/ Flüssigkeitsverluste beachten
2. Steriles Arbeiten → Vermeidung von Infekten (Immunkompetenz↓)
3. Thorakale Druckerhöhung durch zirkulierendes Volumen der HIPEC
4. Sekundäre Koagulopathie vermeiden
5. Vasodilatation bedenken
6. Temperaturmanagement!
7. Korrekter Umgang mit Zytostatika



# Diskussion:

## Anästhesiologisches Vorgehen

Präoperative Patientenevaluation!

- Pulmonaler Funktionstest? Echo?
- Adäquate Nieren- und Leberfunktion, Gerinnung!!

Intraoperativ

- PDA<sub>Th</sub>
- Bedside activated coagulation time (ACT)? ROTEM?
- Volumen: liberal vs. restriktiv + Katecholaminen?
- Hämodynamik: PAK? TEE?

Postoperativ

- Extubation + AWR vs. ICU, sobald Patient normotherm?

**Kasuistiken**

Anaesthesist 2012  
DOI 10.1007/s00101-012-2090-5  
Eingegangen: 27. Juni 2012  
Überarbeitet: 4. September 2012  
Angenommen: 5. September 2012  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012

C.-N. Schlürmann · R. Schmidt · J. Kalbhenn  
Anästhesiologische Universitätsklinik, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

## Akuter Sättigungsabfall nach Peritonektomie und hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie



Thoraxdrainage in LA (CPAP)  
→ **2000 ml blutigseröser Erguss**

Intraoperativ 15-minütige Eröffnung der parietalen Pleura unter subphrenischer Peritonektomie → Leckage in rechten Hemithorax

**CAVE:**

**Druck ↑ der HIPEC: zirkulierende Flüssigkeit → Thorax, aber kein Abfließen nach abdominell/ Drainagen**

**Bei Manipulation der Pleura  
→ PTX/Pleuraerguss bedenken!**

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit!



[http://www.google.de/imgres?hl=de&client=firefox-a&rls=sY8&sa=X&rls=org.mozilla.de:oficial&biw=1366&bih=600&imgrefurl=http://www.tumblr.com/2NleGyYLvqN8&docid=GbizPGZkgi9PzM&imgurl=http://24.media.tumblr.com/tumblr\\_meagyeLyxM1qct52qo1\\_500.jpg&w=500&h=375&ei=iec8UbafFNTY4QS7goGIBw&zoom=1&iact=hc&vnx=860&vnx=279&dur=394&hovh=194&hovw=259&tx=122&ty=79&page=1&thnh=146&thnw=192&start=0&ndsn=20&ved=1t:429r:10s:0i:110](http://www.google.de/imgres?hl=de&client=firefox-a&rls=sY8&sa=X&rls=org.mozilla.de:oficial&biw=1366&bih=600&imgrefurl=http://www.tumblr.com/2NleGyYLvqN8&docid=GbizPGZkgi9PzM&imgurl=http://24.media.tumblr.com/tumblr_meagyeLyxM1qct52qo1_500.jpg&w=500&h=375&ei=iec8UbafFNTY4QS7goGIBw&zoom=1&iact=hc&vnx=860&vnx=279&dur=394&hovh=194&hovw=259&tx=122&ty=79&page=1&thnh=146&thnw=192&start=0&ndsn=20&ved=1t:429r:10s:0i:110)