

## Haemodynamic monitoring by application of transpulmonary thermodilution in patients with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy

S.G. Sakka<sup>1,5</sup> · J. Grensemann<sup>1,2</sup> · M. Harte<sup>3</sup> · J.M. Defosse<sup>1</sup> · F. Wappler<sup>1</sup> · M.M. Heiss<sup>4</sup> · M.A. Ströhlein<sup>4</sup>

► **Zitierweise:** Sakka SG, Grensemann J, Harte M, Defosse JM, Wappler F, Heiss MM et al: Hämodynamisches Monitoring mittels transpulmonaler Thermodilution bei Patienten mit zytoreduktiver Chirurgie und hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie. *Anästh Intensivmed* 2021;62:101–110. DOI: 10.19224/ai2021.101

- 1 Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universität Witten/Herdecke, Klinikum Köln-Merheim (Direktor: Prof. Dr. F. Wappler)
- 2 Klinik für Intensivmedizin, Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (Direktor: Prof. Dr. S. Kluge)
- 3 Department für Humanmedizin, Universität Witten/Herdecke
- 4 Klinik für Viszeral-, Tumor-, Transplantations- und Gefäßchirurgie, Universität Witten/Herdecke, Klinikum Köln-Merheim (Chefarzt: Prof. Dr. M.M. Heiss)
- 5 Klinik für Intensivmedizin, Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein, Standorte Kemperhof und Ev. Stift St. Martin, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universitätsmedizin Mainz, Koblenz (Chefarzt: Prof. Dr. S.G. Sakka)

### Interessenkonflikt

Samir G. Sakka ist Mitglied des Medical Advisory Board der Firma Pulsion Medical Systems, Maquet Getinge Group, Feldkirchen, und erhielt Honorare für Vorträge. Michael A. Ströhlein erhielt eine Kompensation für eine beratende Tätigkeit von der Firma AMUNIX Inc. Die weiteren Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

### Schlüsselwörter

Herzzeitvolumen – Flüssigkeitstherapie – Intraoperatives Monitoring – Chemotherapie – Malignom – Regionale Perfusion – Zytoreduktive Chirurgie

### Keywords

Cardiac Output – Fluid Therapy – Monitoring, Intraoperative – Chemotherapy – Cancer – Regional Perfusion – Cytoreduction Surgical Procedures

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die zytoreduktive Chirurgie mit hyperthermischer intraperitonealer Chemotherapie (HIPEC) ist mit einer ausgeprägten perioperativen Flüssigkeitsverschiebung und Organfunktionsstörung verbunden. Es wurde untersucht, ob mittels eines erweiterten hämodynamischen Monitorings das perioperative Flüssigkeitsmanagement optimiert werden kann.

**Patienten und Methoden:** Nach Zustimmung der Ethik-Kommission wurden retrospektiv 54 konsekutiv elektiv operierte Patienten, die mittels transpulmonaler Thermodilution und integrierter Pulskonturanalyse (TPTD, PiCCO<sub>2</sub><sup>®</sup>, Pulsion Medical Systems, Feldkirchen) erweitert überwacht und nach Algorithmus therapiert wurden, mit 59 konventionell überwachten Patienten (historische Kontrollgruppe) verglichen.

**Ergebnisse:** Die Patientencharakteristika, Art und Dauer des operativen Eingriffs und der intraoperative Flüssigkeitsumsatz in beiden Populationen waren vergleichbar. Bei Aufnahme auf der Intensivstation war der SAPS II-Score in der TPTD-Gruppe geringer ( $29 \pm 8$  vs.  $34 \pm 11$ ,  $p = 0,004$ ). Die TPTD-Gruppe erhielt zwischen dem 2.–4. postoperativen Tag (POD) weniger Flüssigkeit ( $3,7$  l (95 % Konfidenzintervall:  $2,3$ ;  $5,0$ ) vs.  $5,5$  l ( $4,3$ ;  $6,6$ ),  $p < 0,05$ ; bzw.  $2,7$  l ( $0,6$ ;  $3,9$ ) vs.  $4,4$  l ( $3,1$ ;  $5,6$ ),  $p < 0,05$ ; und  $0,9$  l ( $0,0$ ;  $2,7$ ) vs.  $3,3$  l ( $1,8$ ;  $4,7$ ),  $p < 0,05$ ). Die kumulative Flüssigkeitsbilanz am 4. POD war in der TPTD-

## Hämodynamisches Monitoring mittels transpulmonaler Thermodilution bei Patienten mit zytoreduktiver Chirurgie und hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie

Gruppe geringer positiv ( $-4,2$  l ( $-6,2$ ;  $-2,3$ ) vs.  $-0,5$  l ( $-2,4$ ;  $1,4$ ),  $p = 0,006$ ). Das Ausmaß der Organdysfunktion, die Intensivsterblichkeit, die Krankenhaus- und Intensivverweildauer waren nicht unterschiedlich.

**Schlussfolgerungen:** Der perioperative Einsatz der TPTD war verbunden mit einem geringeren SAPS II-Score bei Aufnahme auf die Intensivstation und einer früheren Negativbilanz, allerdings bestand kein Einfluss auf das Überleben. Es sind geeignete, prospektive Studien notwendig, um den möglichen Vorteil eines erweiterten Herz-Kreislaufüberwachungsverfahrens bei diesem Patientenkollektiv zu belegen.

## Summary

**Background:** Cytoreductive surgery (CRS) with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) is associated with a pronounced perioperative fluid shift and organ dysfunction. In this monocentric, retrospective before-and-after study, we studied the impact of advanced haemodynamic monitoring by transpulmonary thermodilution (TPTD)-guided treatment on fluid management.

**Methods:** With ethics approval, 54 consecutive patients (2014–2016), monitored by TPTD with integrated pulse contour analysis (PiCCO<sub>2</sub><sup>™</sup>, Pulsion Medical Systems, Feldkirchen, Germany) immediately after induction of anaesthesia, and a control group of 59 patients (2009–2013) monitored conventionally (CONV, arterial and central venous catheter) were studied.

**Results:** Groups had similar patient characteristics. The intraoperative fluid intake was comparable between groups. On ICU admission, the Simplified Acute Physiology Score II was lower in the TPTD group ( $29 \pm 8$  vs.  $34 \pm 11$ ,  $p = 0.004$ ). The TPTD group received less fluids from the 2<sup>nd</sup> to the 4<sup>th</sup> post-operative day (POD, 2<sup>nd</sup> POD: 3.7 L (95 % confidence intervals: 2.3; 5.0) vs. 5.5 L (4.3; 6.6),  $p < 0.05$ ; 3<sup>rd</sup> POD: 2.7 L (0.6; 3.9) vs. 4.4 L (3.1; 5.6),  $p < 0.05$ ; 4<sup>th</sup> POD: 0.9 L (0.0; 2.7) vs. 3.3 L (1.8; 4.7),  $p < 0.05$ ). The cumulative fluid balance was less positive on the 4<sup>th</sup> POD in the TPTD group ( $-4.2$  L ( $-6.2$ ;  $-2.3$ ) vs.  $-0.5$  L ( $-2.4$ ; 1.4),  $p = 0.006$ ). Organ-dysfunction parameters, mortality, the length of hospitalisation and the patients' stay on the intensive care unit (ICU) were not different.

**Conclusions:** The perioperative use of TPTD was associated with a better organ function on ICU admission and a less positive fluid balance on Day 4 after surgery, which could be associated with an outcome advantage in patients undergoing CRS and HIPEC.

## Einleitung

Die Therapie mittels zytoreduktiver Chirurgie (CRS) und hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie (HIPEC) wurde zur Behandlung von primären und sekundären malignen Erkrankungen des Peritoneums etabliert, d. h. peritonealen Mesotheliomen, des Pseudomyxoma peritonei und Neoplasmen der Appendix oder einer Peritonealcarcinomatose durch Colon-, Magen- oder Ovarialtumore [1–3].

Mit diesem Konzept konnte das Therapieziel von einem palliativen hin zu einem kurativen Ansatz verschoben werden [4]. Die CRS ist eine langwierige und komplexe Prozedur, die mit relevantem Blutverlust und größeren Flüssigkeitsverschiebungen verbunden ist [5]. Schätzungen zufolge ist der Flüssigkeitsbedarf während dieser Maßnahme höher als der vorhergesagte Umsatz während regulärer offener Abdominalchirurgie [6]. Frühere Studien konnten zeigen, dass

eine intraperitoneale Chemotherapie mit Hyperthermie eine hyperdynamische Kreislaufsituation einhergehend mit einer ausgeprägten Abnahme des systemischen Gefäßwiderstandes induziert [7,8]. Eine adäquate Flüssigkeitstherapie stellt demnach einen wichtigen Bestandteil in der perioperativen Versorgung dieser Patienten dar, um eine Hyper- oder Hypovolämie zu vermeiden, welche jede für sich zu einer Organdysfunktion, d. h. Nierenschädigung oder Kreislaufinstabilität, mit einer erhöhten Sterblichkeit führen kann [9,10].

Der Einsatz von erweiterten Herz-Kreislauf-Monitoringverfahren erscheint daher angezeigt, um die Flüssigkeits- und Vasopressortherapie besser steuern zu können und die Aufrechterhaltung der Normovolämie während und nach der invasiven Prozedur zu gewährleisten [11]. Im Wesentlichen geht es darum, eine zu ausgeprägte Plusbilanz („Resuscitation-Phase“) und eine zu frühe Negativbilanz („De-Resuscitation-Phase“) zu vermeiden, da beide von erheblicher Bedeutung für die Prognose sind und jeweils durch den Einsatz geeigneter Überwachungsverfahren eher vermieden werden können. Eines der verfügbaren Verfahren für eine Herz-Kreislaufüberwachung stellt das transpulmonale Thermodilutionsverfahren (TPTD) dar, welches die Messung von Herzzeitvolumen (HZV), globalem enddiastolischem Volumen (GEDV) als ein kardialer Vorlastparameter und des extravaskulären Lungenwassers (EVLW) als ein Parameter des Flüssigkeitsgehaltes im Lungengewebe sowie weiterer hämodynamischer Variablen erlaubt [12]. Die TPTD wurde in unserer Einrichtung beginnend mit dem Jahre 2013 als klinisches Standard-Monitoring zur Steuerung der Flüssigkeitstherapie während CRS mit HIPEC folgend etabliert.

In der Literatur liegen bis heute keine Daten vor, die einen Vorteil durch den Einsatz des TPTD für den Verlauf von Patienten dieser Kategorie aufzeigen. Daher war es das Ziel der vorliegenden Studie, bei Patienten mit CRS und HIPEC primär den Einfluss einer durch TPTD gesteuerten Flüssigkeits- und Katecho-

lamintherapie und sekundär die Effekte hinsichtlich Organdysfunktion auf die Intensiv- und Krankenhausverweildauer sowie die Sterblichkeit zu untersuchen.

## Patienten und Methoden

Diese retrospektive, Vor-und-nachher-Beobachtungsstudie wurde am Klinikum der Universität Witten/Herdecke in Köln-Merheim durchgeführt. Die Ethik-Kommission der Universität Witten/Herdecke (Vorsitzender: Prof. Dr. med. P. Gaidzik, Nr. 135/2014 vom 11. November 2014) erteilte ein positives Votum. Eine individuelle schriftliche Einverständniserklärung war aufgrund des retrospektiven Ansatzes nicht erforderlich.

Es wurden alle Patienten eingeschlossen, die sich aufgrund eines primären oder sekundären Malignoms des Peritoneums elektiv einer CRS mit anschließender HIPEC im Klinikum Köln-Merheim unterzogen. Zwischen den Jahren 2009 und 2013 wurden die Patienten nach Standard anhand eines peripher-arteriellen und zentralvenösen Katheters (V. cava superior, Certofix Trio, B. Braun, Melsungen) überwacht. Diese Patienten wurden der Gruppe mit dem konventionellen hämodynamischen Monitoring (CONV) zugeordnet. Die Flüssigkeits- und Katecholamintherapie wurde anhand des arteriellen Mitteldrucks (MAD, Ziel:  $> 65$  mmHg) gesteuert. Ab 2013 wurden im Rahmen der Einführung eines neuen klinischen Standards alle Patienten zusätzlich durch ein transpulmonales Thermodilutionsverfahren (PiCCO<sub>2</sub>® Monitor, Pulsion Medical Systems, Version 3.1, Feldkirchen) als erweitertes hämodynamisches Monitoring überwacht (TPTD-Gruppe). Diese Patienten erhielten standardgemäß einen femoralarteriellen Thermistorkatheter (PV20L15, Pulsion Medical Systems, Feldkirchen) und einen zentralen Venenkatheter (V. cava superior, Certofix Trio, B. Braun, Melsungen) unmittelbar nach Induktion der Allgemeinanästhesie. Das erweiterte Monitoring wurde unmittelbar nach der Einbringung der Gefäßzugänge begonnen und bis zu 6 Tage postoperativ bzw. dem Zeitpunkt der Entlassung von der



Intensivstation fortgesetzt. Intraoperativ wurden alle 30 Minuten hämodynamische Profile mit TPTD-Messung erhoben, Blutgasanalysen erfolgten alle 60 Minuten. Hämodynamik und Blutgasanalysen wurden jeweils unmittelbar vor der Chemoperfusion und zum Ende der Operation bestimmt. Das intraoperative Management der HIPEC-Maßnahme war im Hinblick auf die verabreichten chemotherapeutischen Substanzen und die Dauer von 90 Minuten standardisiert. Auf der Intensivstation wurden alle 6 Stunden hämodynamische Profile erhoben. Intra- und postoperativ wurde die Therapie nach dem von Adler et al. [13] publizierten Algorithmus gesteuert (Abb. 1). Zur intraoperativen Volumentherapie wurden kristalloider Ersatz (Jonosteril®, Fresenius Kabi, Deutschland) und als Kolloid Hydroxyäthylstärke 130/0,4 (Voluven®, Fa. Fresenius, Deutschland) verwendet. Auf der Intensivstation wurden keine künstlichen Kolloide verabreicht.

Alle Patienten waren a priori für die Aufnahme auf die operative Intensivstation geplant. Während des gesamten Studienzeitraums wurden die Patienten von der Intensivstation bei Erfüllung folgender „fit for discharge“-Kriterien [14] verlegt: MAD >65 mmHg ohne Notwendigkeit

der Therapie mit Vasopressoren, Sauerstoffsättigung >90 % mit nicht mehr als 3 Litern/min O<sub>2</sub> über eine Nasensonde, eine Urinausscheidung von >1 ml/kg pro Stunde, eine suffiziente Schmerztherapie und eine seröse Sezernierung der abdominalen Drainagen.

Primärer Endpunkt der Untersuchung war der Einfluss des erweiterten Kreislaufüberwachungsverfahrens und Algorithmus-basierter Therapie auf das perioperative Flüssigkeitsmanagement. Sekundäre Endpunkte stellten die Organfunktionen, Surrogatmarker der Gewebepfusion und -funktion sowie die Intensivbehandlungsdauer dar.

Die Patientendaten wurden der papiergebundenen, eingescannten (Anästhesieprotokoll, Fa. Medlinq® Software GmbH, Hamburg) und primär elektronischen Dokumentation (Integrated Care Manager ICM, Version 8.12, Drägerwerk AG, Lübeck; und Lorenzo, iSoft, Aldershot, UK) entnommen. Die Patientencharakteristika, Daten zur CRS und HIPEC-Prozedur sowie die operativen Parameter wurden aus dem lokalen HIPEC-Register der Deutschen Gesellschaft für Abdominalchirurgie (DGAV) entnommen. Es wurden die individuellen Daten bezüglich der Infusionsvolumina, Flüssigkeitsbilanzen, Urinausscheidung, Dauer der

Intensiv- und Krankenhausverweildauer, Letalität, Dosierungen der Vasopressortherapie, Serumlaktat, Basenexzess, Nieren- und Leberfunktionsparameter erfasst. Zur Beschreibung der Krankheitschwere und der Organfunktionen zum Zeitpunkt der Aufnahme auf der Intensivstation wurden die im elektronischen Dokumentationssystem automatisch ermittelten Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II) [15] und Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) [16] herangezogen. Das Ausmaß der intraoperativen Tumoraussaat vor der Resektion wurde mittels des Peritoneal Cancer Index (PCI) [17] beschrieben. Die Vollständigkeit der Zytoreduktion wurde anhand des Completeness of Cytoreduction Score (CC) [18] gemäß der Union for International Cancer Control R-Score [19] erfasst.

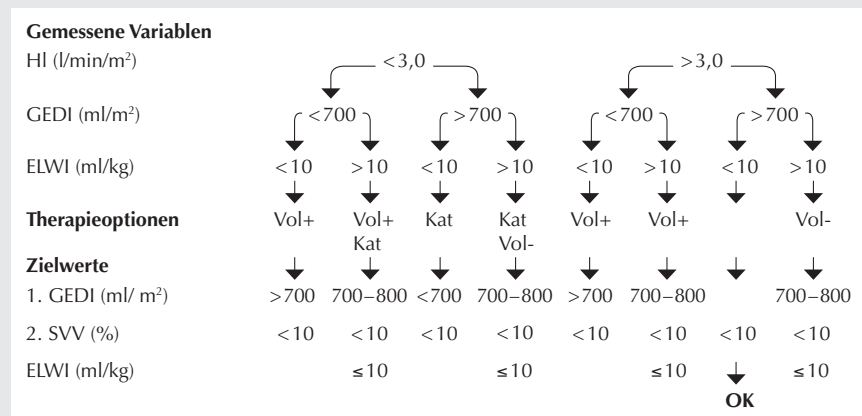
## Statistische Analyse

Für das Datenmanagement wurde Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA) und für die statistische Analyse das SPSS Statistical Software Package (Version 23, IBM Inc., Armonk, NY, USA) verwendet. Die Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung oder als Mittelwert mit 95 %-Konfidenzintervall angegeben. Die Patientencharakteristika wurden mittels Chi<sup>2</sup>- oder t-Test verglichen. Der Vergleich von Messwiederholungen zwischen den Behandlungsgruppen erfolgte mittels linearer gemischter Modelle mit post-hoc paarweisen Vergleichen von geschätzten marginalen Werten. In den gemischten Modell-Analysen wurden unter dem Einsatz einer Varianzkomponentenmatrix fixe Effekte der Behandlungsgruppen, Zeitpunkte und Gruppen x Zeitpunkt und Zufallseffekte für Patienten angenommen. Zweiseitige p-Werte <0,05 wurden als statistisch signifikant betrachtet.

## Ergebnisse

Es wurden die Daten von 113 konsekutiven Patienten ausgewertet, davon wurden 54 Patienten perioperativ mit Hilfe der TPTD überwacht und 59 Patienten mittels konventionellem Mo-

Abbildung 1



Transpulmonale Thermodilution – Entscheidungsbaum (modifiziert nach [13]).

**HI:** Herzindex (Herzzeitvolumen bezogen auf die Körperoberfläche); **GEDI:** globaler end-diastolischer Volumenindex (globales end-diastolisches Volumen bezogen auf die Körperoberfläche); **ELWI:** extravaskulärer Lungenwasserindex (extravaskuläres Lungenwasser bezogen auf das ideale Körpergewicht); **SVV:** Schlagvolumenvariation; **Vol+:** Flüssigkeitsgabe; **Vol-:** Flüssigkeitsrestriktion; **Kat:** Katecholamine.



monitoring (CONV). Beide Gruppen waren im Hinblick auf das Patientenalter, die Geschlechtsverteilung, die Dauer der Operation und der HIPEC-Maßnahme sowie des PCI-Score vor der Resektion sowie der Vollständigkeit der Tumorsektion (CC-Score) vergleichbar. Die Art der chirurgischen Resektion war ähnlich. Einen Überblick über die beiden Patientenpopulationen liefert Tabelle 1.

Die Ergebnisse zu intraoperativer Hämodynamik, Vasopressorbedarf und Serumlaktat sind in der Tabelle 2 zusammengefasst. Die Patienten in der TPTD-Gruppe erhielten intraoperativ im Mittel  $10,3 \pm 3,9$  Liter kristalloide Flüssigkeit und die Patienten der CONV-Gruppe  $8,8 \pm 3,0$  Liter (n.s.). Der kolloidale Volumenersatz war in der TPTD-Gruppe signifikant geringer (TPTD:  $0,04 \pm 0,14$  Liter vs. CONV:  $0,70 \pm 0,70$  Liter,  $p < 0,001$ ). Die intraoperative Diurese betrug in der TPTD-Gruppe  $0,7 \pm 0,5$  Liter und  $1,0 \pm 0,7$  Liter in der CONV-Gruppe (n.s.). Der Blutverlust belief sich auf  $1,5 \pm 1,5$  Liter (TPTD und  $1,4 \pm 1,3$  Liter (CONV) (n.s.).

Beide Gruppen erhielten eine vergleichbare Menge an Infusionslösungen am Operationstag (TPTD:  $12,5$  (95 %-Konfidenzintervall:  $11,6; 13,3$ ) Liter vs. CONV  $11,9$  ( $11,1; 12,7$ ) Liter (statistisch nicht signifikant). Die Patienten in der TPTD-Gruppe erhielten zwischen dem

2.–4. postoperativen Tag (POD) weniger Flüssigkeit als die CONV-Gruppe (Abb. 2); POD 2:  $3,7$  Liter ( $2,3; 5,0$ ) vs.  $5,5$  Liter ( $4,3; 6,6$ ),  $p < 0,05$ ; POD 3:  $2,7$

Liter ( $0,6; 3,9$ ) vs.  $4,4$  Liter ( $3,1; 5,6$ ),  $p < 0,05$ ; POD 4:  $0,9$  Liter ( $0,0; 2,7$ ) vs.  $3,3$  Liter ( $1,8; 4,7$ ),  $p < 0,05$ ). Die kumulative Flüssigkeitsbilanz am 4. POD war

Tabelle 1

Patientencharakteristika und Spektrum der chirurgischen Resektionen.

	TPTD	CONV	p
Anzahl der Patienten	n = 54	n = 59	
Alter (Jahren)	$55 \pm 13$	$58 \pm 11$	n.s.
Geschlechtsverteilung	männlich: 24 weiblich: 30	männlich: 30 weiblich: 29	n.s.
Körpergewicht (kg)	$74 \pm 13$	$74 \pm 17$	n.s.
Körpergröße (cm)	$172 \pm 9$	$173 \pm 8$	n.s.
SAPS II	$29 \pm 8$	$34 \pm 11$	0,004
Operationsdauer (min)	$306 \pm 99$	$325 \pm 114$	n.s.
PCI-Score vor der Resektion	$10,7 \pm 7,8$	$12,6 \pm 8,9$	n.s.
CC-Score = 0	45 (83,3 %)	50 (84,7 %)	n.s.
Colonresektion	33 (61,1 %)	47 (79,7 %)	n.s.
Dünndarmresektion	28 (51,9 %)	42 (71,2 %)	n.s.
anteriore Rektumresektion	20 (37,0 %)	13 (24,1 %)	n.s.
Splenektomie	10 (18,5 %)	16 (27,1 %)	n.s.
Pankreasresektion	4 (7,4 %)	6 (10,2 %)	n.s.
Leberresektion	3 (5,6 %)	10 (16,9 %)	n.s.
Gastrektomie	12 (22,2 %)	8 (13,6 %)	n.s.

SAPS: Simplified Acute Physiology Score; PCI: Peritoneal Cancer Index; CC: Completeness of Cyto-reduction; TPTD: Patienten, die mittels transpulmonaler Thermomodulation und integrierter Puls-konturanalyse überwacht wurden; CONV: Patienten, die mittels konventionellem hämodynamischen Monitoring überwacht wurden; n.s.: nicht signifikant.

Die Daten sind jeweils als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben.

Tabelle 2

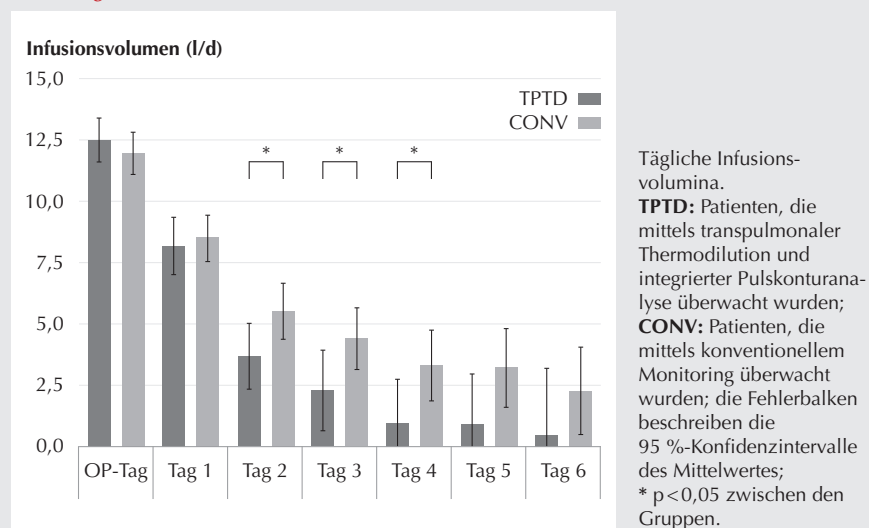
Übersicht über die Ergebnisse im Rahmen der intraoperativen Phase.

		Baseline	intraop. nach 2 h	vor HIPEC	während HIPEC	Ende der OP
HF (1/min)	TPTD	66 (62; 71)	66 (61; 72)*	69 (64; 75)*	74 (69; 79)*	82 (78; 87)*
	CONV	68 (64; 72)	75 (71; 79)	89 (75; 83)	85 (81; 89)	91 (87; 95)
MAD (mmHg)	TPTD	77 (74; 80)	77 (74; 81)	75 (72; 79)*	76 (72; 79)*	79 (77; 82)*
	CONV	78 (76; 81)	81 (78; 84)	84 (82; 87)	83 (80; 85)	84 (81; 86)
Laktat (mmol/l)	TPTD	0,8 (0,4; 1,1)	0,7 (0,4; 1,1)	1,1 (0,7; 1,4)	1,2 (0,8; 1,6)	1,6 (1,3; 1,8)
	CONV	0,7 (0,4; 0,9)	0,8 (0,5; 1,0)	1,3 (1,0; 1,5)	1,5 (1,2; 1,9)	1,7 (1,5; 2,0)
Hb (g/dl)	TPTD	11,4 (10,7; 12,0)	10,5 (9,9; 11,2)	9,5 (8,8; 10,2)	9,5 (8,6; 10,3)	10,6 (10,0; 11,2)
	CONV	10,5 (10,0; 11,0)	10,0 (9,5; 10,5)	9,2 (8,7; 9,7)	8,9 (8,2; 9,6)	10,4 (9,9; 11,0)
Noradrenalin (µg/kg/min)	TPTD	0,00	0,05 (0; 0,03)	0,06 (0,04; 0,08)	0,08 (0,05; 0,10)	0,10 (0,08; 0,12)
	CONV	0,00	0,03 (0,01; 0,05)	0,05 (0,03; 0,07)	0,08 (0,06; 0,10)	0,08 (0,06; 0,10)

HF: Herzfrequenz; MAD: mittlerer arterieller Druck; Hb: Hämoglobin; TPTD: Patienten, die mittels transpulmonaler Thermomodulation und integrierter Puls-konturanalyse überwacht wurden; CONV: Patienten, die mittels konventionellem hämodynamischen Monitoring überwacht wurden. Die Daten sind jeweils als Mittelwert (95 %-Konfidenzintervall des Mittelwertes) angegeben.

\*  $p < 0,025$  vs. CONV am jeweiligen Zeitpunkt (zweiseitiger Test).

Abbildung 2



in der TPTD-Gruppe signifikant geringer positiv im Vergleich zur CONV-Gruppe (Abb. 3;  $-4,2$  Liter ( $-6,2$ ;  $-2,3$ ) vs.  $-0,5$  Liter ( $-2,4$ ;  $1,4$ ),  $p = 0,006$ ). Kein Patient bedurfte einer Nierenersatztherapie innerhalb der ersten Woche nach Aufnahme auf der Intensivstation.

Im Hinblick auf das Überleben, die Intensiv- und Krankenhausverweildauer bestand kein Unterschied zwischen den Gruppen (Tab. 3). Drei Patienten der CONV-Gruppe verstarben im Rahmen der Krankenhausbehandlung: ein Patient infolge einer Pneumonie, ein Patient im Multiorganversagen und ein Patient aufgrund einer Mesenterialischämie. Kein Patient der TPTD-Gruppe verstarb innerhalb dieses Zeitraums.

Zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation betrug der SAPS II-Score  $29 \pm 8$  in der TPTD-Gruppe und  $34 \pm 11$  in der CONV-Gruppe ( $p = 0,004$ ). Hinsichtlich des SOFA-Score bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Das Serumlaktat, das Serumkreatinin, der Serumharnstoff, die Aktivitäten der Aspartat-Aminotransferase und die Alanin-Aminotransferase, das Serumbilirubin und der Noradrenalinbedarf waren allesamt nicht signifikant unterschiedlich (Tab. 4). Noradrenalin war der einzige Vasopressor, der eingesetzt wurde. Kein Patient erhielt eine Therapie mit Inotropika, z. B. Dobutamin.

## Diskussion

In dieser retrospektiven Analyse wurde der Einfluss eines erweiterten hämodynamischen Monitorings, d. h. der transpulmonalen Thermodilutionsverfahren mit integrierter Pulskonturanalyse, auf die Organfunktionen bei Patienten mit einer elektiven zytoreduktiven Chirurgie und hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie zur Therapie von primären und sekundären peritonealen Malignomen untersucht. Wir konnten zeigen, dass Patienten durch das erweiterte hämodynamische Monitoring ab dem 2. postoperativen Tag eine geringere Flüssigkeitsaufnahme sowie postoperativ eine frühzeitigere Negativbilanzierung

Abbildung 3

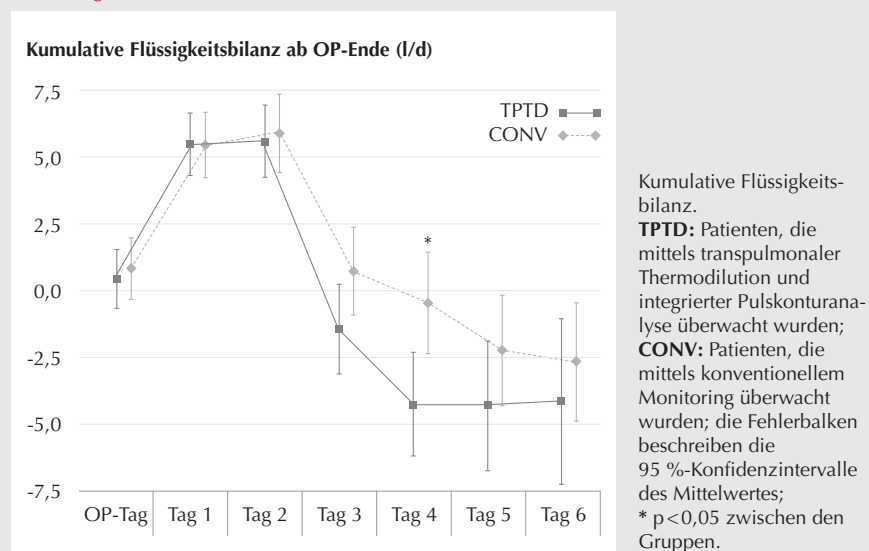


Tabelle 3

Outcome-Parameter.

	TPTD	CONV	p
Intensivverweildauer (d)	$5,6 \pm 8,3$	$5,6 \pm 9,4$	n.s.
Krankenhausverweildauer (d)	$24,2 \pm 15,6$	$25,4 \pm 15,9$	n.s.
Sterblichkeit	0 (0 %)	3 (5,1 %)	n.s.

**d:** Tage; **TPTD:** Patienten, die mittels transpulmonaler Thermodilution und integrierter Pulskonturanalyse überwacht wurden; **CONV:** Patienten, die mittels konventionellem hämodynamischen Monitoring überwacht wurden; **n.s.:** nicht signifikant. Die Daten sind jeweils als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben.

**Tabelle 4**

Übersicht über die Ergebnisse im Rahmen der intensivmedizinischen Behandlung.

		Aufnahme auf der Intensivstation	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Entlassung von der Intensivstation
<b>Laktat (mmol/l)</b>	TPTD	1,6 (1,4; 1,9)	1,0 (0,7; 1,3)	0,7 (0,3; 1,0)	0,7 (0,3; 1,1)	0,6 (0,3; 0,9)
	CONV	1,7 (1,5; 2,0)	1,3 (1,0; 1,6)	0,8 (0,4; 1,2)	0,8 (0,4; 1,2)	1,0 (0,7; 1,2)
<b>Noradrenalin (µg/kg*min)</b>	TPTD	0,15 (0,10; 0,20)	0,08 (0,01; 0,14)	0,03 (0; 0,14)	0,01 (0; 0,13)	–
	CONV	0,20 (0,13; 0,27)	0,12 (0,05; 0,19)	0,11 (0,02; 0,21)	0,04 (0; 0,14)	–
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	TPTD	0,7 (0,6; 0,8)	0,8 (0,7; 0,9)	0,9 (0,8; 0,9)	0,9 (0,8; 1,0)	0,8 (0,7; 0,9)
	CONV	0,8 (0,7; 0,9)	0,9 (0,8; 1,0)	0,9 (0,8; 1,0)	0,9 (0,8; 0,9)	0,8 (0,7; 0,9)
<b>Harnstoff (mg/dl)</b>	TPTD	24 (20; 27)	26 (22; 29)	29 (25; 32)	28 (23; 33)	30 (26; 35)
	CONV	26 (22; 29)	29 (25; 32)	30 (26; 34)	31 (26; 35)	27 (23; 31)
<b>ASAT (U/l)</b>	TPTD	178 (86; 270)	168 (82; 254)	139 (47; 232)	87 (0; 206)	76 (0; 207)
	CONV	169 (73; 265)	267 (173; 363)	221 (117; 325)	92 (0; 209)	52 (0; 158)
<b>ALAT (U/l)</b>	TPTD	130 (70; 190)	145 (87; 202)	144 (82; 205)	117 (40; 193)	82 (1; 163)
	CONV	124 (60; 188)	158 (100; 217)	192 (127; 258)	145 (76; 215)	81 (11; 150)
<b>Bilirubin (mg/dl)</b>	TPTD	1,0 (0,9; 1,2)	0,7 (0,6; 0,8)	0,5 (0,4; 0,6)	0,5 (0,3; 0,6)	0,5 (0,3; 0,6)
	CONV	1,2 (1,1; 1,4)	0,8 (0,7; 0,9)	0,6 (0,4; 0,7)	0,5 (0,4; 0,7)	0,5 (0,4; 0,7)
<b>Basenexzess (mmol/l)</b>	TPTD	-3,3 (-4,2; -2,4)	3,1 (2,2; 4,1)	5,2 (4,1; 6,3)	5,6 (4,3; 7,0)	5,0 (3,8; 6,1)
	CONV	-2,8 (-3,7; -1,9)	2,4 (1,5; 3,4)	5,4 (4,2; 6,6)	6,1 (4,7; 7,5)	3,3 (2,4; 4,3)
<b>SOFA</b>	TPTD	5 (4; 6)	4 (3; 5)	3 (2; 4)	3 (2; 4)	2 (1; 3)
	CONV	6 (5; 7)	5 (4; 6)	4 (3; 6)	6 (4; 7)	3 (2; 4)

–: keine Daten verfügbar, da Entlasskriterium; **ASAT**: Aspartat-Aminotransferase; **ALAT**: Alanin-Aminotransferase; **SOFA**: Sequential Organ Failure Assessment; **TPTD**: Patienten, die mittels transpulmonaler Thermodilution und integrierter Pulskonturanalyse überwacht wurden; **CONV**: Patienten, die mittels konventionellem hämodynamischen Monitoring überwacht wurden. Die Daten sind jeweils als Mittelwert (95 %iges Konfidenzintervall des Mittelwertes) angegeben.

aufwiesen. Des Weiteren wurden diese Patienten mit einem niedrigeren SAPS II-Score auf die Intensivstation aufgenommen. Allerdings konnte kein Vorteil im Hinblick auf die Prognose aufgezeigt werden.

Wie in einer Meta-Analyse aufgezeigt, liegt eine Reihe an Studien vor, die ein Algorithmus-gesteuertes intraoperatives Flüssigkeitsmanagement mittels eines erweiterten hämodynamischen Monitoringverfahrens – allerdings überwiegend andere Verfahren als die TPTD – bei nicht-kardiochirurgischen Patienten untersuchten [20]. Bis dato wurden insbesondere unkalibrierte Pulskonturanalyseverfahren evaluiert, die auf der Ableitung des HZV aus der arteriellen Blutdruckkurve beruhen [21]. So konnten Salzwedel et al. in einer multizentrischen Studie unter dem Einsatz eines unkalibrierten Pulskonturanalyseverfahrens zur kontinuierlichen Überwachung

des Herzzeitvolumens eine signifikant geringere postoperative Komplikationsrate bei Patienten mit einem elektiven abdominalchirurgischen Eingriff nachweisen [22]. Wenngleich nur einige der untersuchten Patienten einer Vasopressortherapie bedurften, bestand der einzige Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe in der Dobutamintherapie zur Steigerung der Inotropie und es bleibt fraglich, ob und inwieweit die Ergebnisse dieser Studie auf andere Patientenpopulationen übertragbar sind. Eine andere Studie bei Patienten mit HIPEC-Eingriffen, in der ein anderes Pulskonturanalyseverfahren mit einem abweichenden Therapiealgorithmus eingesetzt wurde, beschrieb eine geringere Komplikationsrate und eine reduzierte Flüssigkeitsmenge während der Operation [23]. In beiden Studien wurde im Vergleich zu unserer Untersuchung ein unkalibriertes Pulskonturanalyseverfahren eingesetzt. Bis dato sind

nur Daten einer Pilotstudie verfügbar, die bei Patienten mit einem HIPEC-Eingriff eine Steuerung der Flüssigkeitstherapie anhand des aus der TPTD erhaltenen GEDV nahelegen [11].

Bei Aufnahme auf die Intensivstation war der SAPS II-Score in der TPTD-Gruppe geringer. Da die untersuchten Patientengruppen sich präoperativ nicht unterschieden, könnte dieses einen Hinweis auf ein verbessertes intraoperatives Management darstellen, sodass die Patienten der TPTD-Gruppe ein postoperativ geringeres Maß an Organdysfunktionen aufwiesen. Es muss dabei jedoch kritisch angemerkt werden, dass der SAPS II als Prognoseparameter entwickelt wurde und formal nicht als Verlaufsparemeter geeignet ist. Des Weiteren wurde dieser Score in einer Kohorte gemischt internistischer und operativer Intensivpatienten entwickelt und validiert und umfasste nur etwa 30 % elektive operative Patienten.

Zum Zeitpunkt der Einführung des SAPS II waren Maßnahmen wie die HIPEC-Prozedur noch nicht in die klinische Praxis eingeführt. Somit ist die Validität des SAPS II bei Patienten mit CRS und HIPEC mit Vorsicht zu interpretieren. Trotz des geringeren SAPS II in der TPTD-Gruppe konnten wir zwischen den beiden Gruppen keinen Unterschied im Hinblick auf die Sterblichkeit oder die Intensiv- oder Krankenhausverweildauer aufzeigen. Es bleibt allerdings zu beachten, dass unsere Studie im Hinblick auf diesen Endpunkt aufgrund der zu geringen Fallzahl nicht von ausreichender Power war. Darüber hinaus wurde die TPTD-Gruppe zeitlich nach der CONV-Gruppe untersucht und es kann ein gewisser Effekt durch eine „Lernkurve“ im intraoperativen Management der Patienten mit einer HIPEC-Maßnahme nicht ausgeschlossen werden, was letztlich zu dem geringeren Score bei Aufnahme auf der Intensivstation geführt haben könnte.

Im Gegensatz zum SAPS II, der bei Aufnahme ermittelt wird und das Outcome abschätzt, beurteilt das täglich bestimmte SOFA das Ausmaß und die Schwere einer Organdysfunktion während der Behandlung auf der Intensivstation. Obwohl der SOFA-Score in unserer Studie im Verlauf in der TPTD-Gruppe durchgehend niedriger war, konnten wir keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Populationen nachweisen.

Zwischen dem 2. und 4. postoperativen Tag erhielten die Patienten der TPTD-Gruppe weniger intravenöse Flüssigkeit als die Patienten der CONV-Gruppe und wiesen eine geringere kumulative Flüssigkeitsbilanz ab dem 4. postoperativen Tag auf. Der Flüssigkeitsbedarf der Patienten in der Phase nach dem Eingriff kann mit Hilfe eines zeitabhängigen Modells, welches die Phasen „Resuscitation“, Optimierung, Stabilisierung und De-Eskalation beinhaltet, beschrieben werden [24,25]. Nach einer Phase der intraoperativen Flüssigkeitsverschiebung mit der Notwendigkeit einer Volumentherapie liegt der Hauptfokus der intensivmedizinischen Maßnahmen in der Optimierung und Stabilisierung des Volumenstatus durch eine zielgerichtete

Therapie, welche letztlich zu einer De-Eskalation mit einer negativen Flüssigkeitsbilanz und die Entwöhnung von einer Vasopressortherapie führt. Die Pathophysiologie und der Flüssigkeitsbedarf bei einer systemischen inflammatorischen Reaktion des Organismus mit Entwicklung eines Kapillarlecks und der Extravasation von Flüssigkeit sind ähnlich zu den Flüssigkeitsverschiebungen im Rahmen einer HIPEC-Maßnahme. Es konnte gezeigt werden, dass eine geringere kumulative Flüssigkeitsbilanz am Tag nach dem Eingriff mit einer günstigeren Prognose verbunden ist [26,27]. Kürzlich konnte spezifisch für HIPEC-Eingriffe eine Assoziation zwischen der perioperativen Flüssigkeitszufuhr und dem Auftreten von Komplikationen (z. B. Wundinfektionen, Anastomoseninsuffizienzen und Ileus) gezeigt werden, sodass von diesen Autoren eine restriktive intraoperative Flüssigkeitstherapie favorisiert wurde [28,29]. Bei 133 Patienten mit einer chirurgischen Zytoreduktion und HIPEC-Prozedur konnten Eng et al. [28] aufzeigen, dass die intraoperative Flüssigkeitsrate im Mittel 15,7 ml/kg/h betrug. Durch die Einteilung in 2 Gruppen, d. h. mit einer geringeren oder größeren Flüssigkeitsrate als dem Mittelwert, beschrieben die Autoren eine 43 % höhere Komplikationsrate bei den Patienten mit der liberalen Flüssigkeitsstrategie. Es bleibt zu beachten, dass Alter und ASA-Status zwischen den beiden Subgruppen nicht unterschiedlich waren und dieses Ergebnis auch nach Korrektur für den Blutverlust bestand. Bei 110 Patientinnen, die sich einer zytoreduktiven Operation mit HIPEC aufgrund eines Ovarialkarzinoms unterzogen, beschrieben Desale et al. [29] ein kristalloides Infusionsvolumen von im Median 5.381 ml (Wertebereich 1.000–17.550 ml) und zeigten eine perioperative Gewichtszunahme als signifikanten Risikofaktor für Wundinfektionen auf. Es bleibt allerdings zu berücksichtigen, dass in beiden Studien die perioperative Flüssigkeitstherapie weder im Operationssaal noch auf der Intensivstation standardisiert erfolgte. In unserer Studie zum Einfluss eines standardisierten Flüssigkeitsmanagements mit Hilfe eines

definierten und validierten erweiterten Kreislaufüberwachungsverfahrens in Kombination mit einem Behandlungsalgorithmus zeigte sich, dass beide Gruppen (vor und nach der Implementierung) intraoperativ nicht-unterschiedliche Flüssigkeitsmengen erhielten. Der Einfluss der (u. a. historisch bedingt) signifikant größeren intraoperativen Infusionsmenge an Hydroxyäthylstärke in der Kontrollgruppe kann anhand unserer Studie nicht abschließend beurteilt werden [30]. Auch in der frühen postoperativen Phase waren beide Gruppen vergleichbar im Hinblick auf die mittlere kumulative Flüssigkeitsbilanz 24 Stunden nach der Operation, die ungefähr 5.000 ml betrug. Somit war mit dem Einsatz des erweiterten Monitoringverfahrens kein Einfluss auf das intraoperative Flüssigkeitsmanagement und die unmittelbar postoperative Behandlung nachweisbar. Allerdings war bei den Patienten mit dem Einsatz der TPTD gegenüber den Kontrollpatienten früher eine De-Eskalationsphase mit negativer Flüssigkeitsbilanzierung gegeben. Da wir keinen Unterschied zwischen den beiden Populationen im Hinblick auf die Prognose zeigen konnten, bleibt es spekulativ, ob und inwieweit ein erweitertes Kreislaufmonitoring mit einer postoperativ restriktiven Flüssigkeitsstrategie in einer größeren Patientenkohorte einen positiven Einfluss auf das Outcome aufweisen würde.

Mit Blick auf die zahlreichen Variablen konnten wir keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen aufzeigen, das heißt es bestand kein Vorteil durch den Einsatz des erweiterten Kreislaufüberwachungsverfahrens auf Parameter der Organfunktionen.

Die vorliegende Studie hat eine Reihe an Limitationen. Es handelte sich um eine monozentrische retrospektive Vor-und-nachher-Studie mit einer Umstellung im klinischen Management, d. h. der Addition eines erweiterten hämodynamischen Monitoringverfahrens zur Standardversorgung an einem bestimmten Zeitpunkt. Wie für jede Intervention und jeden operativen Eingriff könnte ein Bias infolge einer „Lernkurve“ unabhängig



vom Einsatz des Kreislaufüberwachungsverfahrens die Ergebnisse beeinflusst haben. Obwohl der Algorithmus zur Flüssigkeitstherapie Bestandteil eines internen Protokolls war, kann die Adhärenz zu diesem Algorithmus nicht belegt werden. Beide Gruppen erhielten mehr Flüssigkeit intraoperativ als nach dem aktuellen Stand empfohlen ist. Die Ergebnisse wären möglicherweise anders ausgefallen, wenn ein nach aktuellem Stand restriktives intraoperatives Flüssigkeitsmanagement verfolgt worden wäre. Darüber hinaus, wenngleich nicht primärer Endpunkt unserer retrospektiven Studie, war die Power für eine Aussage bezüglich Outcome-Parameter wie dem des Überlebens zu gering.

### Schlussfolgerungen

In dieser Studie untersuchten wir den Einfluss des Einsatzes der transpulmonalen Thermodilution als erweitertes hämodynamisches Monitoringverfahren auf die Flüssigkeitsbilanz, Organdysfunktion und Outcome-Parameter bei Patienten

mit einer zytoreduktiven Chirurgie gefolgt von einer HIPEC-Therapie. Die Patienten mit dem erweiterten Kreislaufmonitoringverfahren wurden mit einem geringeren SAPS II auf der Intensivstation aufgenommen und wiesen dort früher eine negative Flüssigkeitsbilanz auf. Wenngleich aktuelle Daten einen Vorteil für eine restriktive Flüssigkeitsstrategie favorisieren und in der vorliegenden Studie eine frühere Negativbilanz anhand eines perioperativen erweiterten Kreislaufüberwachungsverfahrens möglich war, bleibt offen, ob dieses Management mit einem Überlebensvorteil verbunden ist. Es bleibt festzuhalten, dass die vorliegende Studie aufgrund ihres Designs und der begrenzten Patientenzahl keinen Einfluss auf Prognoseparameter aufzeigen konnte.

### Kongressbeiträge

Diese Studie wurde in Teilen auf dem Jahreskongress der Deutschen Vereinigung für Intensivmedizin (DIVI) vom 6.–8. Dezember 2017 in Leipzig prä-

sentiert.

### Finanzierung

Alle Kosten wurden ohne externe Quellen aus dem Budget der Klinik bestritten.

### Literatur

1. Spratt JS, Adcock RA, Muskovin M, Sherrill W, McKeown J: Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res* 1980;40: 256–260
2. Sugarbaker PH, Ryan DP: Cytoreductive surgery plus hyperthermic perioperative chemotherapy to treat peritoneal metastases from colorectal cancer: standard of care or an experimental approach? *Lancet Oncol* 2012;13:362–369
3. Brucher BL, Piso P, Verwaal V, et al: Peritoneal carcinomatosis: cytoreductive surgery and HIPEC-overview and basics. *Cancer Invest* 2012;30:209–214
4. Glehen O, Gilly FN, Boutitie F, et al: Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with

- perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Cancer* 2010;116:5608–5618
5. Shiralkar SP, Kerr P, Scott J, Sivalingam P: Anaesthetic management of patients undergoing cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei: a retrospective audit. *Anaesth Intensive Care* 2017;45:490–498
  6. Schmidt C, Creutzenberg M, Piso P, Hobbhahn J, Bucher M: Peri-operative anaesthetic management of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Anaesthesia* 2008;63:389–395
  7. Shime N, Lee M, Hatanaka T: Cardiovascular changes during continuous hyperthermic peritoneal perfusion. *Anesth Analg* 1994;78:938–942
  8. Esquivel J, Angulo F, Bland RK, Stephens AD, Sugarbaker PH: Hemodynamic and cardiac function parameters during heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the open “coliseum technique”. *Ann Surg Oncol* 2000;7:296–300
  9. Raspe C, Flother L, Schneider R, Bucher M, Piso P: Best practice for perioperative management of patients with cytoreductive surgery and HIPEC. *Eur J Surg Oncol* 2017;43:1013–1027
  10. Bellamy MC: Wet, dry or something else? *Br J Anaesth* 2006;97:755–757
  11. Redondo FJ, Padilla D, Villarejo P, Baladron V, Faba P, Sánchez S, Muñoz-Rodríguez JR, Bejarano N: The global end-diastolic volume (GEDV) could be more appropriate to fluid management than central venous pressure (CVP) during closed hyperthermic intrabdominal chemotherapy with CO<sub>2</sub> circulation. *J Invest Surg* 2018;31:321–327
  12. Sakka SG, Ruhl CC, Pfeiffer UJ et al: Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermomodulation. *Intensive Care Med* 2000;26:180–187
  13. Adler C, Reuter H, Seck C, Hellmich M, Zobel C: Fluid therapy and acute kidney injury in cardiogenic shock after cardiac arrest. *Resuscitation* 2013;84:194–199
  14. Goepfert MS, Reuter DA, Akyol D, Lamm P, Kilger E, Goetz AE: Goal-directed fluid management reduces vasopressor and catecholamine use in cardiac surgery patients. *Intensive Care Med* 2007;33:96–103
  15. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F: A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993;270:2957–2963
  16. Vincent J-L, Moreno R, Takala J, et al: The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996;22:707–710
  17. Jacquet P, Sugarbaker PH: Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res* 1996;82:359–374
  18. Sugarbaker PH, Ronnett BM, Archer A, et al: Pseudomyxoma peritonei syndrome. *Adv Surg* 1996;30:233–280
  19. Gilly FN, Cotte E, Brigand C, et al: Quantitative prognostic indices in peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:597–601
  20. Hamilton MA, Cecconi M, Rhodes A: A systematic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve postoperative outcomes in moderate and high-risk surgical patients. *Anesth Analg* 2011;112:1392–1402
  21. Gensemann J: Cardiac output monitoring by pulse contour analysis, the technical basics of less-invasive techniques. *Front Med* 2018;5:64
  22. Salzwedel C, Puig J, Carstens A, et al: Perioperative goal-directed hemodynamic therapy based on radial arterial pulse pressure variation and continuous cardiac index trending reduces postoperative complications after major abdominal surgery: a multi-center, prospective, randomized study. *Crit Care* 2013;17:R191
  23. Colantonio L, Claroni C, Fabrizi L, et al: A randomized trial of goal directed vs. standard fluid therapy in cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Gastrointest Surg* 2015;19:722–729
  24. Hoste EA, Maitland K, Brudney CS, et al: Four phases of intravenous fluid therapy: a conceptual model. *Br J Anaesth* 2014;113:740–747
  25. Vincent J-L, De Backer D: Circulatory shock. *N Engl J Med* 2013;369:1726–1734
  26. Miao N, Pingpank JF, Alexander HR, et al: Cytoreductive surgery and continuous hyperthermic peritoneal perfusion in patients with mesothelioma and peritoneal carcinomatosis: hemodynamic, metabolic, and anesthetic considerations. *Ann Surg Oncol* 2009;16:334–344
  27. Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, Walley KR, Russell JA: Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med* 2011;39:259–265
  28. Eng OS, Dumitra S, O'Leary M, et al: Association of fluid administration with morbidity in cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *JAMA Surg* 2017;152:1156–1160
  29. Desale MG, Tanner EJ 3rd, Sinno AK, et al: Perioperative fluid status and surgical outcomes in patients undergoing cytoreductive surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2017;144:61–64
  30. Meybohm P, Van Aken H, De Gasperi A, De Hert S, Della Rocca G, Girbes ARJ, et al: Re-evaluating currently available data and suggestions for planning randomised controlled studies regarding the use of hydroxyethyl starch in critically ill patients – a multidisciplinary statement. *Crit Care* 2013;17:R166.

### Korrespondenz- adresse



**Prof. Dr. med. Samir G. Sakka, DEAA, EDIC**

Chefarzt der Klinik für Intensivmedizin  
Gemeinschaftsklinikum Koblenz  
Standorte Kemperhof und  
Ev. Stift St. Martin  
Akademisches Lehrkrankenhaus  
der Johannes Gutenberg-Universität  
Mainz  
Koblenzer Straße 115–155  
56073 Koblenz, Deutschland  
Tel.: 0261 499-2202  
Fax: 0261 499-2200  
E-Mail: Samir.Sakka@gk.de  
ORCID-ID: 0000-0002-7739-025X