

# Paravasation von Zytostatika: Prävention und Management

Ines Mader und Robert Mader

Medizinische Universität Wien



## Zu Beginn ...

- Paravasation ist ein Notfall
- Notfälle verlangen klare Handlungsanleitungen



... steht oft eine Frage!

# Haben wir diese Handlungsanleitungen?



# Inzidenz

## Bezogen auf Patienten

i.v. Verabreichung: 0,45 - 6,4%

Bezogen auf Infusionen 0,01 - 0,9%

Zentralvenöse Verabreichung: bis zu 7,5%

## Darin nicht enthalten:

Asymptomatisch verlaufende Fälle!



# Definition

## Paravasation ...

... ist die unbeabsichtigte Instillation oder der Austritt von Zytostatika in perivaskuläre Räume und subkutanes Gewebe unter Therapie



# Schädigungstyp

- **Nicht gewebsschädigend** (non vesicant)
- **Gewebsreizend** (irritant): lokale Schmerzen, Brennen, Phlebitis, aber niemals Nekrose
- **Gewebsnekrotisierend** (vesicant): zusätzlich zu Reizungen kommt es zu Ulzerationen und Nekrosen



# Instrumentarium

- Schädigungspotential der Zytostatika
- Prädisposition und Risikofaktoren
- Prävention
- Früherkennung unter Einbeziehung des Patienten
- Ergreifen unspezifischer und spezifischer Massnahmen wie Verabreichung von Antidota
- Chirurgische Intervention
- Nachsorge
- Weitergabe von Wissen: Dokumentation, Schulung



# Workshop!

## Stichwortsammlung Risikofaktoren:

- 5 min in Gruppen arbeiten
- 5 - 10 min Ergebnisse sammeln und ordnen



# Risikofaktoren (I)

## Arzneimittelbedingt:

1. Gewebsschädigende Potenz
  - Konzentration von Wirk- und/oder Hilfsstoff(en)
2. Osmolarität und pH-Wert
  - Art und Volumen der Infusionslösung
3. Expositionsdauer
  - Menge und Konzentration des Wirk- und/oder Hilfsstoffes im Paravasat



## Risikofaktoren (II)

### Patientenassoziiert:

#### 1. Schwierige Venenverhältnisse

- Fragile Venen
- Generalisierte Gefäßerkrankungen
- Mehrfache Vortherapien



## Risikofaktoren (III)

### Patientenassoziiert:

#### 2. Beeinträchtigung des Lymphflusses und der venösen Zirkulation

- Dissektion der axillären Lymphknoten im ipsilateralen Arm
- Lokal infiltrierende Tumoren
- Gefäßspasmus
- Thrombophlebitis
- Thrombose proximaler Venen



## Risikofaktoren (IV)

### Patientenassoziiert:

#### 3. Recall-Phänomene

Erhöhte Neigung zur Gewebsnekrose nach vorangegangener Chemotherapie mit Doxorubicin oder Paclitaxel

#### 4. Alter

Bei Kindern und geriatrischen PatientInnen kann die Kommunikationsfähigkeit eingeschränkt sein



# Risikofaktoren (V)

## Patientenassoziiert:

### 5. Sonstige Faktoren

- Polyneuropathie, z.B. bedingt durch Diabetes mellitus oder Vortherapie mit Vinca-Alkaloiden
- Motorische Unruhe



# Risikofaktoren (VI)

## Latrogen:

1. Mangelnde Schulung und Erfahrung
  - Auswahl eines ungünstigen Punktionsortes (ungeeignete Venen; Cave! Handrücken)
  - Mangelhafte Punktionstechnik
2. Mehrfachpunktionsen im Bereich des Infusionsortes
3. Mangelnde Fixierung des Armes während der Infusion



## Risikofaktoren (VII)

### Iatrogen:

#### 4. Nichtbeachten von Patientenangaben

- z.B. Symptome wie Brennen, Stechen, Schmerzen, Rötungen, Schwellungen
- Schmerzen verursacht durch die Kanüle

#### 5. Applikationstechnik

- Bolusapplikation
- Dauerapplikation mittels Infusionspumpen



## Risikofaktoren (VIII)

### latrogen:

#### 6. Organisatorische Schwierigkeiten

- Verzögerung des Therapiebeginns
- Unzureichende Überwachung der Infusion - besonders in der Nacht!
- Zeitdruck bei der Verabreichung
- Übermüdetes Personal



# Workshop!

## Stichwortsammlung Risikofaktoren:

- 5 - 10 min in Gruppen arbeiten und Ergebnisse auf Kärtchen notieren
- 5 min Ergebnisse gemeinsam auswerten



# Prävention (I)

1. Applikation nur durch qualifiziertes Personal, Eile vermeiden
2. Aufklärung und Instruktion der PatientInnen
  - Patientenaufklärungsblatt verwenden
  - Immobilisieren der Extremität während der Infusion
  - Patienten einbinden: Symptome wie Brennen, Schmerzen, Rötungen, Schwellungen sofort melden



## Prävention (II)

### 3. Zugang

- Nach Möglichkeit neu setzen, Mehrfachpunktionen vermeiden
- Bevorzugter Applikationsort: dicke Venen in Unterarmmitte; Cave! Handrücken, Handgelenk, Ellenbeuge ...
- Dünne Venflons verwenden; Cave! keine Stahlkanülen (z.B. Butterfly<sup>®</sup>-Kanülen)
- Sichere Fixierung des Zuganges an der Extremität (Applikationsstelle bleibt sichtbar!)



## Prävention (III)

### 3. Zugang (Fortsetzung)

- Implantierbares Port-a-cath System in Erwägung ziehen?

### 4. Lagekontrolle

- Aspiration von Blut
- Spülen ohne Widerstand ist möglich
- Bei zentralvenösem Zugang im Zweifelsfall radiologische Lagekontrolle



## Prävention (IV)

### 5. Applikation

- Für Dauerapplikation mittels Infusionspumpen  
Port-a-cath System implantieren
- Nicht gegen Widerstand injizieren
- Engmaschige Überwachung

### 6. Nachspülen nur mit kompatibler Trägerlösung



# Prävention (V)

... und zuallererst die **Anamnese**:

- Gab es schon ein Paravasat?  
Dauermedikation wie Antidepressiva?
- Unempfindlichkeit wegen Polyneuropathie-  
auslösender Vorerkrankungen...
- ... oder wegen Vortherapie?



# Allgemeine Massnahmen I

1. Injektion/Infusion sofort stoppen
2. Paravasate-Set holen
3. (sterile) Handschuhe anziehen
4. Infusionsleitung durch eine 5 ml-Einmalspritze ersetzen und soviel wie möglich vom Paravasat aspirieren; **Cave!** keinen Druck ausüben
5. i.v. Zugang unter Aspirationsbedingungen entfernen
- (6. Bei Blasen: mit 1 ml-Spritze und s.c.-Kanüle aspirieren)



## Allgemeine Massnahmen II

7. Die betroffene Extremität hochlagern und ruhig stellen
8. **Substanzspezifische Maßnahmen einleiten**
9. Paravasate-Dokumentationsbogen ausfüllen
10. Aufklärung und Instruktion des/der Patienten/in sowie der Angehörigen
11. Regelmäßige Kontrollen (Nachsorge)
12. Bei nekrotisierenden Substanzen innerhalb von 24 Stunden einen (plastischen) Chirurgen konsultieren



# Spezifische Massnahmen

- Trockene Kälte
- Trockene Wärme

## Antidota:

- Dimethylsulfoxid
- Dexrazoxan
- Hyaluronidase
- Natriumhydrogencarbonat
- Natriumthiosulfat
- Corticosteroide



# Kälte

## Wirkungsmechanismen:

- Vasokonstriktion
- Örtliche Begrenzung des Paravasates
- Verringerung von zellulärer Aufnahme und Zytotoxizität von Doxorubicin (synergistisch mit DMSO)
- Verringerung der Wirkung von Doxorubicin in der Maus, von Cisplatin, Bleomycin und Carmustin in vitro



# Kälte

## Vorteile:

- Einfache Handhabung
- Nicht invasive Maßnahme
- Kaum Nebenwirkungen

## Nachteile:

- Verstärkte Toxizität von Vinca-Alkaloiden in der Maus

**Cave!** Feuchte Kälte kann zu Mazerationen führen → keine Alkoholumschläge!



# Wärme

## Wirkungsmechanismen:

- Vasodilatation
- Erhöhung der lokalen Blutzirkulation → erhöhte Verteilung und Absorption
- Synergismus mit Hyaluronidase für Vinca-Alkaloide diskutiert, aber weder tierexperimentell noch klinisch belegt!



# Wärme

## Vorteile:

- Einfache Handhabung
- Nicht invasive Maßnahme
- Kaum Nebenwirkungen

## Nachteile:

- Erhöhte Restaktivität mancher Zytostatika (Doxorubicin, Cisplatin, Bleomycin, ...)

**Cave!** Feuchte Wärme kann zu Mazerationen führen und Nekrosenbildung begünstigen!



# DMSO

## Wirkungsmechanismen:

- Vasodilatation
- Erhöhung der Hautpermeabilität
- Rasche Gewebsdurchdringung
- Hohes Lösungsvermögen für Pharmaka
- Antiinflammatorische Wirkung
- Radikalfänger
- Reduktion der Zytotoxizität von Cisplatin  
*in vitro*



# DMSO

## Vorteile:

- Einfache Handhabung
- Nicht invasive Maßnahme
- Kaum Nebenwirkungen
- Gut dokumentierte Wirksamkeit

## Nachteile:

- Charakteristischer Knoblauchgeruch
- Leichtes Brennen und Erythem, selten Urtikaria



# Dexrazoxan

## Wirkmechanismus:

- Bindung an Topoisomerase II nahe der Bindungsstelle von Anthrazyklinen
- Radikalfangenden Eigenschaften als Hauptmechanismus vermutet

**Nebenwirkungen:** Nausea/Erbrechen, Thrombozytopenie, Leukopenie, Stomatitis, lokale Hautreaktionen

## Verabreichung (d1 - d3):

1000 mg/m<sup>2</sup> i.v. - 1000 mg/m<sup>2</sup> i.v. - 500 mg/m<sup>2</sup> i.v



# Dexrazoxan

## **Mouridsen 2007:**

53 / 54 Pat. ohne Nekrose

1 Patient invasiv

42% Doxorubicin

54% Epiubicin

Zentren: 17 und 36 !

## **Bertelli 1995:**

56 / 57 Pat. ohne Nekrose

1 Patient invasiv

20% Doxorubicin

80% Epiubicin

Zentren: 1



# Hyaluronidase

## Wirkungsmechanismen:

- Enzymatischer Abbau von Hyaluronsäure fördert die Absorption des Paravasates
- Synergismus mit Wärme postuliert, aber weder klinisch noch tierexperimentell ausreichend belegt

**Nachteil:** invasive Massnahme



# Natriumhydrogencarbonat

## Wirkungsmechanismen:

- Verringerte Bindung von Doxorubicin an DNA
- Chemische Inaktivierung von Carmustine im alkalischen Milieu

**Cave!** Natriumhydrogencarbonat kann selbst schwere Nekrosen verursachen

→ Anwendung nach Paravasation nicht empfohlen



## Einsatz fraglich ...

### **Natriumthiosulfat:**

Lokale Wirksamkeit klinisch nicht ausreichend belegt; die topische Anwendung von DMSO erzielt zumindest den gleichen Erfolg

### **Corticosteroide:**

Eine Paravasation ist nur in Ausnahmefällen von entzündlichen Prozessen begleitet  
→ Anwendung aus pharmakologischer Sicht nicht indiziert



... et al.

- Heparin
- N-Acetylcystein
- Chondroitinsulfatase
- DHM3 (3,5-Dimethyl-5-hydroxymethyl-2-oxomorpholin-3-yl)
- Tetrachlorodecaoxid (TCDO)
- Retinol (Vitamin A)
- $\beta$ -Carotin
- Pyridoxin (Vitamin B<sub>6</sub>)
- Ascorbinsäure (Vitamin C)
- $\alpha$ -Tocopherol (Vitamin E)



# Chirurgische Intervention

Ein (plastischer) Chirurg ist zu konsultieren:

- Wenn ein Paravasat mit einem gewebsnekrotisierenden Agens erfolgt ist
- Bei drohendem Kompartiment-Syndrom
- Bei ausgedehnter, schwerwiegender Paravasation
- Bei Ulzeration
- Wenn die Heilung unter konservativen Maßnahmen ausbleibt



## Wann und warum ?

So rasch wie möglich, längstens innerhalb von 24 Stunden!

Zur Entscheidung über eine akute Intervention, z.B. „Flushout-Technik“ oder Liposuktion



# Flushout-Technik

- Erstmals 1993 von Gault beschrieben
  - Auch als Washout-Technik oder subkutane Spülung bezeichnet
1. Konditionierung des betroffenen Areals mit 1500 I.E. Hyaluronidase s.c.
  2. Spülung des subkutanen Gewebes mit 500 ml physiologischer Kochsalzlösung
- Variante nach Khan: Hyaluronidase mit Lokalanästhetikum kombinieren



# Liposuktion

Erfolgt unter lokaler oder totaler Anästhesie

Rationale: Absaugen des Paravasates zusammen mit dem subkutanen Fettgewebe, in das sich bevorzugt lipophile Zytostatika verteilen



# Entscheidungsalgorithmus

- Bei Paravasaten mit dicker subkutaner Fettschicht kommt immer zuerst die Liposuktion zur Anwendung
- Bei nur geringer subkutaner Fettschicht wie am Handrücken oder in der Ellenbeuge wird die Flushout-Technik verwendet
- Nur bei hochtoxischen Paravasaten nach Anthrazyklinen oder Vinca-Alkaloiden in Erwägung zu ziehen



# Zeitpunkt der Operation

- Vorliegen einer klaren Demarkation der Nekrose vom umliegenden gesunden Gewebe
- Das Vorgehen ist in der Regel zweizeitig: Débridement und spätere plastische Deckung
- Bei feuchten Nekrosen ist ein frühzeitigees Débridement sinnvoll (Gefahr der Superinfektion)



# Débridement

- Häufig wird die Größe der Läsion unterschätzt, Exzision deutlich im Gesunden
- Versiegeln der Wunde mittels V.A.C.-Systemen

Nicht gesichert: temporäre Bedeckung mit Paraffin-Gaze, Verwendung von Hydrokolloid- und Alginatverbänden



# Sekundäre plastische Deckung

- Kann bei kleinen Defekten ganz unterbleiben (Granulation und Abheilung unter Wundverschluss)
- (Spalt)Haut-Transplantat, ev. Mesh-Graft-Technik
- Lokale, gestielte Lappenplastik
- Gestielte Fernlappen (Leisten, Abdomen)
- Freie (mikrochirurgische) Lappenplastik:
  1. Wenn keine einfachere Alternative besteht
  2. Bei guter Prognose
  3. Bei kurativer Chemotherapie



# Conclusio

- Das Wissen zum Thema Paravasation ist in vielen Bereichen lückenhaft; die Prävention ist daher zu forcieren
- Der Stellenwert eines „Konsensus“ in der Literatur ist kritisch zu diskutieren
- Vieles baut auf theoretischen Überlegungen auf, wenig ist klinisch abgesichert



# Conclusio

- Das größte Entwicklungspotential weisen Antidota auf
- Die Rolle der PatientInnen, des Pflegepersonals und der PharmazeutInnen sollte in Zukunft initiativer definiert werden



# Offene Fragen

- Optimierung der Prävention
- Früherkennung und Monitoring
- Klassifikation der Zytostatika
- Pathophysiologische Verläufe
- Prädiktion des Gewebsschadens
- Paravasation bei zentralvenösen Kathetern
- Rolle von Dexrazoxane im Vergleich zu DMSO
- Intervall für das Einleiten konservativer Maßnahmen
- Optimaler Zeitpunkt für chirurgische Intervention



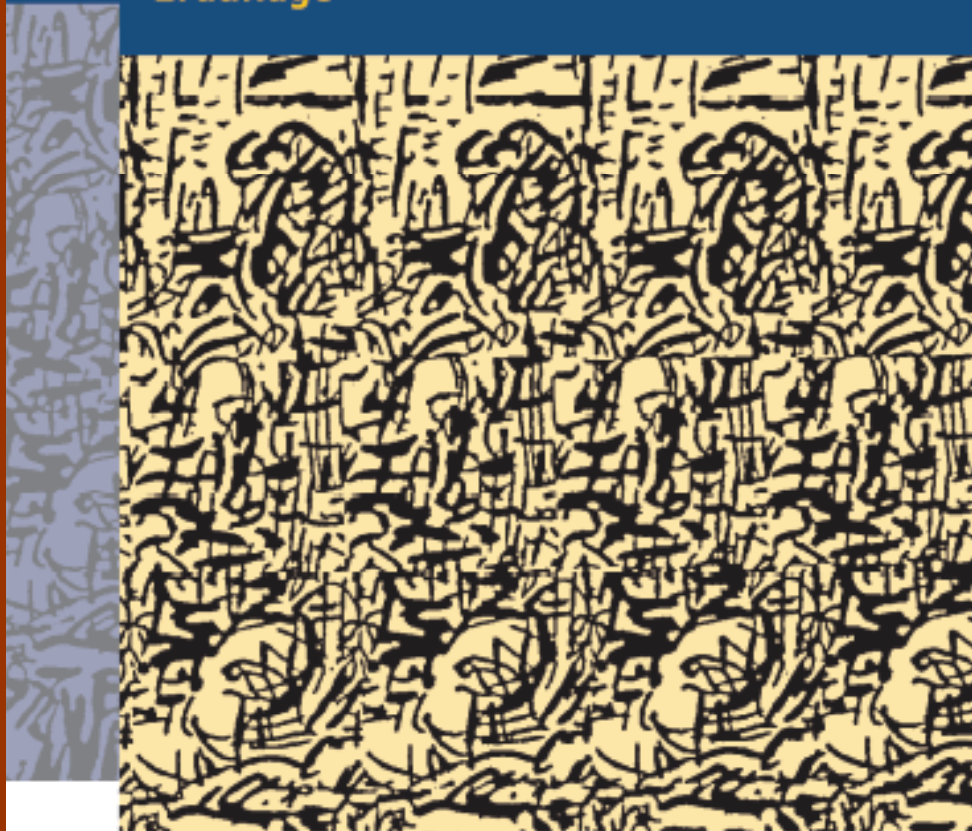
# Ausblick

- Qualitätsmanagement
- Etablierung klinischer Arbeitsgruppen mit interdisziplinärerem Fokus
- Prospektive klinische Studien

mader, fürst-weger, mader,  
sementitz, wassertheurer

## paravasation von zytostatika

kompedium für prävention und therapie  
2. auflage



 SpringerWienNewYork



Ein herzliches  
Dankeschön an:

Robert Terkola  
Pietro Giovanoli  
Matthias Rab  
Beata Laszloffy  
Catherina Pietrzak  
Maria Schmidmair  
Stefanie Chromy

Brigitte Spicker

and  
EBEWE

[www.paravasate.at](http://www.paravasate.at)