

Extravasate bei intravenöser Gabe von Zytostatika

Inhalt:

- A) Allgemeines
- B) Vermeidung von Extravasaten
- C) Symptome bei Extravasation
- D) Nekrotisierende Wirkung von Extravasaten einzelner Zytostatika
- E) Procedere bei Extravasaten
- F) Lokale Therapie und lokale physikalische Maßnahmen
- G) Einzelne Maßnahmen
- H) Ausführung zu einzelnen Substanzgruppen
- I) Indikation zur chirurgischen Exzision
- J) Empfohlenes „Extravasate-Kit“

A) Allgemeines

Klinische Studien zum Thema Extravasate sind verständlicherweise schwierig durchzuführen. Fallberichte lassen sich meist nur schwer beurteilen, insbesondere dann, wenn mehrere Maßnahmen gleichzeitig eingesetzt wurden. Die bisher einzige prospektive randomisierte Studie wurde von der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) veranlaßt und zeigte bei Daunorubicin Extravasate Nekrosen in 6 % der Fälle sowohl bei Kühlung über 24 Stunden als auch über 7 Tage (1). Kontrollierte Studien am Tiermodell wurden von mehreren Arbeitsgruppen durchgeführt. Es ist allerdings schwierig, den Extravasaten im Tiermodell entsprechende toxische Dosen beim Menschen zuzuordnen. Die hier zusammengefaßten Empfehlungen stellen daher das Excerpt der Autorin aus der vorhandenen Literatur dar. Es soll ausschließlich auf Extravasate aus peripheren Venen eingegangen werden. Zu Extravasaten aus Portsystemen oder Verweilkathetern gibt es noch weniger Daten; ein modifiziertes Procedere entsprechend den Extravasaten aus peripheren Venen erscheint jedoch sinnvoll. Eine sehr gute Zusammenstellung und kritische Beurteilung des Themas Extravasate findet sich bei Dorr 1990 (2).

B) Vermeidung von Extravasaten

Es sei noch einmal daraufhingewiesen, daß die intravenöse Injektion/Infusion von Zytostatika möglichst nicht über großen Gelenken (Ellenbeuge, Handgelenk) erfolgen soll, da nach Paravasation die Gefahr einer irreversiblen Funktionsstörung besteht. Die Gabe von Vincristin und Vinblastin i. v. push sollte immer durch direkte Punktion der Vene oder neugelegte Infusion erfolgen.

C) Symptome bei Extravasation

Folgende Symptome sind bei Extravasaten zu beobachten:

- Schmerzen und Brennen im Bereich der Injektionsstelle
- Schwellung
- Rötung (Erythem)
- Abnahme der Infusionsgeschwindigkeit, Widerstand bei der Injektion
- geringe oder gar keine Aspiration von Blut möglich

D) Nekrotisierende Wirkung von Extravasaten einzelner Zytostatika [modifiziert nach (2, 20, 21)]

Hoch	Niedrig	Keine
Actomycin D	Aclacinomycin	α , β , γ - Interferone
Amsacrin	Bleomycin*	Asparaginase
Daunorubicin	Carboplatin	Carmustin
Doxorubicin	Cisplatin	Cytarabin
Epirubicin	Cyclophosphamid ^o	Fludarabin
Idarubicin	Dacarbacin (DTIC)*	Interleukin-2*
Mechlorethamin	Etoposid (VP-16)*	Melphalan
Mitomycin C	Flurouracil*	Methotrexat
Vinblastin	Ifosfamid ^o	Topotecan
Vincristin	Liposomales Doxorubicin/Daunorubicin	
Vindesin	Mitoxantron	
	Teniposid (VM-26)*	
	Thiotepa ^o	

* = gelegentlich Phlebitis und Weichteilentzündung, aber meist keine Ulzerationen.

^o = kontrovers diskutiert, gelegentlich auch als nicht irritierend eingeordnet.

Hoch: diese Zytostatika wirken nekrotisierend

Niedrig: diese Zytostatika gehen nach paravenöser Injektion meist mit einer Entzündung einher, verursachen aber keine Nekrosen; es können event. Nekrosen auftreten, wenn größere Mengen der genannten Stoffe in hohen Konzentrationen paravenös laufen

Keine: dazu gehören alle in der Onkologie zum Einsatz kommenden Hormone, Proteine, fast alle Antimetaboliten und ein paar alkylierende Zytostatika

D) Procedere bei Extravasaten

1. Infusion/Injektion stoppen. Nadel zunächst liegen lassen.
2. Sterile Handschuhe anziehen.
3. Spritze/Infusionsleitung mit Zytostatikum von Nadel lösen.
4. 5 ml-Einmalspritze auf i.v.-Zugang aufsetzen und versuchen, über liegende Kanüle Medikament zu aspirieren. Meist allerdings erfolglos.
5. Bei Vinca-Alkaloiden, hochkonzentrierten Epipodophyllotoxinen (Etoposid, Teniposid) Kanüle liegen lassen für Behandlung mit dem Antidot Hyaluronidase [siehe Tabelle E) und F)]. Bei hochkonz. Cisplatin oder Mechlorethamin Kanüle liegen lassen für Thiosulfat Gabe des [siehe Tabelle E) und F)].
Bei allen anderen Extravasaten Kanüle entfernen.
6. Den Inhalt von eventuell im Extravasat entstandenen Blasen mit Tuberkulinspritzen und Kanülen 26G aspirieren. Für jede Injektionsstelle eine neue Kanüle verwenden.
7. Extremität für 24 - 48 Stunden hochlagern. Offen lassen, ohne Verband, keine Steroidbehandlung. Bei pflanzlichen Alkaloiden milde Wärme (s.u.). Bei Anthrazyklinen und Actinomycin D konsequent Kälte empfohlen, bei den meisten anderen Extravasaten allgemein Kälte empfohlen (s.u.). Topische Behandlung mit Dimethylsulfoxid (DMSO) bei Anthrazyklinen und anderen siehe E), F).
8. Dokumentieren (siehe Dokumentationsbogen im Anhang) und Foto erstellen.
9. Patienten in Ruhe aufklären.
10. Paravasatgebiet sorgfältig beobachten – falls erforderlich – frühzeitig Chirurgen kontaktieren (siehe H)

E) Lokale Therapie und lokale physikalische Maßnahmen

Zytostatikum	Lokale Therapie	Physikalische Maßnahme
Pflanzliche Alkaloide Vincristin (Vincristin®) Vinblastin (Velbe®) Vindesin (Eldesine®) Etoposid (Vepesid®) Teniposid (VM-26®)	Hylauronidase, z.B. Hyalase® Dessau 1500 I.E. Mit 10 ml NaCl 0,9% verdünnen, 1-6 ml (150-900 I.E.) z. T. durch liegende Kanüle, z. T. s.c. umspritzen mit 26er Nadel	trockene, milde Wärme
Anthrazykline Doxorubicin (Adriblastin®) Daunorubicin (Daunoblastin®) Epirubicin (Farmorubicin®) Idarubicin (Zavedos®)	DMSO 99 %, topisch, 4 Tr./10 cm ² Hautoberfläche, doppelte Größe der Extravasat- stelle behandeln. An der Luft trockenen lassen. Alle 8 Std. wiederholen, für 7 Tage oder länger.	sofortige Kälte, konsequent über 24Std.!
Actinomycin D (Lyovac-Cosmegen®)	-----	sofortige Kälte, konsequent über 24 Std.
Mechlorethamin Cisplatin (hoch konz.)	Isotone 0,16 M Thiosulfatlösung: 4 ml Natriumthiosulfat 10% + 6 ml	weder Kälte noch Wärme

Zytostatikum	Lokale Therapie	Physikalische Maßnahme
	H ₂ O dest.. 2 ml der 0,16 M Thio-sulfatlg. für jedes mg Substanz im Extravasat durch liegende Kanüle oder s.c. applizieren	
Mitomycin C Amsacrin, Floururacil, Cisplatin (niedrig konz.) Carboplatin, Ifosfamid, Cyclophosphamid	Optional: DMSO wie bei Anthra-zyklinen für 7 Tage oder länger	Kälte über 24 Std.
Alle Anderen	----	hochlagern 24 - 48 Std., offen lassen, keine Steroi- de, event. milde Kälte

F) Einzelne Maßnahmen

1. Kälte:

Die Applikation sollte mit einem Kältepack aus dem Kühlschrank erfolgen, ggf. auch mit Eis. Einsatz von Gefrierelementen kann zu Erfrierungen führen.

(Mindestens 4mal täglich für 15 Minuten über mindestens 3 Tage.)

2. Topisches DMSO:

Der Effekt von topisch appliziertem DMSO ist umstritten (3, 5, 6, 10, 12). DMSO wird allerdings zunehmend bei Extravasaten mit Möglichkeit der Hautnekrosebildung eingesetzt (3) (Ausnahme: Vinca-Alkaloide, Epipodophyllotoxine, Mechlorethamin, Dacarbacin). DMSO kann die Hautpermeabilität erhöhen und so vielleicht zur schnelleren systemischen Aufnahme des Extravasats führen. Ferner bindet DMSO freie Radikale und kann so u. U. eine DNA Schädigung verhindern. In der ersten klinischen Studie wurde DMSO 99 % lokal alle 6 Stunden über 14 Tage auf einer Hautregion mit doppelter Größe der Extravasatstelle aufgetragen (12). Nebenwirkungen der DMSO-Behandlung bestanden in Brennen, Jucken und Erythem an der Behandlungsstelle sowie knoblauchähnlichem Mundgeruch. Klinisch heilten alle Ulzerationen bis auf Pigmentierungen ab. In einer zweiten klinischen Studie (3) mit ähnlichem Design erlitt nur 1 Patient von 144 eine Ulzeration. Beide Studien setzen DMSO 99 % ein, da eine perkutane Absorption nur bei einer Konzentration > 90 % gesichert ist. Eine > 99 %ige DMSO-Lösung ist für den medizinischen Gebrauch nicht erhältlich, lediglich für den Laborbedarf (Sigma). Zur medizinischen Anwendung kann nur eine 70 %ige Lösung (Kemsol[®]-70%-Lösung, Horner, Kanada) oder eine 50 %ige Lösung (Rimso[®]50%-Lösung, Britannia, Großbritannien) bezogen werden. Über den klinischen Einsatz bei Extravasaten dieser Lösungen gibt es aber keine Daten. Aus den o. g. theoretischen Erwägungen sollte eine > 90 %ige Lösung bevorzugt werden.

G) Ausführung zu einzelnen Substanzgruppen

Pflanzliche Alkaloide: Die protektive Wirkung von intradermaler Hyaluronidase ist für Vinca-Alkaloide nach Daten im Mausmodell (7) und klinischer Beobachtung (4) allgemein anerkannt. Der positive Effekt von milder lokaler Wärme ist hingegen nicht sehr gut belegt. Hyaluronidase und milde lokale Wärme fördern wohl beide die systemische Aufnahme der Vinca-Alkaloide aus dem Hautgewebe. Bei zunächst unauffälliger Vincristin[®]/Velbe[®]-Applikation und späterer Schmerzen mit Rötung an der Injektionsstelle kann nach klinischer Beobachtung auch die bis zu 10 Tagen verspätete intradermale Injektion von Hyaluronidase sinnvoll sein (4). Kälte und Steroidapplikation sind kontraindiziert (7). Die Epipodophyllotoxine Vepesid und Teniposid führen selten zu Hautnekrosen, vielleicht weil beide Medikamente meist verdünnt appliziert werden. Bei großen Extravasaten von hochkonzentrierten Lösungen ist die subkutane Hyaluronidase-Gabe sinnvoll, bei geringen Mengen verdünnter Lösung ist die Hochlagerung wohl ausreichend.

Anthrazykline: Die meisten experimentellen und klinischen Studien zu Extravasaten beziehen sich auf Doxorubicin, die Ergebnisse können jedoch wahrscheinlich auch auf andere Anthrazykline übertragen werden. Die häufigste lokale Reaktion nach Anthrazyklingabe sind nicht die Extravasate, sondern eine im allgemeinen benigne Phlebitis mit lokalem Ödem, verstärkter Venenzeichnung und Juckreiz. Kortikosteroide oder Antihistaminika können hier systemisch prophylaktisch oder therapeutisch erfolgreich eingesetzt werden. Im Gegensatz hierzu finden sich bei Extravasaten meist ausgeprägte, sofort einsetzende Schmerzen an der Injektionsstelle. Die entscheidende protektive Maßnahme ist sofortige konsequente Kühlung, die vermutlich die zelluläre Aufnahme von Anthrazyklinen verringern kann. Bei guter Verträglichkeit sollte die Kühlung strikt über 24 Stunden fortgesetzt werden. Eine längere Kühlung ist vermutlich nicht notwendig (1). Empfohlen wird die topische Applikation von DMSO [siehe Tabelle E) und F)].

Glucocorticoide sind bei Extravasaten von Anthrazyklinen häufig eingesetzt worden, obwohl der Gewebeschaden in erster Linie durch Gewebnekrose und nicht durch Inflammation bedingt ist. In klinischen Berichten bleibt der Stellenwert der Glucocorticoide unklar, im Tiermodell waren Glucocorticoide meist unwirksam (17). Sie werden daher für Extravasate mit Anthrazyklinen (und allen anderen Zytostatika) hier nicht empfohlen. Die gelegentlich noch erwähnte Infiltration mit Bicarbonat ist vermutlich kontraindiziert (14) und sollte allgemein wegen der Tendenz, Nekrosen zu induzieren, bei Extravasaten nicht eingesetzt werden. Hyaluronidase ist bei Extravasaten von Anthrazyklinen nicht wirksam.

Actinomycin D: Die Fachinformation für Lyovac-Cosmogen[®] empfiehlt die lokale Applikation von Thiosulfatlösung. In entsprechenden Tierexperimenten war Thiosulfat aber ebenso unwirksam wie alle anderen getesteten Substanzen incl. Hyaluronidase, Steroide, DMSO. Da es auch keine klinischen Studien gibt, die die Wirksamkeit von Thiosulfat zeigen, soll hier lediglich empfohlen werden, sofort und konsequent lokale Kälte anzuwenden (18, 17). Wärmeapplikation führt zu einer signifikanten Zunahme der Actinomycin D-induzierten Hautulzerationen im Tiermodell.

Mechlorethamin: Bei Extravasaten mit dieser Substanz ist Natriumthiosulfat ein sehr effektives und gut toleriertes lokales Antidot.

Cisplatin: Im allgemeinen sind nach Extravasaten von Cisplatin keine Ulzerationen oder Blasenbildung zu erwarten. Lediglich bei sehr großer Menge konzentrierter Lösung können Ulzerationen auftreten und sollten prompt mit Thiosulfat behandelt werden. Thiosulfat kann Cisplatin inaktivieren.

Mitomycin C: Eine Reihe von tierexperimentellen Studien zeigen eine Effektivität von topischem DMSO bei Mitomycin C-Extravasaten. Klinisch gibt es hierzu relativ wenige Berichte. Auch wenn der Stellenwert von topisch appliziertem DMSO bei Mitomycin C-Extravasaten nicht ganz klar ist, so wird DMSO doch einheitlich empfohlen.

Amsacrin: Entsprechend Daten im Tiermodell sollte DMSO topisch bei Amsacrin Extravasaten angewandt werden. Wärme verschlimmert Hautulzerationen, Wärme und Steroide waren indifferent.

H) Indikation zur chirurgischen Exzision

Schmerzen, Erythem oder Schwellung an der Injektionsstelle nach 3 - 4 Wochen sind Indikationen für die chirurgische Exzision. Da sich dann meist ein nekrotisches indolentes Ulkus bildet (11), sind die Chirurgen frühzeitig konsiliarisch auch ohne Vorhandensein einer Ulzeration hinzuzuziehen. Chirurgischerseits wird eine weite Exzision aller befallener Hautareale mit gleichzeitiger Hauttransplantatentnahme an anderer Stelle und verzögerter Hauttransplantation vorgenommen.

Freiburg, den 11.03.2001
PD Dr. Charlotte Niemeyer
Diana Scheytt, Pharmazeutin

I) Empfohlenes „Extravasat-Kit“ für onkologische Station/Tagesklinik/Ambulanz [modifiziert nach (9)]

Einmalspritzen	1 ml Tuberkulin	5 Stück
	2 ml	1 Stück
	5 ml	3 Stück
	10 ml	2 Stück
Einmalkanülen	18 G	2 Stück
	26 G	5 Stück
Sterile Handschuhe mittlere Größe		2 Stück
NaCl 0,9%	10 ml	2 Ampullen
Kälte-/Wärmepack		1 Stück
DMSO 99 % (D-2650 von Sigma)		5x 5 ml (72,- DM) 5x 10 ml (122,60 DM) 1x 100 ml (197,- DM) (Bestellung bei Sigma: Tel. 0800/5155-000, Fax: 0800/649 0000)
Natriumthiosulfat® 10%, 10ml		1 Ampulle (Köhler)
Anleitung „Akzidentelle Extravasate“		1 Stück

Hinweis, in welchem Kühlschrank Hylase Dessau® 1500 I.E. und ein zweites Kältepack aufbewahrt sind.

Ausgewählte Literatur (über Autoren erhältlich)

- 1) Harwood K, Gonin R: Short term vs. long term local cooling after doxorubicin (DOX) extravasation: An Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study. Proc Am Soc Clin Oncol 3:447, 1994 (abstr 15544)
- 2) Dorr, RT: Antidotes to vesicant chemotherapy extravasationns. Blood Reviewes 4: 41-60, 1990
- 3) Bertelli G, Gozza A, Forno GB, Vidili MG, Silvestro S, Venturini M, Del Mastro L, Garrone O, Rosso R and Dini D: Topical dimethylsulfoxide for the prevention of soft tissue injury after extravasation of vesicant cytotoxic drugs: a prospective clinical study. J Clin Oncol 13 (11): 2851-2855, 1995
- 4) Bertelli G. et al.: Hyaluronidase as an antidote to extravasation of Vinca alkalids: clinical results. Cancer Res Clin Oncol 120:505-506, 1994
- 5) Desai MH, Tere D: Prevention of doxorubicin-induced ulcers in the rat and pig with dimethyl sulfoxide (DMSO). Cancer Tret Rep 66:1371-1374, 1982
- 6) Dorr RT, Alberts, D.: Failure of DMSO and vitamin E to prevent doxorubicin skin ulceration in the mouse. Cancer Treat Rep 67: 499-501, 1983
- 7) Dorr RT, Alberts DS.: Vinka alkaloid skin toxicity: Antidote and drug disposition studies in the mouse. JNCI 74:113-120, 1985
- 8) Dorr RT: What is the appropriate management of tissue extravasation by anti-tumor agents? Discussion. Plast. reconstr. Surg. 75:403-405, 1985.
- 9) Krämer I.: Zytostatika-Paravasate-Set. Krankenhauspharmazie 13:154-160, 1992

- 10) Harwood K, Herrmann, R: Paravasate bei intravenöser Chemotherapie. DMW 119, Nr. 10: 359-360, 1994.
- 11) Larson, DL: What is the appropriate management of tissue extravasation by anti-tumor agents? Plast. reconstr. Surg. 75:397-402, 1985.
- 12) Olver N et al.: A prospective study of topical dimethyl sulfoxide for treating anthracycline extravasation. J Clin Oncol 11: 1732-1735, 1988
- 13) Rospond RM, Engel LM: Therapy consultation. Clinical Pharmacy 12:560-561, 1993
- 14) Rudolph R, Larson DL: Etiology and treatment of chemotherapeutic agent extravasation injuries: a review. J Clin Oncol 5: 116-1126, 1987
- 15) Schneider SM, Distelhorst CW: Chemotherapy-induced emergencies. Sem Oncol 16:572-578, 1989
- 16) Kappel B, Hindenburg AA, Taub RN: Treatment of antracycline extravasation - A warning against the use of sodium bicarbonate. J Clin Oncol (letter) 5: 825-826, 1987
- 17) Loth TS, Eversmann WW: Treatment methods for extravasations of chemotherapeutic agents: A comparative study. J Hand Surg 11A: 388-96, 1986
- 18) Buchmann GR, Buchsbaum HJ, O'Bannion K, Gojer B: Extravasation of dactinomycin, vincristine, and cisplatin: Studies in an animal model. Med. Pediatr. Oncol 13: 375-380, 1985
- 19) Soble MJ, Dorr RT, Plezia P, Breckenridge S: Dose dependent skin ulcers in mice treated with DNA binding antitumor antibiotics. Cancer Chem Pharmacol. 20: 33-36, 1987
- 20) Dorr RT und Hoff DD: Cancer Chemotherapy Handbook 1994, 2nd edition: 109-118, 495-499
- 21) Gemmern R van: Gewebstoxizität und Paravasatbehandlung neuer Zytostatika, Krankenhauspharmazie 10: 471-473, 1996
- 22) Oostweegel LMM, Warmerdam LJC van, Schot M, Dubbelman RC, Ten Bokkel Huinink WW, Beijnen JH: Extravasation of topotecan, a report of two cases. J Oncol Pharm Practice, 2: 115-116, 1997