

Gewebsnekrotisierende Substanzen - Vermeidung und Behandlung von Komplikationen



Priv. Doz. Dr. Maike de Wit

Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie

Vivantes Klinikum Neukölln

Berlin

[maike.dewit@vivantes .de](mailto:maike.dewit@vivantes.de)

Gutachterkommission ÄK Nordrhein 2000-2005

Verfahren insgesamt		7390	100%
Paravasat-Vorwurf		58	0,8%
Zytostatika	32 (55,2%)		
Andere Substanzen	26 (44,8%)		
Behandlungsfehler		20	34,5%
Zytostatika	11		
Andere Substanzen	9		
Aufklärungsrüge erhoben		1212	16,4%
Zytostatika	8 (25%)		

Welche Substanzen?



- ◆ Chemotherapeutika
- ◆ Elektrolytlösungen
- ◆ Kontrastmittel
- ◆ Erythrozytenkonzentrate
- ◆ Heparin
- ◆ Phenytoin
- ◆ Medikamente?

Welche Lokalisationen?



- ◆ Handrücken
- ◆ Unterarm
- ◆ Ellenbeuge
- ◆ Fußrücken
- ◆ Thoraxwand
- ◆ Mediastinum
- ◆ Pleuraraum

Prävention



- Applikation nur durch geübtes Personal
- Information des Patienten über Symptome
- und über ruhige Haltung
- Nur einzelne Venenpunktion – am besten “natürliche Schienung”
- Benutzen flexibler Kanülen

Prävention



- Aspiration vor der Infusion
- Spülen mit Kochsalz für 5 Minuten
- Wiederholung nach Infusionsende
- Parallele Gabe von Kochsalz
- Regelmäßige optische Kontrolle
- Fixation des Katheters und der Infusion, Zugentlastung
- Benutzung eines Portsystems

Prävention - Vermeide



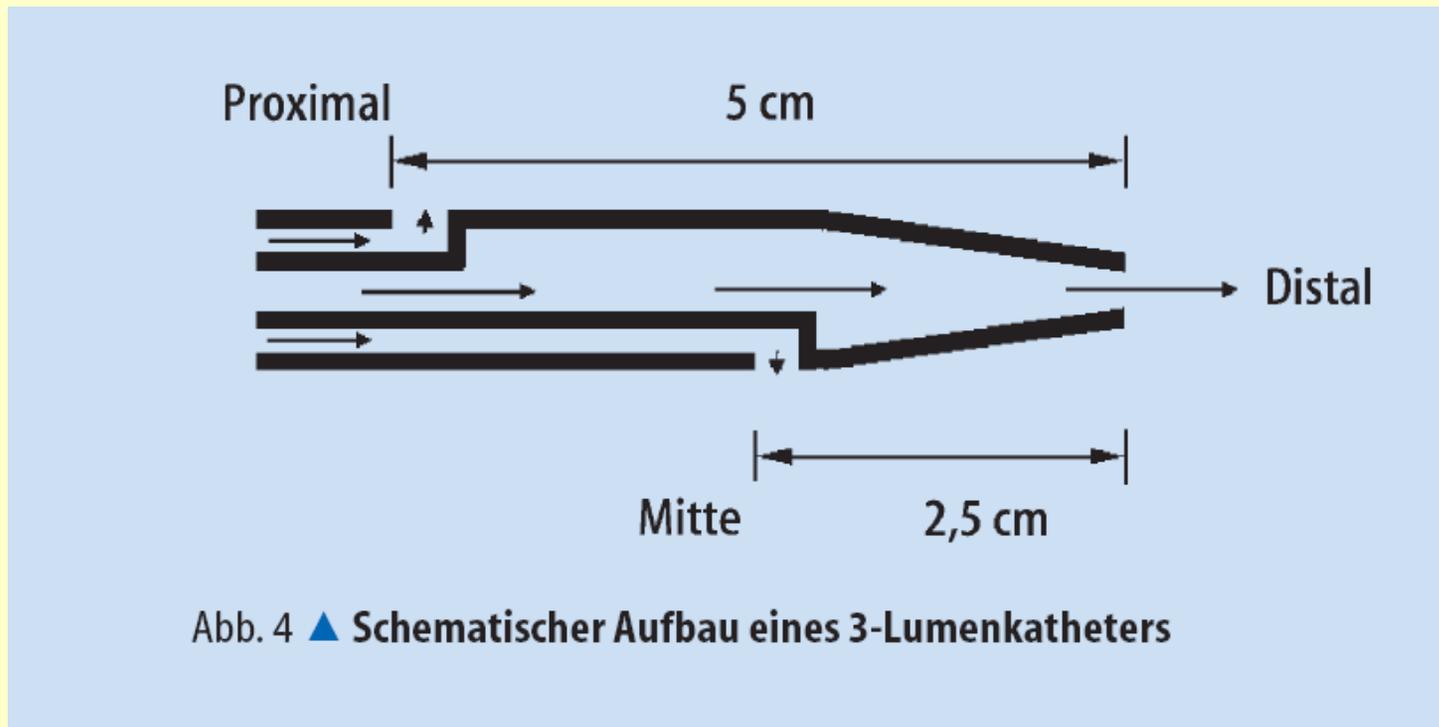
- Mehrfachpunktionen
- Kleine und fragile Venen
- Venen an Sehnen, Nerven und Arterien
z.B. Hand
- Areale mit hohem Venendruck
- Infusionen mit hohem Druck in
periphere Venen
- Zeitdruck

Prävention – Vermeide Extremitäten



- mit Lymphödem
- mit neurologischen Schäden
- mit beeinträchtigter Sensibilität (PNP)
- Z.n. Lymphonodektomie
- mit oberhalb stattgehabter Venenpunktion innerhalb der letzten 48 Stunden
- Butterfly, Stahlkanüle

Beispiel: 3-Lumen-Katheter



ZVK sollten nicht mehr Lumina als unbedingt nötig besitzen
Informieren Sie sich über die Abstände der Lumenmündungen

Diagnostik eines Paravasates



◆ Unspezifische Symptome

- ◆ Schmerz

- ◆ Ödem

- ◆ Erythem

◆ Spezifische Diagnose

- ◆ Fluoreszenzmikroskopie bei Anthrazyklinen

CAVE!



- ◆ Selbst wenn das Paravasat bemerkt wird, wird das Ausmaß der Schädigung oft unterschätzt
- ◆ MRT ist im Zweifelsfall die sinnvollste Maßnahme

Allgemeine Maßnahmen



- ◆ Injektion/Infusion sofort stoppen
- ◆ Paravasate-Set holen
- ◆ (sterile) Handschuhe anziehen
- ◆ Infusionsleitung bzw. Spritze durch eine 5 ml Einmalspritze ersetzen und langsam soviel wie möglich vom Paravasat aspirieren; dabei keinen Druck auf die Paravasations-Stelle ausüben
- ◆ Entfernung des iv Zugang unter Aspiration
- ◆ Im Falle einer Blasenbildung: mit 1 ml Spritze und s.c. Kanüle aspirieren; für jeden Aspirationsversuch neues Besteck verwenden

Allgemeine Maßnahmen



- ◆ Betroffene Extremität hoch lagern und ruhig stellen
- ◆ Falls erforderlich: substanzspezifische Maßnahmen einleiten
- ◆ Paravasate-Dokumentationsbogen ausfüllen
- ◆ Aufklärung und Instruktion des Patienten sowie der Angehörigen
- ◆ Regelmäßige Kontrolle (Nachsorge)
- ◆ Bei Paravasaten mit gewebe-nekrotisierenden Zytostatika in jedem Fall innerhalb von 72 h einen (plastischen) Chirurgen konsultieren

Chirurgische Intervention

Frühbehandlung



- ◆ Entlastung und Spülung
 - ◆ bei Chemotherapeutika
 - ◆ Zelltoxische Substanzen wie Kalium, Glukose > 10%
 - ◆ Hohe Gewebespannung (glänzende gespannte Haut)
 - ◆ Schmerzen, unerträgliches Spannungsgefühl

Chirurgische Intervention Frühbehandlung



- ◆ 500 ml Ringer
- ◆ In 4 Inzisionen
- ◆ Stumpfe Unterminierung

- ◆ Bei 8 Patienten keine Ulzerationen

Management von Paravasaten



- ◆ Jährlich aktualisierte SOP
 - ◆ Auflistung der relevanten Substanzen
 - ◆ Risikofaktoren
 - ◆ Prophylaxe
 - ◆ Symptomatik
 - ◆ Allgemeine Maßnahmen
 - ◆ Spezielle Maßnahmen
 - ◆ Zusammensetzung des Paravasat-Notfallsets
 - ◆ Dokumentationsbogen

Extravasation/Paravasation: Dokumentation nicht vergessen!

Dokumentationsbogen Zytostatika-Paravasate

Patient: männlich weiblich Alter:

Applizierte(s) Zytostatika(um):

Art des i.v.-Zugangs:

Venenpunktionsstelle: rechter Arm linker Arm

Bitte Venenpunktionsstelle und Paravasatbereich einzeichnen:



Innenseite **Außenseite**

Ungefähres Paravasatvolumen:

Symptomatik:

Brennen Stechender Schmerz Schwellung Rötung Verhärtung Blasenbildung Nekrose

Sonstige:

Behandlung (Arzneimittel, Art und Menge, Vorgehensweise bitte genau angeben)

Erfolg der Behandlung:

Behandelnder Arzt: Datum:

Schweregrad extra/paravasationsbedingter Ulzerationen

Kategorisierung verschiedener Zytostatika (mod. nach Mader et al. 2006)

Hohes ulzeratives Risiko	Gewebereizend; Nekrosen selten	Geringe/keine lokale Entzündungen
Konventionelle Anthrazykline Mitoxantron Amsacrin Dactinomycin Mitomycin C Vinca-Alkaloide Cisplatin-Konz. >0,4 mg/ml	Liposomale Anthrazykline* Bendamustin, Bortezomib, Melphalan, Carmustin Fotemustin, Dacarbazin** Busulfan, Treosulfan Cisplatin <0,4 mg/ml Oxaliplatin , 5-FU unverdünnt, Etoposid, Teniposid Paclitaxel , Docetaxel Gemcitabin, Trimetrexat Streptozocin	Asparaginase Bleomycin, Carboplatin, Cladribin, Cytarabin, Clofarabin, Nelarabin, Decitabin, Azacytidin Cyclophosphamid, Etoposidphosphat Fludarabin, 5-FU, Ifosfamid, Irinotecan, Methotrexat, Nimustin Pegaspargase Pemetrexed Pentostatin, Raltitrexed, Thiotepa, Topotecan

Amsacrin, Mitomycin C, Mitoxantron, Dactinomycin Strategien bei Paravasaten

- ◆ Trockene Kälte umgehend einleiten; initial mindestens 1 Std. kühlen; weiterführend mehrmals täglich über jeweils 15 min.
- ◆ DMSO 99%
 - ◆ Dünne Schicht auf markierter Fläche
 - ◆ Trocknen lassen
 - ◆ 4-6mal täglich auftragen über mindestens 7 Tage
 - ◆ Nicht-okklusiver Verband

Erfahrungen mit Dexrazoxan bei den genannten Verbg. liegen bisher nicht vor

Vinca-Alkaloide + Etoposid

Strategien bei Extra/Paravasation



◆ Vinca-Alkaloide

- ◆ Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Vinorelbin

◆ Substanzspezifische Maßnahmen

- ◆ Trockene Wärme (keine Umschläge!)

- ◆ Anfangs für ca. 1 Stunde, dann 4x tgl. 20 min

- ◆ Umspritzung mit 250-300 IE Hyaluronidase s.c. oder intradermal in 6 ml NaCl periläsional von peripher nach zentral ggf. + in Zugang

Cisplatin (Konz. > 0,4 mg/ml)

Strategien bei Extra/Paravasation



- ◆ Trockene Kälte umgehend einleiten; initial mindestens 1 Std. kühlen; weiterführend mehrmals täglich über jeweils 15 min.
- ◆ DMSO 99% 4-6mal täglich auftragen über mindestens 7 Tage

Ohne Angabe des Behandlungserfolgs:

Natriumthiosulfat 4% innerhalb 1 Stunde i.v. oder s.c. (2 ml je mg Cisplatin-Extravasat)

„Vesicants“ - Klinischer Verlauf (Anthrazykline)



1. Sofortiger Schmerz, Ödeme, Erythem und Blasenbildung
2. Verhärtung mit Hautatrophie
3. Invasive Ulceration nach 1–4 Wochen die sich langsam über Monate vergrößert ohne Tendenz zur Spontanheilung mit Ausdehnung in die tiefen Strukturen
4. Lang dauernde Schmerzen, Kontrakturen, Dystrophie und potentieller Funktionsverlust der betroffenen Extremität

Anthrazyklin-Paravasate



- ◆ Schwere, gefürchtete Komplikation
- ◆ Fortschreitende Zerstörung von Strukturen
- ◆ Nerven- Gefäß-, Sehnen und Muskelschäden
- ◆ Häufig Chirurgie mit Hauttransplantat erforderlich
- ◆ Schmerzen und funktionelle Defekte
- ◆ Hospitalisierung
- ◆ Unterbrechung einer Chemotherapie

Häufigkeit von Paravasaten



- ◆ 0,1 – 1,0% in verschiedenen Serien
- ◆ 44 Fälle / 40 – 60000 Behandlungen
- ◆ 12 davon Doxorubicin
- ◆ 10/44 mit chirurgischer Intervention
- ◆ Ca. 1/3 bei ZVKs

MD Anderson Erfahrungen (Langstein 2002)

Derzeitige Behandlungsoptionen



- Alleinige konservative Beobachtung
- Operation
- Nicht-pharmakologische Therapie
- Pharmakologische Methoden

Konservative Behandlung



- Klinische Erfahrung: auch kleine Paravasate können zu Ulcerationen führen
- Aggressivere Therapie notwendig?
- Nur biopsie-negative Fälle können konservativ ohne Risiko behandelt werden? – meist 35-40% OP nötig

Chirurgische Intervention



- Sofortige Operation innerhalb von 24 h – 1 Woche
- Weite Ränder sind notwendig zur Prävention tiefer Ulzerationen
- Das gesamte Anthracyclin-enthaltende Gewebe muß entfernt werden
- Chirurgische Intervention können durch Fluoreszenzmikroskopie geleitet werden
- Hautlappen können notwendig werden

Konservative Therapieoptionen



- ◆ Kleine, unkontrollierte Serien
- ◆ Keine Verifikation durch Biopsien
- ◆ Experimentelle bzw. empirische Therapie
 - ◆ Kühlen
 - ◆ Wärmeapplikation
 - ◆ Spülen
 - ◆ Topische/intraläsionale Gabe von Steroiden
 - ◆ Topisch Bikarbonat; DMSO, Hyaluronidase
 - ◆ Topisch alpha Tocopherol
 - ◆ Topisch/intraläsional GM-CSF

Sicherheit

- ◆ Nebenwirkungen meist durch Chemotherapie bedingt
- ◆ Keine Grad IV-Schäden, und keine therapiebedingten Todesfälle

	TT01 (n=23)	TT02 (n=57)
Elne oder mehr NW	100%	79%
Reaktionen am Inj.ort	61%	14%¹
Milde Phlebitis, %	26%	0%¹

1) Verringert durch die Verwendung des isotonischen Puffers

Gabe von Dexrazoxane (SAVENE™)

- ◆ So schnell wie möglich
- ◆ Spätestens nach 6 h
- ◆ Gabe als tägliche Infusion an 3 konsekutiven Tagen
- ◆ Dosierung von Savene™
 - ◆ Tag 1: 1000 mg/m²
 - ◆ Tag 2: 1000 mg/m²
 - ◆ Tag 3: 500 mg/m²
 - ◆ Maximal absolut 2000 mg/ Einzeldosis

Fazit - Dexrazoxane



- ◆ Erfolgsrate 98%: nur 1/54 chirurgische Intervention
- ◆ TT01 keine Nekrose, TT02 35/36 (97%) ohne Nekrose
- ◆ Fast keine Verzögerung der Chemotherapie
- ◆ SaveneTM wurde am 28.6.06 EMEA zugelassen
- ◆ SaveneTM ist das einzige zugelassene Produkt für anthrazyklin-bedingte Paravasate

Paravasate-Set 2007

- ◆ Übersichten
 - ◆ Zytostatika und ulzeratives Risiko (Klasse 1-3)
 - ◆ allgemeine Maßnahmen
 - ◆ substanzspezifische Maßnahmen
- ◆ Kälte-Wärmepackung (z.B. Cold/Hot 10x26 cm)
 - ◆ 2 St. für Wärme-Umschläge
 - ◆ 2 St. für Kälte-Umschläge
- ◆ Kugeltupfer, steril, pflaumengroß (z.B. Gazin Gr. 3) 2 Sets zu 4 Stück
- ◆ DMSO reinst, DAB (z.B. Dimethylsulfoxid 99% Merck Art.Nr. 16743)
- ◆ Hyaluronidase (z.B. HYLASE 150 IE) 10 Amp.
- ◆ Dexrazoxan 500 mg 10 Amp. (SAVENE 10 Amp. zu je 500 mg und 3 Btl. SAVENE-Verd.mittel)
- ◆ Zytostatika-Paravasat-Dokumentation

Port Handhabung



- ◆ Genaue Auswahl von Länge und Größe der Nadel
- ◆ Aspiration von Blut
- ◆ Ausreichende Flußgeschwindigkeit mit NaCl nachweisen
- ◆ Bei Paravasaten frühe chirurgische Intervention

Port: Allgemeine Hinweise I



- ◆ Punktion am besten im Liegen ggf. Sitzen
- ◆ Aseptische Arbeitsweise
- ◆ Immer: Huber-Nadeln!
- ◆ Fixierung mit sterilem Pflaster
- ◆ Wechsel spätestens nach 8 Tagen
- ◆ Max. Infusionsgeschwindigkeit 500 ml/h
- ◆ Nach Nadelentfernung, Desinfektion, steriles Pflaster für 3-4 Stunden

Port: Allgemeine Hinweise II



- ◆ Keine Spritzen < 10 ml (Überdruck → Risse)
- ◆ Nach Verwendung Spülung mit Heparinlösung (100 IE in 10 ml)
- ◆ Zwischen 2 Medikamenten → Spülung!
- ◆ Widerstand → Abbruch, kein hoher Druck
- ◆ Spülung alle 4-6 Wochen mit 10 ml NaCl + danach Heparinlösung

Port – Keine Aspirationsmöglichkeit



- ◆ Kopfdrehung
- ◆ Valsalva-Manöver
- ◆ Supination
- ◆ Schulter und Arm heben („Pinch-off“)
- ◆ NaCl-Injektion
- ◆ Vitamin-C-Injektion
- ◆ Fibrinolyse

Paravasate kommen immer wieder vor.



Wesentlich ist,

- ◆ dass der Patient gut aufgeklärt ist
- ◆ dass wir daran denken
- ◆ - auch beim Port.
- ◆ dass wir sofort rasch reagieren
 - ◆ Mit allgemeinen Maßnahmen
 - ◆ Mit spezifischem Antidot - wenn möglich.
- ◆ dass eine genaue Erklärung und Dokumentation erfolgt