

Gewebsnekrotisierende Substanzen - Vermeidung und Behandlung von Komplikationen



Maïke de Wit

Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie

Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin

maïke.dewit@vivantes .de

Karin Jordan, Regine Mayer-Steinacker, Hans-Peter
Lipp, Petra Ortner, Jalid Sehouli

Was gibt es Wichtiges?



- ◆ Bei Verdacht rasch und schnell handeln
- ◆ Aktuelle Strategien
- ◆ Kaum Evidenz
- ◆ Therapieempfehlungen auf dem Konsens der Experten
- ◆ Derzeit laufende Diskussion

Häufigkeit von Paravasaten



- ◆ 0,1 – 1,0% in verschiedenen Serien
- ◆ Kinder bis 11%

- ◆ 44 Fälle / 40 – 60000 Behandlungen
- ◆ 12 davon Doxorubicin
- ◆ 10/44 mit chirurgischer Intervention

- ◆ Ca. 1/3 bei ZVKs

MD Anderson Erfahrungen (Langstein 2002):

Risikofaktoren gehen aus vom



- ◆ Patienten
 - ◆ Ödeme, Venen, Unruhe,
- ◆ Arzt
 - ◆ Zeitdruck, Unachtsamkeit
- ◆ Arzneimittel
 - ◆ Anthrazykline, Cisplatin > 4 mg/ml
- ◆ Venöser Zugang
 - ◆ Peripher, Port, Stahlnadel

Schweregrad extra/paravasationsbedingter Ulzerationen

Kategorisierung verschiedener Zytostatika (mod. nach Mader et al. 2002)

| 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 Melphalan, Carmustin Fotemustin, Dacarbazin** Busulfan, Treosulfan Cisplatin <0,4 mg/ml Oxaliplatin Etoposid, Teniposid Paclitaxel, Docetaxel Gemcitabin Streptozocin | Asparaginase Bleomycin, Bortezomib, Carboplatin, Cladribin, Cytarabin, Clofarabin, Nelarabin, Decitabin, Azacytidin Cyclophosphamid, Etoposidphosphat Fludarabin, 5-FU, Ifosfamid, Irinotecan, Methotrexat, Nimustin Pegaspargase Pemetrexed Pentostatin, Raltitrexed, Thiotepa, Topotecan |

MdW

*Intervention: Kälteumschläge; **UV-Exposition auf betroffene Stelle vermeiden

Symptomatik



- ◆ Lokale Hypersensitivitätsreaktionen
 - ◆ Pseudoallergisch (Venenwand), Unmittelbar bis 30 min
- ◆ Chemische Phlebitis
 - ◆ Entzündlich Verlauf der Venen, brennend, Spätsymptome nach Tagen Erytheme, Verhärtungen
- ◆ Zytostatika-Paravasate
 - ◆ Minuten- Monate, wechselnd

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

Differentialdiagnose



- ◆ Thrombophlebitis
- ◆ Lokale kutane
Hypersensitivitätsreaktionen
- ◆ Lokale Allergie
- ◆ Flare reaction
- ◆ Recall-Phänomen
- ◆ Photosensibilisierung

Thrombophlebitis



- ◆ Häufigste lokale Komplikation einer Zytostatika-Applikation
- ◆ Lokale Infektion bei unsterilem Arbeiten
- ◆ Überempfindlichkeitsreaktionen
- ◆ Amsacrin Inzidenz 17%
- ◆ Z.T. bessere Verträglichkeit bei längerer Infusionsdauer
- ◆ Bendamustin 35%

Lokale kutane Hypersensitivitätsreaktionen



- ◆ Immunologisch Typ I-IV
- ◆ Typ I
 - ◆ IgE-Antikörper Minuten → Stunden
 - ◆ Reversibel innerhalb von Stunden
 - ◆ Spülen vermindert die Symptome
- ◆ Typ III Reaktionen
 - ◆ Immunkomplexreaktionen 8-12 Stunden
 - ◆ Asparaginase, Taxane

Lokale kutane Hypersensitivitätsreaktionen



- ◆ Typ IV-Reaktionen –
 - ◆ Urtikaria, Vaskulitis, Angioödem
 - ◆ Zellvermittelt nach 12-72 Stunden allerg. Kontaktreaktion

Lokale Allergie



- ◆ Relativ selten
- ◆ Meist bei Anthrazyklinen
- ◆ Hyperallergisch
- ◆ Ausgedehnte Nekrosen
- ◆ Keine Akutreaktionen
- ◆ Erst nach Tagen Schmerzen, nach Wochen Rötung und Ulzeration

Flare reaction



- ◆ Bei 3% aller Doxorubicin-Applikationen
- ◆ Erytheme
- ◆ Pruritus
- ◆ Venenverhärtungen
- ◆ Symptome bleiben nach dem Ende der Infusion bestehen

Recall-Phänomen



- ◆ Wiederaufflammen von Hauttoxizität nach einer Chemo- oder Radiotherapie
- ◆ Verstärken an der Stelle eines alten Paravasats (?)
- ◆ Bis zu 15 Jahren nach der Bestrahlung – aber mind. 10 Tage nach Radiatio
- ◆ Erythem → Nekrosen
- ◆ Taxane, Anthrazykline, Etoposid, MTX

Photosensibilisierung



- ◆ Zytostatika erhöhen die Empfindlichkeit gegen Sonneneinstrahlung
- ◆ Besonders nach Dacarbazin
- ◆ Auch: 5FU
- ◆ Bleomycin, Methotrexat, Vinblastin

Prophylaxe 1

- ◆ Geübtes Personal.
- ◆ Aufklärung und Instruktion des Patienten
- ◆ Gefäßzugang: keine Mehrfachpunktionen, keine Stahlkanülen, Fixierung des Zugangs mit transparentem Pflaster
- ◆ **WO:** dicke Vene möglichst in Unterarmmitte
- ◆ **WO NICHT:** Handrücken, Handgelenk, Ellenbeuge
- ◆ **WIE NICHT:** keine Mehrfachpunktionen unterhalb eines bereits punktierten Gefäßes
- ◆ **WOMIT:** Bevorzugung dünner Flexülen. Keine Butterflies. Anlage eines ZVKs oder eines Portsystems in Betracht ziehen. Sichere Fixierung der Extremität. Zugangsstelle muss sichtbar bleiben (transparentes Pflaster).

Prophylaxe 2



- ◆ Lagekontrolle: Aspiration von Blut, Spülung des Gefäßes mit z.B. NaCl (Cave Oxaliplatin: hier Glucose 5%ig)
- ◆ Applikation: nicht gegen einen Widerstand injizieren. Eile bei der Gabe eines Zytostatikums vermeiden. Kontinuierliche Kontrolle des Zuganges
- ◆ Exakte Sicherung des venösen Zugangs mit transparentem Pflaster, wobei die Lage der Nadel und die Einstichstelle zur Kontrolle eines möglichen Paravasates sichtbar bleiben müssen.
- ◆ Spülung nach Ende der Zytostatika-Applikation: So wird verhindert, dass Zytostatikarückstände in das umliegende Gewebe gelangen.

Gewebsnekrotisierende Substanzen



- ◆ keine Dauerinfusion über peripher venösen Zugang
- ◆ bei der Bolusapplikation über peripheren Zugang Anwendung der 2-Spritzen-Technik (Y Stück, ein Zugang für das Zytostatikum, ein Zugang zur Aspiration von Blut und zur Spülung des Systems)
- ◆ bei Polychemotherapie möglichst zunächst das Vesikanz applizieren.

Besonderheiten bei Portsystemen

- ◆ Ein Portsystem schützt nicht vor Paravasaten!
- ◆ Portdysfunktionen sind zwar selten, aber sehr vielfältig
- ◆ auf korrekte Punktionstechnik achten (metallisches Geräusch, wenn Portnadel den Portkammerboden trifft)
- ◆ auf keinen Fall Injektion gegen einen Widerstand, bei Verdacht auf eine Portdysfunktion unbedingt Portdarstellung mit Kontrastmittel veranlassen und ggf. Explantation des Portsystems.
- ◆ Mögliche Ursachen einer Portdysfunktion:
- ◆ Portspitzenthrombose, „Pinch off Syndrom“ (Kompression bzw. Fraktur des Portschlauches zwischen Klavikula und 1. Rippe), Portkammerdefekt, Portretraktion

Nekrotisierende Substanzen

| | |
|-------------------------|-------------------------|
| Amsacrin | Amsacrin |
| Cisplatin \geq 4mg/ml | Carmustin |
| Dactinomycin | Cisplatin \geq 4mg/ml |
| Daunorubicin | Dacarbazin |
| Doxorubicin | Dactinomycin |
| Epirubicin | Daunorubicin |
| Idarubicin | Docetaxel |
| Mitomycin | Doxorubicin |
| Mitoxantron | Epirubicin |
| Vinblastin | Idarubicin |
| Vincristin | Mitomycin |
| Vindesin | Mitoxantron |
| Vinorelbin | Oxaliplatin |
| | Paclitaxel |
| | Treosulfan |
| | Vinblastin |
| | Vincristin |
| | Vindesin |
| | Vinorelbin |

Gewebereizende Substanzen

Bendamustin,

Busulfan

Carmustin

Dacarbazin,

Daunorubicin liposomal,

Docetaxel,

Doxorubicin liposomal

Etoposid,

Fotemustin,

Gemcitabin

Melphalan,

Oxaliplatin,

Paclitaxel

Streptozocin,

Treosulfan,

Arsentrioxid

Bendamustin

Bortezomib

Busulfan

Carboplatin

Cisplatin < 4mg/ml

Daunorubicin liposomal

Doxorubicin liposomal

Etoposid

Fotemustin

Gemtuzumab

Ozogamicin

Melphalan

Teniposid

Geringe/ Keine Entzündungen

Asparaginase

Azacitidin,

Bleomycin

Bortezomib

Cladribin

Cyclophosphamid

Cytarabin

Decitabin

Etoposidphosphat

Fludarabin

5-FU

Ifosfamid, Irinotecan

Methotrexat

Nimustin

Pegaspargase

Pemetrexed

Pentostatin

Raltitrexed

Thiotepa, Topotecan

Alemtuzumab, Asparaginase,

Azacitidin

Bevacizumab

Bleomycin

Cetuximab, Cladribin

Cyclophosphamid

Cytarabin

Decitabin

Estramustin, Etoposidphosphat

Fludarabin

5-FU (PO: weglassen), Gemcitabin

Ifosfamid, Irinotecan

Methotrexat

Nelarabin, Nimustin

Pegaspargase

Pemetrexed

Pentostatin

Raltitrexed, Rituximab

Thiotepa, Topotecan, Trastuzumab

Zytokine (Interferone, Interleukine)

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

CAVE!



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

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)

Oxaliplatin



- ◆ Keine Kälte
- ◆ Kein NaCl

Paclitaxel



- ◆ Lokal sternförmig Hyaluronidase 6-10 Ampullen a 150 IE
- ◆ Trotz anfangs starker brennender Schmerzen
- ◆ Anfangs + Lokalanästhesie
- ◆ Keine Wärme

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

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

Dexrazoxane



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

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

Zusammensetzung des Paravasate-Notfallsets

- ◆ Tabellarische Übersicht zur raschen Orientierung
 - ◆ Zytostatika und ulzeratives Risiko (Klasse 1-3)
 - ◆ allgemeine Maßnahmen
 - ◆ substanzspezifische Maßnahmen
- ◆ Kälte-Wärmepackung (z.B. Cold/Hot 10x26)
 - ◆ mindestens 2 Stück
- ◆ Tupfer, steril, mindestens 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 Beutel Savene®-Verdünnungsmittel)
- ◆ Paravasat-Dokumentationsbogen

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