

Paravasation in der Chemotherapie

- Definition:
 - *”Ein Paravasat ist die unabsichtliche oder fälschliche Verabreichung in das Unterhautfettgewebe oder in tiefere Gewebsschichten.”*

Prävalenz

- Häufigkeit: 0,1-1% (bis 6,4%) (Symptomatisch)
- Bei zentralvenösen Zugängen bis 7,5%
- Häufiger bei schlechten Venenverhältnissen, z.B. bei Kindern (bis zu 11%)

Risikofaktoren

- 1. Arzneimittelbedingte Risikofaktoren
- 2. Patientenassoziierte Risikofaktoren
- 3. Iatrogene Risikofaktoren
- 4. *Durch den venösen Zugang bedingtes Risiko*

Arzneimittelbedingte Risikofaktoren

- Gewebsschädigende Potenz
- Konzentration von Wirk- und/oder Hilfsstoff(en)
- Osmolarität und pH-Wert
- Expositionsdauer
- Menge und Konzentration des Wirk- und/oder Hilfsstoffes im Paravasat

Patientenassoziierte Risikofaktoren

- **Schwierige Venenverhältnisse:** fragile Venen bzw. Generalisierte Gefäßerkrankungen; mehrfache Vortherapien
- Beeinträchtigung des **Lymphflusses** und der **venösen Zirkulation:** Dissektion der axillären Lymphknoten im ipsilateralen Arm; lokal infiltrierende Tumoren; Gefäßspasmus; Thrombophlebitis; Thrombose proximaler Venen

Patientenassoziierte Risikofaktoren II

- **Alter:** bei Kindern und geriatrischen PatientInnen kann die Kommunikationsfähigkeit eingeschränkt sein
- **Sonstige Faktoren:** Polyneuropathie, z.B. bedingt durch Diabetes mellitus oder Vortherapie mit Vinca-Alkaloiden; motorische Unruhe

Iatrogene Risikofaktoren

- **Mangelnde Schulung und Erfahrung:**
Auswahl eines ungünstigen Punktionsortes;
mangelhafte Punktionstechnik
- **Mehrfachpunktionsen** im Bereich des
Infusionsortes
- **mangelnde Fixierung** des Armes während der
Infusion

Iatrogene Risikofaktoren II

- Nichtbeachten von **Patientenangaben**: z.B. Symptome, die auf eine Paravasation hinweisen könnten
- **Organisatorische Schwierigkeiten**:
Verzögerung des Therapiebeginns nach Setzen des intravenösen Zuganges; unzureichende Überwachung der Infusionen insbesondere während der Nacht; **Zeitdruck bei der Verabreichung; übermüdetes Personal**

Iatrogene Risikofaktoren III

- **Applikationstechnik:** Bolusapplikation bzw. Periphervenöse Dauerapplikation mittels Infusionspumpen

Prävention I

- 1. Applikation nur durch qualifiziertes Personal, Eile vermeiden
- 2. Aufklärung und Instruktion der PatientInnen
 - Schriftliche Aufklärung
 - Ruhigstellung der Extremität während der Infusion
 - Aufklärung über Symptome

Prävention II

- 3. Zugang
 - Zugang nach Möglichkeit neu setzen, Mehrfachpunktionen vermeiden
 - Kein Zugang mit oberhalb stattgehabter Venenpunktion in den letzten 48 Stunden
 - Bevorzugter Applikationsort: dicke Venen in Unterarmmitte
 - Zu vermeidende Applikationsorte: Handrücken, Handgelenk, Ellenbeuge, entlang Sehnen

Prävention III

- 3. Zugang
 - Sichere Fixierung des Zuganges an der Extremität; (Applikationsstelle sollte sichtbar bleiben!)
 - keine Stahlkanülen (z.B. Butterfly®-Kanülen)
 - Bei ZVK: Distales Lumen benutzen
 - Bei venösen Portsystem: auf sichere Fixierung achten

Prävention IV

- 4. Lagekontrolle
 - Aspiration von Blut
 - Spülen ohne Widerstand ist möglich
 - Bei peripher-venösen Zugängen im Zweifelsfall neuen Zugang legen
 - Bei zentralvenösem Zugang im Zweifelsfall radiologische Lagekontrolle

Symptome und klinischer Verlauf

- 1. Schmerzen, Ödem, Erythem, Blasenbildung
- 2. Verhärtung und Hautatrophie
- 3. Invasive Ulceration nach 1–4 Wochen, langsam über Monate vergrößernd, mit Ausdehnung in tiefe Strukturen
- 4. Chronische Schmerzen, Kontrakturen, Dystrophie und potentieller Funktionsverlust

Symptome und klinischer Verlauf

- "Zytostatika Paravasate verursachen verschiedene meist unspezifische Beschwerden, die in ihrer Ausprägung erheblich variieren können."
- Die Symptome können sowohl während als auch erst mit erheblicher Verzögerung auftreten (Minuten bis zu Monaten!)."

Differentialdiagnosen

- **Lokale kutane Hypersensibilitätsreaktion**
 - Asparaginase bis zu 70%, Melphalan 2-3%, Bleomycin bis 20%, Antikörper (z.B. Rituximab und Trastuzumab) bis 20%, (Pflaster)
- **Phelbitis**
 - Infektiös
 - nach Amsarcin, Bendamustin, Oxaliplatin
- **Recall-Phänomene:** erhöhte Neigung zur Gewebsirritationen nach vorangegangener Chemotherapie z.B. mit Antrazyklinen oder Taxanen

Diagnostik

- Klinik und Anamnese
- Fluoreszenzmikroskopie bei Anthrazyklinen
 - Aufwendiges Verfahren nur an wenigen Zentren durchführbar
- MRT

Nekrotisches Potential

- **Hohes gewebsnekrotisierendem Potential (Vesikans)**
 - Amsacrin, Cisplatin (>0,4 mg/ml), Dactinomycin, Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin, Idarubicin, Mitomycin C, Mitoxantron, Paclitaxel, Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Vinorelbin.
 - **Gewebsreizend (Irritanz)**
 - Busulfan, Dacarbazin, Liposomales Doxorubicin, Daunorubicin, Bendamustin, Carmustin, Etoposid, Fotemustin Treosulfan, Cisplatin, Melphalan, Oxaliplatin, Teniposid, Paclitaxel, Docetaxel, Streptozicin

Basismaßnahmen

- 1. Injektion/Infusion sofort stoppen
- 2. Paravasate-Set holen
- 3. (Sterile) Handschuhe anziehen
- 4. Infusionsleitung bzw. Spritze durch eine 5 ml-Einmalspritze ersetzen und langsam soviel wie möglich vom Paravasat aspirieren; Cave! keinen Druck auf Paravasationsstelle ausüben
- 5. i.v. Zugang unter Aspirationsbedingungen entfernen

Basismaßnahmen II

- 6. Eventuell bei Blasen: mit 1 ml-Spritze und s.c.-Kanüle aspirieren, für jeden Aspirationsversuch neues Besteck verwenden
- 7. Die betroffene Extremität hochlagern und ruhig stellen
- 8. Substanzspezifische Maßnahmen einleiten
- 9. Paravasate-Dokumentationsbogen ausfüllen (Ausdehnung des Paravasates angeben!)

Basismaßnahmen III

- 10. Aufklärung und Instruktion des/der Patienten/in sowie der Angehörigen
- 11. Regelmäßige Kontrollen (Nachsorge)
- 12. In jedem Fall einen (plastischen) Chirurgen zeitnah konsultieren

Substanzspezifische Maßnahmen

- **Trockene Kälte**
- Wirkungsmechanismus: Örtliche Begrenzung des Paravasates durch Vasokonstriktion; Verringerung der zellulären Aufnahme von Doxorubicin in vitro
- Anwendung:
 - 1. Trockene Kühlung umgehend einleiten
 - 2. Initial mindestens 1 Stunde kühlen (z.B. mit Cold-Hot Pack)
 - 3. Weiterführend mehrmals täglich über jeweils 15 Minuten kühlen

Trockene Kälte

- **Trockene Kälte**
- **Kälte alleine:** Daunorubicin liposomal, Doxorubicin liposomal, Zeitversetzt bei Antrazyklinen mit Dexrazoxane
- **Kälte in Kombination mit DMSO:** Amsacrin, Cisplatin, Dactinomycin, (*Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin, Idarubicin*) Mitomycin C, Mitoxantron

Dimethylsulfoxid

- **Wirkungsmechanismus:** Vasodilatation; Erhöhung der Hautpermeabilität und rasche Gewebsdurchdringung sowie hohes Lösungsvermögen für Pharmaka; antiinflammatorische Wirkung; Radikalfänger

Dimethylsulfoxid

- Anwendung:
 - 1. 99%ige DMSO-Lösung alle 8 Stunden steril ohne Druck auftragen
 - 2. An der Luft trocknen lassen - Cave! nicht abdecken
 - 3. Anwendung über mindestens 7 Tage
- **DMSO in Kombination mit Kälte:** Amsacrin, Cisplatin, Dactinomycin, Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin, Idarubicin, Mitomycin C, Mitoxantron

Trockene Wärme

- **Trockene Wärme**
- **Wirkungsmechanismus:** Erhöhung der lokalen Blutzirkulation durch Vasodilatation; verbesserte Verteilung und Absorption aus dem Gebiet des Paravasates
- **Anwendung:**
 - Subjektiv als angenehm empfundene trockene Wärmeanwendung (z.B. Cold-Hot Pack, Wärmflasche) 4x täglich über 20 Minuten
- **Wärme in Kombination mit Hyaluronidase:**
Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Vinorelbin

Hyaluronidase

- **Wirkungsmechanismus:** Enzymatischer Abbau der Bindegewebskomponente Hyaluronsäure verstärkt die Absorption des Paravasates
- **Anwendung:**
 - Betroffene Stelle in Abhängigkeit vom Ausmaß des Paravasates mit bis zu 1500 IE Hyaluronidase s.c. umspritzen
- **Hyaluronidase alleine:** Paclitaxel
- **Hyaluronidase in Kombination mit Wärme:** Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Vinorelbin

Dexrazoxane

- Savene: das einzige EMEA zugelassene Produkt für anthrazyklin-bedingte Paravasate
- Dexrazoxane hemmt DNA-Topoisomerase II
- Applikation: So schnell wie möglich (6 Std.)
 - Initial und Tag 2: 1000 mg/m², dann 500 mg/m² an Tag 3, maximal 2000 mg / Einzeldosis
 - Nicht zeitgleich mit Kälte und DMSO
- Deutlich weniger Nekrosen und chirurgische Interventionen

Chirurgische Intervention

- Chirurgische Vorstellung innerhalb von 72 Stunden bei Antrazyklin Paravasaten
- Ggf. Débridement mit späterer plastische Deckung
- „Dilution Flash-out“- Unterspülung mit physiologischer Kochsalzlösung / Hyaluronidase (*nicht eindeutige Datenlage*)

Paravasat-Notfallset

- Tabellarische Übersicht zur Orientierung
 - Zytostatika und ulzeratives Risiko (Klasse I-III)
 - Allgemeine Maßnahmen
 - Substanzspezifische Maßnahmen
- 2 Kälte-Wärmepackungen
- Sterile Tupfer
- Sterile Handschule

Paravasat-Notfallset

- DMSO 99%
- Hyaluronidase 10 Amp.
- Dexrazoxane 500 mg (10 Amp.) (in Apotheke)
- Paravasat-Dokumentation

Literatur und Links

- Ines Mader et al: **Paravasation von Zytostatika - Ein Kompendium für Prävention und Therapie;** Springer, Wien; Auflage: 2., vollst. überarb. u. erw. A. (18. Mai 2006) ISBN: 978-3211252253
- **Paravasate.at:** Listen und Zusammenfassungen aus o.g. Buch <http://www.paravasate.at/>
- Noch 2009 erscheinen Leitlinien der ASORS