

Primärprävention, Früherkennung und Behandlung von Zytostatika-bedingten Paravasaten

Hansruedi Stoll

Tumorpatienten erwarten von Pflegenden eine sichere und schmerzfreie Venenpunktion. In etwa 0,1–2% der Punktionen lassen sich aber Paravasate nicht verhindern. Durch die richtige Venenwahl, die optimale Punktionsstechnik und die korrekte Behandlung von Paravasaten können aber schwere Folgen wie chirurgisches Débridement fast immer verhindert werden. Man unterscheidet bei der Therapie zwischen Paravasaten durch Vinkaalkaloide (Hyaluronidase) und solchen durch Anthrazykline und verwandten Substanzen (Dimethylsulfoxide).

Einführung

Die perfekte periphere Venenpunktion – gekennzeichnet durch die Schmerzarmut und die korrekte Durchführung – hat für Tumorpatienten mit Zytostatikatherapie eine ausserordentlich hohe Priorität [1]. Trotz der perfekten peripheren Venenpunktion lassen sich Paravasate aber nicht verhindern. Sie treten in 0,1 bis 2% der Zytostatikatherapien auf [2, 3]. Unter Paravasat versteht man das nicht absichtliche Auslaufen von Medikamenten in das subkutane Gewebe als Folge einer geplatzten Vene, einer Perforation der Vene mit der Nadel oder eines Zurückfliessens von Medikamenten aus der Einstichstelle nach Entfernen der Nadel [4]. Der Begriff wird in dieser Arbeit aber eingeschränkt auf Zytostatika, welche im Falle eines Paravasates zu Gewebenekrosen führen und deshalb einer aktiven Behandlung bedürfen. Es sind dies vor allem die Gruppe der Alkylantien oder antibiotischen Zytostatika, vertreten durch Doxorubicin (Adriblastin®), 4-Epiadriamycin (Farmorubicin®) und Mitomycin-C (Mitomycine®). Die zweite Gruppe betrifft die Vinkaalkaloide vertreten durch das Vincristine (Oncovin®), das Vinorelbine (Navelbine®) das Vindesin (Eldisine®) und das Vinblastine (Velbe®). Beide Gruppen, die Alkylantien und die Vinkaalkaloide, werden in dieser Arbeit separat behandelt, da es keine Hinweise für eine gemeinsame Strategie für alle Paravasate gibt. Ziel dieser Arbeit ist, eine Zusammenfassung der Richtlinien verschiedener Spitäler in der Schweiz und der Literatur zu geben, um daraus einen Standard zu entwerfen.

Grundsätzlich gilt es, bezüglich der Lokalisation und der daraus resultierenden Therapie zwei Arten von Paravasaten zu unterscheiden:

- bei implantierten Kathetersystemen;
- bei peripheren Venen.

Bei implantierten Kathetersystemen werden folgende Gründe für ein Paravasat beschrieben (Häufigkeit 4,7%) [5, 6]: unvollständige oder falsche Nadelpunktion, unabsichtliches Herausziehen der Nadel, Fibrinpfropf oder Thrombus an der Katheterspitze und Perforation der Vena cava oder Katheterabriss oder -durchscheuern (Pinch-off-Syndrom). Das unabsichtliche Herausziehen der Nadel kann nur schlecht verhindert werden, ist aber sehr selten; die chirurgischen Komplikationen (Abriss bzw. Durchscheuern) lassen sich durch Erfahrung beim Implantieren auf ein Minimum reduzieren. Die unvollständige Nadelpunktion (pflegerische Komplikation) ist durch Schulung und Übung verhinderbar. Auf jeden Fall muss hier das Kathetersystem oder Teile davon explantiert werden, da das Paravasat zu tief subkutan liegt und nicht transdermal therapiert werden kann. Eine Spontanheilung ist meist sehr langwierig und für den Patienten äusserst schmerzhaft.

Nachfolgend beschränken sich deshalb die Ausführungen auf Paravasate bei peripheren Venen.

Primäre und sekundäre Prävention der Paravasate

Die *Verhinderung der Paravasate* (primäre Prävention) geschieht vor allem durch die richtige Wahl der Vene bezüglich anatomischer Lage und Qualität sowie die Durchführung der Punktion durch erfahrenes Pflegepersonal. Für die Venenpunktion eignen sich primär die drei Venenstränge des Unterarms, wobei von distal nach proximal punktiert wird. Auf keinen Fall darf eine Zytostatikatherapie in die Venen der Ellbeuge verabreicht werden, da in unmittelbarer Nähe der Venen sowohl der Nerv wie die Arterie zur Versorgung des Unterarms liegen und dazu das Ellbogengelenk darunter liegt. Im Falle eines Paravasates kommt es dabei im

Korrespondenz:
Hansruedi Stoll MSc
Abt. Onkologie
Kantonsspital
CH-4031 Basel

stollh@uhbs.ch

schlechtesten Fall zur Amputation des Oberarms [4]. Dazu kommt die funktionelle Prüfung der peripheren Vene mittels initialem Spülen mit 10 ml NaCl und Blutaspiration, um eine Okklusion der Vene zu erkennen [7]. Schliesslich können auch die Hersteller zum glimpflichen Verlauf von Paravasaten beitragen, indem sie Zytostatika speziell verarbeiten, z.B. liposomales Daunorubicin oder Doxorubicin [8].

Die *Früherkennung eines Paravasates* (Sekundärprävention) wird ermöglicht durch das Spülen vor und nach jedem Zytostatikum mit Kochsalz und indem die Einstichstelle nicht zugeklebt wird, um Schwellungen um die Einstichstelle herum leicht sichtbar zu machen. Schmerzen oder Brennen können ebenfalls ein Zeichen einer Paravasates sein; viele Paravasate gehen aber *ohne initiale Zeichen von Schmerzen* einher. Hecker zeigte 1990 in seiner Analyse von 218 Patienten mit Infusionen, dass Zytostatika per se die Verweildauer der Kanüle im Vergleich zu Nicht-Zytostatika nicht verkürzen. Ebenso hatten weder Punktionsort, Flussrate oder Alter des Patienten einen Einfluss.

Literatur zur Therapie der Paravasate

Der Erfolg der Paravasat-Therapie hängt natürlich von der richtigen Wahl der Therapiemittel, der frühzeitigen Einleitung der Massnahmen und deren konsequenter Anwendung ab. Dazu gehört ebenso die Dokumentation des Erfolges/Misserfolges zur Erzielung eines Lerneffektes [10].

Literaturzusammenfassung

Die verwendete Literatur stammt aus einer Literatursuche in der Medline vom Mai 2002 und berücksichtigt Arbeiten des Zeitraumes 1966–2000 über Paravasate bei Anthrazyklinen und Vinkaalkaloiden. Bei den schriftlichen Arbeiten zur Therapie von Paravasaten handelt es sich um Abstracts, Zeitschriftenartikel und Bücher. Der Literaturteil ist unterteilt in Forschungsarbeiten am Tiermodell und Beschreibung von Fällen oder Studien am Menschen, Literaturübersichten, Theoriebücher und Standards sowie einen eigenen Abschnitt über Regelungen an einzelnen grossen Spitälern der Deutschschweiz.

Tabelle 1. Therapie der Anthrazyclin-Mitomycin-Paravasate [13, 15].

Ca. 15 ml Dimethylsulfoxid (DMSO) 90% mit oder ohne Zusatz von Vitamin-E-Azetat (90% DMSO, 10% Vitamin E) 4 mal alle 12 Stunden für 2–4 Stunden, Umschläge mit 10 × 10 cm Gaze machen. Dazwischen Kältewickel (Eisbeutel in Plastiktasche oder Kältepack) von je 2 Stunden. DMSO führt innert 30 Minuten beim Patienten zu knoblauchartigem Mundgeruch und kann lokal zu Rötung, Ödemen und Juckreiz führen (reversibel innert 36 Stunden nach Therapieende). Deshalb ist die Haut um das Paravasat herum mit einer rückfettenden Creme zu pflegen.

Dazu braucht der Patient Schmerzmittel, eventuell bis zur Opiatstärke.

Es werden dokumentiert: Medikament und Ort des Paravasates inklusive Datum und geschätzte Menge.

Der Patient wird am zweiten Tag und danach nach Vereinbarung nachkontrolliert.

Nach einer Woche frühestens wird über ein chirurgisches Débridement diskutiert.

Der Patient muss während sicher zwei Monate lang nachkontrolliert werden.

Tabelle 2. Therapie der Vinkaalkaloid-Paravasate [15].

Nach dem Entfernen der Kanüle wird das Paravasatgebiet mit einer Subkutannadel mit 175 IE Hyaluronidase mit oder ohne Lokalanästhetikum umspritzt (z.B. Wild Lido-Hyal B® Amp. zu 2 ml mit 175 IE Hyaluronidasum und Lidocaini Hydrochloridum 0,02 g). Eventuell in den nächsten Stunden mehrfach wiederholen. Hyaluronidase führt zu rascher Aufnahme des Paravasates in den Blutkreislauf.

Dazu braucht der Patient Schmerzmittel, eventuell bis zur Opiatstärke.

Es werden dokumentiert: Medikament und Ort des Paravasates inklusive Datum und geschätzte Menge.

Der Patient wird am zweiten Tag und danach nach Vereinbarung nachkontrolliert.

Nach einer Woche frühestens wird über ein chirurgisches Débridement diskutiert.

Der Patient muss sicher zwei Monate lang nachkontrolliert werden.

Übersicht Tierversuche

Einerseits kann im Tierversuch eine bestimmte Methode zur Behandlung von Paravasaten an einer grossen Zahl von Tieren unter streng kontrollierten Bedingungen gemacht werden, andererseits ist die genaue Extrapolation auf den Menschen nicht immer sicher.

Bei den Anthrazyklinen waren es Svingen et al., welche 1981 als erste versuchten, im Tiermodell Paravasat-Therapien zu studieren. Im Tierversuch war hochprozentiges DMSO (über 90prozentiges) von Anfang an wenig umstritten. Unklar war, ob DMSO auf die Haut oder darunter verabreicht werden musste. Auch hier zeigt sich, dass oberflächliche Anwendung sehr gute Resultate zeigte.

Bei den Vinkaalkaloiden setzte sich von Anfang an Hyaluronidase als Mittel der Wahl durch, und zwar in der Konzentration von 150 IE subkutan verabreicht.

Auf jeden Fall konnte gezeigt werden, dass sich zumindest im Tierversuch eine Operation verhindern lässt, wenn sich das Paravasat nahe unter der Hautoberfläche und nicht wie bei einem Port in einer subkutanen Tasche befindet.

Übersicht zu Anwendungen am Menschen

Bei Paravasaten bei Menschen ist es schwierig, randomisierte Studien durchzuführen, da zum Glück Paravasate beim Menschen recht selten sind und so kaum je grosse Serien zusammenkommen. So gibt es viele Fallbeschreibungen und nur wenige prospektive Studien.

Die ersten Berichte gehen auf 1980 [12] zurück. Chirurgische Exzision war noch der Standard. Dann kam eine Zeit mit diffusen Massnahmen, welche vor allem auf Erfahrungen mit Einzelfällen beruhen. Ludwig und Stoll et al. waren die ersten, welche am Kantonsspital Basel DMSO bei Anthrazyklinparavasaten systematisch einsetzten. Waren die Resultate je nach Konzentration des DMSO und der Applikationsdauer und dem -intervall anfangs noch widersprüchlich, hat sich DMSO inzwischen etabliert. Ebenso hat sich bei den Vinkaalkaloiden die Hyaluronidase intrakutan etabliert.

Literaturübersichten und Standards

Eine dritte Gruppe von Publikationen besteht aus Literaturübersichten oder versucht, aus der Literatur Therapierichtlinien abzuleiten. In allen Lehrbüchern und Standards wird das Wissen aus den oben zitierten Tierversuchen und den klinischen Fällen und Studien umgesetzt. Es gibt nur Abweichungen bezüglich der Menge und des zeitlichen Behandlungsplanes.

Schweizerische Empfehlungen

Anlässlich einer telephonischen Umfrage 1998 wurden die nachfolgenden Richtlinien an den einzelnen Zentren erhoben:

Die Umfrage beinhaltet die Richtlinien der grösseren Onkologiezentren Ende 1998 lediglich in der Deutschschweiz. Hier fällt auf, dass sich DMSO mit oder ohne Vitamin E bei der Behandlung von Anthrazyklinen ebenso wie Hyaluronidase bei den Vinkaalkaloiden durchgesetzt hat. Interessant ist, dass sich die Autorinnen der Schweizer Vereinigung für Onkologiepflege nicht auf solche präzise Richtlinien einigen konnten und eher diffuse Angaben machen, welche nicht über die Wickel und den Beizug des Fachrates hinausgehen. Paravasate entstehen in der Pflege und sollten daher dort geregelt werden.

Beurteilung und Schlussfolgerungen aus der Literatur

Die verwendete Literatur besteht aus Studien am Tiermodell, aus kleinen klinischen Studien und Fallberichten sowie aus Theoriebüchern und Literaturübersichten aus der Zeit 1978–2000. Ein Merkmal ist sicherlich, dass erst mit dem weiten Gebrauch dieser Substanzen nach Therapien von Komplikationen gesucht wurde. So wurde Mitomycin Mitte der 50er Jahre eingeführt, die Vinkaalkaloide ca. 1960 und Doxorubicin erst Anfang der 70er Jahre. Die ersten Publikationen zum Thema kamen entsprechend 1978, die ersten Studien ab 1980 [14]. Waren die Empfehlungen anfangs eher sehr widersprüchlich, scheint sich doch langsam in allen Bereichen eine Linie durchzusetzen, was den Gebrauch der Mittel, nicht aber die Behandlungsdauer betrifft.

Standard zur Therapie von Zytostatika-Paravasaten

Im folgenden wird versucht, eine Norm zur Behandlung von Zytostatika-Paravasaten in peripheren Venen zu schreiben. Sie kann als Vorlage für eine institutionsspezifische Richtlinie gelten. *Für Zytostatika-Paravasate bei zentralvenösen Kathetern gilt dieser Standard nicht, da in diesem Falle chirurgisch interveniert werden muss, um das kontaminierte Gewebe zu spülen und zu entfernen.*

Thema: Patientensicherheit in der Pflege;

Unterthema: Behandlung von Zytostatika-Paravasaten mit Nekrosegefahr;

Zielgruppe: Pflegendende und Ärzte von Patienten mit Zytostatikatherapien;

Geltungsbereich: Patienten mit Zytostatikathe-

rapien aus den Medikamentengruppen: Anthrazykline plus Mitomycin und Vinkaalkaloide in periphere Venen;

Ziel: Verhinderung der Paravasatgefahr durch fachgerechtes Handeln bis auf Ausnahmefälle; beim Auftreten eines Paravasates mit Nekrosegefahr werden die korrekten Massnahmen unverzüglich eingeleitet.

Einleitung

Vorrang hat die *Verhinderung* von Paravasaten durch:

- Venenwahl: grosse gelenksferne Venen des mittleren Unterarms, welche weder entzündet noch verhärtet noch an ödematösen Armen sind;
- Punktionsvorgehen: maximale Füllung der Venen in der Punktionsgegend durch Stauen bis kein Puls mehr fühlbar ist, danach Stau-band öffnen bis gerade der Puls wieder gut fühlbar ist;
- Wahl des Punktionsmaterials: Butterfly (22 g) für Kurzinfusionen bis ca. 45 Minuten; Venflon (20–22 g) für Infusionen von mehr als 45 Minuten.

Weiter gilt die Erleichterung der Früherkennung von Paravasaten durch:

- Kanülenfixation: Einstichstelle nicht zukleben, sondern Kanüle frei einsehbar fixieren;
- Beobachten des Infusionsflusses;
- Beobachten der Einstichstelle;
- Information des Patienten; Schmerz oder Brennen in der Einstichgegend sofort zu melden.

- Die Behandlung von Zytostatika muss spitalintern in Form einer Richtlinie oder eines Standards geregelt werden.
- Primär die Venen des Unterarms benutzen und nie diejenigen der Ellbeuge und vor jedem Zytostatikum mit ca. 10 ml NaCl 0,9% oder Glukose 5% spülen – als primäre Prävention.
- Einstichstelle nicht überkleben und stets auf Schwellung oder Rötung beobachten.
- Paravasate mit Vinkaalkaloiden sollen mit Hyaluronidase, Anthrazykline mit DMSO behandelt werden.

Strukturkriterien

Es gibt Richtlinien, wer im Haus Zytostatika verabreichen darf: z.B. diplomiertes Pflegepersonal *nach entsprechender Instruktion durch Mitarbeiterinnen der onkologischen Sprechstunde*.

Es gibt Richtlinien, wie Zytostatika verabreicht werden müssen, um die Sicherheit von Patienten und Personal nicht zu gefährden.

Es gibt Angaben oder ein Formular, wie Paravasate zu dokumentieren und wem sie zu melden sind.

Die Lösungen zur Therapie von Paravasaten sind rund um die Uhr entweder auf Station (onkologische Schwerpunktstationen und -praxen) oder über die Apotheke der Institution verfügbar.

Prozesskriterien

Bei Verdacht auf ein Paravasat ist die Infusion/Injektion sofort zu stoppen.

Ohne die Kanüle zu verschieben, soll versucht werden, Paravasat zu aspirieren.

Entfernen der Kanüle und Informieren des diensthabenden Onkologen.

Die Zytostatikatherapie darf erst nach sicherem Verschluss der geplatzten Vene wieder fortgesetzt werden (Gefahr von weiterem Auslaufen von Zytostatika).

Entscheid des Onkologen, falls notwendig, welche Therapie einzuleiten ist.

Da es für die drei gefährlichsten Substanzgruppen (Anthrazykline, Mitomycin und Vinkaalkaloide) je spezifische Therapien gibt, sind diese nachfolgend einzeln aufgeführt.

Ergebniskriterien

Paravasate werden noch während der Infusion/Injektion erkannt und die richtige Behandlung sofort eingeleitet.

Das Paravasat und der Verlauf seiner Therapie sind korrekt dokumentiert.

Die konservative Therapie alleine genügt; es sind keine chirurgischen Interventionen nötig.

Praktische Hinweise

Hyaluronidase ist im Handel als Lido-Hyal B mit 175 E Hyaluronidase.

100 g Dimethylsulfoxid Ph Eur in der Qualität, welche die Europäische Pharmakopoe vorschreibt, verwenden.

Die vollständige Literaturliste ist ebenfalls beim Autor erhältlich.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich auch den Professoren R. Herrmann und W. Weber (Abteilung Onkologie, Kantonsspital Basel) für das kritische Durchlesen dieser Arbeit herzlich danken.

Literatur

- 1 Obrist R, Berger DP, Obrecht JP. Das Verhältnis ambulanter onkologischer Patienten zur Schulmedizin, zu ihrem Arzt und zur Krankenschwester. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1990;79:416-9
- 2 Larson DL. Treatment of tissue extravasation by antitumour agents. *Cancer* 1982;49:1796-9.
- 3 Spiegel RJ. The acute toxicities of chemotherapy. *Cancer Treat Rev* 1981;8:197-207.
- 4 Gabka J. Injektions- und Infusionstechnik, Praxis, Komplikationen. Berlin: De Gruyter;1982.
- 5 Poorter RL, Lauw FN, Bemelman WA, Bakker PJ, Taat CW, Veenhof CH. Complications of an implantable venous access device (Port-a-Cath) during intermittent continuous infusion of chemotherapy. *Eur J Cancer* 1996;32A:2262-6.
- 6 Schulmeister L, Cmp-Sorrell D. Chemotherapy extravasation from implanted ports. *Onc Nurs Forum* 2000;27:531-8.
- 7 Mayo DJ, Pearson DC. Chemotherapy extravasation: a consequence of fibrin sheath formation round venous access devices. *Oncol Nurs Forum* 1995;22:675-80.
- 8 Cabrales S, Breshnahan J, Testa D, Espina BM, Scadden DT, et al. Extravasation of liposomal daunorubicin in patients with AIDS-associated Kaposi's sarkoma: a report of four cases. *Oncol Nurs Forum* 1998;25:67-70.
- 9 Hecker JF. Survival of intravenous chemotherapy infusion sites. *Br J Cancer* 1990;62:660-2.
- 10 Davis ME, DeSantis D, Klemm K. A flow sheet for follow-up after chemotherapy extravasation. *Oncol Nurs Forum* 1995;22:979-83.
- 11 Svingen BA, Powis G, Appel PL, Scott M. Protection against adriamycin-induced skin necrosis in the rat by dimethyl sulfoxide and alpha-tocopherol. *Cancer Res* 1981;41:3395-9.
- 12 Blair WF, Kilpatrick WC Jr, Saiki JH, Atler EJ. Extravasation of chemotherapeutic agents. *Clin Orthop* 1980;(151):228-30.
- 13 Ludwig CU, Stoll HR, Obrist R, Obrecht JP. Prevention of cytotoxic drug induced skin ulcers with dimethyl sulfoxide (DMSO) and alpha-tocopherole. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987;23:327-9.
- 14 Weber W, Räber F, van der Linde F. *Allgemeine Onkologie – eine Disasammlung mit Begleittext*. Basel: Recom Verlag; 1986.
- 15 Bertelli G. Prevention and management of extravasation of cytotoxic drugs. *Drug Saf* 1995;12:245-55.
- 16 nBerdel W, Schmoll H, Büchele T, Demke W. *Kompodium internistische Onkologie Prävention und Therapie von Paravasaten*. In: Schmoll H, Höfken K, Possinger K. Berlin: Springer Verlag; 1999.