



Das vorliegende Kapitel ist ein unveränderter Auszug aus der S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ V1.0. <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Supportive-Therapie.95.0.html> (Zugriff am 05.01.2017)

Mit dem Dokument soll den Einrichtungen, die systemische Therapie in zertifizierten Zentren durchführen, ein Überblick über die aktuellen Vorgaben für die Prophylaxe, Therapie und Verlaufskontrolle von Paravasaten gegeben werden.

Insbesondere kann damit die Anforderung „6.2.13 Standards Begleit- und Folgeerkrankungen“ bearbeitet werden.

11. Paravasate

Umgang mit Interessenkonflikten: kein Interessenkonflikt als relevant eingestuft

11.1. Inzidenz von Paravasaten

Paravasate von Tumortherapeutika sind eine sehr gefürchtete, z. T. sehr schwerwiegende, aber in den allermeisten Fällen vermeidbare Komplikation in der Hämatologie und Onkologie. In der Literatur findet sich eine geschätzte Häufigkeit für alle Paravasationen von 0,1 % bis max. 6,5 % (Laughlin, Landeen et al. 1979, Dorr 1990, Langstein, Duman et al. 2002, Ener, Meglathery et al. 2004, Schulmeister 2011, Pluschnig, Haslik et al. 2015). Für die Inzidenz von Anthrazyklin-Paravasaten finden sich Angaben von 0,1 bis 1 % (Langer, Sehested et al. 2009). Dabei stützen sich derartige Angaben oft nur auf z. T. wenige Kasuistiken. Aufgrund einer immer noch fehlenden zentralen Dokumentation ist die wahre Inzidenz weiterhin unklar und liegt vermutlich höher als bisher angenommen (Mader, Fürst-Weger et al. 2006).

Kommt es zu einer Paravasation bei zentral implantierten Venenzugängen, sind diese mit z. T. schwerwiegenderen Komplikationen assoziiert. Hierfür finden sich in der aktuellen Literatur Inzidenz-Angaben von 0,26 bis zu 4,7 % (Biffi, Pozzi et al. 2004, Narducci, Jean-Laurent et al. 2011, Haslik, Hacker et al. 2015).

11.2. Definition und Schädigungstypen

Bei einem Paravasat kommt es definitionsgemäß entweder zu einem Austritt des Tumortherapeutikums aus einem Gefäß in das umliegende Gewebe oder das Tumortherapeutikum wird versehentlich direkt in das Gewebe injiziert (Pluschnig, Haslik et al. 2015). Die Gewebeschädigung kann von einer lokalen Entzündung bis zu einer Nekrose reichen. Bei Zerstörung von Nerven und Muskulatur kann es in der Folge zu einem vollständigen Funktionsverlust der betroffenen Extremität und sogar zur Amputation kommen (Langer, Sehested et al. 2009).

11.1.	Konsensbasiertes Statement
EK	Paravasate werden in 3 Schädigungstypen eingeteilt: <ol style="list-style-type: none"> 1. Gewebenekrotisierend (Vesicans) 2. Gewebereizend (Irritans) 3. Nicht gewebeschädigend (Non Vesicans)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsensus

Hintergrund

Der Umfang der lokalen Schädigung hängt in erster Linie von der Art des Tumortherapeutikums ab. Die Einteilung erfolgt dabei in drei Schädigungs-Typen (Tabelle 74) (Ener, Meglathery et al. 2004, Jordan, Behlendorf et al. 2009, Perez Fidalgo, Garcia Fabregat et al. 2012, de Wit, Ortner et al. 2013, Boulanger, Ducharme et al. 2015, Pluschnig, Haslik et al. 2015):

1. Gewebenekrotisierender Schädigungstyp (Vesicans): Zu den nekrotisierenden Agenzien gehören in erster Linie die Anthrazykline. Ein nekrotisierendes Agens (Vesicans) kann zur Blasenbildung und letztendlich zum lokalen Gewebsuntergang mit Einhergehen von Nekrosen und Ulzerationen führen.

2. Gewebereizender Schädigungstyp (Irritans): Gewebereizende Tumortherapeutika führen meistens zu Schmerzen an der Injektionsstelle oder im Venenverlauf mit oder ohne lokaler Inflammation. Es findet sich i. d. R. keine Nekrose. Bei Austritt großer Mengen kann es allerdings zu kleineren Ulzerationen im Weichteilgewebe kommen.

3. Nicht gewebescheidender Schädigungstyp (Non Vesicans): Nicht gewebescheidende Tumortherapeutika verursachen normalerweise keine lokalen Reaktionen. Einige von ihnen, wie beispielsweise Bleomycin und Methotrexat, können sogar intramuskulär gegeben werden (Jordan, Grothe et al. 2005).

Tabelle 1: Einteilung der Substanzen nach ihrem Schädigungsmuster

Vesicans	Irritans	Non Vesicans
Amsacrin	Bendamustin	Aflibercept
Brentuximab Vedotin ¹	Busulfan	Alemtuzumab
Cabazitaxel	Carboplatin	Arsentrioxid
Carmustin	Cisplatin < 0,4 mg/ml	(Peg)-Asparaginase
Cisplatin > 0,4 mg/ml	Cyclophosphamid	Azacytidin
Dactinomycin	Dacarbazin	Bevacizumab
Daunorubicin	Doxorubicin liposomal Daunorubicin liposomal	Bleomycin
Docetaxel	Etoposid	Bortezomib
Doxorubicin	Fotemustin	Cetuximab
Epirubicin	Gemcitabin	Cladribin
Idarubicin	Ifosfamid	Clofarabin
Mitoxantron	Irinotecan	Cytarabin
Mitomycin C	Melphalan	Decitabin
Nab-Paclitaxel	Streptozocin	Eribulin
Oxaliplatin ²	Temozolomid	Etoposid phosphat
Paclitaxel	Teniposid	Fludarabin
Trabectedin	Trastuzumab-Emtansin	5-FU ³
Vinblastin	Treosulfan	Ipilimumab
Vincristin		Methotrexat
Vindesin		Nelarabin

Vesicans	Irritans	Non Vesicans
Vinflunin		Ofatumumab ¹
Vinorelbin		Panitumumab
		Pemetrexed
		Pentostatin
		Pertuzumab
		Raltitrexed
		Rituximab
		Thiotepa
		Topotecan
		Trastuzumab
		Zytokine (Interferone, Interleukine)

¹geringe oder keine Erfahrung mit Paravasaten; Einstufung erfolgte z. T. aufgrund von Daten der entsprechenden Hersteller
²unterschiedliche Bewertung des Schädigungsmusters in Abhängigkeit der Konzentration (Bolusgabe, höhere Verdünnung)
³sehr hohes Risiko einer Phlebitis bei Dauerinfusion

11.3. Klinischer Verlauf eines Paravasates (am Bsp. der Anthrazykline)

Der klinische Verlauf eines Paravasates hängt größtenteils vom Nekrospotenzial der eingesetzten Substanz ab. Im Folgenden ist der zeitliche Verlauf einer Anthrazyklin-Paravasation dargestellt (Ener, Meglathery et al. 2004, Mader, Fürst-Weger et al. 2006), da es nur hier einige Daten gibt:

Sofort nach Paravasation treten brennende, stechende Schmerzen mit lokaler Schwellung und Rötung auf.

Stunden später folgt meistens ein Ödem mit zunehmenden Schmerzen und lokaler Rötung.

Innerhalb von Tagen kommt es zu einer Induration mit Thrombosierung von Kapillaren mit Nekrobiose von Kollagen.

Nach mehreren Wochen können nach wie vor Schmerzen vorhanden sein. Im Wundgebiet können Sklerosierungen, Hautatrophien und möglicherweise Exulzerationen auftreten. Ulzera entwickeln sich schleichend und dringen bis in die tieferen Hautschichten vor.

Erst nach Wochen und Monaten kommen die Ulzerationen zum Stillstand. Eine langsame Abheilung beginnt nach ca. sechs Monaten. Hauttransplantate werden häufig

abgestoßen. Als Dauerschäden können Kontrakturen mit Dauerschmerzen auftreten. In Ausnahmefällen kann eine Amputation der betroffenen Extremität notwendig werden.

11.4. Differentialdiagnosen

In Abgrenzung zu einem Paravasat müssen verschiedene Differentialdiagnosen in Erwägung gezogen werden.

11.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Paravasaten sollen die wesentlichen Differentialdiagnosen berücksichtigt werden. Dazu zählen die Thrombophlebitis, lokale und systemische Hypersensitivitätsreaktionen, das Recall-Phänomen und die Photosensibilisierung.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsensus

11.4.1. Thrombophlebitis

Die Thrombophlebitis zählt zu den häufigsten lokalen Komplikationen bei der Applikation von Tumorthapeutika. Der Entstehungsmechanismus liegt zum einen in einer lokalen Infektion durch nicht steriles Arbeiten und zum anderen in einer Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber dem Tumorthapeutikum begründet. Erklärbar ist diese Überempfindlichkeitsreaktion auch durch winzige Tumorthapeutikum-Mengen, die in das Endothel der Venenwand eindringen. In den allermeisten Fällen ist nicht das Tumorthapeutikum für die Thrombophlebitis verantwortlich, sondern die Trägersubstanz. Beispiele dafür sind Carmustin, Dacarbacin, Docetaxel, Fotemustin, Melphalan, Paclitaxel und Teniposid (Mader, Fürst-Weger et al. 2006).

11.4.2. Lokale Hypersensibilitätsreaktion

Bei der lokalen Hypersensibilitätsreaktion handelt es sich um einen immunologisch vermittelten Prozess. Typischerweise treten Schmerzen im proximalen Verlauf der zur Injektion verwendeten Vene, Erythem, Urtikaria, Pruritus und äußerst selten eine anaphylaktische Reaktion auf. Die lokalen Symptome lassen meist innerhalb einer Stunde nach Beendigung der Infusion und Spülen des Gefäßes spontan nach. Die topische Applikation von Steroiden (1 %) wird manchmal als wirksam beschrieben. Diese Reaktion tritt besonders beim Einsatz von u. a. Asparaginase, Bleomycin, Melphalan, und Cisplatin auf (Mader, Fürst-Weger et al. 2006, Grynszpan, Niemeyer-Corbellini et al. 2013, Schummer, Winkler et al. 2014). Des Weiteren finden sich derartige lokale Reaktionen auch bei der Applikation von Bendamustin (Mahmoud and Eide 2012).

Davon abzugrenzen ist der sog. „Adriamycin flare“, der bei ca. 3 % der Doxorubicin-Applikationen vorkommen kann (Vogelzang 1979, Collins 1984, Curran, Luce et al. 1990). Klinisch finden sich Erytheme sowie Verhärtungen entlang des Venenverlaufes. Die Symptomatik bleibt auch nach Abbruch der Infusion bestehen (Mader, Fürst-Weger et al. 2006).

11.4.3. Systemische Hypersensitivitätsreaktionen

Allergische bzw. anaphylaktoide Reaktionen können grundsätzlich bei der Applikation von v. a. Antikörpern, aber auch anderer Tumorthapeutika auftreten. Der

zugrundeliegende Pathomechanismus ist eine immunologisch vermittelte Typ-I-Reaktion mit Anaphylaxie. Das klinische Bild reicht von einer Urtikaria bis zum lebensbedrohlichen anaphylaktischen Schock. Häufiger beobachtet wurde dieses Phänomen bei z. B. Rituximab oder Paclitaxel (Banerji, Lax et al. 2014, Picard and Castells 2014).

11.4.4. Recall-Phänomen

Als Recall-Phänomen nach vorangegangener Chemotherapie wird das erneute Auftreten einer dermalen Reaktion an der ursprünglichen Paravasatstelle bei erneuter korrekter Applikation einer Chemotherapie beschrieben. Für Zytostatika ist dieses Phänomen in einigen Fallserien v. a. für Anthrazykline, Gemcitabin und Taxane beschrieben (Kazandjieva, Gergovska et al. 2010, de Wit, Ortner et al. 2013).

Als Recall-Phänomen nach vorangegangener Radiatio wird das Auftreten einer Chemotherapie induzierten dermalen Reaktion an der ursprünglichen Stelle der Radiatio beschrieben. Dieses Phänomen wird v. a. bei der Applikation von Anthrazyklinen, Taxanen, Etoposid, Gemcitabin, Methotrexat, Vinblastin und Bleomycin beobachtet. Das Phänomen kann mit einer Latenz von bis zu 15 Jahren nach Abschluss der Bestrahlung auftreten (Burriss and Hurtig 2010).

11.4.5. Photosensibilisierung

Generell sind alle Tumortherapeutika in der Lage, die Photosensibilität zu erhöhen. Klinisch findet sich das Bild eines „Sonnenbrandes“ mit Erythem, Ödem- bis hin zur Blasenbildung. Schwerwiegende Fälle konnten nach der Applikation von Dacarbazin beobachtet werden; aber auch Bleomycin, Dactinomycin, 5-FU, Methotrexat und Vinblastin können eine Photosensibilisierung verursachen (Dawe and Ibbotson 2014).

11.5. Risikofaktoren

In den allermeisten Fällen ist ein Paravasat vermeidbar. Vor Applikation von Tumortherapeutika ist es sinnvoll, das Risiko für das Auftreten einer Paravasation anhand bestimmter Risikofaktoren zu bestimmen. Ein entsprechender Score existiert nicht. Es werden folgende Risikofaktoren unterschieden (Tabelle 75): iatrogene, patienten-, Wirk- oder Hilfsstoff- und katheterassoziierte Risikofaktoren (Ener, Meglathery et al. 2004, Goolsby and Lombardo 2006, Mader, Fürst-Weger et al. 2006, Perez Fidalgo, Garcia Fabregat et al. 2012).

Tabelle 2: Zusammenfassung der wesentlichsten Risikofaktoren für das Auftreten einer Paravasation

Iatrogen	Patienten assoziiert	Wirk-/ Hilfsstoff assoziiert	Katheter assoziiert
nicht-qualifiziertes oder übermüdetes Personal, Zeitdruck bei Applikation	Venenbeschaffenheit (fragile oder sklerosierte Gefäße)	gewebescheidendes Potenzial und Menge der eingesetzten Substanz	Mangelhafte Fixierung des Zugangs/ Portnadel
Venenpunktionstechnik (z. B. multiple Punktionen)	(Thrombo-)Phlebitis	Konzentration des Wirkstoffes im Paravasat	zu tief implantierte Portsysteme, ungünstige Stelle
Selektion des Punktionsortes:	Veränderungen der venösen Zirkulation (z. B. Leberzirrhose..)	unphysiologischer pH-Wert und Osmolarität	Katheter-Fehllagen

iatrogen	Patienten assoziiert	Wirk-/ Hilfsstoff assoziiert	Katheter assoziiert
Unterarm → Handrücken → Ellenbeuge (am unsichersten)			
Bolus-Injektionen	generalisierte Gefäßerkrankungen	applizierte Menge und Konzentration der beigesetzten Hilfsstoffe	Thrombosen der Portspitze
unzureichende Überwachung der Punktionsstelle bei laufender Infusion	verminderte Lymphdrainage nach axillärer Lymphknotendissektion		lang einliegende Kathetersysteme und damit Verschleiß des Kathetermaterials
unzureichende Patientenaufklärung über die Wichtigkeit der Angabe von Schmerzen	vor bestehende Polyneuropathie und damit einhergehendes vermindertes Schmerzempfinden		Port Diskonnektionen/ Ruptur des Portschlauches
Nichtbeachten von Patientenangaben über Schmerzen etc.	motorische Unruhe		
	eingeschränkte Kommunikationsfähigkeit (ältere, jüngere, ausländische Patienten)		
	Adipositas		

11.5.1. Katheter assoziierte (Portsysteme, zentralvenöse Katheter) Risikofaktoren

Bei Patienten mit schlechten Venenverhältnissen bietet es sich an, vor Beginn einer Chemotherapie ein zentrales Kathetersystem zu implantieren. Damit kann das Risiko für eine Paravasation gesenkt werden. Falls es jedoch zur Paravasation bei zentralen Zugängen kommt, ist mit einem größeren Ausmaß an Gewebeschädigung zu rechnen. Des Weiteren gestaltet sich die Behandlung derartiger Paravasate z. T. sehr schwierig. Bei Portsystem assoziierten Paravasaten kann es zu einer Schädigung von Thoraxwand, mediastinalen Strukturen und des Pleuraraumes kommen (Kurul, Saip et al. 2002). Die Injektion von Zytostatika über ein Port-System oder zentral-venösen Katheter gegen erhöhten Widerstand ist zu vermeiden, da Fehllagen bzw. Diskonnektionen des Portschlauches mit entsprechender Paravasation beschrieben sind (Bozkurt, Uzel et al. 2003). In solchen Verdachtsfällen muss eine Röntgen-Kontrastmitteldarstellung unter Durchleuchtung erfolgen.

11.6. Prophylaxe von Paravasaten

Um das Risiko für eine Paravasation von Tumortherapeutika zu minimieren oder gänzlich zu verhindern steht die Prophylaxe von Paravasaten im Vordergrund. Vor der Applikation von Tumortherapeutika ist es wichtig, den Wirkstoff hinsichtlich seines Gefahrenpotenzials bei Paravasation zu kategorisieren.

11.3.	Konsensbasiertes Statement
EK	<p>Folgende Präventionsmaßnahmen zur Vermeidung von Paravasaten sind zu beachten:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Verabreichung nur durch geschultes Personal, 2. Aufklärung des Patienten über die Möglichkeit eines Paravasates mit den entsprechenden einhergehenden Symptomen (Schmerz, Schwellung, Rötung), 3. Anlage eines Gefäßzuganges möglichst in Unterarmmitte, keine Mehrfachpunktionen derselben Vene 4. möglichst Verwendung flexibler Kanülen (keine Stahlkanülen), 5. sichere Fixierung des Gefäßzuganges möglichst mit Einsicht auf die Punktionsstelle, 6. Lagekontrolle: Aspiration von Blut, Spülung des Zuganges mit NaCl 0,9 % (außer Oxaliplatin: 5 %ige Glucose), bei zentralvenösen Kathetern zusätzlich Lagekontrolle mittels Röntgen-Thorax oder ggf. Kontrastmitteldarstellung 7. Applikation: nicht gegen einen Widerstand, Eile bei der Applikation vermeiden, regelmäßige Kontrolle des Zuganges, 8. Spülung nach Ende der Applikation, um Substanzrückstände im umliegenden Gewebe zu verhindern, 9. Besonderheiten bei nekrotisierenden Substanzen: <ul style="list-style-type: none"> • bei Polychemotherapie zuerst Gabe des Vesikans, • keine Applikation mit Perfusor, • keine Dauerinfusion über peripher venösen Zugang, • bei Bolus-Injektion vorzugsweise Applikation via Y-Stück.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsensus

11.7. Allgemeine therapeutische Maßnahmen bei Paravasation

Sobald das Auftreten eines Paravasates bemerkt wird, ist umgehend eine entsprechende Therapie einzuleiten (Wengstrom and Margulies 2008, Boulanger, Ducharme et al. 2015).

11.4.	Konsensbasiertes Statement
EK	<p>Sofortmaßnahmen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kanüle oder Portnadel belassen, 2. sofortiges Beenden der Infusion, 3. Paravasat-Notfallset besorgen, 4. Handschuhe anziehen, 5. keinen Druck auf Paravasatstelle ausüben, 6. mit einer 10 ml Spritze so viel wie möglich des Paravasates aspirieren, 7. anschließend Kanüle oder Portnadel unter Aspiration entfernen, 8. Hochlagerung und Ruhigstellung der betroffenen Extremität, 9. Applikation einer entsprechenden Analgesie (falls erforderlich), 10. Applikation von trockener Kälte oder Wärme (falls indiziert, Siehe 11.9), 11. Applikation eines Antidots (falls indiziert, keinesfalls über gleichen Zugang Siehe 11.10), 12. Konsultation eines Chirurgen (falls indiziert, Siehe 0), 13. sorgfältige Dokumentation der Paravasation (Markierung der Paravasatstelle; wenn möglich Fotodokumentation, ggf. weitere Bildgebung, Dokumentationsbogen ausfüllen), 14. wiederholte Kontrollen und Dokumentation in Abhängigkeit der Symptomatik. 15. keine Okklusivverbände oder Alkoholumschläge 16. Aufklärung des Patienten über das stattgefundene Paravasat und Aufforderung zur Selbstbeobachtung (Schmerz, Schwellung, Rötung)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

11.8. Bei Paravasation eingesetzte Antidota

Nach Durchführung allgemeiner therapeutischer Maßnahmen ist in Abhängigkeit von der ausgetretenen Substanz eine spezifische Therapie zu initiieren. In der Literatur finden sich nur belastbare Daten über die Wirksamkeit für die substanzspezifischen Antidota Dexrazoxane, Dimethylsulfoxid (DMSO) und Hyaluronidase.

11.8.1. Dexrazoxan

Dexrazoxan ist ein wasserlösliches Analogon des Eisenchelators Ethylenamintetraessigsäure (EDTA) sowie ein Inhibitor der Topoisomerase II (Jordan, Behlendorf et al. 2009, Langer, Sehested et al. 2009). Es wurde 2007 für die Behandlung von Anthrazyklin-Paravasaten zugelassen. Bei rechtzeitigem Einsatz, ist es in der Lage eine Nekrose zu verhindern. Generell auftretende Nebenwirkungen sind Myelotoxizität, Nausea, Alopezie, Mukositis und ein Anstieg der Transaminasen.

11.5.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei Paravasation von Anthrazyklinen (liposomale Anthrazykline ausgeschlossen) sollte die Applikation von Dexrazoxan erfolgen. Vorgehen: <ul style="list-style-type: none"> • Infusion von Dexrazoxan über eine Vene der nicht betroffenen Extremität • Dosierung: Tag 1 und 2: 1000 mg/m², Tag 3: 500 mg/m² (Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz, s. Fachinformation) • Applikation möglichst früh innerhalb von 6 h nach Paravasation • Infusionsdauer: 1-2 h
Empfehlungsgrad 0	Bei sehr kleinen Paravasaten und fehlender klinischer Symptomatik (z. B. Schmerz, Schwellung) kann darauf verzichtet werden.
Level of Evidence 2a	Literatur: (Mouridsen, Langer et al. 2007, Fontaine, Noens et al. 2012)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Diese Empfehlungen beruhen v. a. auf den beiden prospektiven, multizentrischen, open-label Phase II- und III-Studien TT01 und TT02, die einarmig durchgeführt wurden. Die TT01-Studie war eine dänische Multicenter-Studie, in die insgesamt 23 Patienten eingeschlossen wurden. Die TT02-Studie mit insgesamt 57 Patienten mit Paravasation wurde als internationale Multicenter-Studie u. a. in Deutschland und Italien durchgeführt. Alle Patienten, bei denen eine Paravasation mit Anthrazyklinen beobachtet wurde, erhielten eine einmal tägliche intravenöse Infusion mit Dexrazoxan für insgesamt 3 Tage. Die beteiligte sichtbare Hautoberfläche betrug in TT01 23 cm² und in TT02 39 cm². Zusammenfassend konnte in beiden Studien in 98,2 % der Fälle eine chirurgische Intervention durch Behandlung mit Dexrazoxane verhindert werden. Bei 75% der Patienten wurde die Chemotherapie nach Paravasation zeitgerecht fortgeführt (Mouridsen, Langer et al. 2007). Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch Fontaine in seiner retrospektiven Analyse. Dabei konnten insgesamt 41 Patienten, die nach Extravasation von u.a. Anthrazyklinen mit Dexrazoxan (Savene®) behandelt wurden, ausgewertet werden. Durch die Applikation von Dexrazoxan wurde ein chirurgisches Debridement nach Paravasation von Anthrazyklinen bei 95 % der betroffenen Patienten verhindert (Fontaine, Noens et al. 2012).

Trotz fehlender randomisierter Studien erhielt Dexrazoxane die Zulassung für den Einsatz bei Extravasation von Anthrazyklinen. Dies beruht v.a. auf den Beobachtungen der beiden erwähnten Studien TT01 und TT02. Hier konnte durch den Einsatz von Dexrazoxane eine chirurgische Intervention in den meisten Fällen verhindert werden.

11.8.2. Dimethylsulfoxid (DMSO)

DMSO als bipolares Lösungsmittel ist ein potenter Radikalfänger (Lebrede, Barrie et al. 1992). Die Wirksamkeit von DMSO bei Paravasation von Zytostatika wurde zunächst in

zahlreichen Tierversuchen sowie Fallbeschreibungen nachgewiesen (Lawrence, Walsh et al. 1989, de Lemos and Walisser 2005, Langer, Thougard et al. 2006). Die häufigsten beobachteten Nebenwirkungen sind lokale Schmerzen (Brennen), Juckreiz, selten Blasenbildung und ein knoblauchartiger Mundgeruch (Bertelli, Gozza et al. 1995, de Lemos and Walisser 2005).

11.6.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei Amsacrin-, Cisplatin-, Dactinomycin- und Mitomycin C-Paravasaten sollte die Paravasatstelle mit Dimethylsulfoxid (DMSO) 99 % betupft werden.
Empfehlungsgrad A	Bei Anthrazyklin-Paravasaten, bei denen kein Dexrazoxan appliziert wurde, soll die Gabe von DMSO erfolgen. Vorgehen: <ul style="list-style-type: none"> • Applikation aller 8 Stunden für mindestens 7-14 Tage • Tupfen, nicht reiben oder Druck ausüben • Paravasatstelle nach DMSO-Applikation nicht abdecken, da DMSO an der Luft trocknen sollte Bei gleichzeitiger lokaler Therapie mit Kälte zeitliches Intervall von mind. 15 min einhalten.
Level of Evidence 3a	Literatur: DMSO Gabe: (Olver, Aisner et al. 1988, Bertelli, Gozza et al. 1995) Vorgehen bei der Applikation : (Olver, Aisner et al. 1988, Bertelli, Gozza et al. 1995, Wengstrom and Margulies 2008, de Wit, Ortner et al. 2013, Pluschnig, Haslik et al. 2015)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

11.7.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Paravasation eines liposomalen Anthrazyklins soll die Applikation von DMSO nicht erfolgen.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Diese Empfehlungen beruhen u. a. auf einer prospektiv einarmig durchgeführten Studie. Dabei wurden zwischen 1991 und 1994 insgesamt 144 Patienten mit einer Paravasation von Doxorubicin, Epirubicin, Mitomycin, Mitoxantron, Cisplatin, Carboplatin, Ifosfamid und Fluorouracil eingeschlossen. Die Patienten erhielten topisch eine hochkonzentrierte Lösung von DMSO (99 %) aller 8 Stunden für 7 Tage sowie eine lokale Kältetherapie dreimal täglich. Nur 1 Patient entwickelte im Verlauf eine Ulzeration (Bertelli, Gozza et al. 1995). Zu ähnlichen Ergebnissen kam Olver in seiner einarmigen Studie 1988. Dabei wurden 20 Patienten mit Paravasation von Anthrazyklinen mit hochkonzentriertem DMSO behandelt. Das betroffene Areal wurde aller 6 Stunden mit DMSO betupft. Die Behandlung wurde über 14 Tage fortgesetzt. Die Nachbeobachtung erfolgte über 3 Monate, wobei bei keinem Patienten eine chirurgische Intervention erforderlich war. Es

zeigte sich bei 10 Patienten lediglich eine vermehrte Pigmentation der ehemaligen Paravasatstelle (Olver, Aisner et al. 1988). Seit Einführung von Dexrazoxan ist die Applikation von DMSO zumindest bei Paravasation von Anthrazyklinen in den Hintergrund getreten.

Bei Paravasation von liposomalen Anthrazyklinen ist die Applikation von DMSO kontraindiziert. DMSO ist aufgrund seiner lipidlöslichen Eigenschaften in der Lage, Anthrazykline aus den Liposomen freizusetzen. Dies kann zu einer erheblichen Gewebeschädigung führen (Mullin, Beckwith et al. 2000). Aufgrund der Seltenheit von Paravasationen von Zytostatika, wenigen therapeutischen Optionen bei iatrogenem Schaden und geringem Schadenspotential von DMSO erfolgte die Festlegung des Empfehlungsgrad B durch die Leitliniengruppe.

11.8.3. Hyaluronidase

Hyaluronidase ist ein Enzym, das Bindegewebe durch die enzymatische Wirkung auflösen kann und daher in der Therapie von bestimmten Paravasaten eingesetzt wird. Dabei verbessert es die Absorption und Verteilung ins Gewebe ausgetretener Substanzen. Die Angaben zur Dosierung schwanken in der Literatur zwischen 100 bis zu 1500 applizierten IU, sie richtet sich nach der Größe des Paravasates.

11.8.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei Paravasation von Vincaalkaloiden sollte die Paravasatstelle mit Hyaluronidase subkutan oder intradermal periläsional umspritzt werden. Vorgehen: <ul style="list-style-type: none"> • Dosierung: 1-10 Ampullen à 150 IU (Angaben schwanken in der Literatur zwischen 100 bis zu 1500 IU) • Lösung der Hyaluronidase in 1ml Lösungsmittel (z. B. NaCl 0,9 %) • Bei der Gabe ist auf eine ausreichende lokale Analgesie zu achten (z.B. Lidocain 1 %).
Level of Evidence 3b	Literatur: (Wengstrom and Margulies 2008, de Wit, Ortner et al. 2013)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

11.9.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Bei Paravasation von Paclitaxel-Paravasaten kann die Paravasatstelle mit Hyaluronidase subkutan oder intradermal periläsional umspritzt werden. Vorgehen: <ul style="list-style-type: none"> • Dosierung: 1-10 Ampullen à 150 IU (Angaben schwanken in der Literatur zw. 100 bis zu 1500 IU) • Lösung der Hyaluronidase in 1ml Lösungsmittel (z. B. NaCl 0,9 %) • Bei der Gabe ist auf eine ausreichende lokale Analgesie zu achten (z.B. Lidocain 1 %).

11.9.	Evidenzbasierte Empfehlung
Level of Evidence 3b	Literatur: (Wengstrom and Margulies 2008, de Wit, Ortner et al. 2013)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hyaluronidase verbessert die Absorption und Verteilung ins Gewebe ausgetretener Substanzen (Bertelli, Dini et al. 1994). Die Angaben zur Dosierung schwanken in der Literatur zwischen 100 bis zu 1500 applizierten IU, sie richtet sich nach der Größe des Paravasates (Cicchetti, Jemec et al. 2000). In der Arbeit von Bertelli et al. (1994) wurde bei 7 Patienten nach Paravasation von Vincaalkaloiden Hyaluronidase als Antidot appliziert. Bei allen Patienten konnte so eine Nekrose verhindert werden.

In Zusammenschau dieser Beobachtungen und basierend auf der Expertenmeinung der Leitliniengruppe erfolgte die Festlegung auf den Empfehlungsgrad B.

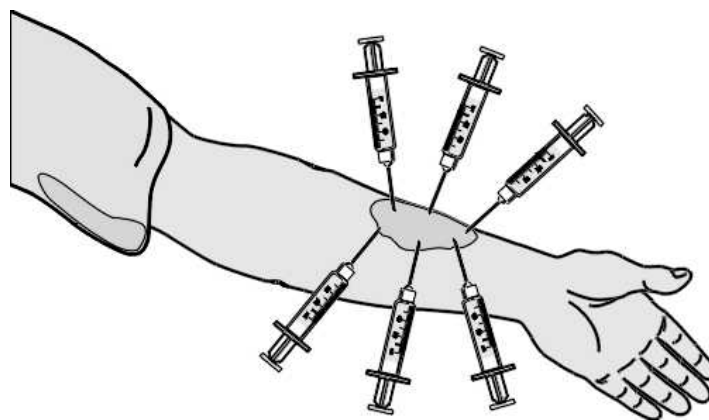


Abbildung 1: Applikation von Hyaluronidase durch periläsionale Injektionen (aus Schmoll 2006, Kompendium für internistische Onkologie, mit freundlicher Genehmigung durch den Springer Verlag)

11.8.4. Natriumthiosulfat

11.10.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Bei Auftreten eines Paravasates soll Natriumthiosulfat nicht gegeben werden.
Level of Evidence 3b	Literatur: (Dorr, Soble et al. 1988, Marshall, Arthaud et al. 2000, Mader, Fürst-Weger et al. 2006)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Bei Natriumthiosulfat handelt es sich chemisch um das Natriumsalz der in freiem Zustand instabilen Thioschwefelsäure. Im Mausmodell war Natriumthiosulfat in der Lage, die toxische Wirkung von Mechlorethamin zu neutralisieren und so eine Schädigung der Haut zu verhindern (Dorr, Soble et al. 1988). Zu ähnlichen Ergebnissen kam die Arbeitsgruppe um Marshall 2000 bei Tierversuchen an Ratten (Marshall, Arthaud et al. 2000). Aufgrund dieser Ergebnisse wurde zunächst extrapolierend von einer Wirksamkeit von Natriumthiosulfat bei Paravasation bei Menschen ausgegangen. Aufgrund der wenigen klinischen Daten zur Wirksamkeit, der invasiven Applikation und der ebenbürtigen Wirksamkeit von DMSO kann eine Anwendung nicht empfohlen werden.

11.8.5. Steroide

11.11.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Zur Therapie eines Paravasates sollen Steroide weder systemisch noch lokal verwendet werden.
Level of Evidence 3b	Literatur: (Dorr, Alberts et al. 1980)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Steroide wirken antiinflammatorisch. Ihr Einsatz bei Paravasaten wird sehr kontrovers diskutiert, da ein Paravasat nur in Ausnahmefällen von einer entzündlichen Reaktion begleitet wird (Mader, Fürst-Weger et al. 2006). Bei Anthrazyklin-Paravasaten und Vinca-Alkaloiden wurden in Einzelfällen über klinische Erfolge berichtet. Im Tierexperiment allerdings führte der Einsatz von Steroiden zu einer erhöhten Toxizität (Dorr, Alberts et al. 1980) (Kraft, Weinig et al. 2000). Zusammenfassend kann aus pharmakologischer Sicht der Einsatz von Steroiden bei Paravasaten nicht empfohlen werden.

11.9. Lokale Thermotherapie

11.9.1. Trockene Wärme

11.12.	konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Paravasation von Vincaalkaloiden sollte trockene Wärme 4mal täglich für 20 min über 24-48 Stunden zusätzlich zu den anderen Maßnahmen appliziert werden.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Durch die Applikation von Wärme kommt es zu einer Vasodilation und in der Folge zu einem gesteigerten Abtransport der toxischen Substanz aus dem Gewebe, eine Wirksamkeit wurde bei Paravasaten mit Vincaalkaloiden gezeigt (Dorr 1990, Kahler, Mustroph et al. 2009, Langer, Sehested et al. 2009, Boulanger, Ducharme et al. 2015).

Für die Paravasation anderer Zytostatika finden sich in der Literatur keine Angaben, so dass bezüglich der Applikation von Wärme bei anderen Substanzen außer Vincaalkaloiden keine Aussage möglich ist.

11.9.2. Trockene Kälte

11.13.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Paravasation von Amsacrin, Cisplatin, Dactinomycin, nicht-pegylierten Anthrazyklinen, Mitoxantron und Mitomycin sollte trockene Kälte 4-mal täglich für mindestens 15 Minuten über 24-48 Stunden zusätzlich zu den anderen Maßnahmen angewendet werden.
EK	Für die die Applikation von trockener Kälte bei Paravasation anderer Zytostatika finden sich in der Primärliteratur keine Angaben. In Analogie zu anderen Leitlinien kann die Applikation von Kälte empfohlen werden (nicht bei Vincaalkaloiden).
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Der Wirkmechanismus von trockener Kälte beruht auf der Vasokonstriktion von Gefäßen und damit der verminderten Ausbreitung der Zytostatika im Gewebe (Lane, Vichi et al. 1987). Dieser Mechanismus konnte in einzelnen *in vitro* Versuchen gezeigt werden (Dorr 1990, Kahler, Mustroph et al. 2009). Des Weiteren konnte in einzelnen Fallberichten, durch die Applikation von Kälte oder Wärme eine Ulzeration verhindert werden (Kahler, Mustroph et al. 2009). Die Applikation sollte grundsätzlich trocken erfolgen, da beim Einbringen von Feuchtigkeit die Gefahr der Mazeration besteht (Doellman, Hadaway et al. 2009).

11.10. Substanzspezifische Maßnahmen

Angegeben in dieser zusammenfassenden Tabelle sind diejenigen Zytostatika, bei denen substanzspezifische Maßnahmen beschrieben sind. Für die anderen Tumorthapeutika sind die allgemeinen Maßnahmen zu beachten.

Tabelle 3: Zusammenfassung der Zytostatika und ihrer substanzspezifischen Maßnahmen

Applizierte Substanz	Antidot	Thermotherapie erforderlich
Amsacrin	DMSO 99 % 3-mal täglich für mind. 7-14 Tage	Trockene Kälte
Anthrazykline (liposomale ausgenommen)	Dexrazoxan für 3 Tage Wenn keine Dexrazoxan-Gabe: DMSO 99 % 3-mal täglich für mind. 7-14 Tage (nicht zusammen mit Dexrazoxan)	Trockene Kälte (muss mind. 15 min vor der Dexrazoxan Applikation beendet werden; keine Kälte während der Dexrazoxan Applikation)
Cisplatin	DMSO 99 % 3-mal täglich für mind. 7-14 Tage	Trockene Kälte

Applizierte Substanz	Antidot	Thermotherapie erforderlich
Dactinomycin	DMSO 99 % 3-mal täglich für mind. 7-14 Tage	Keine Thermotherapie erforderlich
Mitomycin C	DMSO 99 % 3-mal täglich für mind. 7-14 Tage	Trockene Kälte
Mitoxantron	DMSO 99 % 3-mal täglich für mind. 7-14 Tage	Trockene Kälte
Paclitaxel	Hyaluronidase kann gegeben werden (1-10 Ampullen à 150 IE)	Keine Thermotherapie erforderlich
Vinca Alkaloide	Hyaluronidase sollte gegeben werden (1-10 Ampullen à 150 IE)	trockene Wärme

11.11. Chirurgische Therapie

11.14.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei beginnenden Nekrosen oder beginnendem Kompartiment-Syndrom soll unmittelbar ein Chirurg konsultiert werden.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

11.15.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei persistierenden oder progredienten Schmerzen oder bei Versagen der konservativen Therapie sollte ein Chirurg konsultiert werden.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Das Zeitintervall zur Konsultation eines Chirurgen wird in der Literatur unterschiedlich diskutiert. In den meisten Fallbeschreibungen u. a. von Heimburg (1998) und Napoli erfolgte die Vorstellung der Patienten zeitverzögert oft erst nach mehreren Tagen (von Heimburg and Pallua 1998, Napoli, Corradino et al. 2005). Im Regelfall v. a. bei eher asymptomatischen Patienten ist eine konservative Behandlung ausreichend. Jedoch kann es durch die Paravasation nekrotisierender Substanzen in der Folge zu Ulzerationen und Fibrosierungen im Bereich der betroffenen Extremität kommen, die zu Kontrakturen der Extremitäten bis hin zum völligen Funktionsverlust des betroffenen Areals führen können.

Ist eine chirurgische Intervention erforderlich, so empfiehlt sich in der Regel ein zweizeitiges Vorgehen mit initial großzügigem Debridement und sekundär plastischer Deckung des Defektes.

In mehreren Publikationen konnte mit Hilfe der sog. „SWOP“ (saline washout procedere)-Technik ein chirurgisches Debridement nach Paravasation von Zytostatika verhindert werden. Diese Technik wurde jedoch nur an hochspezialisierten Zentren durchgeführt und kann daher nicht in die alltägliche klinische Praxis übertragen werden.

In mehreren Publikationen konnte mit Hilfe der sog. „SWOP“ (saline washout procedere)-Technik ein chirurgisches Debridement nach Paravasation von Zytostatika verhindert werden. Dabei wird das defekte Areal zunächst mit 5-10 ml eines Lokalanästhetikums infiltriert und mit einer 14 oder 16 G Kanüle mehrere Kanäle geschaffen. Anschließend erfolgt die Spülung mit bis zu 500 ml einer 0,9 %-igen Kochsalzlösung (bei Port-Paravasaten bis zu 1500 ml) (Dionyssiou, Chantes et al. 2011). In der Arbeit von Steiert et al. wurde bei insgesamt 13 Patienten die Spülung mit 0,9 % Kochsalzlösung angewendet (Steiert, Hille et al. 2011). Bei 2 der Patienten zeigte sich eine prolongierte Induration und Entzündung; eine chirurgische Intervention konnte jedoch in allen Fällen verhindert werden. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch in anderen Fallberichten von u.a. Dionyssiou (2011), Napoli (2005) und Heimburg (1998) (von Heimburg and Pallua 1998, Napoli, Corradino et al. 2005, Dionyssiou, Chantes et al. 2011). Aufgrund der fehlenden randomisierten Studien und bei nachgewiesener Wirksamkeit von Dexrazoxan in der randomisierten Studie von Mouridsen kann eine Anwendung nur in Ausnahmefällen empfohlen werden (Mouridsen, Langer et al. 2007). So ist der Einsatz der sog. SWOP-Technik unter besonderen Umständen (Unverträglichkeit von Dexrazoxan, Port-Paravasate) sowie an versierten Zentren zu überlegen.

11.12. Antibiotische Therapie

11.16.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei großflächigen Paravasaten mit großem Substanzdefekt kann nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung eine antibiotische Prophylaxe mit z. B. Clindamycin oder Amoxicillin erwogen werden.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

In der Publikation von Pluschnig (2015) erfolgte die Applikation einer antimikrobiellen Prophylaxe bei Paravasationen, die zu einer Verletzung der Hautbarriere geführt haben (Pluschnig, Haslik et al. 2015). Aus diesem Grund kann bei Paravasationen, die z.B. mit großflächiger Blasenbildung einhergehen eine antibiotische Prophylaxe erwogen werden.

11.13. Therapeutisches Vorgehen bei zentralvenösen Kathetern

Bei Auftreten eines Paravasates durch zentralvenöse Katheter kann es zu einer Anreicherung der Substanz im Mediastinum, der Pleura oder im subkutanen Gewebe von Hals und Thorax kommen (Narducci, Jean-Laurent et al. 2011, Perez Fidalgo, Garcia Fabregat et al. 2012). In der Folge imponieren z. T. heftigste thorakale Schmerzen. Zur genauen Bestimmung des Ausdehnungsgrades der Paravasation ist die Durchführung einer entsprechenden Schnittbildgebung (CT/MRT) hilfreich (Shenaq, Abbase et al. 1996, Schummer, Schummer et al. 2003, Jordan, Behlendorf et al. 2008, Surov, Jordan et al. 2008).

11.17.	Konsensbasiertes Statement
EK	<p>Bei Auftreten einer Paravasation bei liegendem zentralvenösen Katheter sind folgende therapeutische Maßnahmen durchzuführen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. sofortiges Beenden der Infusion, 2. Handschuhe anziehen, 3. zentralen Katheter oder Portnadel belassen, 4. keinen Druck auf Paravasatstelle ausüben, 5. mit einer 10 ml Spritze so viel wie möglich aspirieren, 6. Applikation einer entsprechenden Analgesie (falls erforderlich), 7. Applikation von trockener Kälte oder Wärme (falls indiziert, s. 8.10.), 8. Applikation eines Antidots (falls indiziert, s. 8.9., nicht über den zentralen Zugang), 9. anschließend Portnadel oder zentralvenösen Katheter unter Aspiration entfernen, 10. Chirurgen umgehend konsultieren (ggf. Drainage, Thorakoskopie oder -tomie nach entsprechender Bildgebung) 11. ausreichende Analgesie, Volumen- und Sauerstoffgabe (falls erforderlich), 12. antiinfektive Therapie in Erwägung ziehen, 13. sorgfältige Dokumentation der Paravasation (Markierung der Paravasatstelle; wenn möglich Fotodokumentation), 14. wiederholte Kontrollen und Dokumentation in Abhängigkeit der Symptomatik.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

11.14. Paravasat-Notfallset

Ein Paravasat-Notfallset ist in der onkologischen Therapieeinheit vorrätig zu halten (Jordan, Grothe et al. 2005, Kahler, Mustroph et al. 2009, de Wit, Ortner et al. 2013).

11.18.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Ein Notfallset bei Paravasation von Zytostatika sollten folgende Bestandteile enthalten:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Einmalspritzen (1 ml, 2ml, 5ml, 10ml) 2. Flexülen 3. Einmalkanülen (z. B. 21G) 4. (sterile) Handschuhe 5. Sterile Kompressen und Tupfer 6. NaCl 0,9 % 7. Aqua dest. 8. Glucose 5 % (bei Oxaliplatin-Paravasat: wenn Spülung indiziert, dann nicht mit NaCl) 9. Kälte-/ Wärmepackungen 10. DMSO 99 % 11. Hyaluronidase 1500 IE (Aufbewahrung im Kühlschrank bei 2-8 °C) 12. Lidocain 1 % 13. Wirkstoffliste mit Schädigungspotenzial 14. Anleitung Vorgehen bei Paravasaten 15. Dokumentationsbogen (Beispiel: Vorlage vom Springerverlag (Mader, Fürst-Weger et al. 2006)) 16. Hinweis auf Dexrazoxane Verfügbarkeit (Ort, Telefonnummer)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

11.15. Dokumentation von Paravasaten

11.19.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Nach Akutversorgung der Paravasatstelle soll eine ausführliche, unverzügliche Dokumentation erfolgen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Name des Patienten, 2. Datum und Zeit des Auftretens der Paravasation, 3. Position der Kanüle bzw. Angabe des zentralvenösen Zuganges, 4. Wie häufig und wo wurden Venenpunktionen durchgeführt, 5. Appliziertes Zytostatikum (Name, Volumen), 6. Vermutetes Volumen des Paravasates, 7. Beschreibung der Paravasatstelle (Rötung, Schwellung etc.), 8. Mögliche Differentialdiagnosen 9. Applizierende Person, 10. Auffindende Person 11. Allgemein eingeleitete Maßnahmen zum Management des Paravasates, 12. Wurde ein Antidot oder eine lokale Thermotherapie appliziert, 13. Vorstellung beim Chirurgen erfolgt, 14. Markierung der Paravasatstelle und wenn möglich fotografische Dokumentation, 15. Verlaufsdokumentation.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

11.16. Verlaufskontrolle

Zur Festlegung der Nachsorgeintervalle sind das Schädigungspotenzial der extravasierten Substanz sowie das klinische Ausmaß der Paravasation zu berücksichtigen (de Wit, Ortner et al. 2013).

11.20.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Paravasation von nekrotisierenden Substanzen sollte eine engmaschige klinische Kontrolle erfolgen.
Abstimmung im Plenum	Konsens

11.21.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Nachsorge soll bis zum Abklingen der akuten lokalen Reaktion erfolgen.
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

In den aktuellen Publikationen finden sich hierzu sehr unterschiedliche Angaben für Nachsorge-Intervalle. Generell erfolgt eine Verlaufskontrolle in Anpassung an das individuelle Beschwerdebild und Ausprägungsgrad der Paravasation.