

Paravasation von Zytostatika - eine endlose Geschichte?

Robert Mader, Wien

im Namen der Arbeitsgruppe Paravasate¹

Es gibt kaum ein Gebiet der Hämato-Onkologie, in dem wir in den letzten Jahren so geringe Fortschritte gemacht haben wie in der Behandlung der Paravasation von Zytostatika. In Deutschland und Österreich haben sich eine Reihe von PharmazeutInnen und ÄrztInnen intensiv mit dem Thema beschäftigt und sind immer wieder zum gleichen Schluss gekommen: wir wissen zwar einiges über Risikofaktoren, klinischen Verlauf und Interventionsstrategien, aber es fehlt uns die Sicherheit in der Vorhersage. Nach wie vor ist es so gut wie unmöglich den klinischen Verlauf und das Ausmaß der zu erwartenden Schädigung vorherzusehen. Des weiteren basieren trotz aller Bemühungen um die systematische Sammlung von Datenmaterial Handlungsanleitungen nicht immer auf klinischer Evidenz, sondern bauen oft empirisch auf einigen wenigen Fallstudien auf. Diese Situation spiegelt sich auch im Alter der verwendeten Literatur wider: viele Untersuchungen, auf die wir uns heute noch beziehen, stammen aus den Jahren 1970 – 1980. Was wir in der Zwischenzeit gelernt haben kann mit dem Fortschritt in Bereichen wie z.B. Schmerztherapie oder antiemetische Begleittherapie keinesfalls Schritt halten.

Dieser kritischen Einleitung soll eine kommentierter Querschnitt zu einem Thema folgen, von dem auch heute noch nicht absehbar ist, wann wir einen zuverlässigen und wissenschaftlich belegbaren Standard weltweit einführen können.

Der Notfall Paravasation von Zytostatika stellt sich in der Praxis häufiger als vielfach angenommen. Die Zahlen für die Inzidenz schwanken zwischen 0,45 - 6,4%. Darin nicht enthalten sind Paravasationen, die asymptomatisch verlaufen. Dies ist z.B. oft der Fall, wenn eine intravenös verabreichte Substanz aufgrund der (Vor)schädigung von Endothelgewebe in geringem Mengen aus den Gefäßen austritt. Interessanterweise betrifft dies nicht nur intravenös verabreichte Infusionen,

¹ Die Arbeitsgruppe Paravasate besteht aus Ines Mader, Patrizia Fürst-Weger, Robert Mader, Elisabeth Semenitz, Robert Terkola und Sabine Wassertheurer

auch bei zentralvenöser Applikation treten immer wieder Paravasationen auf, die sich auf 7,5% aller Verabreichungen summieren können [1].

Warum sind diese Komplikationen so schwer zu beherrschen? Um diese Frage zu beantworten, ist es notwendig die Komplexität der Ereignisse zu beschreiben, die letztlich zum Notfall Paravasation führen. Da sind zum Einen die Risikofaktoren, die in drei Gruppen unterteilt werden können: arzneimittelbedingte, patientenassoziierte und iatrogene Risikofaktoren. Diese Risikofaktoren sind die Basis für präventive Maßnahmen, an die die Patientenaufklärung als ein wichtiges Instrument der Früherkennung anschließt. Treten Veränderungen an der Infusionsstelle auf, sind darüber hinaus vom behandelnden Arzt z.B. Hypersensitivitätsreaktionen und Phlebitiden differentialdiagnostisch von Paravasationen zu unterscheiden und umgehend die richtigen Schritte zu veranlassen. Zu diesen gehören neben unspezifischen allgemeinen Massnahmen auch substanzspezifische Maßnahmen wie die Verabreichung von Antidota. Im Falle nekrotisierender Substanzen ist in der Folge ein (plastischer) Chirurg zu konsultieren, die Nachsorge einzuleiten, die Dokumentation durchzuführen und die Einbindung der Angehörigen zu veranlassen.

Bei jedem dieser Schritte sind Fehlentscheidungen möglich, deren Ausmaß sehr stark von der Erfahrung des Hämato-Onkologen abhängig ist. Zu den sensibelsten Punkten gehören bei gewebsnekrotisierenden Substanzen Art und Anwendung der Antidota, rechtzeitige Konsultation eines (plastischen) Chirurgen und die Intensität der Nachsorge.

Da Maßnahmen mit gesicherter Wirksamkeit nur in begrenztem Ausmaß zur Verfügung stehen, nimmt die **Prävention** eine herausragende Rolle ein. Prävention, wie wir sie heute verstehen, umfaßt mehrere Ebenen, an denen ÄrztInnen, Pflegepersonal, PharmazeutInnen und auch selbstverständlich der Patient beteiligt sind. So ist pharmazeutische Expertise bei den **arzneimittelbedingten Risikofaktoren** immer wieder gefragt (Tabelle 1). Besonders Informationen zu Fragen über Art und Zusammensetzung der Hilfsstoffe in der Formulierung, pH-Wert und Osmolarität sind primär dem Pharmazeuten zugänglich und erreichen den Kliniker nicht ohne kräftiges Zutun.

Tabelle 1. Risikofaktoren

1. Arzneimittelbedingte Risikofaktoren	
Gewebsschädigende Potenz	Konzentration von Wirk- und/oder Hilfsstoff(en) [2]
Osmolarität und pH-Wert	Art und Volumen der Infusionslösung [3,4]
Expositionsdauer	Menge und Konzentration des Wirk- und/oder Hilfsstoffes im Paravasat [3,4]
2. Patientenassoziierte Risikofaktoren	
Schwierige Venenverhältnisse	fragile Venen bzw. generalisierte Gefäßerkrankungen [5]; mehrfache Vortherapien [6,7]
Beeinträchtigung des Lymphflusses und der venösen Zirkulation	Dissektion der axillären Lymphknoten im ipsilateralen Arm [8]; lokal infiltrierende Tumoren [9]; Gefäßspasmus [10]; Thrombophlebitis [6,9]; Thrombose proximaler Venen [2]
Alter	bei Kindern und geriatrischen PatientInnen kann die Kommunikationsfähigkeit eingeschränkt sein [11]
Recall-Phänomene	erhöhte Neigung zur Gewebsnekrose nach vorangegangener Chemotherapie mit Doxorubicin [12] oder Paclitaxel [13,14]
Sonstige Faktoren	Polyneuropathie, z.B. bedingt durch Diabetes mellitus oder Vortherapie mit Vinca-Alkaloiden [15,16,17]; motorische Unruhe
3. Iatrogene Risikofaktoren	
Mangelnde Schulung und Erfahrung	Auswahl eines ungünstigen Punktionsortes (ungeeignete Venen; Cave! Handrücken) [10,18]; mangelhafte Punktionstechnik [19]
Mehrfachpunktionen	im Bereich des Infusionsortes [5,15,19]
mangelnde Fixierung des Armes	während der Infusion [10]
Nichtbeachten von Patientenangaben	z.B. Symptome, die auf eine Paravasation hinweisen könnten [19]
Organisatorische Schwierigkeiten	Verzögerung des Therapiebeginns nach Setzen des intravenösen Zuganges; unzureichende Überwachung der Infusionen insbesondere während der Nacht; Zeitdruck bei der Verabreichung; übermüdetes Personal [20]
Applikationstechnik	Bolusapplikation [21] bzw. periphervenöse Dauerapplikation mittels Infusionspumpen

Modifiziert nach [22]

In diesem Zusammenhang ist es wichtig, die PatientInnen vor jedem Behandlungstag über die Wichtigkeit der Angabe von Schmerzreaktionen und anderen Auffälligkeiten zu informieren und um seine aktive Mithilfe zu bitten [19]. Dies geschieht am besten mittels schriftlicher **Patientenaufklärung**, die explizit darauf hinweist, dass Schmerzen, Brennen, Rötungen, Schwellungen an der Infusionsstelle und Schmerzen durch die Infusionsnadel unverzüglich gemeldet werden sollen (eine Vorlage für die Patientenaufklärung ist neben anderem Material im Internet unter „www.paravasate.at“ abrufbar). Jede Minute Zeit, die durch falsch verstandene Zurückhaltung verloren wird, kann im Falle nekrotisierender Substanzen zu bleibenden Schäden führen.

Selbst unter Beachtung all dieser Risikofaktoren und trotz gewissenhafter Venenpunktionstechnik können Paravasationen - auch schwerer Art - niemals völlig ausgeschlossen werden [3].

Darüber hinaus sind im Sinne der Prävention weitere technische Vorsichtsmaßnahmen einzuhalten, die in Tabelle 2 zusammengefaßt sind.

Tabelle 2. Prävention von Paravasaten

1. Applikation nur durch qualifiziertes Personal, Eile vermeiden
2. Aufklärung und Instruktion der PatientInnen
3. Zugang
 - Nach Möglichkeit neu setzen, Mehrfachpunktionen vermeiden
 - Bevorzugter Applikationsort: dicke Venen in Unterarmmitte
 - Zu vermeidende Applikationsorte: Handrücken, Handgelenk, Ellenbeuge
 - Dünne Venflons verwenden Cave! keine Stahlkanülen (z.B. Butterfly®-Kanülen)
 - Sichere Fixierung des Zuganges an der Extremität (Applikationsstelle bleibt sichtbar!)
 - Implantierbares Port-a-cath System in Erwägung ziehen
4. Lagekontrolle
 - Aspiration von Blut
 - Spülen ohne Widerstand ist möglich
 - Bei zentralvenösem Zugang im Zweifelsfall radiologische Lagekontrolle

Modifiziert nach [22]

Der **Schädigungstyp** von Zytostatika ist Gegenstand langjähriger Diskussionen gewesen, sodass hier nicht näher auf die einzelnen Punkte eingegangen werden kann. Es besteht mittlerweile ein breiter Konsens über das gewebstoxische Potential der meisten etablierten Zytostatika. Die Einstufung von Neuentwicklungen ist naturgemäß über Jahre mit Unsicherheiten belastet. Eine zuverlässige Einstufung hängt primär von der klinischen Erfahrung mit einer Substanz ab und somit von Häufigkeit der Verwendung und der Zeit, die seit Einführung des Zytostatikums vergangen ist. Eine Näherung an das Gefährdungspotential kann hier die Zugehörigkeit zu einer gut erforschten Gruppe von Zytostatika bieten. Extrapolation basierend auf physikalisch-chemischen Eigenschaften ist aber keinesfalls ein tauglicher Ersatz für handfeste Daten zur lokalen Toxizität.

Dieser Unsicherheit wird zur Zeit während der Zulassung von zytotoxischen Arzneimitteln noch zu wenig Rechnung getragen. Es werden zwar Daten zur Gefährdung durch Paravasation gesammelt und sind bei manchen Herstellern in den Einreichungsunterlagen enthalten, es sind aber Untersuchungen zur akuten Gewebstoxizität inklusive gewebstoxisierendem Potential nicht in jenem Ausmaß dem Anwender zugänglich, wie sie die verlässliche Einstufung einer neuen Substanz erfordern würde.

Die Substanzen, die aufgrund ihres Gefährdungspotentials besondere Aufmerksamkeit verdienen, sind in Tabelle 3 zusammengefaßt.

Tabelle 3. Zytostatika mit gewebstoxisierendem Potential (englisch: vesicant)

Amsacrin	Mitomycin C
Cisplatin (>0,4 mg/ml)	Mitoxantron
Dactinomycin	Paclitaxel
Daunorubicin	Vinblastin
Doxorubicin	Vincristin
Epirubicin	Vindesin
Idarubicin	Vinorelbin

Zitiert nach [22]

Als Besonderheit fällt dabei Cisplatin auf, für das eine konzentrationsabhängige Gefährdung zu bestehen scheint. So sind Berichte über nekrotisierendes Verhalten erst bei einer Konzentration $> 0,4$ mg/ml in der Infusionslösung berichtet worden. Bei einigen Substanzen ist aufgrund der mangelnden Erfahrung mit Paravasationen noch keine endgültige Zuordnung möglich, was bei Substanzen mit gewebsreizendem Potential doch einen beträchtlichen Unsicherheitsfaktor darstellt. Es sind dies Zytostatika wie liposomales Daunorubicin oder Doxorubicin und Oxaliplatin. Letzteres wurde in der Vergangenheit durch Fallberichte sowohl als gewebsnekrotisierend [23] wie auch als Irritans klassifiziert [24]. Dies mag bei einer relativ häufig eingesetzten Substanz wie Oxaliplatin verwundern, mit der wir in Europa mittlerweile 8 Jahre lang Erfahrung sammeln konnten, zeigt aber die bereits erwähnte Problematik des Nachhinkens.

Klinisch relevant ist auch die Kenntnis derjenigen Substanzen, die allergische Reaktionen auslösen können und somit differentialdiagnostisch von Bedeutung sind. Hier imponiert vor allem Asparaginase durch Hypersensitivitätsreaktionen bis zu einem Ausmaß von 70% aller Verabreichungen [25]. Weniger signifikant sind diese bei Melphalan mit einer Inzidenz von 2-3%, während neben Bleomycin auch biologische Arzneistoffe, wie die Antikörper Rituximab und Trastuzumab, um die 20% Inzidenz erreichen können [26]. Phlebitis tritt relativ häufig nach i.v. Applikation von Oxaliplatin auf und ist mit Schmerzen und Kälteempfindlichkeit verbunden.

Beim Auftreten einer Paravasation ist rasches und richtiges Handeln gefragt. Die Basis dafür ist die richtige Klassifizierung der Substanz nach ihrem Gefährdungspotential und die Anwendung standardisierter Arbeitsabläufe, um im Notfall das Auslassen wichtiger Massnahmen zu unterbinden. Eine der Möglichkeiten besteht darin, systematisch nach dem Schema in Tabelle 4 vorzugehen.

Tabelle 4. Maßnahmen nach Paravasation gewebsnekrotisierender Substanzen

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
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!)
10. Aufklärung und Instruktion des/der Patienten/in sowie der Angehörigen
11. Regelmäßige Kontrollen (Nachsorge)
12. In jedem Fall innerhalb von 72 Stunden einen (plastischen) Chirurgen konsultieren

Zitiert nach [22]

Dieser Katalog sieht neben eine Reihe von allgemeinen Maßnahmen auch die Anwendung substanzspezifischer Maßnahmen vor, die häufig die Anwendung von Antidota beinhalten. Die Wirkungsweise dieser Antidota ist im klinischen Bewußtsein leider nur begrenzt verankert, sodass es immer wieder zu Verwechslungen kommt, Unsicherheiten bei der Dosierung auftreten oder im Extremfall kontraindizierte Maßnahmen ergriffen werden, wie z.B. die Kombination von Corticosteroiden mit topischer Kälte.

Der Bereich der Antidota umfaßt daher ein Themenkreis, der für den Pharmazeuten Tätigkeitsfelder in zweierlei Hinsicht eröffnet: neben eingeführten Aktivitäten wie die Erstellung von Parasate-Sets kann hier noch sehr viel Verständnis und Bewußtsein geschaffen werden, um den effizienten Einsatz von Antidota zu forcieren; darüber hinaus ist dies aber auch ein Gebiet, in dem noch viel Forschungstätigkeit im experimentellen Bereich zu leisten ist. So wurden in der Literatur mehrfach Antidota erfolgreich in Fallstudien getestet, fanden dann aber nicht Eingang in unser Instrumentarium, weil die Grundlage dazu ungenügend herausgearbeitet war. Dazu gehören Antidota wie Tetrachlordecaoxid, das nach

Paravasation von Doxorubicin und Cisplatin trotz positiver Erstbeschreibung über das klinische Versuchsstadium nicht hinaus kam [27].

Andere Substanzen wurden in Kombination mit bekanntermaßen allein wirksamen Antidota oder ausschließlich im Tiermodell getestet, sodass ihre klinische Wirksamkeit als Einzelsubstanz nicht sicher nachgewiesen ist. Dazu zählen z.B. Heparin [10,28], Ascorbinsäure (Vitamin C) [29], N-Acetylcystein [30] und α -Tocopherol (Vitamin E) [31,32]. Andere Antidota wie Dexrazoxan, das in der rezenten Literatur mehrmals erwähnt wird [33], müssen ihren vielversprechenden Einstieg erst an entsprechender Fallzahl bestätigen [34]. Aus heutiger Sicht unverständlich sind Unklarheiten über die Verwendung von Antidota, die aus mangelnder experimenteller Absicherung oder schlichtweg Uninformiertheit resultieren. Rein empirische Vorgangsweisen wie die nicht hinterfragte Kombinationen bekannter Antidota ohne zumindest präklinisch abgesicherte Rationale sind im Zusammenhang mit der Paravasation von Zytostatika weder ethisch noch wissenschaftlich vertretbar.

Schließlich variiert die Anzahl der Beobachtungen und damit die klinische Wertigkeit der Aussagen beträchtlich. In einer der größten Studien wurde die topische Applikation von Dimethylsulfoxid an 144 PatientInnen nach Paravasation von Zytostatika getestet [35]. Entsprechend ist daher dessen Wirksamkeit eindeutiger zu interpretieren als dies bei einzelnen klinischen Fallbeschreibungen, z.B. Natriumthiosulfat zur Inaktivierung von Chlormethin (Mustargen) zutrifft [36].

Als akzeptierte Interventionen sind die Anwendung trockener Kälte, trockener Wärme, Dimethylsulphoxid und Hyaluronidase zu betrachten. Einen Dauerbrenner in der Diskussion stellt nach wie vor die Anwendung von Corticosteroiden dar [37]. Pathologische Untersuchungen im Areal des Paravasates haben bisher wenige Hinweise auf ein ursächlich inflammatorisches Geschehen geliefert [38], es wird aber immer wieder in der Literatur vom erfolgreichen Einsatz von Corticosteroiden i.v. bzw. s.c. berichtet. Kontraindiziert ist die Anwendung von Corticosteroiden bzw. topischer Kühlung nach Paravasation von Vinca-Alkaloiden, weil deren nekrotisierende Wirkung dadurch weiter verstärkt wird. Auch hier besteht noch Handlungsbedarf im Rahmen klinischer Studien wie z.B. die pathologische Begutachtung von Hautstanzen aus dem Gebiet des Paravasates und Abklärung der Frage, ob Inflammation nicht etwa ausschließlich mit bestimmten Zytostatika assoziiert ist oder nur eine sekundäre Folgeerscheinung des lokalen Gewebsunterganges.

Von den zahlreichen Möglichkeiten in der Literatur substanzspezifische Maßnahmen zu ergreifen und Antidota zu verabreichen sind in Tabelle 5 jene Vorschläge aufgelistet, die in unserer Arbeitsgruppe einen Konsens gefunden haben.

Tabelle 5. Substanzspezifische Maßnahmen / Antidota

Trockene Kälte

Wirkungsmechanismus: Örtliche Begrenzung des Paravasates durch Vasokonstriktion; Verringerung der zellulären Aufnahme von Doxorubicin *in vitro* [39]

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

Kälte alleine: Daunorubicin liposomal, Doxorubicin liposomal

Kälte in Kombination mit DMSO: Amsacrin, Cisplatin, Dactinomycin, Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin, Idarubicin, Mitomycin C, Mitoxantron

Trockene Wärme

Wirkungsmechanismus: Erhöhung der lokalen Blutzirkulation durch Vasodilatation; verbesserte Verteilung und Absorption aus dem Gebiet des Paravasates [40]

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

DMSO

Wirkungsmechanismus: Vasodilatation [41]; Erhöhung der Hautpermeabilität und rasche Gewebsdurchdringung sowie hohes Lösungsvermögen für Pharmaka [42]; antiinflammatorische Wirkung [43]; Radikalfänger [44]

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

Hyaluronidase

Wirkungsmechanismus: Enzymatischer Abbau der Bindegewebskomponente Hyaluronsäure verstärkt die Absorption des Paravasates [45]

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

Modifiziert nach [22]

Obwohl bei der Mehrzahl der PatientInnen die konservative Behandlung ausreichend ist, gibt es doch immer wieder Fälle, die dringend einer chirurgischen Intervention bedürfen. Besteht der Verdacht auf Paravasation eines gewebsnekrotisierenden Agens, sollte unbedingt innerhalb von 72 Stunden ein (plastischer) Chirurg konsultiert werden, um das weitere Vorgehen abzuklären. War das Thema Paravasation bisher in der plastischen Chirurgie vom zweizeitigen Vorgehen Débridement kombiniert mit späterer plastische Deckung gekennzeichnet, gibt es in der neueren Literatur Ansätze durch die sogenannte „Dilution Flash-out“ Technik gleich zum Zeitpunkt der Paravasation invasiv tätig zu werden und die lokale Belastung an toxischer Substanz durch Unterspülung des betroffenen Areals mit physiologischer Kochsalzlösung / Hyaluronidase so weit wie möglich zu reduzieren [46].

Die eingangs erwähnte Inzidenz von Paravasationen legt den Schluss nahe, dass im Laufe der Zeit ausreichend Daten vorhanden hätten sein müssen, um eine sichere Einstufung der Zytostatika samt zu ergreifenden Massnahmen zu gewährleisten. Versuche durch Sammeln und Auswerten von Dokumentationen einzelner Fälle relevante Information zu erhalten und so unser Wissen auf die notwendige Basis zu stellen, sind nach den Erfahrungen des deutschsprachigen Raumes als gescheitert zu betrachten. Die Qualität der Daten sowie die Anzahl der dokumentierten Einzelfälle reichen zur Objektivierung der Erkenntnisse nicht aus. Die Heterogenität der dokumentierten Daten hat auch Pioniere der überregionalen Dokumentation wie Fr. Krämer aus Mainz zu kritischen Stellungnahmen über die Grenzen solcher Unternehmungen veranlaßt [1]. Diese Erkenntnis gilt in gleicher Weise für etliche Publikationen in der Fachliteratur, die vom Begutachtungsverfahren nicht merklich profitiert haben. Die Auswertung der Fallstudien hinsichtlich Qualität und Verwertbarkeit zeigt deutlich das Versäumnis Mindestvorgaben für die Dokumentation zu erstellen. Dies führt in einzelnen Veröffentlichungen dazu, dass nicht einmal die Konzentration der Infusionslösung bekannt war, geschweige denn das Volumen des Paravasates abgeschätzt werden konnte. Ein Teil der Fallstudien aus der Literatur ist daher auch schlichtweg als unbrauchbar zu bezeichnen. Daher werden wir auch in naher Zukunft oftmals auf die Übertragung tierexperimenteller Daten auf den Menschen angewiesen sein, mit allen bekannten Einschränkungen in der Verwertung.

Langfristig wird die Inzidenz von Komplikationen durch Paravasationen mit den kommenden Entwicklungen in der Onkologie sinken. Der Ausblick auf die zu erwartenden Therapeutika im Bereich des Mammakarzinoms macht deutlich, wohin die Entwicklung geht: Weiterentwicklung antihormoneller Substanzen, Optimierung des Einsatzes zytotoxischer Substanzen und Einführung molekülspezifischer Therapeutika [47]. Letzere selektieren mittlerweile eine große Anzahl verschiedener Zielorte wie Blockade des Her-2/neu Rezeptors, Proteasominhibitoren, Inhibitoren von Cyclooxygenase-2 (COX-2), Zellzyklus und Neoangiogenese. Dazu kommt die Verwendung von Retinoiden und Gentherapeutika, die mit wenigen Ausnahmen ebenso kaum gewebnekrotisierendes, wahrscheinlich zumeist nicht einmal gewebsschädigendes Potential besitzen, sodass aus dieser Gruppe wenig Anlass zu Sorge geben wird. In der Gruppe der Zytostatika selbst gibt es einen starken Trend in Richtung peroraler Formulierungen, wie z.B. bei Vinorelbin oder Temozolomid. Die potentiell lokal toxischen Taxane werden in zwei Richtungen weiterentwickelt: darunter befindet sich Epothilon B (BMS-247550), das wahrscheinlich die größte Beachtung in dieser Gruppe verdient. Die zweite Schiene beinhaltet die Formulierung von Paclitaxel in polymergebundener Form, die eine Verringerung der lokalen Toxizität erwarten lässt, ähnlich der liposomalen Formulierungen von Daunorubicin und Doxorubicin.

Diese neuen molekülspezifischen Therapeutika werden sich in den nächsten Jahren durchsetzen und vielleicht wird in 10 oder 15 Jahren Paravasation bereits ein historischer Abriss in der Geschichte der Hämato-Onkologie sein. Wir sollten aber dabei nicht vergessen, dass Zytostatika in weniger hochentwickelten Ländern mit Sicherheit noch sehr viel länger ein aktuelles Thema sein werden. Selbst für einen Zeitraum von 10 - 15 Jahren lohnt es sich im Hinblick auf Paravasation allemal, zum obersten Grundsatz jeder Behandlung einen Beitrag zu leisten: *primum nihil nocere!*

Anschrift des Autors: Univ.Prof. Dr. Robert Mader
Universitätsklinik für Innere Medizin I
Klinische Abteilung für Onkologie
Währinger Gürtel 18-20
A-1090 Wien, Österreich
e-mail: robert.mader@akh-wien.ac.at

Literatur

- [1] Krämer I: Zehn Jahre Dokumentation von Zytostatika-Paravasat-Ereignissen. Krankenhauspharmazie 23: 269-274, 2002
- [2] Larson DL: Treatment of tissue extravasation by antitumor agents. Cancer 49: 1796-1799, 1982
- [3] Rudolph R, Stein SR, Patillo RA: Skin ulcers due to adriamycin. Cancer 38: 1087-1094, 1976
- [4] Reilly JJ, Neifeld JP, Rosenberg SA: Clinical course and management of accidental adriamycin extravasation. Cancer 40: 2053-2056, 1977
- [5] Ignoffo RJ, Friedman MA: Therapy of local toxicities caused by extravasation of cancer chemotherapeutic drugs. Cancer Treat Rev 7: 17-27, 1980
- [6] Linder RM, Upton J, Osteen R: Management of extensive doxorubicin hydrochloride extravasation injuries. J Hand Surg 8: 32-38, 1983
- [7] Montrose A: Extravasation management. Semin Oncol Nurs 3: 128-132, 1987
- [8] Bowers DG, Lynch JB: Adriamycin extravasation. Plast Reconstr Surg 61: 86-92, 1978
- [9] Faehrich J: Extravasation. NITA 7: 49-52, 1984
- [10] Köstering H, Nagel GA: Prophylaxe und Therapie von Zytostatika-Hautnekrosen. Onkologie 6: 317-320, 1980
- [11] Upton J, Mulliken JB, Murray JE: Major intravenous extravasation injuries. Am J Surg 137: 497-506, 1979
- [12] Cohen SC, DiBella NJ, Michalak JC: Recall injury from adriamycin. Ann Intern Med 83: 232, 1975
- [13] Meehan JL, Sporn JR: Case report of taxol administration via central vein producing a recall reaction at a site of prior taxol extravasation. J Natl Cancer Inst 86: 1250-1251, 1994
- [14] Shapiro J, Richardson GE: Paclitaxel-induced „recall“ soft tissue injury occurring at the site of previous extravasation with subsequent intravenous treatment in a different limb. J Clin Oncol 12: 2237-2238, 1994
- [15] San Angel F: Current controversies in chemotherapy administration. J Intraven Nurs 18: 16-23, 1995
- [16] Mullin S, Beckwith MC, Tyler LS: Prevention and management of antineoplastic extravasation injury. Hosp Pharm 35: 57-76, 2000

- [17] Barth J, Bildat S: Empfehlungen zur Behandlung von Paravasaten mit Vinorelbin. *Krankenhauspharmazie* 21: 622-624, 2000
- [18] Lynch DJ, Key JC, White RR: Management and prevention of infiltration and extravasation injury. *Surg Clin North Am* 59: 939-949, 1979
- [19] MacCara ME: Extravasation: a hazard of intravenous therapy. *Drug Intell Clin Pharm* 17: 713-717, 1983
- [20] Preuss P, Partoft S: Cytostatic extravasations. *Ann Plast Surg* 19: 323-327, 1987
- [21] Brown AS, Hoelzer DJ, Piercy SA: Skin necrosis extravasation of intravenous fluids in children. *Plast Reconstr Surg* 64: 145-150, 1979
- [22] Mader I, Fürst-Weger PR, Mader RM, Semenitz EI, Terkola R, Wassertheurer SM: Paravasation von Zytostatika. Springer Wien New York 2002
- [23] Baur M, Kienzer HR, Rath T, et al: Extravasation of oxaliplatin. *Onkologie* 23: 468-471, 2000
- [24] Kretschmar A, Pink D, Thuss-Patience P, et al: Extravasations of oxaliplatin. *J Clin Oncol* 21: 4068-4069, 2003
- [25] Fuxius S, Unger C: Pegaspargase. *Arzneimitteltherapie* 16: 170-173, 1998
- [26] Alley E, Green R, Schuchter L: Cutaneous toxicities of cancer therapy. *Curr Opinion Oncol* 14: 212-216, 2002
- [27] Kolarić K, Zupanc D, Stahl KW, et al: Verhinderung von Extravasatnekrosen als Komplikation nach intravenöser Zytostatikatherapie. *Onkologie* 11: 238-240, 1988
- [28] Petro JA, Graham WP, Miller SH, et al: Experimental and clinical studies of ulcers induced with adriamycin. *Surg Forum* 30: 535-537, 1979
- [29] Hajarizadeh H, Lebrede L, Barrie R, et al: Protective effect of doxorubicin in vitamin C or dimethylsulfoxide against skin ulceration in the pig. *Ann Surg Oncol* 1: 411-414, 1994
- [30] Schwartzmann G, Sander EB, Vinholes J, et al: N-Acetylcysteine protects skin lesion induced by local extravasation of doxorubicin in a rat model. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 14: 280-281, 1992
- [31] Nobbs P, Barr RD: Soft-tissue injury caused by antineoplastic drugs is inhibited by topical dimethyl sulphoxide and alpha tocopherol. *Br J Cancer* 48: 873-876, 1983
- [32] Ludwig CU, Stoll HR, Obrist R, et al: Prevention of cytotoxic drug induced skin ulcers with dimethyl sulfoxide (DMSO) and α -tocopherole. *Eur J Cancer Clin Oncol* 23: 327-329, 1987
- [33] Langer SW, Sehested M, Jensen PB: Treatment of anthracycline extravasation with dexrazoxane. *Clin Cancer Res* 6: 3680-3686, 2000

- [34] Jensen JN, Lock-Anderson J, Langer SW, et al: Dexrazoxane – a promising antidote in the treatment of accidental extravasation of anthracyclines. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 37: 174-175, 2003
- [35] Bertelli G, Gozza A, Forno GB, et al: Topical dimethylsulfoxide for the prevention of soft tissue injury after extravasation of vesicant cytotoxic drugs: a prospective clinical study. *J Clin Oncol* 13: 2851-2855, 1995
- [36] Owen OE, Dellatorre DL, van Scott EJ, et al: Accidental intramuscular injection of mechlorethamine. *Cancer* 45: 2225-2226, 1980
- [37] Krämer I, Stütze M: Zytostatika-Paravasation – wie ist vorzugehen? *Krankenhauspharmazie* 23: 261-268, 2002
- [38] Luedke DW, Kennedy PS, Rietschel RL: Histopathogenesis of skin and subcutaneous injury induced by adriamycin. *Plast Reconstr Surg* 63: 463- 465, 1979
- [39] Lane P, Vichi P, Bain DL, et al: Temperature dependence studies of adriamycin uptake and cytotoxicity. *Cancer Res* 47: 4038-4042, 1987
- [40] Dorr RT: Antidotes to vesicant chemotherapy extravasations. *Blood Rev* 4: 41-60, 1990.
- [41] David NA: The pharmacology of dimethylsulfoxide 6544. *Ann Rev Pharmacol* 12: 353-374, 1972
- [42] Kligman AM: Topical pharmacology and toxicology of dimethyl sulfoxide - part I. *JAMA* 193: 796-804, 1965
- [43] Görög P, Kovács IB: Effect of dimethylsulfoxide (DMSO) on various experimental cutaneous reactions. *Pharmacology* 2: 313-319, 1969
- [44] Desai MH, Teres D: Prevention of doxorubicin-induced skin ulcers in the rat and pig with dimethyl sulfoxide (DMSO). *Cancer Treat Rep* 66: 1371-1374, 1982
- [45] Bertelli G, Dini D, Forno GB, et al: Hyaluronidase as an antidote to extravasation of vinca alkaloids: clinical results. *J Cancer Res Clin Oncol* 120: 505-506, 1994
- [46] Khan MS, Holmes JD: Reducing the morbidity from extravasation injuries. *Ann Plast Surg* 48: 628-632, 2002
- [47] Awada A, Cardoso F, Atalay G, et al: The pipeline of new anticancer agents for breast cancer treatment in 2003. *Crit Rev Oncol Hematol* 48: 45-63, 2003