

# Preprečevanje, prepoznavanje in zdravljenje ekstravazacije citostatikov

Marjana Bernot, Marijana Fortuna in Simona Borštnar

## Izvleček

Ekstravazacija citostatikov je redek, vendar zelo neprijeten zaplet sistemskega zdravljenja raka. Ker lahko pripelje do hudih takojšnjih in poznih posledic za bolnika, zahteva posebno pozornost zdravstvenih delavcev, ki izvajajo intravenozno zdravljenje. V članku so zbrana priporočila za preprečevanje in prepoznavanje ekstravazacije, algoritem ukrepov ob njenem nastanku in možnosti uporabe antidotov.

## Uvod

V sodobni onkologiji je sistemsko zdravljenje, poleg lokalnega zdravljenja z operacijo in obsevanjem, eden izmed načinov zdravljenja raka. S tem izrazom opisujemo zdravljenje s citostatiki, hormonskimi zdravili, biološkimi zdravili in malimi molekulami. Bolniki ta zdravila prejemajo v obliki tablet, v žilo, v intratekalni prostor ali pa v obliki podkožnih injekcij in injekcij v mišico. Večino citostatikov in tudi mnoga biološka zdravila, predvsem monoklonalna protitelesa, vnašamo prek perifernih ven. Pravilno vnesena zdravila navadno ne povzročijo neželenih učinkov na mestu dostopa v periferno veno in v njegovi okolici. Kljub temu pa lahko zaradi poškodbe žile in prehajanja zdravila prek žilne stene pride do nepredvidenih zapletov. Takrat govorimo o ekstravazaciji. Tega sicer redkega zapleta se bojimo tako zdravstveno osebje kot bolniki. Dejavniki tveganja zanj so spremenjene žile, saj po večkratnih vbodih in dolgotrajnem zdravljenju postanejo tanke in krhke. Tveganje ekstravazacije narašča s poškodovano žilno steno, neuspešnimi vbodi, neustreznim mestom nastavitve venskega dostopa ali nepravilnim rokovanjem s katetrom po vstavitvi. Ekstravazacija je resno stanje, zato zahteva posebno pozornost zdravstvenih delavcev, ki izvajajo intravenozno zdravljenje.

## Oblike in klinična slika ekstravazacije

Čeprav v klinični praksi večinoma uporabljamo samo izraz ekstravazacija, pa glede na vrsto poškodbe, ki ob tem nastane, ločimo infiltracijo in ekstravazacijo v ožjem pomenu besede. **Infiltracija** je nenamerno uhajanje nevezikantov iz žilne poti v okolno tkivo. To je nenevaren dogodek, saj navadno ne povzroči nekroze tkiva, vendar pa lahko večja količina infiltriranega zdravila povzroči nelagodje, bolečino na vbodnem mestu in v poteku vene ter draženje kože (1, 2, 3). Če v okolico pride vezikant ali tekočina, govorimo o **ekstravazaciji** v ožjem pomenu. Infusion Nurses Society (INS) ekstravazacijo opredeljuje kot »nenamerno uhajanje vezikanov od predvidene žilne poti v okolno tkivo, kar lahko povzroči mehurje in poškodbe okolnega tkiva« (2, 4, 5). Pri tem namreč nastanejo hude poškodbe tkiva (kože, kit, mišic), tudi nekroze. Posledice so lahko tudi okužbe, otežen venski dostop, odlog načrtovanega zdravljenja. Zaradi poškodbe tkiva je mnogokrat potreben kirurški poseg, npr. izrez tkiva,

presaditev kože ali celo amputacija okončine. Razvijejo se lahko okorelost sklepov, nevropatije, deformacije in invalidnost, bolnik lahko celo umre. Posledice ekstravazacije so povezane tudi s številnimi drugimi negativnimi dejavniki, kot so podaljšanje bivanja v bolnišnici, dolgotrajne zdravstvene težave, bolnikova izguba zaslužka zaradi podaljšanja bolezni, psihične travme.

Prvi znak ekstravazacije je lahko pekoč občutek med infundiranjem zdravila. Traja lahko nekaj minut ali ur in se sčasoma manjša. V naslednjih nekaj tednih lahko tkivo okrog mesta ekstravazacije postane rdeče in trdo. Če je ekstravazacija majhna, rdečina postopoma izgine. Če pride do očitne ekstravazacije, torej večje koncentracije zdravila v okolici žile, se v sredini rdečine na boleči koži pojavi nekroza. V tem primeru je potrebna kirurška odstranitev poškodovanega dela kože. Če se poseg ne opravi, lahko nekroza napreduje.

## Katera zdravila so nevarna pri ekstravazaciji

Resnost tkivne poškodbe, ki nastane po ekstravazaciji, je odvisna od vrste, koncentracije in količine zdravila. Glede na kožne in podkožne spremembe zdravila delimo na vezikante, iritante in nevezikante.

**Vezikanti** so najnevarnejši. Predstavniki te skupine so doksorubicin, epirubicin, daunorubicin, aktinomicin, idarubicin, mitomicin, vinblastin, vinkristin in vinorelbin. Na mestu vboda in v okolnem tkivu povzročajo bolečino, rdečino, oteklino, mehurje, srbenje, luščenje kože in tkivno nekrozo. Znaki ekstravazacije se lahko pojavijo ob aplikaciji, po nekaj dneh ali celo šele po nekaj tednih. Vezikanti spadajo med najnevarnejša zdravila, pri katerih lahko pride do ekstravazacije, saj so posledice resne in nepopravljive.

**Iritanti** so manj nevarni. Predstavniki te skupine so karmustin, ciklofosamid, etopozid, dakarbazin, 5-fluoracil, ifosfamid, mefalan in mitoksantron. Na mestu vboda in v okolnem tkivu povzročajo lokalno alergično reakcijo z bolečino, rdečino in oteklino. Večinoma ne povzročajo nekroze. Ob ekstravazaciji je iritant lahko katero koli zdravilo v veliki koncentraciji.

Predstavniki **nevezikantov** so asparaginaza, bleomicin, karboplatin, cisplatin, docetaksel, citarbin, fludarabin, gemcitabin, irinotekan, metotreksat, paklitaksel, topotekan, pemetreksat in monoklonalna protitelesa. Povzročajo začasno lokalno oteklino in neprijeten občutek okoli mesta vboda. Zelo redko povzročajo akutno reakcijo (mehurje, bolečino, rdečino, oteklino) ali tkivno nekrozo.

Na slikah 1 do 3 so prikazane ekstravazacije doksorubicina in docetaksela ter spremembe kože v poteku ven po aplikaciji bleomicina.



Slika 1. Ekstravazacija doksorubicina.



Slika 2. Ekstravazacija paklitaksela.



Slika 3. Spremenjena koža v poteku ven po infuziji bleomicina.

### Ekstravazacija z antraciklini

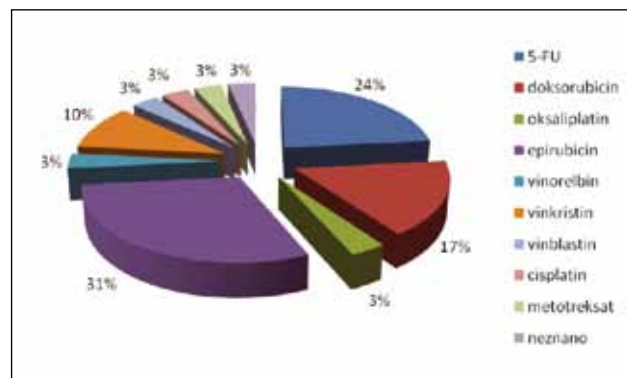
Posebno pozornost zasluži ekstrapozicija z antraciklini, saj je najresnejša in je povezana z največ zapleti. Antraciklini so citostatiki iz skupine vezikantov; pri nas najpogosteje uporabljamo doksorubicin in epirubicin. V ZDA, kjer vsako leto porabijo več kot 500.000 odmerkov antraciklinov, so ocenili, da pride do ekstrapozicije pri 0,1 % vseh zdravljenj z antraciklini (4, 6).

Če antraciklini prehajajo skozi žilno steno, se vežejo na DNK celic zdravega tkiva, jih poškodujejo in povzročijo celično smrt. Vezikant ostaja v tkivu in ustvarja neprekinjen krog škodljivega učinka na tkiva, »recirkulira« v okolici zdravega tkiva in povzroča vedno globlje in sčasoma vedno bolj boleče poškodbe. Pride lahko do atrofije tkiva, brazgotin, poškodbe živcev, mišic, kit, kosti in omejitve delovanja okončin. V nekaterih primerih je potrebna presaditev kože ali celo amputacija (2, 7).

### Pogostost in lokalizacije ekstrapozicije

Po podatkih Evropskega združenja onkoloških medicinskih sester (EONS) se vsak dan v svetu aplicira več milijonov intravenskih infuzij in več kot 100.000 odmerkov citostatikov. Ekstrapozicija ni pogost zaplet, pojavi se pri 0,1 % do 6 % bolnikov z infuzijo (3). Pogostost se veča z bolnikovo starostjo, daljšim zdravljenjem s protitumornimi zdravili ali predhodnim obsevanjem (5). Kljub redkosti je ekstrapozicija zelo resen zaplet, ki zahteva takojšno pozornost in ukrepanje.

Na Onkološkem inštitutu Ljubljana že od leta 2005 spremljamo pogostost ekstrapozicij kot kazalnik kakovosti obravnave bolnika, ki se sistemske zdravijo. Leta 2008 je bilo prijavljenih 15 primerov, leta 2009 pa 12 primerov. Na sliki 4 so citostatiki, ki so bili uporabljeni pri ekstrapozicijah v letu 2008 in 2009. Lokalizacije ekstrapozicije med zbranimi primeri so bile zapestje, podlaket pod komolčnim delom, notranja stran nadlakti in komolčna kotanja. V Nacionalnem informacijskem centru za ekstrapozicijo Velike Britanije in Irse, kjer natančno beležijo ekstrapozicije, so v obdobju od leta 2000 do leta 2007 zbrali 2000 primerov. Najpogostejši citostatik, v četrtini vseh primerov, je bil 5-fluoracil, s 5- do 15-odstotnim deležem pa so mu sledili karboplatin, cisplatin, doksorubicin, etoposid, epirubicin in paklitaksel. Poleg vrste citostatika zapisujejo tudi čas nastanka ekstrapozicije. Ugotovili so, da se skoraj polovica primerov zgodi v popoldanskih urah, samo dobra tretjina pa v dopoldanskem času. Pri približno desetini bolnikov je do ekstrapozicije citostatika prišlo ponoči (8).



Slika 4. Citostatiki, ki so na Onkološkem inštitutu v Ljubljani povzročili infiltracijo ali ekstrapozicijo. Prijave 2008–2009 (N = 27).

### Preprečevanje ekstrapozicije

Najpomembnejši ukrep za zmanjšanje posledic ekstrapozicije je preprečevanje (4). Leta 2007 je EONS izdal smernice. Veljale naj bi za vse, ki so vključeni v sistemske zdravljenje in

obravnavo bolnika z rakom. Splošni cilj smernic je razumeti in prepoznati ekstravazacijo ter izboljšati ukrepe za njeno preprečevanje pri bolnikih z rakom. Tudi naša lokalna priporočila in protokoli sledijo temu cilju. Narejena so bila v sodelovanju s celotno ekipo zdravstvenega osebja, vključene v sistemsko zdravljenje bolnika z rakom. Na izpopolnitev priporočil in algoritma ukrepov je vplival razvoj sistemskega zdravljenja, uvajanje novih zdravil proti raku in tudi razvoj nove učinkovine deksrazoksana, ki je prvi antidot v obliki intravenske infuzije.

Preprečevanje ekstravazacij in infiltracij se praviloma začne že z izbiro poti dostopa dajanja zdravila. Pri tem je pomembno upoštevati naslednja priporočila.

- Ko apliciramo shemo z več citostatiki, najprej damo vezikant, nato pa druge citostatike, razen če je v shemi opredeljeno drugače.
- Vezikantov nikoli ne apliciramo v nogo.
- Če je možno, vezikante apliciramo kot bolus.
- **Za aplikacijo vezikantov ne uporabljamo infuzijske črpalke**, razen če jih dajemo prek centralnega katetra ali porta. Infuzijska črpalka lahko pri ekstravazaciji s potisno silo povzroči večjo poškodbo tkiva. Vezikanti naj se prek periferne i.v. kanile aplicirajo prosto (kapljična teža), prek zaprtega sistema za aplikacijo citostatikov pa pod nadzorom zdravstvenega osebja.
- Če infuzija vezikanta traja več kot 60 minut, jo obvezno apliciramo prek centralnega kanala ali porta. Iritante apliciramo v predpisani hitrosti. Upoštevamo navodila za zdravilo in ga damo kar najbolj razredčenega.
- Zdravil in pripravkov s pH, manjšim kot 5 in večjim kot 9, nikoli ne apliciramo prek periferne i.v. kanile.
- Za aplikacijo vezikanta, pri katerem ne dobimo refluksa krvi, nikoli ne uporabljamo žilnega dostopa, pri katerem ne dobimo refluksa krvi.
- Če je le možno, za **aplikacijo citostatikov uporabimo centralni venski dostop**.
- Ob infundiranju nevezikantov priporočamo kontrolo vbodnega mesta na 4 ure. Infuzijo vezikanta kontroliramo neprestano, minimalno pa na 15 minut. Razredčen vezikant v daljši infuziji kontroliramo na 2 do 3 ure.
- Če bolnik dobiva kontinuirano infuzijo prek podkožnega venskega prekata, vbodno mesto opazujemo na 1 do 2 uri.
- Že če se pojavi samo sum, da je prišlo do infiltracije ali ekstravazacije, takoj ustavimo infuzijo in ukrepamo po sprejetem protokolu, kot da je do infiltracije oz. ekstravazacije prišlo.

### Algoritem ukrepov pri ekstravazaciji

Algoritem je zaporedje priporočenih ukrepov, s katerimi oskrbimo bolnika, pri katerem je prišlo do ekstravazacije. Že ob sumu, da gre za ekstravazacijo, je treba takoj začeti z ukrepi. Algoritem, ki ga upoštevamo na Onkološkem inštitutu v Ljubljani, je prikazan na sliki 5.

### Antidoti

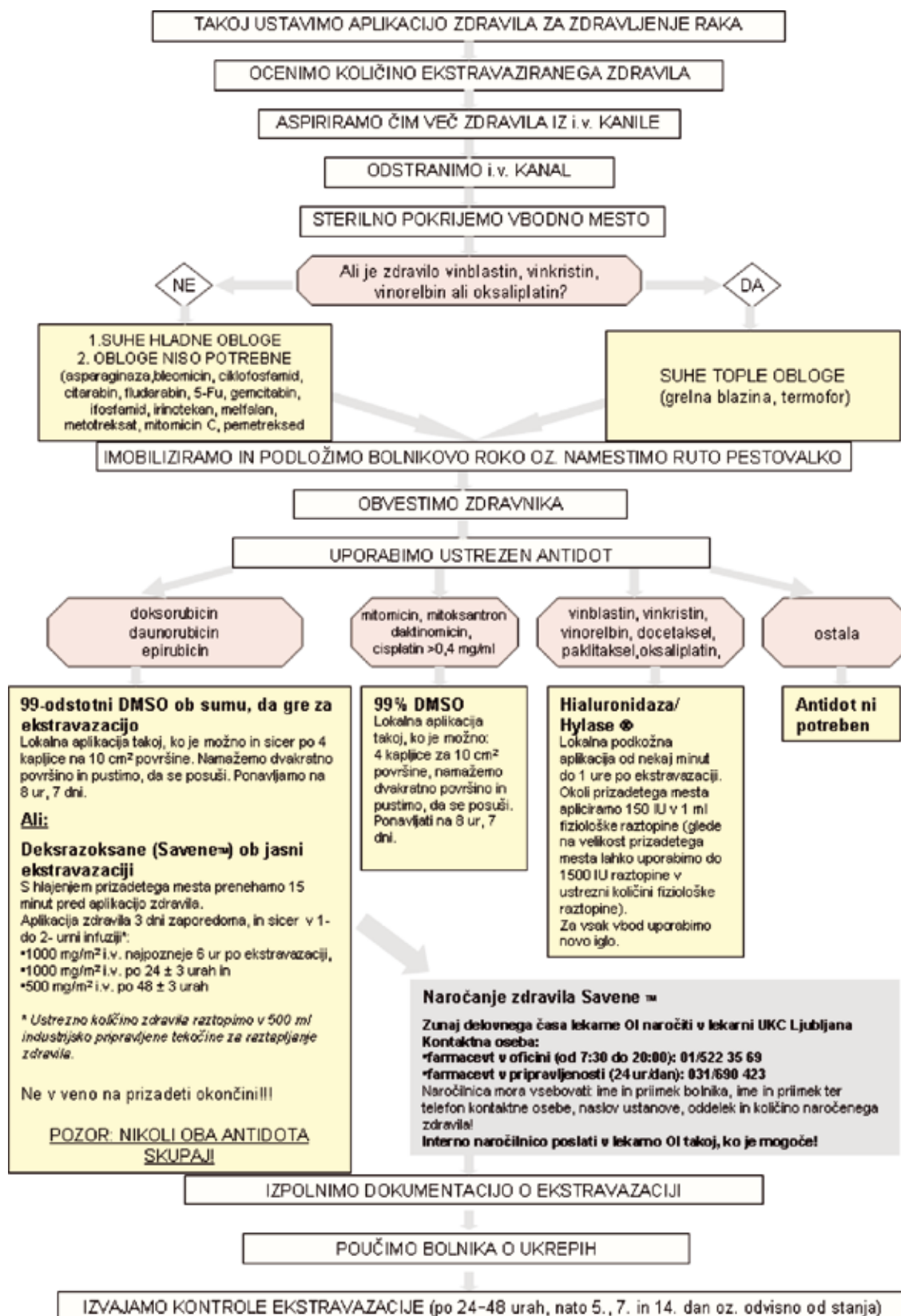
Pri ekstravazacijah uporabljamo lokalna antidota hialuronidazo in dimetilsulfoksid ali pa sistemski antidot deksrazoksana. HIALURONIDAZA je encim, ki razgrajuje hialuronsko kislino, glavno sestavino tkivnega veziva. Tako se povečata absorpcija

in distribucija ekstravazirane učinkovine iz intersticijskega prostora. Hialuronidaza v kombinaciji s toplimi obkladki zmanjša posledice toksičnega učinka vinorelbina, vinblastina, vinkristina, oksaliplatina in taksanov na mestu, kjer je prišlo do ekstravazacije. Da dosežemo rezultat zdravljenja s hialuronidazo, moramo zdravljenje začeti najpozneje 1 uro po ekstravazaciji. V ekstravazirani predel apliciramo 1 do 6 ml (150–900 l. E.) raztopine v obliki intravenskih ali večkratnih podkožnih injekcij po 0,1 ml z iglo 25 G. Vbodi naj potekajo v smeri urinega kazalca.

DMSO (dimetilsulfoksid) deluje kot močan lovilec prostih radikalov in pospešuje odstranitev ekstravazirane učinkovine iz tkiva. DMSO ima protivnetno, lokalno anestetično in vazodilatatorno delovanje. Topikalno nanosen na kožo prodira skozi tkiva in v kombinaciji s hladnimi obkladki na poškodovanem mestu učinkovito zmanjšuje nastajanje kožnih razjed. Na dvakratno površino ekstravazacije nanesimo od 4 do 6 kapljic DMSO na 10 cm<sup>2</sup> poškodovane površine, vsaj še 7 dni po ekstravazaciji. DMSO uporabljamo pri ekstravazaciji, povzročeni z daktinomycinom, daunorubicinom, doksorubicinom, epirubicinom in mitomicinom C.

DEKSRAZOKSAN je prvi antidot v obliki intravenske infuzije. V telesu se hidrolizira do aktivnega metabolita, kelatorja, podobnega EDTA, ki nase veže intracelularno železo iz kompleksa antraciklin-železo in tako preprečuje nastanek prostih radikalov. Drugi princip delovanja deksrazoksana je inhibicija aktivnosti ATP encima DNK topoizomeraza II, na katerega se zdravilo veže kot specifični ketalitični inhibitor. Oblika encima se zato spremeni in antraciklini se na tak encim ne morejo več vezati. Oba mehanizma delovanja deksrazoksana prispevata k zaščiti tkiva pred poškodbami zaradi ekstravazacije z antraciklini (daunorubicinom, doksorubicinom, epirubicinom in idarubicinom). Leta 2006 ga je Evropska agencija za zdravila (EMA) odobrila za zdravljenje antraciklinske ekstravazacije. Na voljo je tudi pri nas (9). Narejeni sta bili 2 nerandomizirani klinični raziskavi s tem zdravilom, ki sta želeli raziskati učinkovitost intravensko uporabljenega deksrazoksana pri preprečevanju poškodb tkiva zaradi nenamerno ekstravaziranega antraciklina in s tem preprečevanje rutinskega kirurškega izrezovanja prizadetega tkiva pri teh bolnikih. V obeh raziskavah se je zdravljenje začelo v 6 urah po dogodku ter nato po 24 in 48 urah. Prvi in drugi odmerek sta bila 1000 mg/m<sup>2</sup>, tretji pa 500 mg/m<sup>2</sup>. Vključitveno merilo je bila dokazana antraciklinska ekstravazacija s fluorescenčno mikroskopijo enega ali več biopsijskih vzorcev. V prvo raziskavo so vključili 23 bolnikov in noben od njih ni potreboval kirurškega posega. V drugo je bilo vključenih 57 bolnikov in le eden je potreboval kirurški poseg. Pri 26 od ostalih 56 bolnikov so se razvile posledice z bolečino, fibrozo, atrofijo in motnjami občutka v predelu ekstravazacije, vendar niso bile hujše stopnje. V 70 % so bili bolniki brez težav. V obeh raziskavah je zdravljenje z deksrazoksanom preprečilo razvoj nekroze. Pri večini bolnikov je omogočilo nadaljevanje zdravljenja raka po predvidenem urniku in je zmanjšalo kronične zaplete (10, 11).

S prvo infuzijo zdravila je treba začeti čim prej, v prvih 6 urah po dogodku. Na mestu ekstravazacije je treba najmanj 15 minut pred dajanjem zdravila prenehati s hlajenjem, da se vzpostavi zadosten krvni obtok. Zdravljenje je treba drugi in tretji dan začeti ob isti uri ( $\pm 3$  ure) kot prvi dan. Sočasna uporaba lokalnega antidota DMSO ni dovoljena.



Slika 5. Algoritem ukrepov ob ekstravazaciji.

## Sklep

Ekstravazacijo je najpomembneje preprečevati. Če pa se pojavi, je bistvenega pomena hitro in pravilno ukrepanje, saj močno zmanjša poškodbe tkiva in pozne posledice.

## Literatura

1. <http://www.ich.ucl.ac.uk>.
2. Assessment, prevention & management of extravasation of cytotoxic medications. Gippsland Oncology Nurses Group: [http://www.gha.net.au/Uploadlibrary/393586908extravasation\\_guidelines0907.pdf](http://www.gha.net.au/Uploadlibrary/393586908extravasation_guidelines0907.pdf).
3. Rosenthal K. Reducing the risk of infiltration and extravasation: *Nursing* 2010; 2007; 37: 4, 6–8.
4. Ashworth L. Anthracycline Extravasation: Reducing Risk and Improving Quality in the Community Setting. *Oncology* 2010; 46: 20–23.
5. European Oncology Nursing Society. Extravasation guidelines 2007: Guidelines, Implementation Toolkit. Dostopno na: [www.cancernurse.eu/documents/EONSclinicalGuidelinesSection6-en.pdf](http://www.cancernurse.eu/documents/EONSclinicalGuidelinesSection6-en.pdf).
6. Royal College of Nursing. Standards for Infusion therapy. Dostopno na:
7. <http://www.rcn.org.uk/data/assets/pdf>.
8. Sonc M. (ur.). Standardi kakovost za področje onkološke farmacevtske dejavnosti. Ljubljana: Lekarniška zbornica Slovenije, 2009: 138–44.
9. <http://www.extravasation.org.uk/Education.htm>.
10. The National Extravasation Information Service 2000 - 2005. Dostopno na: <http://www.extravasation.org.uk/stats2005/times.htm>.
11. Evropsko javno poročilo o oceni zdravila (EPAR) Savene. European Medicines Agency 2006.
12. Mouridsen HT, Langer SW, Buter J et al. Treatment of anthracycline extravasation with Savene (dextrazoxane): results from two prospective clinical multicentre studies. *Ann Oncol* 2007; 18: 546–550.