



Prevenzione e trattamento (non chirurgico) degli stravasi dei farmaci antineoplastici.

Infermiere Rocchi Giuseppina, Rostagno Elena, Bernagozzi Francesca

Definizione: si definisce stravasato l'accidentale infiltrazione di un liquido o un farmaco dal sito della venipuntura al tessuto sottocutaneo circostante. Lo stravasato dei farmaci antineoplastici è una complicanza rara ma rilevante, principalmente per la possibilità di causare necrosi dei tessuti, infezioni, danni ai tendini e nervi circostanti la zona di stravasato e a volte ritardi nella prosecuzione dell'iter terapeutico. L'incidenza di stravasi da vene periferiche è stimata fra lo 0.1% e il 6.5%. È essenziale che coloro i quali sono coinvolti nella somministrazione di farmaci antineoplastici abbiano adeguate conoscenze e un adeguato training. Ciò può garantire la riduzione al minimo del rischio di stravasato e un appropriato intervento nell'eventualità che quest'ultimo si verifichi.

Obiettivo: individuare nella letteratura scientifica esistente le migliori evidenze in merito alla prevenzione ed al trattamento (non chirurgico) degli stravasi dei farmaci antineoplastici.

Materiali e metodi: la ricerca è stata effettuata attraverso Internet (utilizzando le seguenti key words: "extravasation", "chemotherapy", "antineoplastic agents", "extravasation of diagnostic and therapeutic materials"), consultando banche dati di linee guida, banche dati primarie e secondarie, siti di Istituti per l'EBN e EBM e siti delle riviste biomediche. Sono stati considerati gli articoli di cui si è potuto visionare l'abstract, per una iniziale valutazione, e poi il full-text per una valutazione completa. Oltre che la disponibilità del full-text altri limiti utilizzati nella ricerca sono stati: studi che riguardassero il genere umano e studi pubblicati negli ultimi 5 anni, ovvero dal 1998 a tutt'oggi (per garantire l'aggiornamento delle informazioni recuperate).

Risultati: in base alla revisione della letteratura recuperata sono state catalogate raccomandazioni sia per la prevenzione che per il trattamento degli stravasi, sono stati individuati gli antidoti farmacologici e le modalità della loro applicazione. Infine è stata redatta una "flow-chart" di facile consultazione che riassume gli interventi da mettere in atto in caso di stravasato.

INTRODUZIONE

Lo stravasato dei farmaci antineoplastici è una complicanza rara ma rilevante, principalmente per la possibilità di causare necrosi dei tessuti, infezioni, danni ai tendini e nervi circostanti la zona di stravasato (Foto 1) e a volte ritardi nella prosecuzione dell'iter terapeutico. L'incidenza di stravasi da vene periferiche è stimata fra lo 0.1% e il 6.5%. (1,2,3,4) Tuttavia la vera incidenza è difficile da accertare a causa della scarsa quantità della documentazione riguardante gli incidenti.



Foto 1

La necessità di avere dei professionisti specificatamente formati alla somministrazione di farmaci antineoplastici non è solo sottolineata dalla letteratura, ma è qualcosa di fondamentale per tutti i professionisti e le organizzazioni che si occupano di salute e, soprattutto, per tutti i pazienti. È essenziale che coloro i quali sono coinvolti abbiano adeguate conoscenze e un adeguato training nella somministrazione di farmaci antineoplastici. Ciò può garantire la riduzione al minimo del rischio di stravasato e un appropriato intervento nell'eventualità che quest'ultimo si verifichi.

Definizioni e classificazione

STRAVASO

Per stravasato si intende l'accidentale infiltrazione di un liquido o un farmaco dal sito della venipuntura al tessuto sottocutaneo circostante.

IRRITANTE

Viene definito irritante un farmaco che, se stravasato, può dare calore e infiammazione nel sito d'infusione o lungo la vena in cui viene somministrato, ma non provoca distruzione tissutale.

VESCICANTE E NECROTIZZANTE

Viene definito vescicante e necrotizzante un farmaco che, se stravasato, può determinare un danno cellulare o distruzione tissutale, dolore severo o prolungato.

FLARE REACTION

Per "flare reaction" si intende una reazione locale caratterizzata da rossore alla sede d'infusione o lungo la vena e spesso è associata a una sensazione di prurito e bruciore. Il reflusso venoso rimane buono. Sembra interessare il 3-6% dei pazienti che ricevono doxorubicina o daunoblastina. In molti casi la reazione è transitoria, generalmente dura circa 30-90 minuti e nell'86% dei casi si risolve in 45 minuti. (4,5,6)

In letteratura non c'è uniformità nella classificazione delle sostanze a seconda del loro potenziale tossico in caso di stravasato. È, inoltre, necessario tenere in considerazione i diversi fattori che contribuiscono a determinare la gravità del danno secondario allo stravasato: quantità di farmaco nella sede dell'infiltrazione, concentrazione del farmaco, tempi e modalità d'intervento.

Gli effetti tossici che si possono avere in seguito a uno stravasato vanno da temporanea irritazione/dolore locale sino a necrosi severe con danno a nervi e tendini.

Le sostanze irritanti causano un danno tissutale che però si risolve velocemente perché sono rapidamente inattivate o velocemente metabolizzate.

Le sostanze necrotizzanti causano un danno molto più grave perché, per il loro meccanismo d'azione, rimangono a lungo nel tessuto.

Nella tabella 1 vengono elencati i diversi farmaci antineoplastici classificati in base alla loro tossicità tissutale.

Fattori di rischio

È noto che molti fattori influenzano l'incidenza degli stravasati. Il maggior fattore di rischio è costituito dall'abilità dell'infermiere nella somministrazione di farmaci vescicanti. (1,2,4,6,10,14)

Tabella1: CLASSIFICAZIONE DEI FARMACI

Irritanti

Bleomicina⁽¹⁾
Carboplatino⁽²⁾
Carmustina⁽³⁾
Ciclofosfamida⁽¹⁾
Cisplatino⁽⁴⁾
Dacarbazina⁽³⁾
Docetaxel
5FluoroUracile
Ifosfamida⁽¹⁾
Melfalan
Oxaliplatino
Streptozocina
Tiotepa⁽²⁾

Vescicanti/Necrotizzanti

Actinomicina-D
Daunomicina⁽⁵⁾
Doxorubicina⁽⁵⁾
Epirubicina⁽⁵⁾
Etoposide⁽⁶⁾
Idarubicina⁽⁵⁾
Mecloretamina
MitomycinaC
Mitoxantrone
Paclitaxel
Teniposide⁽⁶⁾
Vincristina
Vinblastina
Vindesina
Vinorelbina

1. Secondo alcuni autori non sono vescicanti né irritanti.
2. Secondo alcuni autori è da considerarsi vescicante.
3. Possono produrre dolore durante l'infusione ed è peraltro necessario applicare del ghiaccio.
4. Secondo alcuni autori, a concentrazione >0.5% è da considerarsi vescicante.
5. Possono produrre dolore durante l'infusione ed è pertanto necessario applicare del ghiaccio, possono produrre orticaria e/o eritema cutaneo, reazioni che si risolvono in 1-2 ore. Si può diminuire la velocità d'infusione e/o aumentare la diluizione.
6. Secondo alcuni autori non sono vescicanti, ma solo irritanti

problema si presenta anche nei bambini molto piccoli e nei pazienti che parlano solo una lingua straniera e non riescono a comunicare eventuali segni o sintomi.

Segni e sintomi

I segni e sintomi degli stravasi sono ben documentati in letteratura. Il primo segno è notato dal paziente stesso, il quale riferisce una sensazione di bruciore o dolore alla sede d'infusione. All'osservazione si nota un leggero rossore, la cute appare a chiazze, può presentare un rigonfiamento e al tatto si nota un aumento della temperatura locale. Si può avere un indurimento della zona e desquamazione. Chi somministra il farmaco può, inoltre, notare una differente pressione d'infusione, con un aumento della resistenza e un non reflusso ematico.

Non intervenendo lo stravasato può evolvere in una lesione ulcerativa necrotica che richiederà un trattamento chirurgico.

Per poter intervenire adeguatamente è necessario differenziare lo stravasato di chemioterapici da altre reazioni.

È necessario che l'infermiere abbia adeguate conoscenze circa la gestione delle linee infusionali sia periferiche che centrali, un'adeguata abilità tecnica nella venipuntura, conosca come prevenire gli stravasi e come riconoscere immediatamente segni e sintomi.

Anche le condizioni cliniche del paziente possono aumentare il rischio di stravasato. (1,2,4,6,10,14) Spesso le vene dei pazienti sottoposti a più cicli di chemioterapia diventano fragili e si rompono facilmente.

In seguito ad interventi chirurgici o radioterapia il paziente può presentare un linfoedema e il flusso ematico dell'arto interessato può risultare alterato.

Pazienti con una neuropatia causata da diabete o da precedenti somministrazioni di Alcaloidi della Vinca possono non sentire il dolore e il bruciore che si verificano in caso di stravasato.

I protocolli di chemioterapia prevedono la somministrazione di farmaci antiemetici i quali possono causare uno stato di sedazione e per il paziente diventa difficile segnalare l'eventuale stravasato. Questo

Parametro da valutare	Stravasato	Spasmo/irritazione della vena	Flare reaction
Dolore	Dolore severo o bruciore che dura minuti o ore e eventualmente si calma; generalmente si verifica mentre il farmaco viene somministrato e intorno al sito d'infusione	Sensazione di dolore e rigonfiamento lungo la vena	No dolore
Eritema	Eritema a chiazze intorno al sito d'inserzione dell'ago; non sempre presente al momento dello stravasato	Tutta la lunghezza della vena può apparire arrossata o scura	Striature e chiazze immediate lungo la vena, persistono per circa 30-90 minuti con o senza trattamento
Ulcerazione	Si sviluppa in modo insidioso; generalmente 48-96 ore dopo	Generalmente no	Generalmente no
Edema	Edema severo; generalmente si presenta immediatamente	Probabilmente no	Può apparire lungo il decorso della vena
Reflusso ematico	Impossibilità ad ottenere il reflusso ematico	Solitamente è presente	Solitamente è presente
Altro	Cambiamento nella qualità dell'infusione	Possibile sensazione di resistenza all'infusione	Orticaria

RACCOMANDAZIONI

Le raccomandazioni proposte dai vari articoli sono state catalogate a seconda del livello delle evidenze utilizzando il sistema di classificazione del Joanna Briggs Institute (Tabella 2). Tutte le raccomandazioni rilevate sono di livello IV.

PREVENZIONE

Vie venose periferiche

- scelta della posizione per la venipuntura (evitare dorso della mano o sedi vicine ad articolazioni, tendini e prominenze ossee; scegliere vene di grosso calibro; se il tentativo di incannulamento della vena fallisce riprovare sempre “a monte” della sede di rottura o nell’arto controlaterale) (1,2,4,6,7,8,9,10)
- scelta del cateterino venoso (inserire cateterini di piccolo calibro 20-23 G, coprire il punto di inserzione con medicazione occlusiva ma trasparente in modo da potere controllare il sito di infusione in qualsiasi momento, preferire dispositivi in polietilene o Teflon ad aghi metallici per le infusioni prolungate) (2,4,6,7,8,10,11,12,13,14)
- utilizzare calore moderato e pasta a base di Glicerina Trinitate per vasodilatare e quindi facilitare la venipuntura (6)
- immobilizzare bene l’arto incannulato, soprattutto in caso di pazienti pediatriche (2,8)
- prima dell’infusione valutare la funzionalità della vena infondendo una soluzione neutra (2,18)
- verifica del ritorno ematico tramite aspirazione con siringa prima e durante la somministrazione del farmaco (2,4,6,7,)

- le infusioni vanno eseguite a caduta e non mediante pompa infusione (2,4,10)
- utilizzo di Cateteri Venosi Centrali (CVC) quando il protocollo terapeutico prevede l'utilizzo di più farmaci vescicanti o la somministrazione in infusione continua (2,6,7,8,10)
- se devono essere somministrati più farmaci in sequenza somministrare per primi quelli vescicanti, in quanto l'integrità della vena diminuisce nel tempo (6)
- somministrazione dei farmaci a push in contemporanea con un'infusione veloce di soluzione neutra (es. soluzione fisiologica), ciò per ridurre l'irritazione della vena e, nell'eventualità di uno stravasamento, per ridurre il danno tissutale (2,6)
- dopo la somministrazione "lavare" bene la vena con una soluzione neutra (es. soluzione fisiologica) (7,10)
- educazione del personale riguardo le tecniche di venipuntura e la somministrazione di farmaci vescicanti o irritanti, le complicanze, il riconoscimento ed il tempestivo trattamento degli stravasamenti (1,2,4,5,6,14,15,16)
- educazione del paziente riguardo la somministrazione di farmaci vescicanti o irritanti, le complicanze ed il tempestivo riconoscimento dello stravasamento attraverso segni e sintomi (2,5,6,10)

Tabella 2:

LIVELLO DELLE EVIDENZE

Tutti gli studi sono stati categorizzati secondo la forza delle evidenze seguendo questo sistema di classificazione:

Livello I: evidenze ottenute da una revisione sistematica di trials randomizzati e controllati tutti rilevanti.

Livello II: evidenze ottenute da almeno un trial randomizzato e controllato progettato con appropriatezza.

Livello III.1: evidenze ottenute da trials controllati, non randomizzati, ben progettati.

Livello III.2: evidenze ottenute da studi analitici di coorte o caso-controllo ben progettati, preferibilmente eseguiti da più di un centro o gruppo di ricerca.

Livello III.3: evidenze ottenute da una serie multipla nel tempo con o senza intervento. Risultati eclatanti di esperimenti non controllati.

Livello IV: opinioni di autorità rispettabili, basate sull'esperienza clinica, studi descrittivi o reports di commissioni di esperti.

Cateteri venosi centrali totalmente impiantati (Port-a-Cath)

- scelta dell'ago (utilizzare esclusivamente aghi di Huber, specifici per Port, di lunghezza adeguata all'anatomia del paziente, non carotanti) (17)
- verifica tramite aspirazione con siringa del ritorno ematico prima della somministrazione del farmaco (4,17,18)
- medicazione occlusiva del punto di inserzione dell'ago, in modo che questo sia saldamente ancorato per ridurre al minimo il rischio di dislocazione (17,18)
- utilizzo di siringhe da 10 ml o calibro maggiore per l'infusione in bolo di farmaci, per evitare di danneggiare il sistema (4)
- educazione del personale riguardo i sistemi totalmente impiantati Port-A-Cath, il loro utilizzo, la somministrazione di farmaci vescicanti o irritanti, le complicanze, il riconoscimento ed il tempestivo trattamento degli stravasamenti (17,18)
- educazione del paziente riguardo la somministrazione di farmaci vescicanti o irritanti, le complicanze ed il tempestivo riconoscimento dello stravasamento attraverso segni e sintomi (17)

TRATTAMENTO

- sospendere immediatamente l'infusione ai primi sintomi e/o segni di stravasamento (1,2,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,19)

- tentare di aspirare il farmaco stravasato lasciando in sede il cateterino venoso utilizzato per l'infusione (1,2,4,5,6,8,10,11,13,15)
- applicazioni termiche per 15-20 minuti 3 o 4 volte al giorno per 48-72 ore (fredde o calde a seconda del farmaco stravasato) (1,2,4,5,6,8,10,12,13,15,19,20,21)
- immobilizzare e posizionare in scarico l'arto interessato per 48 ore (1,2,3,4,5,6,8,10,12,15,20)
- somministrare antidoti farmacologici specifici (vedi tabella 3) per via topica e/o sottocutanea tramite microiniezioni o per mezzo del cateterino in situ (1,3,4,5,6,8,10,11,13,15,19,20,21)
- tentare la rimozione del farmaco dal tessuto sottocutaneo tramite tecnica di **"flushout"** (Foto 2): la tecnica consiste nell'infiltrare la zona interessata con anestetico locale e



Foto 2

Jaluronidasi, praticare diverse incisioni intorno alla zona di stravasato, utilizzare una cannula a punta tonda con fori laterali per creare tunnel sottocutanei tra un'incisione e l'altra, instillare 20-50 cc di Soluzione Fisiologica 0,9% da ogni incisione in modo da lavare i residui di farmaco e farli uscire tramite le altre incisioni (1,3,5,6,14,20)

- predisporre un "kit" per lo stravasato, contenente gli antidoti e la procedura d'intervento (7,15)
- documentare l'evento e il trattamento (eventualmente fotografando la sede o segnando l'area di stravasato e predisponendo un modulo per la raccolta dati) (1,2,11,12,13,15)
- rivalutare periodicamente la zona fino a completa risoluzione del problema (2,12,13)

Tabella 3: ANTIDOTI FARMACOLOGICI

ANTIDOTO	FARMACI	MODALITÀ D'INTERVENTO
Sodio Tiosolfato	Mecloretamina (1,2,8,10,15,19) Cisplatino (2,4,5,8,10) Carboplatino (4,5,8) Ifosfamide (4,5,8)	Iniezioni sottocutanee o intradermiche o tramite cateterino in situ. 4 ml di Sodio Tiosolfato al 10% + 5-6 ml di H ₂ O ppi.
Jaluronidasi	Vincristina (1,2,4,6,10) Vindesina (1,2,4,6,10,15) Vinblastina (1,2,4,6,10,15) Vinorelbina (1,2,3,4,6,10) Cisplatino (4) Teniposide (4) Etoposide (4)	Iniezioni sottocutanee o intradermiche o tramite cateterino in situ. 150-1500 U di Jaluronidasi + 1-2 ml di Soluzione Fisiologica o H ₂ O ppi.
DMSO (Dimetilsulfossido)	Doxorubicina (1,2,4,6,10,15) Epirubicina (1,2,4,10,15,21) Daunorubicina (1,2,4,10,15,21) Idarubicina (1,2,10,15,21) MitomycinaC (1,2,4,10) Cisplatino (1) Carboplatino (1) Ifosfamide (1) 5FluoroUracile (1) Mitoxantrone (4) Docetaxel (20)	Applicazioni topiche di DMSO al 50-99% ogni 6-8 ore per 7-14 giorni. Non eseguire bendaggi occlusivi.

L'uso di **cortisonici** per via locale, sistemica e/o topica, in passato raccomandato per contrastare l'effetto infiammatorio della sostanza stravasata, non trova evidenze scientifiche nei lavori più recenti che anzi lo considerano di dubbia utilità se non addirittura dannoso. (1,4,5,6,10)

Allo stesso modo l'impiego di **Bicarbonato di Sodio** come antidoto, fino ad oggi considerato in grado di prevenire il danno tissutale alterando il pH locale ed impedendo alla sostanza vescicante di legarsi al DNA, non è consigliato in quanto sembra provocare necrosi del tessuto sottocutaneo. (4,10)

Studi recenti introducono il **Dexrazoxane**, molecola cardioprotettrice, tra gli antidoti efficaci nel trattamento degli stravasi da Antraciclinici. Sembra che la somministrazione di questa sostanza per via endovenosa contribuisca a ridurre l'estensione della zona colpita da stravaso. (5,19,21)

MECCANISMO D'AZIONE DEGLI ANTIDOTI

DMSO Il dimetilsolfossido agisce neutralizzando l'accumulo di radicali liberi e facilitando l'assorbimento sistemico del farmaco vescicante, riducendo così il danno tissutale; possiede inoltre proprietà antinfiammatorie, analgesiche e vasodilatatorie. Si assorbe rapidamente a livello cutaneo. (4)

Jaluronidasi È un enzima di natura proteica in grado di modificare la permeabilità tissutale favorendo l'assorbimento sistemico della sostanza stravasata; promuove l'idrolisi dell'acido ialuronico così da diminuire la viscosità del farmaco citotossico a livello interstiziale. (4)

Tiosolfato di Sodio Questo antidoto crea nella zona di infiltrazione un ambiente alcalino, si lega alla sostanza vescicante impedendole di creare danno tissutale e ne consente l'eliminazione con le urine. (4)

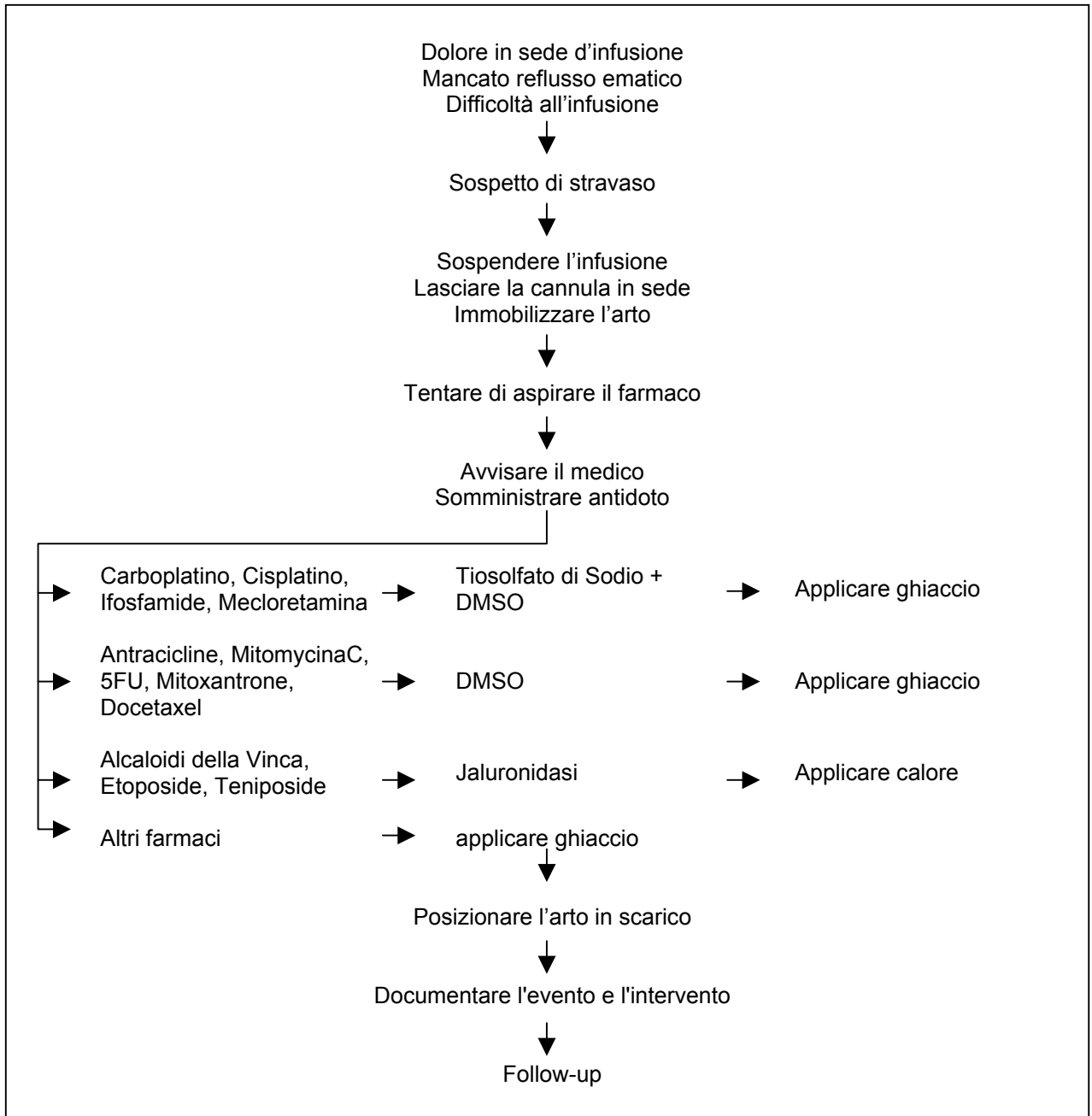
CONCLUSIONI

Lo stravaso di farmaci chemioterapici è un evento possibile e con conseguenze anche molto gravi. Il tempestivo riconoscimento e trattamento sono le armi più efficaci per contrastare i danni che ne possono derivare.

È fondamentale che gli infermieri coinvolti nella somministrazione di questi farmaci abbiano adeguate conoscenze teoriche e una buona abilità pratica.

La letteratura inoltre ci suggerisce che l'utilizzo di strumenti, quali linee guida e "kit" per lo stravaso, possono facilitare l'approccio al problema e garantire un trattamento adeguato e standardizzato.

FLOW-CHART DELL'INTERVENTO



Bibliografia

1. Camp-Sorrell D. **Developing extravasation protocols and monitoring outcomes.** J Intraven Nurs 1998; 21 (4): 232-9
2. Mullin S, Beckwith M, Tyler L. **Prevention and management of antineoplastic extravasation injury.** Hosp Pharm 2000; 35: 57-74
3. Cicchetti S, Jemec B, Gault DT. **Two case reports of vinorelbine extravasation: management and review of the literature.** Tumori 2000; 86 (4): 289-92
4. Kessner E. **Evaluation and treatment of chemotherapy extravasation injuries.** J Pediatr Oncol Nurs 2000; 17 (3): 135-48
5. Langstein HN, Duman H, Seeling D, Butler CE, Evans GRD. **Retrospective study of management of chemotherapeutic extravasation injury.** Ann Plastic Surg 2002; 49 (4): 369-74
6. How C, Brown J. **Extravasation of cytotoxic chemotherapy from peripheral veins.** Eur J Oncol Nurs 1998; 2(1): 51-8
7. Joanna Briggs Institute **Intravenous administration of Cytotoxic Therapy.**
8. Hadaway LC. **I.V. infiltration: non just a peripheral problem.** Nursing 2002; 32 (8): 36-42
9. Moreno de Vega MJ, Dauden E, Abajo P, Bartolome B, Fraga J, Garcia-Diaz A. **Skin necrosis from extravasation of vinorelbine.** J Eur Acad Dermatol Venereol 2002; 16 (5): 488-90
10. Albanell J, Baselga J. **Systematic therapy emergencies.** Semin Oncol 2000; 27 (3): 347-61
11. Joanna Briggs Institute **Extravasation of Vesicant Cytotoxic Agents.**
12. Joanna Briggs Institute **Extravasation of Non-Vesicant Cytotoxic Agents.**
13. Joanna Briggs Institute **Extravasation of Vesicant Cytotoxic Agents.**
14. Pattison J. **Managing cytotoxic extravasation.** Nurs Times 2002; 98 (44): 32-4
15. Montgomery LA, Hanrahan K, Kottman K, Otto A, Barrett T, Hermiston B. **Guideline for IV infiltrations in pediatric patients.** Pediatr Nurs 1999; 25 (2): 167-9
16. Raley J, Geisler JP, Buekers TE, Sorosky JL. **Docetaxel extravasation causing significant delayed tissue injury.** Gynecol Oncol 2000; 78: 259-60
17. Schulmeister L, Camp-Sorrell D. **Chemotherapy extravasation from implanted ports.** Oncol Nurs Forum 2000; 27 (3): 531-40
18. Barutca S, Kadikoylu G, Bolaman Z, Meydan N, Yavasoglu I. **Extravasation of paclitaxel into breast tissue from central catheter port.** Support Care Cancer 2002; 10 (7): 563-5
19. Alley E, Green R, Schuchter L. **Cutaneous toxicities of cancer therapy.** Curr Opin Oncol 2002; 14: 212-16
20. Berghammer P, Phonl R, Baur M, Dittrich C. **Docetaxel extravasation.** Support Care Cancer 2001; 9 (2): 131-4
21. Bos AM, Van der Graaf WT, Willemse PH. **A new conservative approach to extravasation of anthracyclines with dimethylsulfoxide and dexrazoxane.** Acta Oncol 2001; 40 (4): 541-2