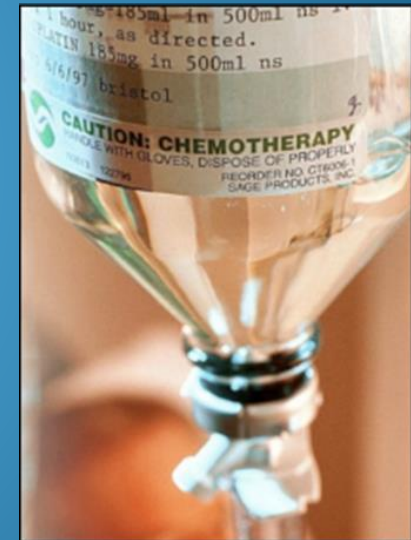


La gestione degli stravasi: il Farmacista

FARMACI ANTITUMORALI: TOSSICITÀ, GESTIONE
DELLA TOSSICITÀ, DELLO STRAVASO E DELLE
REAZIONI ALLERGICHE

7 dicembre 2016



Dott. Roberto Tessari – Farmacia Ospedaliera
Ospedale Classificato Sacro Cuore – Don Calabria, Negrar (VR)



OSPEDALE
"SACRO CUORE - DON CALABRIA"
Via Don A. Sempredoni, 5 - 37024 Negrar (VR)
Tel. 045.601.31.11 - Fax 045.750.04.80

Stravaso, aiuto! Che faccio???



Classificazione antineoplastici in base alla tossicità tissutale

- Farmaci neutrali
- Farmaci infiammanti
- Farmaci irritanti
- Farmaci esfolianti
- Farmaci vescicanti



Classificazione antitumorali in base alla tossicità tissutale

FARMACI NEUTRALI

- Asparaginasi
- Bleomicina
- Cladribina
- Ciclofosfamide
- Citarabina
- Eribulina
- Fludarabina
- Gemcitabina
- Ifosfamide
- Melfalan
- Pemetrexed
- Pentostatina
- Rituximab
- Thiotepa
- Trastuzumab
- Bevacizumab
- Cetuximab

*N.B.: I farmaci neutrali non causano solitamente danno o irritazione.
In caso di dolore, l'applicazione di freddo fornisce sollievo.*

Classificazione antitumorali in base alla tossicità tissutale

FARMACI INFIAMMANTI
<ul style="list-style-type: none">• 5-Fluorouracile• Metotrexato
FARMACI IRRITANTI
<ul style="list-style-type: none">• Carboplatino• Etoposide• Irinotecan• Teniposide

Classificazione antitumorali in base alla tossicità tissutale

FARMACI ESFOGLIANTI

- Cisplatino
- Daunorubicina liposomiale
- Docetaxel
- Doxorubicina liposomiale
- Mitoxantrone
- Oxaliplatino
- Topotecan

Classificazione antineoplastici in base alla tossicità tissutale

FARMACI VESCICANTI

- Carmustina
- Dacarbazina
- Dactinomicina
- Daunorubicina
- Doxorubicina
- Epirubicina
- Idarubicina
- Ibritumomab tiuxetano
- Mecloretamina
- Mitomicina
- Paclitaxel e Paclitaxel Albumina
- Trabectedina
- Vinblastina
- Vincristina
- Vinorelbina
- Vindesina

Antidoti



Pochi dati disponibili

- Mancanza di studi clinici controllati ha reso difficile l'identificazione degli antidoti specifici per il trattamento degli stravasi.
- Mancanza di studi per difficoltà raggiungimento numerosità necessaria.
- Molti dati da studi su modelli animali, segnalazioni spontanee e studi retrospettivi.

Antidoti principali

- DMSO
- Jaluronidasi
- Sodio tiosolfato
- Miscela clorfenamina - idrocortisone



DMSO

- E' uno "scavenger" perché lega i radicali liberi formati dal meccanismo biochimico di alcuni farmaci come le antracicline.
- Applicazione topica
- Penetra nello strato sottocutaneo e altera la struttura delle proteine permettendo il più facile deflusso del farmaco stravasato dal sito di stravasato alla circolazione sistemica
- Sembra avere potere antinfiammatorio, analgesico e vasodilatatorio.
- Non privo di effetti collaterali

DMSO

ATTENZIONE!!!



- Può provocare bruciore, prurito, edema, leggera desquamazione della cute.
- Non coprire la zona trattata con garze ma lasciare asciugare all'aria per evitare la formazione di vescicole.
- Non applicare sulla cute sana.

Ialuronidasi

- Enzima che idrolizza l'acido ialuronico
- “Scolla” le cellule del tessuto connettivo e ne modifica la permeabilità
- Somministrazione sottocutanea
- La sua applicazione permette la dispersione del farmaco concentrato nella zona dello stravaso
- Non deve essere somministrato ev

Sodio tiosolfato

- Protegge i tessuti dai danni provocati da farmaci alchilanti e analoghi perché fornisce un substrato alternativo ai farmaci stessi.
- La sua azione si basa su un meccanismo di alchilazione del principio attivo a derivato non tossico, che può essere facilmente riassorbito ed escreto con le urine.
- Somministrazione sottocutanea
- Crea un pH basico nella zona dello stravaso (molti farmaci instabili con questo pH).
- Non presenta effetti irritanti su pelle e occhi, non si conoscono effetti sensibilizzanti.

Miscela clorfenamina - idrocortisone

- Effetti benefici su irritazioni o arrossamenti da farmaci poco aggressivi o come coadiuvanti nello stravasamento degli altri farmaci.
- Via di somministrazione topica o s.c.



Procedure specifiche di trattamento

Tabella 2 - Farmaci Infiammanti (devono essere adottate le norme generali e, per ogni farmaco, devono essere seguiti i protocolli specifici)

PRINCIPIO ATTIVO	TRATTAMENTO
5-fluorouracile	Applicare idrocortisone topico e ricoprire l'area travasata con ice-pack per 4 ore. Se la reazione persiste applicare calore per 24-48 ore. Se stravasato di grandi volumi applicare ialuronidasi e compresse calde che possono migliorare la dispersione del farmaco.
Metotrexato	Applicare idrocortisone topico e ricoprire l'area travasata con ice-pack per le 4 ore successive. Se la reazione persiste applicare calore per 24-48 ore.

Procedure specifiche di trattamento

Tabella 3 - Interventi per farmaci irritanti (devono essere adottate le norme generali e, per ogni farmaco, devono essere seguiti i protocolli specifici)

PRINCIPIO ATTIVO	TRATTAMENTO
Carboplatino	Il danno derivante da stravasamento di carboplatino è rilevante solo per concentrazioni uguali o superiori a 10 mg/ml. In questi casi utilizzare da 1-3 ml di una soluzione di sodio tiosolfato al 3% ed effettuare iniezioni sottocutanee multiple di circa 0,2 ml all'interno dell'area interessata. Utile l'applicazione di idrocortisone topico. Per concentrazioni inferiori applicare solo norme generali .
Etoposide, Teniposide	<ol style="list-style-type: none">1. Ricostituire con 3 ml di fisiologica una fiala liofilizzata di ialuronidasi (300 UI) ed effettuare iniezioni sottocutanee multiple di circa 0,2 ml lungo la circonferenza dell'area interessata.2. Applicare localmente calore inizialmente per 30-60 minuti, successivamente alternare l'applicazione ogni 15 minuti per le prime 24 ore
Irinotecan	Applicare ghiaccio

Procedure specifiche di trattamento

Tabella 4 - Interventi per farmaci vescicanti ed esfolianti (devono essere adottate le norme generali e, per ogni farmaco, devono essere seguiti i protocolli specifici)

PRINCIPIO ATTIVO	TRATTAMENTO
<p>Antracicline (epirubicina, doxorubicina, idarubicina, daunorubicina).</p> <p>Antracicline liposomiali pegilate e non (doxorubicina liposomiale, daunorubicina liposomiale).</p>	<p>Lo stravasato da antracicline può causare un danno tessutale importante, che può avere come esito necrosi di nervi, tendini e tessuto vascolare. E necessaria un'attenta valutazione nel tempo dell'evoluzione dello stravasato e, nel caso sia di importante entità, è opportuno consultare anche un chirurgo plastico, in quanto una precoce asportazione chirurgica dei tessuti superficiali infiltrati può risparmiare la necrosi dei tessuti sottostanti.</p> <ol style="list-style-type: none"><li data-bbox="683 711 1678 808">1. Applicare DMSO (dimetilsolfossido) topico al 70% sull'area dello stravasato ogni 2 ore, seguito da ripetute applicazioni locali di ghiaccio, della durata di 30 minuti, per le prime 24 ore.<li data-bbox="683 879 1678 939">2. Applicare nei giorni successivi 3-10 giorni DMSO topico al 50-70% ogni 6 ore. <p>NON APPLICARE DMSO SULLA CUTE SANA; INTERROMPERE IL TRATTAMENTO IN CASO DI FORMAZIONE DI VESCICHE.</p> <p>E' possibile allestire una preparazione magistrale costituita da una crema O/A per uso topico contenente DMSO 50% e vitamina E 2,5%.</p>
	<p><i>Nel caso di stravasi particolarmente gravi (stravasi con diagnosi accertata di larghi volumi di antracicline > 5 ml; stravasi con diagnosi incerta di volumi > a 10 ml; negli stravasi da accesso venoso centrale) è possibile applicare la procedura specifica con farmaco dexrazoxano (Savene® 500 mg). V. ALLEGATO 1</i></p>

Procedure specifiche di trattamento

<p>Antibiotici non antracilini (dactinomicina, mitomicina, mitoxantrone)</p>	<p>1. Applicare localmente il prima possibile DMSO topico al 70% sull'area dello stravasamento ogni 2 ore, seguito da ripetute applicazioni locali di ghiaccio della durata di 15-20 minuti 4 volte al giorno per le prime 24-48 ore.</p> <p>2. Applicare nei successivi 3-14 giorni DMSO topico al 70% ogni 4-6 ore.</p> <p>NON APPLICARE DMSO SULLA CUTE SANA; INTERROMPERE IL TRATTAMENTO IN CASO DI FORMAZIONE DI VESCICHE.</p> <p>Non applicare impacchi di ghiaccio nel caso di stravasamento da dactinomicina, in quanto potrebbero provocare flebiti.</p>
<p>Alcaloidi della vinca (vinorelbina, vincristina, vinblastina, vindesina)</p>	<p>1. Ricostituire con 3 ml di fisiologica una fiala liofilizzata di ialuronidasi (300 UI) ed effettuare iniezioni sottocutanee multiple di circa 0,2 ml lungo la circonferenza dell'area interessata.</p> <p>2. Applicare localmente calore per 15-20 minuti 4 volte al giorno per le prime 24-48 ore.</p>
<p>Carmustina</p>	<p>1. Ricostituire con 3 ml di fisiologica una fiala liofilizzata di ialuronidasi (300 UI) ed effettuare iniezioni sottocutanee multiple di circa 0,2 ml lungo la circonferenza dell'area interessata.</p> <p>2. Applicare localmente calore per 15-20 minuti per le prime 2 ore.</p>

Procedure specifiche di trattamento

Paclitaxel, Paclitaxel albumina e Docetaxel	<ol style="list-style-type: none">1. Infiltrare s.c. con 1-3 mL di miscela idrocortisone - clorfenamnina.2. Ricostituire con 3 ml di fisiologica una fiala liofilizzata di ialuronidasi (300 UI) ed effettuare iniezioni sottocutanee multiple di circa 0,2 ml lungo la circonferenza dell'area interessata.3. <u>Non</u> applicare calore o ghiaccio.
Dacarbazina	<ol style="list-style-type: none">1. Applicare localmente il prima possibile DMSO topico al 70% sull'area dello stravaso ogni 2 ore, seguito da ripetute applicazioni locali di ghiaccio - della durata di 15-20 minuti 4 volte al giorno per le prime 24-48 ore.2. Applicare nei successivi 3-14 giorni DMSO topico al 70% ogni 4-6 ore <p>NON APPLICARE DMSO SULLA CUTE SANA; INTERROMPERE IL TRATTAMENTO IN CASO DI FORMAZIONE DI VESCICHE.</p>
Mecloretamina	<ol style="list-style-type: none">1. Utilizzare 1-3 ml di una soluzione di sodio tiosolfato al 3% ed effettuare iniezioni sottocutanee multiple di circa 0,2 ml all'interno dell'area interessata.2. Applicare localmente ghiaccio per circa 6-12 ore.
Topotecan	Applicare ghiaccio.

Procedure specifiche di trattamento

Oxaliplatino Cisplatino	<p>Il danno derivante da stravasato di cis-oxaliplatino è rilevante solo per volumi elevati (> a 20 ml) e nel caso del cisplatino per soluzioni molto concentrate (> a 0,5 mg/ml). In questi casi utilizzare 1-3 ml di una soluzione di sodio tiosolfato al 3% ed effettuare iniezioni sottocutanee multiple di circa 0,2 ml all'interno dell'area interessata.</p> <p>In condizioni diverse applicare norme generali.</p> <p><u>Non applicare impacchi di ghiaccio nel caso di stravasato da oxaliplatino in quanto potrebbe provocare neuropatie acute.</u></p>
Trabectedina	<p>Lo stravasato di trabectedina può provocare necrosi tissutale che richiede asportazione del tessuto necrotico. Non esiste, ad oggi, un antidoto specifico.</p>

Conclusioni

- Concetti riguardo gli stravasi non ancora completamente standardizzati;
- Uno stravasato da agenti antiblastici può essere più frequente di quanto si sia sempre pensato e, se non trattato adeguatamente, può causare gravi danni, anche permanenti;
- Manca ancora una raccolta dati completa che permetta di inquadrare: la percentuale degli stravasi in rapporto alle caratteristiche fisiologiche del paziente stesso; i dati relativi al farmaco stravasato, alla sua concentrazione, alla via, al modo, e al volume di somministrazione e alle caratteristiche di tossicità cutanea del farmaco.
- L'esperienza dei diversi centri ospedalieri può consentire una stima statistica della frequenza e della gravità dello stravasato dei farmaci antiblastici

Flebite vs Stravaso

FLEBITE CHIMICA



Si manifestano
caratteristicamente lungo il
decorso dei vasi

STRAVASO



Si irradiano tutto intorno al
sito di inoculazione ed è
eventualmente presente nella
stessa zona una tumefazione
dovuta al liquido stravasato

Sintomi comuni

dolore

eritema

E' molto importante differenziarli perché ne deriva un diverso trattamento

In caso di stravaso



**IN CASO DI STRAVASO LE SOLUZIONI DI
ANTIDOTO E IL KIT DI SOMMINISTRAZIONE
COMPLETO DEVONO ESSERE
TEMPESTIVAMENTE ALLESTITI E FORNITI AL
REPARTO**

Protocollo allestimento galenico

 Ospedale Sacro Cuore - Don Calabria Farmacia Interna	IO: ALLESTIMENTO GALENICI PER EMERGENZE STRAVASO	Proc 3-6 Rev. 0 del 21/03/2011	Pag. 1 di 1
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------	--------------------------------------	-------------

Redatto da: Dr. Roberto Tessari Giuseppe Giovagnoni	Approvato da: Dr. ssa Teresa Zuppini
------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------

N.B.: Lavorare sempre in condizioni di asepsi.

E' disponibile in galenica un KIT – STRAVASO contenente tutto il necessario per allestire e gestire lo stravasato.

- **SOLUZIONE SODIO TIOSOLFATO 3%:** prelevare 6 ml di soluzione iniziale (fiale 1g/10ml) e portare a 20ml totali con acqua p.p.i. Preparare in Vial sterile.

- **JALURONIDASI:** ricostituire ogni fiala necessaria di Jaluronidasj da 300UI con 3mL di soluzione fisiologica sterile.

- **DMSO (Dimetilsolfossido):** le fiale contengono dimetilsolfossido puro. Per allestire soluzioni X% fare rapporto diretto su 100mL di solvente acqua p.p.i.

- **MISCELA CORTISONE ANTISTAMINICO:** Miscelare 100mg di idrocortisone (1 fiala Flebocortid 100mg/2mL) con 10 mg di clorfenamina (fiala 10mg/1mL) e portare a 10mL con acqua p.p.i.

Le soluzioni allestite e i dispositivi (siringhe, aghi, ecc) necessari vanno consegnati al DH oncologico in cassetta Bio Transport chiusa e identificata.

Modulo rilevazione stravasato

 Ospedale Saverio Costantini - Istituti Clinici di Cura Oncologica Farmacia Interna	SCHEDA RILEVAZIONE STRAVASO FARMACI ONCOLOGICI	Mprod 3-1 Rev.0 del 21/03/2011
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------	--------------------------------------

(All. 2 all'I.O. Gestione Stravasati Farmaci Antitumorali - Prod3-5)

U.O. data ora

PAZIENTE:

Nome Cognome

Data di nascita

Area di stravasato

Tipo lesione identificata

FARMACO:

Farmaco stravasato

Concentrazione soluzione

Quantità stravasata (anche ipotetica)

TRATTAMENTO MESSO IN ATTO (protocollo)

.....
.....
.....
.....
.....

MEDICO (nome, cognome e firma)

INFERMIERE (nome, cognome e firma)

I



E