



**FONDAZIONE
IRCCS POLICLINICO
"SAN SATTEO"**

Protocollo diagnostico terapeutico per la
prevenzione e in trattamento non
chirurgico dello stravasamento da farmaci
antiblastici

Direzione
Sanitaria
Aziendale

PROTOCOLLO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO PER LA PREVENZIONE ED IL TRATTAMENTO NON CHIRURGICO DELLO STRAVASAMENTO DA FARMACI ANTIBLASTICI

	<p style="text-align: center;">FONDAZIONE IRCCS POLICLINICO "SAN SATTEO"</p>	<p style="text-align: center;">Protocollo diagnostico terapeutico per la prevenzione e in trattamento non chirurgico dello stravasato da farmaci antiblastici</p>	<p style="text-align: center;">Direzione Sanitaria Aziendale</p>
---	---	---	--

1. BACKGROUND

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

Lo stravasato da farmaci antiblastici viene definito, invece, come la somministrazione inavvertita di un farmaco vescicante nel tessuto circostante, con conseguente danno tissutale.

Pur essendo una complicanza rara è comunque considerata un'urgenza oncologica al pari delle reazioni allergiche da chemioterapici.

L'incidenza è stimata intorno allo 0,1% - 6,5% da vene periferiche, 0,3% - 4,7% in pazienti con port-a-cath. Tuttavia la vera incidenza è difficile da accertare a causa dei pochi studi e della scarsa documentazione raccolta. E' considerato un esempio di Nursing malpractice.

2. SCOPO ED AMBITO DI APPLICAZIONE

Lo scopo di questo protocollo è di garantire, quindi una guida agli infermieri, ed ai medici per un approccio comune e standardizzato alla prevenzione, al riconoscimento precoce ed al trattamento dello stravasato da farmaci antiblastici che dovrebbe essere considerato anche come obiettivo di formazione continua per gli infermieri.

Le attività descritte nel protocollo si applicano a tutti gli utenti ricoverati nella S. C. di Oncologia Medica, nella Fondazione I.R.C.C.S. Policlinico San Matteo in base alle necessità cliniche e alle prescrizioni del Medico.

3. DOCUMENTAZIONE DI RIFERIMENTO

- C. Spairani, T. Lavallo, *Protocolli, Procedure, Linee guida di assistenza infermieristica*, 2005 Ed. Masson.
- I.Carpanelli, F. Mazzuferro, S.Pellachin *La gestione dei farmaci antiblastici* ED Carocci Faber 2008.
- European Oncology Nursing Society (EONS) *Linee guida sugli stravasi 2007*.
Linee guida AIOM.
 - Revisione della letteratura utilizzando Internet con Key Words quali "extravasation", "Stravasato," "Chemioterapia", antineoplastici " ecc.. Lavori vari in formato abstract o full test.

	<p style="text-align: center;">FONDAZIONE IRCCS POLICLINICO "SAN SATTEO"</p>	<p style="text-align: center;">Protocollo diagnostico terapeutico per la prevenzione e in trattamento non chirurgico dello stravasamento da farmaci antiblastici</p>	<p style="text-align: center;">Direzione Sanitaria Aziendale</p>
---	---	--	--

- Siti EBN/EBM.
- Sauerland C, Engelking C, Wickham R, Corbi D. (2006) Vesicant Extravasation Part I: Mechanisms, Pathogenesis, and Nursing Care to Reduce Risk. *Oncology Nursing Forum*, 33(6), 1134-1141.
- Shumeister L. (2007) Extravasation management. *Seminars in Oncology Nursing*, 23,3: 184-190.
- Kane CR, McGuinn WD Jr, Dagher R, Justice R, Pazdur R. (2008) Dexrazoxane (Totect): FDA review and approval for the treatment of accidental extravasation following intravenous anthracycline chemotherapy. *Oncologist*, 13(4), 445-50.
National Extravasation Information Service (2000-2007) Available at <http://www.extravasation.org.uk>;
- RCN Standards (2005) Royal College of Nurses: Standard for Intravenous Infusion. Available for download from www.evanetwork.info.

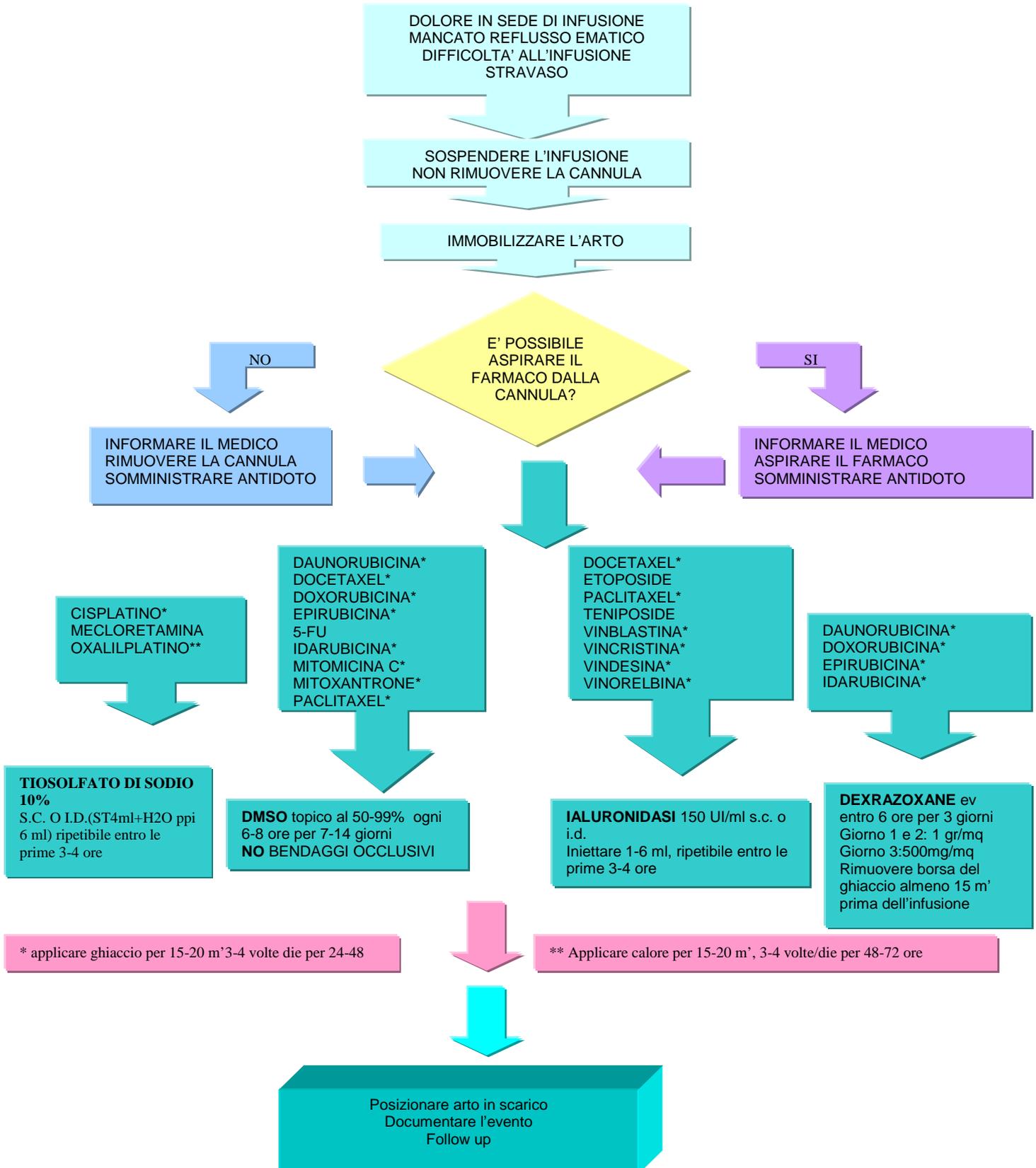
4. RESPONSABILITA'

All'Infermiere compete tutto ciò che riguarda la prevenzione, il riconoscimento tempestivo, il trattamento ed il follow up dello stravasamento in collaborazione col medico e la segnalazione dell'avvenuto stravasamento in cartella infermieristica .

Al medico compete la prescrizione del trattamento più idoneo, verifica di avvenuto stravasamento e la gestione del trattamento e del follow up in collaborazione con l'infermiere e la notifica dell'incidente alla Direzione Sanitaria sui moduli previsti



5. FLOW-CHART GESTIONE STRAVASO



	<p style="text-align: center;">FONDAZIONE IRCCS POLICLINICO "SAN SATTEO"</p>	<p style="text-align: center;">Protocollo diagnostico terapeutico per la prevenzione e in trattamento non chirurgico dello stravasamento da farmaci antiblastici</p>	<p style="text-align: center;">Direzione Sanitaria Aziendale</p>
---	---	--	--

6. STEP DEL PERCORSO

6.1 LA PREVENZIONE DELLO STRAVASO

La gravità di uno stravasamento dipende dal tipo di farmaco, dalla quantità e dalla concentrazione; inoltre, il danno è correlabile ad altri fattori, quale l'infusione in aree prossime ad articolazioni, tendini e fasci neuro-vascolari (come il polso e la fossa antecubitale) o il tempo intercorso tra il verificarsi dello stravasamento ed il suo trattamento.

Di seguito verranno trattate una serie di raccomandazioni preventive e di gestione che sono tutte di livello IV utilizzando il sistema di classificazione del Joanna Briggs Institute (v. tabella 1) e le indicazioni EONS2007.

La prevenzione riguarda:

- A.** Riduzione dell'errore associato alla tecnica di somministrazione
- B.** Riduzione dell'errore associato ai dispositivi di somministrazione
- C.** La considerazione di fattori di rischio legati al paziente
- D.** Le caratteristiche chimico-fisiche dei farmaci

A. L'eliminazione dell'errore umano è impossibile, ma è possibile rendere minimo il rischio con la conoscenza e l'abilità pratica dell'infermiere addetto alla somministrazione che deve:

- conoscere le caratteristiche ed il meccanismo d'azione dei farmaci che somministra (vedi tabella 2)
- conoscere il tipo di tossicità locale
- conoscere tempi e modalità di somministrazione della terapia antiblastica
- saper gestire i diversi accessi venosi periferici e centrali
- riconoscere tempestivamente i segni di stravasamento ed intervenire di conseguenza, differenziandolo da altre reazioni (v tabella 3)

	FONDAZIONE IRCCS POLICLINICO "SAN SATTEO"	Protocollo diagnostico terapeutico per la prevenzione e in trattamento non chirurgico dello stravasamento da farmaci antiblastici	Direzione Sanitaria Aziendale
---	--	--	-------------------------------------

Tabella 1: 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 111.1: evidenze ottenute da trials controllati, non randomizzati, ben progettati. Livello 111.2: evidenze ottenute da studi analitici di coorte o caso-controllo ben progettati, preferibilmente eseguiti da più di un centro o gruppo di ricerca. Livello 111.3: 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

Tabella 2: classificazione farmaci in rapporto alla tossicità tissutale

Necrotizzanti	Vescicanti
Daunomicina	Docetaxel
Doxorubicina	Dacarbazina
Epirubicina	Cisplatino
Idarubicina	Etoposide
Mitomicina	Mitoxantrone
Vincristina	Oxaliplatino *
Vindesina	Paclitaxel
Vinblastina	Teniposide
Vinorelbina	
Actinomicina D	
Mecloretamina	

* Per l' Oxaliplatino ci sono pareri discordanti, ad oggi è considerato vescicante se stravasa in grande quantità, altrimenti è considerato farmaco irritante



**FONDAZIONE
IRCCS POLICLINICO
"SAN SATTEO"**

Protocollo diagnostico terapeutico per la
prevenzione e in trattamento non
chirurgico dello stravasamento da farmaci
antiblastici

Direzione
Sanitaria
Aziendale

Irritanti	Neutrali
Ciclofosfamide	Asparaginasi
Ifosfamide	Citarabina
Bleomicina	Gemcitabina
Carboplatino	Irinotecan
Tiotepa	Methotrexate
Fluorouracile	Pemetrexed
Melphalan	Raltitrexed
Streptozotocina	Topotecan

NB: ad oggi nessuna tossicità tissutale è stata rilevata in seguito a stravasamenti di farmaci target (ad es. anticorpi monoclonali)

Tabella 3: reazioni cutanee diverse dallo stravasamento

Parametro da valutare	Stravasamento	Spasmo/irritazione della vena	Flare reaction
dolore	Dolore severo o bruciore che dura minuti o ore ed eventualmente si calma; generalmente si verifica mentre il farmaco viene somministrato intorno al sito di infusione	Sensazione di dolore e rigonfiamento lungo la vena	No dolore
eritema	Eritema a chiazze intorno al sito di inserzione dell'ago; non sempre presente al momento dello stravasamento	Tutta la lunghezza della vena può apparire arrossata o scura	Striature e chiazze immediate lungo la vena, persistono per circa 30/90 min con o senza trattamento

	FONDAZIONE IRCCS POLICLINICO "SAN SATTEO"	Protocollo diagnostico terapeutico per la prevenzione e in trattamento non chirurgico dello stravasamento da farmaci antitumorali	Direzione Sanitaria Aziendale
ulcerazione	Si sviluppa in modo insidioso; generalmente 48/96 ore dopo	Generalmente no	Generalmente no
edema	Edema severo; generalmente immediato	Probabilmente no	Può apparire lungo il decorso della vena
Reflusso ematico	Impossibilità ad ottenere reflusso ematico	Solitamente è presente	Solitamente è presente
altro	Cambiamento nella qualità dell'infusione, rallentamento	Possibile sensazione di resistenza all'infusione	Orticaria

B. Se presente un accesso venoso centrale deve costituire sempre la prima scelta; se non presente un accesso venoso centrale o non utilizzabile scegliere una vena dell'arto superiore ritenuta più idonea, come già detto in precedenza:

- è stato dimostrato che l'uso di aghi metallici può provocare maggiori problemi; preferire quindi cannule in teflon/silicone flessibili;
- usare aghi Butterfly solo per farmaci non irritanti;
- **dopo due tentativi falliti, si suggerisce, quando possibile, di chiedere l'intervento di un operatore più esperto;**
- per il fissaggio usare medicazioni trasparenti e l'immobilizzazione dell'arto qualora vi fosse un paziente pediatrico o un adulto non collaborante.

C. Questi fattori di rischio legati ai pazienti, non sono eliminabili ma controllabili:

- attenzione a pazienti diabetici o con patologie vascolari e neurologiche periferiche che possono alterare il loro livello di sensibilità al dolore;
- ai pazienti obesi o con edemi, linfedemi;
- ai pazienti che hanno subito già chemioterapie con farmaci a rischio e che posseggono un patrimonio venoso compromesso (la sclerosi venosa facilita lo stravasamento);

	<p style="text-align: center;">FONDAZIONE IRCCS POLICLINICO "SAN SATTEO"</p>	<p style="text-align: center;">Protocollo diagnostico terapeutico per la prevenzione e in trattamento non chirurgico dello stravasamento da farmaci antiblastici</p>	<p style="text-align: center;">Direzione Sanitaria Aziendale</p>
---	---	--	--

- ai bambini ed anziani in genere va prestata una particolare attenzione per la fragilità degli accessi venosi e la ridotta collaborazione;
- l'informazione al paziente e la richiesta di collaborazione attiva possono essere di grande aiuto.

D. Bisogna tener conto che alcuni farmaci si legano direttamente al DNA con maggior danno tissutale:

- possono causare vasodilatazione/vasocostrizione;
- un pH fuori dal range 5,5-8,5;
- avere degli eccipienti oleosi (es. etoposide) che possono far danno;
- la concentrazione può fare la differenza e rendere vescicante il farmaco (es. Cisplatino);
- il volume del farmaco: maggiore è il volume della soluzione, maggiore sarà il tempo necessario per l'infusione, il rischio di dislocazione dell'ago cannula e quindi di stravasamento;
- degradazione alla luce: la dacarbazina è classificata come vescicante ma solo se la zona dello stravasamento è esposta alla luce, sarà sufficiente, quindi, coprire e proteggere la parte compromessa dalla luce;

6.2 ISTRUZIONI PER UNA CORRETTA INFUSIONE DI CHEMIOTERAPIA NECROTIZZANTE O VESCICANTE

Informare il paziente

- Informare il paziente o il genitore dei rischi da stravasamento e chiedere la collaborazione a mantenere immobile l'arto e a segnalare subito la sensazione di bruciore, fastidio, dolore, formicolio, gonfiore, rossore, calore in sede di infusione, reflusso di sangue nel set di infusione senza provocare un'ansia eccessiva (tener conto dello stato psicologico)

	<p align="center">FONDAZIONE IRCCS POLICLINICO "SAN SATTEO"</p>	<p align="center">Protocollo diagnostico terapeutico per la prevenzione e in trattamento non chirurgico dello stravasamento da farmaci antiblastici</p>	<p align="center">Direzione Sanitaria Aziendale</p>
---	--	---	---

Scegliere il sito di somministrazione più adatto

- Ispezionare le braccia
- Preferire nell'ordine le vene mediane dell'avambraccio, vena cefalica, vena basilica, vene dorsali della mano
- Evitare se possibile le aree di flessione del polso e della mano o la piega antecubitale
- Non utilizzare lo stesso sito già usato per altre terapie o cateteri posizionati da più 12 ore
- Non infondere nel braccio omolaterale di mastectomia
- Non infondere se arto sottoposto a radioterapia o è emiplegico

Scegliere i dispositivi più idonei

- Utilizzare CVC, se presenti, per i Port-a-cath usare esclusivamente aghi di Huber del N 20-22G o aghi cannula in teflon o silicone sempre N 20-22G
- Utilizzare medicazioni trasparenti per CVP e medicazione occlusiva per CVC
- Usare raccordi ad Y e rubinetti a tre vie, meglio se luer lock

Infusione della chemioterapia

- Non iniziare mai l'infusione col chemioterapico
- Se si hanno dubbi sulla tenuta della via infusiva provare a lavare con soluzione fisiologica 0,9% e siringhe da 10ml
- Rispettare rigorosamente le velocità d'infusione di ogni farmaco
- In caso di somministrazione sequenziale, infondere per primi i farmaci necrotizzanti/vescicanti
- Se tutti i farmaci sono necrotizzanti / vescicanti, infondere per primo quello più concentrato
- Rivalutare periodicamente il sito d'infusione
- Se il paziente non è affidabile controllare ogni 5-20 minuti e segnalarlo in cartella

	<p style="text-align: center;">FONDAZIONE IRCCS POLICLINICO "SAN SATTEO"</p>	<p style="text-align: center;">Protocollo diagnostico terapeutico per la prevenzione e in trattamento non chirurgico dello stravasato da farmaci antiblastici</p>	<p style="text-align: center;">Direzione Sanitaria Aziendale</p>
---	---	---	--

Se nonostante tutte queste attenzioni avviene lo stravasato, è importante ricordare che ogni trattamento intrapreso, perché sia efficace, va effettuato ad un massimo di **10 minuti dall'evento**; solo così sarà curativo.

6.3 TRATTAMENTO GENERALE DELLO STRAVASO

- In tutti gli stravasati l'ago non va rimosso ma va aspirato più farmaco e sangue possibile
- Avvisare il medico
- L'area di stravasato si può delimitare con matita dermografica o pennarello per definirne i margini
- Mettere il braccio sollevato
- Se possibile fotografare la parte previo consenso
- Rimuovere l'ago
- Applicare l'antidoto, senza mai comprimere la zona
- Applicare caldo/freddo a seconda del farmaco stravasato

6.4 ESECUZIONE DI TRATTAMENTI PARTICOLARI

- **Tecnica dello wash-out:** deve essere eseguita da personale esperto e consente di diluire il farmaco che è stravasato riducendo il danno. Consiste nel posizionamento di 4-6 aghi butterfly (21G) intorno alla sede collegati ad un'infusione a caduta di fisiologica fino ad un massimo di 300ml. Va eseguita entro 10 minuti dalla stravasato e prima di qualsiasi antidoto. E' indicata nel caso di farmaci necrotizzanti
- **Tecnica del pin-cushion:** si procede instillando per via sottocutanea un piccolo volume di antidoto (0,2-0,4 ml) intorno all'area di stravasato. Può provocare dolore. E' indicata in caso di stravasati di farmaci meno lesivi

	FONDAZIONE IRCCS POLICLINICO "SAN SATTEO"	Protocollo diagnostico terapeutico per la prevenzione e in trattamento non chirurgico dello stravasamento da farmaci antiblastici	Direzione Sanitaria Aziendale
---	--	--	-------------------------------------

6.5 UTILIZZAZIONE DEI VARI ANTIDOTI

Tabella antidoti farmacologici

ANTIDOTO	FARMACI	MODALITA' D'USO
Sodio tiosolfato 10%	Cisplatino/oxaliplatino/mecloretamina	4cc di sodio T. + 6cc di acqua per preparazioni iniettabili in microiniezioni sottocutanee o intradermiche intorno all'area di stravasamento da ripetere dopo ¾ ore
Jaluronidasi	DOcetaxel/ Etoposide Paclitaxel Teniposide Vincristina Vinblastina Vindesina vinorelbina	Jaluronidasi alla concentrazione di 150u/ml iniettare 1-6cc in microiniezioni sottocutanee o intradermiche nell'area di stravasamento, ripetibile dopo ¾ ore
DMSO	Daunorubicina Doxorubicina Epirubicina Idarubicina Mitoxantrone Mytomicina	Applicazioni topiche al 50-99% ogni 6/8 ore per 7- 14 giorni NON BENDARE la parte, se compaiono vesciche il trattamento va sospeso
Dexrazoxane	Daunomicina Doxorubicina Epirubicina idarubicina Antracicline liposomiali	Si infonde per via endovenosa entro 6 ore dall'evento per 3 giorni. Giorno 1 e 2 1000mg/mq/giorno 3 500mg/mq nel braccio controlaterale

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.
(farmaco galenico disponibile nella nostra farmacia al 90%)



- **JALURONIDASI:** E' 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.
(farmaco da richiedere all'estero su modulistica apposita nella nostra farmacia, deve stare in frigorifero)
- **TIOSOLFATO DI SODIO:** Questo antidoto crea nella zona d'infiltrazione un ambiente alcalino, si lega alla sostanza vescicante impedendole di creare danno tissutale e consentendone l'eliminazione con le urine.
- **DEXRAZOXANE (SAVENE):** La sua molecola sfrutta come meccanismo d'azione l'inibizione della topoisomerasi II, prevenendo lo sviluppo di zone necrotiche nell'area di stravasato.

L'uso di **Cortisonici** per via locale, sistemica e topica, in passato raccomandati per contrastare l'effetto infiammatorio della sostanza travasata, non trova evidenze scientifiche nei lavori più recenti, viene ancora utilizzato (ad es. **il Betametasone valerato 0,1% nei farmaci irritanti**).

6.6 APPLICAZIONI TERMICHE

Tabella applicazioni caldo / freddo

CALDO	FREDDO
Oxaliplatino	Actinomicina
Vimblastina	Carboplatino / Cisplatino
Vincristina	Daunomicina
Vindesina	Docetaxel
Vinorelbina	Doxorubicina
Etoposide	Epirubicina
Teniposide	Idarubicina / Ifosfamida
	Mecloretamina / Mitoxantrone
	Mytomicina
	Paclitaxel
	Streptozocina

	<p style="text-align: center;">FONDAZIONE IRCCS POLICLINICO "SAN SATTEO"</p>	<p style="text-align: center;">Protocollo diagnostico terapeutico per la prevenzione e in trattamento non chirurgico dello stravasamento da farmaci antiblastici</p>	<p style="text-align: center;">Direzione Sanitaria Aziendale</p>
---	---	--	--

6.7 ALLESTIMENTO KIT EMERGENZA STRAVASAMENTO

E' opportuno allestire uno o più Kit di emergenza stravasamento in ogni U.O. in cui si somministrano antiblastici, con responsabilità infermieristica e revisione mensile e successiva a ogni trattamento di stravasamento. Tale Kit sarà a disposizione di tutti gli infermieri in un luogo ben definito, vicino a dove avviene la somministrazione della chemioterapia, segnalato con cartello.

Composizione del kit:

- DMSO (al 90%): galenico preparato dalla Farmacia
- Ialuronidasi fiale da 300 UI (in frigorifero)
- Soluzione fisiologica 100 mL (almeno 6 flaconi)
- Aghi Buttergly 21G (10)
- Deflussori a caduta (almeno 6)
- Garze non sterili
- Garze sterili
- Borse termiche per applicazioni di caldo o ghiaccio
- Antistaminici per via endovenosa
- Cortisonici per via endovenosa

5.8 ALLESTIMENTO KIT DI EMERGENZA CONTAMINAZIONE AMBIENTALE

Le aree destinate alla manipolazione ed allo stoccaggio dei chemioterapici devono essere dotate di un kit di emergenza da utilizzare in caso di spandimento accidentale di tali farmaci per limitare la contaminazione ambientale. Il kit deve essere posto in una zona facilmente accessibile, vicino a dove si somministrano le chemioterapie con una check list di controllo del materiale.

Il kit deve contenere:

- D.P.I. (camice per somministrazione chemioterapici, cuffia, calzari in TNT ed impermeabili, due paia di guanti per manipolazione chemioterapici, due mascherine FFP3 o FFP2, occhiali di protezione)
- Salviette assorbenti monouso per la raccolta dei liquidi (almeno 10)
- Sacchetti di plastica spessa sigillabili
- Contenitori idonei allo smaltimento (Halibox/Halipack)

	<p style="text-align: center;">FONDAZIONE IRCCS POLICLINICO "SAN SATTEO"</p>	<p style="text-align: center;">Protocollo diagnostico terapeutico per la prevenzione e in trattamento non chirurgico dello stravasamento da farmaci antiblastici</p>	<p style="text-align: center;">Direzione Sanitaria Aziendale</p>
---	---	--	--

- Paletta o pinza monouso per eventuale raccolta di frammenti di vetro
- Soluzione di ipoclorito di sodio al 5% come neutralizzante
- Un pennarello o del nastro adesivo colorato per delimitare la zona interessata dallo spandimento

7. TRACCIABILITA' DEGLI EVENTI

Sia l'infermiere che il medico registrano sulle rispettive cartelle l'avvenuto stravasamento.

Il medico è inoltre tenuto ad effettuare segnalazione su apposito modulo alla Direzione Sanitaria.

Sulle cartelle della U.O. vengono inoltre segnalati tutti i dati relativi ai successivi follow-up.

8. INDICATORI DI RISULTATO

- Registrazione del numero di eventi avversi rispetto al numero dei pazienti trattati con chemioterapia (allineamento incidenza dei nostri stravasamenti all'incidenza nazionale)
- Registrazione del numero di schede compilate correttamente rispetto al numero di eventi di stravasamento segnalati (raggiungimento del 100%)