



Detta är ett svar från SBU:s Upplysningstjänst den 9 oktober 2012. SBU:s Upplysningstjänst svarar på avgränsade medicinska frågor. Svaret bygger inte på en systematisk litteraturoversikt, varför resultaten av litteratursökningen kan vara ofullständiga. Kvaliteten på ingående studier har inte bedömts. Detta svar har tagits fram av SBU:s kansli och har inte granskats av SBU:s råd eller nämnd.

Cytostatikaläckage till vävnad (extravasering)

Vid intravenös läkemedelsbehandling mot cancer är läckage av cytostatika (cellhämmande läkemedel) till omgivande vävnad (extravasering) en allvarlig komplikation som kan leda till lokal vävnadsdöd.

Fråga

”Vilka läkemedel i ATC-grupp L01 (cytostatiska/cytotoxiska medel) är starkt vävnadsretande och innebär risk för vävnadsdöd vid extravasering?”

”För vilka av dessa rekommenderas kylning respektive värme för att minska risken för vävnadsskada?”

”Finns det några fler antidotbehandlingar med bevisad effekt, förutom dexrazoxan (Savene), vid extravasering av antracyklincytostatika (doxorubicin, epirubicin, daunorubicin eller idarubicin)?”

Sammanfattning

Upplysningstjänsten har funnit två systematiska översikter som studerar läkemedelsbehandling vid extravasering av antracykliner. Dessutom fann vi fem artiklar och två riktlinjer som listar exempel på vävnadsretande cytostatika. Vi har inte identifierat några kontrollerade studier som kan besvara frågan om kyla eller värme fungerar för att lindra och motverka vävnadsskada.

Rekommendationer för nedkylning eller värmebehandling vid extravasering av cytostatika finns i olika riktlinjer (Tabell 2). Riktlinjerna för kyla eller värme baserar sig i huvudsak på djurstudier, fallstudier samt expertutsagor.

De identifierade systematiska översikterna över antidotbehandling vid extravasering av antracykliner har stora metodologiska brister. Flera av de ingående studierna har oklar studiedesign och saknar kontrollgrupp.

Sammanfattningsvis finns det få studier som visar vad olika antidotbehandlingar har för effekt då en antracyklin blivit extravaserad. Författarnas slutsats är att dexrazoxan är det enda läkemedlet med visad effekt för behandling då en antracyklin blivit extravaserad.



Bakgrund

Cytostatika som ges intravenöst kan oavsiktlig läcka från en ven till omgivande vävnad, så kallad extravasering. Detta kan, beroende på vilken cytotatika som använts, leda till vävnadsdöd och skador på nerver, kärl, senor och leder [1,2].

Cytostatika kan klassas som vävnadsretande eller icke vävnadsretande beroende på deras förmåga att orsaka vävnadsdöd [1,2].

En hypotes som framförts är att vävnadsretande cytotatika kan delas in i två grupper, DNA-bindande och inte DNA-bindande. DNA-bindande läkemedel, där antracykliner ingår som en specifik grupp, är mer vävnadsretande och orsakar större skador på vävnaden [3,4].

Extravasering med vävnadsretande läkemedel inträffar sällan och frekvensen är beroende på om central eller perifer intravenös infart används [3,4]. Många behandlingar med cytotatika är en riskfaktor liksom sköra vener, hårda skleroserade vener, fetma eller andra sjukdomar såsom diabetes och kärlsjukdomar [5].

Bedömning av vilken vävnadsretande effekt cytotatikan kan få vid extravasering beror på vilken cytotatika som extravaserats, koncentration och mängden extravaserad cytotatika, samt var substansen extravaseras [3-6].

Exempel på tecken och symtom vid extravasering av vävnadsretande cytotatika är svullnad, rodnad, stickningar, brännande smärta, inget återflöde av blod, det intravenösa (IV) flödet av cytotatika stannar av, läckage runt IV-katetern eller runt nålen vid ingångshålet. Det är viktigt att uppmärksamma att extravasering av vävnadsretande cytotatika inte alltid innebär omedelbar smärta. Skadorna kan visa sig direkt eller med en fördröjning på dagar eller veckor [1].

Behandling kan delas in i fyra grupper, konservativ (innebär i det här fallet ofta endast observation), kirurgisk behandling, icke läkemedelsbaserad behandling (kylning, värme eller sköljning), och läkemedelsbaserad (antidot) behandling [2].

Kirurgiskt avlägsnande av död vävnad kan underlätta en snabbare läkning [2]. Det finns dock ingen generell rekommendation för när operation bör ske. Ökande smärta vid injektionsstället kan vara en indikation. När blåsor eller sår uppstår och ökande vävnadsdöd utvecklas kan operation bli nödvändig [2].

Icke läkemedelsbaserad behandling innefattar behandling med kyla eller värme. Värmebehandling bygger på hypotesen att vidgning av kärnen (vasodilation) ökar blodflödet och eliminering av substansen från området, men kan också innebära en ökad vävnadsdöd när vävnadsretande cytotatika används (t ex antracykliner). Nedkylning leder till att kärnen drar ihop sig (vasokonstriktion) vilket därmed kan minska cytotatikans spridning, vävnadsdöd och smärta. Eventuellt kan nedkylning minska smärtan [2,4].



Exempel på antidoter som använts vid extravasering av cytostatika är kortikosteroider, bikarbonat, dimethylsulfoxide (DMSO), hyaluronidase, alfatocopherol, tillväxtfaktorer och dexrazoxan [2]. Av dessa är endast dexrazoxan (Savene/Totect) godkänt för marknadsföring av behandling vid extravasering av antracykliner. DMSO lyfts också fram vid som en möjlig antidot [7].

Avgränsningar

Upplýsingstjásten har endast sökt efter kontrollerade studier eller rapporter av extravasering av cytostatika på människa. Vi har endast inkluderat artiklar på engelska samt skandinaviska språk.

Resultat

Upplýsingstjástens litteratursökning genererade totalt 833 träffar. Av dessa lästes 24 i fulltext. Fem artiklar och två riktlinjer listar exempel på vävnadsretande cytostatika. Två av artiklarna var systematiska översikter som studerar antidotbehandling vid extravasering av antracykliner. De artiklar som inte ingår i svaret uteslöts på grund av språk (se avsnittet ”Avgränsningar”) eller att de inte var relevanta för frågeställningen.

Rekommendationer för nedkylning eller värmebehandling vid extravasering av cytostatika finns i identifierade riktlinjer (Tabell 2). Riktlinjerna för kyla eller värme baserar sig i huvudsak på djurstudier, fallstudier samt expertutslagor.

De identifierade systematiska översikterna över antidotbehandling vid extravasering av antracyklin hade stora metodologiska brister. Flera ingående studier har oklar studiedesign och saknar kontrollgrupp.

Systematiska översikter

Antidotbehandlingar

Drake och medförfattare (Tabell 1) [13] publicerade 2012 en översikt med syfte att besvara frågan om dexrazoxan kan minska risken för vävnadsdöd vid extravasering av vävnadsretande cytostatika. Författarna finner endast en publikation [14] som sammanfattar information från två olika studier. Totalt ingick 80 vuxna patienter som fått antracyklin extravaserat. Studierna var inte randomiserade och hade öppen studiedesign utan kontrollgrupp. Patienterna som hade utsatts för extravasering behandlades med intravenöst dexrazoxan inom sex timmar. Infusion gavs under 1-2 timmar per dag i tre dagar. Olika läkemedelspreparationer användes för de två ingående studierna.

Reeves och medförfattare (Tabell 1)[15] publicerade 2007 en översikt över vilken behandling som är den optimala vid extravasering av antracykliner. Översikten



sammanfattar fem fallstudier och fem studier med oklar studiedesign, inklusive publikationen som Drake och medförfattare hittat. Totalt ingick 232 vuxna patienter som råkat ut för extravasering av antracykliner. Av dessa behandlades 172 patienter med DMSO och 56 med dexrazoxan. Fyra personer fick en kombinationsbehandling av både DMSO och dexrazoxan. Författarna gör inget urval på studiedesign. De ingående studierna kvalitetsgranskas inte.

Tabell 1. Systematiska översikter

Inkluderande studier	Population	Utfallsmått
Drake (2012) Storbritannien [13]		
Två studier med oklar studiedesign	Patienter som råkat ut för extravasation med antracyclin	Behov av kirurgi och Fördröjning av planerad cytostatikabehandling
Författarens slutsatser: "There is promising clinical evidence for the safe emergency use of intravenous dexrazoxan within 6 h of peripheral extravasation of antracycline to minimize the risks of tissue damage, need for surgical debridement and chemotherapy treatment delay when compared with other non-pharmacological and pharmacological treatments."		
Reeves (2007) USA [15]		
5 fallstudier 5 oklar studiedesign	Patienter som råkat ut för extravasation med antracyclin	Behov av kirurgi Sårbildning Smärta Rodnad Biverkningar efter 3 månader Celldöd
Författarens slutsatser: "The optimal treatment of antracycline extravasation includes local tissue cooling, elevation of the afflicted extremity, dexrazoxan administration, and possibly topical DMSO. Many other drugs have been investigated; however, due to a lack of data, they cannot be recommended for the management of antracycline extravasation."		

DMSO = Dimetylsulfoxid

Övriga artiklar och riktlinjer

Vävnadsretande substanser

Exempel på vävnadsretande substanser återfinns i Ener och medförfattare, 2004 [8], Goolsby och medförfattare, 2006 [9], Wengström och medförfattare, 2008 [5], Langer och medförfattare, 2010 [1], Schulmeister och medförfattare, 2011 [4].



Exempel på vävnadsretande substanser listas även i de identifierade riktlinjerna EONS Extravasering: Riktlinjer 2007 [10], Oncology Nursing Society guideline från 2009 [11].

Kylning respektive värme

Vi har inte hittat någon publicerad information för kontrollerade kliniska studier som visar om värme eller kyla har effekt då cytostatika extravaserats. I artikeln av Langer och medförfattare [2] finns det referenser till studier med kyla men studierna är inte kontrollerade eller så går det inte att komma åt originalartikeln.

Riktlinjer för behandling med kyla eller värme finns beskrivna i ”Extravasering: Riktlinjer 2007 European Oncology Nursing Society (EONS)” [10] och ”The Oncology Nursing Society’s Chemotherapy and Biotherapy Guidelines and Recommendations for Practice” [11]. Dessa sammanfattas i Tabell 2.

Riktlinjerna för kyla eller värme baserade sig i huvudsak på djurstudier, fallstudier samt expertuttag. En teori är att kylning verkar genom att minska smärtan patienten upplever snarare än att begränsa skadan i sig [2,4].

Langer och medförfattare [12] påpekar att vid behandling med dexrazoxan bör kyla undvikas för att sammandragning av kärlen kan leda till minskad antidoteffekt [12].

Tabell 2. Riktlinjer och rekommendationer

The Oncology nursing Society’s Chemotherapy and Biotherapy Guidelines and recommendations for Practice(2009) [11]
Riktlinjen rekommenderar bl a: Värme och hyaluronidas vid extravasering av växtalkaloid. Kyla vid extravasering med antracykliner samt vid extravasering med övriga cytostatika. Kylning bör tas bort 15 minuter före behandling med dexrazoxan. Behandling med Totect (dexrazoxan) vid extravasering med antracyclin. Natrium-thiosulfat vid extravasering med mechlorethamin. DMSO rekommenderas inte.
European Oncology Nursing Society (EONS) 2007 [10] Svensk översättning
Riktlinjen rekommenderar bl a: Kyla för att begränsa spridning. Savene (dexrazoxan) vid extravasering med antracykliner. Natrium-thiosulfat ingen rekommendation (brist på bevis). Hyaluronidas och DMSO bör studeras mera ingående.



Projektgrupp

Detta svar är sammanställt av Göran Bertilsson, Jessica Dagerhamn och Jan Liliemark vid SBU.

Litteratursökning

EMBASE & Medline via embase.com 3 nov 2012		
Cytostatika extravasering		
	Search terms	Items found
Population		
1.	'drug extravasation'/exp OR extravasation:ab,ti	13426
Intervention		
2.	'cytostatic agent'/exp OR cytostatic:ab,ti OR cytostatics:ab,ti OR 'neoplasm'/exp	3141664
3.	#1 AND # 2	2452
4.	#3 AND ('clinical article'/de OR 'clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'human'/de OR 'major clinical study'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de) AND 'review'/it	290
5.	heat:ab,ti OR heating:ab,ti OR 'warm':ab,ti OR cooling:ab,ti OR cool:ab,ti OR cold:ab,ti	300692
6.	'thiosulfate'/exp OR 'sodium thiosulfate' OR 'hyaluronidase'/exp OR vitrase:ab,ti OR 'corticosteroid'/exp OR hydrocortisone:ab,ti OR 'bicarbonate'/exp OR bicarbonate:ab,ti OR 'dimethyl sulfoxide'/exp OR 'dimethyl sulfoxide':ab,ti OR dms:ab,ti OR 'alpha tocopherol'/exp OR factor:ab,ti OR growth OR facors:ab,ti OR 'granulocyte colony stimulating factor'/exp OR 'g csf':ab,ti OR 'granulocyte macrophage colony stimulating factor'/exp OR 'gm csf':ab,ti OR 'fibroblast growth factor 2'/exp OR bfgf:ab,ti	4723,915
7.	'dexrazoxane'/exp OR dexrazoxane:ab,ti OR savene:ab,ti OR totect:ab,ti	2152
8.	#7 AND #8 AND #1	48
9.	#6 AND #1	327
Final	#4 OR #8 OR #9	643

Cochrane 3 nov 2012		
Cytostatika extravasering		
	Search terms	Items found
Population		
1.	MeSH descriptor Extravasation of Diagnostic and Therapeutic Materials explode all Trees OR	219



Cochrane 3 nov 2012		
Cytostatika extravasering		
	extravasation	
Final	#1	219

CRD 3 nov 2012		
Cytostatika extravasering		
	Search terms	Items found
Population		
1.	MeSH DESCRIPTOR Extravasation of Diagnostic and Therapeutic Materials EXPLODE ALL TREES OR extravasation	10
Final	#1	10

ab,ti: abstract or title

exp: explosion searches, mapped searches of index terms

MeSH: Term from the controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy



Referenser

1. Langer SW. Extravasation of chemotherapy. *Current Oncology Reports* 2010;12:242-246.
2. Langer SW, Sehested M, Jensen PB. Anthracycline extravasation: A comprehensive review of experimental and clinical treatments. *Tumori* 2009;95:273-282.
3. Hahn JC, Shafritz AB. Chemotherapy extravasation injuries. *Journal of Hand Surgery* 2012;37:360-362.
4. Schulmeister L. Extravasation Management: Clinical Update. *Seminars in Oncology Nursing* 2011;27:82-90.
5. Wengstrom Y, Margulies A. European Oncology Nursing Society extravasation guidelines. *European Journal of Oncology Nursing* 2008;12:357-361.
6. Huang V, Anadkat M. Dermatologic manifestations of cytotoxic therapy. *Dermatologic Therapy* 2011;24:401-410.
7. Dexrazoxane: new indication. Anthracycline extravasation: continue using dimethyl sulfoxide. *Prescrire international* 2009;18:6-8.
8. Ener RA, Meglathery SB, Styler M. Extravasation of systemic hemato-oncological therapies. *Annals of Oncology* 2004;15:858-862.
9. Goolsby TV, Lombardo FA. Extravasation of chemotherapeutic agents: Prevention and treatment. *Seminars in Oncology* 2006;33:139-143.
10. Wengström Y, Foubert J, Margulies A, Roe H, Bugeia S. Extravasering: Riktlinjer 2007. In, <http://www.cancernurse.eu/documents/EONSClinicalGuidelinesSection6-se.pdf>; 2007.
11. Polovich M, Whitford JM, Olsen M. Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practise. Ed 3. Pittsburgh, PA. Oncology Nursing Society 2009.
12. Langer SW. Dexrazoxane for anthracycline extravasation. *Expert Review of Anticancer Therapy* 2007;7:1081-1088.
13. Drake D, Ismail H. Bet 3: Emergency management of anthracycline extravasation. *Emergency Medicine Journal* 2012;29:777-779.
14. Mouridsen HT, Langer SW, Buter J, Eidtmann H, Rosti G, de Wit M, et al. Treatment of anthracycline extravasation with Savene (dexrazoxane): Results from two prospective clinical multicentre studies. *Annals of Oncology* 2007;18:546-550.
15. Reeves D. Management of anthracycline extravasation injuries. *Annals of Pharmacotherapy* 2007;41:1238-1242.