

U.O. FARMACIA HFA	OSPEDALE POLICLINICO SAN MARTINO ISTRUZIONE OPERATIVA	IOAZHFA_0005LAB ANT		
	PREVENZIONE, TRATTAMENTO E MONITORAGGIO STRAVASO	Rev. 2	Data 23/11/202 1	Pag 1 di 27

1. Finalità e campo di applicazione

Gli obiettivi della presente istruzione operativa sono i seguenti:

- 1) Prevenzione: assicurare la formazione del personale relativamente alla conoscenza dei farmaci e fornire precise indicazioni sulla corretta somministrazione degli stessi al fine di ridurre il rischio di stravasato
- 2) Riconoscimento tempestivo dello stravasato
- 3) Trattamento: individuare una efficace strategia per trattare lo stravasato
- 4) Follow up: promuovere un adeguato controllo del paziente
- 5) Monitoraggio e tracciabilità delle attività

2. Sigle

LAB. ANT. Laboratorio Antiblastici

DH day hospital

3. Modifiche alla revisione precedente

Capitolo/Pagine modificate	Descrizione tipo/natura della modifica
Pagina 1 di 30	Modifica intestazione con aggiunta dell'UO HPS
Pagina 11 di 30 (punto 15)	Si specifica a chi inviare scheda di rilevazione stravasato
Pagina 4 di 30 (punto 4.1)	Aggiornamento stravasato dacarbazina
Pagina 5 di 30 (punto 4.1)	Aggiornamento stravasato carboplatino
Pagina 6 di 30 (13)	Modifica stravasato oxaliplatino
Pagina 7 di 30 (punto 4.1)	Aggiunta stravasato anticorpi monoclonali
Pagina 14 di 30	Aggiunta antidoto dexrazoxano per stravasato antracicline
Da pagina 16 a pagina 30	Aggiornamento tabelle allegato 1 con nuovi farmaci ed eliminazione nomi commerciali, aggiornamento colonna caldo/freddo
Pagina 25 e 26	Aggiornamento tabella riepilogativa antidoti allegato 4
Pagina 29 di 29	Aggiunta fonti bibliografiche
Rev. 2	Nessuna modifica apportata

Redatto U.O.	Controllato RAQ U.O.	Approvato Direzione U.O.
-----------------	-------------------------	-----------------------------

4. *Contenuto*

Lo stravasato è la fuoriuscita di un farmaco dal letto vascolare nei tessuti circostanti il sito di infusione. Le conseguenze possono essere di entità diversa: dall'arrossamento locale alla necrosi tissutale che può coinvolgere tendini e legamenti, causando gravi danni funzionali.

Le problematiche legate alla prevenzione e gestione dei danni dovuti allo stravasato di CTA sono recenti: la prima descrizione di uno stravasato da chemioterapici antitumorali è del 1967 (1).

Per quanto riguarda la prevalenza di questo fenomeno vengono suggerite percentuali molto diverse: da 20%-30% (1) a 0,1%-6% (3).

Questo dato suggerisce che lo stravasato sia un incidente spesso sottostimato perché frequentemente non viene nemmeno riconosciuto, perciò non viene né trattato né segnalato (2). Può capitare che, in acuto, non si abbiano sintomi eclatanti (un lieve dolore, gonfiore o eritema) e che solo dopo giorni compaiano vescicole e, successivamente, ulcere.

4.0 *Prevenzione degli stravasi*

4.1 *Classificazione degli agenti chemioterapici in base alla tossicità tissutale*

Va ricordato che la appartenenza ad una delle classi è puramente indicativa e la suddivisione in gruppi rappresenta una classificazione utile per pianificare gli interventi; infatti non esiste univocità in questo tipo di classificazione tra i diversi autori.

Essendo molteplici le cause che possono concorrere ad aggravare il danno da stravasato, uno stesso farmaco può provocare esiti diversi. Inoltre bisogna tener conto del fatto che spesso, immediatamente dopo lo stravasato anche i farmaci vescicanti possono produrre una sintomatologia minima che si aggrava nel tempo e che talora episodi ritenuti irrilevanti si sono esacerbati in periodi successivi (7). Pertanto è importante considerare ogni episodio di stravasato come significativo e degno di attenzione, qualunque sia il farmaco che l'ha provocato.

La classificazione adottata e le misure antidotiche raccomandate sono riassunte nella tabella in allegato (**allegato n°1**)

NECROTIZZANTI- VESCICANTI

ANTRACICLINE Sono farmaci che producono un danno immediato e sintomatologia algica; legandosi al DNA, rimangono a lungo nei tessuti arrivando a provocare un danno tissutale progressivo con ulcerazione e necrosi che non guariscono spontaneamente e possono arrivare a coinvolgere strutture nervose e tendinee determinando sintomatologia algica ed esiti molto gravi da un punto di vista funzionale. Spesso richiedono un intervento chirurgico. Nel giro di una settimana le infiltrazioni non trattate possono evolvere in indurimento ed ulcerazione del tessuto con necrosi e coinvolgimento di strutture più profonde, come tendini, nervi fino ad arrivare all'osso. È necessaria una attenta valutazione nel tempo della evoluzione dello stravasato ed il parere del chirurgo plastico: infatti la precoce asportazione chirurgica dei tessuti superficiali infiltrati può risparmiare la necrosi dei tessuti circostanti (7,8).

Le formulazioni liposomiali di antracicline vengono classificate tra i vescicanti e non tra i necrotizzanti (37) perché si ritiene che i liposomi proteggano i tessuti. A causa della ridotta esperienza sui danni tissutali provocati dallo stravasato di questi farmaci non esiste consenso sul trattamento da adottare. Secondo alcuni autori, poiché i liposomi entro 2-3 settimane si degradano, è necessario trattare l'area interessata con DMSO (37), secondo altri l'uso di DMSO è controindicato perché favorirebbe il rilascio di antracicline dai liposomi, determinando un danno maggiore (39)

Lo stravasato da doxorubicina non va confuso con l'infiammazione da doxorubicina (adriamycin flare) che è una reazione cutanea caratterizzata da rossore, dolore prurito ed indurimento della vena: in questo caso può essere consigliabile rallentare l'infusione(2).

Le antracicline possono provocare un fenomeno definito "recall injury" (9,10): cioè riacutizzare il danno tissutale provocato da un precedente stravasato anche quando il farmaco viene somministrato attraverso un diverso accesso venoso.

Esistono diverse teorie per spiegare il danno tissutale prodotto da questi farmaci: le antracicline si legano al DNA ed è stato ipotizzato che il complesso DNA-antraciclina provochi morte cellulare; le cellule necrotiche rilasciano il farmaco che viene riassorbito dalle cellule sane che ne subiscono l'azione lesiva. Date le caratteristiche lipofile della molecola, doxorubicina permane a lungo nei tessuti, infatti alcuni studi hanno rilevato la presenza di concentrazioni tossiche nei tessuti circostanti lo stravasato anche 5 mesi dopo l'incidente (1,11), esami fluorimetrici mostrano la persistenza del farmaco nell'interno del nucleo per almeno 7 giorni dopo la somministrazione.

Un'altra teoria sostiene che sia la produzione di radicali super ossidi a provocare il danno cellulare. E' stato segnalato un cancro cutaneo occorso nella stessa sede (dorso della mano sinistra) in cui dieci anni prima c'era stato uno stravasato da doxorubicina. (12). E' un case report su NEJM che riferisce di una paziente trattata 10 anni prima con chemioterapia adiuvante per il trattamento di un carcinoma dello stomaco. Al quinto ciclo di chemioterapia la paziente ebbe uno stravasato, nonostante l'ampia zona di necrosi cutanea la paziente rifiutò l'escissione chirurgica. La ferita fu perciò trattata in maniera conservativa e guarì sette mesi dopo;10 anni dopo si sviluppò un epitelioma spino cellulare che causò la morte della paziente.

MITOMICINA è un potente vescicante (16) che in alcuni pazienti può provocare danni tissutali tardivi, e fenomeni di "recall" (14). Esistono, in letteratura, molti report di necrosi causate da mitomicina (38)

ACTINOMICINA in uno studio (15) condotto su topi è stato dimostrato che i farmaci che intercalano il DNA come actinomicina, antracicline (daunomicina, esorubicina) amsacrina producono ulcere dose dipendenti, mentre un farmaco non intercalante come mitramicina non provoca danni cutanei nel topo. Actinomicina può provocare flebiti chimiche (37); i danni tissutali a seguito dello stravasato di questo farmaco possono essere particolarmente severi.

MITOXANTRONE Sia per le analogie strutturali che per il meccanismo di azione analogo a quello delle antracicline, spesso viene considerato vescicante (13) , mentre altri autori lo classificano come irritante (2) o debole vescicante solo nel caso in cui la quantità o la concentrazione della soluzione travasata sia elevata. (30). Tuttavia è stata segnalata una necrosi tissutale da mitoxantrone (41)

ALCALOIDI della VINCA Sono responsabili di un danno profondo perché agiscono all'interno del nucleo delle cellule; sono altamente tossici per i tessuti e possono causare ulcere anche se la quantità di farmaco stravasato è minima.

A causa della aggressività nei confronti dell'endotelio vasale, dopo la loro somministrazione , anche in assenza di stravasato sono descritti(38) : irritazione locale nella sede dell'iniezione, irritazione della acute, cellulite e flebiti (37). Durante la somministrazione di vinorelbina, nel 12% dei pazienti si verifica irritazione dei vasi che si intensifica con la progressione dei cicli. Per ridurre l'irritazione dell'endotelio, è preferibile un bolo lento (6-10 minuti) ad una infusione breve (20-30 minuti) (40)

BENDAMUSTINA E' stata classificata come irritante (38) ma sulla scheda tecnica sono riportati casi di necrosi a seguito di stravasato. Non esistono al momento misure specifiche per il trattamento dello stravasato di questo farmaco (38)

TAXANI

Paclitaxel

La classificazione di paclitaxel è controversa: perché secondo alcuni autori deve essere considerato come irritante (13), secondo altri come non vescicante. Poiché in letteratura sono riportati diversi casi di necrosi (1,38), abbiamo prudenzialmente inserito questo farmaco tra i farmaci necrotizzanti. A causa delle dimensioni della molecola, dell'elevato peso molecolare e della avidità per le proteine tissutali (si accumula nei microtubuli) paclitaxel esce lentamente dai tessuti determinando un aumento della esposizione e quindi del danno locale anche tardivo (17,18, 19,20,38).

Sul foglietto illustrativo di paclitaxel (21) è riportato che l'infusione può determinare dolore, eritema ed indurimento del sito di iniezione. Lo stravasato del farmaco può determinare cellulite e si può osservare depigmentazione cutanea. Raramente è stata riportata recidiva di reazioni cutanee nel luogo di precedente stravasato anche quando il farmaco veniva somministrato in un punto diverso (22) (fenomeno di recall). E' stato anche descritto un fenomeno di "recall" di neuropatia periferica secondario all'infusione del farmaco (23).

Studi su animali (24) hanno dimostrato che la gravità del danno tissutale prodotto dal farmaco è dose dipendente e quindi legata al volume e alla concentrazione della soluzione (a differenza di vincristina e antracicline che possono provocare gravi danni tissutali anche per piccoli volumi stravasati), Dorr RT definisce il farmaco come "vescicante debole".

Le ulcere provocate da iniezioni intradermiche di soluzioni al rispondono al trattamento con ialuronidasi mentre altri interventi (applicazioni calde/fredde o altri antidoti) sono risultati inefficaci nell'animale (24).

Sulla rivista Pharmacotherapy (25) è stato pubblicato un report che descrive una grave reazione: necrosi severa che è comparsa 11 giorni dopo lo stravasato di paclitaxel in una donna ed ha richiesto l'intervento del chirurgo plastico.

MOSTARDE AZOTATE

Mecloretamina: è un potente vescicante; sono stati descritti casi di flebiti e celluliti causate dalla semplice infusione del farmaco

DERIVATI DEL PLATINO

Cisplatino: la classificazione è controversa, generalmente è considerato irritante; si è rilevato vescicante per i tessuti quando somministrato a conc > 0,4/ mg/ml o quando il volume stravasato è superiore a 20 ml (13); vi sono segnalazioni di danni tissutali provocati da concentrazioni inferiori che sono stati interpretati come fenomeno di recall.(26).

Il danno tissutale a seguito di stravasato di cisplatino è dovuto non tanto alla molecola integra quanto al platino libero che si deposita nei tessuti. Le raccomandazioni sul trattamento da adottare sono molto contraddittorie: alcuni autori (37) suggeriscono di infiltrare l'area con sodio tiosolfato 3% (1-3 ml) poi somministrare ialuronidasi lungo il perimetro dell'area interessata ed infine applicare calore al fine di favorire la dispersione, altri (38) invece, consigliano di utilizzare DMSO e applicazioni fredde (38).

DACARBAZINA Alwood (37) la inserisce tra i farmaci in grado di provocare morte cellulare, altri autori la considerano come irritante (13) in grado di provocare flebiti e irritazioni locali (3,27, 5) o debole vescicante quando il volume o la concentrazione della soluzione travasata sono elevati (30). Non sono riportati casi di necrosi tissutale (4).

Secondo altri autori non vi è in letteratura documentazione sui danni provocati da dacarbazina la cui azione irritante sarebbe presumibilmente dovuta agli effetti dei prodotti di fotodegradazione. Per questa ragione si raccomanda di proteggere dalla luce l'area in cui si è verificato lo stravasato. Viene inserita prudenzialmente tra i vescicanti in accordo al criterio generale di classificazione "prudenziale". Nell'animale da esperimento è risultato efficace in caso di elevati volumi di soluzioni molto concentrate il trattamento con sodio tiosolfato(43), l'efficacia nella pratica clinica non è sufficientemente provata (38). Altrimenti applicare localmente il prima possibile DMSO

topico al 70% sull'area dello stravasato ogni 2 ore (43). Proteggere l'area in cui è avvenuto lo stravasato dalla luce per evitare il danno locale provocato da eventuali prodotti di fotodegradazione.

CARMUSTINA: inserita prudenzialmente tra i vescicanti; è classificata da alcuni autori come vescicante (2), mentre secondo altri può provocare flebiti e irritazioni locali (4,13). Non ci sono, in letteratura (38), dati su trattamenti antidotici efficaci. Da alcuni viene raccomandato l'utilizzo di sodio bicarbonato perché carmustina viene inattivata in ambiente alcalino; poiché il sodio bicarbonato può causare necrosi, l'impiego di tale antidoto non è previsto nella presente IO.

IRRITANTI

5FU: la sua classificazione è controversa: alcuni autori classificano 5FU prudenzialmente tra gli irritanti (13, 37) secondo altri è solo debolmente irritante (1), secondo altri ancora non è nemmeno irritante (37, 38). Considerando il grande utilizzo di questo farmaco, sono riportati solo 3 case report di danno tissutale causato dallo stravasato di questo farmaco; questo porterebbe a concludere che la sostanza deve essere classificata tra i non vescicanti (38)

BUSULFANO non esistono al momento misure specifiche per il trattamento dello stravasato di questo farmaco (38) anche perché viene frequentemente somministrato via CVC.

CARBOPLATINO Secondo alcuni autori è irritante (37), secondo altri (13) è debolmente vescicante, secondo altri ancora è un debole irritante (38). Alcuni autori non ritengono necessario l'uso di specifici antidoti (mader); poiché l'uso del protocollo con DMSO non è invasivo e si è rilevato efficace (10), noi, a scopo cautelativo, lo inseriamo tra le misure raccomandate. In caso di concentrazioni uguali o superiori a 10 mg/mL utilizzare 1-3 mL di una soluzione di sodio tiosolfato diluito al 3% con acqua per preparazioni iniettabili, successivamente applicare ghiaccio(43).

CISPLATINO lo stravasato di soluzioni a conc >0,4 mg/ml può determinare irritazione dei tessuti.

DAUNORUBICINA LIPOSOMIALE C'è evidenza che i liposomi si possono degradare in 2- 3 settimane liberando il farmaco nei tessuti; viene quindi raccomandato il trattamento con DMSO (37)

DOXORUBICINA LIPOSOMIALE C'è evidenza che i liposomi si possono degradare in 2- 3 settimane liberando il farmaco nei tessuti; viene quindi raccomandato il trattamento con DMSO (37)

DOCETAXEL Per la maggior parte degli autori va classificato tra gli irritanti (4N) Secondo altri è da considerarsi vescicante in caso di soluzioni ad alta concentrazione per elevati volumi stravasati, (37).I casi di reazioni di ipersensibilità e flebiti sono dovuti soprattutto agli eccipienti (43). Non sono documentati, in letteratura, casi di necrosi dovuti allo stravasato di docetaxel (37).

DV. EPIPODOFILLOTOSSINA pareri non concordi: secondo alcuni autori sono solo irritanti(2), altri li classificano come vescicanti (11). L'azione lesiva sembra dipenda più che altro dal solvente delle formulazioni commerciali (13) ed è legata al volume stravasato. Non esistono antidoti specifici per questi farmaci anche se, per analogia con gli alcaloidi della vinca, è stato consigliato l'utilizzo di ialuronidasi (42)

GEMCITABINA: alcuni autori la classificano come non vescicante e non irritante; poiché sono documentati alcuni casi di flebite secondari alla somministrazione del farmaco non si può escludere il potere irritante dello stesso (38)

IFOSFAMIDE classificazione controversa: si tratta di un profarmaco e di una molecola molto stabile: alcuni autori la classificano prudenzialmente tra gli irritanti (13) secondo altri non è nemmeno irritanti (11), sono però stati segnalati danni tissutali (27) provocati dallo stravasato di questo farmaco.

IRINOTECAN Alwood classifica questo farmaco tra gli irritanti. La classificazione delle camptotecine è controversa per la scarsa disponibilità di dati .

MELPHALAN la sua classificazione è controversa: è stato inserito prudenzialmente tra gli irritanti (13, 38) , mentre alcuni autori lo considerano non irritante (37) e altri ancora vescicante (39). Sembra che l'azione irritante per i tessuti si dovuta agli eccipienti presenti nella formulazione (38)

OXALIPLATINO Il “Cytotoxics Handbook” of classifica il farmaco come irritante, secondo alcuni autori è da considerarsi vescicante (37), secondo altri solo irritante (38). Per evitare la necrosi tissutale a seguito dello stravasato di oxaliplatino è necessario evitare che il platino precipiti nei tessuti; questa evenienza si può verificare in un ambiente ricco di ioni cloruro; per questo motivo, in caso di stravasato alcuni autori (37) raccomandano di somministrare una ipodermoclisi di glucosio al 5% (250) e scaldare l'area per favorire la dispersione (37); poiché si tratta di una procedura invasiva, si ritiene più raccomandabile il trattamento con sodio tiosolfato e il riscaldamento dell'area per favorire la dispersione (43). Evitare l'applicazione di ghiaccio (4N) che potrebbe causare neuropatia sensoriale (38)

RALTITREXED Secondo alcuni autori, forse in analogia con 5FU , è da considerarsi debolmente irritante (37) non esistono , comunque, indicazioni che forniscano dati conclusivi sullo stravasato di questo farmaco (38)

TOPOTECAN La classificazione è controversa: secondo alcuni autori è da considerarsi vescicante, secondo altri (13) non irritante e non vescicante (38), secondo altri ancora irritante (39, 37) . La classificazione delle camptotecine è controversa per la scarsa disponibilità di dati. Alwood raccomanda l'utilizzo di sodio bicarbonato come antidoto, ma alla luce della tossicità tissutale dell'antidoto stesso, non vengono raccomandate misure specifiche per il trattamento di questo stravasato. Sono indicate applicazioni di ghiaccio.

TREOSULFANO non sono attese reazioni locali acute perché si tratta di un profarmaco e di una soluzione isotonica; anche se viene classificato da alcuni autori come vescicante, non esiste documentazione clinica da danni tissutali occorsi a seguito dello stravasato di questo farmaco. (38) non esistono, al momento trattamenti antidotici di efficacia documentata. Possono essere effettuate applicazioni di ghiaccio.

NON IRRITANTI NON VESCICANTI

ANTIMETABOLITI citarabina, cladribina, fludarabina, pentostatina.

MTX : secondo alcuni autori (10,13) non è irritante, secondo altri (2) è un debole irritante.

ASPARAGINASI è un enzima, molecola poco stabile, può essere causa di gravi reazioni allergiche

BLEOMICINA . Il farmaco viene anche somministrato per via intramuscolare e/o sottocutanea e non sono stati descritti casi clinici di danno tissutale.

CICLOFOSFAMIDE classificazione controversa: si tratta in realtà di un profarmaco e di una molecola molto stabile: alcuni autori la classificano prudenzialmente tra gli irritanti (13) secondo altri non è nemmeno irritanti (11), non sono segnalati danni tissutali (27) provocati dallo stravasato di questo farmaco.

PENTOSTATINA esiste consenso nel ritenere che questo farmaco non provochi danno tissutale a seguito di stravasato (37,38)

TIOTEPA: classificazione controversa perché è stato considerato da alcuni autori come irritante/potenzialmente vescicante (13); fonti più recenti concordano nel classificarlo come non vescicante né irritante (37,38)

ANTICORPI MONOCLONALI dalle linee guida per la pratica clinica ESMO-EONS, al capitolo “Prevenzione e gestione dello stravasato di farmaci chemioterapici”, gli anticorpi monoclonali vengono classificati, come NON VESCICANTI, agenti che non causano ulcerazione e raramente producono una reazione acuta se stravasano. Tali linee guida classificano gli antiblastici in vescicanti, irritanti e non vescicanti(44).
Dal compendio farmacologico e tecnico farmaceutico SIFO in Oncologia, l’intera classe degli anticorpi monoclonali viene considerata NEUTRALE quindi non vescicante e non irritante(43).

4.2 Somministrazione

La prevenzione dello stravasato è una competenza fondamentale infermieristica; per assicurare una buona prevenzione è necessario che i CTA vengano somministrati da infermieri opportunamente addestrati.

4.2.1 Scelta dei dispositivi idonei

- Utilizzare preferibilmente aghi cannula in teflon; tener presente che, compatibilmente con la viscosità della soluzione, più l’ago cannula sarà piccolo e corto, minore sarà il trauma causato dalla venopuntura
- Di norma non utilizzare aghi butterfly; può essere necessario ricorrere all’utilizzo di aghi butterfly molto sottili (n° 23), anche se a scapito della velocità di infusione, quando la situazione venosa sia molto critica;
- Utilizzare raccordi ad Y o rubinetti a 3 vie per poter somministrare prima e dopo e/o durante l’infusione una soluzione per il lavaggio della vena; questa indicazione è fondamentale quando si debbano somministrare farmaci vescicanti o necrotizzanti.
- Tutti i dispositivi devono esser dotati di attacco luer lock;
- Per somministrazioni prolungate o di farmaci ad elevata osmolarità o nel caso di pazienti ad alto rischio di stravasato è preferibile l’utilizzo di un catetere venoso centrale o di sistemi impiantabili.

4.2.2 Somministrazione

- Dotarsi del Kit per il trattamento dello stravasato (**Allegato 2**)
- Infondere il farmaco più irritante per primo.
- I farmaci irritanti e/o necrotizzanti devono essere somministrati in seconda via, contemporaneamente ad una soluzione infusioneale (per esempio fisiologica o glucosata)

Attenzione!! Valutare il carico emodinamico e prestare attenzione all'eventuale utilizzo di glucosata nei pazienti diabetici..

- Nella somministrazione in bolo iniziare la somministrazione lentamente evitando eccessive pressioni sulle pareti del vaso: le pareti dei vasi si possono rompere a causa della pressione
- Quando si infonde in una vena periferica un farmaco vescicante/necrotizzante, questo deve essere somministrato in concomitanza ad una infusione veloce con liquido compatibile. Controllare frequentemente il corretto posizionamento della cannula e la eventuale comparsa di segni come gonfiore, dolore e infiammazione del sito di inserzione,
- Se la pressione del sangue che scorre nel vaso è superiore a quella del farmaco somministrato c'è il rischio di ritorno venoso e di danno/rottura del vaso stesso in corrispondenza dell'inserzione della cannula.
- E' raccomandata la somministrazione dei farmaci a temperatura ambiente per ridurre lo shock termico del vaso che può arrivare a causare veno-spasmo se la differenza tra la temperatura del farmaco e quella corporea è eccessiva.
- Tra un farmaco e l'altro effettuare il lavaggio della via venosa con una soluzione infusione (per tutti i farmaci antitumorali)
- Accertarsi del corretto posizionamento del CVP e controllare regolarmente la pervietà della vena evitando manovre aggressive.
- Non coprire con cerotto la sede di iniezione.
- **Sede dell'infusione** deve essere scelta in modo che il danno in caso di stravasato sia minimo, perciò sono da preferire:
 - Vene mediane avambraccio (la venopuntura deve iniziare dalla parte distale del vaso): vena cefalica e basilica
 - Vene dorsali della mano (solo se strettamente indispensabile)
 - sono da evitare:
 - Flessione del polso ed articolazioni che presentano scarsa copertura cutanea e rapporto diretto con tendini e nervi.
 - Vene fragili o di piccolo calibro, infiammate o sclerotiche, danneggiate da flebiti o da varici.
 - Arti con circolo venoso-linfatico compromesso (es: immobilizzati da fratture) o sede di linfoedema post chirurgico (es: post mastectomia).
 - Siti precedentemente irradiati perché si tratta di regioni con tessuti danneggiati a ridotta vascolarizzazione con microcircolo spesso compromesso e sclerotico.
 - Sedi cutanee in cui siano stati recentemente eseguiti test allergologici perché potrebbero essere ancora presenti focolai reattivi, la cui riaccensione provocherebbe danni tissutali.
- Coinvolgere e istruire opportunamente il paziente sugli effetti che il farmaco può dare in caso di stravasato perché segnali lo stravasato fin dal suo inizio (tumefazioni, irritazioni, bruciori).

4.2.3 Riconoscimento dello stravasato (segni e sintomi)

La rilevazione dei segni di stravasato è garanzia di tempestivo intervento

- Rallentamento o interruzione del flusso venoso;
- Aumento della resistenza durante l'infusione;
- Gonfiore, rossore o eritema;
- Assenza del reflusso venoso;
- Sintomatologia riferita dal paziente

Non confondere lo stravasato con:

- 1) **fenomeni di colorazione/discromia** del vaso e dei tessuti circostanti che possono essere dovute all'intensa colorazione dei farmaci.

2) **Flebiti /flare:** fenomeni di infiammazioni della vena che alcuni farmaci possono dare durante o dopo l'infusione.

Spesso la natura stessa del farmaco, anche se somministrato correttamente, provoca infiammazione del vaso.

Le antracicline possono provocare reazioni locali, anche a causa del loro pH: orticaria, eritema lungo la vena di infusione, dolore, o sensazione di fitte locali (flare reaction = risposta infiammatoria della vena).

BCNU e dacarbazina possono causare sensazione di dolore o bruciore a livello locale (5).

Il solvente di etoposide è responsabile di irritazione del letto vasale.

⇒ In questi casi la diluizione ulteriore del farmaco, il rallentamento della velocità di infusione o l'applicazione di impacchi freddi se necessario anche durante la somministrazione, possono consentire di migliorare la tollerabilità locale.

3) **Anafilassi:** è una reazione grave di carattere generale di natura cardiovascolare con complicazioni polmonari ma spesso l'esordio è locale a livello del sito di iniezione

4) **Reazioni di ipersensibilità.** Legate soprattutto l'uso di taxani.

Vi sono farmaci che danno reazioni osservabili dopo un più lungo intervallo di tempo:

✓ Mecloretamina: trombosi venose

✓ 5FU con/senza folati: iperpigmentazione della vene e/o dei tessuti.

SEMEIOTICA dello STRAVASO

SEGNI e/o SINTOMI	STRAVASO	SPASMO/IRRITAZIONE della VENA	FLARE REACTION
Dolore	Dolore severo o bruciore che dura minuti o ore; può insorgere mentre si somministra il farmaco, o, a distanza di ore	Sensazione di dolore e rigonfiamento lungo la vena	No dolore
Eritema	Eritema a chiazze intorno al sito d'inserzione del presidio; non sempre presente al momento dello stravasato	Tutta la vena per la sua lunghezza può apparire arrossata o scura	Striature a chiazze immediate lungo la vena, che persistono per circa 30-90 min con o senza trattamento
Ulcerazione	Si sviluppa in modo insidioso, in genere dopo 48-96 h	Non si presenta	Non si presenta
Edema	Edema severo; si presenta generalmente immediatamente	Probabilmente no	Può presentarsi lungo il decorso della vena
Reflusso ematico	Impossibile ottenere il reflusso ematico	Di solito presente	Di solito presente
Modificazione della normalità dell'infusione	Si	Possibile sensazione di resistenza all'infusione	no
Orticaria	no	no	si

5.0 TRATTAMENTO

5.1 PROCEDURA STANDARD

Da effettuare in ogni caso in cui vi sia anche un solo minimo dubbio di stravasato.

1. E' fondamentale agire immediatamente e avere a disposizione un kit di farmaci occorrenti (antidoti), comunque anche in caso di rilevazione tardiva si raccomanda, se indicato, l'utilizzo dell'antidoto specifico.
2. Nel sospetto o presenza di stravasato, interrompere l'infusione
3. Non rimuovere l'accesso venoso: l'accesso venoso potrà essere utilizzato per la somministrazione dell'antidoto solo nel caso in cui l'ago sia fuori vena. Si precisa, infatti, che uno stravasato da CTA può dare danno tissutale, anche quando l'ago è ben inserito in vena, a causa dell'aumento di permeabilità e di fragilità del patrimonio venoso che favorisce il passaggio di farmaco dal vaso ai tessuti circostanti. In questo ultimo caso però l'antidoto non potrà essere somministrato attraverso l'accesso venoso perché ciò comporterebbe la somministrazione IV dell'antidoto che invece è controindicata.
4. Indossare guanti sterili per CTA
5. palpare la zona per individuare l'area coinvolta
6. Delimitare l'area con un pennarello indelebile definendo il perimetro della zona coinvolta, seguendo il margine della zona edematosa.
7. Fotografare la zona
8. Se possibile, aspirare la soluzione di farmaco .
9. Applicare ghiaccio per tutti i farmaci ad eccezione di alcaloidi della vinca e etoposide teniposide, oxaliplatino, per i quali invece sono raccomandati impacchi caldi.
Nel caso di stravasato da docetaxel non esistono prove di efficacia sia per impacchi caldi che per impacchi freddi, Nel caso di stravasato da dacarbazina sono controindicati sia impacchi freddi che caldi perché possono aumentare il rischio di ulcerazioni
- 9.1 Qualora fosse prevista la somministrazione sottocute dell'antidoto, seguire specifica procedura (**allegato n°3**) e applicare crema a base di eparinoidi lungo il perimetro della area trattata evitando il centro della lesione.
10. Iniettare localmente l'antidoto preventivamente concordato con il Responsabile di Reparto e medicare, eventualmente con creme contenenti steroidi;
11. Evitare di trattare con pomata cortisonica la cute lesa
12. Elevare l'arto per favorire il deflusso.
13. Comunicare l'evento al medico di reparto, nel caso di stravasato di farmaci vescicanti/necrotizzanti chiedere consulenza del chirurgo plastico.

14. Compilare scheda rilevazione e monitoraggio stravasato (MOD AZ.HFA 09 LAB. ANT)
15. Inviare Scheda Rilevazione al Responsabile Area gestionale Oncologica - D.A.P.S.
16. Istruire adeguatamente il paziente sull'eventuale automedicazione e frequenza dei controlli e consegnare il libretto informativo
17. Follow up: monitorare l'evoluzione della lesione e documentare il follow up tramite apposita scheda (MOD AZ HFA 09LAB. ANT.) tenere sotto controllo il paziente sino a completa risoluzione del danno.
17. In caso di evoluzione vascolare consultare il chirurgo vascolare per la scelta del trattamento adeguato

5.2 TRATTAMENTO FARMACOLOGICO:

Per alcuni farmaci antitumorali viene di seguito proposto uno schema di trattamento che prevede l'utilizzo di antidoti specifici.

Eventuali approfondimenti sull'uso e sulla preparazione dei diversi antidoti sono rimandati alla parte successiva "Razionale della Scelta Degli Antidoti"

Nell'**allegato 4** sono riassunti gli antidoti individuati e la loro modalità di utilizzo

5.3 RAZIONALE DELLA SCELTA DEGLI ANTIDOTI

Nei testi che si occupano dell'argomento vengono fornite varie (e talvolta diverse) indicazioni circa la scelta dell'antidoto che deve essere utilizzato in caso di stravasato.

Di seguito viene, analizzato ed approfondito il razionale d'impiego dei vari antidoti proposti

IALURONIDASI (IALURONIDASI FIALE ® f 300 UI)

Antidoto aspecifico, c'è consenso nel ritenerlo antidoto di elezione per il trattamento dello stravasato da **alcaloidi della vinca**, viene anche utilizzato per lo stravasato **da derivati della epipodofillotossina, e da taxani**.

E' un enzima (estratto dai testicoli bovini) che idrolizza l'acido ialuronico: perciò "scolla" le cellule del tessuto connettivo e ne modifica la permeabilità: in questo modo viene favorita la diffusione e dispersione del farmaco nei tessuti circostanti.

Non deve essere somministrato per via EV, anche se è stato utilizzato per via sistemica in pazienti con IMA (28)

A dosi più basse (15 UI) viene utilizzato per ridurre i danni dallo stravasato di antibiotici , soluzioni iperosmotiche , soluzioni acide o basiche.

Viene disattivato da: eparina (somministrata per via parenterale), antibiotici aminoglicosidici (ES gentamicina e amikacina) e FANS (ES aspirina)

Può dar luogo a reazioni allergiche.

Trattandosi di un enzima è una molecola piuttosto instabile perciò le fiale vanno ricostituite al momento dell'uso: sono in commercio fiale di liofilizzato (300UI) da sciogliere con il solvente accluso (3ml di sodio cloruro al 0,9%).

Ialuronidasi si utilizza SC (vedi specifica procedura : allegato n°3) dopo aver circoscritto e ridotto al minimo il danno prodotto dal farmaco stravasato. Si deve procedere infiltrando l'area attraverso iniezioni multiple SOTTOCUTE (circa 0,2-0,5 ml) dalla periferia sino al centro effettuando iniezioni lungo la circonferenza dell'area interessata. Viene anche somministrato attraverso l'accesso utilizzato per la somministrazione del farmaco (38) dopo essersi assicurati che l'ago non sia in vena.

Il trattamento è indicato anche in caso di rilevazioni tardive

Durata del trattamento: per lo stravasato di alcaloidi della vinca il trattamento va ripetuto per almeno 7 giorni; per lo stravasato di altri farmaci, salvo specifiche diverse indicazioni, il trattamento si conclude nelle 24 h.

CALDO SECCO

Si può utilizzare un thermos o una piccola coperta elettrica, l'importante è che la cute sia asciutta, per evitare il rischio di macerazione, e protetta con una garza sterile

Impacchi caldi applicati localmente durante le prime 24 ore successive allo stravasato, ogni 6 ore, per 20 minuti, hanno il duplice scopo di:

- disattivare sostanze termolabili (**alcaloidi della vinca**, etoposide e teniposide)
- produrre vasodilatazione periferica e favorire così la dispersione di sostanze veicolate da solventi oleosi (**etoposide e teniposide, paclitaxel e docetaxel**)

FREDDO

Applicazioni di freddo per almeno 30 minuti ogni 3-8 ore sono indicate nelle prime 24 ore successive allo stravasato di moltissimi chemioterapici, ad eccezione dei derivanti della vinca e della epipodofillotossina.

Si può utilizzare una borsa per il ghiaccio, ghiaccio frantumato o bendaggi freddi, l'importante è che la cute resti asciutta e sia protetta con una garza sterile

CORTISONICI

Idrocortisone crema all'1% da applicare ogni 6 ore per 7 giorni circa;

Sembra che l'applicazione di basse dosi di desametasone (4mg) o di idrocortisone (25 mg) possano essere utili nel controllo dei danni da stravasato di doxorubicina. Dosi più elevate possono provocare un danno maggiore.

Modelli animali hanno dimostrato che l'uso di idrocortisone aumenta l'ulcerazione negli stravasati da alcaloidi della vinca (13).

L'impiego dei cortisonici come antidoti è controverso: alcuni studi su modelli animali hanno dimostrato che processi infiammatori nelle cellule sede dello stravasato sono poco presenti; d'altro canto il loro uso viene proposto da moltissimi autori a fronte del riscontro clinico della loro efficacia (11) per queste ragioni non si suggerisce nello schema operativo l'utilizzo di questi farmaci per via parenterale.

SODIO TIOSOLFATO 3%

Si impiegano circa 3 ml di una soluzione al 3% che può essere ottenuta aggiungendo 6 ml di H₂O ppi (per preparazioni iniettabili) a 4 ml della soluzione commerciale di tiosolfato al 10%. Si può somministrare per via EV, attraverso il medesimo ago utilizzato per la somministrazione del CTA, e/o con iniezioni multiple SOTTOCUTE (vedi specifica procedura: **allegato n°3**) lungo la circonferenza dell'area interessata.

Protegge i tessuti dai danni provocati da farmaci alchilanti (e analoghi) perché fornisce un substrato alternativo.

Viene utilizzato nel caso di stravasato di: **derivati del platino, mecloretamina, dactinomicina, carmustina, mitomicina, mitoxantrone, dacarbazina.**

SODIO BICARBONATO 2,1%

Può essere indicato, per il suo pH alcalino, nel caso di stravasato di farmaci massimamente stabili a pH acido: per esempio **antracicline, alcaloidi della vinca, carmustina, dacarbazina, mitomicina** (stabile a pH neutro) infatti sembra che agisca favorendo l'idrolisi delle antracicline e sfavorendo il legame doxorubicina-tessuto che è pH dipendente.

PREVENZIONE, TRATTAMENTO E MONITORAGGIO STRAVASO

Poiché lo stesso bicarbonato può provocare necrosi tissutale (2,29), sia a causa della iperosmolarità (2000mOsm/l) sia per l'elevato pH, L'impiego di tale antidoto è sconsigliato.

Se si ritenesse comunque di utilizzarlo, devono essere impiegate soluzioni meno concentrate: 2,1%. Tale concentrazione può essere ottenuta con una doppia diluizione delle fiale commerciali (8,4%): 5 ml della soluzione di bicarbonato allo 8,4 % vanno aggiunti a 5ml di H₂O poi 5 ml della nuova soluzione vanno ulteriormente aggiunti a 5 ml di H₂O. L'antidoto deve essere applicato al centro del tessuto danneggiato e non alla periferia. E' consigliabile infiltrare l'area con 1-3 ml della soluzione, lasciare agire per 2 minuti e poi riaspirare

DMSO

Viene impiegato a concentrazione comprese tra 50% e 99%. Va applicato sulla superficie cutanea interessata con un contagocce (2-3 gocce per cm²) e lasciato asciugare all'aria.

Nel caso di stravasato da antracicline può essere seguito lo schema di seguito indicato.

Applicare topicamente DMSO al 99% ogni 8 ore per almeno 7 giorni e comunque fino a completa risoluzione, associare: **IMPACCHI DI GHIACCIO**

immediatamente per 1 ora, poi per ½ ora ogni 8 ore per 3 giorni alternando con applicazioni locali di una crema all'idrocortisone 1 % (2).

DMSO è uno "scavenger" (spazzino) perché lega radicali liberi formati dal meccanismo biochimico di alcuni farmaci, come, ad esempio, **antracicline** (32); viene proposto anche nel caso di stravasato da: **actinomicina, mitomicina** (16), **mitoxantrone, cisplatino, carboplatino, alcaloidi della vinca**. Inoltre penetra nello strato cutaneo e altera reversibilmente la struttura delle proteine favorendo la penetrazione dei farmaci dal sito dello stravasato alla circolazione sistemica.

Il DMSO ha anche proprietà antinfiammatorie, sembra che impedisca la liberazione di istamina (31), analgesiche e vasodilatatorie che possono contribuire a prevenire il danno da stravasato.

Effetti collaterali: bruciore, prurito, eritema, edema (reazioni che durano circa una ora) leggera desquamazione superficiale della cute, alito cattivo che dimostra l'assorbimento del farmaco (10).

Interrompere il trattamento in caso di comparsa di vesciche.

E' opportuno non coprire la zona trattata con garze ma lasciare asciugare all'aria.

Non applicare su aree non coinvolte.

E' raccomandato l'intervento tempestivo ma si consiglia l'utilizzo dell'antidoto anche in caso di rilevazione tardiva

ALFA TOCOFEROLO (VIT.E) 5-10%

Le formulazioni commerciali (es. Evion® fiale) contengono 300 mg di tocoferolo in 2 ml di soluzione.

Va applicato topicamente. Grazie alle spiccate proprietà antiossidanti inattiva i radicali superossido liberati, ad esempio dalle **antracicline**.

Può essere utilizzato in associazione al DMSO (33,34).

DEXRAZOXANO: antidoto utilizzato in pazienti che ricevono chemioterapia a base di antracicline per ridurre la tossicità cardiaca. L'utilizzo del dexrazoxano, è raccomandato:

-negli stravasi con diagnosi accertata di larghi volumi di antracicline(>5mL),

-negli stravasi con diagnosi incerta di volumi >a 10 mL;

-negli stravasi con accesso venoso centrale.

Nel caso cui non fosse disponibile dexrazoxano o nel caso in cui il volume di farmaco stravasato fosse compreso tra 1.5 mL e 5 mL(per cui il beneficio del dexrazoxano è ancora incerto), utilizzare DMSO topico.

Non utilizzare il DMSO nei pazienti in cui viene somministrato dexrazoxano.

Il dexrazoxano deve essere somministrato una volta al giorno per 3 giorni consecutivi.

La prima dose deve iniziare appena possibile e comunque entro le prime 6 ore dall'evento.

La dose raccomandata è di 1000 mg/m² i primi due giorni e il terzo giorno 500 mg/m².

La singola dose se corrispondente ad una superficie superiore a 2 m² non deve superare i 2000 mg totali per il primo e secondo giorno ed i 1000 mg totali il terzo giorno.

Il secondo ed il terzo giorno di trattamento devono iniziare alla stessa ora del giorno uno (43)-(44)

5.4 FOLLOW UP

Eseguire il follow up fino a completa risoluzione delle eventuali complicanze., secondo lo schema riassunto nel MOD AZ.HFA 09 LAB. ANT e comunque valutando la specifica situazione di ogni paziente.

In particolare si raccomanda, nel caso di stravasato di farmaci necrotizzanti e vescicanti, di effettuare un follow up stretto la prima settimana (controllo giornaliero) e successivamente, programmare un controllo ogni 2/3 giorni.

6. Verifica

Indicatori utilizzabili per la verifica dell'efficacia:

Aderenza IO e documentazione relativa effettivamente compilata: 90%

Incidenza stravasi: < 1%

Applicazione delle misure preventive: 100%

Somministrazione corretta dei farmaci: 100%

Riconoscimento tempestivo stravasi: 90%

Trattamento mirato delle complicanze: 100%

ALLEGATI

Allegato 1

CLASSIFICAZIONE dei FARMACI e ANTIDOTI

NECROTIZZANTI VESCICANTI

Principio Attivo	Famiglia	Antidoto	Caldo/freddo	Note
actinomicina	antibiotici	DMSO 70%	Freddo	
bendamustina	Alchilante	No Standard Measure	freddo	
carmustina	nitrosourea	ialunoridasi	Calore secco	
cisplatino >0,4	Platino derivati	DMSO/oppure sodio tiosolfato al 3% diluito con acqua per PPI	freddo	
cisplatino<0,4	platino derivati	DMSO	Freddo	
dacarbazina	trazeni, alchilante	Na Tiosolfato/ DMSO	Controindicato	per Volumi elevati sodio tiosolfato, altrimenti DMSO
daunomicina	antracicline	DMSO	Freddo	Per elevati volumi dexrazoxano ev
docetaxel	taxani	ialunoridasi	Letteratura non concorde per freddo o caldo	
Doxorubicina	Antracicline	DMSO	freddo	Per elevati volumi dexrazoxano ev
epirubicina	antracicline	DMSO	Freddo	Per elevati volumi dexrazoxano ev
fotemustina	Alchilante	No Standard Measure	freddo	
idarubicina	antracicline	DMSO	freddo	Per elevati volumi dexrazoxano ev
mecloretamina	Mostarde azotate	Na tiosolfato	freddo	

Principio Attivo	Famiglia	Antidoto	Caldo/freddo	Note
melphalan	Alchilante	No Standard Measure	freddo	
mitomicina	antibiotici	DMSO/infiltrare l'area con 5 ml di sodio bicarbonato all'8.4% con successiva iniezione di desametasone (da scheda tecnica)	freddo	
mitoxantrone	analogo antracicline	DMSO	freddo	
paclitaxel	taxani	ialuronidasi	freddo	
trabectedina	alchilante	nessun antidoto specifico(da scheda tecnica).	freddo	
vinblastina	Alcaloidi della vinca	ialuronidasi	Caldo	
vincristina	alcaloidi della vinca	ialuronidasi	Caldo	
vindesina	alcaloidi della vinca	ialuronidasi	Caldo	
vinflunina	alcaloidi della vinca	ialuronidasi	Caldo	
vinorelbina	alcaloidi della vinca	ialuronidasi	Caldo	

IRRITANTI

Farmaco	Famiglia	Antidoto	Caldo/freddo	Note
5FU	antimetaboliti	No Standard Measure	Non necessario	
arsenico triossido	Altri agenti neoplastici	No Standard Measure	Ghiaccio(Da compendio)	
azacitidina	antimetabolita	No Standard Measure	Non necessario	
bortezomib	A.M.	No Standard Measure	Non necessario	
busulfano	alchilante	No Standard Measure	Non necessario	
carboplatino	platino derivati	DMSO/sodio tiosolfato al 3%	Non necessario	
daunomicina liposomiale	antracicline	DMSO	freddo	
docetaxel	taxani	ialuronidasi	la letteratura è in disaccordo sull'applicazione di caldo o freddo	
doxorubicina liposomiale	antracicline	DMSO	freddo	
etoposide	dv epipodofillotossina	No Standard Measure (da scheda tecnica) ialunoridasi(da compendio)	caldo	
gemcitabina	antimetaboliti		Non necessario	
gemtuzumab	A.M.	No Standard Measure	freddo	
ifosfamide	alchilante	No Standard Measure	Non necessario	
irinotecan	camptotecine	No Standard Measure	Ghiaccio (da scheda tecnica)	
nelarabina	antimetabolita	No Standard Measure	Non necessario	
melphalan	alchilante	No Standard Measure	Non necessario	
Nab-paclitaxel	Taxano legato all'albumina	ialuronidasi	freddo	
oxaliplatino	platino derivati	Sodio tiosolfato al 3%	Da compendio rilevante solo per elevati volumi	
raltitrexed	antimetaboliti	No Standard Measure	Non necessario	

PREVENZIONE, TRATTAMENTO E MONITORAGGIO STRAVASO

teniposide	epipodofillotossina	ialuronidasi	caldo	
topotecan	camptotecine	No Standard Measure	freddo	
treosulfano	alchilante	No Standard Measure	freddo	

NON IRRITANTI NON VESCICANTI

Farmaco	Famiglia	Antidoto	Caldo/freddo	Note
lemtuzumab	A.M.	No Standard Measure	Non necessario	
atezolizumab	A.M.	No Standard Measure	Non necessario	
asparaginasi	enzima	No Standard Measure	Non necessario	
asparaginasi	enzima	No Standard Measure	Non necessario	
Avelumab	A.M.	No Standard Measure	Non necessario	
bevacizumab	A.M.	No Standard Measure	Non necessario	
bleomicina	antibiotici	No Standard Measure	Non necessario	
Blinatumumab	A.M.	No Standard Measure	Non necessario	
Brentuzumab vedotin	A.M.	No Standard Measure	Non necessario	
cabazitaxel	taxano	No Standard Measure	Non necessario	
carfizomib	Inibitore del proteosoma	No Standard Measure	freddo	
Cetuximab	A.M.	No Standard Measure	freddo	
ciclofosfamide	alchilante	No Standard Measure	Non necessario	
citarabina	antimetaboliti	No Standard Measure	Non necessario	

Farmaco	Famiglia	Antidoto	Caldo/freddo	Note
cladribina	antimetaboliti	No Standard Measure	Non necessario	
clofarabina	antimetaboliti	No Standard Measure	Non necessario	
daratumumab	A.M.	No Standard Measure	Non necessario	
Decitabina	antimetaboliti	No Standard Measure	Non necessario	
durvalumab	A.M.	No Standard Measure	Non necessario	
elotuzumab	A.M.	No Standard Measure	Non necessario	
Eribulina	Inibitore non taxano dei microtubuli	No Standard Measure	Non necessario	
fludarabina	antimetaboliti	No Standard Measure	Non necessario	
ipilimumab	A.M.	No Standard Measure	Non necessario	
metotressato	antimetaboliti	No Standard Measure	Non necessario	
nivolumab	A.M.	No Standard Measure	Non necessario	
obinutuzumab	A.M.	No Standard Measure	Non necessario	
olaratumab	A.M.	No Standard Measure	Non necessario	
panitunumab	A.M.	No Standard Measure	Non necessario	
pembrolizumab	A.M.	No Standard Measure	Non necessario	

Farmaco	Famiglia	Antidoto	Caldo/freddo	Note
pemetrexed	antimetaboliti	No Standard Measure	Non necessario	
pentostatina	antimetaboliti	No Standard Measure	Non necessario	
pertuzumab	A.M.	No Standard Measure	Non necessario	
pixantrone	Inibitore topoisomerasi II	No Standard Measure	Non necessario	
ramucirumab	A.M.	No Standard Measure	Non necessario	
rituximab	A.M.	No Standard Measure	Non necessario	
siltuximab	A.M.	No Standard Measure	Non necessario	
temsirolimus	inibitore protein chinasi	No Standard Measure	Non necessario	
Tepadina	alchilante	No Standard Measure	Non necessario	
Trastuzumab	A.M.	No Standard Measure	Non necessario	
Trastuzumab emtansine	A.M. coniugato	No Standard Measure	Non necessario	

Allegato 2
KIT per il trattamento dello STRAVASO

- Hyaluronidasi 1500 unità (1 fiala)
- Idrocortisone crema 1% con istruzioni per l'uso
- Crema a base di eparinoidi
- Dimetilsolfossido (DMSO) soluzione al 99% (1 flac)
- Acqua sterile per preparazioni iniettabili 10 ml (1 fiala)
- Impacco caldo (monouso o boule dell'acqua calda)
- Impacco freddo (ghiaccio secco; in caso non fosse disponibile, utilizzare ghiaccio sintetico mantenuto in freezer;
- Guanti sterili per CTA
- Guanti monouso
- Garze sterili
- Garze non sterili
- Disinfettante
- Siringhe per iniezioni sottocutanee
- Aghi per aspirazione
- Pennarello demografico
- Macchina fotografica (se disponibile*)
- Modulo di segnalazione e monitoraggio stravaso (MOD AZ LAB. ANT. 09)

NB sono sconsigliati:

- a) uso di gel che per il contenuto alcolico potrebbero irritare la cute
- b) uso di pomate/unguenti perché potrebbero avere azione occlusiva: preferire creme

(*) la macchina fotografica, se disponibile, è utile per documentare l'evoluzione degli eventuali danni procurati da stravaso

Allegato 3:

PROCEDURA DI SOMMINISTRAZIONE DI ANTIDOTI PER VIA SOTTOCUTANEA

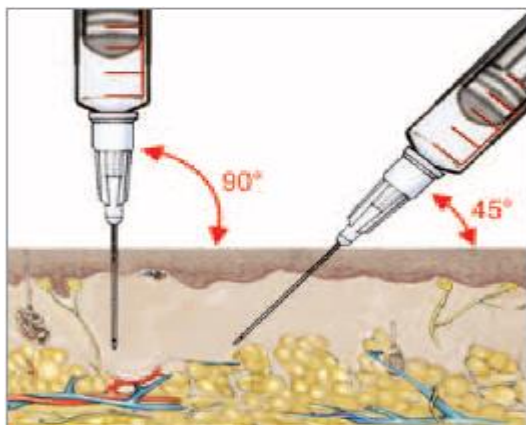
Assicurarsi che nel kit per stravasi sia contenuto il seguente materiale specificatamente necessario per la somministrazione degli antidoti sottocute.

1 Materiale occorrente

- 1.1 Disinfettante
- 1.2 Garze sterili
- 1.3 Guanti sterili
- 1.4 Guanti monouso
- 1.5 Siringhe ipodermiche da 1 ml
- 1.6 Siringhe ipodermiche da 5 ml
- 1.7 aghi gauge 25.;
- 1.8 Antidoti
- 1.9 pomata eparinoide

2 Esecuzione

- 1 Indossare i guanti monouso sterili per CTA
- 2 Palpare la zona interessata dalla lesione, precedentemente delimitata con il pennarello dermatografico, per definire estensione e profondità
- 3 Evitare di trattare zone con cute lesa e/o vescicole
- 4 Preparare l'antidoto secondo protocollo e aspirare l'antidoto con una siringa ipodermica con ago 25 gauge
- 5 Disinfettare la cute del paziente
- 6 Somministrare l'antidoto
 - 6.1 Iniziare effettuando infiltrazioni sottocutanee con angolo di 45° seguendo il perimetro più esterno della lesione, e sostituendo l'ago ad ogni infiltrazione, somministrando da 0,2 a 0,5 ml di antidoto
 - 6.2 Completato il perimetro esterno della lesione, spostarsi all'interno della stessa eseguendo un altro perimetro più piccolo
 - 6.3 Nel centro della lesione introdurre l'ago ipodermico perpendicolarmente alla cute (90°) per tutta la sua lunghezza, aspirare, controllando di non essere in vena
 - 6.4 Attraverso l'ago procedere alla somministrazione del rimanente antidoto
- 7 Asciugare la cute con garze sterili
- 8 Applicare la crema a base di eparinoidi lungo il perimetro più esterno evitando il centro della lesione



Allegato n° 4: Tabella riepilogativa antidoti

FARMACO	TRATTAMENTO ANTIDOTICO
<ul style="list-style-type: none"> • ANTRACICLINE (Adriblastina/Farmorubicina/Zavedos) • ACTINOMICINA (Cosmegen) • MITOMICINA (Mitomicyn) • CISPLATINO • CARBOPLATINO • MITOXANTRONE (Onkotrone) • DAUNOMICINA lipo (Daunoxome) • DOXORUBICINA lipo (Myocet/Caelix) 	<ul style="list-style-type: none"> • DMSO Ogni 8 ore per almeno 7 giorni e comunque fino a completa risoluzione • IMPACCHI DI GHIACCIO Immediatamente per 1 ora, poi per ½ ora ogni 8 ore per 3 giorni • SODIO TIOSOLFATO al 3% per stravasato di Sali di platino: 1-3 mL di soluzione diluita al 3% con acqua ppi per stravasato di volumi elevati o concentrazioni elevate di Sali di platino • SODIO BICARBONATO 8.4 % per stravasato mitomicina : 5 mL di soluzione all'8.4% con successiva iniezione di desametasone • Dexrazoxano uso endovenoso per stravasato antracicline: Il dexrazoxano deve essere somministrato una volta al giorno per 3 giorni consecutivi. La prima dose deve iniziare appena possibile e comunque entro le prime 6 ore dall'evento.(non usare in concomitanza DMSO)
<ul style="list-style-type: none"> • MECLORETAMINA (Mustargen) 	<ul style="list-style-type: none"> • SODIO TIOSOLFATO 3% 3 ml SC iniezioni multiple • IMPACCHI DI GHIACCIO Immediatamente per 1 ora, poi per ½ ora ogni 8 ore nelle 24 ore successive
<ul style="list-style-type: none"> • DACARBAZINA* (Deticene) 	<ul style="list-style-type: none"> • SODIO TIOSOLFATO 3% 3 ml SC iniezioni multiple per volumi di farmaco elevati altrimenti utilizzare DMSO • proteggere l'area coinvolta dalla luce

<ul style="list-style-type: none"> • ALCALOIDI della VINCA 	<ul style="list-style-type: none"> • IALURONIDASI 300 U.I. 3 ml SC iniezioni multiple • IMPACCHI CALDI applicare borsa per l'acqua calda nelle 24 ore successive Continuare e somministrare l'antidoto e gli impacchi per 7 gg e comunque fino a completa risoluzione del danno
<ul style="list-style-type: none"> • ETOPOSIDE** • TENIPOSIDE** • OXALIPLATINO 	<ul style="list-style-type: none"> • IALURONIDASI 300 U.I. 3ml SC iniezioni multiple • SODIO TIOSOLFATO al 3% per stravasato di Sali di platino: 1-3 mL di soluzione diluita al 3% con acqua ppi per stravasato di volumi elevati o concentrazioni elevate di Sali di platino • IMPACCHI CALDI applicare borsa per l'acqua calda nelle 24 ore successive
<ul style="list-style-type: none"> • PACLITAXEL *** 	<ul style="list-style-type: none"> • IALURONIDASI 300 U.I. 3 ml SC iniezioni multiple • IMPACCHI DI GHIACCIO della durata di ½ ora ogni 8 ore nelle 24 ore successive
<ul style="list-style-type: none"> • DOCETAXEL 	<ul style="list-style-type: none"> • IALURONIDASI 300 U.I. 3 ml SC iniezioni multiple
<ul style="list-style-type: none"> • CARMUSTINA • FOTEMUSTINA 	<p>IMPACCHI DI GHIACCIO della durata di ½ ora ogni 8 ore nelle 24 ore successive</p> <ul style="list-style-type: none"> • IALURONIDASI 300 U.I. per stravasato di carmustina : 3ml SC iniezioni multiple e applicare calore secco per 1-2 ore

* evitare sia applicazioni calde che fredde

** non esiste antidoto specifico, l'uso di ialuronidasi viene suggerito in analogia agli alcaloidi della vinca.

*** non esiste antidoto specifico, l'uso di ialuronidasi viene suggerito in analogia agli alcaloidi della vinca; non ci sono indicazioni né all'uso del caldo o del freddo

6. Bibliografia – Normativa

- 1) Casanova D. et al. *Les accidents de la chimiotherapie au niveau du membre superieur* J Chir 1995; 132 n° 4:13-19
- 2) Allwood M., Stanley A., Wright P., *The Cytotoxics Handbook*. 3rd Edition Oxford Radcliff Medical Press, 107-123; 1997.
- 3) Susser W.S., Whitaker-Worth L. et al: *Mucocutaneous reactions to chemotherapy* J of Am Acad Dermatol 1999; Vol 40 n° 3:367-98
- 4) Dorr R.T. et al *Antidotes to vescicant chemotherapy extravasations*. Blood Rev. 1990; 4: 41-60
- 5) Bonadonna G., Robustelli G., *Medicina Oncologica* 6°edizione Masson (1999)
- 6) Cohen M.H. *Amelioration of adriamycin skin necrosis: an experimetal study* Cancer Treat Rep 1979; 63: 1003-1004
- 7) Kjaergaard Dahlstron K., Chenoufi HL et al *Fluorescence microscopic demonstration and demarcation of Doxorubicin extravasation* Cancer 1990; Vol 65 n°8:1722-26
- 8) Rudolph R. and Larson DL., *Ethiology and treatment of chemoterapeutic agent extravasation injuries: a review*. J. Clin. Oncol. 1987; 5: 1116-1126
- 9) Baer D et al *Daunomycin, adriamycin and recall effect* (letter) Ann Intern Med 1976; 85:259-60
- 10) Bertelli G, Gozza A Forno G.B., Vidili M.G., Silvestro S., Venturini M., Del Mastro L., Garrone O., Rosso R., Dini D. *Topical dimethylsulfoxyde for the prevention of soft tissue injury after extravasation of vescicant Cytotoxic drugs: a prospective clinical study*. J Clin Oncol 1995; Vol 13 n° 11: 2851-2855.
- 11) Ardovino P et al *Stravaso: revisione della letteratura e applicazione nella pratica clinica* II Incontro aggiornamento sugli aspetti farmacologici e tossicologici delle terapie oncologiche Milano 29-30 giugno 1999. Atti Ed. Medica Editoria e Diffusione Scientifica
- 12) Lauvin R, Miglianico L et al. *Skin cancer occurring 10 years after the extravasation of doxorubicin* NEJM 1995; march 16: 734
- 13) Goffredo F., Comandone M., Capanno M., Mainardi A., Morandini M.P., *Stravaso: prevenzione, trattamento, documentazione. Verso una standardizzazione delle procedure*. Bollettino SIFO Vol. 45 n°1, 13-19; Gen-Feb 1999.
- 14) Bartkoswski-Dodds L et al *Extensive tissue ulceration due to apparent sensitivity reaction to mitomycin* Cancer Treat Rep 1985; 69: 925-7
- 15) Soble M.J. Dorr R.T. et al *Dose-dependent skin ulcers in mice treated with DNA binding antitumor antibiotics*
- 16) Albert D. and Dorr R.T. *Case Report: topical DMSO for mitomycin C induced skin ulceration* Oncology Nursing Forum 1991; Vol.18, n° 4:693-695
- 17) Steim E., Drumea K. *Taxol induced cellulitis after extravasation: a rarely reported event* Am J Oncol (Letter to the Editor) (CCT) 1997; 20 (5): 540
- 18) Wiermik P.H., Schwartz E.L. et al *Phase II clinical and pharmacoknetic study of Taxol* Cancer Res 1987; 47: 2486-98
- 19) Ajani J.A., Dodd L.G. et al *Taxol induced soft tissue injury secondary to extravasation: characterization by histopathology and clinical course*. J Natl Cancer Inst 1994; 86:51-333
- 20) Markman M., Rowinsky E, Hakes T et al. *Phase I trial of intraperitoneal Taxol: a Gynecologic and Oncology Group Study* J Clin Oncol 1992; 10: 1485-91
- 21) REFI 9°edizione (1999)
- 22) Du Bois A., Kommos FG et al. *Paclitaxel induced "recall" soft*
- 23) Hidalgo M et al *Recall reaction of a severe local peripheral neuropathy after paclitaxel extravasatio* (Letter) J Nat Cancer Inst 1996; Vol 88 n° 18:1320
- 24) Dorr R.T. et al. *Skin ulceration potential of paclitaxel in a mouse skin model in vivo* Cancer 1996; 78: 152-6

- 25) Herrington J.D. et al . *Severe necrosis due to paclitaxel extravasation* Pharmacotherapy 1997; 17:163-165
- 26) Osnat Bairey et al *Severe tissue necrosis after Cisplatin extravasation at low concentration: possible "immediate Recall phenomenon"*(letter) J Nat Cancer Inst 1997;Vol 89 n° 16:1233
- 27) Javier Mateu, Monica Alzamora et al *Ifosfamide extravasation* Ann Pharmacother 1994; 28: 1243-4
- 28) Maroko PR, Hillis LD, Muller JE et al. *Favorable effects of hyaluronidase on electrocardiografic evidence of necrosis in patients with IMA* NEJM 1977; 296: 898-903
- 29) Kappel B, Hindenburg AA, et al. *Treatment of anthracycline extravasation. A warning against the use of sodium bicarbonate.* J Cl Oncol 1987; 5:825-826
- 30) Dorr R.T. *Pharmacologic management of vescicant chemotherapy extravasation.* Cancer Chemotherapy Handbook.2nd edition.Norwaik: Appleton & Lange ;1994; 109-118
- 31) Candussio L. Klugman LB,Bevilacqua S, Baldini L. *DMDO inhibits histamine release induced by variuos chemicals.* Agents Actions 1987; 20: 17-21
- 32) Bertelli G., Dini D., Forno G., Gozza A., Venturini N., Ballella G., Rosso R., *Dimethylsulphoxide and cooling after extravasation of antitumor agents.* Lancet 341, 1098-1099; 1993.
- 33) Bonnetblanc JM, Bordessoule D et al. *Traitement des accidents de perfusion d'antimitotiques par dimethylsulfoxyde et alpha-thocopherol* Ann. Derm. Venereol. 1996; 123: 640-643.
- 35) Ludwig CV, Stoll HR, et al. *Prevention of cytotoxic drug induced skin ulcers with dimethylsulfoxyde (DMSO) and alpha-thocopherol.* Eur J Cancer Clin Oncol 1987; 23: 327-30.
- 36) Allwood The Cytotoxic Handbook IV ED 2002
- 37) Mader et al Extravasation of Cytotoxic agents compendium for prevention and management Sringer Wien New York 2003
- 38) Mullin et al. Prevention and management of antineoplastic extravasation injury. Hosp.Pharm 2000; 35:57-76
- 39) Rittenburg et al. Assesing and managing venous irritation associated with vinorelbine tartrate. Oncol Nurse Forum 1995; 22:707-710
- 40) Levin et al. Mitoxantrone extravasation and tissue necrosis.am.j health Syst Pharm 1996; 53: 1192_1194
- 41) Dorr et al Skin ulceration potential without therapeutic anticancer activity for epipodophyllotoxin commercial diluents. Invest New Drugs 1983; 1: 151-159
- 42) Panday et al Hypersensivity reaction to the taxanes Clin Drug Invest 1997; 14: 418-427.
- 43) Gruppo di lavoro in oncologia SIFO Lombardia: Compendio farmacologico e tecnico-farmaceutico alle linee guida SIFO in oncologia 2016; 3-10
- 44) Perez Fidalgo JA et al. on behalf of the ESMO Guidelines Working group. Management of chemotherapy extravasation: ESMO-EONS Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2012; 23(7):167-173