

Citosztatikumok paravazációja

Pikó Béla¹, Puskásné Szatmári Klára¹, Bassam Ali¹, Csiffári Margit¹,
Dimák Sándor¹, Szabó Zsolt¹, Ócsai Henriette², Csotye János³

Békés Megyei Képviselőtestület Pándy Kálmán Kórháza, ¹Megyei Onkológiai Központ, ²Dermatoonkológiai Szakrendelés,
³Baleseti Sebészeti Osztály, Gyula

A citosztatikumoknak az érpályán kívül kerülése (paravazáció, extravazáció) perifériás vénába történő infúzióadás mellett viszonylag gyakori szövődmény; az Amerikai Egyesült Államokban 7%-ban fordul elő, különböző súlyossággal és következményekkel. Nem ismerünk olyan módszert, mellyel elkerülését garantálhatjuk, de a beteg- és kivitelezés-függő kockázati tényezők ismeretében veszélyét csökkenthetjük. A beteg - megfelelő tájékoztatás esetén - érzékeny „indikátora” a paravazációnak. Abban az esetben, ha együttműködésére bármely okból nem számíthatunk, szorosabb ápolói kontroll indokolt. A károsodás elsősorban a szövetek közé kerülő anyag kémiai szerkezetétől (hólyaghúzó, irritáló vagy nem hólyaghúzó) függ, melyet egyéb tényezők módosíthatnak. Ellátásban magas szintű evidenciák nem állnak rendelkezésre. A további infúzió leállítása és a különösen keresztüli visszaszívás megkísérlése, a végtag felpolcolása és nyugalomba helyezése szükséges. A terület hűtésének és melegítésének kérdésében az irodalom nem egységes, hasonlóképpen vannak nyitott kérdések az ellenszerek (dexrazoxan, dimetilszulfoxid, tioszulfát és a hazánkban gyógyszerként nem regisztrált hialuronidáz) alkalmazásával kapcsolatban is. A paravazáció bekövetkezte esetén bőrgyógyászati és minél korábbi sebészeti konzílium segíthet az egyértelmű diagnózisban és az optimális ellátás megválasztásában. Magyar Onkológia 55:4-13, 2011

Kulcsszavak: citosztatikum, paravazáció, kezelés, dokumentáció, együttműködés

Paravasation of cytostatic drugs during peripheral intravenous administration is a well known complication. In the United States of America it occurs in seven percent of cases with different severity and consequences. Although methods to completely avoid this complication are still unavailable, we are able to decrease the risks by identifying the patient- and procedure-related factors. The educated patient is a good indicator of paravasation in case he or she can cooperate and call the nurse. When the patient is unable to cooperate, the risks of extravasation is higher and closer nursing surveillance is indicated. The extent of injury depends mainly on the chemical structure of the extravasant substance (vesicant, irritant or non-vesicant) which may be modified by other factors. There is no strong evidence-based guidance for the management of complication. Abrupt cessation of the infusion and drawing back on the inserted venous catheter as well as elevating and resting the affected limb are necessary measures. In the available literature cooling or warming of the affected area is controversial. Similarly there are still open questions regarding the value of using antidotes as dexrazoxane, dimethylsulfoxide, thiosulfate and hyaluronidase (which is not registered as medicament in Hungary). In the event of extravasation early multidisciplinary dermatological and surgical assessment is essential for definitive diagnosis and setting the optimal management.

Pikó B, Puskásné Szatmári K, Bassam A, Csiffári M, Dimák S, Szabó Z, Ócsai H, Csotye J. Paravasation of cytostatic drugs. Hungarian Oncology 55:4-13, 2011

Key words: cytostatics, paravasation, treatment, documentation, teamwork

A PARAVAZÁCIÓ OKAI ÉS GYAKORISÁGA

A citosztatikumokat az esetek döntő többségében intravénán alkalmazzuk, „bolus”-ban, gyors, szokásos sebességű vagy tartós infúzió formájában. Az érpályából kikerülve általában, de nem feltétlenül, többé-kevésbé súlyos szövetkárosodást (fájdalmat, gyulladást, szövetelhalást) okoznak. A jelenség elnevezése nem egységes, paravazációnak („ér mellé jutásnak”) és extravazációnak („éren kívül jutásnak”) egyaránt jelölik.

Okaiként általában az érfa mechanikus károsodása (jellegzetesen az injekciós tű okozta sérülés – esetleg ismételt vénapunkciós próbálkozások után –, vagy a tartósan behelyezett kanül által okozott irritáló hatás). Előidézheti a vérvételek miatt többször szúrt, valamint az ismételt kezelések során gyakori gyógyszerhatásnak kitett, a kontrasztanyagok képző vizsgálatok során, vagy a szupportáció intravénás, infúziós beavatkozásai kapcsán már károsodott, sérülékeny véna falának gyengesége, a pangó kis vénákban az infúziós oldat következtében kialakult nagyobb nyomás és a lassabb áramlás miatti magasabb gyógyszer-koncentráció hatása is (18, 20, 29, 70, 90).

A paravazáció gyakoriságáról az adatok eltérőek, az Amerikai Egyesült Államokban 0,1 és 7% közöttinek adják meg (1, 19, 20, 26, 38, 45, 47, 50, 57, 67, 71, 72, 85, 90). Pontos hazai adatok a paravazáció gyakoriságáról nem állnak rendelkezésre. Zatkóné „súlyosabb következményekkel járó” (de ennél pontosabban nem definiált) szövődeményt 0,1%-ban tapasztalt, de valamennyi esemény gyakoriságát nem adja meg (90). A centrális vénákba csatlakoztatott és a bőr alá beültetett „tartályok” (szubkután implantált port-ok) jelentősen csökkentik az extravazáció kockázatát, de ezek sem „szavatolják” annak elkerülését minden esetben, s a centrálisan a szövetekbe jutó citosztatikumok lokális hatása mellett nemegyszer szokatlan szövődemények forrásai is lehetnek (4, 13, 20, 27, 34, 35, 47, 51, 64, 65, 73, 85).

A VÉNÁS PORT-OK JELENTŐSÉGE ÉS HOZZÁFÉRHETŐSÉGE

Jogosan felmerülő kérdés, hogy mekkora a – jóval biztonságosabb kezelést lehetővé tevő – vénás port-ok iránti igény és ebből mennyit sikerül kielégíteni. A Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium – az illetékes egyéb kollégiumokkal egyetértésben – 2004-ben „Tartós vénabiztosítás az onkológiában” címmel módszertani levelet állított össze (77), ebben megállapítva, hogy – a „szükséges eszközök és beavatkozások költségeinek egyaránt megfelelő finanszírozása esetén” – a rosszindulatú daganatos betegek mintegy 30–35%-ánál kerülhetne sor a tartós, alternatív vénabiztosítási eljárásokra.

Jelenlegi ismereteink és az onkológiai gyakorlat alapján ez az arány mindenképpen magasabb. Az ellátottak jelentős

részt adó emlő- és vastagbélrákos betegek kezelési lehetőségei – beleértve az infúziós készítményeket is – bővültek, több terápiás „vonalra” építhetünk. Míg korábban jellemzően féléves adjuváns kezelési időtartamokkal számolhatunk, ma a HER2-túlexpresszázó vagy -amplifikáló emlőrák meghatározott stádiumaiban egy évig tartó „biztosító” trastuzumab-terápia javasolt (6, 15, 21, 22, 37, 41–43, 63). A betegek egyre hosszabb ideig tartó ellátása során nő a diagnosztikus vérvételek, kontrasztanyagok kontrollvizsgálatok száma. Megváltozott a palliatív, illetve szubsztitúciós szemlélet is, mind az aktív kezelés mellett, mind annak lehetőségeit kimerítve, a terminális fázisban (23, 31, 36, 48). Mindezekkel óhatatlanul együtt jár a többszöri vénapunkció, a gyakoribb – sokszor tartós – infúzióadás, s ezzel a vénák fokozottabb károsodása. A „port”-ok központi keretből történő finanszírozása a nagyobb igényeket nem követi, az intézmények anyagi helyzete nem teszi lehetővé ezek beszerzését és „dologi kiadásként” való elszámolását, s a ténylegesen elvégzett tevékenység ellentételezését is szűkítik kifizetési „korlátoknak” a rendszerbe építésével, s a beültetendő „szettet” saját magának megvásárolni képes társadalmi réteg sem bővült az elmúlt időszakban.

A PARAVAZÁCIÓ KOCKÁZATÁNAK CSÖKKENTÉSE

A gyakorlatban mindezen nehézségek mellett (és ellenére) azt kell „típusos esetnek” tekinteni, amikor a daganattelenes kemoterápiát valamely perifériás vénába kapja a beteg, és – szerencsére – extravazációs szövődemény nem lép fel.

A továbbiakban azt vizsgáljuk meg, hogy a paravazáció kockázatát hogyan csökkenthetjük (bár teljes elkerülését biztosítani nem tudjuk), s hogy bekövetkezte milyen ellátást igényel. Nézetünk szerint a citosztatikumok érpályán kívül kerülésének megakadályozása semmiféle módszerrel nem „garantálható”, s így – megfelelő beteg tájékoztatás és beleegyezés esetén – az orvosi beavatkozás elkerülhetetlen szövődeményei közé tartozik.

A paravazáció kockázatának csökkentése a beteg megfelelő tájékoztatásával kezdődik és a citosztatikus keverék-infúziós oldat megfelelő beadásával (erre alkalmas vénába, előírás szerint történő „bekötésével”) folytatódik. A tájékoztatáson alapuló beleegyezés („informed consent”) részletes jogi követelményeivel közleményünkben nem foglalkozunk. Itt csak annyit tartunk szükségesnek jelezni, hogy a beteget tájékoztatni kell arról, hogy a kezelésére szolgáló anyag a szövetek közé jutva – akár igen súlyos – mellékhatásokat okozhat, s mind ennek a közlésnek, mind a tudomásulvételnek a tényét megfelelően dokumentáljuk. Hasznosnak tartjuk és javasoljuk, ha már a tájékoztatás során jelezzük, hogy a beteg közreműködése is szükséges a biztonságos kezelés-

1. táblázat. Betegfüggő kockázati tényezők (12, 18, 52, 53, 67, 90)

- nehezen pungálható vénák (vékony vagy törékeny erek, generalizált érbetegségek, ismételt korábbi punkciók, ezek következtében kialakult érszűkület, elhízás)
- alacsony vérelvezéskészlet miatt vagy más okból fennálló megnyúlt vérzési és alvadási idő
- csökkent vérátáramlás, magasabb vénás nyomás, pangás (pl. nyirokkeringési zavar vagy vena cava superior syndroma, egyéb érkompresszió esetén)
- lokális tumoros infiltráció, egyéb, a bőrt beszűrő betegségek
- korábban bármilyen okból bekövetkezett érelzáródás
- életkor (gyermekkorban kisebb erek, idős korban meszes, törékeny erek)
- érzékszavar, érzéskiesés a kezelt területen (pl. neuropathia)
- akaratlan mozgásokkal járó neurológiai betegségek (pl. tremor)
- nem megfelelő kooperációképesség (mentális okok, nyugtató- vagy altatószerek hatása alatt álló beteg)
- kommunikációs problémák (pl. fej-nyaki tumorok esetén beszédképtelenség vagy halk, nehezen érthető beszéd, a nővérhívó kezelésének nehézségei egyes idegrendszeri betegségekben, gyógyszerhatás)
- „recall” jelenség korábbi sugárkezelés, doxorubicin, paclitaxel adását követően

hez. Kórházunk Megyei Onkológiai Központjának írásos betegtájékoztatójában ezt a következőképpen fogalmazzuk meg: „A citosztatikumok jó része a szövetek közé kerülve gyulladást, szövetelhalást okozhat, ezért az infúziós kezelés során a legkisebb kellemetlenséget, fájdalmat, égő, csípő ér-

zést jelezni kell.” Ne feledkezzünk meg viszont arról, hogy az Egészségügyről szóló 1997. évi CLIV. törvény 134. § (3) szerint „A szóbeli tájékoztatás nem helyettesíthető az előre elkészített általános ismertető segédanyagok átadásával.”, ezért jogvita esetén invazív beavatkozáskor (amely csoportba a daganatellenes kemoterápia is tartozik), az aláírt tájékoztató és beleegyező nyilatkozat szükséges, de nem feltétlenül elégséges az elvárható gondosság bizonyításához.

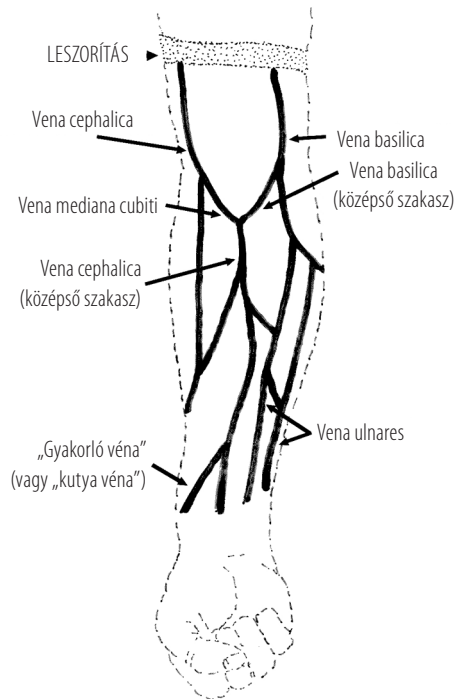
A betegfüggő kockázati tényezőket az 1. táblázatban mutatjuk be (12, 18, 52, 53, 67, 90). Ezek természetesen nem azt jelentik, hogy az ilyen betegek nem kezelhetők, de mindenképpen különleges odafigyelést igényel a megfelelő véna kiválasztása, punkciója, és a szokásosnál szorosabb megfigyelés szükséges az infúzió időtartama alatt és esetleg még azt követően is.

A betegek ellátásának gyakorlatában lényeges az infúzió bekötésének és a kezelés kivitelezésének a technikája is. Az ezzel kapcsolatos kockázati tényezőket a 2. táblázatban foglaljuk össze (12, 18, 26, 34, 49, 52, 53, 57, 66, 68, 69, 76, 83, 87, 90). Mindezek ismeretében is előfordul, hogy nem a javasolt erekbe, illetve nem a javasolt módon adjuk a kezelést. A kényszerű kockázatvállalás leggyakoribb oka az „optimális” punkciós helyek (1. ábra) (16) korábbi károsodása, a vénák „elhasználódása”, és a probléma megoldását jelentő vénás port-ok szükséges mennyiségben való hozzáféréseinek hiánya. Sajnos az egészségügy jelenlegi helyzetében arra sincs

2 táblázat. Kezeléstől függő kockázati tényezők (12, 18, 26, 34, 49, 52, 53, 57, 66, 68, 69, 76, 83, 87, 90)

- Nem megfelelő véna kiválasztása (ideálisnak az alkari vénákat tekinthetjük) (1. ábra) (16). A kis, sérülékeny, s inakhoz, idegekhez, izületekhez közel futó vénák – kézhát, lábát – punkciója kerülendő; emlőműtét után a vénás elfolyás rosszabb viszonyai miatt ne a műtött oldali kart válasszuk; a kaniül megfelelő rögzítésére is gondolni kell (könyökhajlatba az elmozdulás veszélye miatt ne kössünk infúziót!). Nagyobb kockázattal jár a már gyógyszerhatástól sérült (pl. tartós 5-fluorouracil-adás miatt elszineződött, kémiai gyulladás tüneteit viselő) vénán keresztül a kezelés (2, 10, 66, 71, 78, 91).
- Régen behelyezett perifériás kaniülbe adott kezelés (az érfal esetleges mechanikus vagy korábbi kémiai irritációja, csökkent ellenálló képessége, esetleg szabad szemmel nem felismerhető gyulladáshoz, esetleg trombotikus károsodás miatt).
- Többször ismételt, sikertelen punkciós kísérletek ugyanazon a területen (az infúzió tényleges bekötési helyétől az áramlás irányában levő kis érfalsérülések paravazációs kockázatot jelentenek).
- Fémtűn keresztül történő infundálás (még a kis vénák diagnosztikus punkciójára és esetleg az érlument figyelembe vevően „gyors” gyógyszerbeadásra alkalmas, „kíméletesnek” tűnő „szárnyas tű” merev fémrésze is fokozottabb mechanikai károsodás-veszélyt jelent, különösen hosszabb idejű vagy tartós infúzió esetén, s eltávolítása után nagyobb az utóvérzés veszélye).
- Az infundálás citosztatikus keverékinfúzióval való megkezdése (minden esetben szükséges a kaniül helyzetének és a véna állapotának ellenőrzése legalább 10 ml fiziológiás sóoldat – esetleg 5%-os koncentrációjú cukoroldat – beadásával, a terület figyelésével, a beteg esetleges panaszaira való rákérdezéssel). Szükség esetén feckendően keresztüli visszaszívással is ellenőrizhetjük, hogy a kaniül a vénában helyezkedik-e el.
- A kaniül és/vagy a kar nem megfelelő rögzítése, ezzel a kaniül elmozdulásának kockázata (ezért sem javasolható a nem megfelelő véna kiválasztása, mivel ott a stabilizálás is nehéz lehet).
- Túl gyors (a véna lumenének nem megfelelő) infúzióáramoltatás (különösen nagy kockázatot jelenthet infúziós pumpa alkalmazása esetén).
- Többféle hatóanyag ugyanazon keverékinfúzióban történő beadása (fizikai-, kémiai inkompatibilitás, kiszámíthatatlan hatás az ér belhártyájára, illetve esetleges paravazáció esetén a kezelés megválasztásának nehézsége miatt).
- A különféle citosztatikus keverékinfúziók nem megfelelő sorrendben adása (az erek lehető legjobb állapotában, először a hólyaghúzó szerek beadása javasolt).
- A beteg nem megfelelő felügyelete (melynek részleteivel a közleményben foglalkozunk).
- Egyéb gyógyszerek (pl. értágítók, véráldagátlók, szteroidok, vízhajtók, fájdalomcsillapítók) hatásának figyelmen kívül hagyása.
- Paravazáció esetén a megfelelő ellátással való késlekedés (elégtelen kontrollok, hiányos képzettség, munkaszervezési probléma, megfelelő ellátást lehetővé tevő „szett” hiánya miatt).

1. ábra. A felső végtag infúzió bekötésére alkalmas felszínes vénái (Chesnutt és mtsai után) (16). (Az erek gyakori fejlődési variációi miatt az ábra erősen egyszerűsített, idealizált, és csak tájékoztató jellegű.)



minden esetben lehetőség, hogy a perifériás vénás kanül behelyezését nemcsak kellő felhatalmazással, hanem nagy gyakorlattal is rendelkező egészségügyi szakszemélyzet végezze, és az „ideális körülmények” sem állnak fenn minden esetben. Az infúziós pumpák – nem megfelelő beállítás és rosszul választott ér esetén – a gravitációnál nagyobb nyomással juttatják be az oldatot, fizikailag is károsítva az ereket (18, 49, 87). A beteg ápolói, esetleg orvosi felügyelete, extravazáció esetén mihamarabbi ellátása nagyban függ az intézményi körülményektől (ápolói létszám, szakképzett személyzet aránya, osztályos orvosi ügyelet, tömb-ügyelet vagy készenlét szervezése) és a beteg kooperációkészségétől. Merev szabályok (ápolói, orvosi kontrollok gyakorisága, módja, mértéke) nem állapíthatók meg; kissé cinikusan úgy fogalmazhatunk, hogy az a megfelelő (elvárható) gondosság kívánalmainak elegendő tevő felügyelet, amely mellett nem következik be szövődmény.

A DAGANATELLENES SZEREK FELOSZTÁSA A PARAVAZÁCIÓ SÚLYOSSÁGA SZEMPONTJÁBÓL

Ha mégis paravazáció történik, a károsodás mértéke nem elsősorban az érpályából kijutó citosztatikum mennyiségétől függ, hanem alapvetően a szövetek közé kerülő szer

kémiai szerkezetétől (illetve ebből eredő hatásmechanizmusától), kémhatásától, ozmolaritásától, koncentrációjától, az erekre kifejtett közvetlen hatástól (pl. vazokonstriktó vagy vazodilatáció); befolyásolja a beadás módja, a behatás időtartama, a bejutás helye, a szövetek korábbi állapota és természetesen az alkalmazott ellátás is (18, 26, 29, 30, 54, 58, 73, 85).

A paravazáció kérdéseivel foglalkozó irodalmi hivatkozások a szövetekre kifejtett hatás szempontjából a készítményeket három fő csoportra osztják: nagy valószínűséggel szövetelhalást okozó „hólyaghúzó” („vesicant”, „gewebsnekrotisierend”), általában enyhébb kimenetelű „irritáló hatású” („irritant”, „gewebsreizend”), vagy szerény (esetleg semmilyen) következményekkel járó „nem hólyaghúzó” („non-vesicant”, „nicht reizend”) szerek. Az új, biológiai célpontokra ható, a „hagyományos” citotoxikus vegyületektől mind a hatás, mind a mellékhatás szempontjából eltérő szerek is besorolhatók ebbe a rendszerbe. A gyakorlatban komoly gondot okozhat, hogy a szerek csoportosítása – és ebből következően a paravazáció megfelelő ellátása – az egyes szerzők esetében eltérő (3. táblázat) (5, 7–9, 18, 20, 29, 33, 71–73, 85, 90).

A PARAVAZÁCIÓ TÜNETEI ÉS ÉSZLELÉSE

A tünetek az esetek többségében azonnal jelentkeznek, a keverékinfúziók ereken kívül kerülésének legpontosabb „indikátora” maga a beteg, aki – megfelelő tájékoztatás, kooperációképesség és -készség esetén – azt azonnal jelzi (fájdalom, feszítő, égető érzés, illetve bármely, az eddigittől eltérő helyi érzésváltozás esetén) (5, 12, 20, 26, 32, 35, 46, 49, 57, 66, 83, 86, 87). A terület fizikális vizsgálatakor esetleg duzzanat észlelhető (ez függ attól, hogy a beteg tápláltsági állapota milyen, de attól is, hogy a folyadék kilépése a bőr vagy a mélyebb rétegek felé következett be); bőrpír, vagy az erek összehúzódása következtében elhalványult terület, esetleg hólyagosodás látszik. A fájdalom miatt a végtag mozgása gyakran korlátozott (5, 12, 20, 26, 32, 46, 49, 52, 56, 57, 66–69, 71, 72, 85, 87, 89, 90). A kanülon keresztül a vért nem lehet visszaszívni (ez nem feltétlenül annak kimozdulását jelzi, mivel előfordulhat, hogy vénabillentyű egyirányú áramlást tesz csak lehetővé). Előfordulhat, hogy a beteg által jelzett panaszhoz tartozó tünet csak később jelentkezik, ilyen esetekben érdemes a panaszokat elsődlegesnek tekinteni a döntési mechanizmus során (12, 72, 90). Alapszabályként tanácsolható, hogy minden gyanús esetet paravazációnak tartunk, s annak megfelelően kezeljük mindaddig, amíg ennek az ellenkezője be nem igazolódik (20, 49, 55, 57, 68, 73).

Sajnos a gyógyszerek besorolása mellett a javasolt ellátásban is nemegyszer tapasztalhatunk ellentmondásokat az egyes irodalmi hivatkozásokban, ezért az alábbiakat nem

„szigorú előírásnak”, hanem a lehetőségek bemutatásának célszerű tekinteni. Tudomásul kell vennünk, hogy magas szintű evidenciák nincsenek, mivel a megfogalmazásukhoz szükséges prospektív randomizált klinikai vizsgálatok nem szervezhetők a kezeléssel kapcsolatban. Elsősorban intézmények – szerencsés esetben egybehangzó – sikeresnek talált ellátási gyakorlatának bemutatása, esetleg anekdotikus adatok alapján történik az extravazáció ellátása (3, 30, 80). Az EONS („European Oncology Nursing Society”) 2007. évi „Útmutatójának” magyar fordítása – mely cégtámogatással készült – hasznos kiindulási anyag lehet, de ebben szerepel valamennyi (később bemutatásra kerülő), az ellátásra vo-

3. táblázat. A daganatellenes kezelésben használt leggyakrabban szereket besorolása a paravazáció után tapasztalható következmények szerint (5, 7-9, 18, 20, 29, 33, 71-73, 85, 90)

Hólyaghúzó szerek	Irritáló szerek	Nem hólyaghúzó szerek
actinomycin D	bleomycin**/***	aszparagináz
amsacrin	carboplatin**	bevacizumab
cisplatin*	carmustin**	cetuximab
dacarbazin*	cyclophosphamid**	cytarabin
dactinomycin	fludarabin	estramustin
daunorubicin	fotesmustin	interferon
docetaxel*	gemcitabin***	interleukin
doxorubicin	ifosfamid	methotrexat
epirubicin	irinotecan***	panitumumab
esorubicin	melphalan**	rituximab
etoposid*	pentostatin	trastuzumab
fluorouracil*/***	plicamycin	
idarubicin	raltitrexed	
liposzomális doxorubicin ***	streptozotocin	
menogaril	teniposid	
mitomycin-c	topotecan	
mitoxantron		
oxaliplatin*		
paclitaxel*		
vinblastin		
vincristin		
vindesin		
vinorelbin		

*más besorolás szerint irritáló csoportba tartozik; **más besorolás szerint hólyaghúzó csoportba tartozik; ***más besorolás szerint a nem hólyaghúzó csoportba tartozik

natkozó bizonytalanság és ellentmondás is, illetve hiányzik a hazai viszonyokhoz való adaptálás. Ebből következően „automatikusan” nem válhat a magyar követelményrendszeré (82).

A PARAVAZÁCIÓ ELLÁTÁSA ÉS DOKUMENTÁLÁSA

A gyakorlatban a paravazációt általában az ápoló észleli, és ő kezdi meg ellátását is, ezért ismernie kell a tüneteket és az első (és egyben legfontosabb) kezelési lépéseket, mivel az orvosi utasításra való várással értékes időt veszíthetünk. Elsődleges a további gyógyszerbeadás azonnali leállítása az infúzió áramlásának megszakításával. A kanült ekkor még ne távolítsuk el, hanem igyekezzünk azon keresztül lehetőleg minél több szert visszaszívni (5, 12, 20, 26, 49, 52, 53, 55–57, 66–69, 71, 73, 83, 87, 90). Ez többnyire nem jár eredménnyel és sikeres esetben sem jelent „nagy” mennyiséget, de a szövetek közé jutott gyógyszer mennyisége csökkentésének esélye miatt meg kell vele próbálkozni (83). Erősen megoszlanak a vélemények arról, hogy a szövetek közül a szúracsatornán keresztül „kipréselni” próbáljuk a paravazált anyagot, mivel a nyomás hatására érkompresszió alakulhat ki, illetve a sérült szövetek tovább károsodnak (5, 49, 52, 53), de akadnak olyan szerzők is, akik szerint van létjogosultsága a beavatkozásnak (18).

A hőhatás (hűtés vagy melegítés) szintén mihamarabb megkezdendő; az ESMO („European Society for Medical Oncology”) erre vonatkozó ajánlását a 4. táblázatban adjuk meg (bár ez is tartalmaz bizonytalan kitételeket) (12, 49, 56, 66, 87, 88, 90). Fontos, hogy akár a „hideget”, akár a „meleg” választjuk, az – a bőr felázását elkerülendő – száraz hűtés vagy melegítés, és ne folyamatos, hanem a bőr áramlási viszonyait megőrzendő rendszeresen megszakított legyen (5, 12, 20, 26, 44, 45, 49, 56, 57, 66, 68, 69, 87, 88, 90).

Minden esetben javasolt a végtag felpolcolása és nyugalomba helyezése, ezzel elősegíthetjük, hogy a hajszálerekben uralkodó hidrosztatikus nyomás csökkentésével a környező szövetekből a paravazátum egy része visszakerüljön az ér-pályába, illetve enyhíthetjük a beteg fájdalmát (18, 20, 55, 57, 68, 69).

Az éren kívül jutó daganatellenes szerek által okozott károsodás elkerülhetetlensége és gyakorisága miatt szükséges anyagokat és eszközöket tartalmazó „extravazációs csomag” („kitt”, „szett”) egységes tartalmának meghatározása és a minőségbiztosítási követelmények (esetleg szakmai minimum-feltételek) közötti szerepeltetésének kezdeményezése a jelen dolgozat kereteit meghaladja (5, 12, 20, 52, 53, 55, 57, 87).

Az elváltóság dokumentálása fontos lépés, mely természetesen nem mehet az időben megkezdett ellátás rovására. Fénykép készítése javasolt. Ha nincs is mindig kéznél megfelelő digitális fényképezőgép, biztosan akad minden műszakban, valamelyik dolgozónál legalább egy olyan

4. táblázat. Hőhatás alkalmazása citosztatikum paravazációja után az ESMO ajánlása szerint (88)

Hűtést igénylő citosztatikumok	Melegítést igénylő citosztatikumok
actinomycin D	etoposide
adriblastin	vinblastin
amsacrin	vincristin
carboplatin	vindesin
carmustin	vinorelbin
cisplatin (nem egyértelmű)	
dacarbazin (esetleg fényvédelemmel)	
daunorubicin	
docetaxel	
epirubicin	
fludarabin	
fluorouracil	
gemcitabin	
idarubicin	
irinotecan	
liposomális doxorubicin	
mechlorethamin (nem egyértelmű)	
mitomycin-c	
novantron	
oxaliplatin	
paclitaxel*	
streptozotocin	
topotecan	

*Az ESMO ajánlásában 24 órás melegítés majd hűtés lehetősége is felmerül. Az irodalmi hivatkozásokban a hűtésre (56, 66, 90), a hűtés kerülésére (12, 49), vagy a melegítésre is találunk adatot (87)

mobiltelefon, amely elfogadható minőségű felvételt készít (célszerű az elváltozást jelölni – pl. golyóstollal körülrajzolva – és több képet készíteni, különböző távolságokból, irányokból, a lehető legjobb megvilágítás mellett). A számítógépes képfeldolgozás lehetőségeinek ismeretében (14, 61, 62, 79) nemcsak a kinyomtatott kép, hanem az eredeti képfile megőrzése is célszerű. A leképezés természetesen nem teszi feleslegessé az eseménynek az ápolási – majd később az orvosi – dokumentációban történő pontos rögzítését (5.

táblázat) (18, 20, 49, 52, 53, 55–57, 68, 69, 73, 76, 83, 87, 90). Nem a jelen közlemény feladata, de hasznos és indokolt lenne a megfelelő szakmai szervezetek által standardizált extravazációs adatlap összeállítása. Ez tartalmazná a rögzítendő adatokat, esetleg listából történő kiválasztással jelölhető információkat, és ezzel szakmailag korrekt és jogvita esetén is jól használható segítséget nyújtana valamennyi egészségügyi dolgozónak. A nővér teendői közé tartozik az illetékes orvos azonnali értesítése az eseményről.

Az orvosi ellátás során a több helyen „nem-specifikus kezelésként” alkalmazott (fiziológiás sóoldat, szteroid és helyi érzéstelenítőszer elegyével történő) bőséges infiltrálást, melytől a szövetek közé kerülő szer felhígulását, a fájdalom és a gyulladás csökkenését reméltük, az irodalom nem feltétlenül támogatja. Bár a szteroid nem jut olyan nagy koncentrációban a területre, hogy maga is lokális károsodást eredményezzen, többen feleslegesnek tartják, mivel „valódi” gyulladás nem áll fenn, sőt, a szer immunszuppresszív hatása elősegítheti a fertőzések kialakulását (5, 12, 57). Mások elfogadják a módszer létjogosultságát, és kedvező eredményekről számolnak be (18, 20, 44, 45, 74, 85), s a szisztémás szteroid-adást tartják célszerűnek (20, 85). A szükségessé váló fájdalomcsillapításban is a megfelelő analgetikumok szisztémás adása élvez előnyt a lokális anesztetikumokkal való beszűremítés helyett.

A PARAVAZÁCIÓ SORÁN HASZNÁLHATÓ „ELLENSZEREK”

A paravazáció esetén alkalmazandó „ellenszerek” kérdése sem teljesen tisztázott. A fogalom szűkebb értelmében vett antidótum az antraciklinek extravazációja esetében alkalmazható, a kardiotoxicitás kivédésére jól ismert dexrazoxan (Savene®) (24). Az alkalmazási előírás szerint nem ismert, hogy a két ismert hatásmechanizmus (kelátképzés és topoizomeráz-II-gátlás) közül melyik és milyen mértékben járul hozzá a szövetskárosodás elleni védelemhez. A készítmény adagolását a paravazációt követően hat órán belül kell megkezdeni 1000 mg/m² adagban, másnap ugyanekkor dózist, harmadnap pedig ennek a felét adva (a 2000 mg összdózist nagyobb testfelület esetén sem meghaladva). Mellékhatásairól nehéz állást foglalni, mivel minden klinikai vizsgálatban citosztatikumokkal kombinálva alkalmazták, s így azok következményei határozták meg a tüneteket. A készítményt számos közleményben javasolják (5, 12, 18, 26, 35, 44, 45, 52, 55, 57, 71–73, 85–87, 90). A szer – EMA által kibocsátott törzskönyve (24) révén – elvben hazánkban is hozzáférhető, de magyarországi alkalmazásáról nem találtunk beszámolót.

A DMSO (dimetilszulfoxid) hatásmechanizmusa összetett: lokális gyulladáscsökkentés, fájdalomcsillapítás, értá-

5. táblázat. Paravazáció esetén rögzítendő legfontosabb adatok (az egyszerűség kedvéért az ápolási és orvosi dokumentációban szereplő, egymást néha átfedő vagy kiegészítő adatokat nem különítjük el) (18, 20, 49, 53, 57, 68, 69, 90)

- a beteg azonosító adatai (amennyiben a folyamatosan vezetett egészségügyi dokumentációban történik a feljegyzés, erre külön nincs szükség)
- az esemény észlelésének időpontja (nővéri és orvosi)
- a testrész minél pontosabb megnevezése, ahova az extravazáció történt
- a beadás módja (perifériás kanül, centrális kanül, port, gravitációs infúziós szerelék, pumpa)
- korábbi punkciós kísérletek száma, eredménye (sikertelen, a szúrás közben tapasztalt véناسérülés miatt abbahagyott, bealvadt, kimozdult, stb.)
- a paravazált anyag megnevezése (az infúzióban levő hatóanyag-mennyiség, melyből a koncentráció megállapítható), ha egymást követően adott, több keverékinfúzió közül bizonytalan, hogy melyikből történt a szövetek közé kilépés, valamennyi felsorolása
- amennyiben lehetséges, a szövetek közé jutó anyag mennyiségének becslése
- a beteg panaszai
- a nővér/orvos által észlelt elváltozás
- amennyiben fotó történt, annak készítése (fényképezőgép, telefon), fellelhetősége (a kép-file megőrzése mellett célszerű a kinyomtatott képet vagy képeket is később elhelyezni az egészségügyi dokumentációban)
- az ápolói, illetve orvosi ellátás leírása (infúzió leállítása, visszaszívás, hűtés vagy melegítés alkalmazása, felpolcolás, nyugalomba helyezés, „ellenszerek” adása, szteroid alkalmazása, fájdalomcsillapítás)
- a beteg tájékoztatásának ténye és rövid tartalma
- esetleges konzíliumok (sebészet, bőrgyógyászat)
- további ellátásra vonatkozó tervek
- aláírás (orvosi dokumentációban aláírás és orvosi bélyegző lenyomata)

Megjegyzés: A továbbiakban az egészségügyi dokumentációnak a szakmai szabályok és intézményi – minőségbiztosítási – előírások pontos betartásával történő, részletes vezetése szükséges, melyből megállapítható és a szükséges pontossággal reprodukálható a panaszok és tünetek változása, az ellátás folyamata.

gítás, szabad gyökök lekötése és a kollagénrostok károsítása játszik benne szerepet, s a szövetek közé került citosztatikum felszívódását segíti elő. A felhasználási javaslatok nem egységesek: Európában 90–99%-os koncentrációját javasolják, míg az USA-ban 50–70%-os oldatát. Alkalmazását 10–25 percen belül meg kell kezdeni: a bőrre ecsetelni 8 óránként, rászáradását megvárva, legalább 7 (hígabb oldatban 10–14) napig. Kombinálható az érintett terület hűtésével is cisplatin, antraciklinek, mitoxantron, mitomycin, amsacrin, esetleg taxánok extravazációja esetében. Van, aki liposzomális doxorubicin paravazációjakor ellenjavallja, mert elősegíti a szer kijutását a liposzómából, és ezzel lokális toxicitását fokozza (55), más szerző ekkor is támogatja alkalmazását (87). Ne dörzsöljük a DMSO-oldatot bőrbe, a szövetek közé, s ne használjuk okkluzív kötésben. Mellékhatásai szerények: bőrpír és enyhe égő érzés, esetleg urticaria, illetve fokhagymaszagú lehelet fordulhat elő. Alkalmazását dexrazoxannal

kombinálva nem javasolják (5, 12, 18, 20, 32, 44, 45, 49, 52, 55–57, 67, 71–73, 76, 83, 87).

A hialuronidáz enzim is szerepel az ajánlásokban, mint a kötőszövet szerkezetét fellazító anyag, mely a bőrbe vagy a bőr alá fecskendezve elősegíti a szövetek közé bejutott szerek szétterjedését és ezzel lokális koncentrációjának és ebből eredő mellékhatásának csökkentését. Elsősorban vincristin, vinblastin, vindesin, vinorelbin paravazációjakor javasolják, száraz meleggel kombinálva, de paclitaxelre is van ajánlás, ekkor hőbehatás nélkül. A szer hasznáról, biztonságosságáról nincs egységes álláspont (5, 12, 18, 20, 32, 44, 45, 49, 52, 55–57, 67, 71–73, 76, 83, 87). Megjegyzendő viszont, hogy a hatóanyag az Országos Gyógyszerészeti Intézet honlapján (60) nem található meg.

A tiosulfát-oldat (nátrium-tiosulfát) a szabad gyökökkel lép kémiai reakcióba, illetve alkalizálással inaktíválja a szövetek közé került citosztatikumot. 1/3–1/6 moláris oldattal való szubkután infiltrálás jön szóba mitomycin, cisplatin, antraciklinek, vinblastin, mustárnitrogén, estramustin esetén, de a szerzők egy része nincs meggyőződve sem hatásosságáról, sem alkalmazásának biztonságos voltáról (5, 12, 18, 20, 26, 56, 58, 71, 73, 85, 87, 90).

A nem hólyaghúzó anyagok paravazációja esetén az ajánlások elsősorban az általános teendőkre korlátozódnak: az infúzió azonnali leállítása, a tűn keresztüli visszaszívás, a végtag felpolcolása, nyugalomba helyezése, a megfelelő dokumentálás és a beteg tájékoztatása az eseményről és a kontrollok szükségességéről. A terület – felázást kerülő – hűtése és panaszok esetén fájdalomcsillapítás javasolt (12, 57, 87). Saját gyakorlatunkban általában nem fluorozott szteroidtartalmú kenőcsöt vagy krémet alkalmazunk az érintett területre, s az utóbbi időben egyre gyakrabban merül fel a Detralex adásának gondolata is, de ebben a javallatban az alkalmazási előírás figyelembevételével indikáción kívüli kezelésnek minősül (59).

JAVASOLT KONZÍLIUMOK PARAVAZÁCIÓ ESETÉN

A paravazáció észlelésekor (mint az onkológiában, a legtöbb esetben) szükséges a megfelelő konzíliumok kérése. A probléma megoldásában a legtöbb segítséget a bőrgyógyász (ideális esetben bőrgyógyász-onkológus) és a sebész (gyakran plasztikai sebész) nyújthatja.

Annak ellenére, hogy a paravazáció az anamnesztikus adatok és a klinikai kép alapján a legtöbb esetben a klinikai onkológus (sőt, már az ápoló által is) egyértelműen felismerhető, gondolni kell azokra a lehetőségekre, melyben a bőrgyógyász véleménye a kezelésben meghatározó lehet. A szövődmény – ahogy erre már korábban utaltunk – nem mindig azonnali tünetekkel jelentkezik (12, 72, 90), s a

2. ábra. Késői károsodások a paravazáció halasztott sebészi ellátása után. Antraciklin kézháti vénába történő adásakor bekövetkezett extravazáció utáni állapot, két évvel az esemény után. Ismételt nekrektómia, szövetátültetések, gyógytornász hosszas kezelése és a beteg kiemelkedően jó együttműködése ellenére sem az esztétikai, sem a funkcionális eredmény nem megfelelő. Az ujjak ödémásak, a gyűrűképzés nehezen kivitelezhető, a kéz szorítóereje messze elmarad az ellenoldaltól, gyakorlatilag csak minimálisan használható. (A kép Nokia mobiltelefonnal készült.)



bőrön látható eltérések az idő múlásával változnak (5, 12, 20, 25, 49, 52, 56, 57). Előfordulhat, hogy a differenciáldiagnosztika során az extravazációt lokális túlérzékenységi reakciótól, tromboflebitisztól, allergiás tünetektől, „flare” vagy „recall” jelenségtől szükséges elkülöníteni (12, 52, 57). A daganatellenes gyógyszerek egyes csoportjainak (pl. EGFR- és proteoszóma-gátlók, multikináz-inhibitorok) bőrtünetei általában ismertek, de az irodalomban egyéb szerekről és ritkább megjelenési formákról is beszámolnak. Az extravazáció jelei ezekkel szövődve nem feltétlenül típusosak, s a felismerésben éppúgy nélkülözhetetlen az onkológiai szereket ismerő bőrgyógyász segítsége, mint a már károsodott bőrterület optimális kezelésére adott javaslatban (32, 66, 71).

Mindenképpen ajánlott az extravazáció észlelését követően mihamarabb sebészeti konzílium kérése. Az irodalomban mind a korai, mind a késői sebészeti ellátásra találunk ajánlásokat. A korai ellátás során a szövetek szubkután öblítésével távolítják el az idegen anyagokat („flush-out”). Először Gault (28) számolt be 1993-ban a módszerről, melynek során hialuronidáz befecskendezése után 500 ml sóoldattal öblítette át a területet, majd Khan és Holmes (39) helyi érzéstelenítő hozzáadásával módosították a beavatkozást. Kezdetben bemetszéssel, később megfelelő eszközök (Verres-tű, műanyag kanülök) alkalmazásával juttatták be a károsító anyagot felhígító sóoldatot. Ezt a beavatkozást (a hasonló megfontolásból többféle szövetkárosító anyag

esetében végzett „liposzukció”-val együtt) mihamarabb, de legkésőbb 24 órán belül szükséges elvégezni, s ma már ritkábban, de alkalmazzák (5, 17, 26, 28, 30, 40, 44, 45, 52, 67, 75, 84, 87). Hazánkban gyakoribb eljárás a már kialakult károsodás során jól megítélhetően elhalt szövetek eltávolításából és a terület plasztikai fedéséből áll („wait and see policy”) (12, 18, 26, 33, 44–46, 52, 55, 66, 67, 72, 74, 76, 81, 87, 90). A definitív állapot kivárása a betegnek sok szenvedést okoz, az egészségügyi ellátórendszert bonyolult, nemegyszer ismételt plasztikai műtétekkel, hosszas utókezelésekkel, fizioterápiával, gyógytornász közreműködésével terheli (lehetőség szerint a daganatkezelés protokolljával is egyeztetendő módon és időben), s – különösen inak, ízületek környékén történő paravazáció esetében – funkciókieséssel jár (2. ábra). Ezek elkerülésére minden esetben érdemes a korai sebészi megoldás lehetőségét megvizsgálni, mihamarabbi konzílium kapcsán.

BIZTOS ÉS BIZONYTALAN ELJÁRÁSOK - AZ EGYSÉGES ELJÁRÁSREND SZÜKSÉGESSÉGE

Nézetünk szerint a citosztatikumok érpályán kívül kerülésének megakadályozása semmiféle módszerrel nem „garantálható”, s – megfelelő betegtájékoztató és beleegyezés esetén – az orvosi beavatkozás ismert, s nem felróható szövődményei közé tartozik. Ellátásával kapcsolatban magas szintű evidenciák nem ismertek, az infúzió leállítás és a tűn keresztül történő visszaszívási kísérlet mindenképpen elvégzendő; a többi módszer egységesítéséhez, a megfelelő szakterületek együttműködésével, a betegek lehető legjobb ellátását segítő módszertani ajánlás kibocsátása lenne szükséges. Egy ilyen dokumentum jogvita esetén mind büntető-, mind polgári ügyben a „szakmai szabályok” és az „elvárhatóság” egyértelmű meghatározásával az egészségügyi személyzet védelmét is szolgálná.

IRODALOM

1. Adami NP, de Gutiérrez MG, da Fonseca SM, et al. Risk management of extravasation of cytostatic drugs at the Adult Chemotherapy Outpatient Clinic of a university hospital. *J Clin Nurs* 14:876–882, 2005
2. Arquette MA, Grabowski MC, Tiemann MD, et al. Addition of hydrocortisone to 5-fluorouracil (FU) infusion decreases the incidence of phlebitis at peripheral intravenous (IV) catheter sites. *ASCO Annual Meeting, Abstr. No. 1758, 2006*
3. Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve: A thromboemboliák kockázatának csökkentése és kezelése. Szerk: Pfiégler Gy., 2010, pp. 14–15
4. Barrios CH, Zuke JE, Blaas B, et al. Evaluation of an implantable venous access system in a general oncology population. *Oncology* 49:474–478, 1992
5. Barth J. Paravasation bei Zytostatikagabe. *Stand: 20. 04. 2007*, <http://www.uk-essen.de/index.php?id=1635>

6. Baselga J, Perez EA, Pienkowski T, et al. Adjuvant trastuzumab: A milestone in the treatment of HER-2-positive early breast cancer. *Oncologist* 11(suppl 1):4–12, 2006
7. BC Cancer Agency Cancer Drug Manual – Bevacizumab; revised: 1 December 2007; 1 September 2009, 1 July 2010, http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/52C02943-7379-4B24-BC9D-A20AF1A3A1D2/46033/bevacizumab_monograph_1July2010_formatted.pdf
8. BC Cancer Agency Cancer Drug Manual – Cetuximab; revised: 1 February 2010, http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/34F55B3F-8EE6-4534-8F6B-AB9E5A83324E/44005/Cetuximabmonograph_01Feb2010_formatted.pdf
9. BC Cancer Agency Cancer Drug Manual – Panitumumab; developed: 1 August 2009, http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/59C0F607-E021-4CB0-8187-791E3E9150E3/38150/Panitumumabmonograph_1Aug09.pdf
10. Berardi R, Piga A, Pulita F, et al. Effective prevention of 5-fluorouracil-induced superficial phlebitis by ketoprofen lysine salt gel (letters to the Editor). *Am J Med* 115:415–417, 2003
11. Berghammer P, Pöhl R, Baur M, et al. Docetaxel extravasation. *Support Care Cancer* 9:131–134, 2001
12. Bismarck C. Paravasation von Zytostatika. Vortrag 16, NZW Hamburg, 2008, http://www.ifahs.org/downloads/16_nzw/16_nzw_20261162_de.pdf
13. Brothers TE, Von Moll LK, Niederhuber JE, et al. Experience with subcutaneous infusion ports in three hundred patients. *Surg Gynecol Obstet* 166:295–301, 1988
14. Caputo R. Fotó és számítógép. In: National Geographic Fotóiskola – Tippek és trükkök. Szerk.: Caputo R, Burian PK, Geographia Kiadó (a National Geographic Society könyveinek magyarországi kiadója), Budapest 2002, pp. 318–335
15. Carlson RW, Allred DC, Anderson BO, et al (NCCN Breast Cancer Panel Members). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer, V.2.2010, http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf
16. Chesnutt MS, Deear TN, Loksley RM. Az orvosi beavatkozás technikái – Vénabiztosítás: percutan technikák. Springer Kiadó, Budapest, Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Hong Kong, London, Milan, Paris, Tokyo 1995, pp. 73–11.
17. Cohan RH, Ellis JH, Garner WL. Extravasation of radiographic contrast material: recognition, prevention, and treatment. *Radiology* 200:593–604, 1996
18. Doellman D, Hadaway L, Bowe-Geddes LA, et al. Infiltration and extravasation, update on prevention and management. *J Inf Nurs* 32:203–211, 2009
19. Donehower RC, Rowinsky EK, Grochow LB, et al. Phase I trial of Taxol in patients with advanced cancer. *Cancer Treat Rep* 71:1171–1177, 1987
20. Ener RA, Meglathery SB, Styler M. Extravasation of systemic hematological therapies. *Ann Oncol* 15:858–862, 2004
21. Engstrom PF, Arnoletti JP, Benson AB, et al (NCCN Colon Cancer Panel Members). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer, V.1.2011, http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/colon.pdf
22. Engstrom PF, Arnoletti JP, Benson AB, et al (NCCN Rectal Cancer Panel Members). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Rectal Cancer, V.1.2011, http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/rectal.pdf
23. Espinosa E, Pinto Á, Zamora P, et al. Palliative care is a key component of daily practice in oncology: descriptive study of hospitalisation events at an oncology treatment centre. *Supp Care Cancer* 18:1231–1234, 2010
24. European Medicines Agency. Savene alkalmazási előírás. http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000682/WC500049102.pdf
25. Foo KF, Michael M, Toner G, et al. A case report of oxaliplatin extravasation. *Ann Oncol* 14:961–962, 2003
26. Froiland K. Extravasation injuries – Implications for WOC nursing. *J Wound Ostom Contin Nurs* 34:299–302, 2007
27. Gallieni M, Pittiruti M, Biffi R. Vascular access in oncology patients. *CA Cancer J Clin* 58:323–346, 2008
28. Gault DT. Extravasation injuries. *Br J Plast Surg* 46:91–96, 1993
29. Goolsby TV, Lombardo FA. Extravasation of chemotherapeutic agents: prevention and treatment. *Semin Oncol* 33:139–143, 2006
30. Guyatt GH, Cook DJ, Jaeschke R, et al. Grades of Recommendation for Antithrombotic Agents – American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 133:123–131, 2008
31. Hegedűs K. A terminális állapotú betegek ellátásának újabb lehetőségei. *LAM* 13:410–413, 2003
32. Heidary N, Naik H, Burgin S. Chemotherapeutic agents and the skin: An update. *J Am Acad Dermatol* 58:545–570, 2008
33. Heitmann C, Durmus C, Ingianni G. Surgical management after doxorubicin and epirubicin extravasation. *J Hand Surgery* 23:666–668, 1998
34. Inan I, O Myers P, Braun R, et al. Pyoderma gangrenosum after totally implanted central venous access device insertion (Case report). *W J Surg Oncol* 6:31–36, 2008
35. Jordan K, Behlendorf T, Mueller F. Anthracycline extravasation injuries: management with dexrazoxane. *Ther Clin Risk Manag* 5:361–366, 2009
36. Kaasa S, Loge JH. Quality-of-life assessment in palliative care. *Lancet Oncol* 3:175–182, 2002
37. Kalmár K, Horváth Örs P. A colorectalis rák korszerű kezelése. *LAM* 18:119–126, 2008
38. Kassner E. Evaluation and treatment of chemotherapy extravasation injuries. *J Pediatr Oncol Nurs* 17:135–148, 2000
39. Khan MS, Holmes JD. Reducing the morbidity from extravasation injuries. *Ann Plast Surg* 48:628–632, 2002
40. Kumar RJ, Pegg SP, Kimble RM, Roy M, et al. Management of extravasation injuries. *ANZ J Surg* 71:285–289, 2001
41. Láng I. Az emlőrák szűrése, diagnosztikája és belgyógyászati-onkológiai kezelése. *Magy Orvos* 13:35–48, 2005
42. Láng I, Hitre E. Molekulárisan célzott biológiai terápia a szolid tumorok kezelésében – I. Emlőrák és colorectalis rák. *LAM* 17:565–570, 2007
43. Láng I, Hitre E. Trastuzumab (Herceptin) a HER-2-pozitív korai emlőrák adjuváns kezelésében. *Magyar Onkológia* 50:293–302, 2006
44. Langer SW, Sehested M, Jensen PB. A focus on the treatment of anthracycline extravasation and tissue protection. *Supportive Oncology*. http://www.touchoncology.com/files/article_pdfs/Jensen.pdf
45. Langer SW, Sehested M, Jensen PB. Treatment of anthracycline extravasation with dexrazoxane. *Clin Cancer Res* 6:3680–3686, 2000
46. Larson DL. Treatment of tissue extravasation by antitumor agents. *Cancer* 49:1796–1799, 1982.
47. Lemmers NWM, Gels ME, Sleijfer DT, et al. Complications of venous access ports in 132 patients with disseminated testicular cancer treated with polychemotherapy. *J Clin Oncol* 14:2916–2922, 1996
48. Levy MH, Back A, Benedetti C, et al (NCCN Palliative Care Panel Members). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Palliative care, V.1.2010, http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/palliative.pdf
49. Lewis J, Micklethwaite K, Stephens M, et al (Sydney South West Area Health Service – SSWAHS). Administration and Safe Handling of Cytotoxic Drugs, Document No: SSW_PD2010_019, June 2010, http://www.sswahs.nsw.gov.au/pdf/policy/SSW_PD2010_019.pdf
50. Liau DW. Injuries and liability related to peripheral catheters: a closed claims analysis. *Newsl Am Soc Anesthesiol* 70:11–13, 2006
51. Lokich JJ, Bothe A Jr., Benotti P, et al. Complications and management of implanted venous access catheters. *J Clin Oncol* 3:710–717, 1985
52. Mader I, Mader R. Paravasation von Zytostatika: Prävention und Management. http://www.ifahs.org/downloads/17_nzw/17_nzw_20321056_de.pdf

53. Mader R (im Namen der Arbeitsgruppe Paravasate). Paravasation von Zytostatika – eine endlose Geschichte? http://www.paravasate.at/cms/dokumente/10001178/87a80db7/Paravasation_eine_unendliche_Geschichte3.pdf
54. Mayer F, Brandes A, Daunund M, et al (Südwestdeutschen Tumorzentrum, Comprehensive Cancer Center Tübingen). Supportive Therapie bei Tumorerkrankungen (Informationen und Empfehlungen für das betreuende Team), http://www.mezizin.uni-tuebingen.de/uktmedia/Einrichtungen/Zentren/Tumorzentrum/PDF_Archiv-p-765/Therapieempfehlungen/TLL_Supportive_Therapie.pdf
55. Mayer-Steinacker R, Wachsmuth J. Behandlung von Paravasaten nekrotisierender Zytostatika. Stand 30. 05. 2007, <http://www.uniklinik-ilm.de/fileadmin/Zentren/Tumorzentrum/Leitlinien/ParavasateLeitlinie2007-05-30.pdf>
56. McDonald L. Knowledge is power when treating extravasation reactions. Posted December 1, 2001, HemOncToday (Clinical News in Oncology and Hematology) <http://www.hemonctoday.com/articlePrint.aspx?type=print&ID=23825>
57. McLauchlan R. Extravasation Update, HOPA (Hematology Oncology Pharmacy Association), Presentation, 2008. <https://www.hoparx.org/documents/5.%20HOPA%20ISOPP%202008,%20McLauchlan%20Extravasation%20Update.%20Workshop%20205.pdf>
58. Nogler-Semenitz E, Mader I, Fürst-Weger P, et al. Paravasation von Zytostatika. Wien Klin Wschr 116:289–295, 2004
59. Országos Gyógyszerészeti Intézet – Detralex 500 mg-os filmtabletta alkalmazási előírása. http://www.ogyi.hu/gyogyszeradatbazis/index.php?action=show_details&item=12917
60. Országos Gyógyszerészeti Intézet honlapja, <http://www.ogyi.hu/nyitooldal/>
61. Pétery K. Adobe Creative Suite 5 – Photoshop képmanipuláció. http://www.akonyv.hu/adobe_photoshop_elemei/photoshop_cs5_kepmanipulacio_minta.pdf
62. Pétery K. Corel Photo-Paint 10 – Képmanipuláció. http://www.akonyv.hu/coreldraw_elemei/corel_photo-paint_10_magyar_minta_b.pdf
63. Pikó B. Lapatinib – kezelési lehetőség trastuzumab-rezisztens emlőrákban. Magyar Onkológia 53:369–375, 2009
64. Pivoski SP. Long-term venous access. In: Cancer Management: A Multidisciplinary Approach (Medical, Surgical & Radiation Oncology). Eds: Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, et al. CMP Healthcare Media, Washington 2005, pp. 935–947
65. Quintanar-Verdúquez T, Jarava AB, Blanca M, et al. Mediastinal extravasation of doxorubicin, Case Report. Clin Translat Oncol 10:128–130, 2008
66. Robinson-Bostom L, Kawaoka J, Rupani R, et al. Alopecia and cutaneous complications. In: Abeloff's Clinical Oncology. Eds: Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, et al. Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia 2008
67. Rose REC, Felix R, Crawford-Sykes A, et al. Extravasation injuries. West Indian Med J 57:40–47, 2008
68. Rosenthal K. Infiltrations & Extravasations. http://www.resourcenurse.com/feature_infiltration.html
69. Rosenthal K. Reducing the risks of infiltration and extravasation – Protect your patients from potentially disabling complications by following these practice guidelines. http://journals.lww.com/nursing/Fulltext/2007/11001/Reducing_the_risks_of_infiltration_and.1.aspx
70. Rudolph R, Larson DL. Etiology and treatment of chemotherapeutic agent extravasation injuries: a review. J Clin Oncol 5:1116–1126, 1987
71. Sanborn RE, Sauer DA. Cutaneous reactions to chemotherapy: commonly seen, less described, little understood. Dermatol Clin 26:103–119, 2008
72. Schrijvers DL. Extravasation: a dreaded complication of chemotherapy. Ann Oncol 14 (Suppl 3): iii26–iii30, 2003
73. Schulmeister L. Managing vesicant extravasations. Oncologist 13:284–288, 2008
74. Scuderi N, Onesti MG. Antitumor agents: extravasation, management, and surgical treatment. Ann Plast Surg 32:39–44, 1994
75. Steinmann G, Charpentier C, O'Neill TM, et al. Liposuction and extravasation injuries in ICU. Br J Anaesth 95:355–357, 2005
76. Stoll H. Primärprävention, Früherkennung und Behandlung von Zytostatika-bedingten Paravasaten. Schweiz Med Forum 18:421–425, 2003
77. Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium (az Anaesthesiologiai és Intenzív-terápiás, valamint a Sebészeti Szakmai Kollégiumok egyetértésével). Vénabiztosítás az onkológiában. Szakmai-módszertani levél. Magyar Onkológia 48:193–196, 2004
78. Susser WS, Whitaker-Worth DL, Grant-Kels JM. Mucocutaneous reactions to chemotherapy. J Am Acad Dermatol 40:367–398, 1999
79. Szerző nélkül. A retusálástól a fotóhamisításig. Heti Világgazd, 2007. szeptember 20.
80. Szerző nélkül. Bevezetés – Alapvető megfontolások 1. Az ajánlások alkalmazási/érvényességi területe. In: A komplex onkodiagnosztika és onkoterápia irányelvei. Szerk.: Kásler M, Semmelweis Kiadó, Budapest 2008, pp. 1–4
81. Trojan A, Borell S. Mukokutane Reaktionen unter Chemotherapie – Klinik und Management. Onkologie 1:40–44, 2007
82. Útmutató – Az extravazáció útmutatója, a European Oncology Nursing Society 2007. évi ajánlásának fordítása (szakmailag ellenőrizte dr. Landherr L); a Magyar Onkológusok Társasága Szakdolgozói Szekciójának ajánlása. A Glaxo SmithKline Kft. kiadása, év megjelölése nélkül
83. Van Den Brande J, Vermorken JB. Practical implications of cytotoxic drug administration. CME J Gynec Oncol 43–51, <http://www.cme.hu/dlObject.php?aid=265&043-51brande.pdf>
84. Vandeweyer E, Heymans O, Deraemaeker R. Extravasation injuries and emergency suction as treatment. Plast Reconstr Surg 105:109–110, 2000
85. Watanabe H, Ikesue H, Yoshida M, et al. Protection against the extravasation of anticancer drugs by standardization of the management system. Hosp Pharm 43:571–576, 2008
86. Wengström Y, Foubert J, Margulies A, et al. Introducing the Extravasation Guidelines: EONS Toolkit Post-Symposium Report, <http://www.cancernurse.eu/documents/EONSClinicalGuidelinesPostSymposiumReport.pdf>
87. White S, Robinson J, Barr E, et al. Chemotherapy extravasation guideline – WOSCAN (West of Scotland Cancer Advisory Network) Cancer Nursing and Pharmacy Group, September 2009, <http://www.beatson.scot.nhs.uk/content/mediaassets/doc/Extravasation%20guidance.pdf>
88. Without Author. Paravasate of cytostatic drugs (ESMO Guidelines). <http://www.esmo.org/career/practice-tools/non-interactive-practice-tools/paravasate-of-cytostatic-drugs.html>
89. Without Author. Infiltration or Extravasation of Oxaliplatin – OncouView – February 22, 2010, <http://oncview.tv/SymptomManagement/tabid/67/articleType/ArticleView/articleId/14/Infiltration-or-Extravasation-of-Oxaliplatin.aspx>
90. Zatkóné Puskás G. Az extravazáció jelentősége az onkológiai ápolásban. Magyar Onkológia 52:75–80, 2008
91. Zhu X. Phase II clinical trial of advanced and metastatic gastric cancer based on continuous infusion of 5-fluorouracil combined with epirubicin and oxaliplatin. J Cancer Res Clin Oncol 134:929–936, 2008