

**Redaktion**

W. Rascher, Erlangen  
 H.W. Seyberth, Landau

# Akzidentelle intrathekale Gabe von Vincristin/Vindesin bei Polychemotherapie

Im Juli 2007 veröffentlichte die WHO („World Health Organisation“) die eindeutige Empfehlung, Vincristin ausschließlich als Kurzinfusion zuzubereiten und anzuwenden [6]. Erneut war eine tödliche, akzidentelle intrathekale Vincristininjektion berichtet worden, 55 Fälle sind der WHO inzwischen bekannt.

## Vincristin – Wirkungsweise und Anwendung

Vincristin gehört zur Zytostatikagruppe der Vinkaalkaloide und führt über Bindung an mikrotubuläre Proteine, v. a. an Tubulin, zur Arretierung der Mitose in der Metaphase und wirkt somit als Mitosehemmer. Es bindet außerdem auf neuronaler Ebene an Mikrotubuli (Neurotubuli) und spaltet diese, was den axonalen Transport hemmt [2]. Dies erklärt neurodegenerative und periphere neuromuskuläre Nebenwirkungen nach i.v. Gabe und hat bei akzidenteller intrathekaler Vincristin-gabe eine aufsteigende degenerative Radikulomyeloenzephalopathie zur Folge, die fast immer progredient ist und in Tagen oder Monaten zum Tod führt.

### Die akzidentelle intrathekale Gabe von Vincristin verläuft in den meisten Fällen letal

Eingesetzt wird Vincristin u. a. in der Therapie der akuten lymphatischen Leukämie (ALL), aber auch bei soliden Tumoren wie Weichteilsarkomen, dem Ewing-Sarkom oder dem Neuroblastom.

## Versehentliche intrathekale Gabe – Vermeidung vs. Gegenmaßnahmen

Gerade in der Behandlung der ALL erfolgt zeitnah zur Vincristinapplikation die intrathekale Gabe von Methotrexat (MTX) und ggf. anderen Zytostatika. Hierbei kommt es sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern zu Fehl-injektionen, die nur durch strenge Sicherheitsmaßnahmen vermieden werden können.

Zeitliches Auseinanderziehen der Therapiemaßnahmen in Therapieplänen wird im Einzelfall immer wieder mit Rücksicht auf zusätzliche zeitliche Belastungen umgangen. Spezielle Beschriftungen werden vergessen oder übersehen. Unterschiedliche Spritzen- und Konnektionssysteme für i.v. und intrathekale Zugänge sind trotz vielfacher Anregungen nicht verfügbar.

Die WHO hat nun dieses Problem aufgegriffen und empfohlen, Vincristin ausschließlich als z. B. 50-ml-Kurzinfusion zu applizieren, um möglichen Verwechslungen vorzubeugen.

Während die WHO 55 in der Literatur beschriebene Vorfälle dieser Art seit 1968 zusammenfasste [6], differenzierte die Australian Commission on Safety and Quality in Healthcare 2005 in einer weiteren Literaturanalyse [1] zusätzlich nach pädiatrischen Patienten. Anhand dieser Publikationen aus den Jahren 1995–2005 betrafen 47% (8/17) der Ereignisse Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren.

Eine aktuelle Literaturrecherche für den Zeitraum von 2006 und 2007 wies 2 weitere publizierte Fälle [4, 5] dieser Art aus.

Auch die Fachinformation von Vincristin [3] benennt das Problem einer versehentlichen intrathekalen Gabe und empfiehlt folgendes Vorgehen:

1. Über einen lumbalen Zugang sollte so viel Liquor, wie risikolos möglich, entfernt werden. In einer Publikation wird eine sitzende Position empfohlen.
2. Einbringen eines Epiduralkatheters in den Subarachnoidalraum über den Intervertebralraum oberhalb des initialen lumbalen Zugangs und Liquorspülung mit Ringer-Laktat-Lösung, Ringer-Laktat-Lösung mit 25 ml Frischplasma („fresh-frozen plasma“)/l versetzen, sobald dieses zur Verfügung steht.
3. Einbringen eines intraventrikulären Drains oder Katheters durch einen Neurochirurgen und Fortsetzung der Liquorspülung, dabei Entfernung des Liquors durch den lumbalen Zugang, der mit einem geschlossenen Drain-System verbunden ist. Kontinuierliche Infusion von Ringer-Laktat-Lösung mit einer Geschwindigkeit von 150 ml/h bzw. 75 ml/h, nachdem Frischplasma hinzugefügt wurde. Die Geschwindigkeit der Infusion sollte so angepasst werden, dass die Proteinkonzentration im Liquor 150 mg/dl beträgt.

Folgende Maßnahmen wurden zusätzlich angewandt, ohne dass ihr Nutzen unmittelbar bewiesen ist:

- Eine Infusion von 10 g Glutaminsäure über 24 h, gefolgt von einer täglich oralen Gabe von 3-mal 250–500 mg

D. Schrey · J. Boos

### Akzidentelle intrathekale Gabe von Vincristin/ Vindesin bei Polychemotherapie

#### Zusammenfassung

Das Zytostatikum Vincristin führt über Bindung an mikrotubuläre Proteine zur Arretierung der Mitose in der Metaphase. Über Bindung und folgende Spaltung von Neurotubuli hemmt es zudem den axonalen Transport, was neurodegenerative und periphere neuromuskuläre Nebenwirkungen nach i.v. Gabe erklärt. Eine akzidentelle intrathekale Vincristingabe, zu der es v. a. im Rahmen einer Polychemotherapie bei zeitnaher Gabe anderer intrathekal zu verabreichender Substanzen kommen kann, hat eine aufsteigende degenerative Radikulomyeloencephalopathie

zur Folge, die fast immer progredient ist und in Tagen oder Monaten zum Tod führt. Um diesen katastrophalen Ausgang zu vermeiden, hat die WHO („World Health Organisation“) die eindeutige Empfehlung herausgegeben, Vincristin ausschließlich als Kurzinfusion zuzubereiten und anzuwenden. Die konsequente Umsetzung dieser Empfehlung ist dringend anzuraten.

#### Schlüsselwörter

Vincristin · Mitosehemmung · Axonaler Transport · Akzidentelle intrathekale Vincristingabe · Radikulomyeloencephalopathie

### Inadvertent intrathecal administration of vincristine/vindesine in polychemotherapy

#### Abstract

The cytostatic drug vincristine arrests mitosis in the metaphase by binding to microtubular proteins. Via binding and the subsequent cleavage of neurotubuli, it arrests axonal transport, explaining neurodegenerative and peripheral neuromuscular side effects following i.v. administration. Inadvertent intrathecal administration of vincristine, which can occur in particular in the context of polychemotherapy with the simultaneous administration of other substances given intrathecally, results in ascending degenerative radiculomyeloencephalopathy, which is almost al-

ways progressive and can prove fatal within days to months. In order to avoid this catastrophic outcome, the WHO has made the clear recommendation to prepare and administer vincristine as a short infusion only. The systematic implementation of this recommendation is strongly advised.

#### Keywords

Vincristine · Arrest of mitosis · Axonal transport · Inadvertent intrathecal administration of vincristine · Radiculomyeloencephalopathy

Glutaminsäure für die Dauer von 1 Monat bzw. bis sich die neurologische Funktionsstörung stabilisiert hat.

- In einem Teil der Publikationen werden zusätzlich 100 mg Folsäure i.v. als Bolusinjektion, gefolgt von einer 24-stündigen i.v. Infusion von 25 mg Folsäure/h, anschließend 4-mal 25 mg Folsäure i.v./Tag für 1 Woche empfohlen.
- Zusätzlich wurden in einigen Fällen 50 mg Pyridoxin alle 8 h über 30 min i.v. infundiert.“

Trotz dieser verschiedenen, auch in der Literatur beschriebenen Therapieoptionen verläuft die akzidentelle intrathekale Gabe von Vincristin in den meisten Fällen letal.

In unserer klinisch-pharmakologischen Beratungsfunktion wurden wir auch aus Deutschland leider mehrfach in solchen Fällen um Rat gefragt und haben daher eine Liquoranalytik für Vincristin etabliert, um den Erfolg der Liquorspülung quantifizieren zu können. Zwischen 1995 und 2007 mussten wir bei 5 erwachsenen Patienten und einem Kind solche Messungen durchführen. Sie zeigten, dass durch sofortige Liquorpunktion innerhalb der ersten Stunden zwischen 4% und 34% der applizierten Menge an Vincristin eliminiert werden konnten. Diese hohe Variabilität war wohl v. a. durch das unterschiedlich lange Intervall zwischen Injektion und Intervention zu erklären. Aber auch bei der mit 34% effektivsten Spülung verlief das Ereignis fatal.

### Die neue WHO-Empfehlung macht die fälschliche intrathekale Verabreichung praktisch unmöglich

Die aufsteigende Paralyse durch offensichtlich kontinuierliche Ausbreitung im neuronalen Tubulin lässt sich auch durch massive Gegenstromspülung nicht verhindern. Das dringliche Gebot der Stunde ist daher die sichere Verhinderung derartiger Unfälle durch klare Verordnung, Kennzeichnung und Arbeitsorganisation. Die neue Empfehlung der WHO macht bei konsequenter Umsetzung eine fälschliche intrathekale Verabreichung von Vinkaalkaloiden praktisch unmöglich. Ei-

Hier steht eine Anzeige.



ne Kurzinfusion wird weder ein unerfahrener noch der übernachtigte Arzt/Ärztin aus Versehen an die intrathekale Nadel hängen und sie wird auch nicht mit Methotrexat- oder Kortisonspritzen ange-reicht werden.

Um künftig derartige Katastrophen zu vermeiden und auch von jedem Organisationsverschulden frei zu sein, ist die Um-setzung der WHO-Empfehlung in allen onkologischen Bereichen dringend an-zuraten.

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. J. Boos**

Pädiatrische Hämatologie und Onkologie,  
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugend-  
medizin, Universitätsklinikum Münster  
Albert-Schweizer-Straße 33, 48149 Münster  
boosj@uni-muenster.de

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Literatur

1. Australian Commission on Safety and Quality in Healthcare (2005) Appendix 4: Reports of accidental intrathecal injection of vincristine. Australian Commission on Safety and Quality in Healthcare, Canberra, [http://www.health.gov.au/internet/safety/publishing.nsf/Content/8C5C22A2427D2FC0CA257149001FBF31/\\$File/vcases2.pdf](http://www.health.gov.au/internet/safety/publishing.nsf/Content/8C5C22A2427D2FC0CA257149001FBF31/$File/vcases2.pdf)
2. Donoso JA, Green LS, Heller-Bettinger IE et al. (1977) Action of the vinca alkaloids vincristine, vinblastine, and desacetyl vinblastine amide on axonal fibrillar organelles in vitro. *Cancer Res* 37: 1401–1407
3. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH (2005) Fachinformation Vincristin 1 mg/ml. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Hamburg
4. Qweider M, Gilsbach JM, Rohde V (2007) Inadvertent intrathecal vincristine administration: a neurosurgical emergency. Case report. *J Neurosurg Spine* 6: 280–283
5. Tournel G, Becart-Robert A, Courtin P et al. (2006) Fatal accidental intrathecal injection of vindesine. *J Forensic Sci* 51: 1166–1168
6. World Health Organisation (WHO) (2007) Information exchange system, alert No 115. WHO, Genf