

Prävention, Diagnostik und Therapie der zytostatikaassoziierten Paravasation

Was tun wenn's brennt?

JAN WITTE UND MAIKE DE WIT

Zytostatikaassoziierte Paravasate sind seltene, aber gefürchtete und zum Teil folgenschwere Komplikationen. Das Wissen über Risikofaktoren und Prävention ist essentiell bei der Durchführung einer Chemotherapie. Liegt der Verdacht auf eine Paravasation vor, muss man schnell und zielorientiert handeln.

Unter einem Zytostatika-Paravasat versteht man das Austreten eines intravenös applizierten Zytostatikums in das umgebende Gewebe. Nicht jedes Paravasat ist gefährlich, abhängig von der ausgetretenen Substanz kann es jedoch zu gravierenden Schädigungen von Nerven, Muskeln und Gefäßen kommen. Im schlimmsten Fall droht die Amputation der betroffenen Gliedmaßen. Paravasate sind oft schmerzhaft und können zu persistierenden funktionellen Einschränkungen führen. Aufgrund mangelnder Studien liegen kaum Evidenzen zur Therapieempfehlung vor. Im Folgenden werden jedoch die gängigen Maßnahmen und Expertenempfehlungen vorgestellt.

Die Inzidenz von Zytostatika-Paravasaten schwankt zwischen 0,1–1 % [z. B. Cox K et al. 1988, Barlock AL et al. 1979], wobei von einer hohen Dunkelziffer nicht erkannter Paravasate auszugehen ist. In einer der wenigen Analysen mit größeren Fallzahlen beschrieb das MD Anderson Cancer Center 44 Paravasate bei 40–60.000 Behandlungen. 12 Paravasate waren durch Doxyzyklin verursacht, was 10 chirurgische Interventionen notwendig machte [Langstein HN et al. 2002].

Risikofaktoren

Risikofaktoren lassen sich einteilen in patientenassoziierte, iatrogene und arzneimittelassoziierte Faktoren sowie in Faktoren, bedingt durch die Art des venösen Zugangs.

Zu den patientenassoziierten Risikofaktoren gehören die Venenverhältnisse. Fragile Venen, z. B. an Hand oder Fußrücken stellen ein erhöhtes Risiko da. Mechanisch beanspruchte Venen in Ge-



© Michael Westermann / imago

Sind Krebspatienten selbst sensibilisiert, auf Schwellungen und Schmerzen an der Infusionsstelle zu achten, hilft dies, Paravasate frühzeitig zu entdecken und zu behandeln.

lenknähe und an Sehnen sind häufiger mit Paravasaten assoziiert [Ignoffo RJ et al. 1980]. Erhöhter Venendruck (z. B. nach Thrombosen, Thromboembolien, bei Rechtsherzinsuffizienz, mediastinalen Tumoren mit V. cava-superior-Syndrom) führt vermehrt zu Paravasaten. Auch die Punktion von Extremitäten mit Lymphödem nach Radiatio oder Lymphadenektomie erhöhen die Gefahr eines Paravasates [Mullin S et al. 2000]. Die Beeinträchtigung der Sensibilität, z. B. durch eine Polyneuropathie, kann die Wahrnehmung einer Schädigung verzögern und somit schwerwiegenden Folgeschädigungen den Weg bahnen. Auch motorische Unruhe und mangelndes Verständnis können das Auftreten von Paravasaten begünstigen. Somit sind beispielsweise Kinder, aber auch demente Patienten stärker gefährdet [Upton J et al. 1979].

Eine mangelhafte Punktionstechnik und die fehlerhafte Auswahl der Punkti-

onsstelle durch ungeübtes Personal ebenso wie Zeitdruck bei der Applikation und übermüdetes Personal sind iatrogene Risikofaktoren. Mangelnde Erfahrung und Unterschätzung der Folgen, sowie unzureichende Patientenüberwachung und Verharmlosung der von Patienten geäußerten Beschwerden können den Schweregrad der Paravasation negativ beeinflussen. Die Abdeckung der Punktionsstelle mit undurchsichtigem Material verhindert womöglich die frühzeitige Diagnose.

Das arzneimittelassoziierte Risiko kann zum einen abhängig von der gewebescheidenden Potenz des primären Medikaments sein, zum anderen kann es durch die gewebescheidende Wirkung des Hilfsstoffes bestimmt sein. Unverdünnte Lösungen wie z. B. bei 5-Fluorouracil (5-FU) können durch unphysiologische Osmolaritäten und pH-Werte zu Komplikationen führen. Auch große Substanzmengen und lange Expositionsdauer

müssen berücksichtigt werden [Cox K et al. 1988].

Zentralvenöse Katheter und venöse Portsysteme (Kasten 1) mindern das Risiko für ein Paravasat erheblich und sollten vor allem bei Patienten mit schlechten Venenverhältnissen oder anderen o.g. Risikofaktoren in Erwägung gezogen werden. Doch auch hier können Paravasate auftreten. In der Serie des MD Anderson trat ein Drittel der Paravasate bei zentralvenösen Zugängen auf [Langstein HN et al. 2002]. Paravasate in die Thoraxwand, in das Mediastinum oder in den Pleuraraum können zu erheblichen Komplikationen führen und werden oft erst verzögert bemerkt. Als Ursachen für Paravasate bei der Verwendung von Portsystemen sind neben Thrombosen die Fehllage der Nadel, das Verwenden von zu kurzen Nadeln und ein Verrutschen der Nadel beschrieben. Diskonnektion von Katheter und Portkammer oder Katheterschäden durch fehlerhafte Handhabung oder Material sind seltene Ursachen. Eine sekundäre Fehllage der Katheterspitze kann durch Anspülen mit hohem Druck provoziert werden. Katheterdiskonnektionen treten mit einer Inzidenz von 0,1–2% auf [Schwarz RE et al. 1997] und machen sich vor allem durch Schmerzen bei der Injektion im Bereich der Portkammer bemerkbar.

Symptome eines Paravasates

Kommt es zu einem Paravasat, treten zumeist unspezifische Symptome auf. Sowohl in der Intensität als auch im zeitlichen Verlauf zeigen Zytostatika-Paravasate eine erhebliche Varianz. Ein Paravasat kann unter Umständen auch komplett asymptomatisch verlaufen. Entscheidende Faktoren sind die Art und die Menge des Paravasates.

Die unterschiedlichen Beschwerden können in einem Intervall von Minuten bis Monaten nach Applikation erfolgen. Häufig treten Druck und Spannungsempfindungen sowie Schmerzen oder Brennen auf. Anfänglich zeigt sich oft ein Erythem oder eine Schwellung. In den folgenden Stunden bis Tagen können sich Blasen bilden. In einem Zeitraum von Tagen bis Wochen können Indurationen, später Vernarbungen, Einziehungen und Nekrotisierungen folgen, die zum Teil weit über das ursprünglich betroffene Gebiet

Korrektter Umgang mit Portsystemen

Kasten 1

- Die korrekte Punktionstechnik beachten (Port fixieren, metallisches, kratzendes Geräusch der Portnadel am Kammerboden).
- Niemals gegen einen Widerstand injizieren.
- Bei Verdacht auf eine Portdysfunktion unbedingt eine Überprüfung mittels Kontrastmitteldarstellung einleiten.
- Vor der Gabe von Medikamenten über den Port sollte zunächst Blut über den Portschlauch aspiriert werden und mit ca. 25 ml Kochsalzlösung gespült werden.

hinausreichen. Die ausgetretene Substanz kann noch lange Zeit nach dem akuten Ereignis am Schädigungsort wirken. Funktionseinbußen durch Schädigung von Nerven, Muskeln und Sehnen können persistieren.

Paravasate der zentralvenösen Zugänge unterscheiden sich in der Symptomatik. Initial sind diese oft asymptomatisch. Auftretende Symptome eines intrathorakalen Paravasats sind Thoraxschmerzen und Fieber, gelegentlich zusätzlich eine Leukozytose. Schwellungen im Bereich der Schulter, des Halses und Gesichtes, sowie Ödeme im Bereich des Dekolleté und im Brustbereich lassen ein Paravasat vermuten.

Diagnostisch empfiehlt sich bei intrathorakalen Paravasaten ein Computertomogramm, bei betroffener Thoraxwand oder anderen Weichteilen scheint eine Bildgebung mittels Kernspintomografie überlegen.

Differentialdiagnosen

Nur in den seltensten Fällen ist eine spezifische Diagnose möglich, wie z. B. durch eine Fluoreszenzmikroskopie bei Anthrazyklinen. Somit gründet sich die Diagnose meist auf unspezifische Symptome wie Schmerzen, Ödeme oder Erytheme. Auch wenn bei einem Verdacht auf ein Anthrazyklin-Paravasat und gleichzeitigem Auftreten von Symptomen wie Schmerzen, Schwellung, Rötung und Hitze die Wahrscheinlichkeit mit 85% sehr hoch ist [Mouridson HT et al. 2007], stellt in der Praxis die Differential-

diagnose auch den erfahrenen Kliniker vor eine Herausforderung.

Wesentlich häufiger als ein Paravasat treten zytostatikainduzierte Thrombophlebitiden auf. Diese können durch lokale Infektionen bei unsterilem Arbeiten entstehen, aber auch durch eine entzündliche Reaktion auf das Zytostatikum bedingt sein. Thrombophlebitiden machen sich meist als brennender Schmerz an der Infektionsstelle und entlang der Vene bemerkbar. Erytheme, Schwellungen und Verhärtungen sind im Bereich der Vene als Spätsymptome sichtbar. Hyperpigmentierungen und ein „derber Strang“ im Verlauf der Vene können als Residuen zurückbleiben. Häufig werden Thrombophlebitiden bei einer Therapie mit Amsacrin (bis 17%) und Bendamustin (mit einer Inzidenz bis zu 35%) beobachtet. Ursächlich ist meist ein niedriger pH bei geringer Verdünnung [Ruffert K et al. 1989].

Eine weitere Differentialdiagnose sind lokale kutane Hypersensibilitätsreaktionen. Diese sind jedoch selten und können nach Applikation von Anthrazyklinen auftreten. Für Zytostatika sind Hypersensibilitätsreaktionen vom Typ I, III und IV nach Gell und Coombs bekannt. Am häufigsten sind Typ-I-Reaktionen, die durch IgE-Antikörpervermittlung bereits nach Sekunden bis Minuten zu Urtikaria, Erythemen und Juckreiz im proximalen Verlauf der punktierten Vene führen. Die Symptome sind innerhalb von Stunden reversibel und lassen sich durch ausreichende Spülung der Vene vermindern. Häufig kommen sie bei der Applikation von Cisplatin, Bleomycin und Melphalan vor [Schneider SM et al. 1989], aber sie treten auch bei bis zu 3% aller Doxorubicin-Applikationen auf. Typ-III-Reaktionen treten erst nach 8–12 Stunden in Form von Urtikaria, Erythema multiforme, Vaskulitis und Angioödem auf. Zellvermittelte Reaktionen des Typ VI führen nach 12–72 Stunden meist zur Kontaktdermatitis.

Eine lokale allergische Reaktion ist keine Kontraindikation gegen die Fortsetzung der Chemotherapie und muss nicht notwendigerweise bei Reinjektion erneut auftreten [Barlock AL et al. 1979].

Ebenfalls von den Paravasaten abzugrenzen ist das Recall-Phänomen, also ein Aufflammen von Hauttoxizität nach

vorangegangener Radiotherapie oder Chemotherapie an der Stelle eines stattgehabten Paravasates. Nach erneuter, korrekter intravasaler Gabe eines Zytostatikums verstärken sich die Symptome im Bereich des Strahlenfeldes oder des Paravasates [Koppel RA et al. 2001]. Beschrieben sind Rötungen, Schwellungen, Hypersensitivität, Entzündungen, Blasenbildungen und Nekrosen. Das Risiko für ein Recall-Phänomen ist bei einer Reexposition in den ersten 10 Tagen am höchsten, ein Auftreten wurde aber auch bis zu 15 Jahre nach Bestrahlung beobachtet [Burdon J et al. 1978]. Recall-Phänomene sind bei Paravasaten mit Taxanen und Anthrazyklinen aufgetreten. Nach einer Bestrahlung ist dieses neben Taxanen und Anthrazyklinen bei der Gabe von Etoposid, Gemcitabin, Methotrexat, Vinblastin und Bleomycin bekannt. Die zugrunde liegende Pathophysiologie des Phänomens ist nicht eindeutig geklärt.

Eine erhöhte Photosensibilisierung durch Chemotherapeutika kommt ebenfalls als Differentialdiagnose in Betracht. Diese tritt klinisch ähnlich wie ein Sonnenbrand mit Erythem, Ödem und Blasenbildung in Erscheinung. Schwere Phototoxizität ist bei Dacarbazin beschrieben, sie kann jedoch auch bei 5-FU, Methotrexat, Bleomycin, Dactinomycin und Vinblastin auftreten. Sonnenexposition sollte während der gesamten Dauer einer Chemotherapie vermieden werden.

Prophylaxe

Das Risiko eines Paravasates reduziert sich deutlich, wenn man nur wenige Maßnahmen und Regeln einhält:

- Die Applikation von Zytostatika sollte ausschließlich durch geschultes Personal erfolgen.
- Der Patient sollte nicht nur über die rechtlichen Aspekte zum Auftreten von Paravasaten, sondern auch über die genauen Symptome und das Verhalten während der Therapie und bei Paravasaten aufgeklärt werden.
- Für den Gefäßzugang gilt: keine Mehrfachpunktionen, keine Punktion unterhalb eines bereits punktierten Gefäßes, keine Stahlkanülen.
- Eine gewebnektrotisierende Substanz sollte nicht als Dauerinfusion über einen peripher venösen Zugang erfolgen, sondern sollte vorzugsweise über einen

Nekrose-Potenzial einzelner Zytostatika

Kasten 2

Hohes ulzeratives Risiko (Vesikanz): Amsacrin, Carmustin, Dactinomycin, Daunorubicin, Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, Idarubicin, Mitoxantron, Mitomycin C, Oxaliplatin, Paclitaxel, Cisplatin-Konzentration > 0,4 mg/ml, Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Vinorelbin, Vinflunin

Gewebereizend; Nekrosen selten (Irritanz): Busulfan, Carboplatin, Dacarbazin, Liposomales Doxorubicin, Liposomales Daunorubicin, Bendamustin, Etoposid, Fotemustin, Gemcitabin, Treosulfan, Cisplatin-Konzentration < 0,4 mg/ml, Melphalan, Teniposid, Streptozocin, Trabectedin

Geringe/keine lokale Entzündungen: Alemtuzumab, Azacytidin, Asparaginase, Bevacizumab, Bleomycin, Bortezomib, Cladribin, Cytarabin, Clofarabin, Nelarabin, Decitabin, Cyclophosphamid, Etoposidphosphat, Fludarabin, 5-Fluorouracil, Ifosfamid, Irinotecan, Methotrexat, Pegaspargase, Pemetrexed, Pentostatin, Raltitrexed, Rituximab, Thiotepe, Topotecan, Trastuzumab, Zytokine (Interferon, Interleukin)

Keine ausreichenden Daten: Cetuximab, Panitumumab, Gemtuzumab-Ozogamicin, Arsenitrioxid, Estramustin

zentralen Venenkatheter oder ein Portsystem appliziert werden.

- Für periphere Zugänge sollten nach Möglichkeit große Venen der Unterarmmitte gewählt werden, während fragile Gefäße an Handrücken oder Gefäße in Gelenknähe vermieden werden sollten.
- Die Fixierung sollte mit einem transparenten Pflaster erfolgen, so dass die Einstichstelle sichtbar bleibt. Die Überprüfung der korrekten Lage erfolgt durch Aspiration von Blut und dem Spülen des Gefäßes mit z. B. NaCl in ausreichender Menge.
- Es gilt Eile bei der Gabe eines Zytostatikums zu vermeiden.
- Niemals sollte eine Injektion gegen einen Widerstand erfolgen. Nach der Applikation von Zytostatika sollte stets eine Spülung folgen.
- Mit einem Dreivegehahn wird bei peripheren Zugängen über ein Stück die Bolusgabe durchgeführt und über eine zweite Spritze das System gespült und mittels Aspiration die Lage kontrolliert.
- Eine Polychemotherapie mit einem Vesikanz sollte stets über einen frisch gelegten Zugang erfolgen.

Einteilung nach Toxizität

Generell teilt man Chemotherapeutika nach ihrem gewebnektrotisierenden Potenzial in drei Gruppen ein: Vesikanz (hohes ulzerierendes Risiko), Irritanz (gewebereizend) und Substanzen, die geringe bis keine lokale Entzündung hervorrufen. Eine Herausforderung sind die

zahlreichen neuen Substanzen der onkologischen Therapie, für die es oft kaum Daten zur Gewebstoxizität gibt. Gerade im Bereich der „Targeted Therapies“ gibt es wenig Erfahrung im Umgang mit Paravasaten (Kasten 2).

Therapie: Allgemeine Maßnahmen

Schon bei dem Verdacht eines Paravasates sollte man entsprechende Maßnahmen ergreifen. Zunächst muss die Infusion unterbrochen werden. Bevor der Zugang entfernt wird, sollte versucht werden, so viel Paravasat wie möglich über den noch liegenden Zugang zu aspirieren, ohne dass Druck auf die Paravasat-Stelle ausgeübt wird. Erst dann entfernt man den Zugang unter Aspiration. Bilden sich Blasen, muss der Blaseninhalt vorsichtig aspiriert werden. Die betroffene Extremität sollte ruhiggestellt und hoch gelagert werden. Patienten mit Paravasaten nekrotisierender Substanzen sollten in der Frühphase einem (plastischen) Chirurgen vorgestellt werden.

Therapie: Spezielle Maßnahmen

Je nach Substanz (Tab. 1) sollte die Stelle entweder gekühlt oder gewärmt werden. In bestimmten Fällen kann das organische Lösungsmittel Dimethylsulfoxid (DMSO) als potenter Radikalfänger aufgetüpfelt werden. Die Anwendung wird mehrfach täglich für 7–14 Tage durchgeführt.

Bei anderen Substanzen, z. B. Vinca-Alkaloide oder Paclitaxel kann das Enzym Hyaluronidase unter das betroffene Gewebe gespritzt werden. Hierdurch wird eine Strukturauflösung des Binde- und

Stützgewebes bewirkt, was den Flüssigkeitsaustausch zwischen Gewebe und Gefäßsystem verbessert. Da die Applikation Schmerzen verursachen kann, ist eine zusätzliche Analgesie empfohlen.

Seit 2007 ist Dexrazoxan für die Therapie von Anthrazyklin-Paravasaten zugelassen. Hier steht der rasche Therapiebeginn nach dem Auftreten des Paravasates im Vordergrund. Die erste Infusion sollte nicht später als 6 Stunden nach Paravasat erfolgen. Zur Überbrückung der Beschaffungszeit des Antidotes kann eine Kühlung sinnvoll sein, die jedoch spätestens 15 Minuten vor Therapiebeginn mit Dexrazoxan beendet werden muss. Dexrazoxan sollte vorrätig oder schnell zu beschaffen sein, wenn Therapien mit Anthrazyklinen durchgeführt werden.

Gewappnet für den Ernstfall

Überall dort wo Chemotherapien durchgeführt werden, sollte ein Paravasat-Notfallset vorhanden sein (Kasten 3). Dieses sollte neben einer tabellarischen Übersicht des ulzerierenden Risikos aller gängigen Chemotherapeutika, allgemeinen und substanzspezifischen Maßnahmen auch die wichtigsten Utensilien für den Ernstfall enthalten. Zu diesen gehören Kälte-/Wärmepackungen, sterile Tupfer

und Handschuhe, DMSO und Hyaluronidase. Zudem sollte vermerkt sein, welches Vorgehen zur zeitnahen Beschaffung von Dexrazoxan geplant ist.

Dokumentation und Nachsorge

Sofort nach der Erstversorgung sollte die Dokumentation erfolgen. Standardisierte Erfassungsbögen, wie sie im Internet zu erhalten sind (www.paravasate.at) unterstützen die Kontrolle, ob alle wichtigen Sofortmaßnahmen erfüllt sind und zu welchem Zeitpunkt weitere Maßnahmen ergriffen werden müssen. Auch eine Fotodokumentation ist ratsam.

Die Intervalle der Nachsorge sollten in Abhängigkeit des Nekrotisierungspotenzials des Zytostatikums gewählt werden. Insbesondere bei Vesikanzen ist nach der Akutversorgung eine achtstündliche Kontrolle in den ersten 24 Stunden empfohlen. Eine ausführliche Aufklärung des Patienten über die Notwendigkeit einer ärztlichen Vorstellung bei Verschlechterung oder Auftreten neuer Aspekte ist obligat.

Die Nachsorge sollte unter den Gesichtspunkten der Schmerzintensität, des Erythemprogresses, dem Vorliegen von Ulzerationen und Nekrosen, der Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention

Paravasat-Notfallset

Kasten 3

- Tabellarische Übersicht:
 1. Zytostatika und ulzeratives Risiko (Klasse 1–3)
 2. allgemeine Maßnahmen
 3. substanzspezifische Maßnahmen
- Kälte-/Wärmepackung (z.B. Cold/Hot 10 x 26), mind. 2 Stück
- Tupfer, steril, mind. 2 Sets zu 4 Stück
- DMSO reinst, DAB (z.B. Dimethylsulfoxid 99%)
- Hyaluronidase 10 Amp.
- Dexrazoxan 500 mg (10 Amp.) sollte in der Apotheke bzw. einer zentralen Verteilungsstelle auf Abruf vorrätig sein (Zeitraum der Applikation 6 Stunden!)
- Paravasat-Dokumentationsbogen

und dem Funktionsverlust durchgeführt werden. Sie endet erst mit der vollständigen Rückbildung der Symptome.

Literatur:

1. Barlock AL et al. Am J Nurs 1979; 79: 94–6.
2. Burdon J et al. JAMA 1978; 239: 931.
3. Cox K et al. Med J Aust 1988; 148: 185–9.
4. Ignoffo RJ et al. Cancer Treat Rev 1980; 7: 17–27.
5. Koppel RA et al. Am J Med Sci 2001; 321: 327–35.
6. Langstein HN et al. Ann Plast Surg 2002; 49: 369–74.
7. Mouridsen HT et al. Ann Oncol 2007; 18: 546–550.
8. Mullin S et al. Hosp Pharm 2000; 35: 57–76.
9. Ruffert K et al. Z Klin Med 1989; 44: 671–4.
10. Schneider SM et al. Semin Oncol 1989; 16: 572–8.
11. Schwarz RE et al. Cancer 1997; 79: 1635–40.
12. Upton J et al. Am J Surg 1979; 137: 497–506.

Autoren:

Dr. med. Jan Witte, Berlin
Prof. Dr. med. Maïke de Wit, Berlin

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Maïke de Wit
Klinik für Innere Medizin – Hämatologie und Onkologie
Vivantes Klinikum Neukölln
Rudower Straße 48, 12351 Berlin
E-Mail: maïke.dewit@vivantes.de

Für die Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin der Deutschen Krebsgesellschaft (ASORS)
ASORS im Internet: www.asors.de

Substanzspezifische Maßnahmen		Tab. 1
Substanz(en)	Maßnahmen	
Konventionelle Anthrazykline Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin, Idarubicin	Trockene Kälte (nicht kurz vor, während und nach der Dexrazoxan-Infusion) am Tag des Paravasats. Dexrazoxan i. v. über 3 Tage: 2 Tage 1.000 mg/m ² , 3. Tag 500 mg/m ² . Nicht parallel mit DMSO verwenden!	
(Pegylierte) Liposomale Anthrazykline	Keinen Druck ausüben! Trockene Kälte: 1. Initial mind. 1 Stunde kühlen (z. B. mit Cold-Hot Pack). 2. Weiterführend mehrmals täglich über jeweils 15 min kühlen. Kein DMSO!	
Mitoxantron, Mitomycin C, Amsacrin, Dactinomycin	Trockene Kälte umgehend einleiten; initial mind. 1 Stunde kühlen; weiterführend mehrmals täglich über jeweils 15 min DMSO 99% 4–6-mal täglich auftragen (tupfeln) über mind. 7 Tage.	
Vinca-Alkaloide Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Vinorelbin, Vinflunin	Lokale sternförmige (periläsionale) Unterspritzung mit Hyaluronidase, 1–10 Vials zu 150 I. E. Auflösen der Trockensubstanz mit 1,0 ml NaCl 0,9% pro Vial. S. c. oder intradermal. Trockene Wärme (Keine Umschläge!) Die Unterspritzung verursacht starke brennende Schmerzen. Empfohlen ist daher zusätzlich Analgesie, lokal mit z. B. 2–5 ml Mepivacain 1%. Bei Gabe eines oralen Analgetikums (Ibuprofen oder Diclofenac-Na, ggf. ergänzt durch Novaminsulfon) setzt die Wirkung erst später ein.	