



Heber Ferraz-Leite, *Zosterlandschaft*, Acryl auf Hartplatte, 70 x 50 cm, 2021

Prophylaxe, Diagnose, Therapie der Post-Zoster-Neuralgie

In der Behandlung der Post-Zoster-Neuralgie kann Schmerzfreiheit oder Schmerzlinderung in den meisten Fällen mittels adäquater oraler bzw. parenteraler Medikamentengabe oder durch Kombination invasiver Maßnahmen erreicht werden. Invasive Verfahren sind bei therapierefraktärem chronischem Schmerzverlauf sinnvoll – jedoch nie als alleinige Therapieform, sondern immer im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes.

Die Post-Zoster-Neuralgie (PZN) ist eine Erkrankung, bei der mehrere Fachdisziplinen beteiligt sind: Anästhesiologie, Dermatologie, Ophthalmologie, Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Pädiatrie, Neurologie, Virologie, Infektiologie und Allgemeinmedizin. Ein Zoster (Gürtelrose) entsteht durch die Reaktivierung eines latent in sensorischen Spinal- und Hirnnervenganglien persistierenden Varicella-Zoster-Virus (VZV).

Privat



Von
**Ao. Univ.-Prof.
Dr. Sabine Sator**

Vorstand-Stellvertreterin der Klinischen Abteilung für Spezielle Anästhesie und Schmerztherapie, Universitätsklinik für Anästhesie, Allgemeine Intensivmedizin und Schmerztherapie, MedUni Wien/AKH Wien

realisiertes Exanthem (sog. Windpocken, Varizellen).¹

Eine Infektion hängt von der spezifischen Immunabwehr ab. Durch Stress, Alter, Tumorerkrankungen, HIV oder eine immunsuppressive Therapie kann es zu einer Immunsuppression kommen, in der Folge können die latent persistierenden VZV reaktiviert werden. Ein Sonderfall ist der Zoster als Folge einer pränatalen VZV-Infektion beim immunologisch noch nicht voll kompetenten Neugeborenen. Es kommt zu Entzündungen und Nekrosen in einem oder in mehreren betroffenen Ganglien.²

Eine akute Zosterinfektion zeigt sich meist 3 bis 5 Tage nach Beginn der VZV-Reak-

Der gültige internationale Fachbegriff lautet Herpes Zoster (altgriechisch für „Gürtel“). Die Zosterinfektion ist eine neurokutane Viruskrankheit, die in jedem Lebensalter auftreten kann, signifikant zunehmend jedoch erst ab dem 50. Lebensjahr. Dabei

handelt es sich um eines der häufigsten akuten Krankheitsbilder der Haut.

Überwiegend im Kindesalter tritt eine Erstinfektion mit dem VZV auf und äußert sich in den meisten Fällen durch ein gene-

tivierung unter dem Bild eines dermatomalen halbseitigen Hautausschlages, der als Gürtelrose bezeichnet wird. Es zeigt sich ein halbseitiges, umschriebenes Exanthem, in dem sich stehende Bläschen gruppiert entwickeln. In 80 Prozent der Zosterfälle geht der Hautmanifestation ein Prodromalstadium voraus. In dieser Phase tritt eine uneinheitliche Symptomatik mit Allgemeinbeschwerden auf und geht mit meist leichten bis mäßigen Schmerzen im befallenen Dermatom einher. Dadurch kann es lokalisationsabhängig zu Fehldiagnosen wie zum Beispiel Cholezystitis, Herzinfarkt, Glaukom oder anderen Krankheitsbildern kommen. Bei dem sogenannten Herpes Zoster sine herpete entwickeln sich nach der Prodromalsymptomatik nur dermatomale Schmerzen ohne Zostereffloreszenzen. Das typische Zosterexanthem betrifft in der Regel ein einziges Dermatom, in einzelnen Fällen werden jedoch auch mehrere Segmente überlappend befallen.³

Ganz selten kommt es zu multisegmentalem Zoster auf beiden Körperseiten. Überwiegend ist der Zoster thorakal lokalisiert. Je älter die Patient*innen, desto häufiger kommt ein Zoster im Kopfbereich vor. Nur bei ausgeprägter Beschwerdesymptomatik ist eine stationäre Behandlung erforderlich. Auch nach Abheilung des Ausschlags können als Folge einer Ganglionitis starke Zosterschmerzen bestehen bleiben. Definitionsgemäß spricht man von einer PZN, wenn Schmerzen länger als drei Monate andauern.³

Für eine akute Behandlung ist es wichtig, abzuklären, ob es sich um einen nozizeptiven, einen neuropathischen oder einen gemischt nozizeptiv-neuropathischen Schmerz handelt, unabhängig davon, wann er begonnen hat.

Die häufigste Komplikation des Zosters sind anhaltende Schmerzen. Die PZN weist eine altersabhängige Inzidenzrate von 3 bis 5 pro 1.000 Personenjahre (PJ) auf.³ Die Lebenszeit-Prävalenz beträgt weltweit 25–50 Prozent.⁴ Zwischen dem 10. und 49. Lebensjahr liegt die Häufigkeit des Zosters bei vier Erkrankungen pro 1.000 PJ. Das Risiko ist bei Frauen höher als bei Männern.

Nach dem 50. Lebensjahr steigt die Inzidenz steil an, mit Werten von 5/1.000 PJ für die 50- bis 60-Jährigen, 6–7/1.000 PJ für die 70- bis 80-Jährigen und bis zu 10/1.000 PJ für die über 90-Jährigen.³ Bei etwa 20 Pro-

zent der über 60-jährigen Patient*innen persistieren die Komplikationen länger als ein Jahr.⁵ Die Häufigkeit steigt also mit zunehmendem Alter, ab dem 50. Lebensjahr vor allem bei geschwächtem Immunsystem, sei es erkrankungs- oder therapiebedingt.⁴

Für die Europäische Union gehen Schätzungen von ca. 2 Millionen Erkrankungsfällen pro Jahr aus, davon müssen mindestens 10 Prozent wegen einer Komplikation stationär in einem Krankenhaus aufgenommen werden.

Zu den häufigsten Komplikationen gehören passagere sensorimotorische Lähmungen wie Bauchwandhernien, Harnblasendysfunktionen sowie Enzephalitis und Meningitis.⁶

Selten kommt eine Zosterinfektion am Auge mit Entzündungen, Keratitis, Uveitis, Glaukom sowie einer akuten und chronischen Retinaneurose vor. Ihr kann eine Vaskulitis oder eine Meningitis vorausgehen.^{2,5} Komplikationen an der Haut reichen von bakteriellen Sekundärinfektionen, langer Persistenz der Hautveränderungen bis zu Dissemination mit varizellenartigem Haut- und Organbefall bei immundefizienten Patient*innen.² Vor allem in den ersten vier Wochen nach dem Zosterexanthem besteht auch ein Risiko für Vaskulopathien und Schlaganfall.¹

IMPFPROPHYLAXE

Aus den genannten Gründen ist eine Prävention mithilfe von Impfstoffen anzuraten. Auch Daten über die mögliche Rolle von VZV bei Vaskulopathie, Schlaganfall^{7,8} und bei Riesenzellerarteriitis⁹ stellen eine Indikation eines Impfstoffes dar. Dieser verfolgt primär das Ziel, eine Reaktivierung von VZV und damit den Zoster, PZN und andere Komplikationen zu unterdrücken. Der Lebendimpfstoff Zostavax® wird ab einem Lebensalter von 50 Jahren empfohlen. Er wurde bereits 2006 zugelassen. Daneben gibt es einen neueren, rekombinanten Zosterimpfstoff, den adjuvantierten Subunit-Totimpfstoff Shingrix®. Dieser Impfstoff enthält als VZV-spezifisches Antigen das rekombinante VZV-Glykoprotein E (VZV-gE), zusammen mit dem Adjuvans, d. h. Immunverstärker, AS01β. Shingrix® wird intramuskulär in zwei Dosen im Abstand von zwei Monaten (maximal sechs Monaten) gegeben. Der Impfstoff steigert sowohl die zelluläre als auch die humorale

Abwehr.^{10,11} Er ist seit 2018 zur Verhinderung des Zosters und der PZN für Personen ab dem 50. Lebensjahr zugelassen.

In zwei Zulassungsstudien zeigte dieser Impfstoff bei 15.411 Personen im Alter ≥ 50 Jahre und bei über 13.900 Personen ≥ 70 Jahre eine Wirksamkeit von ≥ 90 Prozent auf Zoster und von ≥ 89 Prozent auf chronische Schmerzen und PZN. Die Wirksamkeit hielt bisher über vier Jahre an.¹¹ Die zelluläre und die humorale Immunantwort konnte unabhängig vom Alter der Proband*innen über neun Jahre gleichbleibend nachgewiesen werden.¹²

Die Ständige Impfkommission (STIKO) in Deutschland empfiehlt eine Impfung mit dem adjuvantierten Herpes-Zoster-Subunit-Totimpfstoff zur Verhinderung von Zoster und der PZN für alle Personen ab einem Alter von 60 Jahren – und zusätzlich für alle Personen ab einem Alter von 50 Jahren, die wegen einer erhöhten gesundheitlichen Gefährdung infolge einer Grundkrankheit oder wegen einer Immunsuppression ein erhöhtes Risiko für den Zoster und für PZN haben (Indikationsimpfung). Wirksamkeit und Sicherheit wurden in mehreren Studien für Patient*innen mit eingeschränktem Immunsystem nachgewiesen, z. B. bei rheumatoider Arthritis, chronischer Nierenerkrankung, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder Diabetes mellitus.¹²

KONSEQUENTE MULTIMODALE SCHMERZTHERAPIE

Die zurzeit zur Verfügung stehenden Therapieoptionen haben das Ziel, die Schmerzen in der Akutphase des Zosters einzudämmen, Ausdehnung und Dauer des Zosterexanthems zu begrenzen sowie andere akute und chronische Komplikationen zu minimieren.

Die Therapie des akuten Zosters besteht aus der so früh wie möglich einsetzenden systemischen antiviralen Chemotherapie, kombiniert mit einer lokalen antiseptischen Therapie und konsequenter Schmerztherapie.⁶ Die systemische antivirale Therapie erfolgt entweder mit dem Nukleosidanalogen Aciclovir (oral oder parenteral) oder den ebenfalls oral verabreichten Nukleosidanaloga Valaciclovir, Famciclovir oder Brivudin. Je früher die Behandlung der akuten Schmerzsymptomatik eingeleitet wird, desto eher wird einer Chronifizierung vorgebeugt.



Heber Ferraz-Leite, *Zoster-Neuralgie*, Acryl auf Hartplatte, 70x50 cm, 2021

Die orale Schmerztherapie erfolgt je nach der Schmerzqualität und -intensität nach dem WHO-Stufenschema mit nicht steroidalen Antiphlogistika, zum Teil mit Stufe II- bzw. Stufe III-schwachen oder starken Opioiden. Zusätzlich müssen meist Koanalgetika wie Antidepressiva und Antikonvulsiva eingesetzt werden. Erfolgt keine oder keine konsequente multimodale Schmerztherapie, ist in vielen Fällen mit einer PZN zu rechnen.

KLINISCHE DIAGNOSE

Das klassische Bild eines Zosters stellt sich als unilaterale, auf ein Dermatom^{13, 14, 15} begrenzte Hautveränderung dar, die meist von erythematösen Maculae und Papeln zu Vesiculae und Pusteln geht, die sich nach bis zu sieben Tagen zu Krusten entwickeln können. Zu Beginn nehmen die Effloreszenzen innerhalb von 24 bis 72 Stunden zu und breiten sich strahlenförmig über ein Dermatom aus (es muss nicht immer das gesamte Dermatom betroffen sein). Je nach Lokalisation können auch anhängende Dermatome beteiligt sein.

Oft schon einige Tage vor den Hauterscheinungen verspüren die Patient*innen Schmerzen, Juckreiz, Parästhesien, Dysästhesien oder Taubheitsgefühle. Die Schmerzsymptomatik in der Prodromalphase führt häufig zu Fehldiagnosen und wird lokalisationsabhängig als Herzinfarkt, Cholecystitis, Zahnschmerzen etc. fehlinterpretiert.⁶

Die Schmerzqualität wird häufig als brennend, stechend und pulsierend charakterisiert.^{16, 17} Bei Patient*innen mit Antikoagulanzen- oder Antiaggreganzien- bzw. Kortikosteroidengabe kann es zu hämorrhagischen Läsionen kommen.

Folgende Dermatome werden am häufigsten befallen¹⁴:

- ▶ Thorakale Dermatome (55 %)
- ▶ Trigeminiusregion, in den überwiegenderen Fällen der erste Ast (20 %)
- ▶ Zervikale Dermatome (11 %)
- ▶ Lumbale Dermatome (13 %)
- ▶ Sakrale Dermatome (2 %)

Sehr selten kann es zu einem bilateralen Zoster kommen.¹⁸

Die rein klinische Diagnose des Zosters kann im Labor bestätigt werden und hat eine Spezifität von 60 bis 90 Prozent, je nach Ausprägung und Lokalisation. Differenzialdiagnostisch kann auch an Herpes simplex-Virus-Infektionen (HSV1 vor allem im Kopf-/Halsbereich, HSV2 insbesondere im Lumbosakralbereich) sowie an zosteriforme dermatologische Erkrankungen gedacht werden.⁶

Der molekulare Nachweis von VZV-DNA aus Abstrichen gilt heute als Goldstandard für die Labordiagnostik der VZV-Infektion. Diese moderne Realtime-PCR-Technik hat eine Sensitivität und Spezifität von nahezu 100 Prozent.¹⁹

Auch im makulopapulösen Anfangsstadium sowie bei in Abheilung befindlichen Läsionen kann die Virus-DNA in aller Regel zuverlässig detektiert werden. Bei Verdacht

auf ZNS-Beteiligung bzw. ZNS-Infektion ohne Hautbeteiligung wird die VZV-PCR aus Liquor durchgeführt und bei Verdacht auf okularen Zoster kann VZV-DNA im Kammerwasser nachgewiesen werden. Bei einer systemischen Verdachtsdiagnose mit Organbeteiligung muss VZV-DNA im Serum oder Plasma nachgewiesen werden.²⁰

BESONDERE VERLÄUFE

Bei **Zoster ophthalmicus** (10–20 Prozent aller Zosterformen) – insbesondere der Befall der nasociliaren Teilung des Nervus ophthalmicus, sichtbar als Hutchinson-Zeichen in Form von Papulovesikeln seitlich der Nase sowie im Bereich der Nasenspitze – muss mit einer hohen Komplikationsrate gerechnet werden. Zusätzlich weist diese Zosterform in mehr als der Hälfte der Fälle eine Keratitis, Konjunktivitis, Skleritis, Augenlidretraktion, okulomotorische Lähmungen, eine paralytische Ptosis, sekundäre intraokuläre Drucksteigerung, Optikusneuritis oder eine akute retinale Nekrose mit dem Risiko der beidseitigen Erblindung und Uveitis auf.²¹

Beim **Zoster oticus** breitet sich die Infektion im Gebiet der Hirnnerven VII und VIII aus. Die Diagnose wird in der Regel klinisch gestellt. Bei fraglicher viraler Ätiologie ist der Virusnachweis zu führen. Zusätzlich sollte man neurootologische Untersuchungen wie gegebenenfalls Tonaudiogramm, Sprachaudiogramm, Stapediusreflexprüfungen, otoakustische Emissionen (TEO-AE), Hirnstammaudiometrie (BERA) und Vestibularisprüfungen (Koordinationsprüfungen, Videonystagmografie, kalorische Erregbarkeitsprüfungen, Video-Kopf-Impuls-Test, vestibulär evozierte myogene Potenziale) durchführen. Klinisch typische Zeichen sind Ohrenscherzen, Hörminderung bis Hörverlust (Schallempfindungsschwerhörigkeit), Schwindel, Gesichtsnervenlähmung und vesikuläre Effloreszenzen auf der Ohrmuschel und im äußeren Gehörgang.²¹ Durch den Befall motorischer, sensibler und sensorischer Nervenfasern können Störungen der Gesichtsmuskulatur, des Hörens und des Gleichgewichts, Sensibilitätsausfälle und Störungen der Schmeckfunktion, der Tränen-, Nasen- und Speichelsekretion auftreten.

Zoster sine herpette ist definiert als unilateraler dermatomaler Schmerz ohne kutane Läsionen bei Patient*innen mit virologischem und/oder serologischem Nachweis

einer VZV-Infektion. Die genaueste Methode zur Diagnosesicherung ist der Nachweis ansteigender Anti-VZV-IgG und -IgM. Die Bestimmung von spezifischem Serum-IgA kann ergänzend Aufschluss geben, da dies bei akuter Infektion neben IgM häufig und teilweise früher erhöht ist. Bei Zoster sine herpette mit Fazialislähmung kann der VZV-DNA-Nachweis durch einen Nasen-Rachen-Abstrich zwei bis vier Tage nach Beginn der Fazialislähmung oder direkt aus dem Plasma mittels PCR erfolgen.

POST-ZOSTER-NEURALGIE

Die PZN stellt die häufigste chronische Folgeerscheinung des akuten Zosters dar, die gewöhnlich als Schmerz mit Persistenz von mehr als drei Monaten oder länger nach Abheilung der Hautläsionen definiert wird. Die Inzidenz und der Schweregrad der PZN korrelieren mit steigender Häufigkeit jenseits des 50. Lebensjahres.²² Zoster-ophthalmicus-Patient*innen mit Keratitis oder intraokulärer Entzündung haben ein höheres Risiko für eine PZN.²²

Für die Europäische Union gehen Schätzungen von ca. 2 Millionen Erkrankungsfällen pro Jahr aus, davon müssen mindestens 10 Prozent wegen einer Komplikation stationär in einem Krankenhaus aufgenommen werden.

Folgende Risikofaktoren sind bei der Bestimmung des individuellen Risikos für eine PZN zu beachten: weibliches Geschlecht, Alter > 50 Jahre, Anzahl der Läsionen > 50, kraniale/sakrale Lokalisation, hämorrhagische Läsionen sowie prodromaler Schmerz²², Immunsuppression inkl. Tumoren²³, Hämopathien, HIV-Infektion, Organ- oder Stammzelltransplantation sowie andere immunsuppressive medikamentöse Therapien.

Immunkompetente Zosterpatient*innen scheiden im Normalfall über den Oropharynx keine infektiösen Viruspartikel aus, sodass auch keine Übertragung durch Tröpfchen oder Aerosole stattfinden kann.²⁴

THERAPIEFORMEN – ANTIVIRALE MEDIKATION

Ein Zoster verläuft bei Patient*innen ohne Risikofaktoren in der Regel selbstlimitierend. Therapieziele sind Dauer und Ausbreitung der kutanen Symptome sowie die Intensität und Dauer des akuten Zoster-assoziierten Schmerzes. Ein sekundäres Behandlungsziel ist die Reduktion der Inzidenz der PZN.

In kontrollierten Studien konnten eine verkürzte Dauer der Hautläsionen sowie eine verringerte Dauer oder Schwere des Zoster-assoziierten Schmerzes durch systemische Behandlung mit Aciclovir²⁵ und Famciclovir²⁶ im Vergleich zu Placebo gezeigt werden. Ergebnisse aus randomisiert-kontrollierten Studien deuten auf eine Überlegenheit von Valaciclovir gegenüber Aciclovir zur Behandlung der Dauer und/oder Schwere des Zoster-assoziierten Schmerzes hin²⁷: Studien, die Famciclovir mit Aciclovir, Brivudin mit Aciclovir sowie Valaciclovir mit Famciclovir verglichen, ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede für die Dauer des Schmerzes und Dauer der Hautläsionen.²⁸ In einer weiteren randomisiert-kontrollierten Studie war Famciclovir in Hinblick auf die Dauer des Schmerzes Aciclovir überlegen, wenn die Famciclovir-Dosis verdoppelt wurde.²⁹ Eine andere randomisiert-kontrollierte Studie mit Valaciclovir vs. Famciclovir zeigte eine statistisch signifikante frühere Schmerzreduktion durch Famciclovir.³⁰

Aufgrund fehlender systematisch erfasseter Daten zur Sicherheit einer antiviralen Medikation während der Schwangerschaft wird ein vorsichtiger Einsatz unter Abwägung möglicher Schädigungen mit dem Therapienutzen empfohlen. Liegen keine Risikofaktoren für einen komplizierten Verlauf vor, wird bei Schwangeren mit Zoster eine systemische antivirale Therapie nicht empfohlen.³¹ In einer großen populationsbasierten, retrospektiven, kontrollierten Kohortenstudie und in einer Studie, die Registerdaten beinhaltet, konnte gezeigt werden, dass bei Kindern von Müttern, die während der Schwangerschaft Aciclovir erhielten, kein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen vorlag. Für andere antivirale Medikamente (Valaciclovir und Famciclovir) kann aufgrund zu geringer Fallzahlen kein Schluss gezogen werden.^{31, 32} Daraus lässt sich die Empfehlung ableiten, dass bei Risikofaktoren für einen komplizierten Verlauf bei Zoster in der Schwangerschaft

Aciclovir empfohlen werden kann, wenn der potenzielle Therapienutzen der Mutter das potenzielle Risiko des Fetus überwiegt.

Dasselbe Prozedere gilt auch bei Kindern: Aufgrund fehlender Sicherheitsdaten zu antiviralen Systemtherapeutika wird ein vorsichtiger Umgang mit Berücksichtigung von möglicher Schädigung und Nutzen der antiviralen Therapie empfohlen. Bei fehlenden Risikofaktoren wird keine antivirale Systemtherapie bei Kindern empfohlen. Die Initiierung einer antiviralen Systemtherapie im Kindesalter kann bei Vorliegen von Risikofaktoren für einen komplizierten Verlauf erwogen werden, wenn der potenzielle Therapienutzen das potenzielle Therapierisiko überwiegt.

SCHMERZBEHANDLUNG

Bei einem Zosterbefall treten in den meisten Fällen zuerst akute Schmerzen auf. Im Rahmen einer akuten Entzündungsreaktion entstehen vorerst nozizeptive Schmerzen, eine axonale Ausbreitung der VZV führt zu einer begleitenden Entzündung und damit ebenfalls zu Schmerzen (die sog. Akute Zosterneuralgie/neuropathischer Schmerz).

Wenn diese Schmerzen länger als drei Monate nach Abheilung der Zosterläsionen an der Haut fortbestehen, spricht man von einer klassischen PZN. Akute Zoster-assoziierte Schmerzen treten bei mehr als 95 Prozent der Patient*innen im Alter von über 50 Jahren auf. In 60 bis 70 Prozent der Fälle kommt es zu einem kontinuierlichen Schmerz mit Persistenz über einen Monat nach der Erkrankung, 40 Prozent der Patient*innen bezeichnen diesen Schmerz als schwer.³³

Die Schmerzintensität sollte über eine validierte Bewertungsskala – z. B. Visuelle Analogskala (VAS) oder Numerische Rating-Skala (NRS) – erhoben werden.^{34,35} Darüber hinaus sollten folgende validierte Bewertungsinstrumente zur Erfassung der neuropathischen Schmerzcharakteristika herangezogen werden: Douleur Neuropathique 4 (DN4), painDETECT® (PD-Q) oder Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS).³⁵

Über die Behandlung des akuten Zoster-assoziierten Schmerzes liegt wenig Evidenz vor. Neben einer Verbesserung des funktionellen Status und der Lebensqualität dient die Kontrolle des akuten Zoster-

assoziierten Schmerzes zur Risikoreduktion einer PZN. Kontrollierte Studien existieren nicht, die diese Annahme belegen. Sind noch Bläschen vorhanden, kann neben einer oralen Therapie auch an den Einsatz von Low-Laser gedacht werden. Dieser kann die Effloreszenzen rascher abheilen lassen und einem chronischen Schmerz vorbeugen. Er sollte in einer täglichen Serie bis zu 10 Mal angewendet werden. Leider gibt es nur wenig Studien dazu, in einer retrospektiven Studie konnte allerdings eine Schmerzreduktion festgestellt werden.³⁶

In der Akutphase ist es sinnvoll, nach dem WHO-Stufenschema vorzugehen. Dabei sind Begleiterkrankungen sowie Nieren- und Leberwerte zu beachten. Bei normalen Befunden spricht nichts dagegen, mit einem NSAR, zum Beispiel Diclofenac, plus Protonenpumpenhemmer für 5–10 Tage zu beginnen, in Kombination mit Stufe II – Tramadol plus Rescue-Medikation. Bei Patient*innen mit gastrointestinalen Begleiterkrankungen wird die Gabe von Celecoxib bzw. Naproxen mit PPI für 5 Tage empfohlen, anschließend eine Weiterführung mit Metamizol bis 4 x 1 g.

Wenn Patient*innen aufgrund von Nebenwirkungen wie Nausea und Emesis trotz Prophylaxe mit Antiemetika WHO II nicht vertragen, wird empfohlen, auf ein Low-Dose-Pflaster von Buprenorphin 5, 10 oder 20 µg pro Woche umzustellen. Wenn Patient*innen kein Pflaster bevorzugen, ist Hydromorphon 2 x täglich in niedriger Dosierung eine Alternative. Eine andere Option ist Tapentadol, das aber in Österreich chefarztpflichtig ist und erfahrungsgemäß leider schwer bewilligt wird. Ultima Ratio wäre Oxycodon, das aber mit einem erhöhten Abhängigkeitspotenzial behaftet und bei älteren Patient*innen oft schwer verträglich ist.

Sollte in dieser Phase bereits ein neuropathischer Schmerz vorhanden sein, sollte eine Antiepileptika-Therapie initial begonnen werden, da auch beim akuten Zosterschmerz eine moderate Überlegenheit gegenüber Placebo gezeigt werden konnte.³⁷

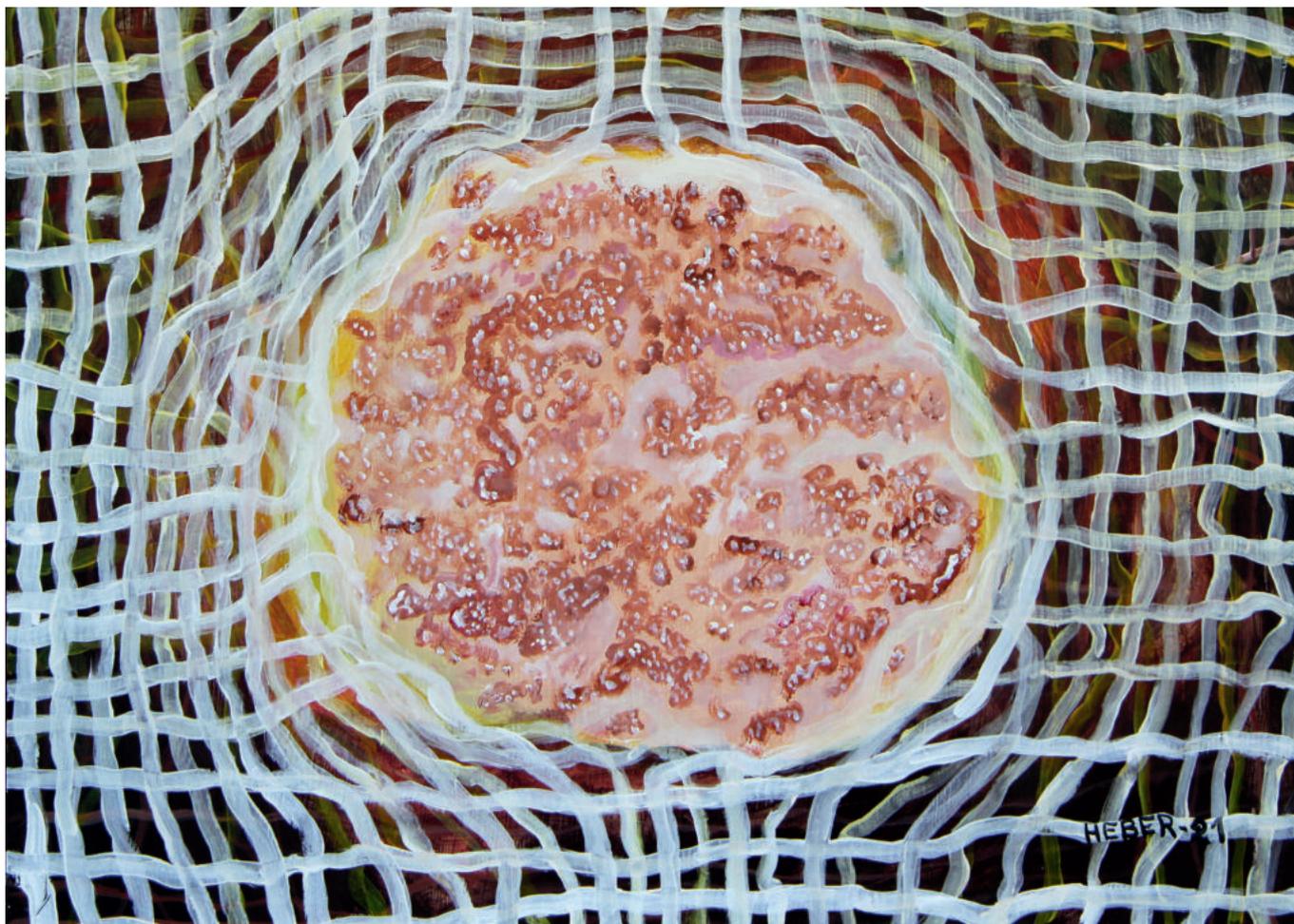
Die Wirkung sowohl von Pregabalin als auch von Gabapentin für den neuropathischen Schmerz bei Zoster ist in Studien und Metaanalysen belegt worden.^{37,38} Pregabalin ist schneller aufdosierbar und liegt in oral besser einnehmbarer Kapsel-

form vor. Eine effektive Plasmakonzentration der genannten Präparate wird nach einigen Tagen erreicht. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Müdigkeit und Schwindel.

Amitriptylin, ein Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, gehört zu den Antidepressiva und ist zurzeit am besten untersucht. Er unterdrückt alle Schmerztypen: den brennenden Spontanschmerz, einschließende Schmerzattacken sowie evozierte Schmerzen. Die mittlere Dosis, die zur Schmerzreduktion notwendig ist, liegt unter der antidepressiven Dosis. Da es einer Spiegelbildung bedarf, tritt erst nach einigen Tagen bis zu zwei Wochen eine Schmerzreduktion ein.³⁹ Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Mundtrockenheit und Müdigkeit bei der Ersteinstellung, die nach 5 bis 10 Tagen verschwinden. Wichtige unerwünschte Wirkungen sind die Entwicklung einer orthostatischen Hypotension aufgrund der sympatholytischen Eigenschaften sowie die durch Histamin-Rezeptorblockade verursachte Sedierung, weiters Harnretention, Gedächtnis- und Herzrhythmusstörungen.

Kontraindikationen sind AV-Blockbilder, Herzinsuffizienz, Engwinkelglaukom, Pylorusstenose und Prostatahyperplasie. Vor der Behandlung sollte daher bei allen Patient*innen ein EKG abgeleitet werden. Wenn ein AV-Block I. Grades vorliegt, empfiehlt sich eine Rücksprache mit den Kardiolog*innen, zumindest aber eine wöchentliche EKG-Kontrolle. (Es gibt Fälle, in denen ein AV-Block Grad I innerhalb einer Woche in einen AV-Block Grad III überging oder Patient*innen wegen Asystolie sogar schrittmacherpflichtig wurden.)

Sollte die eingesetzte Dosis über 100 mg pro Tag liegen, werden insbesondere bei älteren Patient*innen ebenfalls regelmäßige EKG- und Blutspiegelkontrollen empfohlen. Außerdem kann ein erhöhtes Blutungsrisiko bei Kombination mit Faktor-Xa-Inhibitoren (Apixaban) vorkommen, da sie indirekt auch die thrombininduzierte Thrombozytenaggregation hemmen und die Serotonin-Wiederaufnahmehemmung durch SSRI/SNRI am Thrombozyten ebenfalls aggregationshemmend wirkt. Antidepressiva und Neuroleptika sollten am Abend drei Stunden vor dem Schlafen begonnen werden. Antidepressiva blockieren die Wiederaufnahme der monoaminergen Transmitter Noradrenalin und/oder Serotonin



Heber Ferraz-Leite, *Gürtelrose*, Acryl auf Hartplatte, 70x50 cm, 2021

im Rückenmark. Infolge der erhöhten Transmitterkonzentration wird die nozizeptive Transmission durch das Rückenmark gehemmt. Außerdem blockieren sie spannungsabhängige Natriumkanäle und haben indirekte sympatholytische Eigenschaften.³⁹ Die relativ selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer wie Desipramin haben weniger anticholinerge Nebenwirkungen und führen zu weniger Müdigkeit. Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer wie Fluoxetin und Paroxetin zeichnen sich durch ein günstigeres Nebenwirkungsspektrum aus. Leider zeigten die meisten kontrollierten Studien keinen oder nur einen geringen analgetischen Effekt.

Nach Abheilung der Bläschen und Erosionen ist Capsaicin – lokal aufgetragen vorerst täglich 2–4 x mit 0,025% und dann auf 0,05% gesteigert – eine Option, um eine Dysästhesie bzw. eine Allodynie abzukürzen.⁴⁰ Sprechen Patient*innen gut darauf an, ist ein früh möglicher Einsatz von Capsaicin-Pflaster 8% zu erwägen.

In einer retrospektiven Untersuchung von 227 Fällen mit Zoster-assoziierten Schmerzen konnte gezeigt werden, dass die Kombination aus systemischer Standardtherapie und epiduraler Nervenblockade sowohl bei akuten als auch bei chronischen Zoster-assoziierten Schmerzen eine bis zu fünffach höhere Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Schmerzbehandlung und eine bis zu dreifach höhere Wahrscheinlichkeit einer vollständigen Remission als die singuläre Standardtherapie hatte.

Eventuell kann auch, wenn Bläschen in der Abheilung sind, subkutan mit Kortison und Lokalanästhetikum infiltriert werden.

Zur topischen Behandlung von peripheren neuropathischen Schmerzen und speziell bei PZN-Schmerzen können kutane Pflaster mit dem Wirkstoff Lidocain 700 mg (5%) und Capsaicin 179 mg (8%) zum Einsatz kommen.

Aufgrund des geringen Risikos für systemische und zentrale Nebenwirkungen und Medikamentenwechselwirkungen sollte der primäre Einsatz vor allem bei älteren Patient*innen, multimorbiden Personen und Menschen unter Polymedikation oder mit eingeschränkter Organfunktion erfolgen. Auch die Patientenpräferenz, die Compliance sowie die Dringlichkeit einer wirksamen therapeutischen Intervention sollten in die Entscheidung für einen möglichen primären Einsatz einfließen. Für den Erfolg der topischen Therapie ist an einen frühzeitigen Start der Anwendung zu denken.

Lidocain unterbindet über eine Blockade der spannungsabhängigen Natriumkanäle die Entstehung von ektopen Aktionspotenzialen über eine Blockade der Natriumkanäle. Das Lidocain-Pflaster ist allerdings nur zur Linderung der Symptome neuropathischer Schmerzen nach einer Herpes-Zoster-Infektion bei Erwachsenen zur Mono- oder Kombinationstherapie zugelassen. Die aktuelle DGN-Leitlinie vom Mai 2019 empfiehlt es grundsätzlich als Zweitlinientherapie bei lokalisierten neuropathischen Schmerzen, bei PZN sei der primäre Einsatz zu erwägen.⁴¹

Bei Verwendung des 5%-Lidocain-Pflasters sollte bei nicht zufriedenstellender Schmerzlinderung direkt der Wechsel auf eine systemische Therapie erfolgen oder zunächst eine topische Therapie mit 8%-Capsaicin in Erwägung gezogen werden. Auch eine Kombination aus topischer und systemischer Therapie kann sinnvoll oder notwendig sein.

Laut aktueller DGN-Leitlinie für Diagnostik und Therapie in der Neurologie kann das Capsaicin-Pflaster (179 mg) zur Therapie neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache empfohlen werden. Gerade bei PZN sollte es bei multimorbiden älteren Patient*innen als Mittel der ersten Wahl verwendet werden, der Effekt sei bei guter Verträglichkeit vergleichbar mit den etablierten oralen Medikamenten. Es kann die Allodynie, Dysästhesie abkürzen und das Areal deutlich verkleinern, je früher es angewendet wird. Bei lokalisierten neuropathischen Schmerzen ist auch einem primären Einsatz der Vorzug zu geben.⁴⁰

Capsaicin ist ein selektiver Agonist des TRPV1-Rezeptors (Transienter Rezeptor-Potential-Kationenkanal der Unterfamilie V Subtyp 1), der nach Applikation eines Hochdosis-Pflasters (8%) zu einer langfristigen reversiblen Defunktionalisierung nozizeptiver Afferenzen in der Haut führt. Die chronische Applikation bewirkt eine Degradation und damit verbunden einen reversiblen Funktionsverlust der nozizeptiven Nervenendigungen in der Haut.^{42, 43}

Das Indikationsspektrum für das Capsaicin-Pflaster (179 mg) umfasst alle peripheren neuropathischen Schmerzätiologien bei Erwachsenen. Nicht zuletzt deshalb stellt die lokale Therapie mit hochdosiertem 8%igem Capsaicin-Pflaster eine Alternative dar. In einem 2017 aktualisierten

Cochrane-Review^{40, 41} zu neuropathischen Schmerzen und PZN wurde in allen Studien eine Linderung des Schmerzes berichtet, einhergehend mit besserem Schlaf und besserer Lebensqualität.

Die Dauer der Applikation auf die maximal schmerzenden Stellen (durch geschultes Personal in der Praxis/Klinik) beträgt 30–60 Minuten, sie kann im Erfolgsfall alle drei Monate wiederholt werden.

Als Nebenwirkung können lokale Rötungen und brennende Spontanschmerzen auftreten, die durch die anfängliche Reizung der Afferenzen entstehen, im Normalfall aber nach 1–3 Tagen abklingen und durch Vorbehandlung mittels Kühlung supprimiert werden können. Eine intensive Aufklärung über diese nur vorübergehend auftretende Nebenwirkung ist von entscheidender Bedeutung.

Lidocain-5%-Pflaster kann mangels guter Studien entsprechend dem Cochrane-Review⁴¹ nicht als Schmerzmittel der ersten Wahl bei PZN oder neuropathischem Schmerz empfohlen werden.

ERGÄNZENDE THERAPIEOPTIONEN

Die besprochenen Therapieformen können durch eine Transkutane Elektrische Nerven-Stimulation (TENS), Akupunktur und physikalische Therapie begleitet werden.

In einer Studie konnte gezeigt werden, dass rechtzeitig angewendete TENS das Auftreten einer PZN minimiert.⁴⁴ Es fehlt aber noch an weiteren Studien, die dieses Ergebnis bestätigen. In einem systematisierten Review konnte keine Überlegenheit der Akupunktur zu einer systemischen Therapie festgestellt werden.⁴⁵

Die Behandlung des akuten Zoster-assoziierten Schmerzes sollte eine optimale Schmerzbesserung bzw. mindestens eine Schmerzreduktion auf ein für die Patient*innen tolerierbares Level zum Ziel haben. Nachkontrollen werden auch nach Abheilung der Hautläsionen empfohlen, um eine Chronifizierung eines neuropathischen Schmerzes zu vermeiden.

In seltenen Fällen kann es trotz multimodaler Behandlung zu einer nicht adäquaten Schmerzreduktion kommen. In diesem Fall sind eventuell invasive Maßnahmen notwendig. Bei einem Zoster im Gesichts-

bereich ist an eine ultraschallgezielte Stellatumblockade zu denken, die man in Serien bis zu 10 Mal mit einem Lokalanästhetikum wie Bupicain 0,5% durchführt. Bei einem thorakalen Zoster kann man ultraschallgestützte Interkostalblockaden in Serie mit einem Lokalanästhetikum durchführen. In einer Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass die Anwendung von Nervenblockaden – unter Verwendung von Lokalanästhetika und/oder Steroiden – bei Patient*innen, bei denen innerhalb von drei Wochen die Diagnose Zoster gestellt wurde, die Inzidenz einer PZN nach drei, sechs und zwölf Monaten signifikant gesenkt werden konnte.⁴⁶ In einer weiteren Subgruppen-Analyse zeigte sich, dass vor allem die epidurale und paravertebrale Nervenblockade sowie die wiederholte (und nicht die Einzel-)Blockade eine signifikante Senkung der Inzidenz einer PZN bewirkten.⁴⁶

In einer retrospektiven Untersuchung von 227 Fällen mit Zoster-assoziierten Schmerzen konnte gezeigt werden, dass die Kombination aus systemischer Standardtherapie und epiduraler Nervenblockade sowohl bei akuten als auch bei chronischen Zoster-assoziierten Schmerzen eine bis zu fünffach höhere Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Schmerzbehandlung und eine bis zu dreifach höhere Wahrscheinlichkeit einer vollständigen Remission als die singuläre Standardtherapie hatte.⁴⁷

Sollten auch diese Blockaden nicht effektiv sein, kann an eine Spinal Cord Stimulation (SCS) bzw. an eine intrathekale Pumpenimplantation mit Zikonotid gedacht werden.⁴⁸ Beide Verfahren kommen nur nach einer positiven Testphase zum permanenten Einsatz. Die Neuromodulation ist ein minimalinvasives operatives Verfahren, das in zwei Schritten angewendet wird. Vorab findet eine Probephase statt, bei der epidurale, Dorsal Root bzw. subkutane Elektroden extern ausgeleitet werden.⁴⁹ Die Patient*innen müssen in einer ein- bis dreiwöchigen Testphase entscheiden, ob ein solches Verfahren ihren chronischen Schmerz um mehr als 50 Prozent reduziert. Erst dann wird in einer zweiten Sitzung in Lokalanästhesie das Aggregat (nicht wiederaufladbar oder aufladbar) implantiert. Welches Aggregat eingesetzt wird, ergibt sich aus dem Stromverbrauch in der Testphase und nach Indikation.

Im Vorfeld sind neben LWS/BWS/HWS-MRI ein neurologischer Status und eine psychologische Testung wie oben beschrieben notwendig. Die Patient*innen dürfen sich in keinem laufenden Pensionsverfahren befinden und müssen sich verpflichten, weiter in einem multimodalen Setting teilzunehmen. Zusätzlich erfolgt auch in dieser Phase oft eine berufliche Umschulung oder Resozialisierung.

Referenzen:

- 1 Werner RN et al. J Eur Acad Dermatol Venereol 2017; 31(1):20-29
- 2 Head H et al. Rev Med Virol 1997; 7(3):131-143
- 3 Kawai K et al. BMJ Open 2014; 4(6):e004833
- 4 WHO position paper, June 2014. Wkly Epidemiol Rec 2014; 89(25):265-287
- 5 Ultsch B et al. BMC Infect Dis 2011; 11:173
- 6 Gross G et al. J Clin Virol 2003; 26(3):277-89; discussion 91-93
- 7 Kang JH et al. Stroke 2009; 40(11):3443-3448
- 8 Gilden D et al. Lancet Neurol 2009; 8(8):731-740
- 9 Gilden D et al. Neurology 2015; 84(19):1948-1955
- 10 Lal H et al. N Engl J Med 2015; 372(22):2087-2096
- 11 Cunningham AL et al. N Engl J Med 2016; 375(11):1019-1032
- 12 Chlibek R et al. Vaccine 2016; 34(6):863-868
- 13 Hope-Simpson RE. Proc R Soc Med 1965; 58(1):9-20
- 14 Meister W et al. Intervirology. 1998; 41(6):272-277
- 15 Ragozzino MW et al. Medicine (Baltimore) 1982; 61(5):310-316

- 16 Johnson RW et al. Ther Adv Vaccines 2015; 3(4):109-120
- 17 Schutzer-Weissmann J et al. Expert Opin Pharmacother 2017; 18(16):1739-1750
- 18 Pedrosa A et al. Pediatr Infect Dis J 2015; 34(2):225-226
- 19 Wilson DA et al. J Clin Microbiol 2012; 50(12):4120-4122
- 20 Quinlivan ML et al. J Clin Virol 2011; 50(2):130-135
- 21 Szeto SK et al. Cornea 2017; 36(3):338-342
- 22 Forbes HJ et al. Pain 2016; 157(1):30-54
- 23 El Hayderi L et al. Br J Dermatol 2015; 172(6):1530-1534
- 24 Gershon AA et al. Clin Microbiol Rev 2013; 26(4):728-743
- 25 Sullivan AK et al. PLoS One 2013; 8(1):e52845
- 26 Tyring S et al. Ann Intern Med 1995; 123(2):89-96
- 27 Lin WR et al. J Microbiol Immunol Infect 2001; 34(2):138-142
- 28 Shen MC et al. J Microbiol Immunol Infect 2004; 37(2):75-81
- 29 Degreef H. Int J Antimicrob Agents 1994; 4(4):241-246
- 30 Ono F et al. J Dermatol 2012; 39(11):902-908
- 31 Pasternak B et al. Jama 2010; 304(8):859-866
- 32 Reiff-Eldridge R et al. Am J Obstet Gynecol 2000; 182(1 Pt 1):159-163
- 33 Whitley RJ et al. J Clin Virol 2010; 48 Suppl 1:S20-28
- 34 Erlenwein J et al. Pain Med 2016; 17(7):1317-1328
- 35 Rothaug J et al. J Pain 2013; 14(11):1361-1370
- 36 Mukhtar R et al. Lasers Med Sci 2020; 35(8):1759-1764
- 37 Wang SL et al. Medicine (Baltimore) 2017; 96(51):e9167
- 38 Rodríguez MJ et al. Curr Med Res Opin 2007; 23(10):2585-2596

- 39 Watson CP. Clin J Pain 2000; 16(2 Suppl):S49-55
- 40 Derry S et al. Cochrane Database Syst Rev 2017; 1(1):Cd007393
- 41 Derry S et al. Cochrane Database Syst Rev 2014; 2014(7):Cd010958
- 42 Kennedy WR et al. J Pain 2010; 11(6):579-587
- 43 Malmberg AB et al. Pain 2004; 111(3):360-367
- 44 Stepanović A et al. Wien Klin Wochenschr 2015; 127(9-10):369-374
- 45 Wang Y et al. Medicine (Baltimore) 2018; 97(34):e11986
- 46 Kim HJ et al. Korean J Pain 2017; 30(1):3-17
- 47 Seo YG et al. Medicine (Baltimore) 2018; 97(5):e9837
- 48 Lin CS et al. Pain Physician 2019; 22(3):209-228
- 49 Huang J et al. Pain Physician 2020; 23(2):E219-e30

LECTURE BOARD:

OÄ Dr. Waltraud Stromer

Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Landeskrankenhaus Horn

Prim. Univ.-Prof. Dr. Rudolf Likar, MSc

Leiter der Abteilung für Anästhesiologie, Allgemeine Intensivmedizin, Notfallmedizin, Interdisziplinäre Schmerztherapie und Palliativmedizin, Klinikum Klagenfurt am Wörthersee und LKH Wolfsberg

FORTBILDUNGSANBIETER:

Sektion Schmerz der ÖGARI



DFP-Literaturstudium in den SCHMERZ NACHRICHTEN

So machen Sie mit:

Entsprechend den Richtlinien der ÖÄK finden Sie im Anschluss an den Fortbildungsartikel Multiple-Choice-Fragen. Eine Frage gilt dann als richtig beantwortet, wenn Sie von den vorgegebenen Antworten alle richtigen angekreuzt haben. Für eine positive Beantwortung ist erforderlich, dass Sie **sechs der neun** Fragen richtig beantworten. Bei korrekter Beantwortung werden **drei DFP-Punkte** angerechnet.

E-Mail, Post & Fax:

Schicken Sie diese Seite bitte per E-Mail an monica.friedmann@springer.at, per Post an Springer Medizin Wien (z. Hd. Monica Friedmann), Prinz-Eugen-Straße 8-10, 1040 Wien, oder per Fax an: 01/330 24 26.

Diesen Artikel sowie eine Reihe weiterer Fortbildungsangebote finden Sie auch auf www.pains.at und der Plattform „Akademie Lernwelt“ der Österreichischen Akademie der Ärzte unter www.meindfp.at, wo Sie die Fragen auch online beantworten können.

Ihre Teilnahmebestätigung ist unter www.meindfp.at downloadbar, wenn Sie ein Fortbildungskonto haben.

Gültig bis: 12/2023

Name: _____											
Anschrift: _____	PLZ/Ort: _____										
Ärztin/Arzt für _____	ÖÄK-Arztnummer: <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;">-</td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> </tr> </table>							-			
						-					
Bitte informieren Sie mich über neue DFP-Angebote unter folgender E-Mail-Adresse: _____											

Prophylaxe, Diagnose, Therapie der Post-Zoster-Neuralgie

1. Welche Aussagen, betreffend Risikofaktoren für die Entwicklung Post-Zoster-neuropathischer Schmerzen, sind richtig? (drei richtige Antworten)
 - a) Männliches Geschlecht
 - b) Alter
 - c) Verlaufsduer
 - d) Weibliches Geschlecht
2. Welche Aussagen, die Zosterinfektion betreffend, sind richtig? (zwei richtige Antworten)
 - a) Die altersspezifische Inzidenz weist einen steilen Anstieg nach dem 50. Lebensjahr auf.
 - b) Frauen sind häufiger betroffen.
 - c) Eine Zosterinfektion manifestiert sich bevorzugt in den distalen Abschnitten der unteren Extremitäten.
 - d) Schmerzen breiten sich von distal nach proximal aus.
3. Welche Diagnoseverfahren zur Schmerzerfassung stehen zur Verfügung? (drei richtige Antworten)
 - a) painDETECT®-Fragebogen
 - b) Numerische Rating-Skala
 - c) Mini-Mental-Status-Test (MMST)
 - d) „DN4“-Fragebogen oder der General Pain Screener (GPS)
4. Welche Opioide werden zur Behandlung des akuten Zosters bei älteren Patient*innen eingesetzt? (drei richtige Antworten)
 - a) Hydromorphon
 - b) Buprenorphin
 - c) Methadon
 - d) Tramadol
5. Welche Aussagen, die Schmerzbehandlung betreffend, sind richtig? (drei richtige Antworten)
 - a) Antikonvulsiva wirken auf neuronale Kalziumkanäle (Gabapentin, Pregabalin).
 - b) Topische Anwendung mit Capsaicin ist eine Therapieoption.
 - c) Die Schmerzen bei PZN weisen eher einen nozizeptiven Charakter auf.
 - d) Antidepressiva verursachen Mundtrockenheit.
6. Geeignete Medikamente zur Behandlung von PZN-Schmerzen sind: (zwei richtige Antworten)
 - a) NSAR
 - b) Pregabalin
 - c) Fentanyl-Pflaster
 - d) Amitryptilin
7. Geeignete Verfahren bei Allodynie und topisch anwendbar zur Behandlung neuropathischer Schmerzen sind: (zwei richtige Antworten)
 - a) Paracetamol und Antidepressiva wie SNRI
 - b) Lidocain 5%-Pflaster
 - c) Antikonvulsiva und Paracetamol
 - d) Capsaicin 8%-Pflaster
8. Welche Aussagen bezüglich eines invasiven Verfahrens sind richtig? (zwei richtige Antworten)
 - a) Zeigen konventionelle Therapien eine ausreichende Wirksamkeit, können invasive Verfahren wie etwa die Spinal Cord Stimulation (SCS) zum Einsatz kommen.
 - b) Zeigen konventionelle Therapien keine ausreichende Wirksamkeit, stehen invasive Verfahren wie etwa die Spinal Cord Stimulation (SCS) oder die Dorsal Root Ganglion Stimulation zur Verfügung.
 - c) Bei Versagen aller bisherigen Therapieoptionen kann Ziknotid, ein N-Typ-Kalziumkanalblocker, zur Anwendung kommen.
 - d) Ein invasives Verfahren stellt eine First-Line-Therapieoption dar.
9. Welche Voraussetzungen müssen für den Einsatz von invasiven Verfahren gegeben sein? (zwei richtige Antworten)
 - a) Die Patient*innen befinden sich in einem laufenden Pensionsverfahren.
 - b) Die Patient*innen verpflichten sich, weiter in einem multimodalen Setting teilzunehmen.
 - c) Bei SCS und IT-Pumpe muss im Vorfeld eine positive Testphase stattfinden.
 - d) Vor einem invasiven Verfahren ist keine Abklärung bzw. Testung notwendig.