

FOSUMOS: Benzodiazepinabhängigkeit inner- und ausserhalb der OAT

23. Februar 2022
PD Dr. Marc Vogel
Leitender Arzt
Abhängigkeitserkrankungen

Interessenskonflikte

- Beratende Tätigkeit für Camurus, Mundipharma Int. und Novartis
- Kongressunterstützung Mundipharma Int.
- Research Grant Novartis

Agenda

- Pharmakologie
- Klinik
- Epidemiologie (Allgemein, Jugendliche, OAT)
- Behandlung

Oder: [www.slido.com](https://www.slido.com/join/shared-secret/140977)
Code #140977



GESCHICHTE DER BENZODIAZEPINE



- › 1957 Entdeckung der Benzodiazepin-Gruppe
- › Chlordiazepoxid 1960 unter dem Handelsnamen **Librium**[®] eingeführt von Hoffmann-La Roche zur «Behandlung emotioneller, psychosomatischer und muskulärer Störungen»
- › Rasch aufeinanderfolgende Entdeckung neuer Benzodiazepine durch Modifikationen an der Basisstruktur von Chlordiazepoxid und rasanter Anstieg der Benzodiazepinproduktion:
 - VALIUM[®](1963)
 - RIVOTRIL[®](1973)
 - ROHYPNOL[®](1975)
 - DORMICUM[®](1982)
- › Innert 2 Jahrzehnten gehörten die Benzodiazepine zu einer der meist verschriebenen Substanzgruppen in der Medizin, speziell in der Behandlung von Angst- und Schlafstörungen, Muskelspasmen und Epilepsie [Stembach L. H. 1979].



BZD = kontrollierte Substanzen

- BZD gelten laut BtmG (wie Amphetamine, Halluzinogene) als «psychotrope Stoffe», welche den Betäubungsmitteln weitgehend gleichgestellt sind
- sie sind aber von der BtM-Rezeptpflicht ausgenommen (Verzeichnis b nach BetmVV: kontrollierte Substanzen, die teilweise von den Kontrollmassnahmen ausgenommen sind)
- Max. 1 Monatsbedarf abgeben
- Gültigkeit des Rezeptes max. 6 Monate, Repetition nicht erlaubt
- Ihr Einsatz bei PatientInnen in opioidgestützter Behandlung ist daher bewilligungspflichtig (Kantonsarzt)
- Ihr off-label Einsatz ist meldepflichtig (innert 30 Tagen)
- Art. 11, BtmG: 1 Die Ärzte und Tierärzte sind verpflichtet, Betäubungsmittel nur in dem Umfange zu verwenden, abzugeben und zu verordnen, wie dies nach den *anerkannten Regeln der medizinischen Wissenschaften* notwendig ist.
1bis Ärzte und Tierärzte, die als Arzneimittel zugelassene Betäubungsmittel für eine *andere als die zugelassenen Indikationen* abgeben oder verordnen, müssen dies innerhalb von *30 Tagen* den zuständigen *kantonalen Behörden* melden. Sie haben auf Verlangen der zuständigen kantonalen Behörden alle notwendigen Angaben über Art und Zweck der Behandlung zu machen.⁵

Einteilung

- BZD lassen sich klassifizieren nach:
 - chemischer Struktur
 - Rezeptoraffinität
 - **Wirkdauer**
 - **Anflutungsgeschwindigkeit**

Wirkstoff (Handelsname)	Dosierung (mg)	Maximale Tagesdosis (mg)	Tmax (h) ¹	Halbwertszeit (h) ²	Äquivalenzdosis (mg)
Kurz wirksam (<6h)					
Midazolam (Dormicum)	7.5-15	15	1	1.5-2.5	7.5
Triazolam (Halcion)	0.125-0.25	0.25	1-2	1.5-5.5	0.5
Mittellang wirksam (6-24h)					
Alprazolam (Xanax)	0.5-4	6	1-2	12-15	1
Lorazepam (Temesta)	1-6	7.5	1-2.5	12-16	2
Oxazepam (Seresta, Anxiolyt)	15-100	150	2-3	7-11	30 (20-40)
Lang wirksam (>24h)					
Bromazepam (Lexotanil)	1.5-9	36	1-2	15-28	6
Clonazepam (Rivotril)	1-4	20	2-4	19-60	1-2
Diazepam (Valium, Psychopax)	5-20	200	0.5-1.5	25-100 (36-200)	10
Flunitrazepam (Rohypnol)	0.5-1	2	0.75-2	16-35	1
Z-Substanzen					
Zolpidem (Stilnox)	10	10	0.5-3	1.5-4	20
Zopiclon (Imovane)	7.5	7.5	1.5-2	4-8	15

(Vogel, M., & Caflisch, C. (2018). Sedativa und Hypnotika. In M. Soyka, A. Batra, A. Heinz, F. Moggi, & M. Walter (Eds.), Suchtmedizin (pp. 259–278). Urban & Fischer)

Oder: [www.slido.com](https://www.slido.com/join/shared-secret/140977)
Code #140977



slido



**Welches BZD hat Ihrer
Meinung nach das grösste
Abhängigkeitspotenzial?**

① Start presenting to display the poll results on this slide.

Neue Benzodiazepine



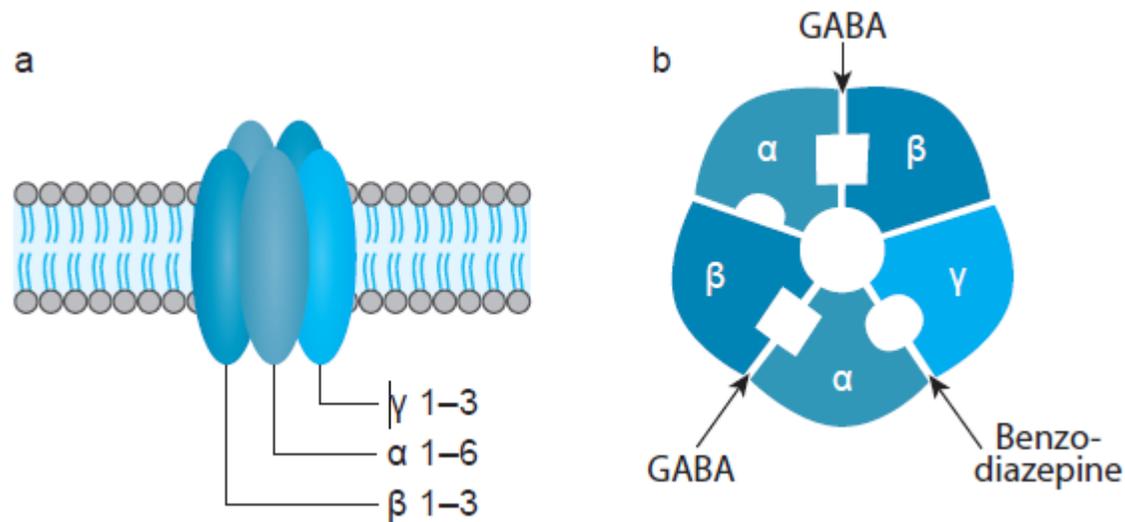
- Teils bekannte, teils neu synthetisierte Substanzen
- Mehr als 30 verschiedene werden in der EU monitorisiert
- 80% der Substanzen sind zwischen 2014-2020 erstmals aufgetaucht
- Wichtigste Substanzen Etizolam und Flualprazolam
- Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften sind kaum erforscht und weitgehend unklar
- Zunehmend in gefälschten Diazepam- und Alprazolamtabletten zu finden
- 4% aller beschlagnahmten NPS



Photo: Wedinos.

Die Tabletten wurden als 'Diazepam Activis' gekauft, aber enthielten Flubromazolam und Diazepam

Wirkung, Rezeptoreinheiten, klinische Anwendung



Wirkung	Rezeptoreinheit	Klinische Anwendung
Antikonvulsiv	$\alpha 1, (\alpha 3)$	Epilepsitherapie
Anxiolytisch	$\alpha 2, (\alpha 3)$	Angsterkrankungen, Akutpsychiatrie, Prämedikation
Muskelrelaxierend	$\alpha 2, \alpha 3, \alpha 5$	Spastik
Sedierend/schlafanstossend	$\alpha 1$	Schlafstörungen
Anterograde Amnesie	$\alpha 1, \alpha 5$	Prämedikation
Abhängigkeitserzeugend (substanzvermittelte positiv verstärkende/euphorisierende Effekte)	$\alpha 1$	-

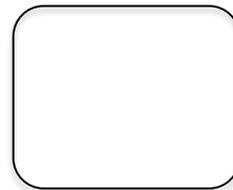
(Olsen und Sieghart 2008, Tan et al. 2011)

Quizfrage

„Alle Abhängigkeit erzeugenden Substanzen haben eines gemeinsam: Sie führen zu einer Ausschüttung von Dopamin im Nucleus accumbens, einem Teil des Belohnungssystems.“



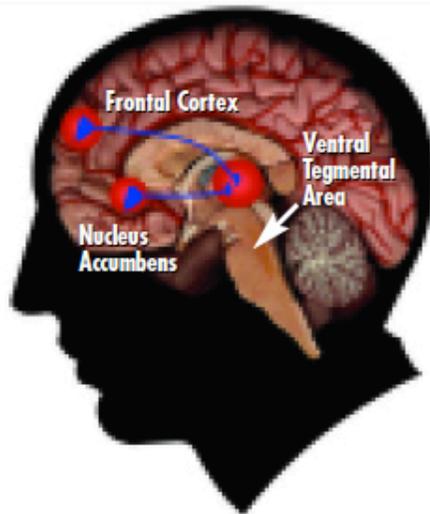
RICHTIG



FALSCH

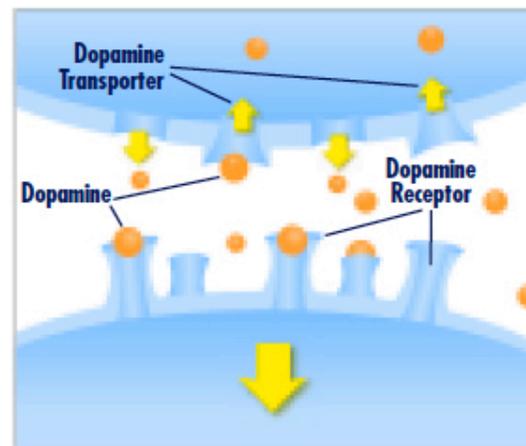
DRUGS OF ABUSE TARGET THE BRAIN'S PLEASURE CENTER

Brain reward (dopamine) pathways

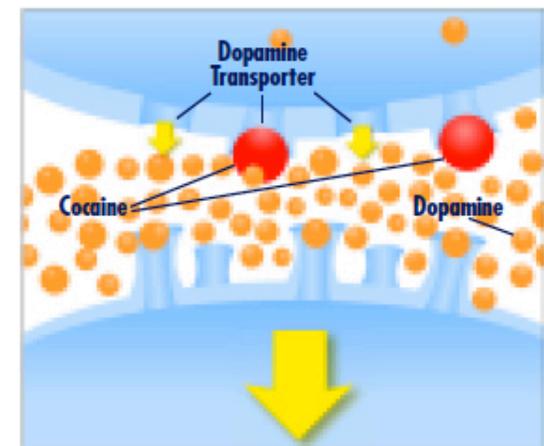


These brain circuits are important for natural rewards such as food, music, and sex.

Drugs of abuse increase dopamine



FOOD



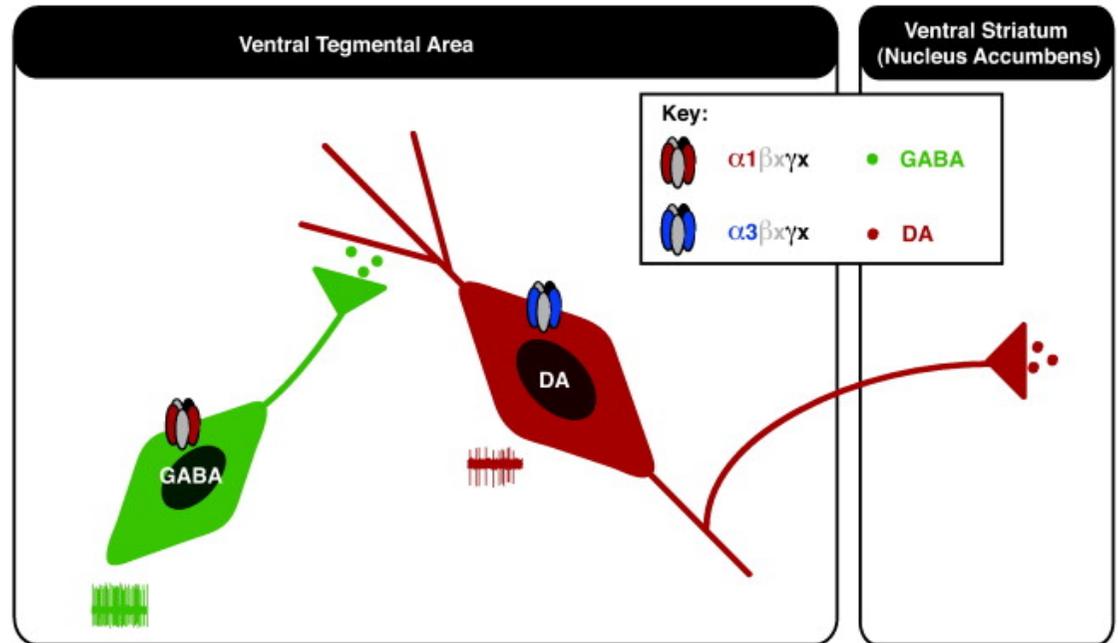
COCAINE

Typically, dopamine increases in response to natural rewards such as food. When cocaine is taken, dopamine increases are exaggerated, and communication is altered.

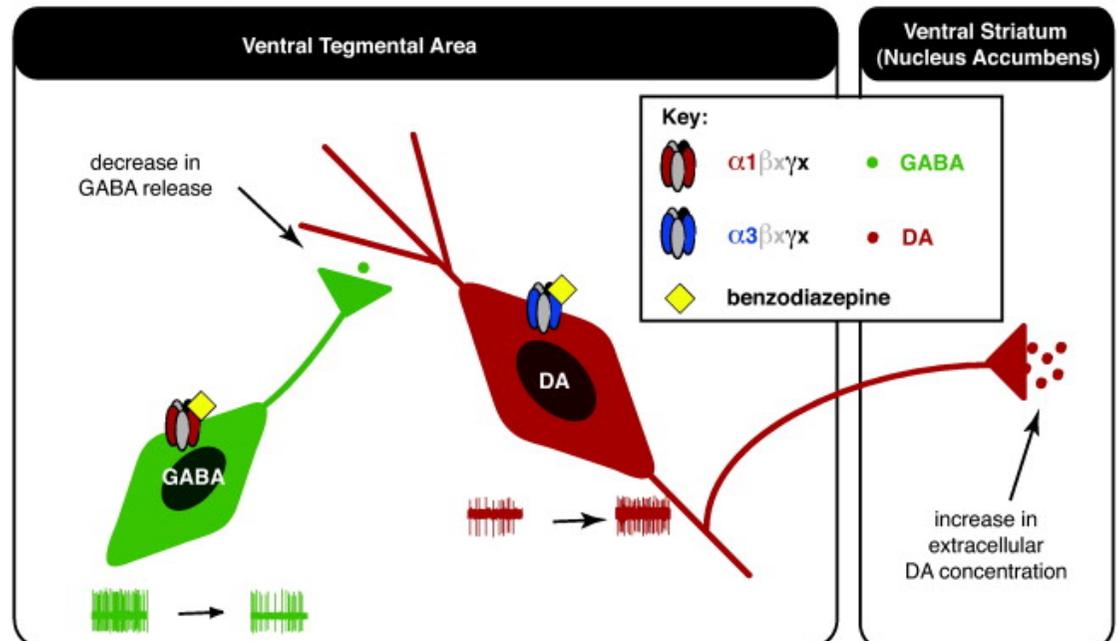
Quelle: www.drugabuse.gov

Wirkmechanismus der BZD im VTA

(a) No benzodiazepine:

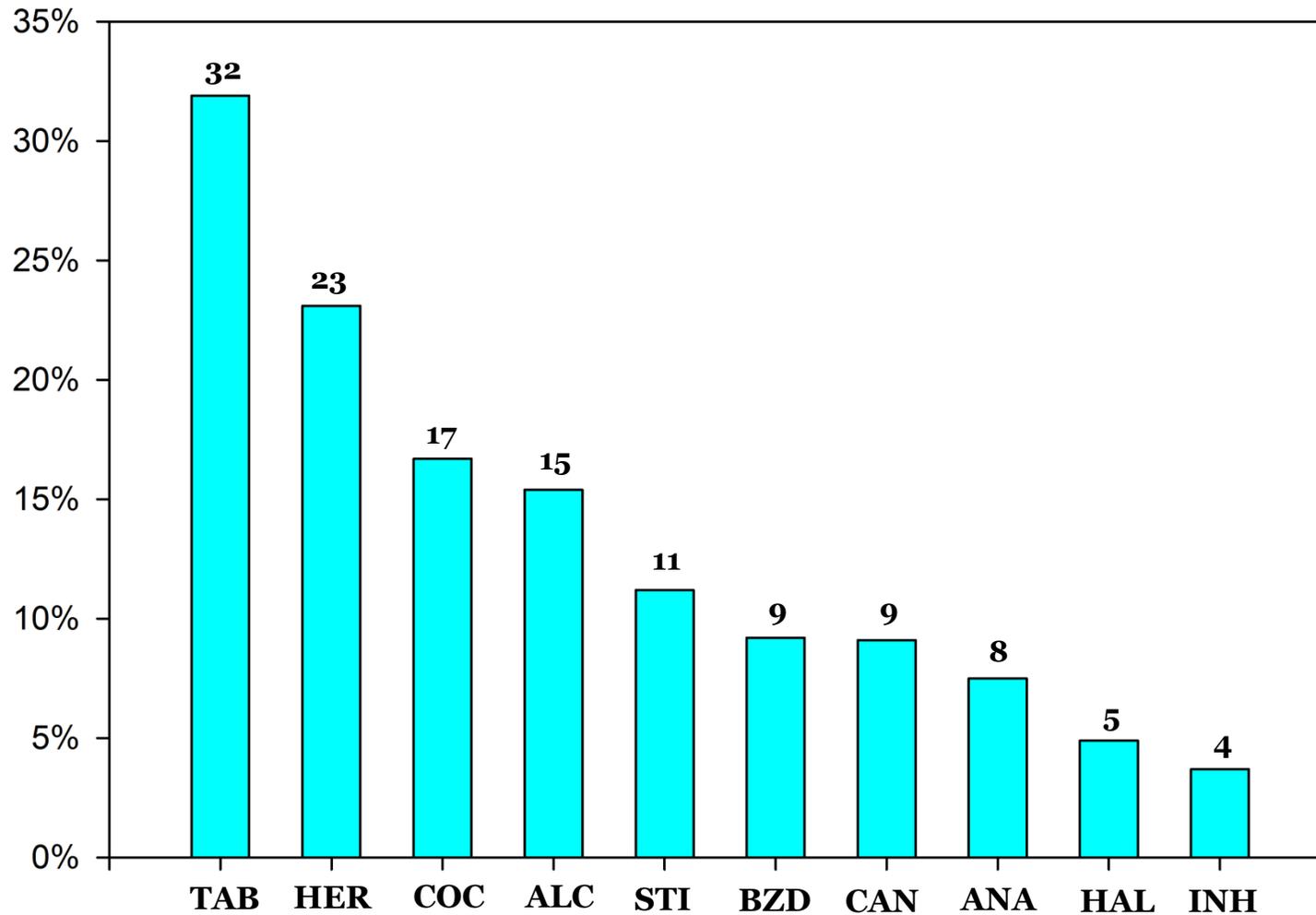


(b) With benzodiazepine:



[Tan et al., 2011]

Abhängigkeitspotenzial versch. Substanzen

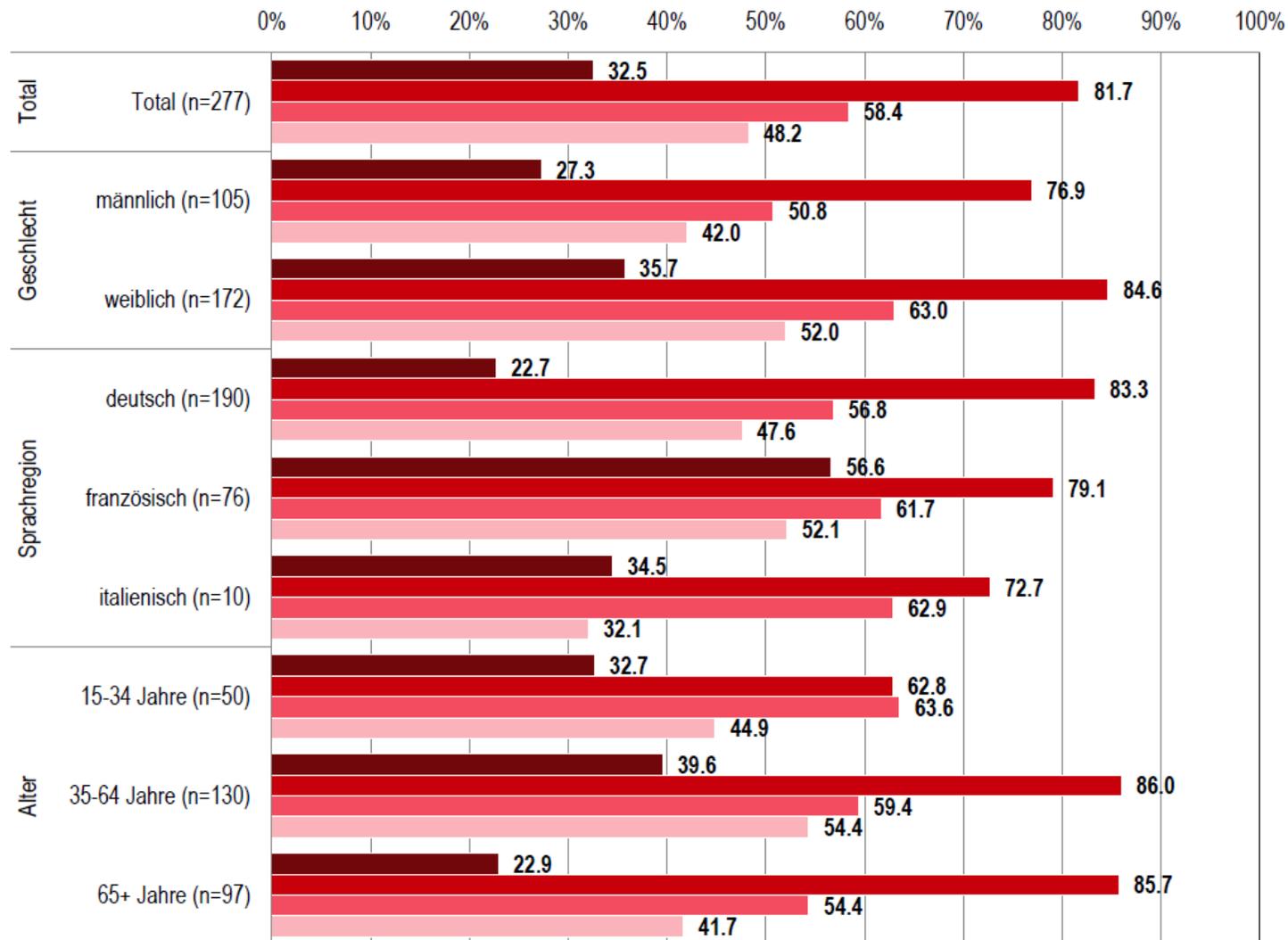


(Anthony et al., 1994)

Klinische Anwendung

- Schlafstörungen
- Angsterkrankungen
- Epilepsie
- Muskelrelaxation
- Prämedikation
- Beruhigung, z.B. bei Erregungszuständen
- Alkoholentzug

Einnahmegründe [Suchtmonitoring Schweiz, 2015]



- um Ihnen Ängste zu nehmen, also angstmindernd
- um Ihnen bei Einschlaf- oder Schlafproblemen zu helfen
- um Sie zu beruhigen
- um Anspannungen zu lösen

Entzugerscheinungen und Toleranz

- Entzugerscheinungen bei 15-30% schon nach 6 Wochen feststellbar, bei anderen auch nach Jahren gar nicht [Lader, 1998]
- Toleranzentwicklung fand sich in einer Studie nur bei ca. 8% [Ray et al., 1992] und entwickelt sich eher für Schlaf und Sedation als für Angstlösung (aber: die längste prospektive Studie zu BZD und Schlaf dauerte nur 8 Wochen)

Oder: [www.slido.com](https://www.slido.com/join/shared-secret/140977)
Code #140977



slido



Welches ist kein typisches BZD-Entzugssymptom?

ⓘ Start presenting to display the poll results on this slide.

Entzugssymptomatik und Häufigkeit

Psychisch	%	Körperlich	%
Schlafstörungen	71-74	Muskelschmerzen/-steifigkeit	49
Angst	49-56	Tremor	38-46
Stimmungsschwankungen, Reizbarkeit	49	Schwitzen	22-44
Wahrnehmungsänderungen (z.B. met. Geschmack)	>24	Überempfindlichkeit (gegen Geräusche, Licht, Berührung, Schmerz, Gerüche)	>38
Depersonalisations-, Derealisationserleben	24	Kopfschmerzen	38
psychomotorische Unruhe		Übelkeit, Erbrechen, Appetitverlust	36
Müdigkeit, Antriebslosigkeit		Tachykardie, Palpitationen	34
Verwirrung		Schwindel	34
Konzentrations-, Gedächtnisstörungen		Missempfindungen	22
Halluzinationen, Illusionen		Sehstörungen	20
paranoide Vorstellungen		Kreislaufstörung (Hypotonie)	10
andere Psychosen		Delir	7
		Krampfanfälle (Grand mal)	2
		Durchfall	

* Lader 1998

* Lader 2011, Laux und König 1987, Schweizer und Rickels 1998

Differentialdiagnose Entzugerscheinungen

- **Reboundssymptome:** Akutes, verstärktes Auftreten der ursprünglichen Symptomatik aufgrund der GABAergen Gegenregulation (z.B. Unruhe, Angst, Schlaflosigkeit), schon nach kurzem Gebrauch
- **Rückfallsymptome:** Symptomatik, die zur Behandlung geführt hat
- **Echte Entzugssymptome:** vor Verordnung *nicht* vorhanden; auch bei graduellem Abbau, ca. 2-10 Tage nach Absetzen oder Reduktion ; Dauer kaum vorauszusagen, meist 5-15 Tage, z.T. auch Monate

Niedrigdosisabhängigkeit

Durchschnittliche Tagesdosis	Therapeutische oder sogar tieftherapeutische Dosierungen	Bezugsquelle	Verschreibung durch Arzt
Typischer Patient	Ältere Personen, Frauen, Personen mit Schlaf- oder Angststörungen, Personen mit chronischen Schmerzen	Psych. Komorbidität	Depression, Angststörungen
Einnahmemotive	Behandlung der ursprünglichen Symptomatik, z. B. Schlafinduktion	Häufig gebrauchte Substanzen	Lorazepam, Oxazepam, Zolpidem, Triazolam, Alprazolam, Bromazepam
Applikationsweg	Oral	Überdosis	Selten bis nie
Gebrauch anderer Substanzen	Selten, ggf. Alkohol	Entzugssymptome	Vorhanden
Entstehung	Iatrogen (ärztlich)	Häufigkeit	Häufig

Hochdosisabhängigkeit

Durchschnittliche Tagesdosis	Deutliches Überschreiten der therapeutischen Dosis	Bezugsquelle	Oft Schwarzmarkt, „Doctor-Shopping“
Typischer Patient	Oft Polysubstanzgebrauchende, Patienten in opioidgestützter Behandlung	Psych. Komorbidität	Abhängigkeitserkrankungen, Angststörungen, PTBS
Einnahmemotive	High-Erleben, Milderung negativer Stimulanzieneffekte, Selbstmedikation von Schlafstörungen, Angst oder posttraumatischen Symptomen	Häufig gebrauchte Substanzen	Diazepam, Flunitrazepam, Midazolam, Alprazolam
Applikationsweg	Meist oral, aber auch nasal oder intravenös	Überdosis	Risiko vorhanden
Gebrauch anderer Substanzen	Häufig Opioide, Stimulanzien	Entzugssymptome	Vorhanden
Entstehung	Auf dem Boden anderer Abhängigkeitserkrankungen in vulnerablen Populationen	Häufigkeit	Selten

Diagnosekriterien Abhängigkeit nach ICD-10 (gekürzte Version)

1. Starker Wunsch oder eine Art Zwang zu konsumieren
2. Verminderte Kontrollfähigkeit bezüglich Beginn, Beendigung und Menge des Konsums
3. Körperliches Entzugssyndrom
4. Nachweis einer Toleranzentwicklung
5. Fortschreitende Vernachlässigung anderer Vergnügen und Interessen zugunsten des Konsums
6. Anhaltender Konsum trotz schädlicher Folgen körperlicher, sozialer oder psychischer Art

*Low dose-
Abhängigkeit*

Die Diagnose soll nur gestellt werden, wenn gleichzeitig 3 oder mehr Kriterien während des letzten Jahres vorgelegen haben.

ICD = International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
Weltgesundheitsorganisation ICD-10 Classifications of Mental and Behavioural Disorder:
Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines, 1992.

Leitliniengerechter Einsatz von BZD bei verschiedenen psych. Störungen

- **S3-LL Angststörungen:** BZD sind bei Angststörungen wirksam (LoE Ia). Patienten mit einer Angststörung sollen BZD dennoch aufgrund der gravierenden Nebenwirkungen (Abhängigkeitsentwicklung etc.) **nicht angeboten** werden (KKP). **In Ausnahmefällen** (z.B. schwere kardiale Erkrankungen, Kontraindikationen für Standardmedikamente, Suizidalität) können BZD unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung **zeitlich befristet** angewendet werden. Die Dosierung ist so niedrig wie möglich aber so hoch wie notwendig zu wählen.
- **S3-LL Schizophrenie:** Bei ausgeprägter Erregung, Angst und innerer Unruhe kann eine **zeitlich befristete** add-on Behandlung mit Benzodiazepinen (z.B. Lorazepam) nach den geltenden Bestimmungen angeboten werden. Eine langfristige Anwendung von Benzodiazepinen soll nicht erfolgen.
- **S3-LL PTBS:** Benzodiazepine sollen **nicht eingesetzt** werden (Empf.grad A, Abstimmungsergebnis: 25/25 (100%)), da **Benzodiazepine unwirksam für Behandlung und Prävention von PTBS** sind. Die Risiken, die mit der Einnahme assoziiert sind, überwiegen gegenüber dem potenziellen kurzzeitigen Nutzen. Es zeigte sich, dass das Risiko eine PTBS zu entwickeln, erhöht ist, wenn eine Einnahme von Benzodiazepinen unmittelbar nach dem Trauma erfolgt. Weiterhin wurden ungünstigere Therapieergebnisse, Aggressionen, Depressionen, Substanzgebrauch und ein allgemein höherer Schweregrad der PTBS im Zusammenhang mit der Einnahme von Benzodiazepinen beobachtet.

Leitliniengerechter Einsatz von BZD bei verschiedenen psych. Störungen

- **S3-LL Depression:** Benzodiazepine haben praktisch keine antidepressive Wirkung und sind für die Behandlung der Depression nicht zugelassen. Die Indikation von Benzodiazepinen muss letztlich im Individualfall geprüft und hinsichtlich möglicher Risiken (z. B. Sedierung, psychomotorische und kognitive Beeinträchtigung, Komedikation, Abhängigkeitspotential) diskutiert werden, die **Anwendung sollte aber nur kurzfristig erfolgen** (unter vier Wochen)
- **S3-LL bipolare Störung:** Benzodiazepine können **unterstützend zur Reduktion einer Agitiertheit im Rahmen einer manischen Episode** gegeben werden. Wegen des Abhängigkeitsrisikos soll die Behandlung jedoch nur zeitlich eng begrenzt erfolgen. (Empf.grad 0). Ergänzende Akutbehandlung bei Suizidalität **bis 14 Tage** möglich. (Empf.grad 0)
- **S3-LL Demenzen:** Benzodiazepine sollen bei Patienten mit Demenz nur bei speziellen Indikationen **kurzfristig** eingesetzt werden (Empf.grad 0)

Prävention der Abhängigkeitsentwicklung

- Zurückhaltende und indikationsgeleitete Verschreibung
- 4 K:
 - **K**lare Indikation
 - **K**leinstmögliche Dosis
 - **K**urze Anwendungsdauer (nicht länger als 2-4 Wochen)
 - **K**ein abruptes Absetzen
- Alternative Behandlungen (z.B. KVT bei Insomnie) anbieten

Nebenwirkungen

- (Tages-)Müdigkeit, übermässige Sedation
- Muskelschwäche, Doppelbilder
- vor allem bei älteren Patienten erhöhtes Risiko von Stürzen und Schenkelhalsfrakturen [Cumming & LeCouteur, 2003; Wadsworth et al., 2005; Bartlett et al., 2009]
- bei langfristiger Einnahme Verschlechterung der Schlafarchitektur [Poyares et al., 2004]
- Emotionale Abstumpfung? [Ashton, 2005]
- Beeinträchtigung kognitiver Fähigkeiten wie Aufmerksamkeit, Lernen, Gedächtnis [z.B. Barker et al., 2004], v.a. bei komplexen Aufgaben [Curran & Gorenstein, 1993]
- evtl. kognitiver Abbau oder Pseudodemenz, Risikoerhöhung für Demenz umstritten [Zhang et al., 2016; Imfeld et al., 2015; Gray et al., 2016; Wu et al., 2009]
- Beeinträchtigung motorischer Fähigkeiten [z.B. Woods et al., 1992]
- wohl auch bei längerer Einnahme und Toleranzentwicklung [Golombok et al., 1988; Curran et al., 1994]
- Bei stabiler Abstinenz wohl reversibel, aber Defizite noch 6 Monate nach letzter Einnahme bei hohen Dosierungen nachweisbar [Tata et al., 1994]
- erhöhtes Unfallrisiko im Strassenverkehr [z.B. Barbone et al., 1998; Dassanayake et al., 2011]

slido



**Welche(s) BZD sollte bei
Leberschädigung
vorrangig eingesetzt
werden?**

ⓘ Start presenting to display the poll results on this slide.

Medikamentenabhängigkeit – wichtige diagnostische Fragen

- › Nehmen Sie seit längerer Zeit Medikamente ein, um sich besser zu fühlen, bsp.weise um
 - › ...negative Gefühle wie Angst, Trauer, Nervosität oder Einsamkeit besser zu ertragen?
 - › ...Schmerzen besser zu ertragen, von denen Sie nicht wissen, woher diese kommen?
 - › ...um besser schlafen zu können?
- › Beunruhigt Sie der Gedanke, einige Tage oder Wochen hierauf verzichten zu müssen?
- › Haben Sie sich einen Vorrat angelegt oder gehen Sie nie aus dem haus, ohne eine „Notfalltablette“ mitzunehmen?
- › Haben Sie die Dosis gesteigert, weil der Effekt nachgelassen hat oder die ursprünglichen Symptome wieder auftraten?
- › Verheimlichen Sie die Einnahme vor anderen?

Nach DHS

Diagnostik: Lippstädter Benzo-Check

Die nachfolgenden Fragen beziehen sich auf **im Verlauf der Einnahme aufgetretene oder verschlechterte** Symptome. Dabei spielt es keine Rolle, ob die Symptome auch durch eine andere Erkrankung zu erklären sind. Eine sichere Beurteilung kann nur durch weiterführende Gespräche mit dem Arzt erfolgen. Niemals dürfen Benzodiazepine und Non-Benzodiazepine (Zolpidem, Zopiclon, Zaleplon) schlagartig abgesetzt werden. Sprechen Sie vorher immer mit Ihrem Arzt.

Kreuzen Sie die für Sie zutreffende Antwort an und zählen Sie die Punktzahl zusammen.

- Erleben Sie eine Abschwächung Ihrer Gefühle bis hin zu einer depressiven Verstimmung?
- überhaupt nicht 0 Punkte
 - ein wenig 1 Punkt
 - ziemlich 2 Punkte
 - stark 3 Punkte
 - sehr stark 4 Punkte

- Ist Ihre Konzentrations- und/oder Merkfähigkeit gestört?
- überhaupt nicht 0 Punkte
 - ein wenig 1 Punkt
 - ziemlich 2 Punkte
 - stark 3 Punkte
 - sehr stark 4 Punkte

- Fehlt Ihnen körperliche Energie?
- überhaupt nicht 0 Punkte
 - ein wenig 1 Punkt
 - ziemlich 2 Punkte
 - stark 3 Punkte
 - sehr stark 4 Punkte

- Leiden Sie unter Schlafstörungen?
- überhaupt nicht 0 Punkte
 - ein wenig 1 Punkt
 - ziemlich 2 Punkte
 - stark 3 Punkte
 - sehr stark 4 Punkte

- Haben Sie Ängste?
- überhaupt nicht 0 Punkte
 - ein wenig 1 Punkt
 - ziemlich 2 Punkte
 - stark 3 Punkte
 - sehr stark 4 Punkte

- Schwanken Ihre Gefühle innerhalb eines Tages deutlich?
- überhaupt nicht 0 Punkte
 - ein wenig 1 Punkt
 - ziemlich 2 Punkte
 - stark 3 Punkte
 - sehr stark 4 Punkte

- Reagieren Sie überempfindlich auf Sinnesreize (z.B. blendet Licht, werden Geräusche rasch als Lärm empfunden)?
- überhaupt nicht 0 Punkte
 - ein wenig 1 Punkt
 - ziemlich 2 Punkte
 - stark 3 Punkte
 - sehr stark 4 Punkte



Lippstädter Benzo-Check (LBC)

Nehmen Sie das Medikament aus anderen als den ursprünglichen Gründen und Anlässen (z.B. das Schlafmedikament tagsüber, wenn Sie gar nicht schlafen wollen)?

- nie 0 Punkte
- selten 1 Punkt
- manchmal 2 Punkte
- oft 3 Punkte
- sehr oft 4 Punkte

Stolpern Sie ohne ersichtlichen Grund, oder sind Sie gestürzt?

- nie 0 Punkte
- selten 1 Punkt
- manchmal 2 Punkte
- oft 3 Punkte
- sehr oft 4 Punkte

Nutzen Sie zusätzliche Quellen zur Beschaffung des Medikaments (z.B. andere Ärzte, Dritte, Internet, ...) und/oder melden Sie das Thema Medikamenteneinnahme und/oder nehmen Sie das Mittel heimlich ein und/oder bagatellisieren Sie die eingenommene Menge?

- nie 0 Punkte
- selten 1 Punkt
- manchmal 2 Punkte
- oft 3 Punkte
- sehr oft 4 Punkte

Haben Sie die Dosis gesteigert, weil die Wirksamkeit des Medikaments nachgelassen hat?

- überhaupt nicht 0 Punkte
- ein wenig 1 Punkt
- ziemlich 2 Punkte
- stark 3 Punkte
- sehr stark 4 Punkte

Sind Sie auf das Medikament fixiert (z.B. verlassen Sie das Haus nicht mehr „ohne“) und/oder stehen Sie einer Reduktion oder dem Absetzen des Medikaments skeptisch gegenüber?

- überhaupt nicht 0 Punkte
- ein wenig 1 Punkt
- ziemlich 2 Punkte
- stark 3 Punkte
- sehr stark 4 Punkte

Tipps

Diesen Test können Sie unter der Adresse www.lwl-kurzlink.de/benzo-check downloaden.

© Dr.med. Rüdiger Holzbach

Auswertung

0 bis 12 Punkte

Noch keine sicheren, typischen Folgeerscheinungen. Sie sollten die Gefahren der Langzeiteinnahme kennen (die in den Fragen angesprochenen Veränderungen) und sich über alternative Behandlungen informieren. Entscheiden Sie dann mit Ihrem Arzt, wie weiter vor zu gehen ist.

13 bis 24 Punkte

Die Summe der Veränderungen kommt wahrscheinlich von der Einnahme der Benzodiazepine bzw. Non-Benzodiazepine. Die Fortführung der Einnahme ist problematisch. Das Absetzen der Medikamente ist Ihnen an zu raten, die Weiterverschreibung sollte auf jeden Fall befristet werden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt. Setzen Sie nicht alleine und niemals schlagartig die Medikamente ab.

25 und mehr Punkte

Die Veränderungen kommen mit hoher Wahrscheinlichkeit von der Langzeiteinnahme der Benzodiazepine / Non-Benzodiazepine. Ein ambulanter oder stationärer Entzug ist Ihnen dringend an zu raten. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt. Setzen Sie nicht alleine und niemals schlagartig die Medikamente ab



Sucht-Doktor Ausgabe 9: „Das hat mir niemand gesagt... Langzeitgebrauch von Schlaf- und Beruhigungsmitteln“. Bestellung und Download unter der Adresse www.lwl-kurzlink.de/sd9

Epidemiologie



www.pillsvscandy.com



Welche Substanz wird im Gegensatz zu allen anderen häufiger von Frauen und älteren Personen gebraucht?

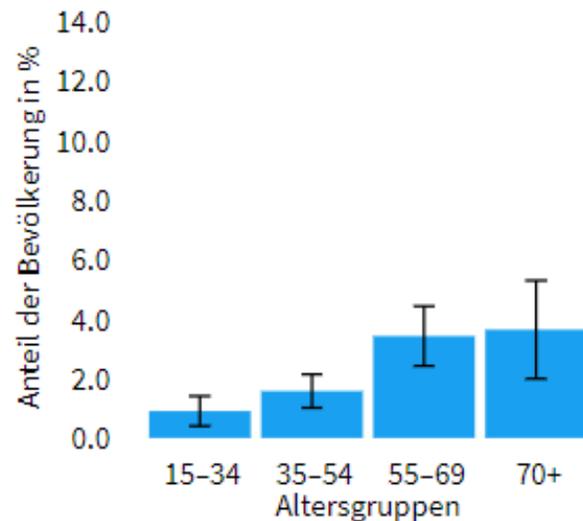
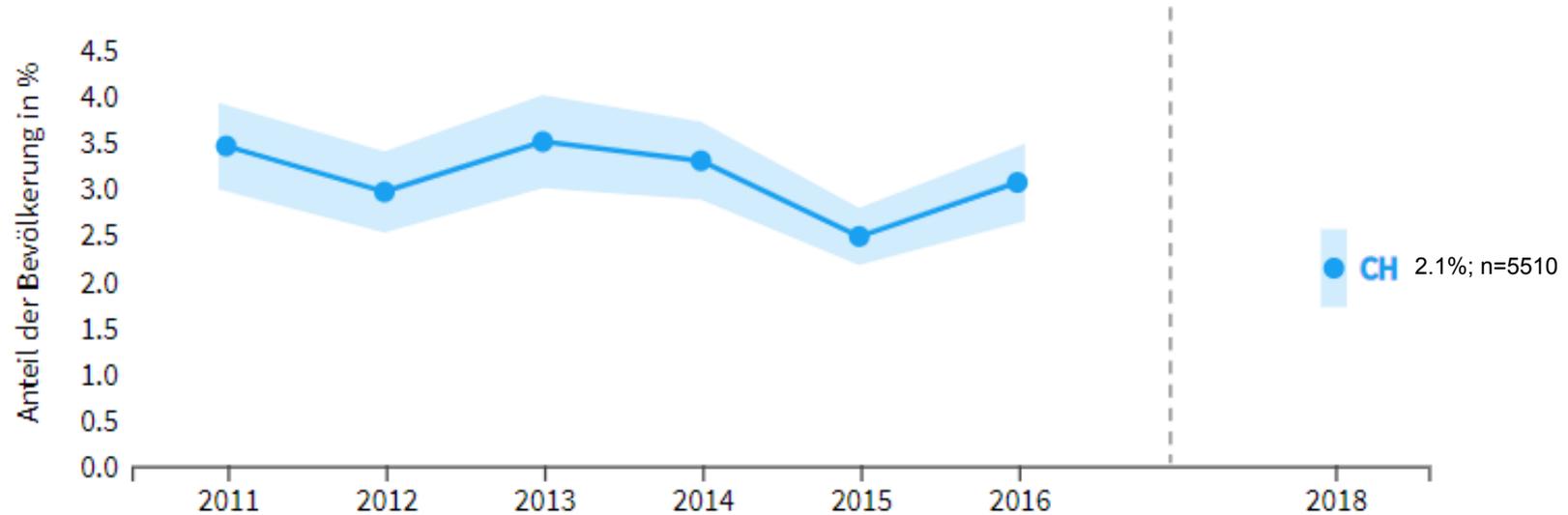
Tabak

Benzodiazepine

Alkohol

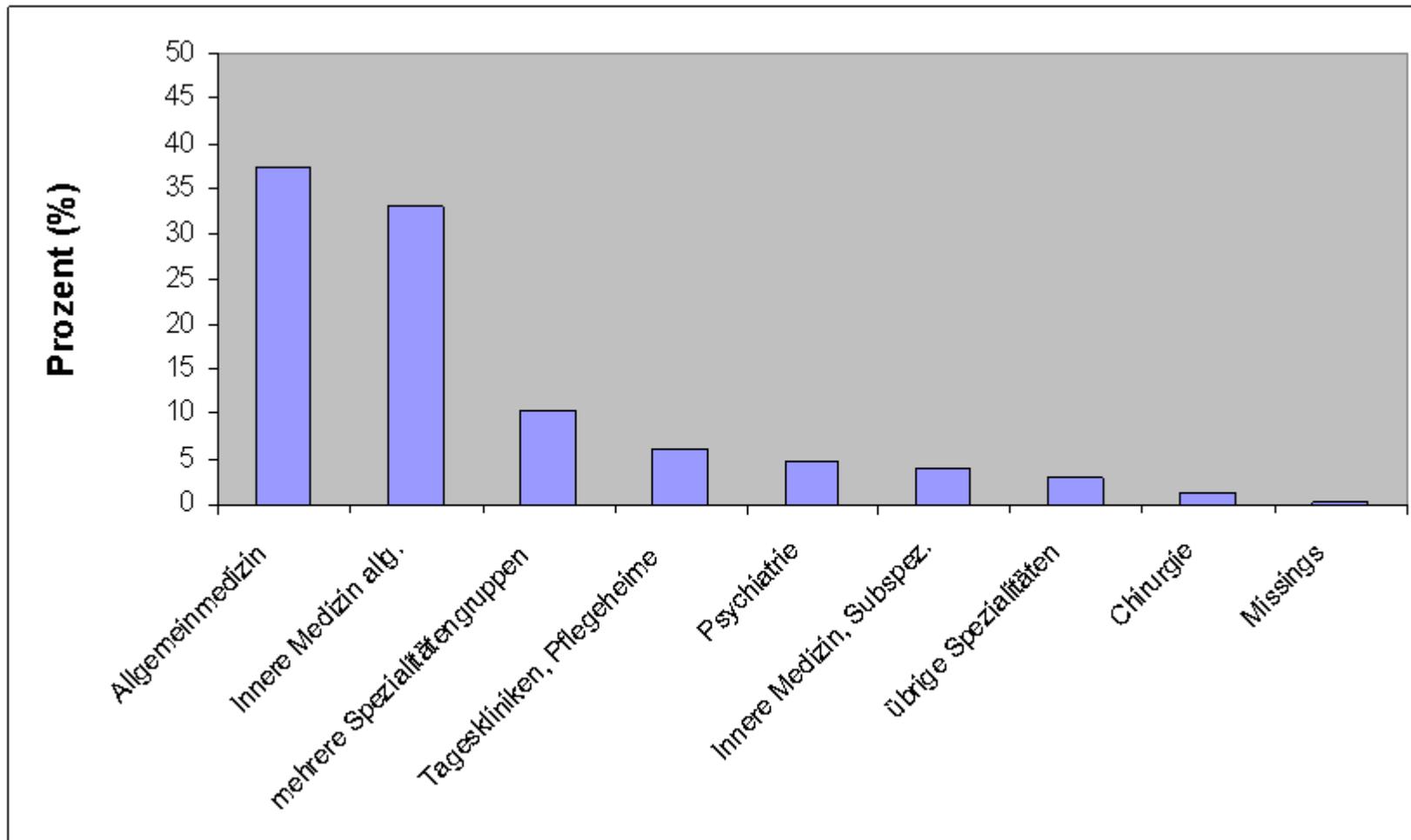
Heroin

Tgl. oder fast tgl. Einnahme von Schlaf- oder Beruhigungsmitteln in den letzten 3 Monaten



© Obsan 2020

Verschreibende Ärzte



[Petitjean et al., 2007]

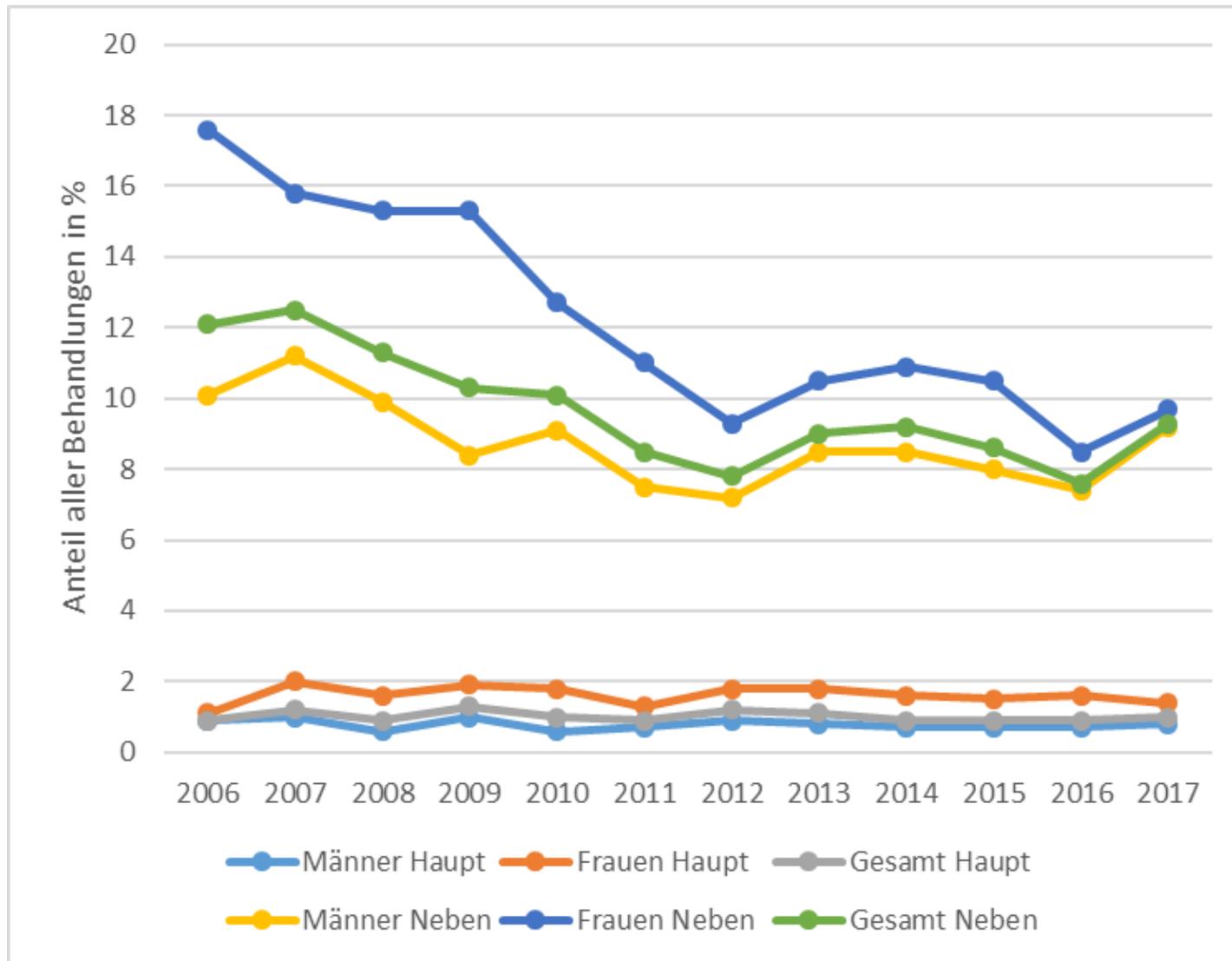
Eingenommene Präparate

	Geschlecht	
	männlich	weiblich
<i>n</i>	43	66
Xanax	10.7%	9.7%
Rivotril	0.0%	0.0%
Valium	5.6%	2.0%
Stesolid	2.9%	3.9%
Rohypnol	5.3%	4.4%
Dalmadorm	2.3%	6.7%
Temesta	29.9%	34.1%
Mogadon	1.9%	3.8%
Seresta	11.0%	7.3%
Dormicum	5.1%	13.0%
Lexotanil	10.2%	15.9%
Zolpidem oder Stilnox	50.1%	54.5%
andere	27.3%	12.4%

- Welche Präparate eingenommen werden, hängt im wesentlichen von der Verfügbarkeit (v.a. Verschreibung) ab, aber auch von der Pharmakokinetik (rasche Anflutung) und Galenik

[Suchtmonitoring Schweiz, 2015]

Eintritte mit Haupt- oder Nebenproblem Sedativaabhängigkeit (act-info, 2018)



Risikofaktoren

- *Weibliches Geschlecht*
- *Höheres Alter*
- Anderer Substanzgebrauch (Polysubstanzkonsum)
- Erhalten einer BZD-Verschreibung
- Komorbide psychiatrische Symptome und Störungen, z.B. Angststörungen, Schlafstörungen, affektive Störungen
- Schmerzpatienten
- Medizinische Fachpersonen

Votaw et al., 2019; Soyka, 2018

TRAGÖDIE IN BASEL

Starb Teenager an Mischung von Xanax, Hustensaft und Methadon?

Am Montag starb in Basel ein 15-Jähriger mutmasslich an den Folgen eines Drogen- und Medikamentencocktails, den er konsumierte. Es war das tragische Ende einer Geburtstagsfeier.

06.10.2020 13:34



SRF

News Sport Meteo Kultur DOK

News >

Schweiz >

Medikamenten-Missbrauch Immer mehr Jugendliche sind süchtig nach Pillen

Die Gründe für die Zunahme von Medikamenten-Missbrauch sind unbekannt. Aber bereits kleine Dosen machen abhängig.

Samstag, 18.01.2020, 12:40 Uhr

SEK GELTERKINDEN

bz

Jugendliche dröhnen sich mit Beruhigungsmitteln zu – neuer Trend?

In Gelterkinden wurde ein Sek-Schüler nach Medikamentenmissbrauch ins Spital eingeliefert. Fachleute befürchten einen neuen Trend.

Jocelyn Daloz

16.01.2020, 19.17 Uhr

Merken

Drucken

Blick

TV News Sport Meinung Politik Wirtschaft People Green

▪ Jugendliche packt aus: «Mein Kollege verkauft sein Ritalin» (01:30)

Schüler packen über Medikamenten-Missbrauch aus

«Xanax gibts für 20, Packung Ritalin für 10 Stutz»

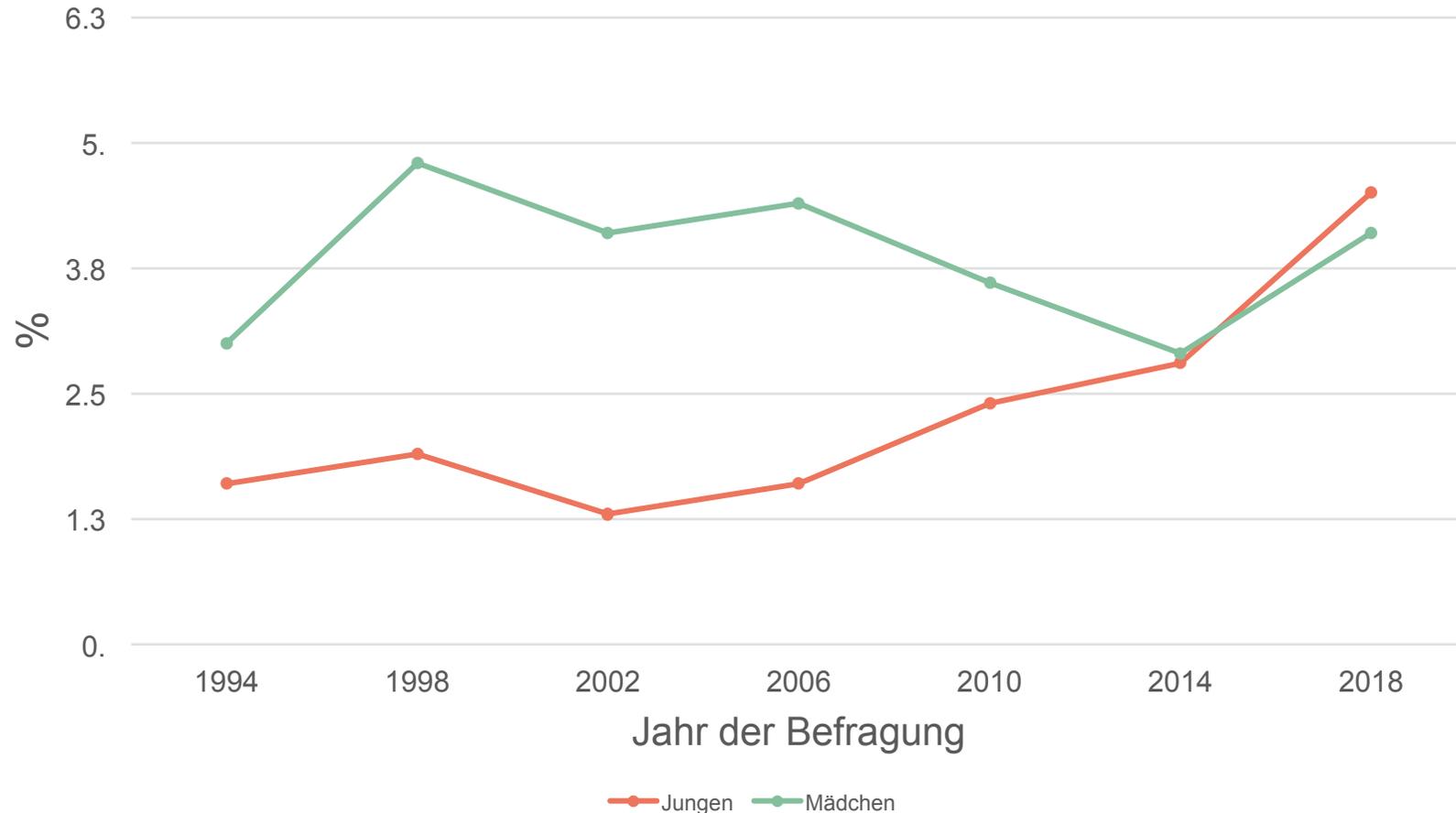
Schüler dealen auf dem Pausenplatz mit Medikamenten. Sie konsumieren sie aus Langeweile oder um ihre Ängste vor dem Leistungsdruck abzubauen. Die Suchtgefahr ist bei gewissen Medikamenten so gross wie bei Heroin.

Publiziert: 13:19 Uhr

UPK

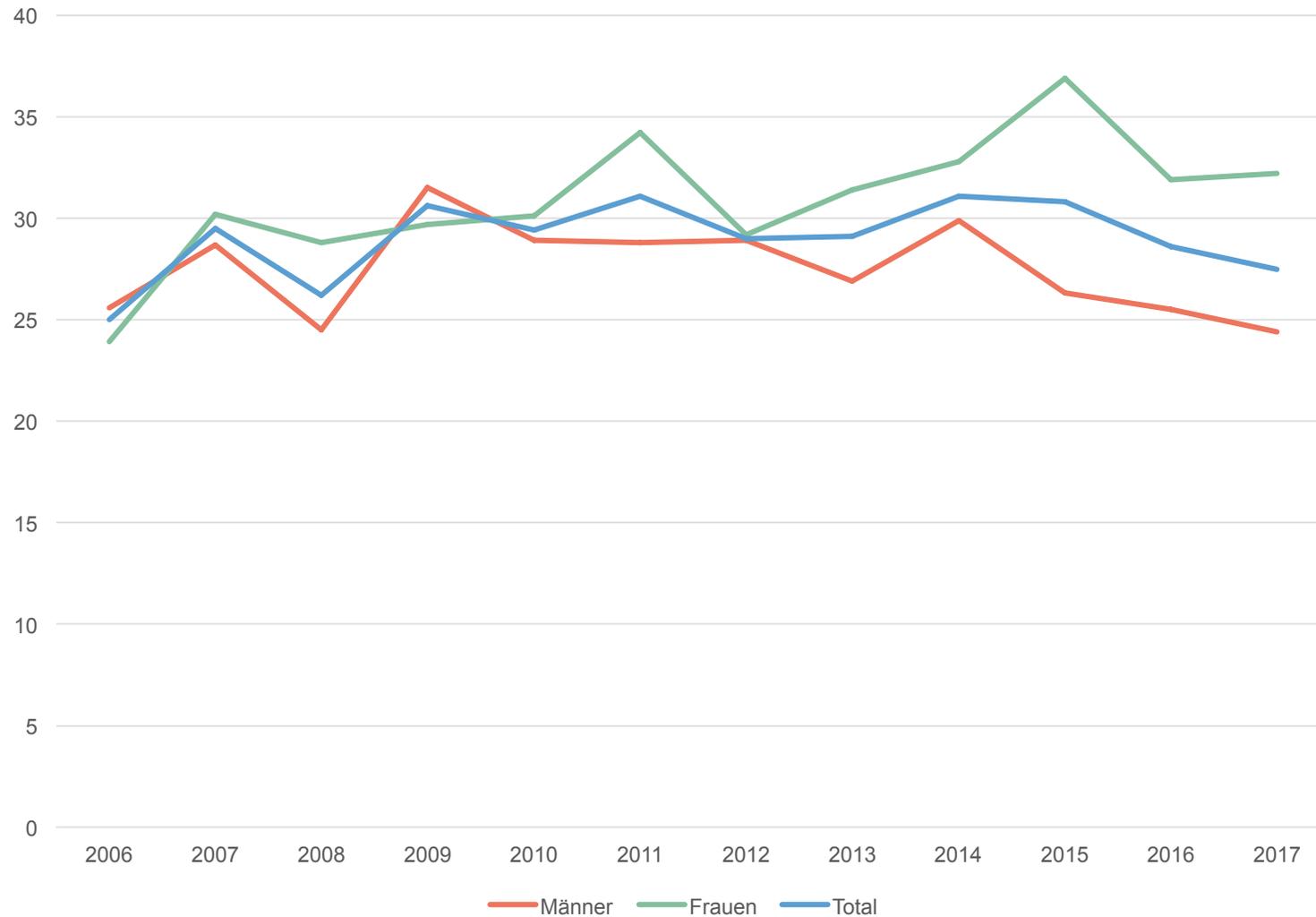
Universitäre
Psychiatrische Kliniken
Basel

HBSC - Lebenszeitprävalenz Medikamenteneinnahme mit dem Ziel sich zu berauschen bei 15-Jährigen

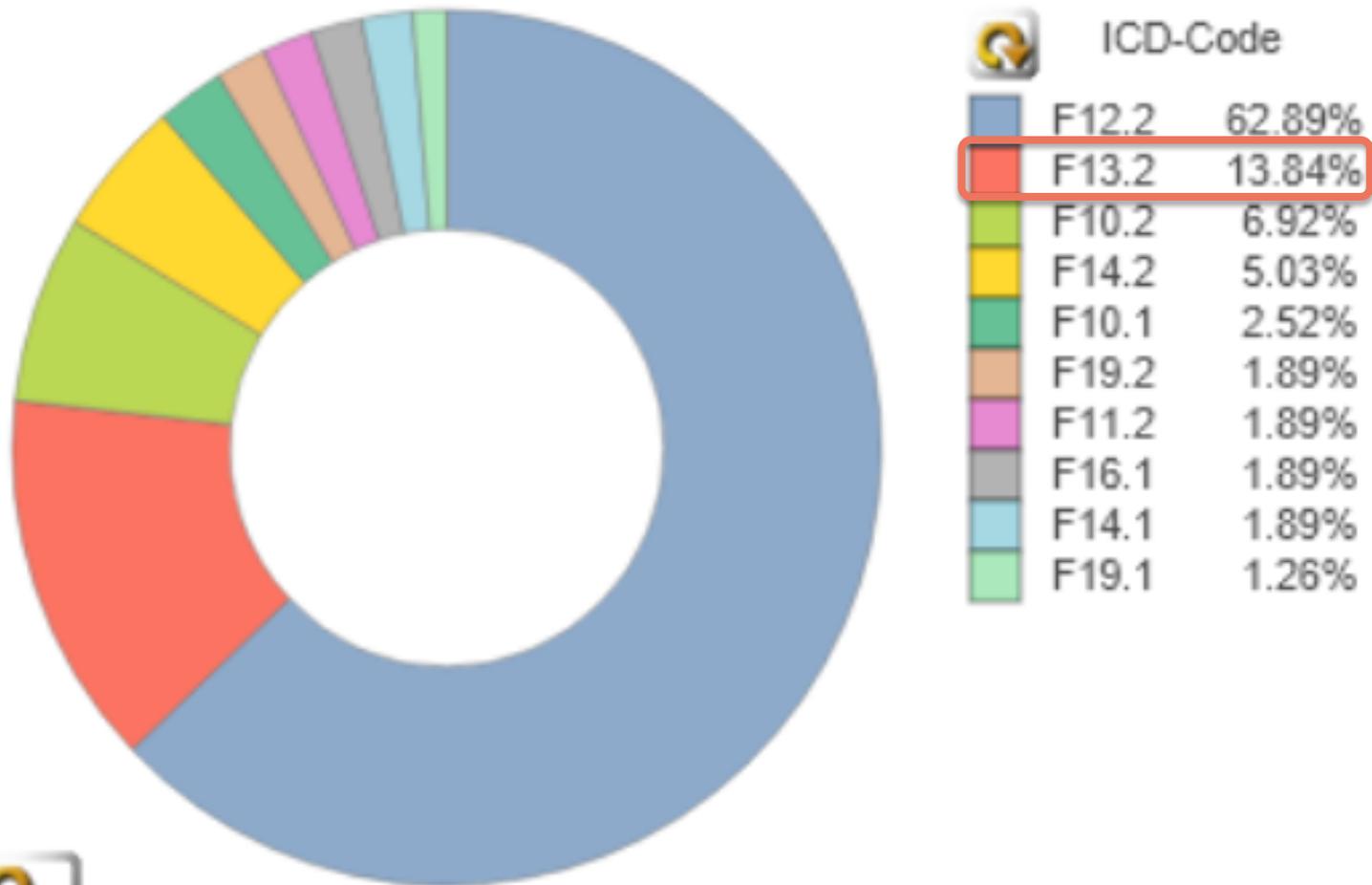


Der Konsum bei Jugendlichen scheint zuzunehmen, insb. im Kontext von Mischkonsum, ohne dass aber aktuelle Daten verfügbar sind

act-info - Alter bei Erstgebrauch von Benzodiazepinen und ähnlichen Medikamenten



Anteil verschiedener Substanzdiagnosen <20a in der Psychiatrischen Klinik Münsterlingen (n=49) 2020



Stationäre Behandlungen Jugendlicher und junge Erwachsene: Eindrücke aus der klinischen Behandlung

- Im Vordergrund steht weiterhin Cannabis gefolgt von Alkohol
- Aber eine Mehrheit der PatientInnen berichtet mindestens Probierkonsum von BZD, Opioiden, Stimulantien
- Trends in Hip Hop Kultur
- Immer wieder auch Patienten mit Abhängigkeit von BZD oder Opioiden, in aller Regel Mischkonsum insb. Xanax, Alkohol, Hustensaft (Codein, Dextrometorphan), «Lean»/«Purple drank»
- Praktisch alle leiden an komorbiden psychiatrischen Störungen (ADHS, emotional instabile Persönlichkeitsstörung, affektive Störungen, Traumafolgestörungen)
- Aber Datenlage sehr spärlich

K.R., 16,8 a: Auszug aus dem Aufnahmebericht

«Er habe mit ca. 14 Jahren angefangen, Alkohol und Drogen zu konsumieren. Der Alkoholkonsum sei anfänglich erst am Wochenende gewesen, seit einem Jahr trinke er auch vermehrt unter der Woche, vor 2 Monaten habe sich der Konsum nochmals gesteigert. Er trinke Wein, Bier, auch harten Alkohol, am Wochenende auch bis zum Vollrausch mit Filmriss, vor ca. 2 Jahren Alkoholvergiftung mit anschliessender Behandlung in der Notaufnahme. Zuletzt habe er gestern 2 Flaschen Wein getrunken. In der Vergangenheit habe er schon verschiedene Substanzen ausprobiert.

Konsumverhalten im letzten halben Jahr: THC ein paar Züge vom Joint ca. 6 mal (fühle sich dann beobachtet, frage sich, was die anderen gegen ihn haben, sagt er sei dann «paranoid»), Cocain 2 mal, Extasy 2 mal, 2CB 2 mal, Pilze 2 mal, Ketamin probiert, Lean probiert, Oxycodon probiert, Elvanse jeweils 1 mal geschnupft und geschluckt, Lachgas ggl., verschiedene Benzos: Valium 3 malig 20mg, Dormicum 2 mal, Xanax 1 mal probiert und letzte Woche Donnerstag 7x2,5mg, was Überdosis mit Behandlung im Notfall zur Folge hatte. Zigaretten rauche er 10 am Tag. Drogen konsumiere er meist mit Freunden, kaum allein. Momentan habe er keine Tagesstruktur, würde am Morgen aufstehen und sich Alkohol besorgen. Handelsmittelschule habe er vor einen halben Jahr abgebrochen. Er sagt es könne so nicht weiter gehen, er möchte etwas an seinen Konsumverhalten ändern, eine Tagesstruktur und inneren Frieden finden. Er kann sich vorstellen 6-12 Wochen auf Station zu bleiben.»

Differences between IDUs that recently injected BZD and other IDUs:

IDRS 2007

In past month	No BZD injection	BZD injection	p
Abscess/Infection	8%	17%	**
Scarring/Bruising	50%	63%	*
Dirty Hit	21%	37%	***
Overdose	3%	5%	ns
At least 1 i.v. problem	70%	80%	*
Used another's syringe	9%	19%	**

[Lintzeris 2007]

Prävalenz des BZD-Gebrauchs bei opioidsubstituierten Patienten in Basel

n=193	Non-DAM	DAM	p	Overall n
Lebenszeitgebrauch	96 (85%)	68 (85%)	ns	164 (85%)
Dauerhafter Gebrauch*) (> 2 Mt)	61 (54%)	29 (37%)	0.018	90 (47%)
Aktueller Gebrauch	76 (67%)	41 (51%)	0.025	117 (61%)

*)definiert als regelmässiger BZD-Konsum mehrmals wöchentlich über einen Zeitraum von mehr als 2 Monaten

n= 193 [Vogel et al., 2011]

Eingenommene BZD bei probl. Gebrauch

Mehrfachantworten möglich

Diazepam (Valium)	79 (88%)
Flunitrazepam (Rohypnol)	13 (14%)
Midazolam (Dormicum)	10 (11%)
Oxazepam (Seresta)	3 (3%)
Other	4 (5%)
No current	5 (6%)
Kurz- und mittellang wirksam	4 (5%)
Langwirksam	63 (75%)
Beides	17 (20%)

n= 90 [M. Vogel, 2013]

Kombination BZD mit anderen Substanzen bei probl. Gebrauch

Mehrfachantworten möglich

Monokonsum BZD	21 (23%)
mit Methadon	42 (47%)
mit Heroin	36 (40%)
mit Heroin und Kokain	27 (30%)
mit Kokain	20 (22%)
mit Cannabis	19 (21%)
mit Amphetaminen	5 (6%)
mit LSD	3 (3%)

n= 90 [M. Vogel, 2013]

BZD-Einnahmewege

Mehrfachantworten möglich

geschluckt	75 (83%)
gelutscht	23 (26%)
gesniff	10 (11%)
injiziert	10 (11%)
geraucht	3 (3%)
parenteral insgesamt (injiziert, geraucht, gesniff)	19 (21%)

n= 90 [M. Vogel, 2013]

BZD-Quelle

Behandlungsinstitution (ärztlich verordnet)	65 (72%)
Apotheke (Rezept)	17 (19%)
Schwarzmarkt	41 (46%)
anderes	3 (3%)
Verordnet insgesamt	75 (84%)

n= 90 [M. Vogel, 2010]

Behandlung

Fallbeispiel Frau S.

- 72-jährige Patientin, die in Begleitung ihrer besorgten Tochter erscheint, die im Radio eine Sendung über Medikamentenabhängigkeit gehört hat
- Seit einem Spitalaufenthalt vor 4 Jahren nimmt sie 1 Tbl. Temesta abends zum Schlafen ein, bei Panikattacken, die sie seit Jahrzehnten kennt, auch gelegentlich 1 Tbl. tagsüber
- Vor ca. 2 Jahren sind ihr während der Ferien des Hausarztes einmal die Tabletten ausgegangen. Sie habe dann «überhaupt nicht» schlafen können, ist zum Hausarzt ihres Mannes gegangen, der ihr ein Rezept geschrieben habe
- Frau S. ist aktiv, kümmert sich regelmässig um ihre Enkel und pflegt diverse Hobbies
- Was möchten Sie noch wissen? Was raten Sie der Patientin und Ihrer Tochter?

Fallbeispiel Frau S.: Verändert sich Ihre Einschätzung, wenn

- die Patientin in den letzten Monaten zunehmend vergesslich wirkt und auch bereits einmal gestürzt ist?
- die Patientin die Enkel regelmässig mit dem Auto von der Schule abholt?
- die Dosis im Verlauf auf Wunsch der Patientin gesteigert werden musste, da nach anfänglich guter Wirkung die Schlafstörungen sich wieder verstärkt haben?

Low-dose BZD-Abhängigkeit – Nutzen/ Risiko einer Entzugsbehandlung

- Nicht jeder muss entzogen werden (Joughin et al., 1991)
- Kein breit anerkannter Algorithmus
- Mögliche Kriterien, anhand derer eine Abwägung zwischen Entzug und Weiterverordnung erfolgen kann:
 - Wirkverlust / Wirkumkehr
 - Gefahr für / manifeste Folgeerscheinungen des Konsums
 - Behandelbarkeit der (vermuteten) psychischen Grundstörung
 - Alter der betroffenen Person
 - Veränderungsbereitschaft / -möglichkeit
 - Allgemeinverfassung

S3-Leitline Medikamente: Behandlungsempfehlungen

- Das Absetzen von BZD und/oder Z-Substanzen nach regelmäßiger, längerer Einnahme soll in **schrittweiser Dosisreduktion** erfolgen (Empfehlungsgrad A; KKP 97%)
- Die Dosisreduktion sollte mit **mittel- oder langwirksamen BZD** erfolgen (Empf.grad B; KKP 93%)
- **Erst nach kurzem Zeitraum der Stabilisierung** mit einer festen Dosis über wenige Tage sollte die Dosisreduktion erfolgen (Empf.grad B, KKP 100%)
- Die Dosisreduktion bei Langzeitabhängigen und bei Hochdosisabhängigkeit erfordert einen **längeren Zeitraum** (KKP 93%)
- Die Dosisreduktion sollte zum Ende der Entzugsbehandlung **in kleineren Schritten** erfolgen als zu Anfang der Behandlung (Empf.grad B; KKP 100%)
- Bei der Beendigung einer BZD-Einnahme soll das Ausschleichen von BZD in Verbindung mit einer **geeigneten psychosozialen Intervention** angeboten werden (Empf.grad A; KKP 100%)

slido



**Einen BZD-Entzug sollte man
zunächst ambulant und bei
Scheitern stationär durchführen**

ⓘ Start presenting to display the poll results on this slide.

Ambulant oder stationär?

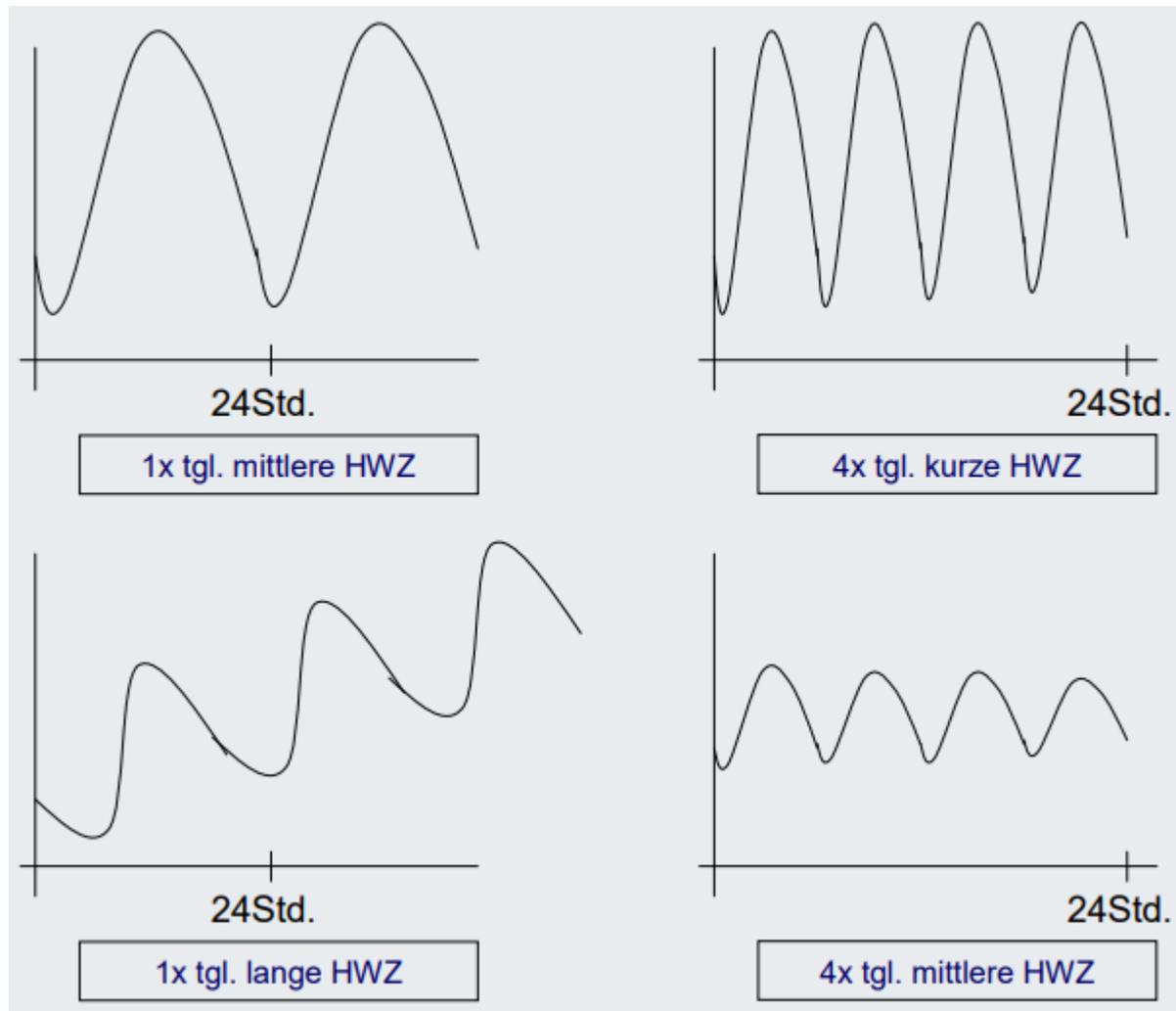
- Grundsätzlich erster Versuch ambulant, stationär bei:
 - Scheitern des ambulanten Entzuges
 - zu erwartenden schweren Komplikationen (z.B. epileptischen Anfällen)
 - starken Ängsten/Depressionen
 - anderer ausgeprägter Psychopathologie
 - hohen Dosen
- Rascherer Entzug möglich, Abbau anfangs in grösseren Schritten, zum Ende hin langsamer
- Reduktion tgl. oder alle 2 Tage
- Gabe 4x/d, Nachtdosis ist höchste Dosis
- Begleitende Therapien/Tagesstruktur
- Mit dem Abbau ist der Entzug nicht abgeschlossen!



Gradueller Abbau – Vorgehen

- Graduellen, flexiblen Abbauplan mit dem Patienten vereinbaren; individuelle Anpassungen sind wichtig
- Informieren über mögliche Entzugssymptome, insbesondere Ähnlichkeit zur Ursprungssymptomatik, die bei langsamem Abbau jedoch mild oder gar nicht vorhanden sind
- Dauer und Intensität sind nicht vorherzusagen
- Abbau kann 3 Monate bis 1 Jahr oder länger dauern, z.B. 10-25% (stationär sogar bis 50%) der Dosis pro Woche reduzieren
- Häufige Konsultationen, um Probleme und Entzugssymptome früh zu erkennen und zu managen, und den Patienten zu unterstützen
- Falls der erste Versuch scheitert, weiter ermutigen
- Patienten daran erinnern, dass auch eine Reduktion schon hilfreich sein kann
- Evtl. Compliancehilfen einsetzen

Pharmakokinetik im Entzug



Holzbach, 2014

Switch

- Geeignet sind Clonazepam, Alprazolam retard, Oxazepam, mit Einschränkung Diazepam (Cave rasche Anflutung)
- Stufenweise (wegen Sedation am besten mit der Abenddosis beginnen), stationär auch abrupt mit Steuerung durch Reservegabe
- **Vorsicht bei Switch auf Diazepam bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (Kumulation!)**
- Bsp. Xanax 10 mg/d entspricht Oxazepam 200-400 mg/d, Gabe 4x tgl. (75mg-75mg-75mg-75mg)
- Aber die berichteten Dosen müssen nicht notwendigerweise gematcht werden

S3-LL: Pharmakotherapie

- Zur Unterstützung der Beendigung einer BZD-Einnahme können nach sorgfältiger Indikationsstellung und Über-prüfung von Nebenwirkungen und Kontraindikationen Begleitmedikamente eingesetzt werden, für die randomisierte kontrollierte Studien Anhaltspunkte für eine Wirksamkeit geben (Empf.grad C, KKP 100%)
- Bei Hinweisen auf einen verlangsamten Stoffwechsel (z.B. bei älteren Patienten, eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion, veränderter Stoffwechselsituation) sollten für den Entzug kurz- bis mittellang wirksame BZD bevorzugt werden (Empf.grad B, KKP 100%)

Können andere Medikamente im Entzug helfen?

- Meta-Analysen (Baandrup et al., 2018; Parr et al., 2009) zeigen keinen sicheren Nutzen irgendeiner Substanz
- evtl. sind Valproat und trizyklische Antidepressiva (TZA) vorteilhaft in Bezug auf Abstinenz
- evtl. sind Pregabalin, Gabapentin, Captodiam, Paroxetin, TZA, Flumazenil vorteilhaft in Bezug auf Entzugssymptome
- Insb. bei Schlafstörungen kann die Gabe von Trazodon, Doxepin oder Mirtazapin Sinn machen



slido



**Welche psychosozialen
Behandlungsmethoden sind
bei BZD-Abhängigkeit
empfohlen?**

ⓘ Start presenting to display the poll results on this slide.

Psychosoziale Therapien (S3-LL)

- In der allgemeinmedizinischen/hausärztlichen Praxis soll bei Verdacht auf riskanten, schädlichen oder abhängigen Gebrauch von BZD eine **standardisierte Beratung** angeboten werden
- Motivationsphase: **motivierende Gesprächsführung** zur Förderung der Änderungsbereitschaft
- Entzugsphase: In der allgemeinmedizinischen / hausärztlichen Praxis können **bedarfsgerechte, individualisierte Schreiben** zur Unterstützung eingesetzt werden
- Entzugsphase: **Psychoedukation** zur Unterstützung der Änderungsbereitschaft anbieten
- Entzugsphase: **motivierende Gesprächsführung** zur Unterstützung der Änderungsbereitschaft
- Entzugsphase: **Entspannungsverfahren** können supportiv angeboten werden
- Entzugsphase: **kognitive Verhaltenstherapie** (inkl. Vorteilsanalyse, Selbstkontrollmethoden und Ablehnungstechniken) soll angeboten werden, insb. bei Schlaf- und Angststörungen
- Nach Abschluss einer Akut- oder Postakutbehandlung sollte eine **ambulante Nachsorge / Behandlung** angeboten werden

Erfolgschancen

- Erfolgsquoten
 - Bis zu 2/3 der Patienten in der Allgemeinversorgung [Lader, 2011]
 - nur 17% der psychiatrischen Patienten, die mit BZD behandelt werden, hörten damit innerhalb eines Jahres auf [Veronese et al., 2007]
- geringere Erfolgschancen bei [Heather et al., 2011]
 - Älteren
 - körperlicher oder psychischer Komorbidität (insb. anderen Abhängigkeiten, Depression, Persönlichkeitsstörungen)
 - fehlender sozialer Unterstützung
 - vorherigen gescheiterten Abbauversuchen
 - einer schlechten therapeutische Beziehung

Frau S. – wie ging es weiter?

- Vorteile und Risiken der gegenwärtigen und zukünftigen BZD-Einnahme besprochen
- Graduellen Abbau empfohlen
- Frau S. zeigte sich zunächst ablehnend
- Liess sich aber in der Folgekonsultation auf eine Reduktion ein, äusserte aber grosse Angst vor Schlafstörungen und Panikattacken
- Begleitende psychotherapeutische Gespräche, auch in Bezug auf die Panikstörung
- Dosis nach einem Monat halbiert, nach drei Monaten beendet
- Schlaf subjektiv gut, keine Panikattacken

Fallbeispiel Herr J.

- 49jähriger Patient, versch. somatische Probleme
- In Behandlung mit 130 mg Methadon pro Tag beim Hausarzt
- Erhält zusätzlich Sirdalud 8 mg und Dormicum 45 mg pro Tag verordnet
- Konsumiert zusätzlich bis 60 mg Dormicum pro Tag
- Stellt sich immer wieder beim HA und auf der NFS vor, um BZD zu erhalten
- Zuweisung des HA: «Bei mir hat er die letzte Chance bekommen, denn in diesem Setting ist eine Führung wegen unkontrollierbarer Sucht auf Dormicum und Sirdalud nicht mehr möglich. Er taucht überall auf, so zuletzt auf dem Notfall Medizin und Chirurgie und beschäftigt das Personal mit anderen Aufgaben und generiert enorme Kosten. Sollte er nicht zu Ihnen kommen, werde ich eine FU aussprechen. Zusätzlich muss er sich dann einen anderen HA suchen.»
- Weil die Station erst in drei Tagen einen Aufnahmetermin hat, schickt ihn der verzweifelte HA dann schlussendlich doch mit FU in die Klinik.
- Was nun?

Empfehlungen bei Hochdosisabhängigkeit

- Gründliches **Assessment** von Gebrauchsmuster, -motiven, Entzugssymptomen und Abhängigkeit (C)
- Optimierung der **OAT-Dosis** manchmal schon erfolgreich (C)
- Klarer **Behandlungsplan** von Vorteil, klares Dosierungsschema
- Zur Stabilisierung reichen in der Regel moderate Dosen (D), es gibt keine Notwendigkeit, gleich hohe Dosen wie berichtet zu verschreiben, auch bzgl. Krampfanfällen (Williams et al., 1996) (III)
- Dosen >30 mg Diazepam-Äquivalente pro Tag sind laut mancher Literatur selten nötig (Dep. of Health, 2007; (C)), in der Praxis aber durchaus
- **Reduktion** auf „therapeutische Dosen“ ist legitimes erstes Ziel (D) wegen hoher Rückfall- und Dropout-Raten im Entzug (McGregor et al., 2003; Vorma et al., 2002, 2003) (Ib); hierauf kann dann aufgebaut werden
- UPs können unterstützend sein (D), sollten aber nur in Absprache mit den Patienten durchgeführt werden
- Remember: Kombination Opioid & BZD birgt Risiken! (D)

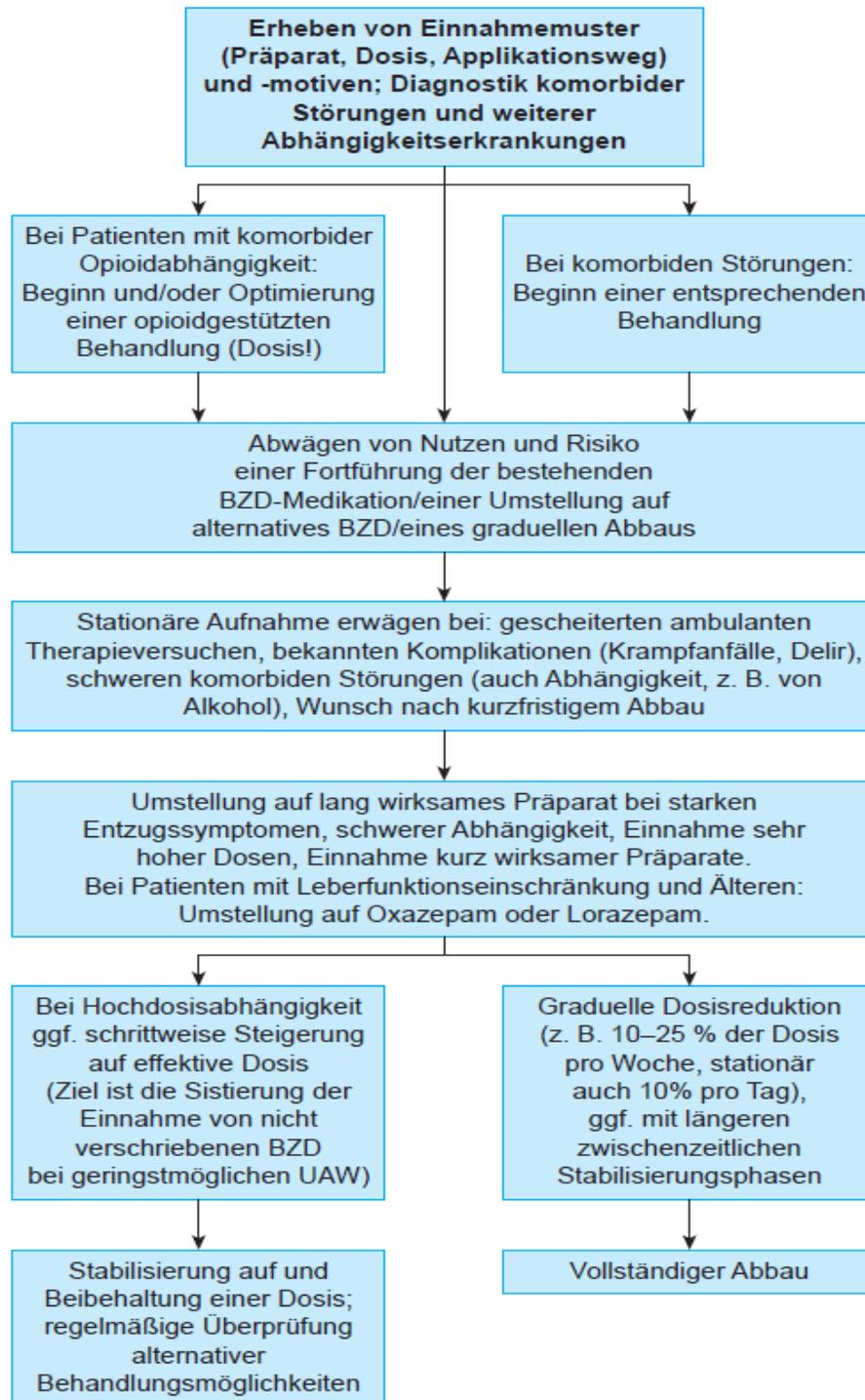
Empfehlungen SSAM zur BZD-Substitution

- Falls vollständige BZD-Abstinenz nicht gelingt, kann BZD-Substitution zur Schadenminderung angezeigt sein (C)
- Für die Substitution wird die Einstellung auf ein BZD mit relativ langsamem Wirkungseintritt und einer mittellangen bis langen Halbwertszeit empfohlen (C)
- Steigerung der Dosis auf eine Erhaltungsdosis, unter der kein nicht verschriebener BZD-Konsum mehr auftritt bei gleichzeitig niedrigen UAW
- Die kontrollierte Abgabe der verordneten BZD-Medikation (ob symptomatisch, therapeutisch oder zur Substitution), gekoppelt an die Opioidagonistenbehandlung, kann sinnvoll sein (D)

Herr J. – wie ging es weiter?

- Pat. selbst ist ähnlich verzweifelt wie der HA
- Hat mehrfach vergeblich versucht, Dormicum zu reduzieren
- Immer wieder Entzugssymptome, wacht nachts entzückt auf und nimmt Dormicum nach
- Umstellung auf Diazepam bis 70 mg/d, hierunter keine Entzugssymptome mehr
- Umstellung und Dosissteigerung Sevre Long 1200 mg/d
- Reduktion Diazepam bis auf Erhaltungsdosis 25 mg pro Tag (Bewilligung!)
- Mirtazapin 15 mg als Schlafmedikation
- Sirdalud reduziert und ausgeschlichen
- Pat. seither unter dieser Medikation weitgehend stabil, keine stationären Aufenthalte mehr, kein BZD-Beikonsum (aber auch keine weitere Diazepamreduktion)

Algorithmus



Während des gesamten Prozesses:
supportive Gespräche, Assessment von Entzugssymptomen oder neu auftretenden psychischen Störungen; pharmako- und/oder psychotherapeutische Behandlung komorbider Störungen

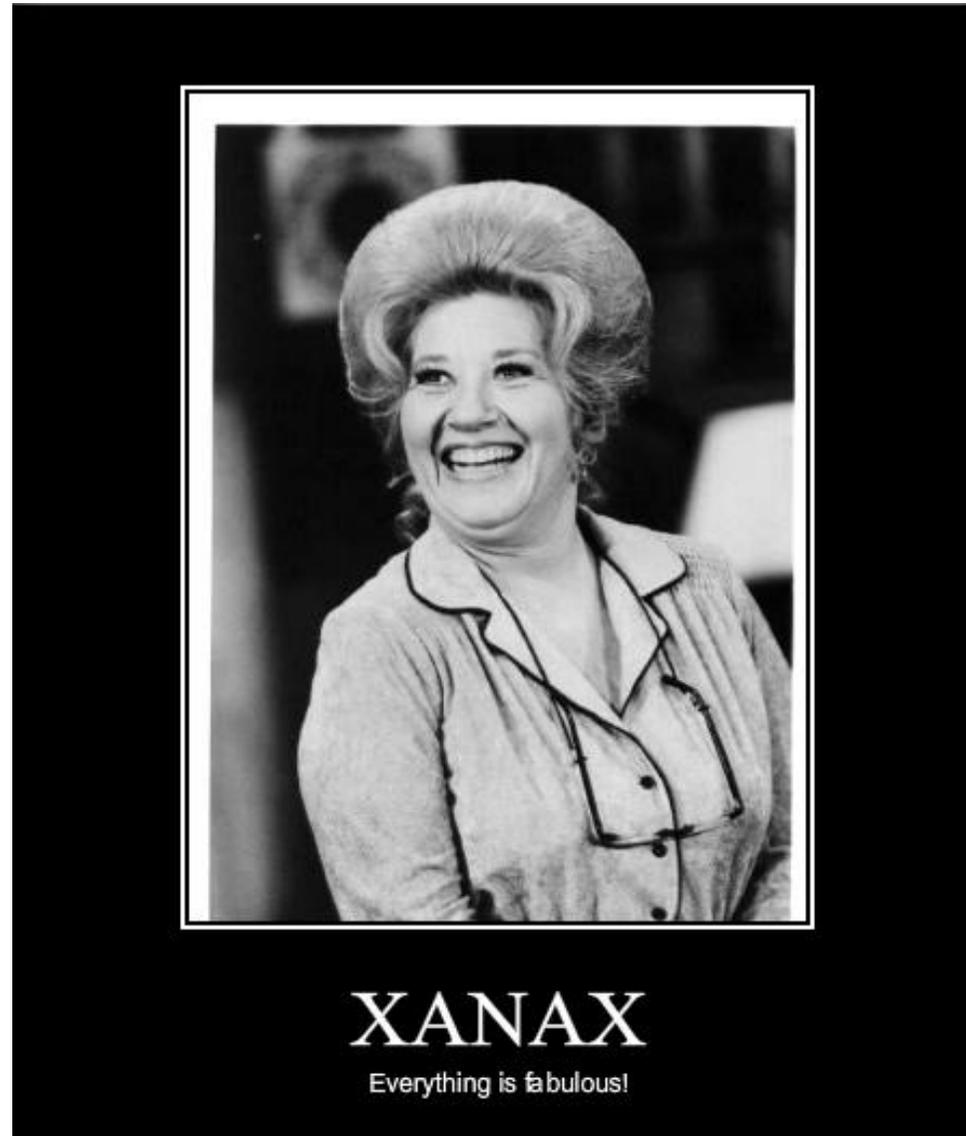
(Vogel & Caflisch, 2018)

Zusammenfassung

- BZD haben vielfältige Indikationen in der Medizin
- Schon bei Gebrauch über 4-6 Wochen können sich Entzugssymptome einstellen
- Vor allem Frauen, Ältere und psychisch Erkrankte sind gefährdet, aber jeder kann eine Abhängigkeit entwickeln
- Therapie der Wahl ist der graduelle Abbau, evtl. begleitet von psychosozialen Massnahmen; Komplikationen bei abruptem Absetzen sind gefährlich
- Nach Abwägung der Risiken und Vorteile ist auch eine Erhaltungstherapie möglich – nicht jeder muss entzogen werden
- Dies gilt insb. für Hochdosisabhängige
- BZD sind gute und wichtige Medikamente, die sorgfältig eingesetzt werden müssen («4K»)

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit...

Marc.Vogel@upk.ch



Universität

UPK Universitäre
Psychiatrische Kliniken
Basel | 76