latrogene Opiodabhängigkeit bei Schmerzpatienten

ERFAHRUNGEN AUS DER PRAXIS

PETER JESCHKE, FACHARZT FÜR NEUROLOGIE UND PSYCHIATRIE, SUCHTMEDIZINER

GESUNDHEITSZENTRUM SILBERHÖHE, HALLE (SAALE)

JANUAR 2022

Inhalte

- Entwicklungen: Chronische Schmerzen und Abhängigkeit
- Substanzwirkungen Set und Setting Kontexte
- Opioid-Substitution-Therapie
- Fallbeispiele

Schwerpunkte der Praxis

für Neurologie/Psychiatrie/ Suchtmedizin

- Suchtmedizin / Substitutionsbehandlung
- Behandlung geriatrischer Patienten
- Schmerzmedizinische Behandlung von Patienten mit chronischen Schmerzen (insbesondere in Pflegeheimen)
- Kooperationen mit Kliniken und Ambulanzen bei der Behandlung von opiatabhängigen und therapieresistenten Schmerz-Patienten



Entwicklungen chronische Schmerzen Abhängigkeit

chronische Schmerzen – psychische Störungen

- Dauerschmerz, Belastungsschmerz, Schmerzsensationen, Einengung
- Muskelverspannungen, Krämpfe, Gespanntheit, Verkrampfung
- Affektinkontinenz, Denkstörungen, vo.

 Angstzustände, Verlassenheit, Vertrauensverlust, Abwehr

 Angstzustände, Verlassenheit, Vertrauensverlust, Abwehr

 Denkstörungen, Überreiztheit

- Melancholie, Zukunftslosigkeitx, Rückzug, Resignation, Suizidalität

Erwünschte psychotrope Effekte bei Schmerzpatienten

- Schmerzlinderung, kontinuierlich und bei "Spitzen"
- Entspannung muskulär und psychisch: "keine Verkrampfungen"
- Sachlichkeit, Ausgeglichenheit, Affektstabilität, Gelassenheit
- Angstfreiheit, Vertrauen, Akzeptanz,

"Psychotherapie-Erwartungen"

- Ruhe, ausreichend Nachtschlaf, normaler Schlaf-Wach-Rhythmus
- gute Stimmung, aktive Mitwirkung, Optimismus

Opiatabhängige Schmerzpatienten – keine seltenen Fälle!

ABHÄNGIGKEITSKRITERIEN

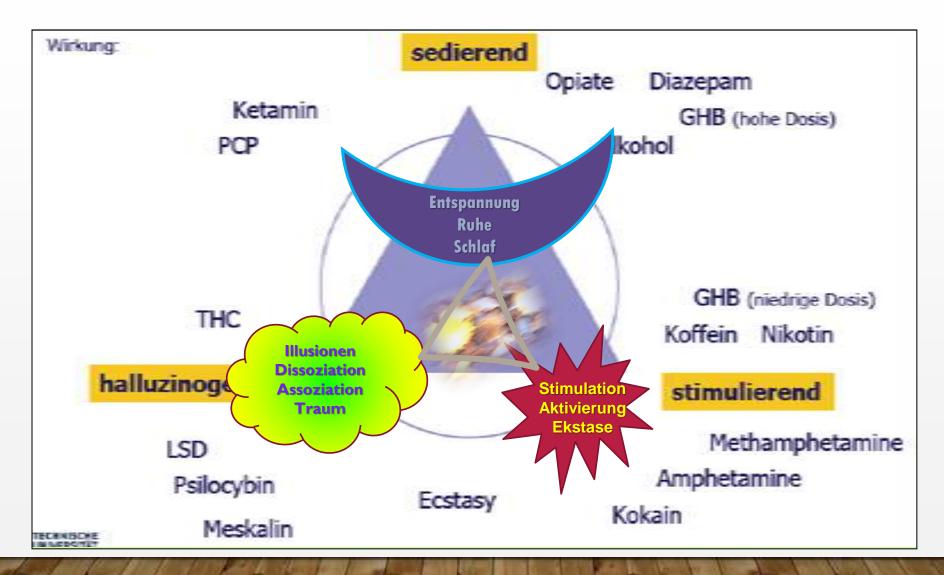
- > Toleranzentwicklung
- Abstinenzverlust
- Kontrollverlust
- Einengung
- Entzugserscheinungen
- Zwang zum Gebrauch

THERAPIEPROBLEME BEI SCHMERZPATIENTEN

- Immer wieder ist eine Erhöhung der Opiat-Tagesdosis erforderlich.
- Widerstände gegen Reduktion und Absetzversuche.
- Nichteinhalten des Einnahme-Planes.
- Opiat-Bedarf wird zentrales Problem der Arzt-Patient-Beziehung.
- Akzessorische fluktuierende psychische und somatische Symptome.
- Zwanghafte Ängste, dass die Mittel nicht in ausreichender Menge verordnet werden.

Therapie: Substanzen- Kontexte - Set und Setting - Symptome - Wirkungen

Übersicht – Rausch-Drogen – Wirkungen



Set und Setting

- Kontext der Wirkung psychotroper Substanzen
- Set:

Persönliche Disposition (biografisch, sozial, seelisch, kulturell)

Setting:

Situatives Arrangement und Management (wann?, wo?, wie?, wozu?, mit wem durchgeführt?, durch wen initiiert, mit welchem Verlauf und Erfolg?)

> Tendenz:

Positive Erwartung – positive Wirkung – Wiederholung – Gewöhnung – Sucht

Kontext der Wirkung von Therapie

Set:

Persönliche Disposition (biografisch, sozial, seelisch, kulturell)

Setting:

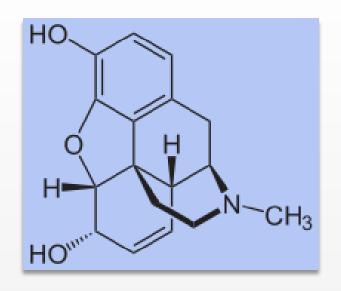
Situatives Arrangement und Management (wann?, wo?, wie?, wozu?, mit wem durchgeführt?, durch wen initiiert, mit welchem Verlauf und Erfolg?)

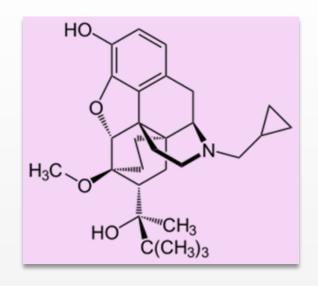
> Tendenz:

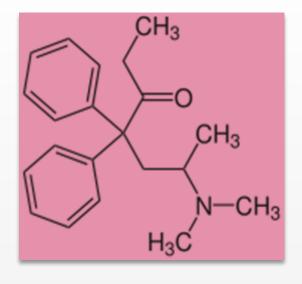
Positive Erwartung – positive Wirkung – Adhärenz – Linderung – Heilung

Opioid-Substitution-Therapie

Opiate







Morphin

Buprenorphin

Methadon

μ1-Rezeptor –

Effekte: Analgesie, Hypothermie, Euphorie, Miosis,

Agonisten: Endorphine/Enkephaline, Morphin, Fentanyl, etc.;

alle Partialantagonisten (Buprenorphin),

Antagonisten: Naloxon, Naltrexon

μ2-Rezeptor –

Effekte: Atemdepression, Obstipastion,

δ-Rezeptor –

Effekt: analgetisch auf Rückenmarksebene: Enkephalin

к-Rezeptor –

Effekt: spinale Analgesie, geringe Atemdepression, Sedation, Dysphorie.

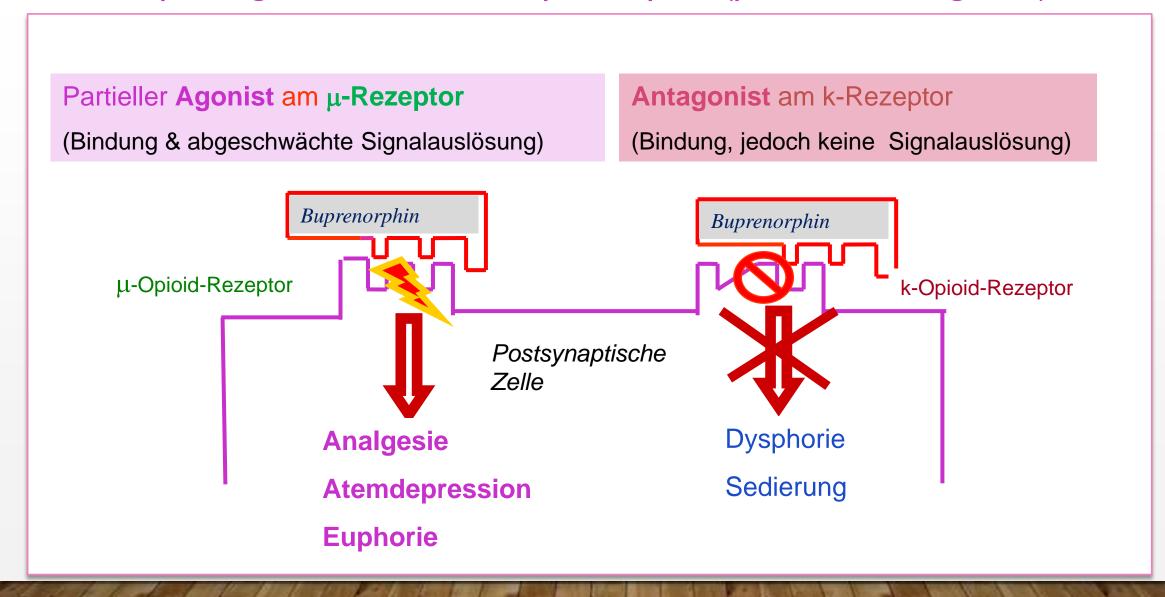
ε-Rezeptor –

Effekt unbekannt.

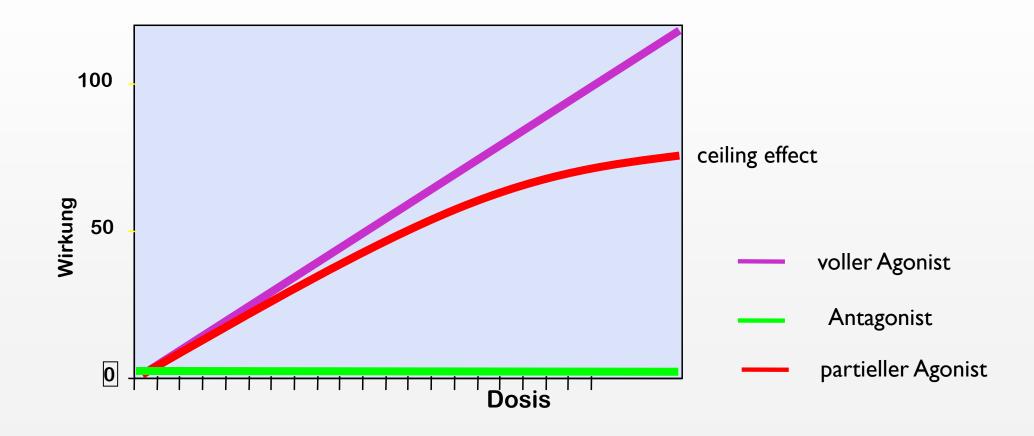
σ-Rezeptor –

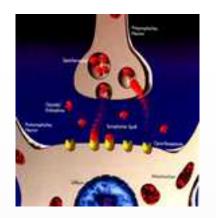
Effekt: unbekannt, Wechselwirkungen, "psychotomimetische Effekte" durch Bindungen von Opipramol und Fluvoxamin, Quetiapin

Rezeptoreigenschaften von Buprenorphin (partieller Antagonist)



Dosis-Wirkungsbeziehung: Antagonisten / Agonisten / partielle Agonisten





Opiate/Opioide

Codein DHC

Opium

Tilidin

Tramadol

Buprenorphin

Morphin

Oxycodon

Hydromorphin

Methadon

Heroin

Fentanyl

Euphorie

Analgesie

Hustenstiller

Antidiarrhoikum

Sedation

Affektverflachung

Schmerzlosigkeit

verminderte Atmung

Darmatonie

Müdigkeit

Anhedonie

Atemdepression

Obstipation

Antriebsmangel

Atemlähmung

Strukturverlust

Koma

Körperliches Abstinenzsyndrom

Name	analgetische Potenz	max. Wirkdauer
Fentanyl	120	12h, transderm. 72 h
Buprenorphin SL	50	SL 12 -24 Std, transderm. 72 h
Buprenorphin-Depot	50	1- 4 Wochen
Hydromorphon	7,5	ret. 12 h
Levomethadon	4	24 -36 h
Diacetylmorphin	2,5	6 h
rac-Methadon	2	24 - 36 h
Oxycodon[5]	2	ret. 12 h
Morphin	1	ret. 12 h

Substitutionsbehandlung:

Ersetzen des süchtigen Gebrauchs einer Rauschdroge/ eines Medikaments

- durch eine komplexe medizinische Therapie
- auf der Grundlage eines ganzheitlichem Behandlungskonzepts
- mit kontinuierlicher kontrollierter Einnahme eines agonistischen suchtreduzierenden Medikaments.

Die **Veränderung** erfolgt nicht nur über die **Substanz** sondern vielmehr über das **Setting!**

Gesetzliche Grundlagen der Substitution

- ► Betäubungsmittelgesetz (BtMG)
- Betäubungsmittelverschreibungsverordnung (BtMVV)
- Richtlinien der Bundesärztekammer zur Durchführung der substitutionsgestützten Behandlung Opiatabhängiger
- ► SGB V Richtlinien des gemeinsamen Bundesausschusses

- ➤den Suchtdruck ("Craving") wirksam unterdrücken
- > eine große therapeutische Breite besitzen
- Eine ausreichend lange Wirkdauer besitzen
- >sich interaktionsarm verhalten
- > kreislaufneutral sein
- die Atmung so wenig wie möglich beeinflussen
- das neurochemische Gleichgewicht stabilisieren
- > das Reaktionsverhalten nicht negativ beeinflussen
- kein oder zumindest ein geringes Suchtpotenzial besitzen
- > nicht als Droge missbraucht werden können.

Auswahl: Substitutionsmittel in D



L-Polamidon zur Substitution

Lösung 0,5%ig, 10 ml / 100ml / 300ml / 500ml

<u>(neu: Tabletten zu 5 und 20mg)</u>

Buprenorphin

Sublingualtabletten 0,4mg / 2mg / 8mg

Buprenorphin+Naloxon = 4:1

Sublingualtabletten 2mg/0,5mg / 8mg/2mg

Methadon-Racemat (D/L)

Tabl. 5, 10, 40mg 1%ige Lösung

Retardiertes Morphin

Kps. 100 und 200 mg

Substitutionsmittel

Neu:

Buprenorphin-Depot

zur Substitution (Buvidal)

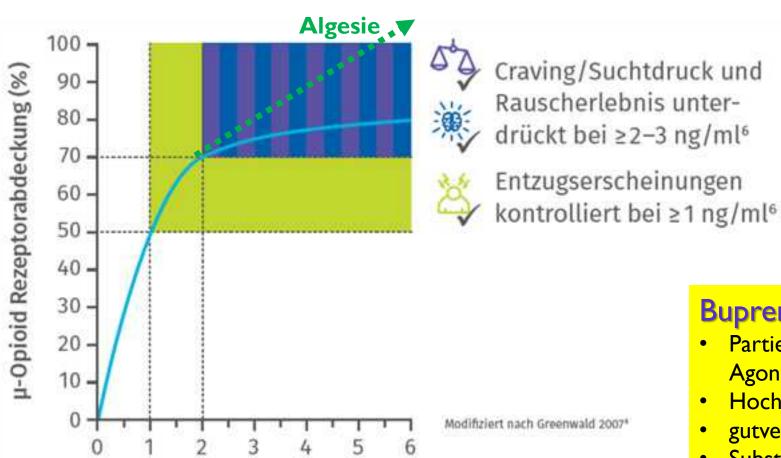
Wochenspritzen:

8 mg/16mg/ 24 mg/32 mg;

Monatsspritzen:

64 mg/96 mg/128 mg

Buprenorphin zur Substitution (iatrogen) opioidabhängiger Schmerzpatienten



Buprenorphin

- Partieller Opiat-Agonist/Antagonist
- Hochpotentes Analgetikum
- gutverträgliches
- Substitutionsmittel

Azmi F. Nasser · Christian Heidbreder · Roberto Gomeni · Paul J. Fudala · Bo Zheng · Mark K. Greenwald

Buprenorphin-Plasmalevel

(ng/ml)

Clin Pharmacokinet (2014) 53:813-824 DOI 10.1007/s40262-014-0155-0

Buprenorphin - bei Schmerzpatienten ein Mittel der ersten Wahl

Positive pharmakologische Besonderheiten (bei partiellem Kappa Antagonismus)

- Geringe opiat-typische psychische und somatische Nebenwirkungen, letale Intoxikationen sehr selten!
- Hohes analgetisches Potenzial,
- Antidepressive Wirkung ohne stärkere Sedierung.
- Alternierende 2-3-Tage-Einnahme(2x bis 3x Tagesdosen) möglich (Ceiling-Effekt)

Klinisch problematische pharmakologische Besonderheit:

Hohe Rezeptor-Affinität macht opiatfreies Intervall(empfohlen 24 Stunden)
 bei Therapiebeginn mit Buprenorphin erforderlich!

Der Beginn: Therapieanpassung/Umstellung

Neueinstellung auf Buprenorphin Sublingual-Tabletten zur Substitution (0,4 mg; 2,0 mg; 8 mg):

- Bisheriges Opiat absetzen.
- Opiatfreies Intervall >24 h!
- Einstellung unter Beobachtung (> 4 h!)

Dosierungsbeispiel:

- 1. Tag: 4 (+2...+2 mg) Buprenorphin Tagesdosis 4-12 mg
- 2. Tag: 8 (+4...+4mg) mg Buprenorphin Tagesdosis 8-16 mg oder wie gestern!
- 3. und 4. Tag: 12 mg (16 mg oder mehr) Buprenorphin Tagesdosis 12-16 mg
- ab 5.Tag: meistens Reduktion möglich, um jeweils 2 mg im 2- bis 4-Tage Abstand möglich
- Ziel-Tagesdosis (nach 1-2 Wochen) 2-4-8 (bis 12mg) (± 4mg)/d als Einmalgabe oder alternierend im 2-3 Tage Abstand

Buvidal®

Buvidal 8 mg Depot-Injektionslösung

Buvidal 16 mg Depot-Injektionslösung

Buvidal 24 mg Depot-Injektionslösung

Buvidal 32 mg Depot-Injektionslösung

Wochenspritze 7 TAGE

Monatsspritze 28 TAGE

- > Buvidal 64 mg Depot-Injektionslösung
- > Buvidal 96 mg Depot-Injektionslösung
- > Buvidal 128 mg Depot-Injektionslösung
- > Buvidal 160 mg Depot-Injektionslösung

Die Lösungen enthalten geringe Mengen Ethanol (Alkohol), weniger als 100 mg pro Dosis.

Umstellung SL-Buprenorphin – Buvidal s.c.

Übliche tägliche Behandlungsdosen mit sublingualem Buprenorphin und entsprechende empfohlene wöchentliche und monatliche Dosen von Buvidal

Tägliche Dosis	Wöchentliche Dosis	Monatliche Dosis
sublinguales Buprenorphin	Buvidal	Buvidal
2-6 mg	8 mg	
8-10 mg	I6 mg	64 mg
12-16 mg	24 mg	96 mg
18-24 mg	32 mg	128 mg

Umstellung von sublingualen Buprenorphin auf Buvidal

- Patienten, die mit sublingualem Buprenorphin behandelt wurden, können direkt auf wöchentliches oder monatliches Buvidal umgestellt werden,
- beginnend am Tag nach der letzten täglichen Behandlungsdosis mit sublingualem Buprenorphin.
- Während des Dosierungszeitraums nach der Umstellung wird eine engmaschigere Überwachung der Patienten empfohlen.

Dosierungen des Depot-Buprenorphin (Buvidal)

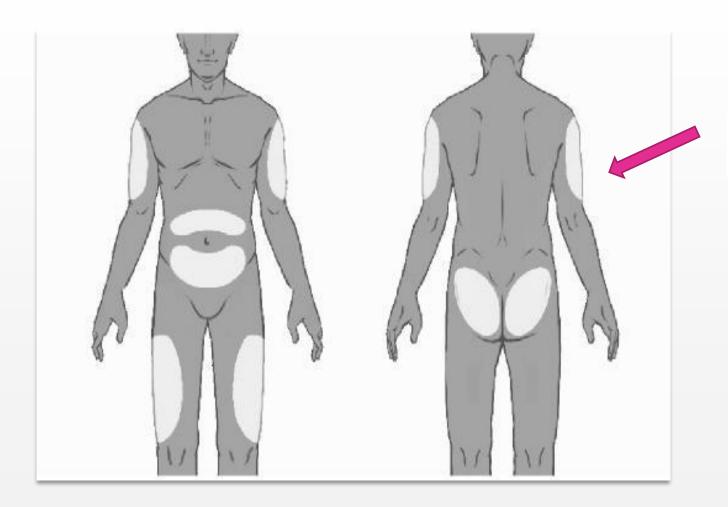
Empfohlene Dosisumrechnung bei der Umstellung von wöchentlicher auf monatliche oder von monatlicher auf wöchentliche Dosierung

Wöchentliche Dosis Buvidal	Monatliche Dosis Buvidal
I6 mg	64 mg
24 mg	96 mg
32 mg	I28 mg

Nach einer Umstellung kann eine engmaschigere Überwachung der Patienten erforderlich sein.

Die Beurteilung der Langzeit-Behandlung beruht auf Daten über 48 Wochen.

Bereiche für subkutane Injektionen



Ärmelfrei + Sonne?!

Opioid-Therapie "Problemzonen" und "Hoffnungsschimmer"

- Ausreichende Dosierung und opiat-induzierte Schmerzen (besonders bei langzeitiger Hochdosis-Therapie)
- Kombination von verschiedenen Opioiden miteinander und mit analgetischer und psychotroper Beimedikation
- Opioide und Cannabis
- Opioide und Alkohol/Genussmittel

Analyten in der MTA Opiate/Opioide/Analgetika (n = 87)

Class	Analytes
Designer opioids	AH-7921
Designer opioids	2-M ethyl-A P-237
Designer opioids	U49900
Designer opioids	U47700
Designer opioids	M T - 45
Designer opioids	Brorphine
Designer opioids	Bromadol
Designer opioids	Metonitazene
Fentanyls	Tetrahydrofuranylfentanyl
Fentanyls	cis-Isofentanyl
Fentanyls	Furanylfentanyl
Fentanyls	Sufentanil
Fentanyls	Butyrylfentanyl
Fentanyls	Remifentanil
Fentanyls	Fentanyl
Fentanyls	Carfentanil
Fentanyls	3-M ethylfentanyl
Fentanyls	Acrylfentanyl
Fentanyls	4-Fluoroisobutyrylfentanyl
Fentanyls	Acetylfentanyl
Fentanyls	Valerylfentanyl
Fentanyls	Norfentanyl
Fentanyls	Ocfentanyl
Keto-opiates	Hydromorphone
Keto-opiates	Oxymorphone
Keto-opiates	Noroxycodone
Keto-opiates	Hydrocodone
Keto-opiates	Oxycodone

	Analytes
Miscellaneous	Loperamide
Miscellaneous	Ketamine
Miscellaneous	Paracetamol
Miscellaneous	Norketamine
Miscellaneous	Gabapentin
Miscellaneous	Pregabalin
Miscellaneous	Flupirtine
Miscellaneous	Phencylidine
Miscellaneous	7-OH-Mitragynine
Miscellaneous	Apomorphine
Miscellaneous	4-Methyl-Aminoantipyrine
Miscellaneous	Dehydronorketamine
Miscellaneous	Dextromethorphan
Miscellaneous	Dextrorphan
Miscellaneous	Diclofenac
Miscellaneous	N-Desmethylloperamide
Miscellaneous	Pholcodine
Opiates	3-Acetylmorphine
Opiates	Normorphine
Opiates	Norcodeine
Opiates	Morphine-6-Glucuronide
Opiates	Morphine
Opiates	Codeine-6-Glucuronide
Opiates	Ethylmorphine
Opiates	3.6-DiacetyImorphine
Opiates	Dihydronorcodeine
Opiates	Morphine-3-Glucuronide
Opiates	Desomorphine
Opiates	6-Acetylmorphine
Opiates	Codeine
Opiates	6-Acetylcodeine
Opiates	Dihydrocodeine
	Miscellaneous Opiates

	Class	Analytes
	Opioids	Piritra m id e
	Opioids	Propoxyphene
	Opioids	N a lm e fe n e
	Opioids	Tapentadol
	Opioids	Tapentadol-3ß-D-G lucuronide
•	Opioids	T ilid in e
•	Opioids	Tramadol
•	Opioids	Buprenorphine
	Opioids	EDDP
	Opioids	Pentazocine
	Opioids	N o rp e th id in e
	Opioids	N - D e s m e th y Itap e n ta d o I
	Opioids	Naloxone
	Opioids	Naltrexone
	Opioids	Norbuprenorphine
	Opioids	M itragynine
	Opioids	Methadone
	Opioids	Norpropoxyphene
	Opioids	Pethidine
	Opioids	N o rtilid in e
	Opioids	6-beta-Naltrexol
	Opioids	Ketobemidone
	Opioids	O -D e s m e th y l tra m a d o l
	Opium-alkaloids	M e conin e
	Opium-alkaloids	Papaverin
	Opium-alkaloids	Noscapine
	Opium-alkaloids	Thebaine

Information Dr. Michael Böttcher, MVZ Dessau

Fallbeispiele latrogene Opiatabhängigkeit Opiatsubstitution

Beispiel aus der eigenen Praxis

Fallbeispiel 1 vertebragenes Schmerzsyndrom, Z.n. NPP-Operation

D.G., m.; 52 J, Möbeltransporteur, Vorarbeiter,

früher alkoholabhängig, seit 39. LJ (2009) stabil abstinent.

05/2017: NPP-Op. (lumbal L4-S1), danach *Opioide* (800-1000 mg *Tramadol*/d, + zusätzlich *Oxycodon* (20 bis 40 mg/d)+ *Pregabalin* (600-800 mg/d).

01/2018: Übernahme von Orthopädie zur Substitution. *Buprenorphin SL* (4 mg/d) – Pregabalin Entzug sehr langsam (über 3 Monate).

08/2019: Umstellung auf *Buprenorphin-Depot-s.c.-Injektionen* ("Wochenspritze":16 mg/Woche).

10/2019: Umstellung auf *Buprenorphin-Depot-s.c.-Injektionen*("*Monatsspritze*": 64 mg/4 Wochen) Buvidal s.c.)

01/2020: nach 3. "Monatsspritze" **Therapieende** – Patient hatte nach Ausland-Urlaub Spritze "vergessen", Rücksprache, Patient verzichtet auf weitere Injektionen – "neue Freundin, alles gut…".

Bis 03/2021: wiederholte Konsultationen und Drogenscreening-Untersuchungen: keinerlei Analgetika, alkoholabstinent, psychisch stabil, arbeitet weiter als Vorarbeiter in Möbel-Transport-Firma!

Fallbeispiel 2:

Polyneuropathie + Knochen-/Gelenk Schmerzen + Neuralgie (+ Substanzgebrauchsstörung)

J. K., m. 63 J., Betriebsleiter, Unternehmer,

<u>Dg:</u> Alkoholabhängigkeit, sensomot. Polyneuropathie, chronisches Schmerzsyndrom – Z. n. Polytrauma (re. Bein), seit 62. LJ Meralgia paraesthetica li..

<u>Th:</u> seit 49. LJ (2009) psychiatrische Mitbehandlung. Entzüge, Rückfälle, 2014-2017 Hochdosis-Polypragmasie: Pregabalin 750 mg/d+ Gabapentin 1200 mg/d + Duloxetin 120 mg/d+ Baclofen 100 mg+ NSAR /d + Tramadol bei Bedarf (2-3 mal/Wo 100-300 mg/d)+ bei Bedarf Alprazolam und Lormetazepam (2-3 x/Wo)

2017Sturztrauma (55.LJ), Mehrere Osteosynthese-Op., komplizierter Verlauf, danach Abstinenz (seit 6 Jahren).

09/2017: Umsetzung auf *Buprenorphin sublingual (Temgesic*) mit langsamer Dosissteigerung bis 2 x 0,8 mg/d, Reduktion von Pregabalin (2 x 150 mg/die), Absetzen von Gabapentin. Absetzen der übrigen Medikamente.

03/2018: Zusatzmedikation *THC (Dronabinol)*, später ersetzt durch *THC 10/CBD 10 Vollextrakt* (5-0-15 mg/d)

04/2020: Buprenorphin-Substitut SL 2 mg/d, später 4 mg/d, Cannabis nur noch zur Nacht.

03/2021: Umsetzen auf Buprenorphin-Depot s.c. Injektionen (Buvidal), 64 mg/4 Wo.- deutliche Besserung

11/2021: Meralgia parästhetica links (nach Absetzen von Cannabis?) – Zunächst Buvidal erhöht auf 96 mg/4 Wo.+ Pregabalin 75 mg/d.

Fallbeispiel 3 affektive Störung (Borderline?), chronisches Schmerzsyndrom,, polyvalente Medikamentenabhängigkeit (latrogen)

J.M., m., 41 J., Krankenpfleger;

<u>A:</u> FA gehäuft bipolare Störungen und Suchtkrankheiten, seit der Pubertät Episoden mit Selbstverletzungen, Depressionen, Ängsten sowie rezidiv. komplexen Schmerzzuständen ("vertebragen", "Fibromyalgie")

22. LJ: Überweisung Schmerztherapie: Opioide (Tramadol, Valoron, Oxycodon) Benzodiazepine, Antidepressiva, niedrigpotente Neuroleptika, NSAR, Muskelrelaxanzien)

Bis 30. LJ: "Selbstentzüge", Psychiatrie: "Wir könnten in 4 Wochen einen Termin anbieten …"

Hauptdiagnosen:

Trigeminusneuralgie I.Ast bei Herpes zoster L(G50.0, G)

Lumbalgie (M54.5, G)

Sodbrennen(R12, G)

Derzeitige Medikation:

FENTANYL ARISTO 75UG/H PFT 20 ST N3Ai (alle 2 Tage 1 Pflaster wechseln)

DOXEPIN DURA 25MG HKP 100 ST N3(1-0-0)

NOVALGIN FTA 50 ST N3(1-1-1)

DOXEPIN DURA T 50MG FTA 50 ST N2(0-0-1)

Hauptdiagnosen:

Trigeminusneuralgie I.Ast bei Herpes zoster L(G50.0, G)

Lumbalgie(M54.5, G)

Sodbrennen(R12, G)

Derzeitige Medikation:

HYDROMORPHON AL 4MG RET RET 100 ST N3A!(1-0-1)
HYDROMORPHON ARI AKUT2.6MG HKP 100 ST N3A!(0-1-0-1)

Fallbeispiel 3

Verlauf der Substitutionsbehandlung

06/2009 (29. LJ) Übernahme in ambulante psychiatrische Mitbehandlung – zusätzliche Diagnosen: Allergisches Asthma (2010), zervikale und lumbale Radikulärsyndrome (2012), Zosterneuralgie (2013), rezidivierender Kiefer-Entzündungen (2015),

Medikamente:

Ab 2009: *Antidepressiva, niedrigpotente Neuroleptika, Carbamazepin, Tolperison*, gelegentlich *Oxazepam* und *NSAR* – "Opiatbeigebrauch" (verordnet von Schmerztherapie)

02/2013: Substitutionstherapie mit *Buprenorphin/Naloxon* SL 8/2 mg/die, Pregabalin

10/2013: Umstellung auf *L-Polamidon* (zu Beginn 50 mg/d, Reduktion bis 20 mg/d)

07/2015: Umstellung auf *Buprenorphin SL* (4mg/d, Steigerung bis 10 mg/d)

07/2016: Erneut *L-Polamidon* (30 mg/d)

02/2018: Umsetzung auf *retardiertes Morphin* (800 mg/d), Begleitmedikation: *Pregabalin* (100 mg/d) und *Fluoxetin* (20 mg/d).

Gute Compliance, stabile soziale Integration, psychisch weitgehend ausgeglichen

Substitution bei Opiat- und Opioid-Abhängigkeit

- Bei den 4 Fachärzten der Praxis, die substitutionsberechtigt sind, befinden sich im Durchschnitt insgesamt 140-170 opiatabhängige Patienten in Substitutionsbehandlung.
- 21 von ihnen wurden auf Depot-Buprenorphin eingestellt aktuell erhalten 14 das Medikament (7 Frauen/7 Männer.
- 3 dieser Patienten waren Schmerzpatienten, die "iatrogen" opiatabhängig wurden.

Fazit

- Die Behandlung mit Opioid-Substitutionsmitteln kann bei Patienten mit chronischen Schmerzen und manifester Opiatabhängigkeit eine positive therapeutische Option darstellen.
- Die Anwendung von Buprenorphin und insbesondere von Depot-Buprenorphin zur Substitution empfiehlt sich dazu besonders.
- Schmerztherapeuten können diese Behandlung selbstständig durchführen (mit konsiliarischer Beratung eines Suchtmediziners).
- Ein kontinuierlicher Erfahrungsaustausch und die Kooperation von Schmerz- und Suchtmedizinern ist zu empfehlen.

Danke für Ihre Aufmerksamkeit!