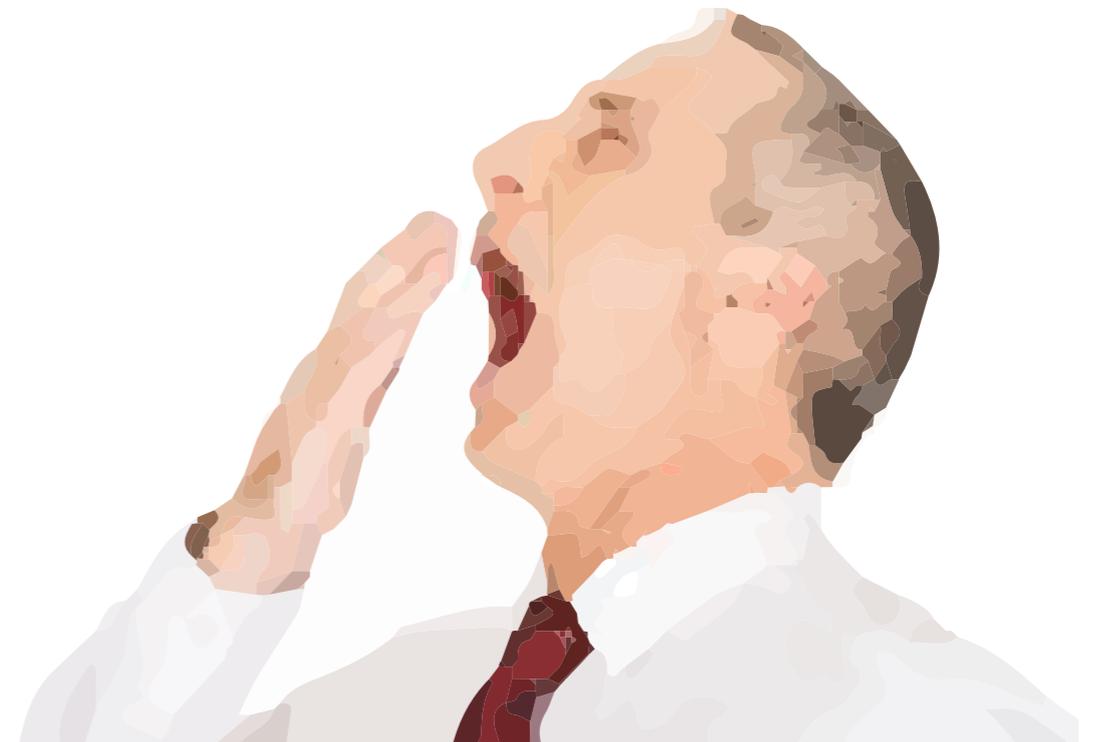


voll langweilig! Benzodiazepine

zu Natur und Kultur einer
beliebten Substanzklasse



Inhalt

psychiatrie
st.gallen
nord

Naturwissenschaft: Pharmakologie

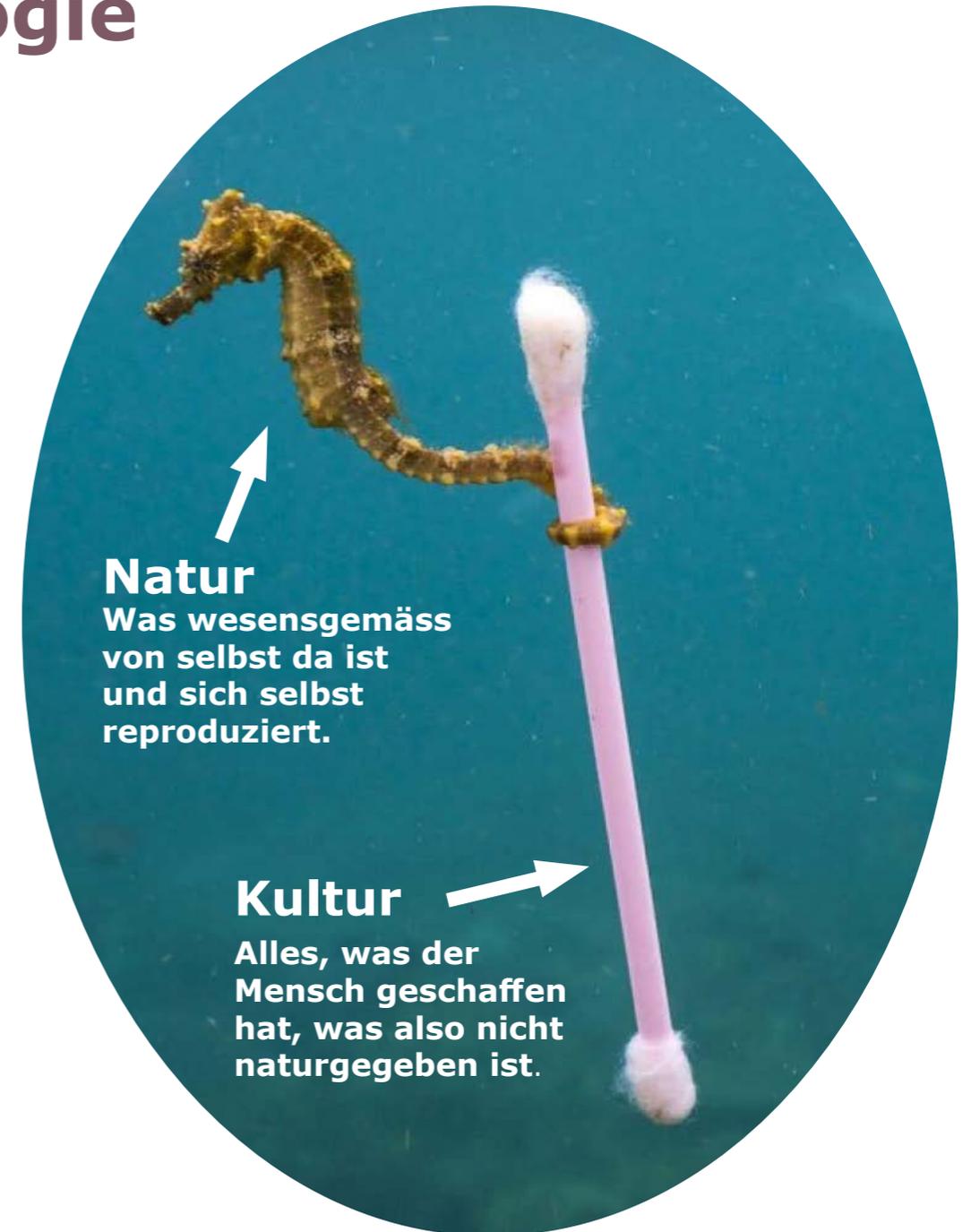
Wirkung/Indikationen/KI
Benzodiazepinabhängigkeit
Mehrfachabhängigkeit
Benzodiazepinentzug
Substitution

Geschichte der Benzodiazepine

Leo Sternbach und der Zufall

Kultur im 21. Jahrhundert

Kultur und Benzodiazepine



voll langweilig! Benzodiazepine

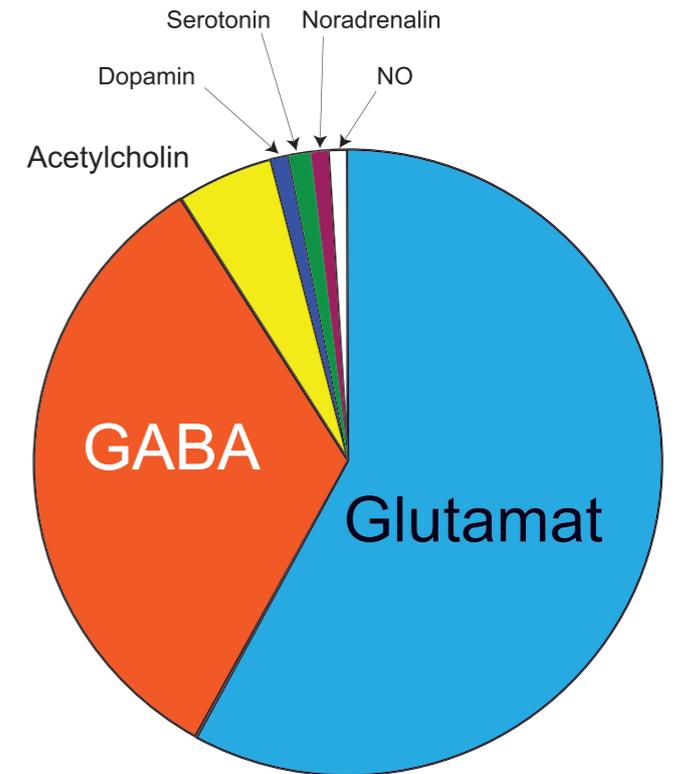
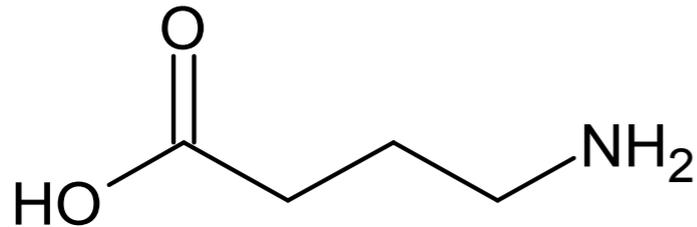
Pharmakologie der Benzodiazepine



voll langweilig! Benzodiazepine

GABA (Gammaaminobuttersäure)

- Wichtigster *hemmender* Neurotransmitter im Hirn



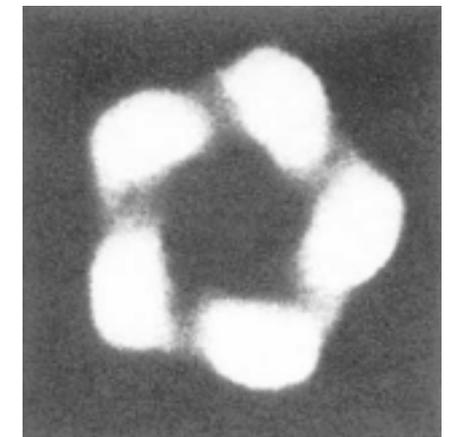
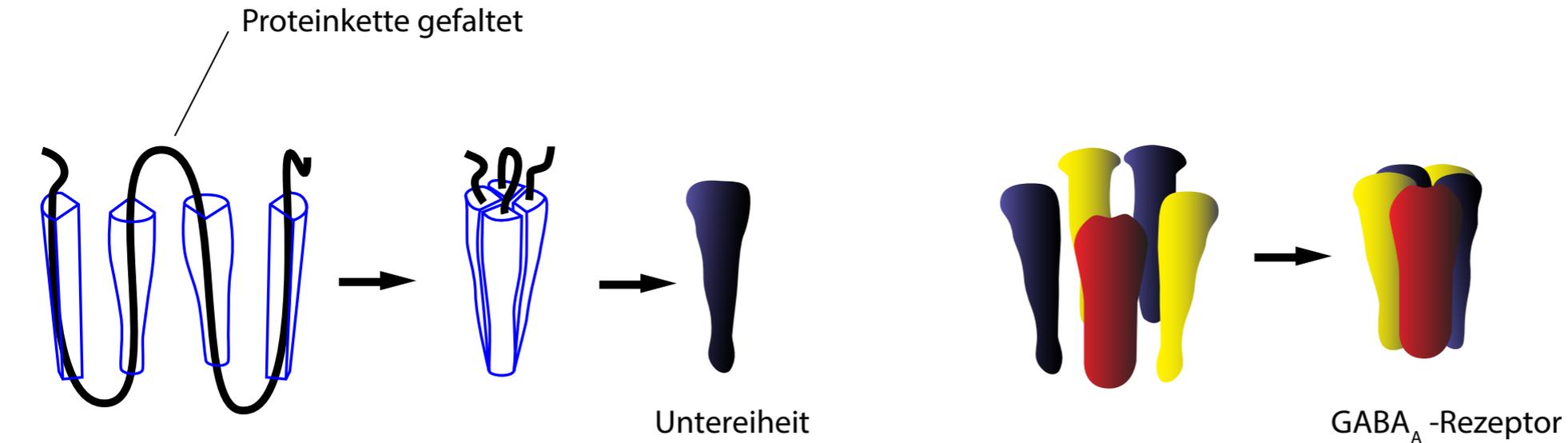
Relative Häufigkeit von Neuronen nach Neurotransmitter
Neuroscience of Clinical Psychiatry Higgins 2007

- Die Aktivierung des GABA_A Rezeptors bewirkt durch Chlorideinstrom in die Nervenzelle eine **Hyperpolarisation** der Zellmembran.
- Die **Nervenzelle wird so stabilisiert** und reagiert weniger schnell.

voll langweilig! Benzodiazepine

Wirkort GABA_A Rezeptor Aufbau

psychiatrie
st.gallen
nord



GABA_A Rezeptor Komplex
elektronenmikroskopische Darstellung
Nutt BJP 2001 179

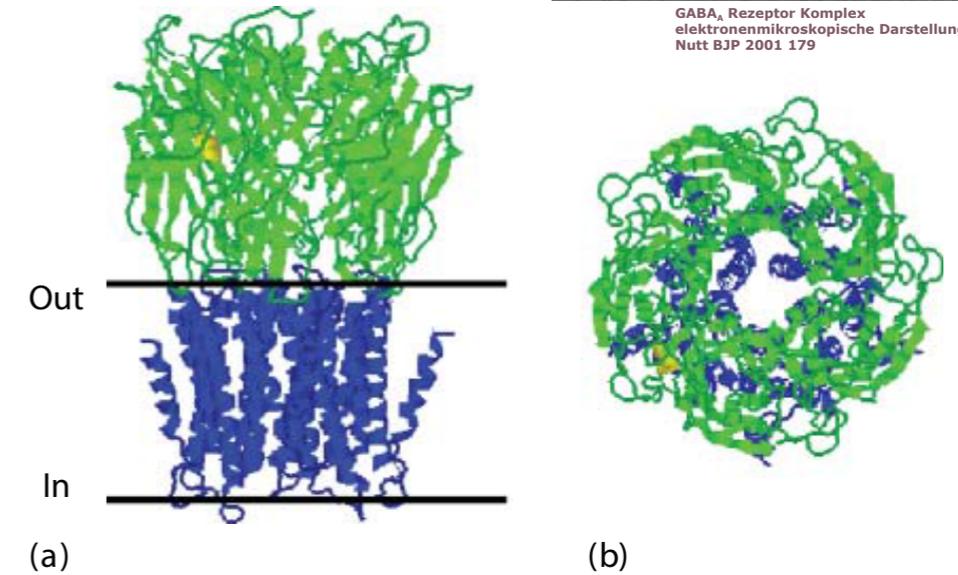
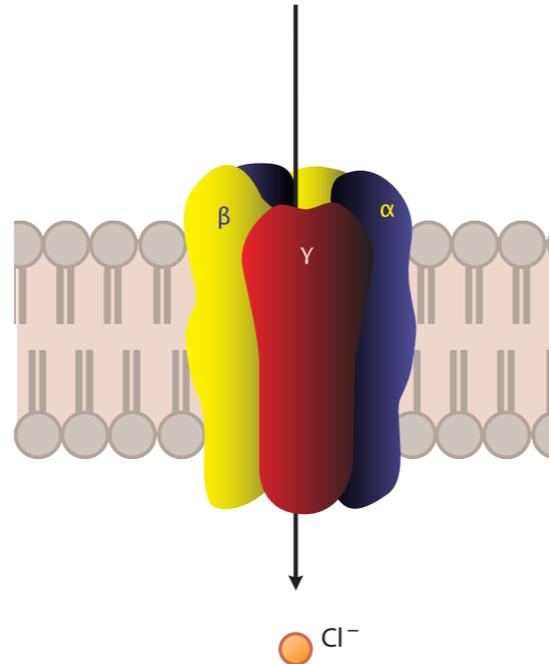
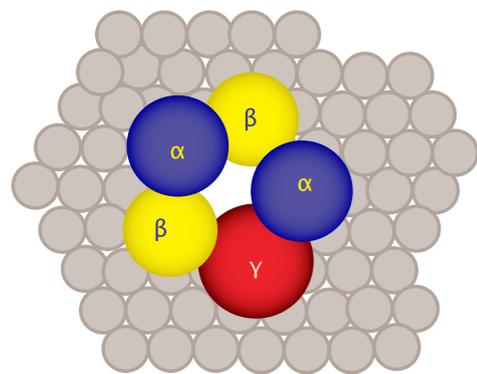


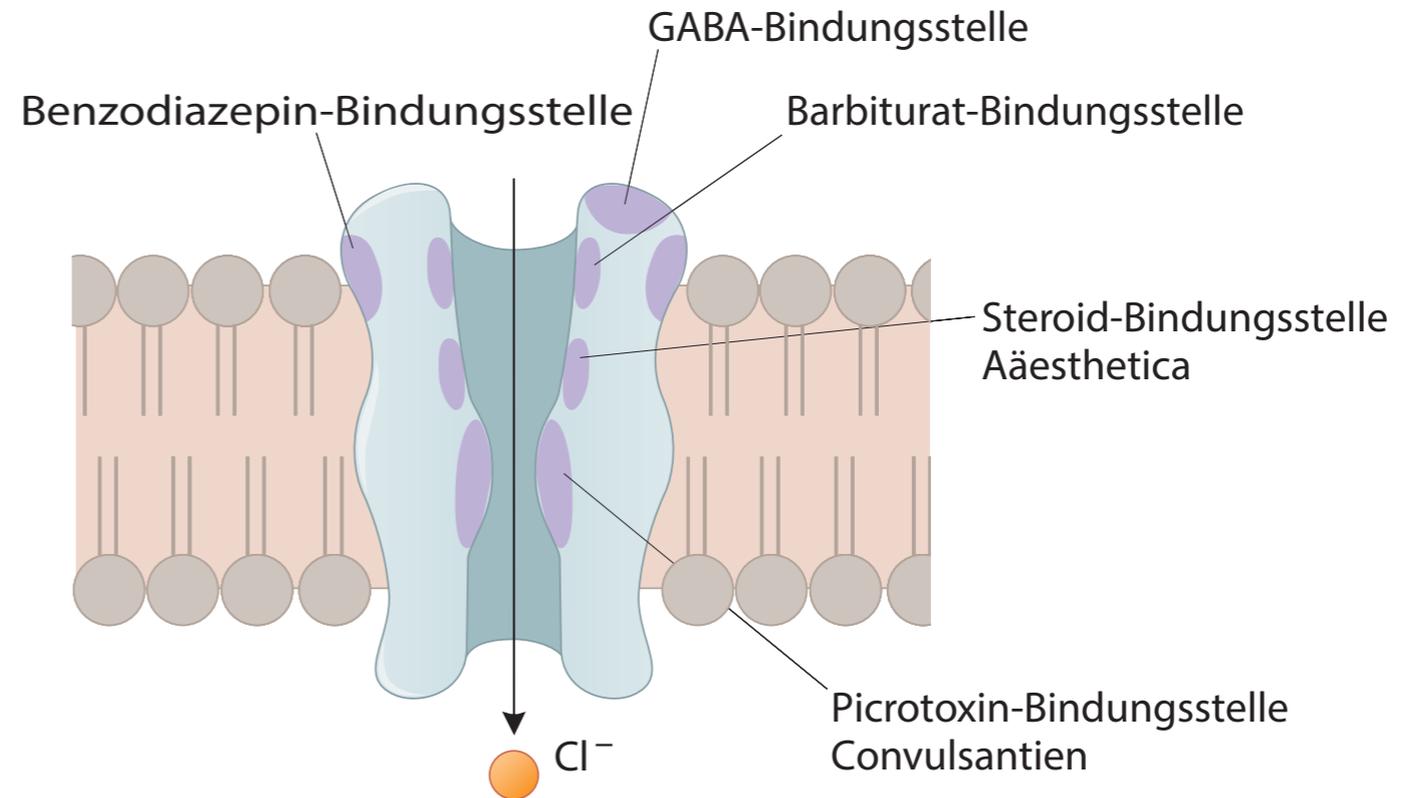
Figure 6.24 Orientation of the GABA_A receptor in the membrane.

voll langweilig! Benzodiazepine

Wirkort GABA_A Rezeptor

Bindungsstellen

- Pro Rezeptorkomplex binden zwei Moleküle GABA, jeweils zwischen der α - und der β - Untereinheit.
- **Benzodiazepine** wirken als allosterischer (an anderer Stelle als GABA angreifender) Modulator des GABA, sind **alleine** aber **nicht am Rezeptor wirksam**.



voll langweilig! Benzodiazepine

Wirkung der Benzodiazepine

- In Anwesenheit von **Benzodiazepinen** führt die **gleiche Menge GABA zu mehr Wirkung**.
- Benzodiazepine sind darum so sicher, weil sie nicht selbständig am Rezeptor wirken, sondern die Wirkung des körpereigenen Neurotransmitters GABA verstärken.
Physiologische Rückkopplungsmechanismen bleiben so erhalten.
- Barbiturate sind viel toxischer, weil sie in höherer Konzentration wie GABA direkt am Rezeptor wirken.
- Wahrscheinlich existiert **kein «endogenes Benzodiazepin»**, die verschiedenen Bindungsstellen am $GABA_A$ -Rezeptor sind relativ unspezifisch.
- Nomenklatur:
 $GABA_A$ -Rezeptor aber **Benzodiazepin-Bindungsstelle**

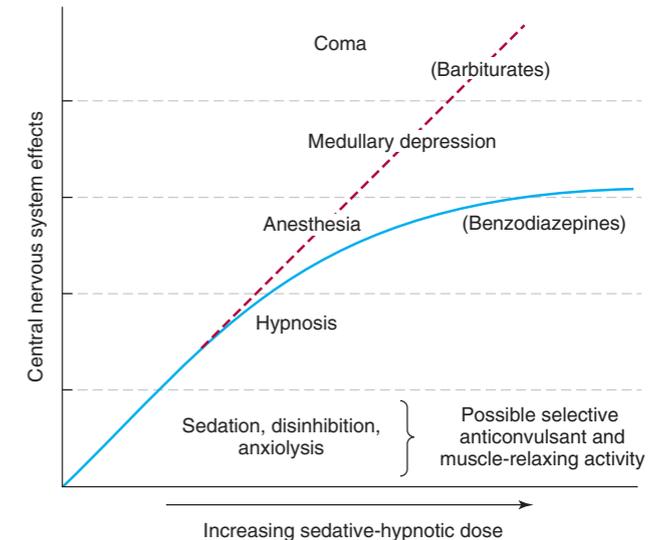


FIGURE 22-2 Relationships between dose of benzodiazepines and barbiturates and their CNS effects. Katzung & Trevor's Pharmacology 2015 S. 188

Vielfalt der GABA_A Rezeptoren

- Am GABA_A Rezeptor herrscht kein einfaches Ursache-Wirkungs-Verhältnis sondern komplexe, differenzierte Interaktionen.
- Untereinheiten des GABA_A -Rezeptors existieren in **verschiedenen Isoformen**:
 - 6 alpha (α) Isoformen
 - 3 beta (β) Isoformen
 - 3 gamma (γ) Isoformen
 - je 1 delta (δ), epsilon (ε), pi (π), theta (θ) Isoform
 - 3 rho (ρ) Isoformen
- Dazu kommen spezifische **Modifikationen in Transkription und Translation** der Genprodukte (splice variants).
- **Resultat: über 500 verschiedene Formen** von GABA_A Rezeptoren können zusammengestellt werden. (Sieghart & Sperk, 2002)

Benzodiazepine zeigen die gleiche Aktivität bei α1, α2, α3 und α5 Untereinheiten des GABA_A Rezeptors. Falls am Rezeptor kein γ2, oder aber α4 oder α6 vorhanden sind, wird der GABA_A-Rezeptor nicht empfindlich auf Benzodiazepine sein.

voll langweilig! Benzodiazepine

Table 14-2

Composition, Distribution, and Major Functions of GABA_A Receptors

SUBUNIT COMPOSITION	LOCATION	FUNCTION	COMMENTS
$\alpha 1\beta 2\gamma 2$	Widespread GABA Neurons	Sedation, anticonvulsant activity	Adult, BZ-sensitive, reduced in drug tolerance?
$\alpha 2\beta 3\gamma 2$	Forebrain, spinal cord	Anxiety, muscle relaxant	Axon hillock in some cells, BZ-sensitive
$\alpha 2\beta 1\gamma 1$	Glia		
$\alpha 3\beta 3\gamma 2$	Cortex	Anticonvulsant activity	Embryonic and adult BZ-sensitive
$\alpha 4\beta 2\gamma 2$	Thalamus		Insensitive to agonist BZ
$\alpha 4\beta 2/3\gamma 2$	Dentate gyrus		Elevated in drug withdrawal?
$\alpha 4\beta 2\delta$	Thalamus	Tonic inhibition	Extrasynaptic, BZ-insensitive in adults
$\alpha 4\beta 2/3\delta$	Dentate gyrus		
$\alpha 5\beta 3\gamma 2$	Hippocampus CA1 Sensory Ganglia	Tonic inhibition	Extrasynaptic, BZ-insensitive
$\alpha 6\beta 2/3\gamma 2$	Cerebellar granule cells		Insensitive to agonist BZ
$\alpha 6\beta 2/3\delta$	Cerebellar granule cells	Tonic inhibition	Extrasynaptic, BZ-insensitive, adult
$\gamma 3, \theta, \epsilon$	Little information		

BZ, benzodiazepines.

Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 12th Ed. 2011

Merke: Benzodiazepine treffen auf eine hoch individuelle, differenzierte, zeitlich variable Rezeptorlandschaft und induzieren selber Veränderungen in dieser Struktur.

Ihre Wirkung ist kontextabhängig!

voll langweilig! Benzodiazepine

Klinische Wirkung der Benzodiazepine

- anxiolytisch
- sedativ
- hypnotisch
- muskelrelaxierend
- antiepileptisch

aber auch: amnestisch, enthemmend, appetitanregend, prosozial, stimulierend

- Koma nur unter sehr hohen Dosen
- Benzodiazepine **alleine** verursachen auch bei hohen Dosen **weder tödliche Intoxikationen noch völlige Anästhesie**. Ausnahme: Midazolam wird mit einer Reduktion von Atemfrequenz und Atemvolumen in Verbindung gebracht.
- Praktisch alle Wirkung wird über das ZNS vermittelt, periphere Wirkungen wie koronare Vasodilation (z.T. in therapeutischer Dosierung) und neuromuskuläre Blockade (bei extrem hohen Dosen) stehen im Hintergrund.

voll langweilig! Benzodiazepine

Toleranzentwicklung

psychiatrie
st.gallen
nord

- Bezüglich **Sedation innerhalb von Tagen**
- Aber: **kaum Toleranzentwicklung bezüglich Einschränkung der psychomotorischen Leistung** (z.B. visual tracking)!!!
- Relativ rasche Toleranzentwicklung bezüglich der antikonvulsiven Wirkung
- Rasche Toleranzentwicklung bezüglich muskelrelaxierender und ataktischer Wirkung
- Clonazepam bewirkt schon in noch nicht sedierenden Dosen eine Muskelrelaxation, was Diazepam und die meisten anderen Benzodiazepine nicht können.
- Umstritten: Toleranzentwicklung gegenüber anxiolytischer Wirkung?
- Lernvorgänge werden durch Benzodiazepine zumindest behindert, die langfristige Einnahme scheint zu einer (irreversiblen?) **Einschränkung der kognitiven Fähigkeiten** zu führen.

voll langweilig! Benzodiazepine

Alle gleich?

Hauptunterscheidung nach Halbwertszeit,
Metabolismus, Absorptionsgeschwindigkeit,
Darreichungsform, Dosierung

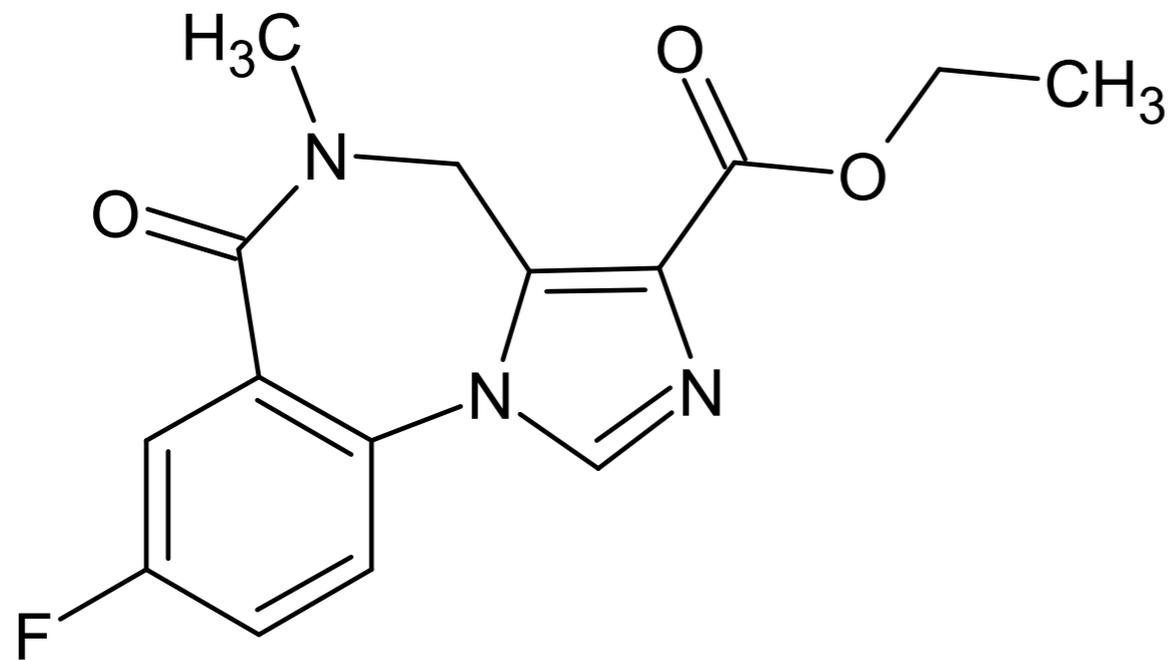
Handelsname (CH)	Wirkstoff	Dosierung	Max. Tagesdosis Kompendium	T max	Halbwertszeit	Aequivalenzdosen zu Valium 10mg	Kompendiumpreis pro Tablette (1 OP)	Gassenpreis
DORMICUM	Midazolam	7,5-15mg	15mg	1h	1,5-2,5h	7,5mg	15mg Tbl. (0.99.-)	5.-
STILNOX	Zolpidem	10mg	10mg	0,5-3h	3h	20mg	10mg Tbl. (0.74.-)	
ROHYPNOL	Flunitrazepam	0,5-1mg	2mg	0,75-2h	10-16h	1mg	1mg Tbl. (0.43.-)	5.-
XANAX	Alprazolam	0,5-4mg	6mg	1-2h	12-15h	1mg	2mg Tbl. (1.25.-)	
IMOVANE	Zopiclon	7,5mg	7,5mg	1,5-2h	5-6h	15mg	7,5mg Tbl. (0.73.-)	
TEMESTA	Lorazepam	1-6mg	7,5mg	1-2,5h	12-16h	2mg	2,5mg Tbl. (0.46.-)	
LEXOTANIL	Bromazepam	1,5-9mg	36mg	1-2h	15-28h	6mg	6mg Tbl. (0.43.-)	
SERESTA	Oxazepam	15-100mg	150mg	2-3h	7-11h	25mg	50mg Tbl. (0.85.-)	5.-
VALIUM	Diazepam	5-20mg	200mg	0,5-1,5h	24-80h	10mg	10mg Tbl. (0.47.-)	5.-
TRANXILIUM	Clorazepat	5-60mg	200mg	1-1,5h	25-60h	15mg	50mg Tbl. (1.91.-)	
URBANYL	Clobazam	15-60mg	120mg	1,5-2h	20-50h	20mg	10mg Tbl. (1.36.-)	
DEMETRIN	Prazepam	10-30mg	30mg	1-2h	50-80h	20mg	20mg Tbl. (0.88.-)	
SOLATRAN	Ketazolam	15-60mg	60mg	3h	2(52)h	30mg	45mg Tbl. (1.32.-)	
RIVOTRIL	Clonazepam	1-4mg	20mg	2-4h	20-60h	1mg	2mg Tbl. (0.35.-)	
XANAX ret	Alprazolam	0,5-4mg	6mg	5-11h	12-15h	1mg	3mg Ret Tbl. (1.51.-)	

voll langweilig! Benzodiazepine

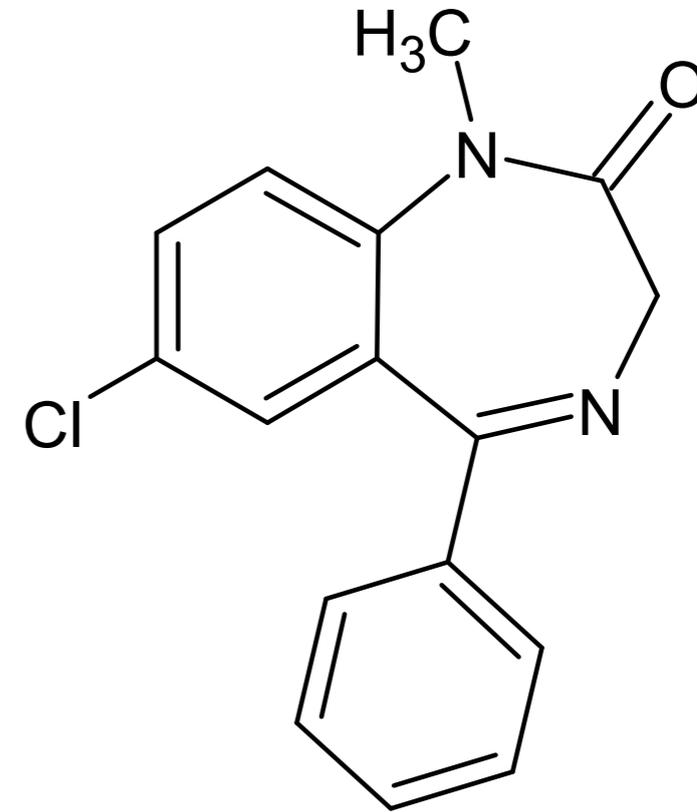
Antagonist der Benzodiazepinwirkung:

Flumazenil (Anexate®)

psychiatrie
st.gallen
nord



Flumazenil



Diazepam

voll langweilig! Benzodiazepine

Z-Substanzen

psychiatrie
st.gallen
nord

- Zolpidem (Imidazopyridin): Stilnox[®]
- Zopiclon (Cyclopyrrolon): Imovane[®]
- Zaleplon (Pyrazolopyrimidine) (Sonata[®]) CH: April 2013 a.H.
- CH: Unter den Z-Substanzen hat **nur Zolpidem** den Status einer durch das **Betäubungsmittelgesetz** kontrollierten Substanz.
- Wirken sedativ und hypnotisch durch Angriff an einer Unter-einheit der Benzodiazepin-Bindungsstelle.
- Relative Selektivität für GABA_A Rezeptoren mit einer α_1 Unter-einheit
- Weniger wirksam als Antikonvulsiva und Muskelrelaxantien
- **Hoffnung auf weniger Missbrauchs- und Suchtpotential hat sich nicht bestätigt**
- Überdosierungen mit Z-Substanzen sind **mit Flumazenil antagonisierbar**
- neu: Urin-Teststreifen für Zolpidem

voll langweilig! Benzodiazepine

Benzodiazepine

Allgemeine Indikationen

(Swissmedic)

psychiatrie
st.gallen
nord

Angst, Panik, Schlafstörungen, vegetative Symptome
Präoperative Medikation, Basissedation vor belastenden Massnahmen oder Eingriffen.

z.B. Fachinformation Valium®: «Symptomatische Behandlung von **Angst, Erregtheit und Spannung** im Gefolge **psycho-neurotischer** Zustände und vorübergehender situationsbedingter Störungen. ...»

z.B. Fachinformation Lexotanil®: «**Emotionale Störungen:** Angst- und Spannungszustände, Adjuvans bei ängstlicher Verstimmung bei Depressionen, nervöse Gespanntheit, Unruhe und angst- und spannungsbedingte Schlaflosigkeit. ...»

voll langweilig! Benzodiazepine

Benzodiazepine

Spezifische Indikationen

(Swissmedic)

psychiatrie
st.gallen
nord

Status epilepticus

Alkoholentzug (Valium[®], Seresta[®]/Seresta[®] forte)

Delirium tremens (Valium[®])

Eklampsie, wenn Magnesiumsulfat kontraindiziert oder unwirksam (Megadosen: bis 100mg/24h i.v.), Adjuvans zur Linderung reflektorischer Muskelkrämpfe bei lokalen Traumen, Bekämpfung spastischer Zustände, Tetanus (Valium[®]) (Megadosen: bei Tetanus bis 4mg/kg Körpergewicht in 24h)

Adjuvans bei Colon irritabile, Colitis ulcerosa, psychogenen Kopfschmerzen, Ergänzung der Psychotherapie bei Psychoneurosen (Lexotanil[®])

voll langweilig! Benzodiazepine

Benzodiazepine und Z-Substanzen

Anwendungsdauer und Dosierung

psychiatrie
st.gallen
nord

So kurz wie möglich und so wenig wie nötig.

kurz!

... zum Beispiel in der Regel **nicht länger als vier Wochen** (Valium®)

... so kurz dauern wie möglich und **4 Wochen nicht überschreiten** (Stilnox®)
(Swissmedic)

wenig!

Durchschnittliche Dosierung bei ambulanter Behandlung: bis zu dreimal täglich 1.5-3 mg. In schweren Fällen, insbesondere bei stationärer Behandlung: zwei- bis dreimal täglich 6-12 mg. (Lexotanil®)

Es darf **nicht mehr als 1 Tablette pro Nacht** eingenommen werden. (Stilnox®, Stilnox®CR)
(Swissmedic)

voll langweilig! Benzodiazepine

Benzodiazepine

Kontraindikationen

psychiatrie
st.gallen
nord

- Myasthenia gravis
- Schwere Ateminsuffizienz
- Schwere Leberinsuffizienz
- Schlafapnoe
- Kompendium: Substanzabhängigkeit

Vorsicht

- in Kombination mit Opioiden oder Alkohol potenzieren sich Risiken
- erhöhtes Sturzrisiko

Smarter Medicine: Top-5-Liste für den Spitalbereich, Empfehlung 5:

Älteren Menschen als erste Wahl keine Benzodiazepine, anderen Beruhigungsmittel oder Hypnotika gegen Schlaflosigkeit, Unruhe oder Delirium verabreichen und das Rezeptieren solcher Medikamente bei Spitalaustritt vermeiden. Zahlreiche Studien zeigen übereinstimmend, dass sich das Risiko für Verkehrsunfälle, Stürze und Hüftfrakturen, die zu Hospitalisierungen und Todesfällen führen können, bei älteren Menschen unter Benzodiazepinen, anderen Beruhigungsmitteln oder Hypnotika verdoppelt. Trotz des erhöhten Risikos von Nebenwirkungen werden Benzodiazepine bei älteren Menschen im stationären Bereich und bei Spitalaustritt nach wie vor häufig verschrieben (~ 9%)

voll langweilig! Benzodiazepine

Benzodiazepine Rechtslage

psychiatrie
st.gallen
nord

Seit 1996 gelten die Bestimmungen des BetmG auch für die psychotropen Stoffe wie Amphetamine, Barbiturate und Benzodiazepine oder Stoffe, welche eine ähnliche Wirkung wie diese haben. Seit 2011 in Kraft ist der zweite Satz in BetmG Art. 11: Meldepflichtig ist die Verordnung eines Produktes für «eine andere als die zugelassene Indikation» («off-label»-Meldepflicht).

heisst:

- **Bewilligungspflicht bei Verordnung von Benzodiazepinen an Patienten mit Abhängigkeitsstörungen***
- **Meldepflicht bei «off-label-Verordnung» von Benzodiazepinen** **Im Kanton St. Gallen aktuell noch nicht umgesetzt**

*Definition Abhängigkeit (mind 3 der folgenden 5 Kriterien müssen zutreffen):

1: innerer Zwang zum Konsum

2: körperliche Entzugssymptome, wenn Konsum gestoppt oder reduziert wird

3: Toleranzbildung (Dosis muss erhöht werden)

4: andere Interessen werden vernachlässigt

5: Trotz Wissen um bereits vorliegende Gesundheitsschäden wird weiter konsumiert

voll langweilig! Benzodiazepine

Benzodiazepine sicher verordnen

Neuverordnung

psychiatrie
st.gallen
nord

Patienten **persönlich, mündlich** aufklären über:

- Wirkung, Risiken (Missbrauchspotential) und UW, Alternativen
- Zeitdauer (< 2(-8) Wochen) und Dosierung der Anwendung
- Zeichen des Wirkverlustes
- Gefahr der Dosissteigerung
- Fahruntauglichkeit (kurzwirksame: nächster Morgen i.d.R. o.k.)
- Bewilligung einholen, falls Verordnung an Patienten mit Abhängigkeitsstörungen
- Meldung an Kantonsarzt falls «off-label-use» (?)
- Aufklärung dokumentieren!

Repetition der Verordnung:

- Wirkung/Indikation prüfen
- Nutzen/Risiko prüfen

Bundesgesetz über die Betäubungsmittel und die psychotropen Stoffe (BetmG, SR 812.121; Art. 11.1):
Ärztinnen und Ärzte sind verpflichtet, Betäubungsmittel nur in dem Umfange zu verwenden, abzugeben und zu verordnen, wie dies **nach den anerkannten Regeln der medizinischen Wissenschaften** notwendig ist.

voll langweilig! Benzodiazepine

Risiko für die Entstehung einer Benzodiazepinabhängigkeit abschätzen

psychiatrie
st.gallen
nord

- **Suchterkrankung in der Anamnese** (persönlich oder Familie)
Ca. 80% der Patienten mit einer Benzodiazepinabhängigkeit sind abhängig von anderen Substanzen (v.a. Opiate und Alkohol)!
- Zeichen für **komorbide psychische Störungen ausserhalb des Indikationsbereichs**: Stimmungsschwankungen, Ungeduld, Langeweile, Unfähigkeit, alleine zu sein, Unzuverlässigkeit, Impulsivität, Unzufriedenheit mit Wirkung bei gleichzeitiger Dosissteigerung. (Sexuelle) Traumatisierung. Das Verhalten eines Patienten gegenüber dem Arzt sagt viel über sein Suchtrisiko aus.
- Chaotische Lebensumstände, sozialer Funktionsverlust, wenig soziale Unterstützung.

voll langweilig! Benzodiazepine

- **Pills don't teach skills!!!**
- **Schlafstörungen:** Beratung und Verhaltensmodifikation:
Schlafhygiene: Ruhige, angenehme Umgebung, feste Bettzeiten, kein Mittagsschlaf, kein TV vor dem Schlafen, nicht lesen im Bett.
Körperliche Bewegung, Entspannungsübungen, Atemübungen, PMS. z.B. Hörbuch
- **Angststörungen:** Verhaltenstherapeutische Interventionen, Entspannungsverfahren.
- **Psychosomatische Beschwerden:** Körperliche Aktivierung, Verbesserung Kondition, Entspannungsverfahren.

Benzodiazepinabhängigkeit

Typischerweise Abhängigkeit des mittleren Lebensalters

low dose Abhängigkeit: Aequivalenzdosis < 20mg Valium/Tag

high dose Abhängigkeit: Aequivalenzdosis > 20mg Valium/Tag

Oft: Benzodiazepin-Abhängigkeit im Rahmen Mehrfachabhängigkeit

Typische Trias bei Benzodiazepinmissbrauch:

- Bezug von Benzodiazepinen aus zusätzlichen Quellen
- Kontrollverlust / Intoxikationszeichen
- Abstumpfung und fehlende Selbstkritik

Strassenverkehrsgesetz (SVG): Art. 15d:

Bestehen Zweifel an der Fahreignung einer Person, so wird diese einer Fahreignungsuntersuchung unterzogen, namentlich bei: e: Meldung eines Arztes, dass eine Person wegen einer körperlichen oder psychischen Krankheit, wegen eines Gebrechens oder wegen einer Sucht Motorfahrzeuge nicht sicher führen kann. Ärzte sind in Bezug auf Meldungen nach Absatz 1 Buchstabe e vom Berufsgeheimnis entbunden. Sie können die Meldung direkt an die zuständige kantonale Strassenverkehrsbehörde oder an die Aufsichtsbehörde für Ärzte erstatten.

voll langweilig! Benzodiazepine

Benzodiazepinentzug

Entzugssymptome: Unruhe, Angst, Schlaflosigkeit, psychische Labilität, Muskelverspannungen, Appetitlosigkeit, Schwitzen. Extrem: Depersonalisation und Derealisation, Halluzinationen, Verfolgungsängste, Delir, epileptischer Anfall

Zu differenzieren von Rebound/Rückfall-Symptomen: verstärkt auftretende ursprüngliche Symptomatik

Psychische Komorbidität:

Obacht: was kommt ans Licht, wenn der Benzodiazepinnebel weg ist?

ambulanter Entzug

KI: Epilepsie in der Anamnese

Von kurzwirksamen Benzodiazepinen oder Z-Substanzen auf langwirksame umrechnen: Valium, Rivotril, (Xanax ret.), s. Tabelle FOSUMOS. Ausschleichen über 4 bis 10 Wochen, bei Hochdosisabhängigkeit länger.

Psychologische Unterstützung: Stressmanagement, Schlafhygiene

stationärer Entzug

V.a. bei komorbider Abhängigkeit oder komorbiden psychischen Störungen

Unbehandelte Psychopathologie ist der Hauptgrund für Behandlungsabbrüche!

voll langweilig! Benzodiazepine

Substitution mit Benzodiazepinen für Menschen mit Abhängigkeitserkrankungen

psychiatrie
st.gallen
nord

Ziele: Beruhigung im psychosozialen Bereich, die auch therapeutisch genutzt werden kann. Bei ausgewählten Patienten auch im Sinne der **Schadensminderung** oder **Palliation**.

aber

wenig belastbare Evidenz für Wirksamkeit

Die meisten Untersuchungen finden, dass ein **Zusatzkonsum von Benzodiazepinen** mit einem **ungünstigeren Verlauf von Substitutionsbehandlungen** assoziiert ist. Dabei bleibt unklar ob dies ein Benzodiazepineffekt ist oder eine negative Patientenselektion mit entsprechend ausgeprägterer Pathologie vorlag.

voll langweilig! Benzodiazepine

Rahmenbedingungen für eine Substitution mit Benzodiazepinen:

Gescheiterter ambulanter (und stationärer?) **Entzug**.

Indikationsstellung durch einen Fachmann: Fragestellung: Psychiatrische Komorbidität? Indikation für andere Psychopharmaka, andere Therapien?

Behandlungsvereinbarung mit Behandlungsziel.

Bewilligung durch Kantonsarzt.

Umstellung des meist kurzwirksamen Benzodiazepins **auf ein langwirksames Benzodiazepin**, z.B. Diazepam, Alprazolam, (Xanax ret[®]) oder Clonazepam (Rivotril[®]) gemäss Äquivalenztabelle.

Die **Reduktion** der täglich eingenommenen Benzodiazepinmenge **auf therapeutische Dosen stellt ein legitimes Behandlungsziel dar.**

Psychosoziale Begleitung (Hausarzt und/oder Suchtfachstelle), Optimierung der Opioidsubstitutionsdosis.

Überwachung bezüglich Ausmass Alkohol-/Opioid-Beikonsum wegen der Gefahr von Interaktionen/Potentierung bzw. einer Suchtverlagerung; evtl. Unterbruch der Benzodiazepin-Medikation bei Intoxikation durch andere Substanzklasse.

Periodische Evaluation, ob eine andere Behandlung geeigneter ist.

voll langweilig! Benzodiazepine

Benzodiazepine sind sichere Arzneimittel

Wenn wir sie

- **den richtigen Patienten**
- **für die richtigen Indikationen verordnen**
- **das Risiko angemessen einschätzen**
- **eine Exit-Strategie haben**
- **besser wirksame Alternativen berücksichtigen: Verhaltensmodifikation**

(Kultur-) Geschichte der Benzodiazepine

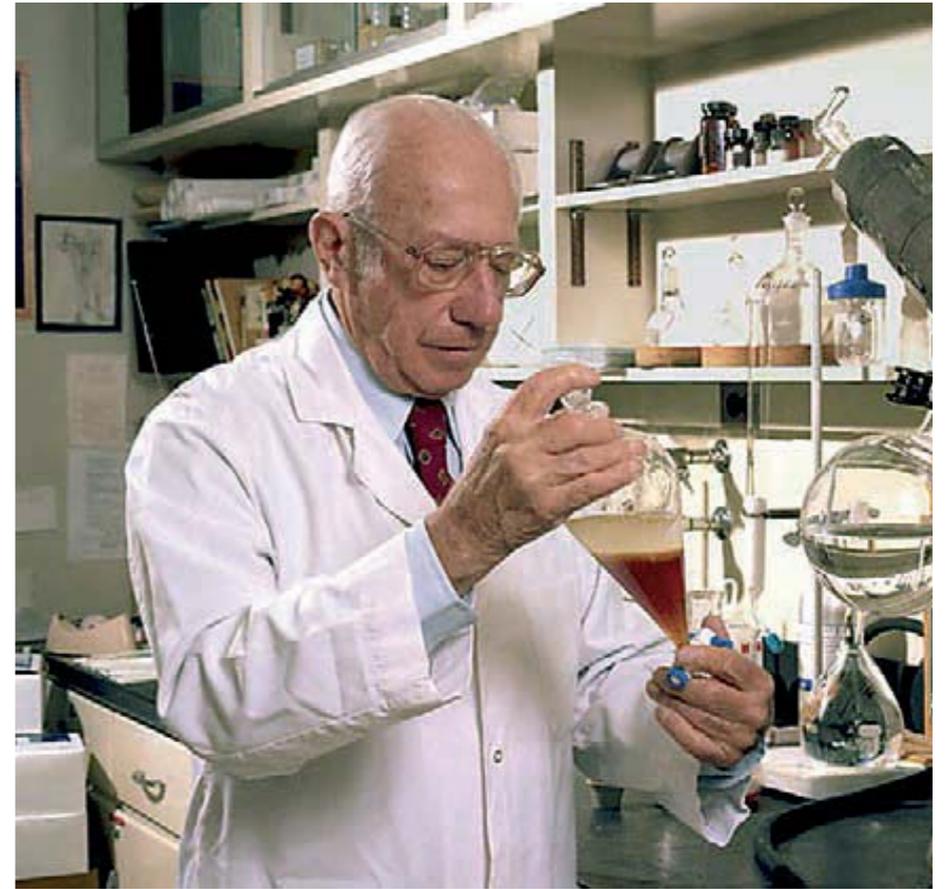


voll langweilig! Benzodiazepine

Die Benzodiazepin-Story

Entwickler: Leo Sternbach 1908-2005

Ab 1926 Pharmaziestudium in Krakau, 1931 Promotion in organischer Chemie, 1937-40 Mitarbeiter von Leopold Ruzicka an der ETH Zürich. Ab 1940 für Hoffmann-La Roche in Basel tätig, 1941 Umzug nach Nutley (New Jersey USA). Pensioniert als Direktor der medizinischen Forschung von Roche.



Leistungen:

1946 erste synthetische Herstellung von Biotin
Tranquilizer Chlordiazepoxid (Librium®), Diazepam (Valium®),
Clonazepam (Rivotril®), Nitrazepam (Mogadon®) und Flunitra-
zepam (Rohypnol®)
über 230 Patente, über 120 wissenschaftliche Artikel

voll langweilig! Benzodiazepine

Anlass für die Entwicklung

Tranquilizer: ursprünglich Fixierstuhl für unruhige Patienten

Chlorpromazin 1950 bei Rhône-Poulenc (F), Meprobumat 1955 bei Carter Wallace (USA) synthetisiert

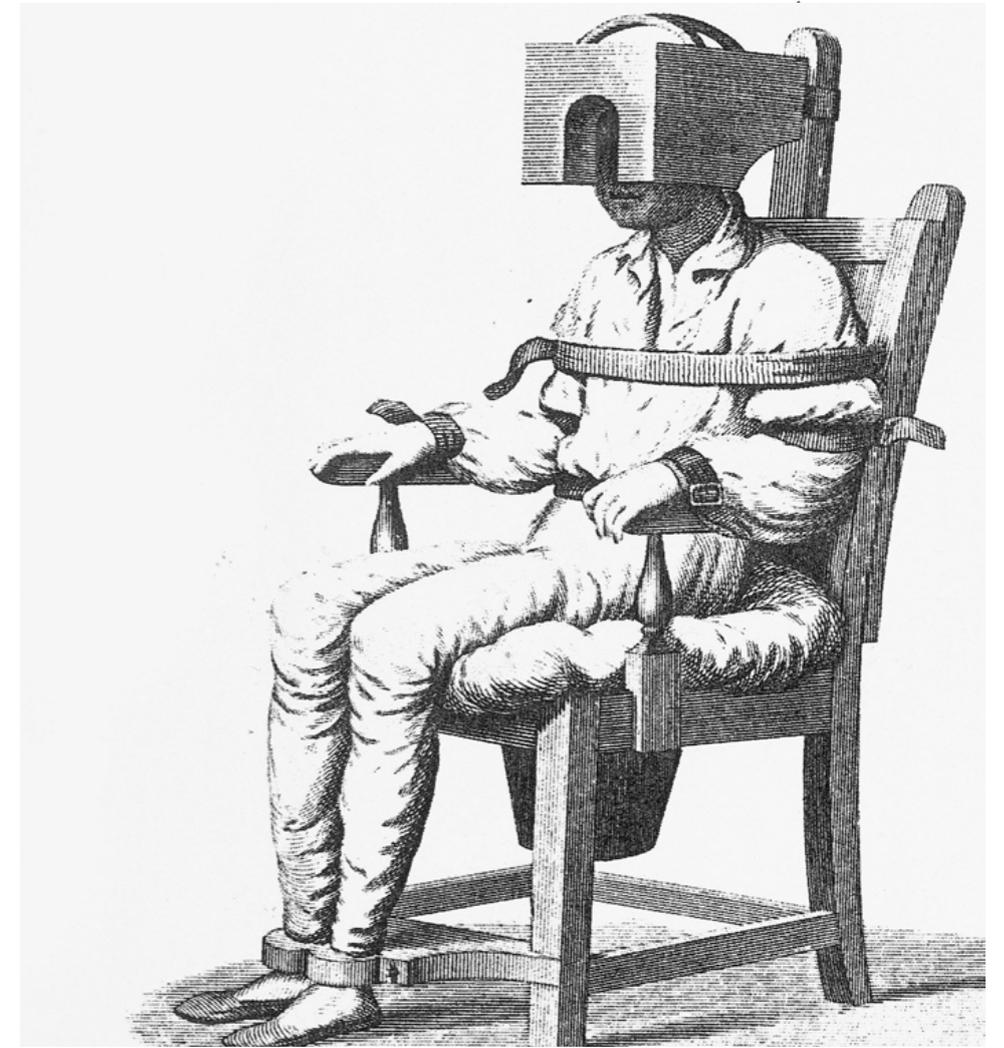
Konzept Tranquilizer in die Psychopharmakologie aufgenommen:
Bewirkt **Entspannung der Muskulatur bei vollem Bewusstsein**

Ziel Marketing von Hoffmann-La Roche:
Einen eigenen Tranquilizer auf den Markt bringen

Sternbachs Konzept:

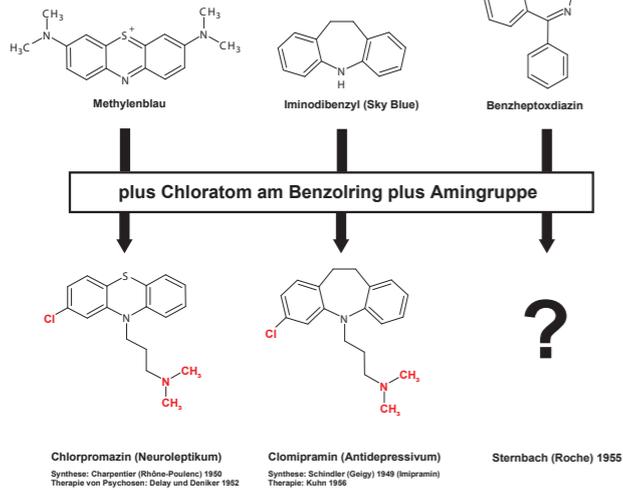
Neue, nicht erforschte Substanzklasse (patentierbar!), chemisch leicht zugänglich, Angebot vieler Modifikationen

voll langweilig! Benzodiazepine



Tranquilizer aus: Schneider P.J., Entwurf zu einer Heilmittellehre gegen psychische Krankheiten, Tübingen 1824

Arzneimittelentwicklung
Grundgerüst aus Farbstoffchemie



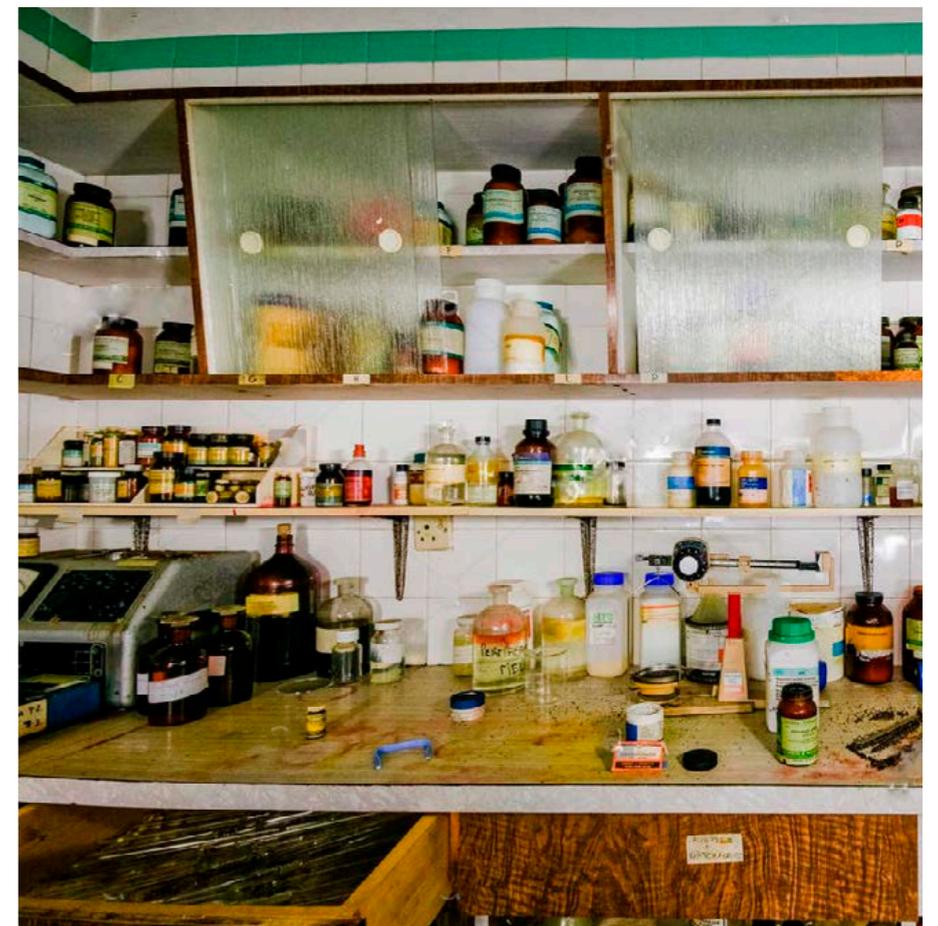
Sternbach erinnert sich an heterozyklische Substanzen, mit denen er sich in seiner Assistentenzeit in Krakau auf der Suche nach neuen Azofarbstoffen auseinander gesetzt hatte: **Benzheptoxidiazine** (4,5-benzo-[hept-1,2,6-oxidiazine]). Waren damals aber als Farbstoffe nicht zu gebrauchen.

Modifikationen in Analogie zur Struktur der **Erfolgssubstanz Chlorpromazin**: Farbstoffgerüst plus Chlor an den Benzolring plus tertiäre Aminogruppe einfügen.

Leider zeigten die so erhaltenen Substanzen **keine pharmakologische Wirkung**.

Also: Projekt abschliessen, neue Aufgabe
April 1957: **Ausmisten im Labor!!**

voll langweilig! Benzodiazepine



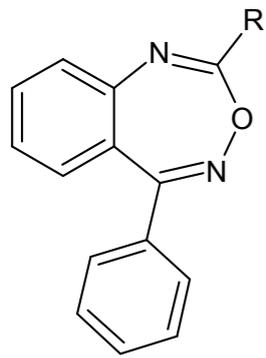
In einem Gefäss mit einem Syntheseprodukt aus dem Jahr 1955 werden beim aufräumen schöne Kristalle gefunden, die noch nicht auf eine pharmakologische Wirkung geprüft worden waren.

- im Tierversuch (Maus) **niedrige Toxizität**, hohe pharmakologische, v.a. **ZNS-depressive Wirkung: sedativ, muskelrelaxierend und antikonvulsiv**
- **zähmende Wirkung an Affen und Löwen**
- am Menschen: **appetitanregend, erhöhtes Interesse an sozialer Aktivität, gesteigerte verbale Produktion, Gefühl von Wohlbefinden, Psychostimulans**. Einsatz mit gutem Erfolg bei «Frustrated Farmer's Frau Syndrom»
- **Merke: Eine psychotrope Wirkung ist immer auch sozial konstruiert**
- **Librium® 1960** eingeführt; aber bitter und instabil in wässriger Lösung. Bessere Eigenschaften: **Valium®, 1963** eingeführt

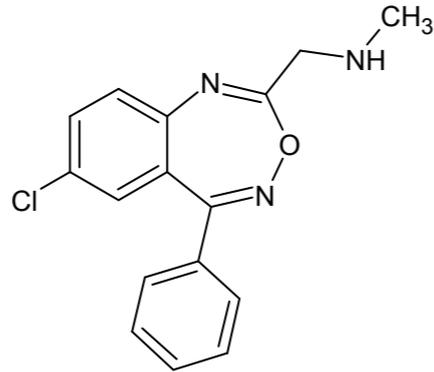
voll langweilig! Benzodiazepine

Benzheptwieviel?

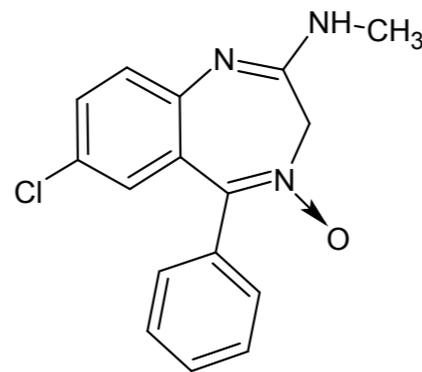
psychiatrie
st.gallen
nord



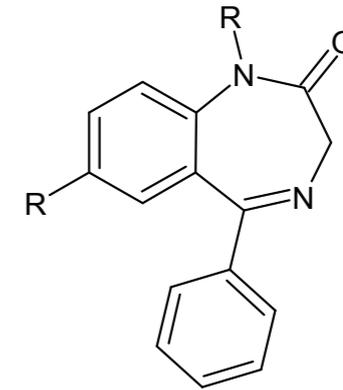
Benzheptoxdiazin-
Struktur



Sternbachs Strukturvorschlag
für Librium® als
Benzheptoxdiazin



Effektive Struktur
Librium® (Chlordiazepoxid)



Allgemeine Struktur
5-Phenyl-1,4-benzodiazepin-
2-on

wo Leo Sternbach auch staunte:

Benzodiazepine kommen (Konzentrationsbereich 1-100 nmol/kg) natürlich vor in:

Getreide (Weizen, Mais, Reis): Diazepam und Desmethyldiazepam

Kartoffeln, Weizen: Lorazepam und Lormetazepam

voll langweilig! Benzodiazepine

Hype

Valium® war zwischen 1968 und 1987 das weltweit meist verkaufte Medikament. Allein **1978** produzierte Hoffmann La-Roche **2.3 Milliarden Tabletten**.



**You can't set her free.
But you can help her
feel less anxious.**

You know this woman. She's anxious, tense, irritable. She's felt this way for months. Beset by the seemingly insurmountable problems of raising a young family, and confined to the home most of the time, her symptoms reflect a sense of inadequacy and isolation. Your reassurance and guidance may have helped some, but not enough. Serax (oxazepam) cannot change her environment, of course. But it can help relieve anxiety, tension, agitation and irritability, thus strengthening her ability to cope with day-to-day problems. Eventually—as she regains confidence and composure—your counsel may be all the support she needs.

Indicated in anxiety, tension, agitation, irritability, and anxiety associated with depression.
May be used in a broad range of patients, generally with considerable dosage flexibility.

Contraindications: History of previous hypersensitivity to oxazepam. Oxazepam is not indicated in psychoses.

Precautions: Hypotensive reactions are rare, but use with caution where complications could ensue from a fall in blood pressure, especially in the elderly. One patient exhibiting drug dependency by taking a chronic overdose developed upon cessation questionable withdrawal symptoms. Carefully supervise dose and amounts prescribed, especially for patients prone to overdose; excessive prolonged use in susceptible patients (alcoholics, ex-addicts, etc.) may result in dependence or habituation. Reduce dosage gradually after prolonged excessive dosage to avoid possible epileptiform seizures. Caution patients against driving or operating machinery until absence of drowsiness or dizziness is ascertained. Warn patients of possible reduction in alcohol tolerance. Safety for use in pregnancy has not been established. Not indicated in children under 6 years; absolute dosage for 6 to 12 year-olds not established.

Side Effects: Therapy-interrupting side effects are rare. Transient mild drowsiness is common initially; if persistent, reduce dosage. Dizziness, vertigo and headache have also occurred infrequently; syncope, rarely. Mild paradoxical reactions (excitement, stimulation of affect) are reported in psychiatric patients. Minor diffuse rashes (morbilliform, urticarial and maculopapular) are rare. Nausea, lethargy, edema, slurred speech, tremor and altered libido are rare and generally controllable by dosage reduction. Although rare, leukopenia and hepatic dysfunction including jaundice have been reported during therapy. Periodic blood counts and liver function tests are advised. Ataxia, reported rarely, does not appear related to dose or age. These side reactions, noted with related compounds, are not yet reported: paradoxical excitation with severe rage reactions, hallucinations, menstrual irregularities, change in EEG pattern, blood dyscrasias (including agranulocytosis), blurred vision, diplopia, incontinence, stupor, disorientation, fever, euphoria and dysmetria.

Availability: Capsules of 10, 15 and 30 mg, oxazepam.

To help you relieve anxiety and tension

Serax®
(oxazepam)


Wyeth Laboratories
Philadelphia, Pa.

Serax Werbeanzeige 1967
JAMA: The Journal of the
American Medical Association
Vol. 200, No. 8, pp. 206-207

Mother's little helper

Mother needs something today to calm her down.

And though **she's not really ill**, there's a **little yellow pill**.

She goes running for the shelter of a mother's little helper.

And it **helps her on her way**, gets her through her busy day.

Rolling Stones, 1965

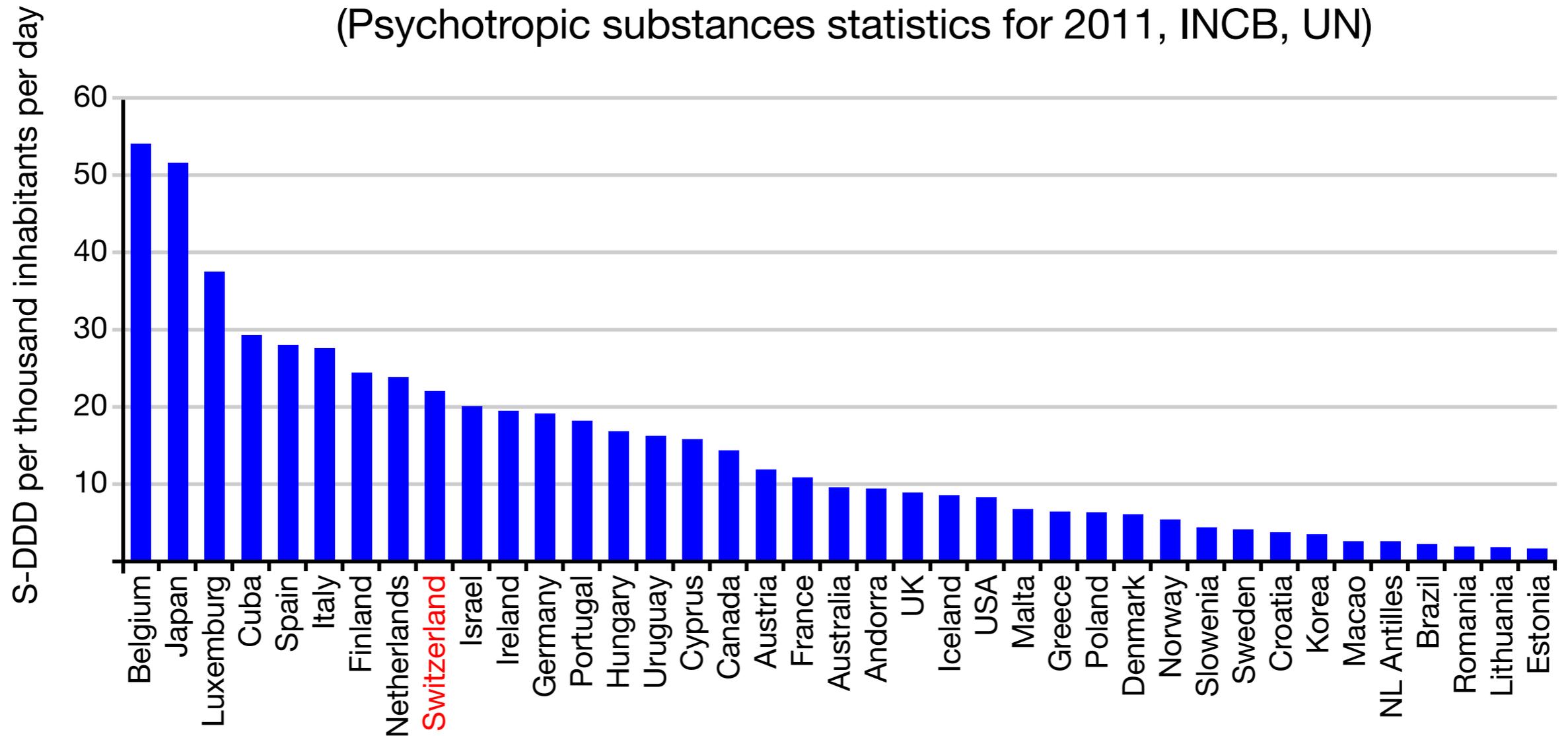


voll langweilig! Benzodiazepine

Unterschiede konsumierte Menge

psychiatrie
st.gallen
nord

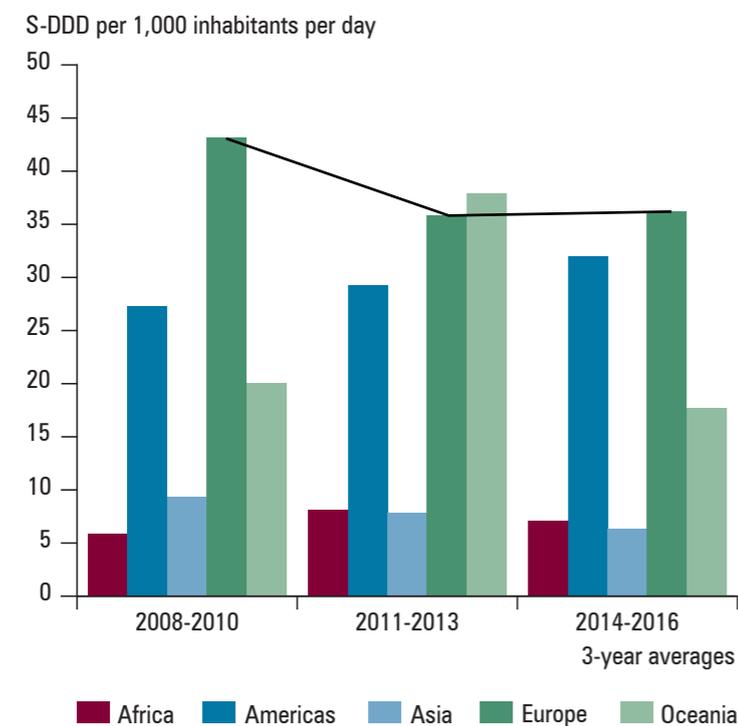
Calculated consumption of Benzodiazepine sedative-hypnotics
(Psychotropic substances statistics for 2011, INCB, UN)



voll langweilig! Benzodiazepine

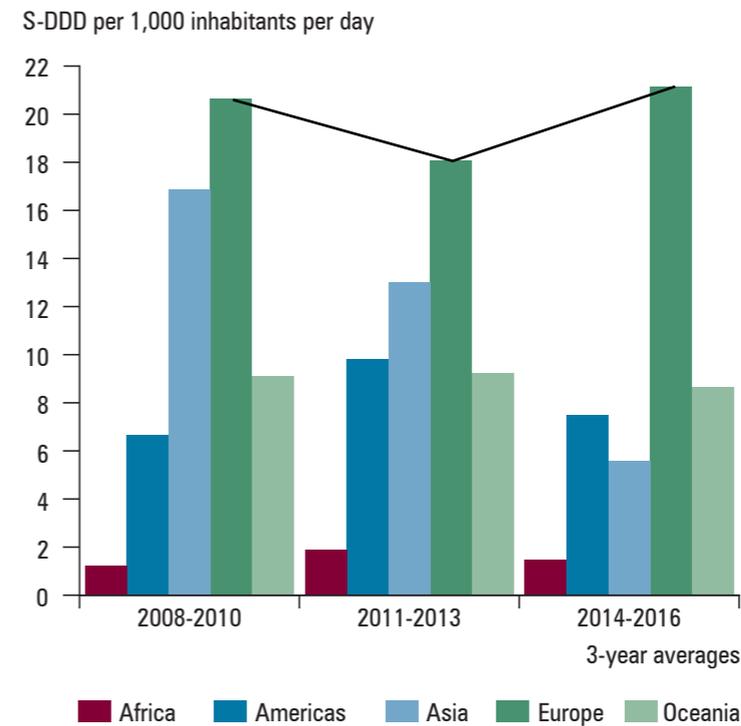
Entwicklung Konsum weltweit

Figure 20. Benzodiazepine-type **anxiolytics: average rates of consumption,^a by region, 2008–2016**



^aStatistical data submitted by Governments and total regional populations are used to calculate the average annual per capita consumption rate for each three-year period.

Figure 23. Benzodiazepine-type **sedative-hypnotics: average rates of consumption,^a by region, 2008–2016**



^aStatistical data submitted by Governments and the total regional populations are used to calculate the average annual per capita consumption for each three-year period.

Quelle: Report of the International Narcotics Control Board for 2017

voll langweilig! Benzodiazepine

11. Juli: Benzodiazepine Awareness Day: BAD

W-BAD is a grassroots victim-organized and led campaign that seeks to raise global awareness about the harms and dangers of prescribed benzodiazepines.

voll langweilig! Benzodiazepine

Dämmerung

Risiken

psychiatrie
st.gallen
nord

Ab Mitte 1960^{er}: Sorgen wegen **Abhängigkeitspotential**
1979 US-Senator Edward Kennedy: "excluding alcohol,
diazepam is the number one drug problem in the US today"

Aber Hauptgrund für Rückgang der Verschreibung
von Benzodiazepinen:

Kulturwandel in der Psychiatrie

DSM III

voll langweilig! Benzodiazepine

Kulturwandel in der Psychiatrie

Von DSM II zu DSM III (1980)

psychiatrie
st.gallen
nord

- atheoretische Beschreibung von Krankheiten
- Kategoriales System, Diagnosen nach Kriterienlisten

Aufmerksamkeitsverlagerung weg von Angst hin zu Depression. Weitgehende Abschaffung der Neurosen. Diagnosen mit Angstsymptomatik kommen (vorübergehend) aus der Mode.

Neue Diagnosen z.B. Major Depression, PTSD

Psychische Krankheiten sind «richtige Krankheiten» mit einer biologischen Grundlage: z.B. Monoamintheorien

Psychische Diagnosen entstehen durch Expertenabstimmung am Konferenztisch!

SSRI übernehmen ab Ende der 80^{er} Jahre den Markt.

voll langweilig! Benzodiazepine

Erfolgsgeschichte?

Bessere Behandlung dank moderner Klassifikation und Pharmakotherapie?

Zwischen 1986 und 2006 haben **psychogene Störungen als Invaliditätsursache um das Neunfache zugenommen.**

OBSAN BERICHT 52, Psychische Gesundheit in der Schweiz, Monitoring 2012

Auch wenn das Marketing der Pharmaindustrie etwas anderes suggeriert: Nach wie vor **fehlen seriöse wissenschaftliche Grundlagen für die biologischen Theorien** psychischer Krankheiten.

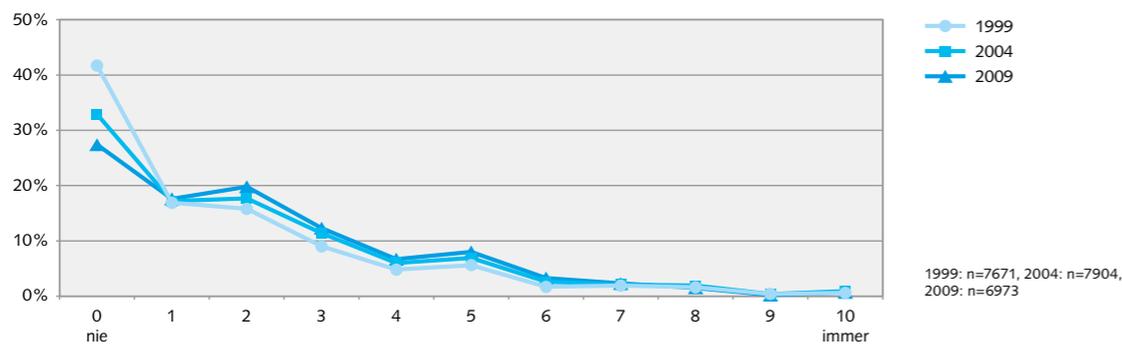
Die **Wirksamkeit von Antidepressiva ist viel geringer als angenommen:** Ø 1,8 Punkte Hamilton (klinisch relevant > 3)

Kirsch et al.

1992 gaben noch **38%** der Schweizer Bevölkerung an, in den sieben Tagen vor der SGB-Befragung irgendein Medikament eingenommen zu haben. **2012** lag dieser Anteil bei fast **49%**.

Immer weniger Personen geben an, «nie» Depressivität zu erleben, Häufigkeit der einzelnen Skalenwerte 1999, 2004 und 2009

Abb. 3.4



Datenquelle: FORS, Schweizer Haushalt-Panel 1999/2004/2009

© Obsan

Der Konsum von Beruhigungsmitteln und Antidepressiva (2012: 4.1%) blieb konstant, **Schmerzmittel wurden beinahe doppelt so häufig eingenommen (12,4% vs. 23,4%).**

OBSAN Bericht 72, Psychische Gesundheit in der Schweiz, Monitoring 2016

voll langweilig! Benzodiazepine

FOSUMOS Regionale Gesprächsgruppe St. Gallen März 2018

Innehalten

was bisher geschah:

psychiatrie
st.gallen
nord

Pharmakologie der Benzodiazepine, Variabilität des GABA_A Rezeptors: Die Benzodiazepine treffen auf ein Gehirn, dessen Biologie auch kulturell geprägt ist. Ihre Wirkung ist darum **kontextabhängig**.

Sternbachs Suche nach einem Tranquilizer, die Entdeckung der Benzodiazepine, deren Aufstieg und Fall: Durch **Marketing, Zufall** und **kulturelle Veränderungen**, kaum durch Naturwissenschaft **geprägt**.

Kulturwandel in der Psychiatrie der 1980er Jahre: Psychische Krankheiten sind «**richtige Krankheiten**» mit einer **biologischen Grundlage**, Diagnostik nach Kriterienlisten. **Ausweitung der Anwendung von Psychopharmaka**. Trotzdem (oder gerade deswegen?) **massive Zunahme von Morbidität und Invalidität**.

Wir müssen über die **kulturellen Hintergründe** reden, wenn wir über die **Wirkung von psychotropen Substanzen** reden wollen.

Unsere **Kultur** befindet sich in einem **rasantem Wandel** (iPhone 2007 eingeführt, Facebook 2004)

voll langweilig! Benzodiazepine

Kultur im 20. und 21. Jahrhundert



voll langweilig! Benzodiazepine

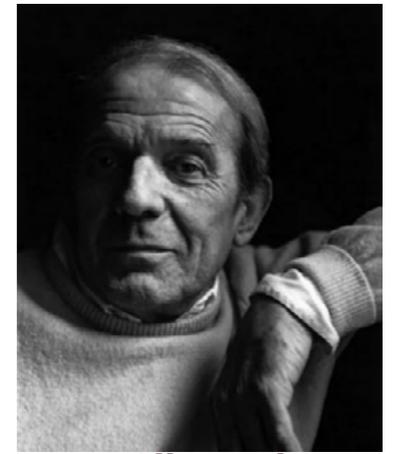
Historischer Lauf

vor der Aufklärung:



Souveränitätsgesellschaften

Volk von Untertanen,
Herrscher entscheidet über Leben und Tod.
Zugriff auf den Körper.
«Nicht»; Strafe: realer oder sozialer Tod.



Gilles Deleuze

seit Aufklärung, industrieller Revolution:



Disziplinargesellschaften

Institutionen: Schule, Fabrik, Militär, Spital.
Disziplin herrscht. Die Arbeit ist nie fertig. Das Individuum
bekommt eine klare Rolle und Sicherheit, ist dafür ein Rad
im Getriebe der Gesellschaft.

Identität durch Funktion. Zugriff auf das Handeln.
Menschen leiden unter Schuldgefühlen.
«Nicht richtig»; Korrektur durch Disziplin und Strafe.

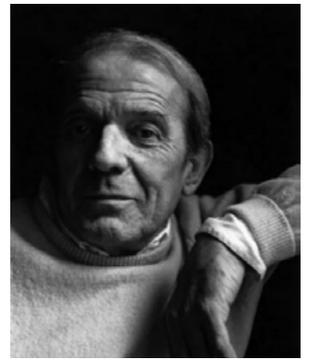


voll langweilig! Benzodiazepine

Moderne:

Selbstkontrollgesellschaften

Wir werden **nie mit etwas fertig**, sind **nie gut genug**. Kontinuierliche Weiterbildung und Entwicklung, «Change». Alles wird gemessen und bewertet. Permanente **Konkurrenz, Titelkämpfe, Ausleseverfahren, Ratings, instabile Verhältnisse, Überproduktion.**



Gilles Deleuze



Klare Form, Sicherheit
Disziplinargesellschaft

Der Kapitalismus ist nicht mehr für die Produktion da, sondern für das Produkt, für Verkauf und Markt. **Marketing heisst jetzt das Instrument der sozialen Kontrolle. Identität durch Konsum.** «Nicht genug». Zugriff auf das Selbst, Selbstoptimierung.

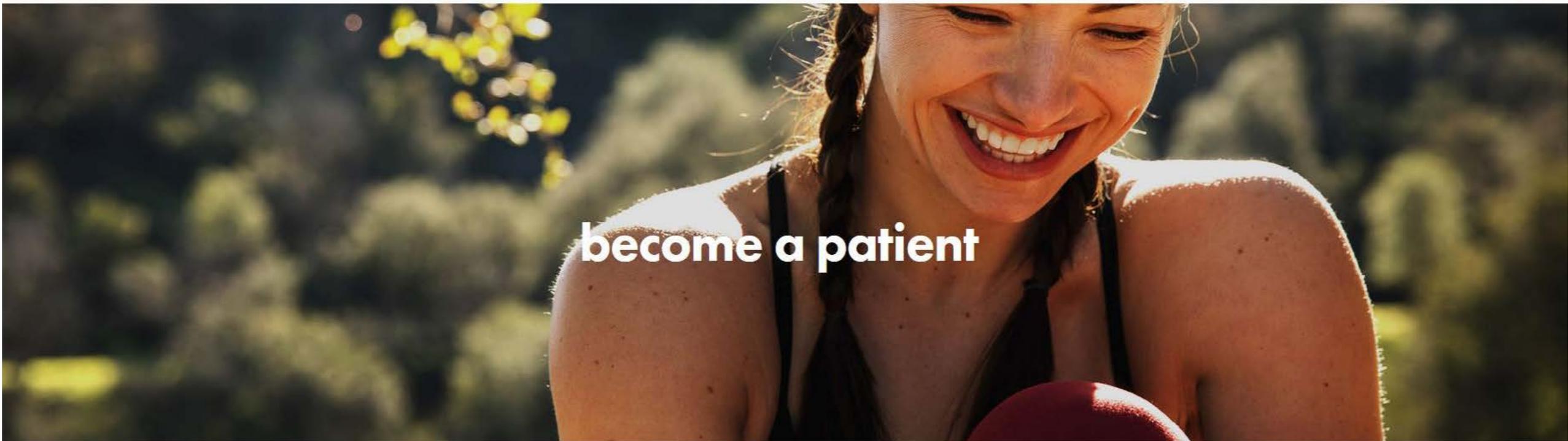


Instabile Verhältnisse, Ausleseverfahren
Selbstkontrollgesellschaft

Selbstkontrollgesellschaft und Medizin

Aus Patienten mit objektiven Symptomen und definierten Krankheiten werden **Kunden mit subjektiven Beschwerden**, die immer mehr **medizinische Leistungen konsumieren**. Der Bedarf nach medizinischen Dienstleistungen wird durch **Medizinmarketing** und **Pharmawerbung** gesteigert und oft erst geweckt. **Medizinalisierung der Gesellschaft**. Öffentliche Spitäler werden zu selbständigen Unternehmen: **Oekonomisierung der Medizin**. Der Körper wird im Hinblick auf Leistung und Optimierung bewertet: Smartwatch, Quantified Self.

voll langweilig! Benzodiazepine



become a patient

GET STARTED

patient registration with **Maricann.**

voll langweilig! Benzodiazepine

Was hat die Selbstkontrollgesellschaft mit Depression zu tun?



Alain Ehrenberg

Ehrenberg 1

Schrittweise wurde eine auf Disziplin, mechanischem Gehorsam, Konformität und Verboten gründende Gesellschaft durch eine Gesellschaft verdrängt, die auf **Autonomie**, das heisst **persönliche Leistung, Wahlfreiheit, Eigenverantwortung** und die Initiative des Einzelnen setzt. So wurden völlig **neue soziale Handlungsideale** eingerichtet.

Die **Geschichte der Depression** verläuft **parallel zum Niedergang** des Typus **des disziplinierten Individuums**. **Die deprimierte Person ist der Aufgabe der Selbstwerdung nicht gewachsen**; sie zermürbt sie vielmehr. Klinisch wurde dem Begriff der **Hemmung** in den letzten Jahren immer mehr Bedeutung gegeben; um 1980 herum trat er an die Stelle des Begriffs der Traurigkeit und ist heute zum **Leitbegriff für depressive Störungen** geworden. Hemmungen sind in einer von Autonomiestreben beherrschten Gesellschaft weitaus sichtbarer und störender als in einer Gesellschaft mechanischer Disziplin. Depression geht Hand in Hand mit der Demokratisierung des Aussergewöhnlichen in den letzten 40 Jahren. **Jeder** kann oder **muss exzeptionell** sein. Von der Neurose als Krankheit der Schuld sind wir zu **Depression als Krankheit der Verantwortlichkeit** gekommen.

Von «**Darf ich das?**» zu «**Kann ich das?**»

voll langweilig! Benzodiazepine



Alain Ehrenberg

Ehrenberg 2

Aber auch: **Depression** ist diejenige klinische Erscheinung, die uns dazu zwingt, ein neues Sprachspiel zu spielen: Sie **bringt die Probleme, Konflikte und Widersprüche zum Ausdruck**, die für den Einzelnen bei dem Versuch auftreten müssen, sich in einer Gesellschaft, die alles auf Eigeninitiative und Selbstverwirklichung setzt, selbst eine Struktur zu geben. Die **Depression ist eine Reaktion und ein Mittel zum Ausdruck** und damit **auch zur Lösung dieser Probleme. Nur weil die Dinge heute persönlicher scheinen, heisst das nicht, dass sie weniger politisch, weniger sozial oder weniger institutionell sind.** Denn «persönlich» wird hier oft mit »psychisch« synonym gesetzt, was wiederum als «privat» gilt. Das ist aber eine typisch individualistische Denkweise. Die Zentralstellung des Werts der Autonomie verstärkt eine individualistische Sicht auf die Gesellschaft. Die Hauptaufgabe für eine Soziologie des Individualismus besteht darin, **die Psychologie loszuwerden und die soziale Reproduktion der Ungleichheit zu bekämpfen.**

voll langweilig! Benzodiazepine

Also: neue Diagnose

Universelle Konkurrenz, grenzenloses Wachstum

Alles im Leben wird zur Ware mit Preis und Handelbarkeit gemacht.



Neues soziales Handlungsideal: Selbstoptimierung

Autonomie. Persönliche Leistung, Wahlfreiheit, Eigenverantwortung. Zugriff auf sich selber. Der Körper wird im Hinblick auf Leistung und Optimierung bewertet.

Marketing heisst das Instrument der sozialen Kontrolle

Der Kapitalismus konzentriert sich auf das Produkt, auf Verkauf und Markt. Identität wird durch Konsum gebildet. Zunehmend wird dieser marktradikale Kapitalismus zur herrschenden Ideologie, die sich nicht mehr rechtfertigen muss, sondern Anspruch auf Naturgesetzlichkeit erhebt. Wahre Machtverhältnisse werden so verschleiert.

Denken findet nicht mehr in gesellschaftlichen Antagonismen statt

Sondern v.a. auf noch nicht ökonomisiertes Material hin. (Die Idee, einen Widerspruch produktiv zu machen, statt ihn zerstörerisch wirken zu lassen, nannte sich früher Dialektik!)

Unkontrollierbares wird abgespaltet

Leitendes Lust- und Lebensprinzip der Gegenwart: light. Coca-Cola ohne Zucker, Bier ohne Alkohol, Rausch ohne Funktionseinschränkung, Stadt ohne Lärm und ohne Randständige. Wir wollen unsere Gelüste ausleben, dabei aber kein schlechtes Gewissen haben und nicht von anderen gestört werden.

Aus Patienten werden Kunden

Aus Patienten mit objektiven Symptomen und definierten Krankheiten werden Kunden mit subjektiven Beschwerden, die immer mehr medizinische Leistungen konsumieren sollen. Der Bedarf nach medizinischen Dienstleistungen wird durch Medizinmarketing und Pharmawerbung gesteigert und oft erst geweckt. Statt einer wissenschaftlich fundierten, «besten» Behandlung wird eine Reihe von letztlich insuffizienten Optionen angeboten, aus denen der Kunde als «mündiger Patient» wählen darf. Als «Kunde» bezahlt er für die Möglichkeit der Wahl, nicht für die Wirkung.

Heilsame Symptome

psychiatrie
st.gallen
nord

Psychisch krank sein besser zu verstehen, könnte eine Chance sein.

Es kann nicht nur darum gehen, Symptome zum verschwinden zu bringen, sondern die **Bedingungen ihres Entstehens** zu erforschen. **Psychische Symptome sind wertvoll**, weil sie auf etwas hinweisen, was wir noch nicht verstanden haben. Psychische Reaktionen leisten so einen **Beitrag zur Lösung gesellschaftlicher Probleme**.

Ehrenberg: **Nur weil die Dinge heute persönlicher scheinen, heisst das nicht, dass sie weniger politisch, weniger sozial oder weniger institutionell sind.**

Wir brauchen keine neuen Psychopharmaka, sondern ein neues Verständnis der Bedingungen psychischer Erkrankung.

voll langweilig! Benzodiazepine

Die Zeit ist reif

für eine neue Ausrichtung in der Psychiatrie

Ein neuer Kulturwandel, weg vom biologischen Modell, hin zu sozialen Aspekten, auf die Analyse und Veränderung der kausalen gesellschaftlichen Verhältnisse ausgerichtet.

heisse Themen:

- **Sinnentleerte Arbeit, entfremdete Arbeitsverhältnisse**
- **Verlust von bedeutsamen Werten, Ersatz durch Konsum und individualistische, materialistische Denkweise**
- **Auflösung sozialer Beziehungen**
- **Verlust von Status und Respekt in immer ungleicher werdenden Gesellschaften**
- **Verlust von Zukunftsperspektiven**

Johann Hari. Lost Connections 2018

voll langweilig! Benzodiazepine

FOSUMOS Regionale Gesprächsgruppe St. Gallen März 2018

Die Rolle der Benzodiazepine: voll langweilig!

psychiatrie
st.gallen
nord

- Benzodiazepine sind langweilig: sie wirken (wie praktisch alle anderen Psychopharmaka) unspezifisch und haben keine kausale Wirkung.
- Benzodiazepine machen langweilig: Patienten stumpfen ab und werden unkritisch. Viele konsumieren Benzodiazepine gegen Langeweile.
- Benzodiazepine können wertvoll sein, weil sie rasch Symptome und Leiden reduzieren.
- Sie können uns helfen, Zeit zu gewinnen, um an den Ursachen dieser Symptome zu arbeiten.
- Wehe aber, wenn wir diese gewonnene Zeit nicht nutzen, dann werden Benzodiazepine selber zum Problem!



**Vielen Dank
für
Ihre Aufmerksamkeit**

Gilles Deleuze. Postskriptum über die Kontrollgesellschaften, in: Christoph Menke und Juliane Rebentisch (Hrsg.): „Kreation und Depression“. Freiheit im gegenwärtigen Kapitalismus. Kulturverlag Kadmos, Berlin 2011

Alain Ehrenberg. Depression: Unbehagen in der Kultur oder neue Formen der Sozialität, in: Christoph Menke und Juliane Rebentisch (Hrsg.): „Kreation und Depression“. Freiheit im gegenwärtigen Kapitalismus. Kulturverlag Kadmos, Berlin 2011

Johann Hari. Lost Connections: Uncovering the Real Causes of Depression – and the Unexpected Solutions, Bloomsbury, 2018

Allen Frances. Normal: Gegen die Inflation psychiatrischer Diagnosen, Dumont Buchverlag, 2013

Irving Kirsch. Initial Severity and Antidepressant Benefits: A Meta-Analysis of Data Submitted to the Food and Drug Administration, PLOS, February 26, 2008

Irving Kirsch. The Emperor's new drugs: exploding the antidepressant myth, The Bodley Head, 2009

Joanna Moncrieff. The Myth of the Chemical Cure, palgrave macmillan, 2008

Edward Shorter Before Prozac The Troubled History of Mood Disorders in Psychiatry, Oxford University Press 2009

voll langweilig! Benzodiazepine