

## «Mother's little helper»

# Benzodiazepine: Wirkungen und Nebenwirkungen

PD Dr. med. Thomas Maier

FOSUMOS, Regionale Gesprächsgruppe

Wil, 12. Februar 2025

## Inhalt

- Geschichte
- Pharmakologie der Benzodiazepine
- Benzodiazepine in der Somatik
- Benzodiazepine in der Psychiatrie
- Benzodiazepine in der Hausarztmedizin
- Benzodiazepine in der Suchtmedizin
- Spezialfälle Delir und Benzodiazepinabhängigkeit



## Geschichte

1960 brachte Hoffmann-La Roche die Substanz Chlordiazepoxid unter dem Namen Librium auf den Markt.

Die Substanz war 1955 vom Roche-Chemiker Leo Sternbach in den USA zufällig entdeckt und 1958 patentiert worden.

Schon im Rahmen der Zulassungstest wurde die Substanz 1959 in den USA von über 2000 Ärzten an 20'000 Patienten ausprobiert.

1963 kam als zweite Substanz ebenfalls von Hoffmann-La Roche Diazepam unter dem Namen Valium auf den Markt.

Sowohl Ärzte als auch Patienten (v.a. Patientinnen) waren begeistert von der Stoffklasse. In den 1970er Jahren waren die Benzodiazepine die weltweit am häufigsten verschriebene Medikamentenklasse.

# Pharmakologie der Benzodiazepine

## Wirkungen

- sedierend
- hypnotisch (schlafanstossend)
- anxiolytisch (angstlösend)
- muskelrelaxierend
- amnestisch
- krampflösend (antiepileptisch)
  
- geringe Toxizität (= grosse therapeutische Breite)
- kaum Atemdepression (ausser in Kombination)
- gute Verträglichkeit auch bei somatisch Kranken
- subjektiv angenehm (leicht euphorisierend)
- gute Steuerbarkeit, diverse Applikationsmöglichkeiten, antagonisierbar

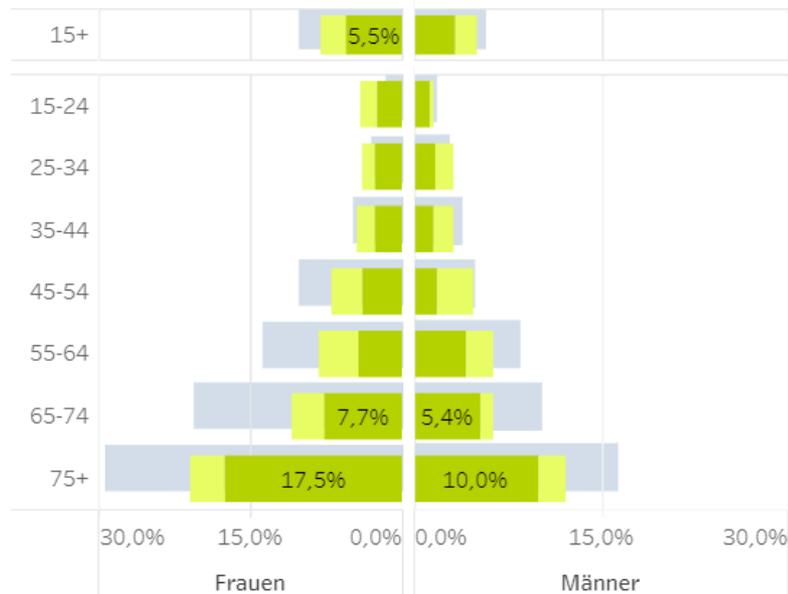
## Pharmakologie der Benzodiazepine

### Nebenwirkungen

- amnestisch (=Kognition, Merkfähigkeit eingeschränkt, «date rape»)
- sedierend (Fahrtüchtigkeit, Arbeitsfähigkeit, Verwirrtheit, Desorientierung)
- paradoxe Wirkung (Agitation, Delir, Aggressivität)
- Toleranzentwicklung, Abhängigkeit
- Sturzgefahr wegen Muskelrelaxation
- in Kombination mit anderen Substanzen Gefahr der Atemdepression (v.a. Alkohol, Opioide)
- in der Schwangerschaft riskant (erhöht Fehlgeburtsrate)
- tritt in Muttermilch über und sediert Säugling
- akkumulieren bei Leberinsuffizienz
- verschlechtern Schlafapnoe

# Pharmakologie der Benzodiazepine

Einnahme von Beruhigungs- und/oder Schlafmitteln in den letzten 7 Tagen, in der Bevölkerung ab 15 Jahren, nach Geschlecht und Alter (2022)



Im Jahr 2022 hatten 6.6% der Schweizer Bevölkerung in den letzten sieben Tagen Beruhigungs- und/oder Schlafmittel eingenommen. Dieser Anteil war bei den Frauen und in der Bevölkerung ab 75 Jahren höher.

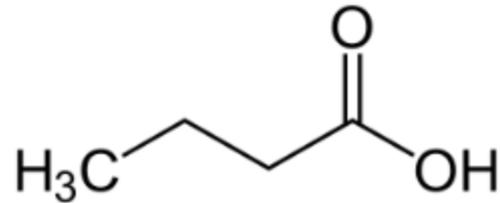
2022

- Antidepressiva sowie Beruhigungs- und/oder Schlafmittel
- Beruhigungs- und/oder Schlafmittel, aber keine Antidepressiva
- Referenzjahr 2007

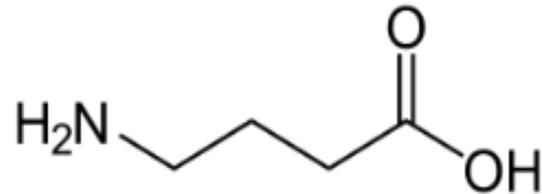
## Pharmakologie der Benzodiazepine

GABA ( $\gamma$ -Amino-Buttersäure)

Buttersäure



$\gamma$ -Amino-Buttersäure



## Pharmakologie der Benzodiazepine

Gamma-Aminobuttersäure (GABA) ist neben Dopamin, Serotonin, Adrenalin und Acetylcholin einer der wichtigsten Neurotransmitter.

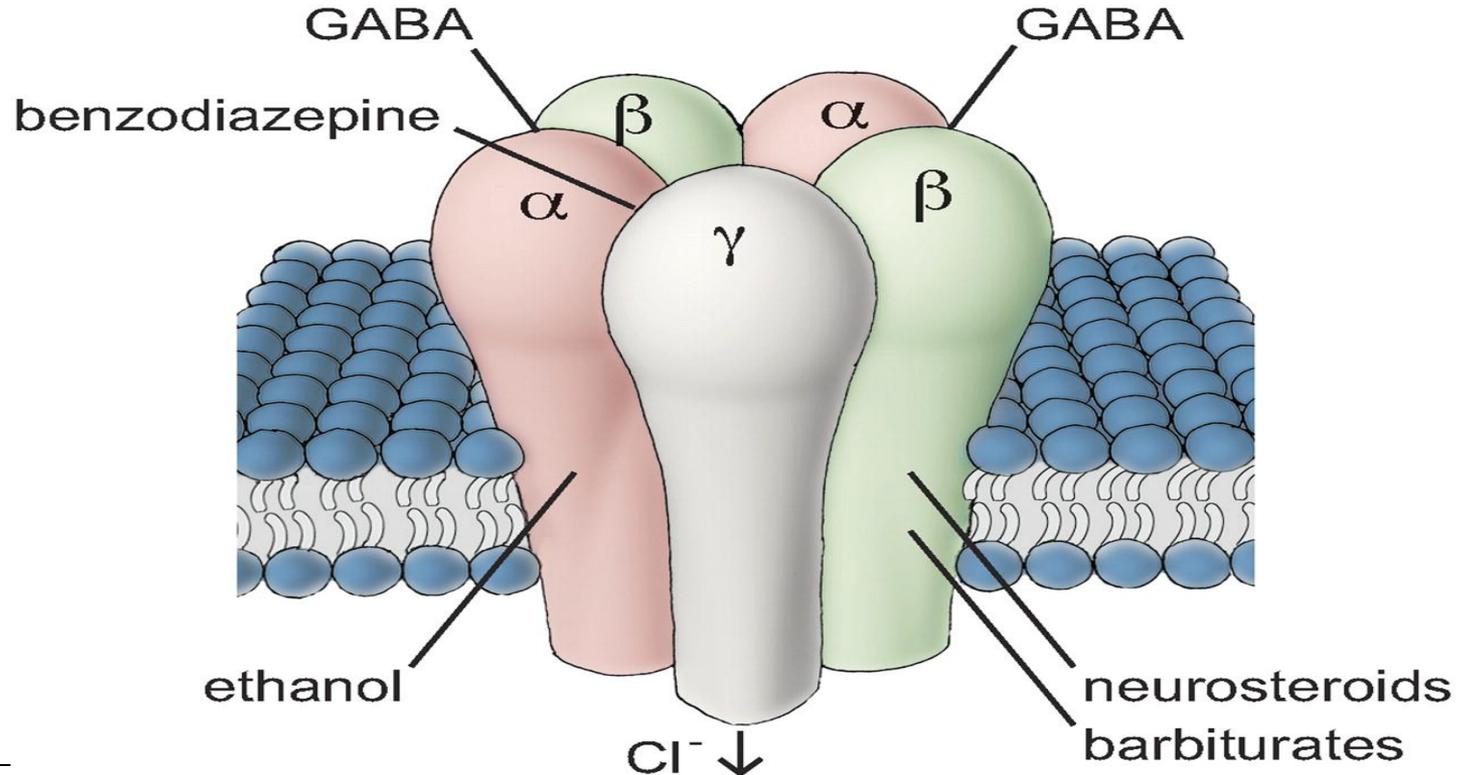
GABA bindet an den GABA-Rezeptor, einen Cl-Ionenkanal.

Das GABA-Rezeptor-System ist das wichtigste inhibitorische System im ZNS der höheren Wirbeltiere.

Neben GABA wirken zahlreiche andere Substanzen als volle oder partielle Agonisten am GABA-Rezeptor, darunter Alkohol, Barbiturate, Benzodiazepine, Z-Substanzen.

# Pharmakologie der Benzodiazepine

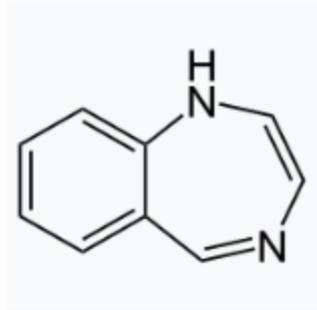
Der GABA-Rezeptor



## Pharmakologie der Benzodiazepine

Benzodiazepine sind polyzyklische organische Verbindungen:

Benzolring



Diazepinring

Benzodiazepine kommen in der Natur nicht vor, werden also ausschliesslich synthetisch hergestellt.

Mit verschiedenen Modifikationen durch Anfügen von H, OH, NH, Br, Cl oder S können zahlreiche Derivate hergestellt werden.

## Pharmakologie der Benzodiazepine

Benzodiazepine sind partielle Agonisten am GABA-Rezeptor (allosterische Modulation).

In der Schweiz sind im Moment rund ein Dutzend Substanzen im Handel.

Benzodiazepine gehören zu den am häufigsten verwendeten Medikamente. Diazepam, Midazolam und Lorazepam sind auf der WHO-Liste der unentbehrlichen Medikamente.

Die einzelnen Substanzen unterscheiden sich im wesentlichen nur durch ihre Pharmakokinetik.

Benzodiazepine werden zumeist oral appliziert, sie können aber auch sublingual/buccal, nasal, rectal, intravenös, intramuskulär verabreicht werden.

## Pharmakologie der Benzodiazepine

Handelsname (CH)	Wirkstoff	Dosierung mg	Maximale Tagesdosis gemäss Kompendium mg	Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration (T <sub>max</sub> ; Std.)	Halbwertszeit (T <sub>½</sub> ; Stunden)	Äquivalenzdosis <sup>1</sup> zu Diazepam (Valium) 10mg (Quelle)	Preis pro Tablette in CHF (aus kleinster Packung; Generikum falls im Handel)
<b>DORMICUM®</b>	<u>Midazolam</u>	7.5 - 15	15	<b>1</b>	<b>1.5 - 2.5</b>	<b>7.5</b> (°)	15 mg; 0.89
DALMADORM®	<u>Flurazepam</u>	30	30	0.5 - 2	1 - 2	15 - 30 (°)	30 mg; 0.77
<b>STILNOX®</b>	<u>Zolpidem</u>	10	10	<b>0.5 - 3</b>	<b>3</b>	<b>20</b> (°)	10 mg; 0.59
IMOVANE®	<u>Zopiclon</u>	7.5	7.5	1.5 - 2	5 - 6	15 (°)	7.5 mg; 0.69
SERESTA®	<u>Oxazepam</u>	15 - 100	150	2 - 3	7 - 11	25 (°) - 30 (°)	50 mg; 0.71
LORAMET®	<u>Lormetazepam</u>	1 - 2	2	1.5	10 - 14	1 - 2 (°)	1 mg; 0.32
XANAX®	<u>Alprazolam</u>	0.5 - 4	6	1 - 2	12 - 15	1	2 mg; 1.03
<b>XANAX RET.®</b>	<u>Alprazolam</u>	0.5 - 4	6	<b>5 - 11</b>	<b>12 - 15</b>	1	3 mg; 1.48
HALCION®	<u>Triazolam</u>	0.125 - 0.25	0.25	1 - 2	1.5 - 5.5	0.5 (°)	2.5 mg; 0.50
ROHYPNOL®	<u>Flunitrazepam</u>	0.5 - 1	2	0.75 - 2	10 - 16	1 (°)	1 mg; 0.6
TEMESTA®	<u>Lorazepam</u>	1 - 6	7.5	1 - 2.5	12 - 16	2 (°)	2.5 mg; 0.42
LEXOTANIL®	<u>Bromazepam</u>	1.5 - 9	36	1 - 2	15 - 28	6 (°)	6 mg; 0.31
URBANYL®	<u>Clobazam</u>	15 -	120	1.5 - 2	20 - 50	20 (°)	10 mg;

# Benzodiazepine in der Somatik

## **Anästhesie, Notfallmedizin, Intensivmedizin**

- Narkoseeinleitung, Prämedikation
- Angstlösung und Sedierung bei akuten schmerzhaften Problemen (Verletzungen, Unfälle, Herzinfarkt, Kleineingriffe, Untersuchungen)

Vorteile: rascher Wirkungseintritt, i.v.-Applikation möglich, gute Verträglichkeit, gute Steuerbarkeit, Antagonisierbarkeit, grosse Sicherheit, geringes Interaktionspotenzial, auch bei somatisch instabiler Situation gut einsetzbar (z.B. keine negativen Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System), Allergien selten.

Evtl. auch bei Angehörigen von Unfallopfern etc.

# Benzodiazepine in der Somatik

## **Neurologie**

- Akuttherapie des epileptischen Anfalls
- Dauerbehandlung/Prophylaxe der Epilepsie

## Benzodiazepine in der Psychiatrie

In der Psychiatrie haben Benzodiazepine eigentlich keine Indikationen.

Sie lösen kein psychisches und kein psychosoziales Problem, beinhalten die Gefahr der Abhängigkeit und erschweren die Psychotherapie.

Es gibt ein paar Ausnahmen, primär in der Akut- und Notfallpsychiatrie sowie in der Suchtmedizin:

- akute Belastungsreaktion
- floride Psychose mit Angst und Aggressivität
- Manie
- Panikattacken
- schwere Suizidalität
- quälende Schlafstörung

# Benzodiazepine in der Psychiatrie

## **Akute Belastungsreaktion**

Sieht man selten; unmittelbar nach einem traumatischen Erlebnis (Todesfall, Verbrechen, Übergriff, schlimme Diagnose erfahren etc.)

Benzodiazepine wirken sehr gut, rasch, subjektiv meist angenehm. Nur wenige Tbl. abgeben.

Persönlich weiter begleiten, meist können BZO nach wenigen Tagen wieder gestoppt werden.

Evtl. auch bei Angehörigen von Traumatisierten.

## Benzodiazepine in der Psychiatrie

### **Floride Psychose, Angst, Aggressivität**

Mittel der Wahl sind sedierende Antipsychotika (z.B. Olanzapin 20mg).

In Kombination mit BZO (z.B. Lorazepam 2,5mg) oft rascher wirksam, subjektiv angenehmer.

Manchmal kann über die initiale Gabe eines BZO ein Kontakt hergestellt werden, sodass nachher die Einnahme eines Neuroleptikums möglich wird. Die Gabe von Neuroleptika ist aber zwingend nötig.

Ggf. auch im Rahmen von Behandlung ohne Zustimmung (z.B. i.m.).

# Benzodiazepine in der Psychiatrie

## **Manie**

Ebenfalls nur als Begleit-/Einstiegsmedikation

Mittel der Wahl sind Neuroleptika.

# Benzodiazepine in der Psychiatrie

## **Panikattacken**

Eigentlich nicht sinnvoll, aber manchmal zu Beginn der Behandlung zur Entlastung der Patienten nötig.

Wirken und entlasten Patienten sofort.

Nur geben, wenn die psychotherapeutische Weiterbehandlung sichergestellt ist. Nur geringe Mengen abgeben.

Bei begonnener Psychotherapie nicht mehr geben.

Angstpatienten sind gefährdet für BZO-Abhängigkeit, weil die Wirksamkeit phänomenal gut ist.

# Benzodiazepine in der Psychiatrie

## **Schwere Suizidalität**

Bei massiver Einengung, grosser Qual durch Gedankenkreisen und suizidale Gedanken.

Kann subjektiv eine grosse Entlastung bringen.

Nicht ohne Zustimmung des Patienten/der Patientin, nur im Rahmen einer vereinbarten Behandlungsstrategie.

In der Regel im stationären Setting, z.T. auch sehr starke Sedierung anstreben.

Ambulant nur wenn gute psychosoziale Einbettung und guter Rapport vorhanden, engen Kontakt aufrecht erhalten.

# Benzodiazepine in der Psychiatrie

## **Schwere Schlafstörung**

Bei Schlafstörungen sind BZO eigentlich falsch und kontraindiziert.

Kann subjektiv eine grosse Entlastung bringen, wenn Leiden und Verzweiflung sehr gross ist.

Nicht ohne Zustimmung des Patienten/der Patientin, nur im Rahmen einer vereinbarten Behandlungsstrategie.

Falls ja, nur geringe Dosierungen abgeben, engen Kontakt halten, nicht länger als vier Wochen. Je älter Patient, desto zurückhaltender.

In der Regel im stationären Setting.

## Benzodiazepine in der Hausarztmedizin

Generell grosse Zurückhaltung, «im Prinzip nein».

Ausnahmen möglich bei Krise/akuter Belastung, somatischen Notfällen.

Vorsicht bei Schlafstörungen, Depression, Angst etc. Solche Störungen sollten systematisch behandelt werden, nicht mit BZO behelfsmässig überdecken.

Vorsicht bei alten Menschen; je älter, desto zurückhaltender; (Kognition wird beeinträchtigt, Sturzrisiko erhöht, Delir und paradoxe Wirkung sind möglich).

Suchtpatienten erkennen und gesondert über die richtige Strategie nachdenken. Vorsicht bei unerkannten Suchtpatienten.

## Benzodiazepine in der Suchtmedizin

Bei Patienten mit Alkoholkonsum: keine BZO abgeben; es gibt keine Indikation.

Keine «Umstellung» von Alkoholabhängigkeit auf BZO-Abhängigkeit.

Ambulanter Alkoholentzug: vorübergehende Abgabe von abgezählten BZO, täglicher Kontakt.

Stationärer Alkoholentzug: Zur Prophylaxe des Entzugsdelirs/zur Behandlung von Entzugssymptomen: BZO so viel wie nötig (bis 100mg Valium).

## Spezialfall Delir

Delir ist ein Oberbegriff für alle organisch bedingten akuten Beeinträchtigungen der Hirnfunktion. Verwendete Synonyma: Verwirrtheitszustand, akute organische Psychose.

Medizinischer Notfall, dringende stationäre Behandlungsbedürftigkeit, hohe Letalität.

Fluktuierendes Bild, rasch wechselnde Symptome, Agitation, motorische Unruhe, Aggressivität, Wahn, Halluzinationen, aber auch Mutismus, Starrheit, Somnolenz

Suche und wenn möglich Behebung der organischen Ursache: Infekt, Medikamenten-NW, Intoxikation, Elektrolytentgleisung, Deyhydratation, postoperativ, endokrin, kardiovaskulär etc.

## Spezialfall Delir

In der Delirbehandlung sollen keine Benzodiazepine eingesetzt werden.

Verschlechtern Hirnleistung, mögliche paradoxe Wirkung.

Mittel der Wahl Haloperidol, allgemeine intensivmedizinische Behandlung (Rehydratation, Korrektur der Elektrolyte, BD und Puls) sowie nicht-pharmakologische Massnahmen

### **Spezialfall des Spezialfalls:**

Alkohol-Entzugsdelir (bzw. Prädelir): BZO Mittel der Wahl.

Alkoholentzugsdelir stellt eine Übererregung des Glutamatsystems dar, GABA ist der Antagonist, also GABAerge Behandlung

## Spezialfall Benzodiazepinabhängigkeit

Ziel: keine BZO-Abhängigkeit erzeugen

Wenn vorbestehend: Abbau/Entzug vorschlagen, erklären, begründen, motivieren.

Wenn Patient informiert und wirklich motiviert, kann man ambulant langsame Reduktion versuchen.

Oft ist aber ein stationärer Entzug nötig.

Es gibt Patienten, die nicht entzogen werden können.

## Spezialfall Benzodiazepinabhängigkeit

### Low-dose-Abhängigkeit

Meist entstanden aufgrund einer ursprünglich vorübergehenden Behandlung (z.B. Krise, Angst, Schlafstörung, Alkoholentzug).

Meist sozial integrierte Leute, keine illegale Beschaffung, sondern Bezug vom Arzt. Oft ältere Menschen, oft Frauen. Keine psychiatrische Komorbidität.

Manchmal geringes Problembewusstsein, geringer Leidensdruck. Entzug nur, wenn Ziel und Motivation klar.

Sonst Abgabe von BZO längerfristig in Kauf nehmen. Dosis konstant halten und gut beobachten. Bei Verschlechterung Entzug später doch durchführen.

## Spezialfall Benzodiazepinabhängigkeit

High-dose-Abhängigkeit

Meist entstanden aufgrund eines Beikonsums bei Abhängigkeit von anderen Substanzen (Opiate, Alkohol).

Meist sozial schlecht integrierte Leute, z.T. illegale Beschaffung, Beikonsum, evtl. OAT, psychiatrische Komorbidität.

Informieren, aufklären, beraten. Ggf. BZO längerfristig substituieren, Dosis konstant halten, Allgemeinzustand beobachten, betreuen und begleiten.

Meldung an Kantonsarzt.

## Fazit

Benzodiazepine gehören zu den besten, wirksamsten und sichersten Medikamenten, die wir haben.

Benzodiazepine sind – weil sie so wirksam und gut verträglich sind – auch gefährlich, weil sie ein hohes Abhängigkeitspotenzial haben.

Der Entzug von Benzodiazepinen ist anspruchsvoll und oft langwierig.

Benzodiazepine müssen sorgfältig und verantwortungsvoll angewendet werden (so wie auch z.B. Opioide oder Antibiotika).