

***Die***

***Benzodiazepin  
Story***

**(K)eine  
Gutenachtgeschichte**

# **Inhalt:**

**Innovation, Hype und Erfahrung**

**Geschichte der Benzodiazepine**

**Pharmakologische Wirkung, Wirkort**

**Indikationen**

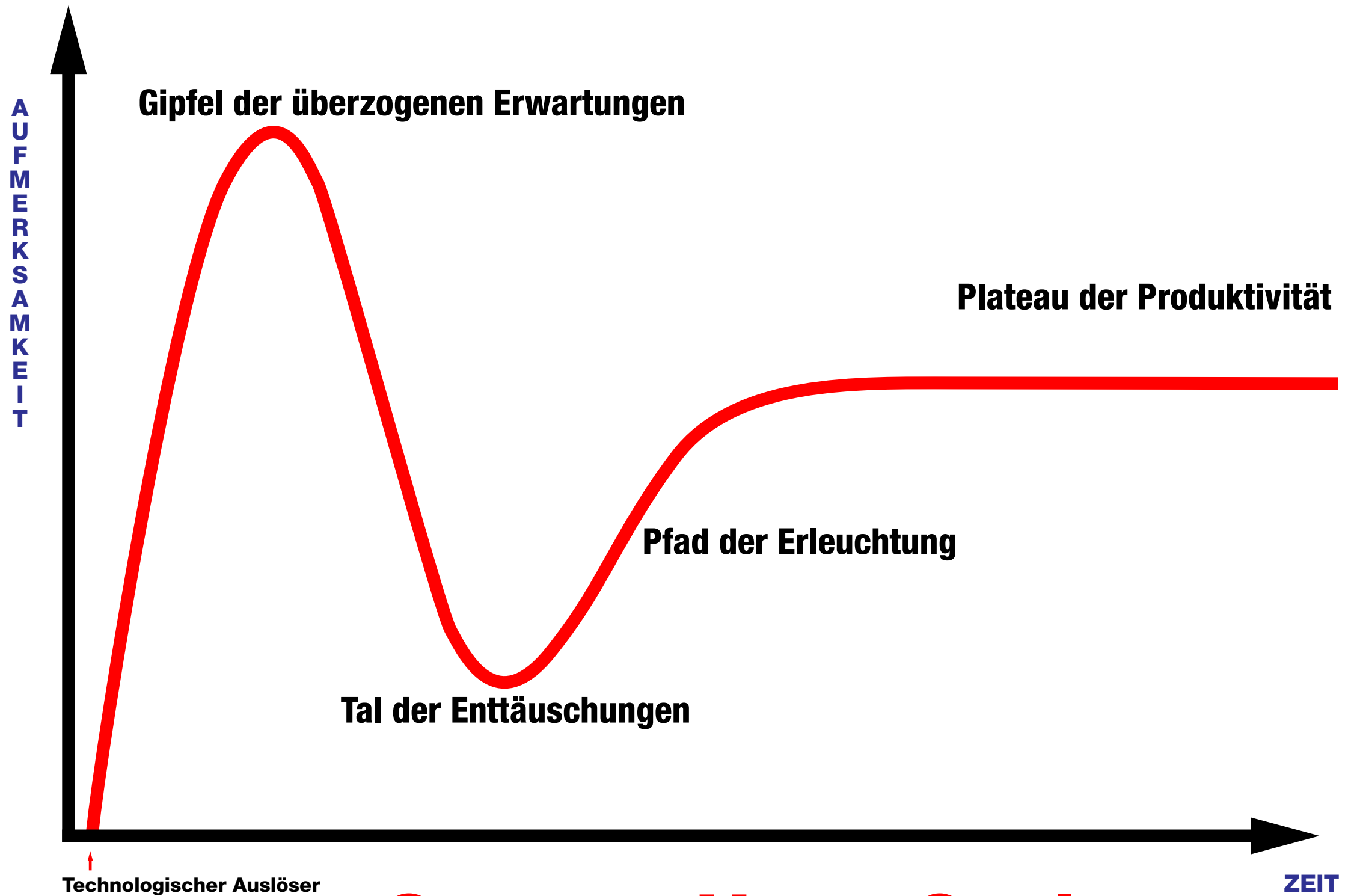
**Rechtslage**

**Benzodiazepinabhängigkeit**

**Benzodiazepinentzug**

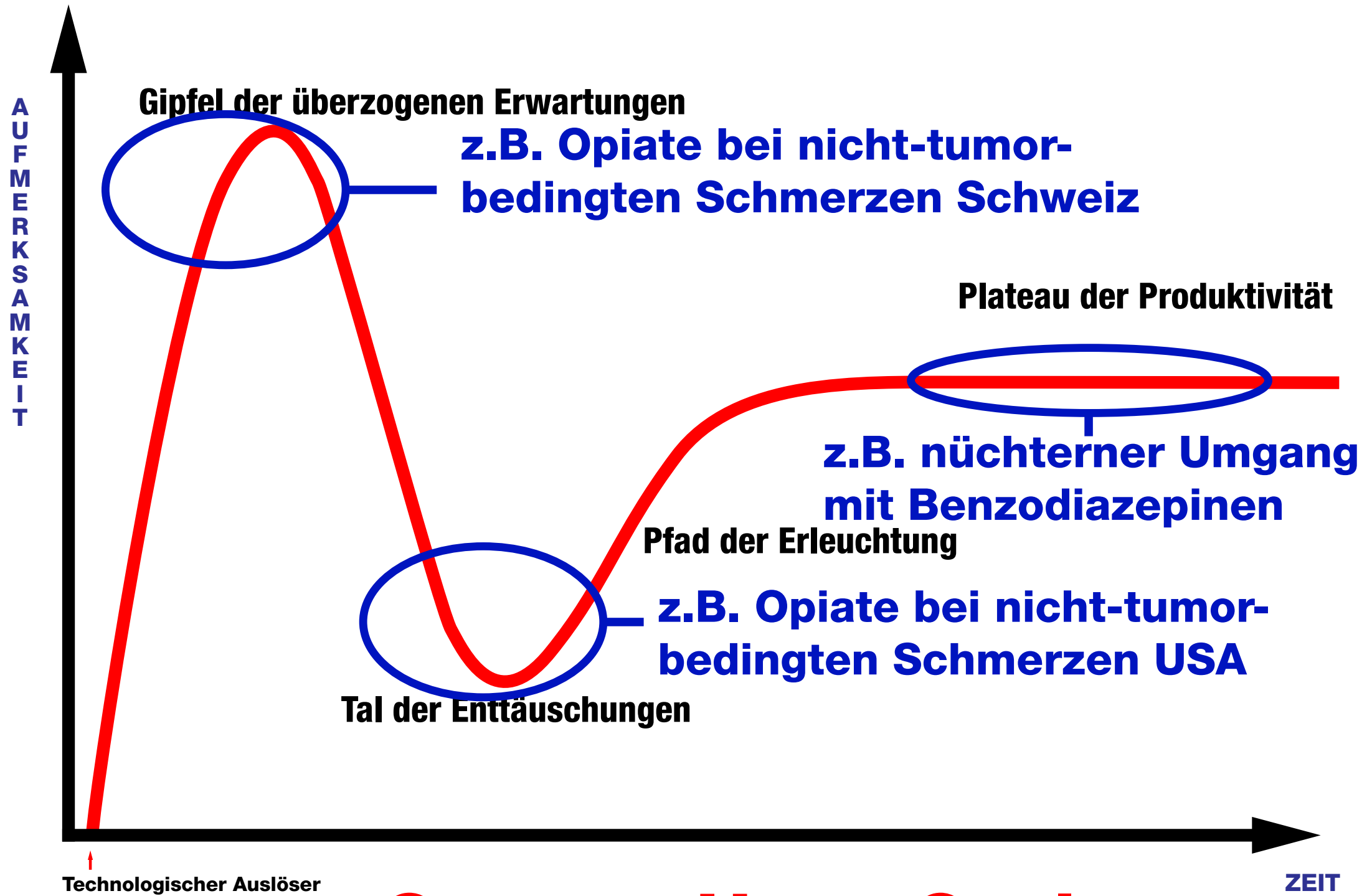
**Substitution mit Benzodiazepinen**





# Gartner Hype Cycle






# Gartner Hype Cycle

Benzodiazepine - (K)eine Gutenachtgeschichte



**Benzodiazepine  
sind sichere,  
wirksame und  
hilfreiche  
Substanzen.**



**, wenn ...**



# Rationaler Umgang mit Medikamenten

- **Jede medikamentöse Behandlung setzt eine (selbständige) Abklärung, Diagnose und Indikationsstellung voraus**
- **Patientinnen/Patienten werden über Wirkungen, Nebenwirkungen und ein allfälliges Missbrauchspotential aufgeklärt**
- **Nutzen und Risiken müssen gegeneinander abgewogen und Alternativen berücksichtigt werden**
- **Der Erfolg der Behandlung wird regelmässig überprüft**

## Patient (Leiden) oder Kunde (Wunsch)?

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



# Geschichte der Benzodiazepine

**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 Flunitrazepam (Rohypnol®)
- über 230 Patente, über 120 wissenschaftliche Artikel

Benzodiazepine - (K)eine Gutenachtgeschichte





# Anlass für die Entwicklung

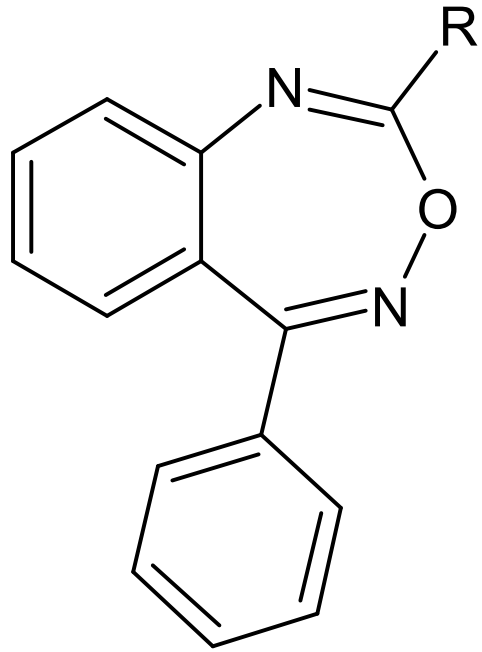
- **Tranquilizer: ursprünglich Fixierstuhl für unruhige Patienten**
- **Chlorpromazin 1950 bei Rhône-Poulenc, Meprobumat 1955 bei Carter Wallace synthetisiert.**
- **Konzept Tranquilizer in die Psychopharmakologie aufgenommen: Bewirkt Entspannung der Muskulatur bei vollem Bewusstsein.**
- **Ziel von Hoffmann-La Roche: Einen eigenen Tranquilizer auf den Markt bringen.**
- **Sternbachs Konzept: Neue, nicht erforschte Substanzklasse (patientierbar!), chemisch leicht zugänglich, Angebot vieler Modifikationen.**



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



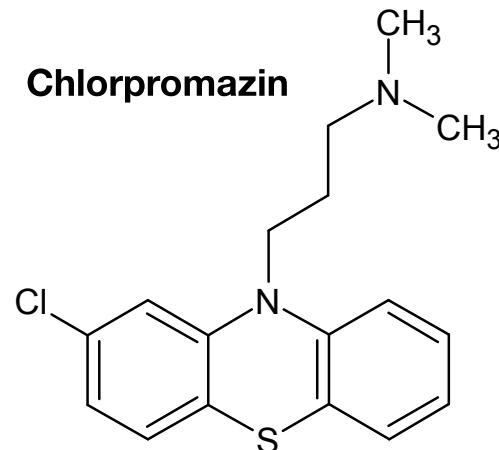




Benzheptoxidiazin

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

- Aus der Struktur von Chlorpromazin abgeleitet: Chlor an den Benzolring, tertiäre Aminogruppe einfügen.



- Leider zeigten die so erhaltenen Substanzen keine pharmakologische Wirkung. Also: Projekt abschliessen, neue Aufgabe. Darum im April 1957:

**Ausmisten im Labor!!**

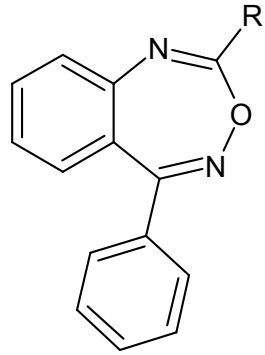
Benzodiazepine - (K)eine Gutenachtgeschichte



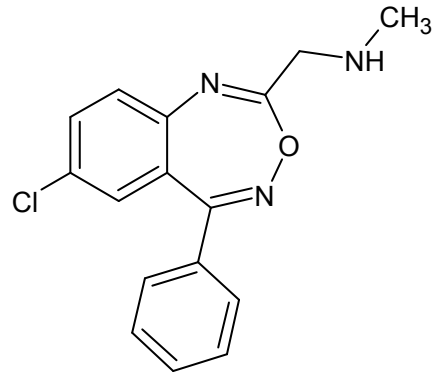
- In einem Gefäss mit einem Syntheseprodukt aus dem Jahr 1955 werden beim aufräumen schöne Kristalle gefunden, die noch nicht auf eine pharmakologische Wirkung geprüft worden waren.
- im Tierversuch (Maus) niedrige Toxizität, hohe pharmakologische, v.a. ZNS-depressive Wirkung: sedativ, muskelrelaxierend 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, ist bitter und instabil in wässriger Lösung. Bessere Eigenschaften: Valium®, 1963 eingeführt.
- Valium® war zwischen 1968 und 1987 das weltweit meistverkaufte Medikament. Allein 1978 produzierte Hoffmann La-Roche 2.3 Milliarden Tabletten.



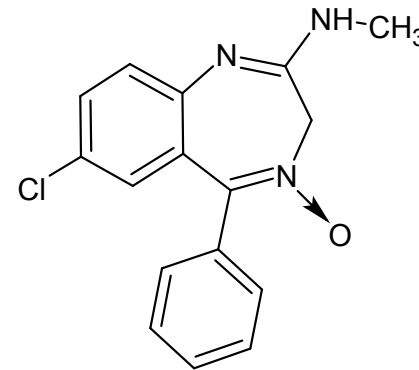
# Benzohseptwieviel?



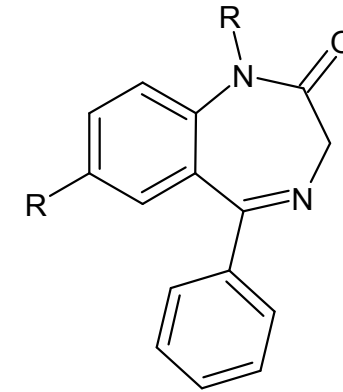
Benzheptoxidiazin-Struktur



Benzheptoxidiazin-Strukturvorschlag Librium



Effektive Struktur Librium® (Chlordiazepoxid)



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

**Was Leo Sternberg fast nicht begreifen konnte:**

**Benzodiazepine kommen (Konzentrationsbereich 1-100 nmol/kg) natürlich vor in verschiedenen Getreiden (Weizen, Mais, Reis): Diazepam und Desmethyldiazepam; Kartoffel, Weizen: Lorazepam und Lormetazepam**

**Benzodiazepine - (K)eine Gutenachtgeschichte**



# Dämmerung: Risiken

## 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



- Ab Mitte 1960<sup>er</sup>: Sorgen wegen Abhängigkeitspotential
- 1979 US-Senator Edward Kennedy: “excluding alcohol, diazepam is the number one drug problem in the US today”
- Psychiatrie DSM III: Aufmerksamkeitsverlagerung von Angst zu Depression: SSRI übernehmen den Markt.

Benzodiazepine - (K)eine Gutenachtgeschichte



# **Pharmakologische Wirkung der Benzodiazepine:**

**Gammaaminobuttersäure**

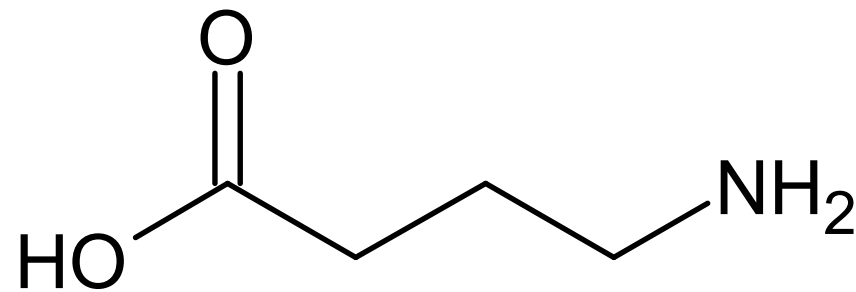
**Wirkort GABA<sub>A</sub> Rezeptor**



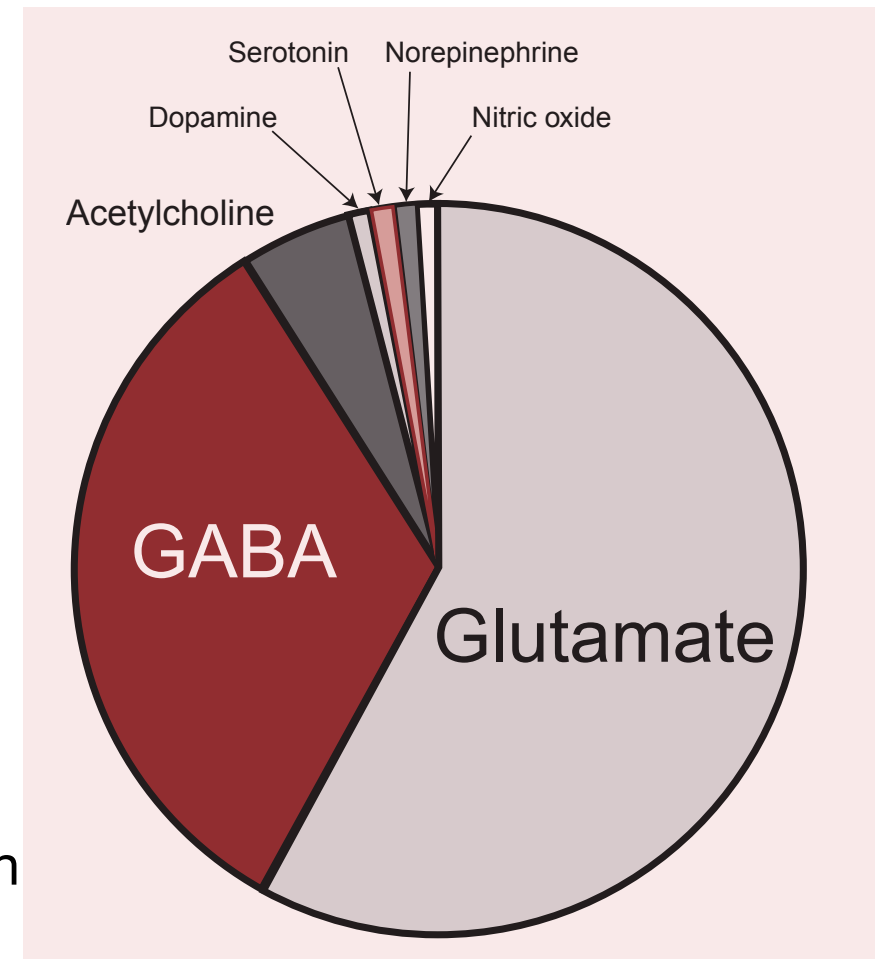


# GABA (Gammaaminobuttersäure)

- Wichtigster hemmender Neurotransmitter im Hirn
- Die Aktivierung des GABA<sub>A</sub> Rezeptors bewirkt eine Hyperpolarisation der Zellmembran durch Chlorideinstrom in die Nervenzelle
- die Nervenzelle wird so stabilisiert und reagiert weniger schnell.



Relative Häufigkeit von Neuronen  
nach Neurotransmitter





# Wirkort GABA<sub>A</sub> Aufbau Rezeptor

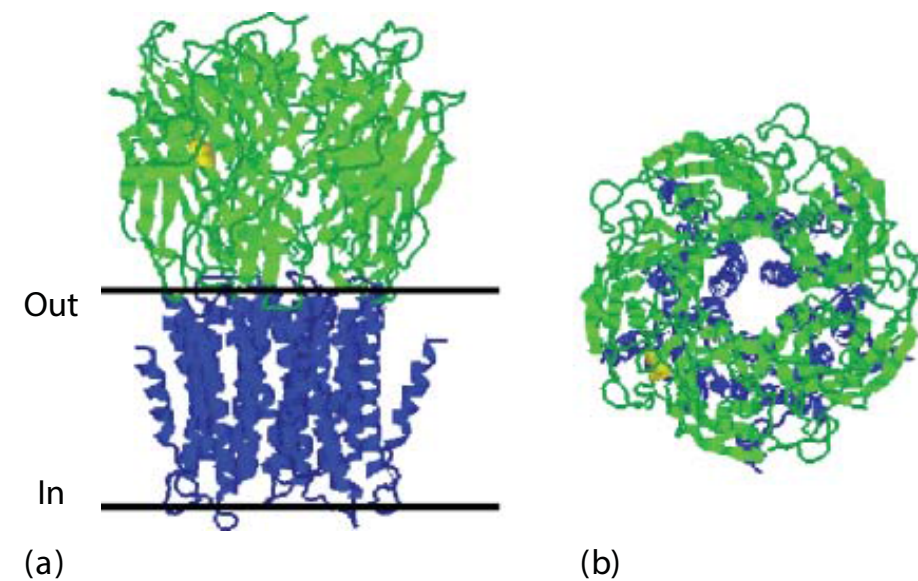
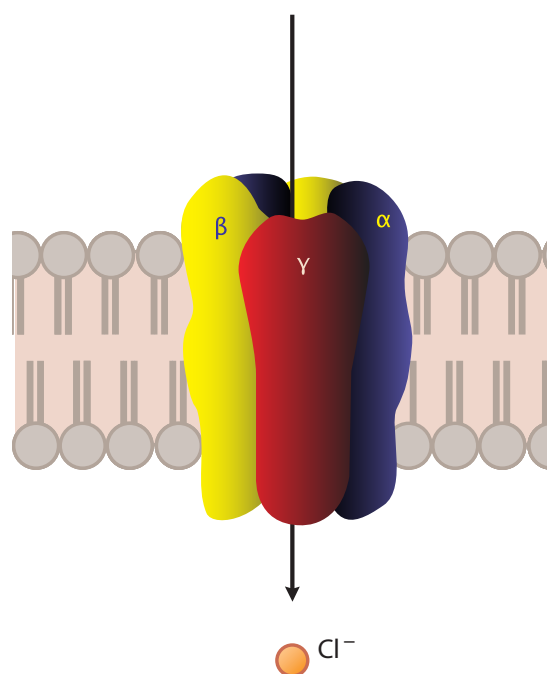
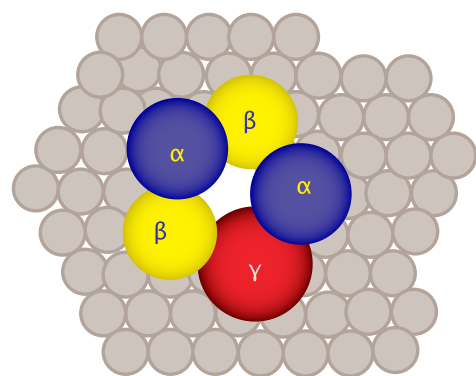
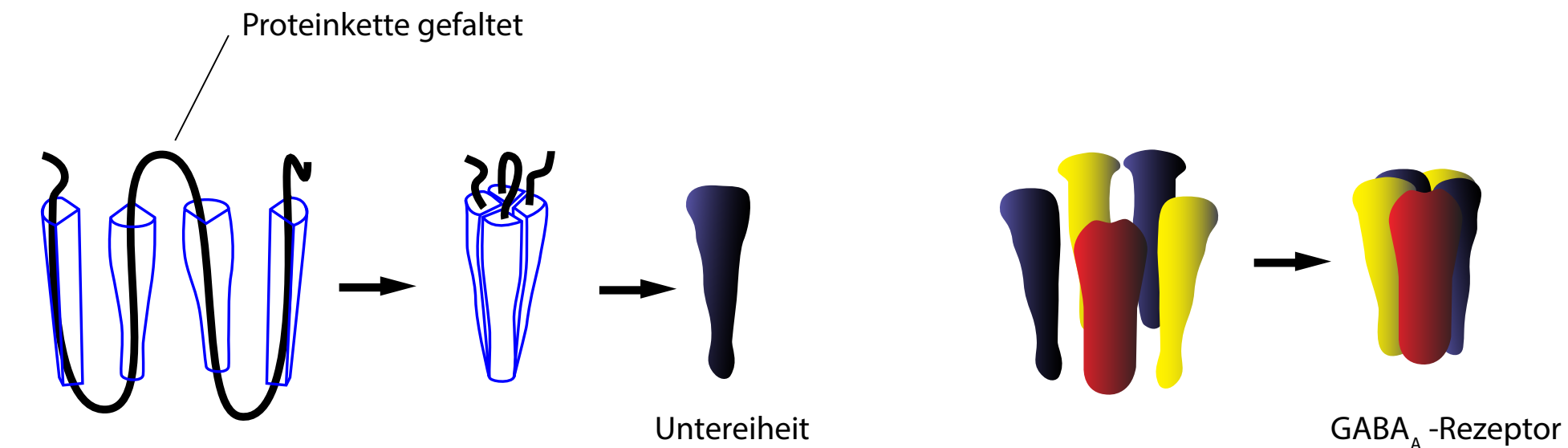


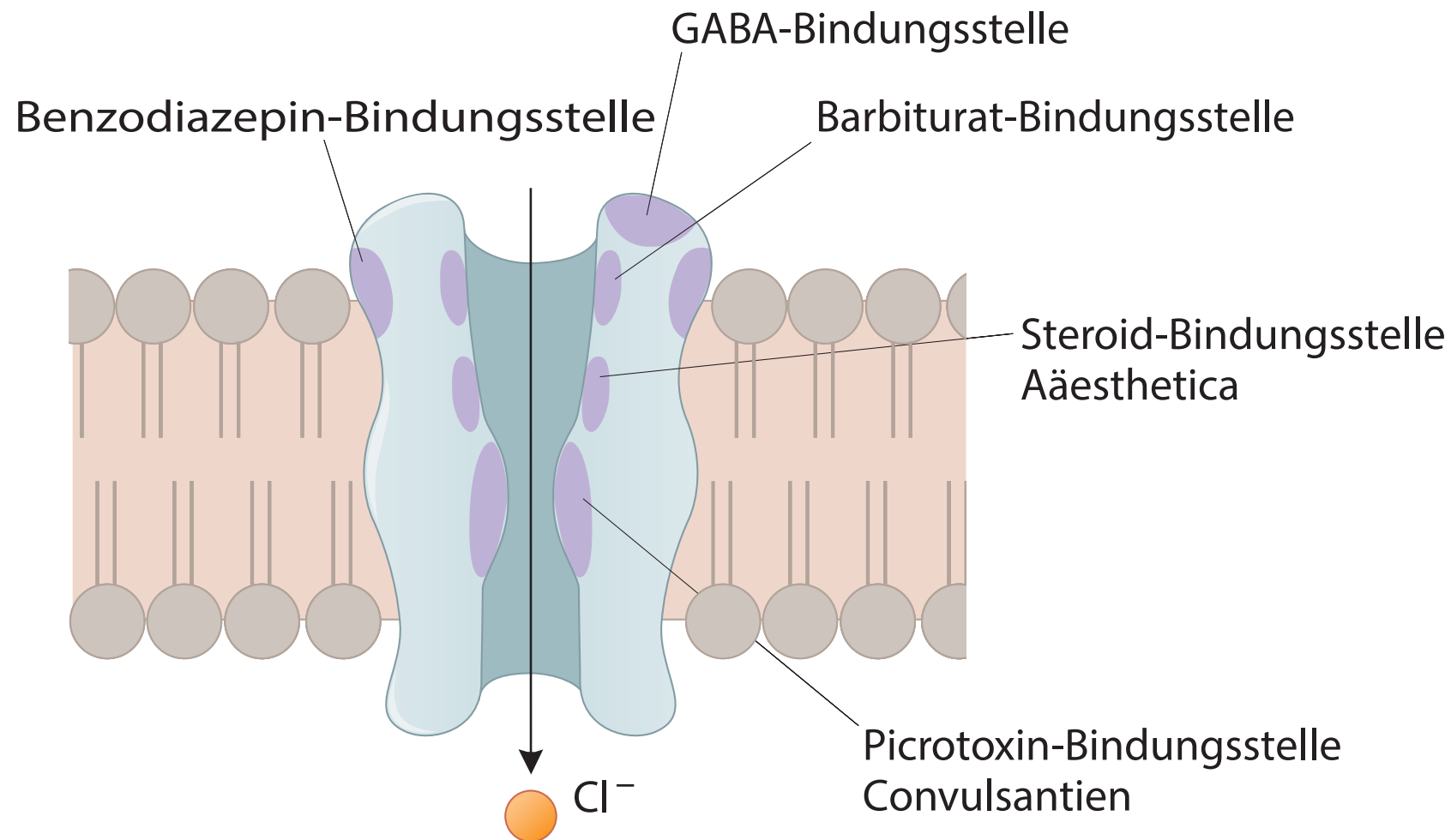
Figure 6.24 Orientation of the GABA<sub>A</sub> receptor in the membrane.

Benzodiazepine - (K)eine Gutenachtgeschichte



# Wirkort GABA<sub>A</sub> Rezeptor: Bindungsstellen

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



- **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<sub>A</sub>-Rezeptor sind relativ unspezifisch.**



# Vielfalt der GABA<sub>A</sub> Rezeptoren

- Am GABA<sub>A</sub> Rezeptor herrscht kein einfaches Ursache-Wirkungs-Verhältnis sondern komplexe, differenzierte Interaktionen:
- Untereinheiten des GABA<sub>A</sub> -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<sub>A</sub> Rezeptoren können zusammengestellt werden (Sieghart & Sperk, 2002).

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

Benzodiazepine - (K)eine Gutenachtgeschichte



Table 14-2

Composition, Distribution, and Major Functions of GABA<sub>A</sub> 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 12<sup>th</sup> Ed. 2011**Nomenklatur:**

- **GABA<sub>A</sub>-Rezeptor** aber **Benzodiazepin-Bindungsstelle**
- **Merke: Benzodiazepine treffen auf eine hoch individuelle, differenzierte, zeitlich variable Rezeptorlandschaft und induzieren selber Veränderungen in dieser Struktur.**

Benzodiazepine - (K)eine Gutenachtgeschichte



Walter Heuberger FOSUMOS Regionale Gesprächsgruppe Wil 7.9.2016

# Klinische Wirkung der Benzodiazepine

- **anxiolytisch**
- **sedativ**
- **hypnotisch**
- **muskelrelaxierend**
- **antiepileptisch**

**aber auch: amnestisch, enthemmend, uvm**

- **Koma nur unter sehr hohen Dosen. Benzodiazepine alleine verursachen auch bei hohen Dosen weder tödliche Intoxikationen noch völlige Anästhesie. Ausnahme: Midazolam wird mit 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.





# **Toleranzentwicklung:**

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



# Alle gleich?

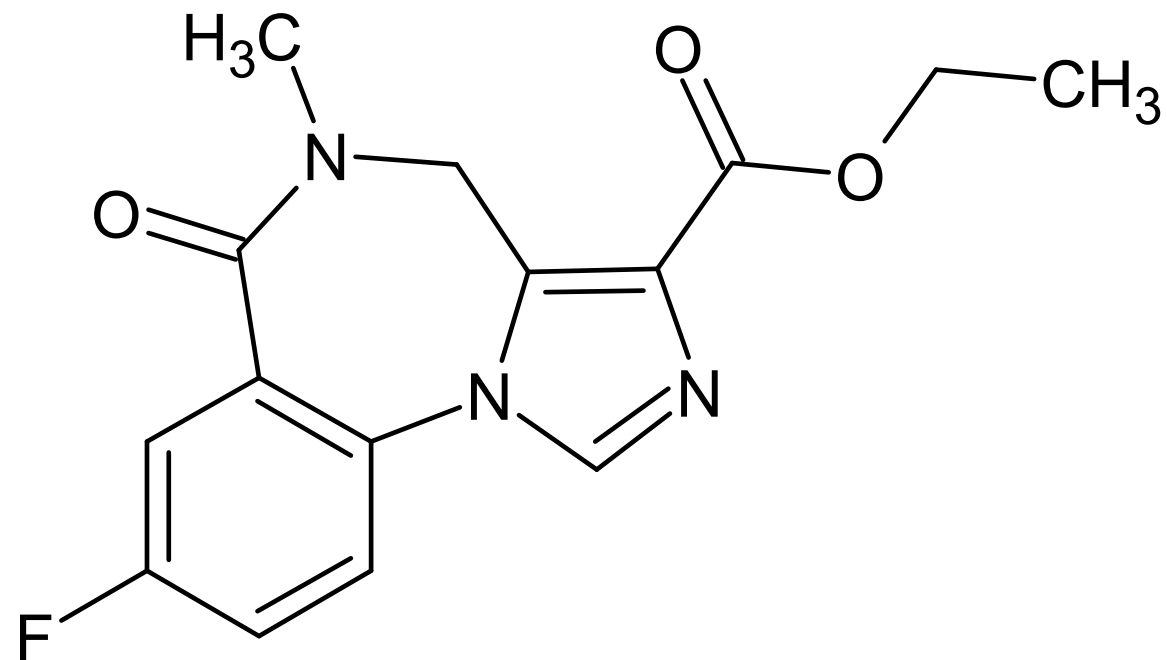
Hauptunterscheidung nach Halbwertszeit, Metabolismus, Absorptionsgeschwindigkeit, Darreichungsform

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.-)	

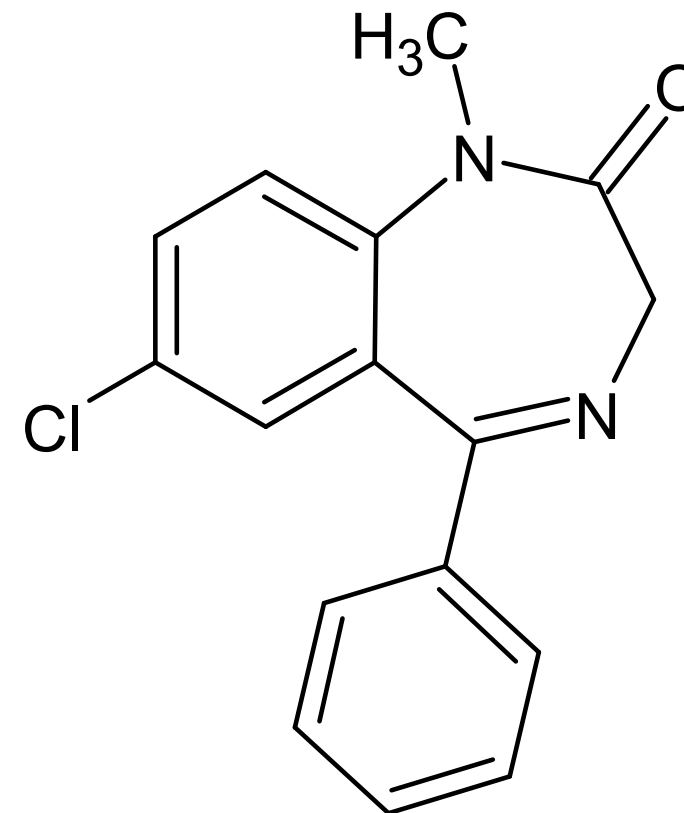
Benzodiazepine - (K)eine Gutenachtgeschichte



# Antagonist der Benzodiazepinwirkung: Flumazenil (Anexate®)



**Flumazenil**



**Diazepam**



# Z-Substanzen

- Zolpidem (Imidazopyridin): Stilnox<sup>®</sup>
- Zopiclon (Cyclopyrrolon): Imovane<sup>®</sup>
- Zaleplon (Pyrazolopyrimidine) (Sonata<sup>®</sup>) CH: April 2013 a.H.
- CH: unter den Z-Substanzen hat nur Zolpidem den Status einer durch das Betäubungsmittelgesetz kontrollierten Substanz
- neu: Urin-Teststreifen für Zolpidem
- Sedativ und hypnotisch durch Angriff an Untereinheit der Benzodiazepin-Bindungsstelle
- Relative Selektivität für GABA<sub>A</sub> Rezeptoren mit einer  $\alpha_1$  Untereinheit
- Weniger wirksam als Antikonvulsantien und Muskelrelaxantien
- Hoffnung, auf weniger Missbrauchs- und Suchtpotential hat sich nicht bestätigt
- **Überdosierung mit Z-Substanzen sind mit Flumazenil antagonisierbar**



# Indikationen (Swissmedic)

## Allgemein:

- **Angst, Panik, Schlafstörungen, vegetative Symptome**
- **Präoperative Medikation, Basissedation vor belastenden Massnahmen oder Eingriffen: z.B. Endoskopien, radiologischen Untersuchungen, kleineren chirurgischen Eingriffen, Reposition von Luxationen und Frakturen, Biopsien, Verbandwechsel (Brandwunden)**

**z.B. Fachinformation Valium®: «Symptomatische Behandlung von Angst, Erregtheit und Spannung im Gefolge psychoneurotischer 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. ...»**



# Spezifische Indikationen (Swissmedic)

- **Status epilepticus**
- **Alkoholentzug (Valium<sup>®</sup>, Seresta<sup>®</sup>/Seresta<sup>®</sup> forte)**
- **Delirium tremens (Valium<sup>®</sup>)**
- **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<sup>®</sup>) (Megadosen: bei Tetanus bis 4mg/kg Körpergewicht in 24h)**
- **Adjuvans bei Colon irritabile, Colitis ulcerosa, psychogenen Kopfschmerzen, Ergänzung der Psychotherapie bei Psychoneurosen. (Lexotanil<sup>®</sup>)**





# Zeitdauer (Swissmedic)

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

im Allgemeinen nicht länger als insgesamt 8-12 Wochen. **In gewissen Fällen** kann eine **Ausdehnung der Behandlung** über die maximal empfohlene Dauer hinaus erforderlich sein; dies sollte jedoch **nicht ohne nochmalige sorgfältige Beurteilung des Zustands des Patienten und der Indikationsstellung** erfolgen. (Lexotanil®)

im Allgemeinen einen Zeitraum von 2–3 Monaten nicht überschreiten. (Seresta®)

Therapiedauer soll so kurz wie möglich sein und sollte in der Regel 2 Wochen nicht überschreiten (Dormicum®)

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

in der Regel weniger als 10 Tage ... Behandlungsdauer einschliesslich der Ausschleichphase sollte 4 Wochen nicht überdauern. (Imovane®)



# Dosierung (Swissmedic)

Die maximale Dosis darf nicht überschritten werden. ... Es darf nicht mehr als 1 Tablette pro Nacht eingenommen werden. ... Die Tagesdosis darf 12,5 mg nicht überschreiten. (Stilnox<sup>®</sup>, Stilnox<sup>®</sup> CR)

muss als Einmalgabe verabreicht werden. In derselben Nacht darf keine erneute Verabreichung erfolgen. (Imovane<sup>®</sup>)

7.5-15 mg stellen die übliche Erwachsenenendosis dar. (Dormicum<sup>®</sup>)

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<sup>®</sup>)

Diffus: Schlafstörungen: 15 mg eine halbe bis eine Stunde vor dem Zubettgehen; im Bedarfsfall kann die Dosierung **auf 30 mg erhöht werden**. (Seresta<sup>®</sup>) oder/aber Seresta<sup>®</sup> forte: Im Falle von **psychogenen Schlafstörungen** werden **30–50 mg Oxazepam** (2 Tabletten Seresta bis 1 Tablette Seresta<sup>®</sup> forte) eine halbe bis eine Stunde vor dem Zubettgehen empfohlen.



# Kontraindikationen

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

## Vorsicht

- **in Kombination mit Opioiden oder Alkohol potenzieren sich Risiken**
- **erhöhes 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%)

**Benzodiazepine - (K)eine Gutenachtgeschichte**



# Rechtslage:

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.

2008 beschlossen und seit 2011 in Kraft getreten 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

\*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)

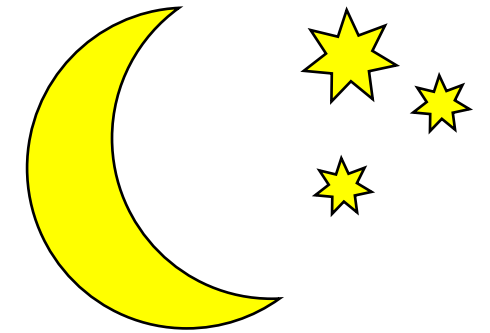
4: andere Interessen werden vernachlässigt

5: Trotz Wissen um bereits vorliegende Gesundheitsschäden wird weiter konsumiert

Benzodiazepine - (K)eine Gutenachtgeschichte



# Ärzte schlafen ruhiger, wenn sie Benzodiazepine sicher verordnen:



## Neuverordnung:

- Patienten persönlich, mündlich aufklären über:
- Wirkung, Risiken 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.)
- Meldung an Kantonsarzt falls «off-label»
- Aufklärung dokumentieren!

## Repetition:

- Wirkung/Indikation prüfen
- Nutzen/Risiko prüfen

Wenn es die Umstände rechtfertigen, kann eine Menge verschrieben werden, die für die Behandlung während höchstens sechs Monaten ausreicht. Die verschreibende Ärztin oder der verschreibende Arzt hat in diesem Fall die genaue Dauer der Behandlung auf das Rezept zu schreiben (Verordnung ü.d. Betäubungsmittelkontrolle, BetmKV Art.48)

Benzodiazepine - (K)eine Gutenachtgeschichte



# Meldepflicht bei «off-label-use»

## BetmG Art. 11:

Ärzte sind verpflichtet, Stoffe, die dem BetmG unterstehen, nur im Umfang zu verwenden, abzugeben und zu verordnen, wie dies nach den anerkannten Regeln der medizinischen Wissenschaften notwendig ist. Ärzte, die solche Stoffe für eine andere als die zugelassene Indikation abgeben oder verordnen, müssen dies innerhalb von 30 Tagen den zuständigen kantonalen Behörden melden. Sie haben auf Verlangen den zuständigen kantonalen Behörden alle notwendigen Angaben über Art und Zweck der Behandlung zu machen.

## Wo ist die Grenze des Labels??

Hilfe: Limitation: Für «einfache Sedativa und Tranquilantia» vergüten die Krankenkassen gemäss KVG in 3 Monaten nur eine auf 120 Limitatiopunkte begrenzte Menge. Diese Limitatiopunkte sind in der Spezialitätenliste in einer speziellen Tabelle festgehalten. Es ist Pflicht des Arztes (SD) oder Apothekers (Rezept), den Patienten auf diese Tatsache aufmerksam zu machen. Auch diese Limitatio gibt dem verordnenden Arzt einen Hinweis auf die Zulässigkeit bzw. Meldepflichtigkeit einer ärztlichen Verordnung im Hinblick auf das BetmG.

**Benzodiazepine - (K)eine Gutenachtgeschichte**





# Benzodiazepinabhängigkeit

- **Benzodiazepinabhängigkeit typischerweise Abhängigkeit des mittleren Lebensalters**
- **low dose Abhängigkeit: Aequivalenzdosis < 20mg Valium/Tag**
- **high dose Abhängigkeit: Aequivalenzdosis > 20mg Valium/Tag**
- **Benzodiazepin-Abhängigkeit im Rahmen einer 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.**

**Benzodiazepine - (K)eine Gutenachtgeschichte**



# **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**

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

## **ambulanter Entzug**

- **KI: Epilepsie in der Anamnese**
- **ausschleichen über 4 bis 10 Wochen, bei Hochdosisabhängigkeit länger**
- **von kurzwirksamen Benzodiazepinen oder Z-Substanzen auf langwirksame umrechnen: Valium, Rivotril, (Xanax), s. Tabelle**
- **Psychologische Unterstützung: Stressmanagement, Schlafhygiene**

## **stationärer Entzug**

**bei komorbider Abhängigkeit oder komorbiden psychischen Störungen**

**Unbehandelte Psychopathologie ist der Hauptgrund für Behandlungsabbrüche.**

**Benzodiazepine - (K)eine Gutenachtgeschichte**



# Substitution mit Benzodiazepinen

- **Beruhigung im psychosozialen Bereich, kann therapeutisch genutzt werden**
- **Bei ausgewählten Patienten auch im Sinne der Schadensminderung oder Palliation**

**aber**

- **Die meisten Untersuchungen finden, dass ein Zusatzkonsum von Benzodiazepinen mit einem ungünstigeren Verlauf von Substitutionsbehandlungen assoziiert ist. Benzodiazepineffekt oder negative Patientenselektion (ausgeprägtere Pathologie)?**



# Rahmenbedingungen

## 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<sup>®</sup>) oder Clonazepam (Rivotril<sup>®</sup>) 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

Benzodiazepine - (K)eine Gutenachtgeschichte



# Literatur

Baenninger, A. Good Chemistry: The Life and Legacy of Valium Inventor Leo Sternbach  
McGraw-Hill 2003

Brunton, L. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics,  
12th Edition 2011

Roberts, M. and Kruchten, A. Receptor Biology Wiley-VCH Verlag GmbH 2016

Seidenberg, A. Psychopharmaka: Wann muss eine Behandlung gemeldet werden?  
SCHWEIZERISCHE ÄRZTEZEITUNG 2016;97(26–27):982–984

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

