

Der benzodiazepinabhängige Patient in der Klinik

E. Freye

Klinik für Gefäßchirurgie und Nierentransplantation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. W. Sandmann)

klinikarzt 2004; 33 (4): 112–116

Sicherlich sind Benzodiazepine eine Gruppe gut verträglicher Medikamente; nicht zu unterschätzen ist jedoch der Effekt der Abhängigkeitsentwicklung. Diese ist besonders bei einer langfristigen, mehr als drei Wochen andauernden Einnahme zu erwarten. Aber auch über einen Abusus kann sich eine echte Benzodiazepinabhängigkeit entwickeln. Anders als bei anderen Suchterkrankungen – wie zum Beispiel der Barbiturat- oder der Alkoholabhängigkeit – treten hier allerdings keine lebensbedrohlichen Entzugssymptome auf. Vielmehr werden einige Tage nach dem Sistieren der Benzodiazepineinnahme psychische und somatisch-vegetative Symptome sichtbar. Die Schwere der körperlichen Entzugserscheinungen wächst zum einen mit der Höhe der Tagesdosis, aber auch mit der Einnahmedauer. So sind bei langfristiger Einnahme selbst niedriger Benzodiazepindosen („low dose dependency“) bereits Entzugssymptome zu erwarten. Ein Entzug darf jedoch niemals schlagartig erfolgen. Vielmehr ist, nach Umsteigen auf das lang wirksame Benzodiazepin Diazepam, die Dosis langsam zu reduzieren. Je länger die Patienten Benzodiazepine eingenommen haben, je höher dabei die Dosis war und je älter die Betroffenen waren, desto schwerer und lang dauernder ist der Entzug.

Unter den Psychopharmaka sind die Benzodiazepine, die so genannten Tranquilizer, die beliebteste Medikamentengruppe – sowohl bei Ärzten als auch bei Patienten. Sie werden seit ihrer Einführung im Jahre 1960 vor allem zur Dämpfung von Angst- und Spannungszuständen aber beispielsweise auch zur Therapie von Schlafstörungen erfolgreich eingesetzt. Gesicherte Erkenntnisse über die Einnahmehäufigkeit stehen allerdings kaum zur Verfügung. Hinweise hierzu liefern die Daten aus dem Arzneimittelindex, der die Verordnungshäufigkeit aufzeigt. Demnach nimmt der Verbrauch an Benzodiazepinen mit steigendem Lebensalter

zu, und besonders ältere Frauen nehmen immer mehr dieser Präparate ein. Betroffen sind häufig Frauen im mittleren Erkrankungsalter von 40–45 Jahren. In 60% der Fälle sind sie jedoch älter als 60 Jahre (5).

30–40% aller Patienten eines Allgemeinarztes oder Internisten erhalten über die ärztliche Verordnung einen Tranquilizer oder ein Hypnotikum aus der Substanzklasse der Benzodiazepine. Die große Beliebtheit erklärt sich aufgrund ihrer

- in aller Regel zuverlässigen Wirkung
- großen therapeutischen Breite (selbst bei Einnahme extremer Überdosen kommt es unter Benzodiazepinen fast nie zum Koma,

allenfalls zu Somnolenz oder Sopor)

- hervorragenden Verträglichkeit
- meist unproblematischen Arzneimittelinteraktion
- seltenen, die vita bedrohenden Entzugserscheinungen wie Delir oder Entzugskrampfanfall – wie sie zum Beispiel bei Barbiturat- oder Alkoholabhängigen offensichtlich sind
- im Gegensatz zu den Barbituraten und dem Alkohol bekannten biochemischen Wirkungsmechanismen.

Daher wurden Benzodiazepine vor allem in den letzten Jahren immer häufiger eingesetzt (Abb. 1), wobei nicht nur die Anwendungsbereiche, sondern auch die Höhe der Dosis und die Dauer der Therapie immer unkritischer betrachtet wurden. Erst nach zunehmenden Warnungen über das von einigen Benzodiazepinen ausgehende Sucht- und Abhängigkeitspotenzial stehen Ärzte einer Verordnung immer kritischer gegenüber. Da jedoch immer mehr ältere Patienten in die Klinik eingewiesen werden, die einer Akuttherapie bedürfen, ist für den Aufnahmearzt die Frage nach einer chronischen Benzodiazepineinnahme durchaus von Bedeutung.

Benzodiazepinsuchten machen derzeit mindestens 70% aller Arzneimittelsuchten aus. Bei den meisten Patienten, die von Benzodiazepinen als ersten Suchtstoff im Leben abhängig wurden, bestand schon vorher eine psychische oder somatische Krankheit, die mit solchen Substanzen behandelt wurde (8). An erster Stelle rangieren hierbei:

- Angstneurosen aller Art
- affektive Psychosen
- depressive Reaktionen
- chronische Schlafstörungen (v.a. Einschlafstörungen)
- chronische Schmerzzustände.

Wirkungsweise der Benzodiazepine

Benzodiazepine wirken über Rezeptoren (6, 10) – jedoch nicht direkt, sondern über den GABA(γ -Aminobuttersäure)-Rezeptor im zentralen Nervensystem (2). Insbesondere in den Neuronen des Kortex, in Teilen des limbischen Systems und im Kleinhirn weist der Benzodiazepin-GABA-Rezeptorkomplex eine hohe Dichte auf (Tab. 4).

Die Überträgersubstanz γ -Aminobuttersäure ist der wichtigste inhibitorische Neurotransmitter im gesamten Nervensystem. Die Benzodiazepinrezeptoren bilden mit dem GABA-Rezeptor eine Einheit, die den Chlorid-Ionenstrom in die Nervenzelle steuert. Die Bindung eines Benzodiazepinmoleküls am Rezeptor verstärkt die allosterische Konformationsänderung des GABA-Rezeptors. Dies erleichtert die Bindung der γ -Aminobuttersäure, was den Effekt noch potenziert: Es strömen vermehrt Chlorid-Ionen in die Nervenzelle, die Zelle hyperpolarisiert. Dies wiederum inhibiert das postsynaptische Neuron (Abb. 2a). Die Bindung am GABA-Rezeptor ist stereospezifisch, es binden also nur Benzodiazepine mit entsprechender molekularer Struktur, wobei die Wirkung einer Sättigungskurve unterliegt (so genannter „Ceiling-Effekt“).

Gegenüber den Barbituraten haben die Benzodiazepine einen großen Vorteil: Ihr Effekt kann mithilfe eines spezifischen Antagonisten, dem Flumazenil (Anexate®) antagonisiert werden. Über eine so genannte kompetitive Verdrängung

können so alle Wirkungen des Benzodiazepins umgekehrt werden.

Jedoch entwickelt sich bei einer Dauereinnahme von Benzodiazepinen eine Toleranz bezüglich ihrer sedierenden Wirkung. Diesen hypnotischen schlafanstoßenden Effekt macht man sich bei den weit verbreiteten Schlafstörungen zunutze, wobei die Einschlafzeit verkürzt, die Gesamtschlafenszeit verlängert und das nächtliche Wachliegen vermindert werden (11). Gleichzeitig werden jedoch die Tiefschlafphasen (Deltaschlaf) und – insbesondere unter hohen Dosen – die für die Erholung wichtigen REM-Phasen („rapid eye movement“, Traumschlaf) reduziert. Auch fast alle anderen Effekte des Benzodiazepins unterliegen einer solchen Toleranz-

entwicklung. Die einzige Ausnahme hierbei ist die anxiolytische Wirkung der Substanzen.

Die Benzodiazepinabhängigkeit

Benzodiazepinabhängige zeigen häufig in ihrer Anamnese bereits einen Abusus oder eine Abhängigkeit von anderen Pharmaka. Solche Patienten sind als „Umsteiger“ anzusehen, egal ob die Benzodiazepine sequenziell oder gleichzeitig eingenommen werden.

Eine isolierte, primäre Benzodiazepinabhängigkeit entwickelt sich meist aus einer medizinisch indizierten, aber zu lange fortgesetzten Behandlung mit diesen Substanzen. Dabei entsteht die körperliche Abhängigkeit kontinuierlich, meist unbe-

Tab. 1 Häufigkeit von in missbräuchlicher oder in abhängiger Weise eingenommenen Arzneimitteln

Arzneimittel	Häufigkeit (n)	Nennungen (%)
Benzodiazepine	1211	78,1
periphere Analgetika	389	25,1
Barbiturate	318	20,5
Opioide	130	8,4
Stimulanzien	111	7,2
Appetitzügler	51	3,3

nach (9)

Tab. 2 Pharmakologische Wirkung von Benzodiazepinen

- Anxiolyse, Enthemmung von Verhaltensformen, Antifrustwirkung
- antikonvulsive Wirkung
- schlaffördernde Wirkung
- vegetativ-nervöse, hormonale Reaktionen auf emotionale psychische Reize
- Verminderung des Muskeltonus
- anterograde Amnesie

Tab. 3 Klinische Indikationen von Benzodiazepinen

- Angst, Phobien, ängstliche Depressionen, neurotische Hemmung
- verschiedene Formen epileptiformer Aktivitäten
- alle Formen der Schlafstörung
- psychosomatische Störungen (kardiovaskulär gastrointestinal, urogenital, hormonell)
- somatisch und psychisch bedingte Muskelspasmen, Tetanus
- Anästhesie

Tab. 4 Effekte von Benzodiazepin im ZNS

ZNS-Bereich	Wirkung GABAerger Neurone
limbisches System	Anxiolyse
Formatio reticularis	Sedation, Hypnose
Großhirnrinde, limbisches System	Antikonvulsion
Kleinhirn, Formatio reticularis, Rückenmark	Muskelrelaxation

merkt sowohl von Arzt als auch vom Betroffenen selbst. Eine isolierte Benzodiazepinabhängigkeit zieht keine organischen Schäden nach sich. Kommen allerdings andere Abhängigkeiten (Alkohol, Opioide, Kokain oder Analgetika) hinzu, erhöht sich die Mortalität aufgrund von sekundären Organschäden durch die anderen Suchtstoffe deutlich.

■ Intoxikationen

Die Einnahme hoher Benzodiazepindosen – wie sie für den Abusus typisch sind – kann bei folgenden Symptomen vermutet werden:

- Vigilanzminderung
- Ataxie
- Dysarthrie
- Muskeltonusverminderung (weiche Knie)
- abgeschwächte Muskeldehnungsreflexe.

Andererseits treten im Rahmen einer langfristigen Benzodiazepineinnahme Intoxikationssymptome nicht mehr auf. Auch eine Verwahrlosung der Patienten, die mit einer

Vernachlässigung der Körperpflege einhergeht, ist bei Benzodiazepinabhängigen sehr selten. Jedoch führen bereits geringe Mengen an Alkohol zu auffallend schweren Rauschen und Amnesien, weil sich diese beiden Substanzen gegenseitig in ihrer Wirkung verstärken (1). Manche Alkoholabhängige nutzen diesen Effekt, um ihren Alkoholkonsum zu reduzieren zu können. Über die Verstärkungsmechanismen kann dies aber schon bei relativ geringen Dosen sogar zu Todesfällen führen.

■ Entzugerscheinungen

Leitsymptom für eine physische Abhängigkeit sind die Entzugerscheinungen, die allerdings eine lang andauernde Exposition von Benzodiazepinen voraussetzen. Je höher die Tagesdosis an Benzodiazepinen war und je länger die Patienten solche Substanzen einnahmen, desto schwerer werden auch die körperlichen Entzugerscheinungen (Tab. 5).

Leichte Entzugerscheinungen, wie zum Beispiel ein vermehrtes

Angstempfinden, innere Unruhe, Schlaflosigkeit, Übelkeit, Tachykardie, Schwitzen oder Tremor treten bei etwa 50% aller Patienten auf, wenn diese die Benzodiazepine plötzlich absetzen. Die Symptome beginnen aber meist erst einige Tage nach radikalen Reduktionsversuchen oder einem abrupten Absetzen. Dies sollte daher nach einer langdauernden Einnahme von Benzodiazepinen vermieden werden. Besser ist es, die Substanz langsam auszuschleichen, was den biochemischen Grundlagen der Benzodiazepinwirkung Rechnung trägt: Denn die GABAerge Syntheseleistung ist bei einem plötzlichen Absetzen der Medikation zunächst zu schwach, um den Verlust der Hemmung zu kompensieren. Die Folge ist eine verminderte Syntheseleistung von Dopamin („rebound“), die zu den Entzugsreaktionen führt (Abb. 2).

Auch mit einer leichten bis massiven Charakterveränderung muss nach langfristiger Benzodiazepinmedikation gerechnet werden, die meist von den Angehörigen – gelegentlich aber auch vom Abhängigen selbst – beobachtet wird. Es treten dann paradoxe Reaktionen mit Feindseligkeit, psychomotorischer Unruhe, gelegentlichen kriminellen Handlungen, Dysphorie und depressive Verstimmungen auf, die als „rebound“-Phänomen zu interpretieren sind (so genannte „low-dose dependency“). Diese Symptome sind unter anderem bei hirnorganisch vorgeschädigten Patienten zu sehen.

Besonders bedrohlich nach hohen Benzodiazepindosen sind jedoch Entzugs-Krampfanfälle und Entzugspychosen. Hierbei können die Krampfanfälle in Form eines Grand-mal-Anfalls ablaufen, der sofort durch eine erneute Applikation von Benzodiazepinen kupiert werden kann. Häufige Entzugspychosen sind Delirien, es kommen aber auch paranoide Psychosen oder schwere Depressionen vor.

Da Patienten mit einem Abusus oder einer Abhängigkeit die Einnahme von Benzodiazepinen oft verheimlichen, können die Symptome einer akuten oder chronischen Intoxikation einen Hinweis auf die Art des Abusus geben. War noch bis

Tab. 5 Entzugssymptomatik

psychisch

- psychopathologische Symptome
- Konzentrationsstörungen
- Gedächtnisstörungen
- Denkverlangsamung
- Erregung, innere Unruhe
- depressive Verstimmung
- Antriebsminderung
- Reizbarkeit
- Stimmungsschwankungen
- panikartige Angstattacken
- Weinerlichkeit, Schuldgefühle
- Alp-, Angstträume
- Suizidphantasien

psychotische Symptome

- Depersonalisationserscheinungen
- Derealisationserscheinungen
- paranoid-halluzinatorische Wahnvorstellungen
- ängstlich-depressive Psychose

delirante Symptome

- mnestiche Störungen
- Desorientiertheit (zeitlich, örtlich)

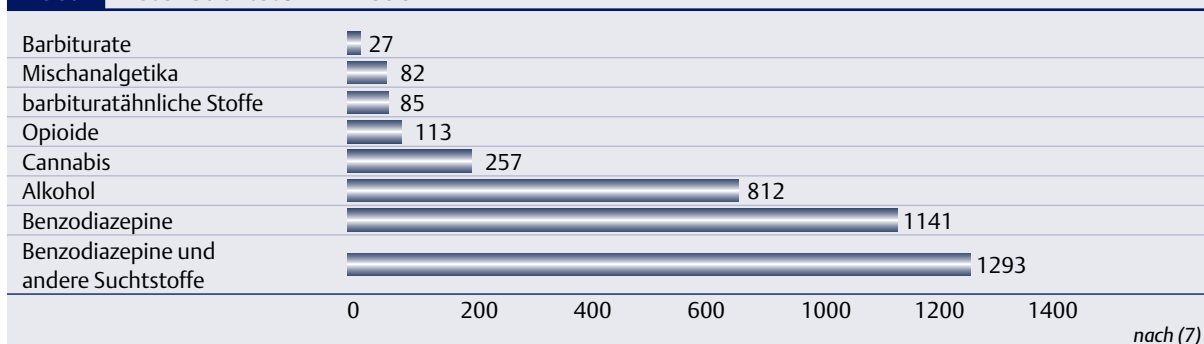
zerebrale Krampfanfälle (4%)

somatisch, vegetativ

- neurovegetative Symptome
- Schlafstörungen
- Schwitzen, Schweißausbrüche
- Tremor, Muskelkrämpfe
- Appetitlosigkeit
- Kopfschmerzen
- intermittierender Tinnitus
- retroorbitale Schmerzen
- Schwindel
- Herzklopfen
- Übelkeit, Brechreiz, Diarrhö, abdominelle Krämpfe
- motorische Unruhe
- Schwächegefühl
- Muskelschmerzen

Veränderung der sensorischen Perception

- Überempfindlichkeit auf Licht, Lärm, Berührung
- Verminderung des Geschmackssinns
- veränderte Geruchswahrnehmung
- verschwommenes Sehen
- Augenflimmern, optische Verzerrung
- Parästhesien, Taubheitsgefühl
- Körperschemastörung
- abnorme Bewegungswahrnehmungen

Abb. 1 Erster Suchtstoff im Leben

vor einigen Jahren das Diazepam (Valium®) am häufigsten eingenommen worden, dominieren heute besonders Lorazepam (Travor®) und Bromazepam (Lexotanil®). Oft handelt es sich aber auch um so genannte Polytoxikomane, die eine Kombination mehrerer Substanzen (barbiturat- und nichtbarbiturat-haltige Sedativa) einnehmen.

■ Protrahierter Entzug

Ist eine Benzodiazepinabhängigkeit gesichert, muss zunächst entschieden werden, ob ein Entzug überhaupt indiziert ist. So wäre bei nur noch kurzer Lebenserwartung das Grundleiden und der Entzug belastender für den Patienten, als dies ein möglicher Gewinn an Lebensqualität kompensieren könnte. Wenn jedoch ein Patient unter der Benzodiazepintherapie über mehrere Jahre beispielsweise eine Besserung seiner Ängste erfahren hatte, jetzt jedoch aufgrund der Toleranzentwicklung unter der Medikation vermehrt Agoraphobien auftreten, dann sollte der Entzug eingeleitet werden.

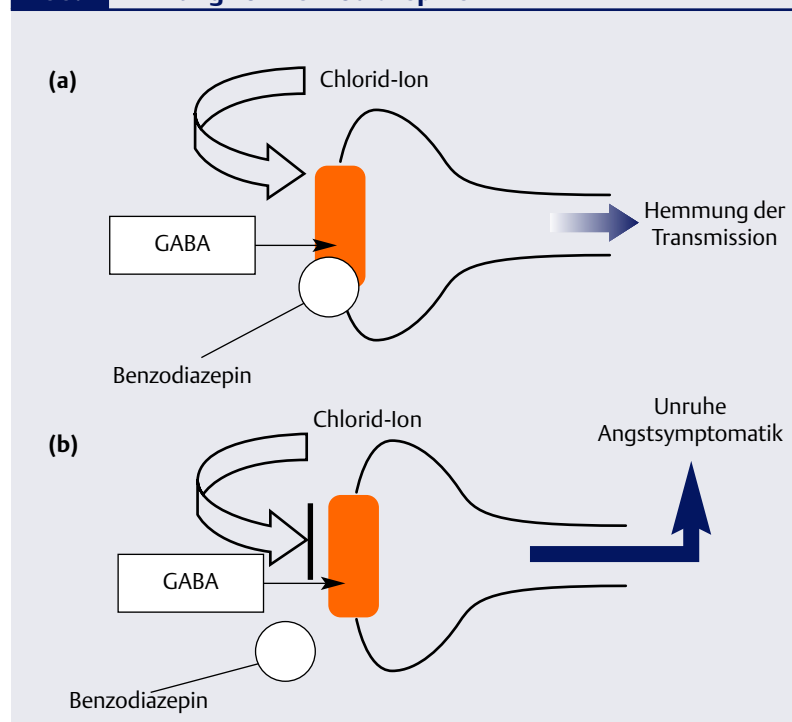
Ist zusammen mit dem Patienten die Entscheidung zum Entzug getroffen, wird zunächst ein ambulanter Entzugsversuch unternommen. Zu beachten ist dabei, dass der Entzug niemals schlagartig erfolgen darf. Die Benzodiazepindosis muss vielmehr prinzipiell langsam reduziert werden, um die zu erwartenden Entzugsphänomene auf ein Minimum zu reduzieren. Je höher die Dosis war, je länger der Abusus andauerte und je älter der Patient ist, desto länger muss der Entzug andauern.

Umstritten ist, ob die Benzodiazepindosis linear oder semilogarith-

misch zu reduzieren ist. Vielen Medizinern scheint das semilogarithmische Ausschleichen mit einer lang wirkenden Substanz am effektivsten. Dabei wird der Patient zunächst auf Diazepam umgestellt. Es wird die entsprechende Äquivalenzdosis zur Nacht eingenommen, bis erste Zeichen einer Intoxikation auftreten. Nach ein bis zwei Tagen wird dann begonnen, die Dosis um je 10% zu reduzieren. Bei Zeichen von Zittern oder Unruhe wird die Dosis beibehalten, bis die Symptome sistieren.

Der komplette Entzug dauert zwei bis drei Wochen. Jedoch ist die Entzugstherapie individuell auf die Patienten abzustimmen, sodass ein Entzug im Einzelfall nur zehn Tage oder auch bis zu einem Jahr andauern kann. Als Faustregel gilt: Die Länge des Entzugs (Wochen) entspricht der Anzahl der Monate, die der Patient das Benzodiazepin zuvor eingenommen hat.

Zur Motivation des Patienten, sind wiederholte ärztliche Gespräche und eine kognitive Verhal-

Abb. 2 Wirkung von Benzodiazepinen

Bei therapeutischen Spiegeln (a) wirken Benzodiazepine und GABA synergistisch, sie hemmen die Neurotransmission. Im Entzug (b) entsteht eine Mangelsymptomatik von GABA mit einem verminderten Chloridioneneinstrom. Daraus resultiert eine gesteigerte Neurotransmission mit wiederkehrender Angst- und Unruhesymptomatik

Übersicht

tenstherapie gegen die einsetzenden Sozialphobien während des Entzugs besonders wichtig. Vegetative Symptome, die dann möglicherweise auftreten, können zum Beispiel mithilfe eines Beta-Blockers behandelt werden. Leidet der Patient an Schlafstörungen, eignet sich Levopromazin, bei Angst- und Unruhezuständen können Dopexin oder Trimipramin gegeben werden.

Der Erfolg des Entzugs kann am Elektroenzephalogramm (EEG) oder am abfallenden Diazepam- bzw. Nordiazepamserumspiegel gemessen werden. Scheitert der ambulante Entzug oder steigt der Patient auf Alkohol um, muss der nächste Entzug stationär erfolgen. Hier können dann die Diazepamdosen doppelt so schnell herabgesetzt werden.

Nach dem Benzodiazepinentzug werden – im Gegensatz zu jeder anderen Suchtkrankheit – nur etwa die Hälfte der Patienten rückfällig (8). Bei Polytoxikomanen ist die Er-

folgsaussicht jedoch wesentlich geringer, insbesondere wenn die Patienten der so genannten Drogenzene angehören.

Withdrawal Symptoms and Withdrawal – The Benzodiazepine-dependent Patient in Hospital

Although benzodiazepines are well-tolerated drugs, the risk of addiction must not be underestimated. This effect is to be expected in particular with long-term use over more than three weeks. True benzodiazepine dependence can also develop as a result of abuse. In contrast to other addictive diseases, such as barbiturate or alcohol dependence, life-threatening withdrawal symptoms do not develop. Rather, several days after stopping benzodiazepine intake, mental and somatic-vegetative symptoms put in an appearance. The severity of physical withdrawal phenomena increases both with the size of the daily dose and also with the duration of

intake. Thus, withdrawal symptoms may be expected even in patients taking small doses of benzodiazepine over the long-term (low-dose dependence). Withdrawal must never be abrupt. Rather, the patient is first switched to the long-acting benzodiazepine, diazepam, and the dose then gradually reduced. The longer the duration of benzodiazepine use, the higher the dose, and the older the patient, the more difficult and time-consuming is withdrawal.

Key Words

benzodiazepines – addiction – abuse – withdrawal phenomena

Literatur bei der Redaktion / im Internet unter www.klinikarzt.info

Anschrift des Verfassers

Prof. Dr. Enno Freye
Deichstr. 3a
41468 Neuss-Uedesheim