

# **Benzodiazepine**



**Wie groß ist das  
Abhängigkeitspotential?**

**Apothekerin Ulrike Voß**

**Universität Leipzig, Institut für Pharmazie**

**0341/9736986**

**[uvoss@uni-leipzig.de](mailto:uvoss@uni-leipzig.de)**

# Geschichte der Benzodiazepine und -analoga

- 1957 Chlordiazepoxid von Leo Henryk Steinbach entdeckt
- 1960 als Librium<sup>®</sup> auf den Markt
- 1963 Diazepam (Valium<sup>®</sup>) → 1969 meistverordnetste AM
- 70er Jahre „Boom“ der Benzodiazepine, Bekanntwerden der suchtmachenden Wirkung
- Vielzahl neuer Substanzen folgte → 1984 33 gelistete Benzodiazepine gemäß der UN-Konvention über psychotrope Stoffe (heute: 35)
- heute mehr als 100 Benzodiazepin-Präparate in Dt.

# Geschichte der Benzodiazepine und -analoga

- Ersatz für Benzodiazepine Benzodiazepin-Analoga

→ gleiche Wirkung, evtl. weniger Sucht?

- 1986 Zopiclon (Zimovan<sup>®</sup>), 1991 Zolpidem (Bikalm<sup>®</sup>, Stilnox<sup>®</sup>),  
1999 Zaleplon (Sonata<sup>®</sup>)

- mehrere Studien zeigen Rebound-Phänomene → evtl. auch  
Abhängigkeitspotential?

# Benzodiazepin-Präparate

Alprazolam (Cassadan<sup>®</sup>, Xanax<sup>®</sup>) – Tranquilizer, Anxiolytikum

Bromazepam (Normoc<sup>®</sup>) – Tranquilizer, Anxiolytikum

Brotizolam (Lendormin<sup>®</sup>) – Hypnotikum, Sedativum

Chlordiazepoxid (Librium<sup>®</sup>, Radepur<sup>®</sup>) - Tranquilizer

Diazepam (Valium<sup>®</sup>, Faustan<sup>®</sup>) – Tranquilizer, Antiepileptikum

Dikaliumclorazepat (Tranxilium<sup>®</sup>) – Tranquilizer

Flunitrazepam (Rohypnol<sup>®</sup>, Somnubene<sup>®</sup>) – Hypnotikum

Lorazepam (Tavor<sup>®</sup>) – Tranquilizer, Antiepileptikum

Medazepam (Rudotel<sup>®</sup>) – Tranquilizer

Midazolam (Dormicum<sup>®</sup>) – Kurzhypnotikum

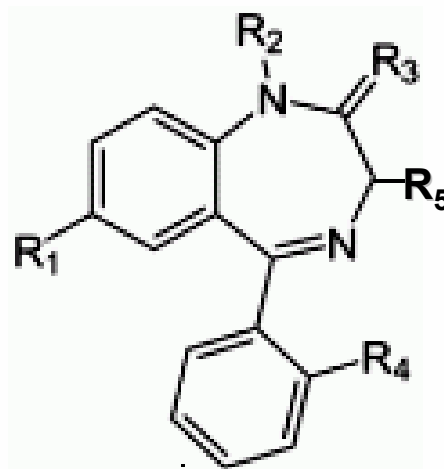
Nitrazepam (Radedorm<sup>®</sup>) – Hypnotikum

Nordazepam (Tranxilium N<sup>®</sup>) – Tranquilizer

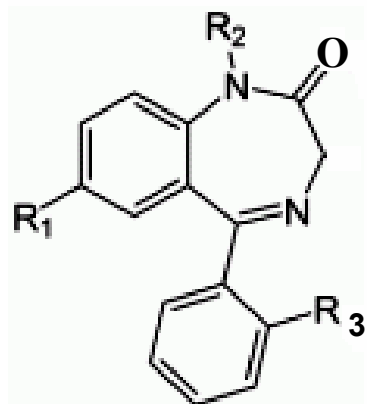
Oxazepam (Praxiten<sup>®</sup>) - Tranquilizer

Tetrazepam (Musaril<sup>®</sup>, Myospasmal<sup>®</sup>) – Muskelrelaxans

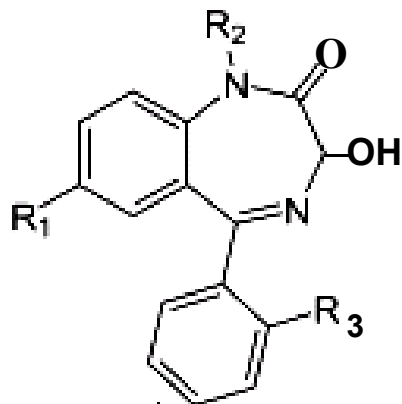
# Struktur der Benzodiazepine



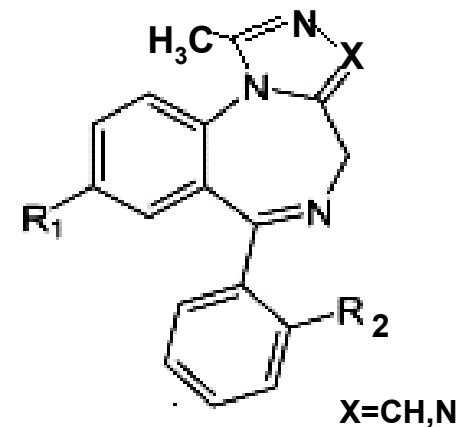
**2-Keto-Derivate**



**3-Hydroxy-Derivate**



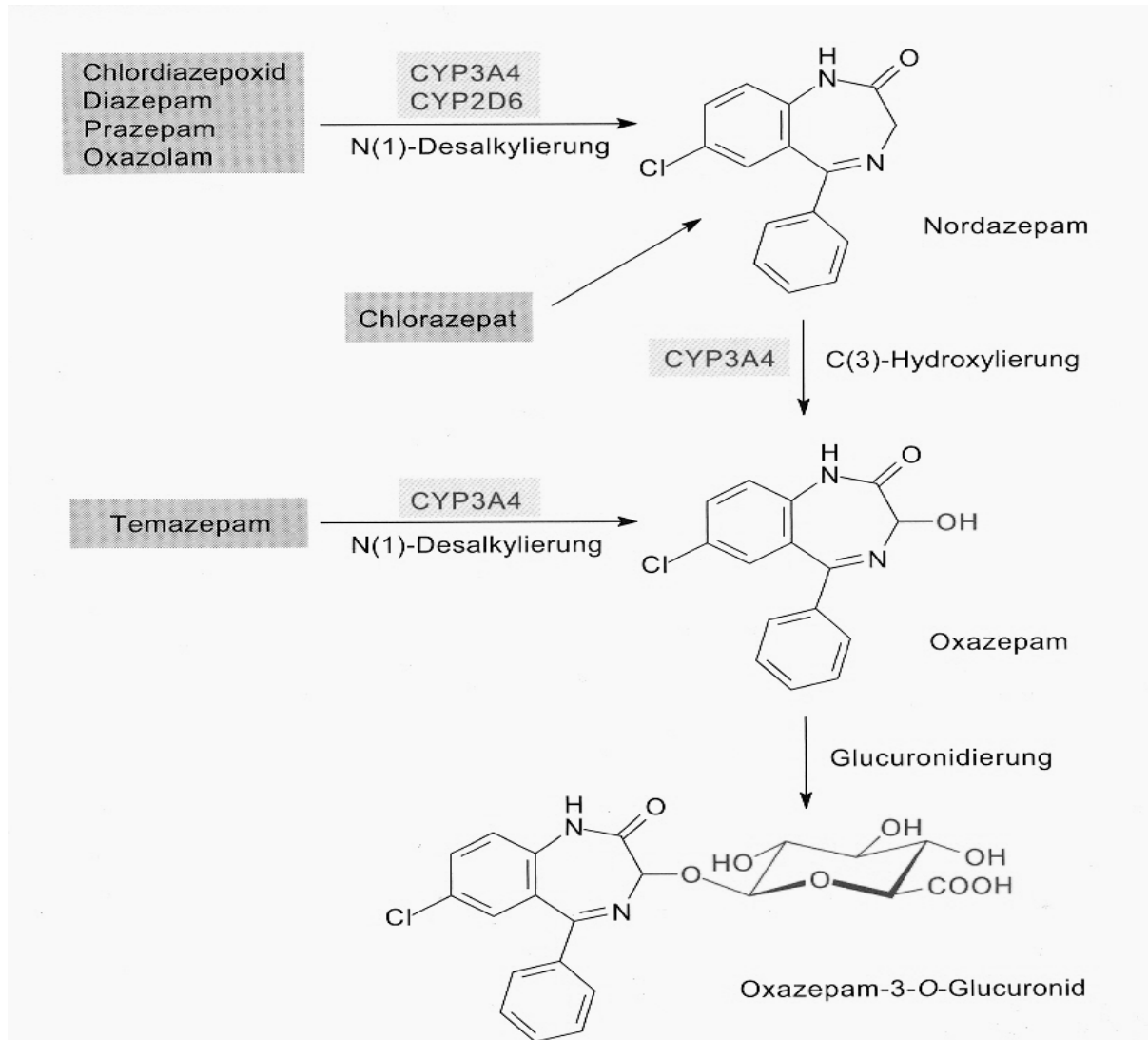
**Annelierte Derivate**



# Kinetik

- Benzodiazepine entsprechend Struktur sehr unterschiedlich in Resorptions-, Verteilungs- & Eliminationszeit
  - Einfluss auf Wirkbeginn, -dauer, Akkumulation & Dosis
- meist wasserunlöslich → Applikation oral
- gute Aufnahme aus GI-Trakt ins Blut
- hohe Plasma-Eiweiß-Bindung
- Umverteilung ins Gewebe & ins Gehirn
- Metabolisierung in der Leber
- Ausscheidung im Urin

# Metabolisierung



# Halbwertszeiten der Benzodiazepinen

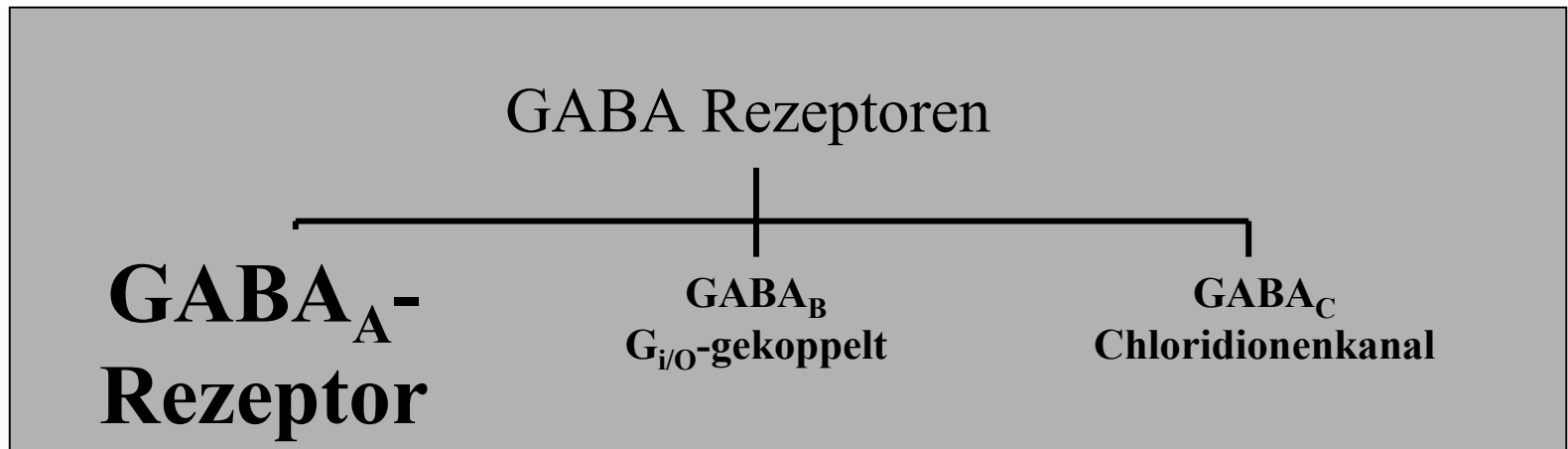
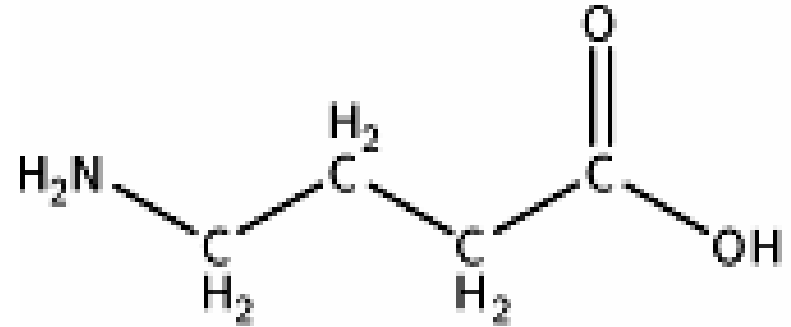
Benzodiazepin	Halbwertszeit (Metabolite) [h]	Aktive Metabolite/ Abbau
<b>kurz- bis mittellangwirksame Benzodiazepine</b>		
Alprazolam	9 - 20	wenige/ Oxidation
Bromazepam	1 - 4	wenige/ Oxidation
Brotizolam	3 - 6 (9 - 16)	wenige/ Oxidation
Lorazepam	8 - 24	keine/ Konjugation
Midazolam	1,5 - 2,5	wenige/ Oxidation
Temazepam	3 - 25	keine/ Konjugation
Triazolam	1,5 - 5	keine/ Oxidation
<b>mittel- bis langwirksame Benzodiazepine</b>		
Chlordiazepoxid	5 - 30 (48 - 100)	ja/ Oxidation
Clorazepat	(1,3 - 120)	ja/ Oxidation
Diazepam	20 - 100 (36 - 200)	ja/ Oxidation
Flunitrazepam	16 - 35 (36 - 200)	ja/ Oxidation
Nitrazepam	15 - 48	keine/ Nitroreduktion
<b>Benzodiazepinanaloga</b>		
Zaleplon	1 - 2	keine/ Oxidation
Zolpidem	1,5 - 4,5	keine/ Oxidation
Zopiclom	5 - 6	keine/ Oxidation

# Das GABAerge System

$\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA):

- wichtigster inhibitorischer Neurotransmitter

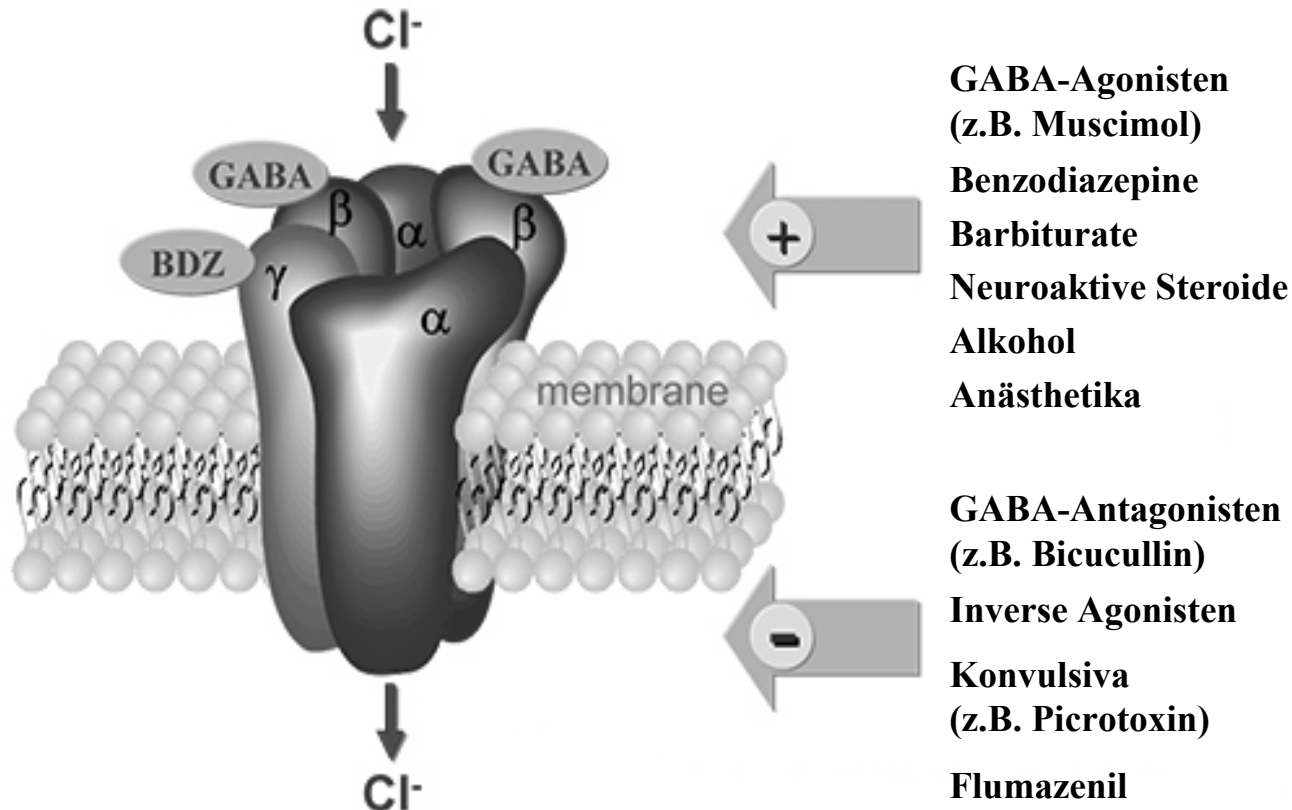
- in ca. 40% der Neurone im ZNS



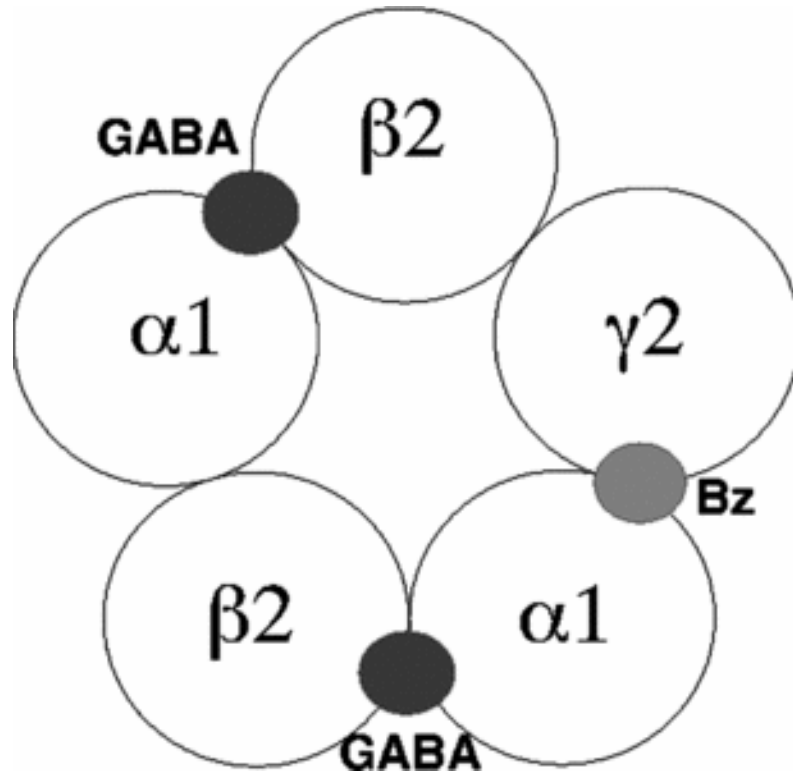
# GABA<sub>A</sub>-Rezeptor

-Chloridionenkanal aus 5 Untereinheiten (Heteropentamer)

→  $\alpha_{1-6}$ ,  $\beta_{1-4}$ ,  $\gamma_{1-4}$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\pi$

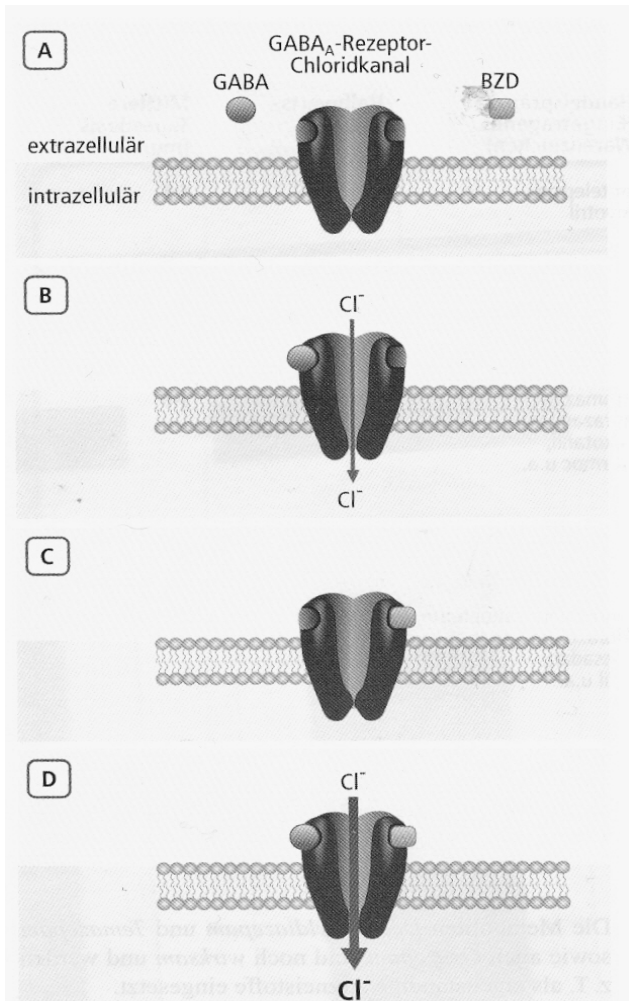


# Wirkmechanismus



- $\gamma$ : notwendig für Benzodiazepinwirkung
- $\alpha$ : entscheidend für verschiedenen Effekte
  - $\alpha_1$ : sedierend
  - $\alpha_2$ : anxiolytisch
  - $\alpha_2 + \alpha_3$ : muskelrelaxierend

# Wirkmechanismus

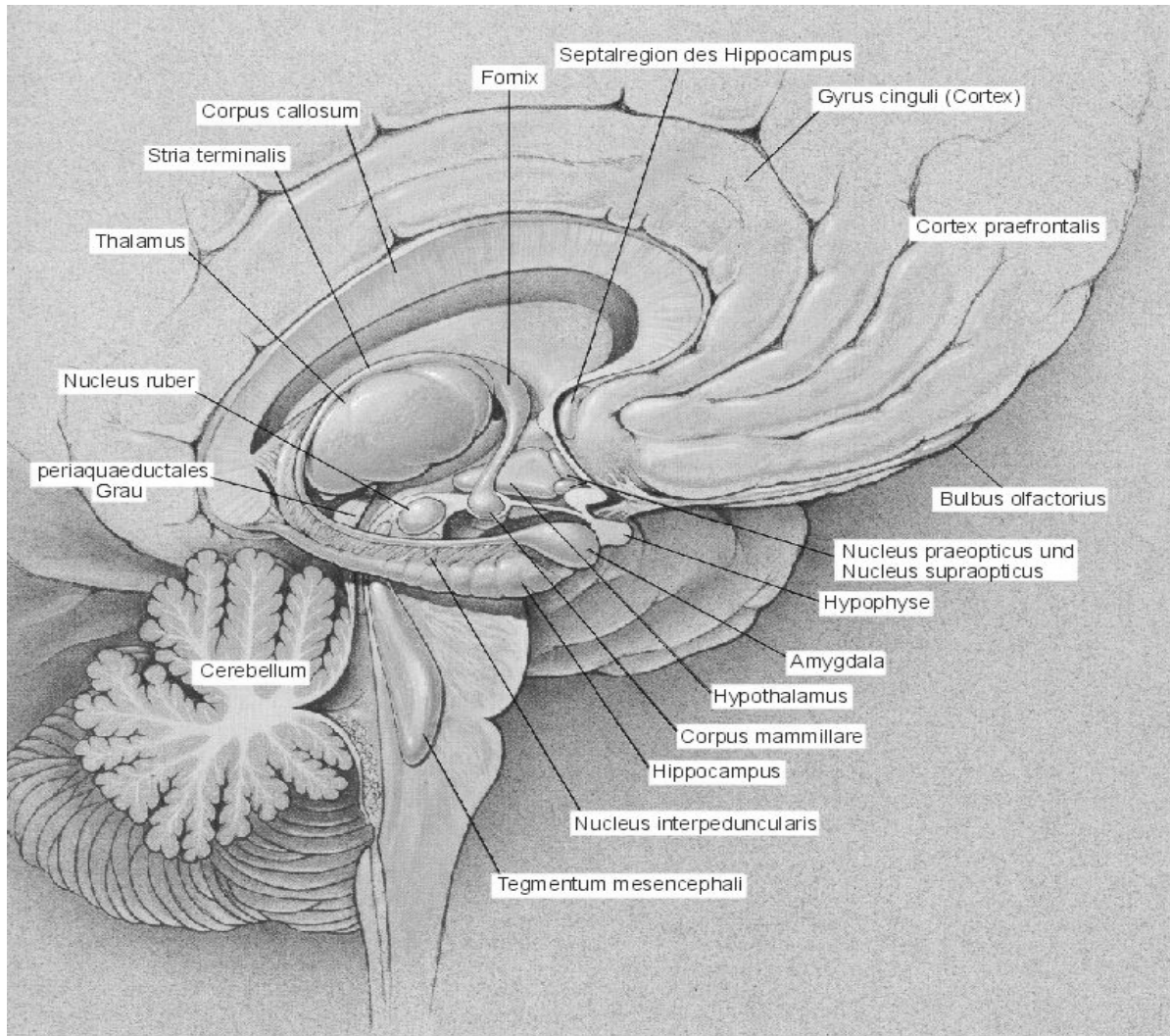


-Benzodiazepine erhöhen Rezeptoraffinität zu GABA & Frequenz der Kanalöffnung

- verstärken Chlorideinstrom  
→ Hyperpolarisation  
→ verminderte Erregbarkeit der Zelle

- stärkere Wirkung an Synapsen mit wenig GABA als bei viel GABA  
→ aktivitätsabhängige Wirkung  
→ relativ spezifische Wirkung trotz ubiquitär vorkommender Rezeptoren

# Verteilung der GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren



Quelle: Snyder, Chemie der Psyche (1988), 1. Auflage

# Wirkung & Indikationen

## Wirkungen:

- anxiolytisch
- antikonvulsiv
- muskelrelaxierend
- sedativ
- amnestisch
- leicht stimmungsaufhellend

## Indikationen:

- Angst- & Unruhezustände
- epileptische Krampfanfälle (Status epilepticus)
- starken Verspannungen der Muskulatur, spastische Störungen
- Schlafstörungen
- OP-Vorbereitung (Angst↓, Kurzzeitgedächtnis ↓)

# Kontraindikationen

Benzodiazepine sollten **nicht** eingenommen werden bei:

- **Myasthenia Gravis**
- **Stark verminderter Leberfunktion (bei oxidativ metabolisierten BZ)**
- **schwerer Atemschwäche, Schlafapnoe**
- **Abhängigkeitserkrankungen**

Benzodiazepine sollten unter **Vorsicht** eingenommen werden bei:

- **Akuter Vergiftung mit Alkohol, Schlaf- & Schmerzmitteln**
- **Gestörtem Abfluss der Tränenflüssigkeit (Engwinkelglaukom)**
- **Bewegungsstörungen ausgehend vom Rückenmark & Kleinhirn**

**!Achtung:** ältere Menschen, Kinder, Schwangere!

# Arzneimittel-Interaktionen

## pharmakodynamisch

### gleiches System:

- Opiate↑ (Atmung↓)
- Muskelrelaxantien↑
- Antihistaminika↑
- Anästhetika↑
- sedierende Antidepressiva, Neuroleptika↑

### gleicher Rezeptor:

- Barbiturate↑
- Benzodiazepine↑
- Alkohol↑

## pharmakokinetisch

### Aufnahme:

- Antazida↓

### Metabolismus

### Inhibitoren:

→ Wirkung bzw. Dauer↑  
Omeprazol, Cimetidin,  
Ketoconazol, Disulfiram,  
Erythromycin, SSRI's

### Induktoren:

→ Wirkung↓  
• Rifampicin  
• Barbiturate

# Nebenwirkungen

- Müdigkeit↑, Aufmerksamkeit↓
  - Beeinträchtigung beim Führen von Kraftfahrzeugen o. Bedienen von Maschinen
- geistige & intellektuelle Leistungsfähigkeit↓
- Einschränkung des (Kurzzeit-)Gedächtnis
- Gelenkbeschwerden, Muskelschwäche, Störungen des Gleichgewichtssinnes & Muskelsteuerung
  - Gefahr von Stürzen & Unfällen↑
- Übergang in die Muttermilch, Plazentagängig („floppy child“)

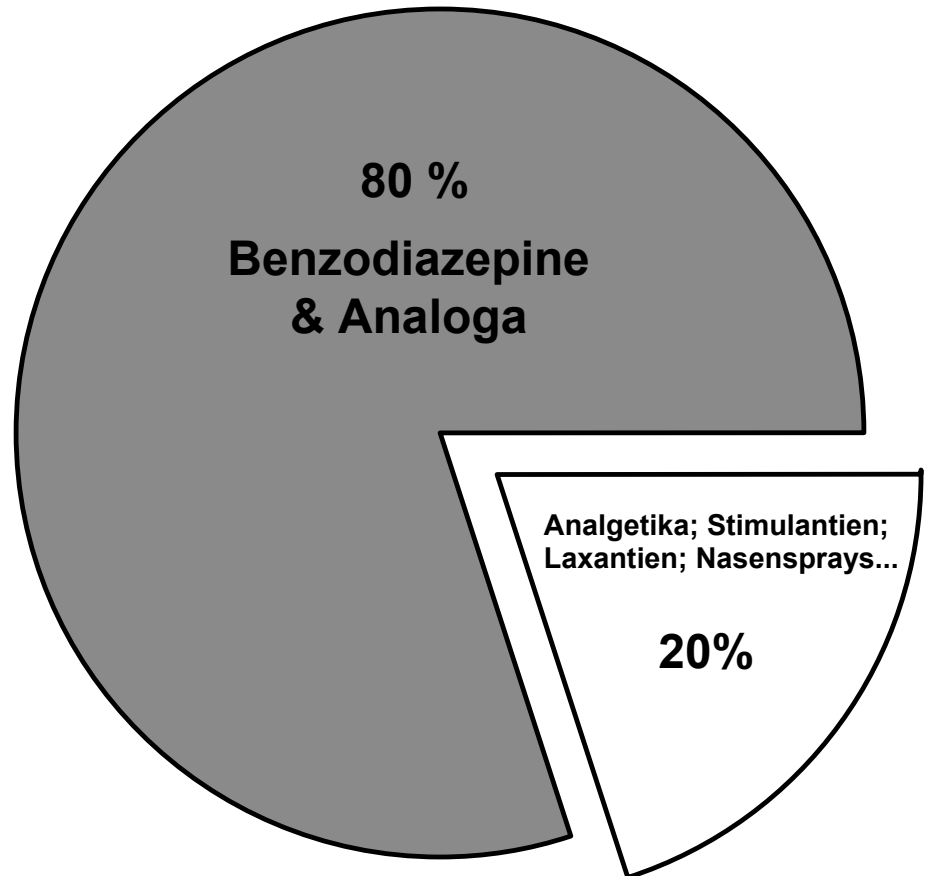
# Nebenwirkungen

... und bei Langzeitanwendung (> 3-4 Wochen)

**⇒ Rebound-Effekte, Toleranzentwicklung,  
Abhängigkeit**

# Benzodiazepin-Abhängigkeit

- ca. 1,4 – 1,9 Mio. Medikamentensüchtige
- 2/3 weiblich
- ca. jeder 6. zw. 18 & 59 mind. 1x pro Woche psychoaktive AM
- ca. jeder 9. der 50-59 Jährigen problematischer Medikamentengebrauch



# Benzodiazepin-Abhängigkeit

- Wann liegt eine Medikamentenabhängigkeit vor? -

- 1.) starker Wunsch oder Zwang, Medikamente zu konsumieren
- 2.) verminderte Kontrollfähigkeit bezüglich des Beginns, der Beendigung & der Menge der Medikamenteneinnahme
- 3.) körperliches Entzugssymptom bei Beendigung oder Reduktion der Dosis
- 4.) Toleranzentwicklung → höhere Dosen nötig für gleichen Effekt
- 5.) fortschreitende Vernachlässigung anderer Vergnügungen oder Interessen zugunsten der Medikamenteneinnahme
- 6.) erhöhter Zeitaufwand, um das Medikament zu beschaffen, es einzunehmen & und sich zu erholen
- 7.) anhaltende Medikamenteneinnahme trotz eindeutiger schädlicher Folgen



**3 oder mehr Symptome gleichzeitig vorhanden?  
→ Abhängigkeit**

# Benzodiazepin-Abhängigkeit

```
graph TD; A[Benzodiazepin-Abhängigkeit] --> B[„low dose dependence“]; A --> C[„high dose dependence“];
```

## „low dose dependence“

- konstante Einnahme
- übliche therapeutische Dosis
- keine Dosissteigerung
- meist niedrige Dosis über Jahre

## „high dose dependence“

- Steigerung der verschriebenen Menge
- oberhalb therapeutischer Dosen
- Kontakt zu mehreren Ärzten
- Kombination mit Alkohol
- Angst, Depressionen...

# Benzodiazepin-Abhängigkeit

## Gefährdete Personengruppen:

```
graph TD; A[Gefährdete Personengruppen:] --> B[Low dose dependence:]; A --> C[High dose dependence:]; B --> B1[Patienten mit]; B1 --> B2[- chronischen Schlafstörungen]; B1 --> B3[- chronischen Schmerzen]; B1 --> B4[- Angst, Unruhe, Depressivität, Persönlichkeitsstörungen]; C --> C1[- Drogen- & Alkoholkranke];
```

### Low dose dependence:

Patienten mit

- chronischen Schlafstörungen
- chronischen Schmerzen
- Angst, Unruhe, Depressivität, Persönlichkeitsstörungen

### High dose dependence:

- Drogen- & Alkoholkranke

# Benzodiazepin-Abhängigkeit

## - Mechanismen -

Neuroadaptive Prozesse

```
graph TD; A[Neuroadaptive Prozesse] --> B[Desensibilisierung von inhibitorischen GABA-Rezeptoren]; A --> C[Sensibilisierung von exzitatorischen Glutamat-Rezeptoren (z.B. NMDA-Rez.)];
```

Desensibilisierung von inhibitorischen GABA-Rezeptoren

- **Konformationsänderungen (Affinität für GABA↓)**
- **Entkoppeln der BZ-Bindungsstelle vom Rezeptor**
- **Internalisierung**

Sensibilisierung von exzitatorischen Glutamat-Rezeptoren (z.B. NMDA-Rez.)

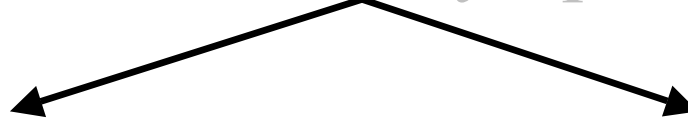
# Entzug von Benzodiazepinen

## - Entzugssymptomatik -

- Gegensatz zu initialen Effekte des Medikaments
- Traumloser, tiefer Schlaf → Schlaflosigkeit, Alpträume
- Muskelrelaxation → Anspannung↑, Muskelspasmen
- Innere Ruhe → Angst, Panik
- Antikonvulsivität → epileptische Anfälle

# Entzug von Benzodiazepinen

- leichte Entzugssymptomatik -



## Psychologische Symptome

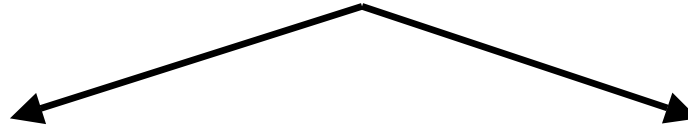
- Unruhe, Übererregbarkeit, Reizbarkeit
- Schlaflosigkeit, Alpträume
- Angstzustände, Panikattacken
- Depressionen
- Gedächtnis-, Konzentrationsstörungen
- wiederkehrende Erinnerungen

## Physische Symptome

- Kopf-, Gliederschmerzen
- Muskelverspannungen, -zittern, steifheit, -schwäche
- Sehstörungen (Doppeltsehen)
- Gleichgewichtsstörungen
- Übelkeit, Erbrechen, Durchfall
- Müdigkeit, Grippeähnliche Symptome

# Entzug von Benzodiazepinen

- schwere Entzugssymptomatik -



## Psychologische Symptome

- Verwirrtheit
- Depersonalisation, -realisation
- Halluzinationen, Illusionen
- Manien
- Paranoide Gedanken
- Aggressionen, Rage

## Physische Symptome

- sensorische Hypersensitivität
- Paraesthesien
- Tremor, Muskelkrämpfe
- epileptische Anfälle

# Entzug von Benzodiazepinen

Wirkstoffgruppe	Durchführung des Entzugs	Mögliche Begleiterscheinungen
<b>Benzodiazepine</b>		
Niedrigdosisabhängigkeit	Ersatz kurz wirksamer durch lang bzw. mittellang wirksame Benzodiazepine (meist Diazepam), stufenweise Dosisreduktion über mehrere Wochen	Schlafstörungen, Unruhe- und Angstzustände, gesteigerte Erregbarkeit
Hochdosisabhängigkeit	stationärer Entzug (Entgiftung, schnelle Abdosierung der Benzodiazepine, evtl. Carbamazepine)	Gefahr von Grand-mal-Anfällen, Krampfanfälle
<b>Benzodiazepin-Analoga</b>	Umstellung auf lang bzw. mittellang wirksame Benzodiazepine, stufenweise Dosisreduktion über mehrere Wochen	Schlafstörungen, Angstzustände

Quelle: „Hinweise zur Behandlung von Patienten mit schädlichem Medikamentengebrauch oder Medikamentenabhängigkeit“, Merkblatt der Bundesärztekammer, Berlin 2007

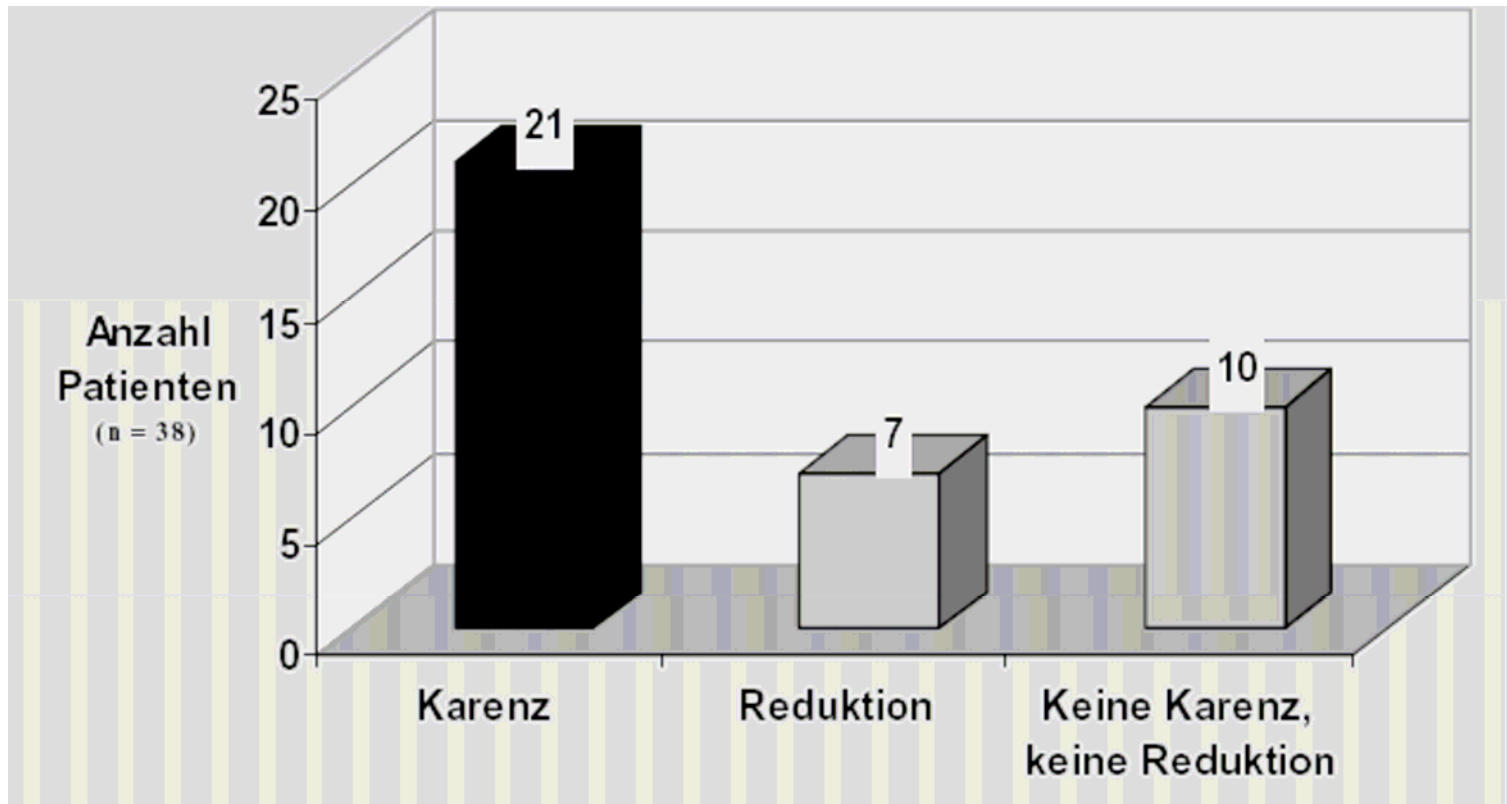
# Entzug von Benzodiazepinen

- ein Modellversuch -

- 2004 Apotheker Ernst Pallenbach (Villingen-Schwenningen, Baden-Württemberg)
- Kooperation mit Hausärzten → Absprache, Patientenfindung
- Sensibilisierung der Patienten: Hinweis auf Wirkungsverlust, Nebenwirkungen (Sedierung, Sturzgefahr...) der Benzodiazepine
- Begleitmedikation (Baldrian-Hopfen), weitere Gespräche & Bestärkung der Patienten

# Entzug von Benzodiazepinen

- ein Modellversuch -



# Benzodiazepine & Suchtkranke

- großer Schwarzmarkt von Benzodiazepinen → Polytoxikomanie (Beruhigung bei Kokainkonsum, Verstärkung der Opiatwirkung)
- generell Abgabe von Benzodiazepinen an Suchtkranke kontraindiziert (Polytoxikomanie, erneute Sucht)
- Verschreibung sollte bei Substitutionsarzt liegen (ggf. nach Zweitmeinung)
- Verschreibung nur auf Btm-Rezept (BtmG, Anhang 3) & nur bei entsprechenden psychiatrischen Krankheiten & Epilepsie (evtl. Kennzeichnung „necesse est“)

# Benzodiazepine & Suchtkranke

*„Enthält eine Verschreibung einen für den Abgebenden erkennbaren Irrtum, ist sie unvollständig oder ergeben sich sonstige Bedenken, so darf das Arzneimittel nicht abgegeben werden, bevor die Unklarheit beseitigt ist.“ (§ 17 Abs. 5 Satz 2 ApBetrO)*

- Gleichzeitige Verordnung Benzodiazepin & Substitutionsmittel?
- Verordnung von Benzodiazepinen oder eines anderen ausgenommen Stoffes aus Anlage III BtmG auf „normalen“ Rezept bei Substitution?
- Verordnungen von unterschiedlichen Ärzten, Mehrfachverordnungen?

**!Rücksprache mit dem Arzt!**

# Benzodiazepine & Suchtkranke

- begründeter Missbrauchsverdacht?

→ keine Ausführung der Verschreibung (§ 17 Abs. 8 Satz 2 ApBetrO)

→ Informieren der Landesdirektion Leipzig, Referat Veterinärwesen, Lebensmittelüberwachung und Pharmazie (0341/ 9772400)

**!Unklarheiten beseitigen gilt vor  
Schweigepflicht!**

Weitere Informationen: Richtlinie der Sächsischen Landesärztekammer und der Sächsischen Landesapothekerkammer zur Verordnung von Benzodiazepinen an Suchtkranke  
[www.slaek.de/60infos/pdf/rilibenz.pdf](http://www.slaek.de/60infos/pdf/rilibenz.pdf)

# Zusammenfassung

- Benzodiazepine sind potente Wirkstoffe mit vielfältigen Einsatzmöglichkeiten.
- Anwendung sollte aufgrund des enormen Abhängigkeitspotentials auf kurze Zeit begrenzt sein (max. 4 Wochen).
- Verschreibung nach der 4-K-Regel  
→ **K**lare Indikation, **K**orrekte Dosierung, **K**urze Anwendung, **K**ein abruptes Absetzen
- Entzug sollte schrittweise und individuell erfolgen.

A black and white photograph of a medicine bottle and several pills. The bottle is dark and has a label, though the text on the label is not legible. Several white, round pills with a score line are scattered in front of the bottle. The background is light and slightly blurred.

**Vielen Dank für Ihre  
Aufmerksamkeit!**