Gefahren der Benzodiazepin-Dauerverschreibung – State-of-the-Art Anleitungen zur Behandlung (QPCN)

Fallbeispiel

- Mary ist 25 Jahre alt und seit 6 Monaten auf 8/2 mg Buprenorphin/Naloxon (BUP/NX) , Ausgabemodus: wöchentlich.
- Sie sagt, sie hat den Heroinkonsum eingestellt und raucht nur noch Cannabis. Ihre letzten drei Urintoxikologien zeigten Benzodiazepine und Cannabis und eine enthielt auch Kokain.
- Auf die Befragung hin gibt Sie zu, dass sie 1–2 Tabletten Oxazepam nimmt, wenn sie nicht schlafen kann, was oft vorkommt, und sie bittet um ein Rezept.

Wie gehen Sie vor?

1. Sagen Sie ihr, dass Sie keine Benzodiazepine (BZD) für Patienten verschreiben
2. Beurteilen Sie ihr Schlafverhalten und wie dieses mit dem Konsum von BUP/NX, Kokain oder anderen Drogen in Verbindung stehen könnte
3. Verschreiben Sie 10 Oxazepam-Tabletten 50mg, aber nur dieses eine Mal
4. Verschreiben Sie ein sedierendes Antidepressivum (z.B. Mirtazepin)
5. Überwachen Sie das erhöhte Epilepsierisiko

Schäden bei regelmäßiger Verwendung / Abhängigkeit

- Entzugssyndrom
  - Verstärkt Angstzustände
  - Schwere Symptome sind u. a. epileptische Anfälle, Panikattacken, Verwirrung, Wahrnehmungsstörungen
- Langzeitige Auswirkungen auf kognitive Funktion, Gedächtnis, Schlafstruktur
- „Emotionale Abstumpfung“
- Reaktionen an der Injektionsstelle
  - Thrombophlebitis, Phlegmone, versehentliche intraarterielle Injektion

Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von Loo HW, Yam AK, Tan TC, Peng YP, Teoh LC. Severe upper limb complications from parenteral abuse of Subutex. Ann Acad Med Singapore. 2005; 34(9):575–578.

Macht der BZD-Typ einen Unterschied?

- Dauer der BZD-Wirkung – Akkumulation und Dosierung
  - BZDs mit Kurzzeitwirkung (Midazolam, Temazepam, Alprazolam)
  - Langzeitwirkung (Diazepam, Clonazepam)
- Beginn der Wirkung
  - Rasche Wirkung (Midazolam, Temazepam, Alprazolam, Diazepam) vs.
  - verzögerter Wirkung (Oxazepam, Nitrazepam, Clonazepam)
- → Sonderfall: Flunitrazepam – hohes Suchtrisiko !
- Langzeitiger BZD-Konsum führt zu kognitiven Defiziten[1]

1. Barker MJ et al. CNS Drugs. 2004; 18(1):37–48.

BZD Verschreibung

- Die nicht Leitlinien-gerechte (Langzeit-) Verschreibung von BZD ist weit verbreitet[1]
- Nur 51% der Verschreibungen in Norddeutschland 2005-2006 waren Leitlinienkonform (≤ 10 mg Diazepam-Äquivalent, ≤ 8 Wo.)
  - 33% der Verschreibungen: Low-Dose, aber > 8 Wo. (70% weiblich) (bei den > 70-jährigen: 45%)
  - 8%: Verschreibung von Low-Dose, aber für > 6 Monate (70% weibl.) (bei den > 70-jährigen: 12%)
  - 6%: Verschreibung von High-Dose (> 10 mg/d Diazepam-Äquivalent) für > 6 Monate

[1] Verthein et al., 2013

BZD-Abusus

- Doctor Shopping als Indikator für Missbrauchspotential[1]:

  Signifikant höheres Missbrauchspotential für Flunitrazepam 1 mg, gefolgt von Diazepam 10 mg. Alle anderen BZD wiesen ein deutlich seltener vorkommendes Doctor Shopping auf (Alprazolam 0,5 mg, Lorazepam 1 und 2,5 mg, Clonazepam 2 mg, Bromazepam 6 mg)
- Hohes Missbrauchspotential von Flunitrazepam wurde in vielen Studien bestätigt (rascher Wirkeintritt („kick“), lange HWZ); daher in mehreren Ländern als Suchtgift zu verschreiben (in FR seit 2001)

[1] Pradel et al., 2010

Handhabung des BZD-Konsums bei opioidabhängigen Patienten: Wichtige Grundsätze

- Nach ausreichender Diagnose muss mit dem Patienten ein strukturierter Zeitplan für das Entzugssyndrom ausgearbeitet werden

- BZD-Konsumverhalten
  - Therapeutischer Gebrauch: Kein regelmäßiger BZD-Gebrauch. Zur akuten Linderung von z.B. Angst- / Schlafstörungen als Reaktion auf einen Stressor – zeitlich begrenzt
  - Missbrauch: Unregelmäßiger Gebrauch mit den damit verbundenen Schäden. Kein Toleranzbruch - kein wesentlicher Entzug
  - Abhängigkeit: DSM-IVR-Kriterien. Regelmäßiger Gebrauch, Entzug

- Ihre Behandlungsmotivation hinsichtlich BZDs
  - ? Kurzzeitiger therapeutischer Gebrauch (Schlafstörung, Alkoholentzug)
  - ? Behandlung der BZD-Abhängigkeit
  - ? Um den Patienten los zu werden – unzureichend

Gibt es eine Rolle für den therapeutischen Gebrauch von BZDs als Anxiolytika/Hypnotika?

- Bedenken
  - Beginn der Toleranz innerhalb weniger Wochen → begrenzte Nützlichkeit
  - Risiken des Missbrauchs / des Suchtpotenzials
- Ziehen Sie alternative Behandlungsstrategien in Betracht
  - Schlafhygiene und Entspannungstechniken
  - Ansprechen der zugrundeliegenden Angst / Depression
  - Ausreichende Dosen für Opioiderhaltungstherapie (OET)
- Wenn BZDs verschrieben werden sollen:
  - Begrenzung der Anwendungsdauer (<2 Wochen) und der Dosis (niedrigste wirksame Dosis)
  - Intermittierende Dosierung (z. B. 2–4 Nächte/Woche)
  - Klare Strategien zur Begrenzung des Missbrauchs / der Abhängigkeit

Ansprechen auf Schlafstörungen ohne BZD

- Schlafstörungen sind oft Symptome anderer Erkrankungen – Diagnose erstellen
- Andere Medikamente
  - Antidepressiva: Schlafverbesserung vor allem bei Vorliegen einer Depression
  - Antipsychotika: keine kontrollierten Studien für Schlaflosigkeit
  - Antihistaminika: Diphenydramin verbessert den Schlaf, geht jedoch mit rascher Toleranz (innerhalb von 3–5 Tagen) und Nebenwirkungen einher!
  - Melatoninagonisten
- Nicht pharmakologisch: weniger RCTs als bei den BZDs
  - BZDs wirken im frühen Stadium: Verhaltensstrategien wirken besser auf lange Sicht!
  - Ansprechen der Schlafhygiene

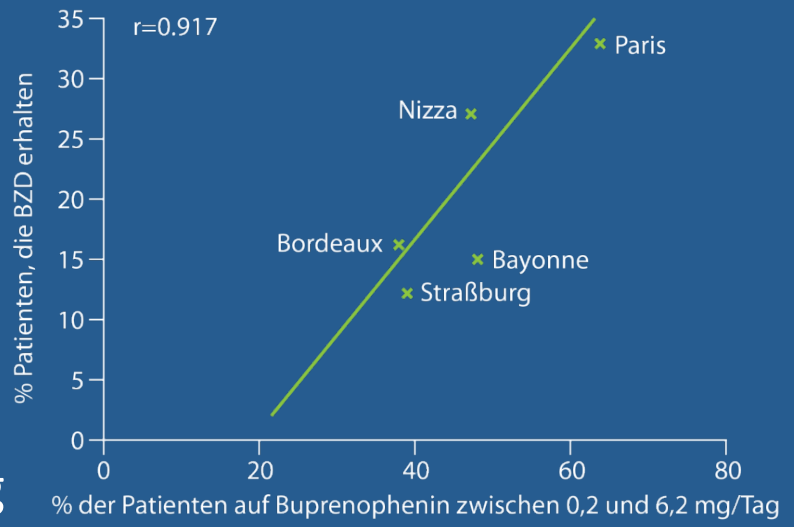
Verhalten bei BZD-Missbrauch

- Die Verschreibung von BZD vollständig vermeiden
- Anbieten alternativer Strategien für Patienten, die Hilfe für Angststörung, Schlafstörungen, Opiatentzug, Stimulanzien-Entwöhnung usw. benötigen
- Patienten verwenden sehr oft BZD, um einen paradoxen Effekt zu erzielen
- Eine Erhöhung der OET-Dosis in Betracht ziehen

BZD-Abhängigkeit und OET bei opioidabhängigen Patienten

- Opioidabhängigkeit muss optimal behandelt sein
- Die meisten Studien zeigen eine Abnahme (um 10–60%) des BZD-Konsums nach mehreren Monaten OET

- BZD-Reduzierung korreliert mit Behandlungsvariablen
  - Höhere Dosen
  - Hohe Struktur
    - Regelmäßige Prüfungen, Urintoxikologie
    - Supervidierte Verabreichung



Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von De Ducla M et al. Ann Med Interne. 2000; 151 B:B9–15

Gemeldete Opioidtoxizität bei OET und Benzodiazepinen

Toxizitätssymptom	Methadon	Buprenorphin
Extreme Schläfrigkeit	41,8 %	24,8 %
Bewusstlosigkeit	7,3 %	3 %
Überdosis	6,7 %	1,2 %
% melden eines der obigen Symptome	46,7 % (KI: 36,9–56,4)	26,7 % (KI: 18,0–35,3)

Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von Wiley and Sons. Nielsen DA, et al. Addiction. 2007; 102(4):616–622.

Methadon / Buprenorphin + BZDs

- Längsschnittdaten aus einer Gedächtnisstudie[1]
  - Meth + BZDs (n=13), BUP + BZDs (n=15) und Kontrollen (n=15)
    - Meth-Patienten: 35–150 mg, BUP-Patienten: 12–24 mg
    - Das Arbeitsgedächtnis war nach 2 und nach 6–9 Monaten in beiden Studien wesentlich schlechter
    - Unmittelbares verbales Gedächtnis schlechter nach 2 Monaten
    - Allgemeine Probleme in Bezug auf die Gedächtniskonsolidierung
  - Zentrales Problem bei Patienten mit OET und BZDs
- Hohe Dosen von Diazepam führten zu einer signifikanten Veränderung der Leistung bei den mit Meth und BUP behandelten Patienten

1. Rapeli P et al. Subst Abuse Treat Prev Policy. 2009; 4:6.

Zurück

Behandlung von begleitender Angst / Depression

- Depression und Angst sprechen optimal auf eine Pharmakotherapie und „psychosoziale“ Interventionen an
  - SSRI*, SNRIs†, atypische Antipsychotika, Pregabalin
  - Psychotherapie
  - Unterstützung durch Peergruppe, Familie und Gemeinschaft
  - Arbeitsverhältnis
- Aufbau von Behandlungsnetzwerken

* Selektiver Serotonin-Reuptake-Inhibitor
† Serotonin-Norepinephrin-Reuptake-Inhibitor

Behandlung der BZD-Abhängigkeit

- Beurteilung des Ausmaßes des Konsums
  - Erforderliche Menge zur Verhinderung eines BZD-Entzugs
  - Keine Intoxikationsmenge / Vermeidung des Opiatentzugs usw.
- Stabilisierung auf (mittel)langwirksame BZD (z. B. Oxazepam, Clonazepam)
  - Dosisumrechnungstabellen sind nur Richtwerte
  - Keine kurzwirksamen BZD verschreiben (Alprazolam)
  - Keine Rolle für „bedingungslose, endlose BZD-Erhaltungstherapie“
- Entzugsbehandlung
  - Raschen Entzug (z. B. 10–21 Tage) möglichst vermeiden
  - Allmähliche Reduzierungen über Wochen und Monate (1–6 Monate)
  - Regelmäßige Überwachungen, Urintoxikologie
  - Psychosoziale Unterstützung
  - Wenn mehrere Entzugsversuche fehlschlagen, soll eine Verlängerung der Stabilisierung und eine stationäre Aufnahme in Betracht gezogen werden

Wenn BZD verschrieben werden sollen

- Mit dem Patienten einen Vertrag hinsichtlich der Bedingungen für die erneute Behandlung vereinbaren
  - BZD nur unter der Bedingung, dass diese nicht anderweitig besorgt werden, dass Behandlungsstabilität erreicht wird, alle Termine eingehalten werden, kein regelmäßiger Konsum von Stimulanzien/Alkohol stattfindet
- **Ein** Arzt übernimmt die Verschreibung der BZD und verwandter Medikamente (inklusive der Opioide)
  - Bedenken Sie auch „Doctor Shopping“ (häufiger Arztkontakt mit Arztwechsel)
- Begrenzung des Zugangs zu BZD: tägliche / wöchentliche Ausgabe
- Im Fall einer affektiven Komorbidität entsprechend behandeln

Wenn BZD verschrieben werden sollen

- Buprenorphin / BUP/NX / Methadon / SROM Mitgabe nur für Patienten ohne hohe BZD-Dosis (z. B. <20 mg Diazepam/Tag)
- Umstellung der opioidhaltigen Medikamente in Betracht ziehen
- Sie müssen Ihre klinische Praxis rechtfertigen können, falls Todesfälle oder andere verbundene Morbiditäten eintreten
  - Dokumentieren Sie den Grund für die Verschreibung, damit Sie sich gegenüber einem Gerichtsmediziner / Behörden und Prüfungsausschüssen rechtfertigen können
  - Entscheidungen dokumentieren

Andere Ansätze für den BZD-Entzug

- Wenige ausreichende kontrollierte Studien wurden durchgeführt[1]
- Carbamazepin: einige Vorteile bei der Reduzierung des Schweregrads und der Nachbehandlung nach BZD-Entzugsbehandlung
- Mehr Forschung ist erforderlich
  - Neuere Antidepressiva / Antipsychotika
  - Flumazenil-Infusionen
  - GABA-erge Substanzen: Gabapentin, Vigabatrin, Tiagabin, Lamotrigin, Pregabalin

1. Denis C et al. Cochrane Database Syst Rev. 2006; 3:CD005194.

Schlussfolgerungen

- BZD-Konsum kommt unter Opioidkonsumenten häufig vor
- Schäden aufgrund von Intoxikation und regelmäßigem Konsum
- Strategien zur Minimierung des Missbrauchs werden benötigt
  - BZD so selten als möglich verwenden
  - BZD mit langsamen Anfluten bevorzugen
  - BZD ohne potenzielle metabolische Wechselwirkungen bevorzugen
  - Flunitrazepam vermeiden (Suchtgift!)
  - Schulung, Richtlinien
- Optimale OET-Bedingungen und Behandlung begleitender Angst-, Depressions- und Schlafstörungen
  - BUP ist eventuell sicherer in Kombination mit BZD als Meth oder SROM hinsichtlich respiratorischer und kognitiver Auswirkungen