

Benzodiazepinabhängigkeit

30. Juni 2021
PD Dr. Marc Vogel
Leitender Arzt
Abhängigkeitserkrankungen

Interessenskonflikte

- Beratende Tätigkeit für Mundipharma Int. und Novartis
- Kongressunterstützung Mundipharma Int.
- Research Grant Novartis

Agenda

- Geschichte
- Pharmakologie
- Klinik
- Epidemiologie
- Behandlung

GESCHICHTE DER BENZODIAZEPINE

- 1957 Entdeckung der Benzodiazepin-Gruppe
- Chlordiazepoxid von Leo Sternbach eher zufällig entdeckt und 1960 unter dem Handelsnamen **Librium**[®] als erstes Medikament der neuen Substanzklasse der Benzodiazepine eingeführt:
 - Stark sedierende, antikonvulsive und muskelrelaxierende Wirkung und verbessertes Sicherheitsprofil im Vgl. zu bisherigen Sedativa und Hypnotika [Miller & Gold, 1990]
 - «Behandlung emotioneller, psychosomatischer und muskulärer Störungen» von Hoffmann-La Roche.
 - Halbwertszeit von 36 bis 200 Stunden



Weitere Benzodiazepine folgen

- › Die rasch aufeinanderfolgende Entdeckung neuer Benzodiazepine durch Modifikationen an der Basisstruktur von Chlordiazepoxid führte zu einem rasanten Anstieg der Benzodiazepinproduktion:
 - VALIUM®(1963)
 - RIVOTRIL®(1973)
 - ROHYPNOL®(1975)
 - DORMICUM®(1982)

- › Innerhalb 2 Jahrzehnten gehörten die Benzodiazepine zu einer der meist verschriebenen Substanzgruppen in der Psychiatrie, Neurologie und anderen medizinischen Fächern, speziell in der Behandlung von Angst- und Schlafstörungen, Muskelspasmen und Epilepsie [Sternbach L. H. 1979].

BZD = kontrollierte Substanzen

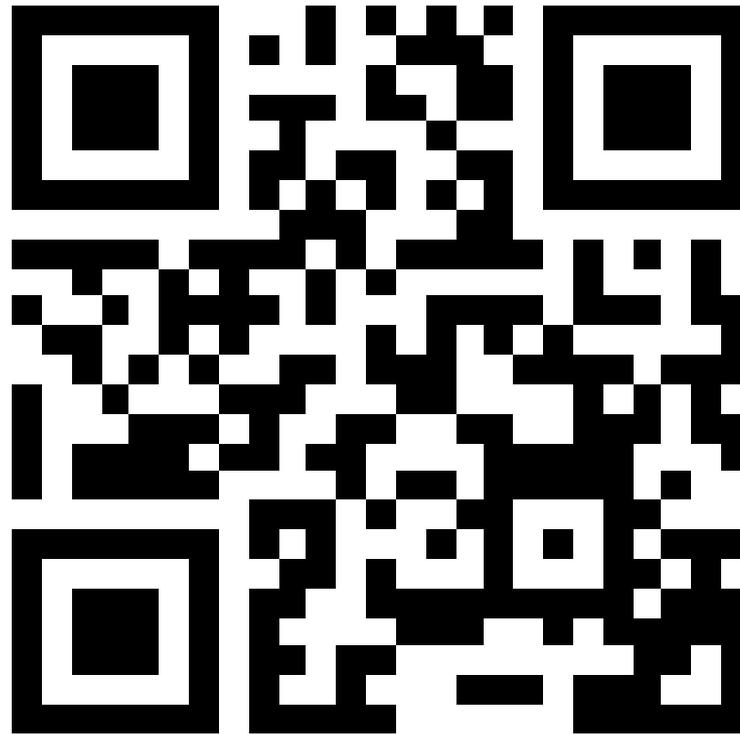
- BZD gelten laut BtmG (wie Amphetamine, Halluzinogene) als «psychotrope Stoffe», welche den Betäubungsmitteln weitgehend gleichgestellt sind
- sie sind aber von der BtM-Rezeptpflicht ausgenommen (Verzeichnis b nach BetmVV: kontrollierte Substanzen, die teilweise von den Kontrollmassnahmen ausgenommen sind)
- Ihr Einsatz bei PatientInnen in opioidgestützter Behandlung ist daher bewilligungspflichtig (Kantonsarzt)
- Ihr off-label Einsatz ist meldepflichtig (innert 30 Tagen)
- Art. 11, BtmG: 1 Die Ärzte und Tierärzte sind verpflichtet, Betäubungsmittel nur in dem Umfange zu verwenden, abzugeben und zu verordnen, wie dies nach den *anerkannten Regeln der medizinischen Wissenschaften* notwendig ist.
1bis Ärzte und Tierärzte, die als Arzneimittel zugelassene Betäubungsmittel für eine *andere als die zugelassenen Indikationen* abgeben oder verordnen, müssen dies innerhalb von *30 Tagen* den zuständigen *kantonalen Behörden* melden. Sie haben auf Verlangen der zuständigen kantonalen Behörden alle notwendigen Angaben über Art und Zweck der Behandlung zu machen.⁵
- Max. 1 Monatsbedarf abgeben
- Gültigkeit des Rezeptes max. 6 Monate, Repetition nicht erlaubt

Einteilung

- BZD lassen sich klassifizieren nach:
 - chemischer Struktur
 - Rezeptoraffinität
 - Anflutungsgeschwindigkeit
 - Wirkdauer

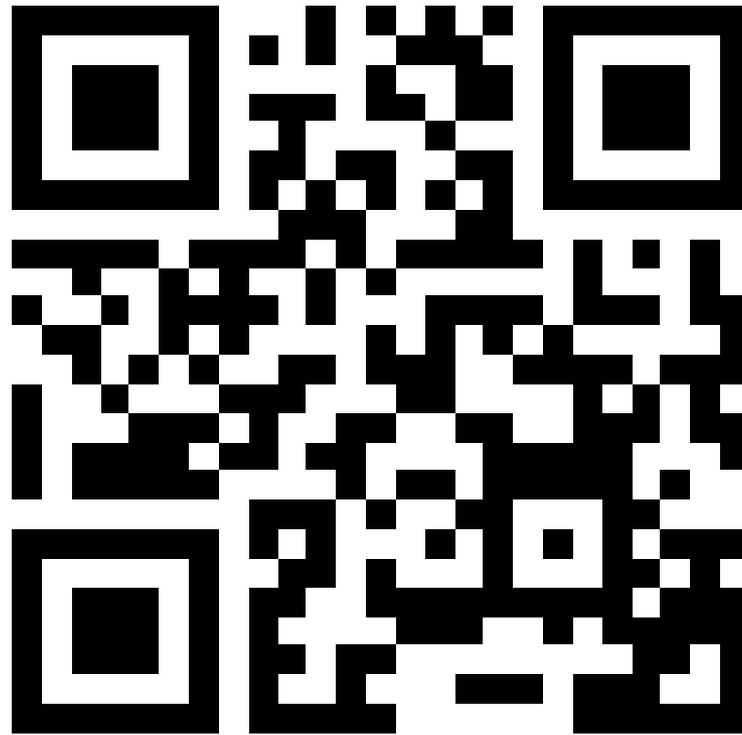
Wirkstoff (Handelsname)	Dosierung (mg)	Maximale Tagesdosis (mg)	Tmax (h) ¹	Halbwertszeit (h) ²	Äquivalenzdosis (mg)
Kurz wirksam (<6h)					
Midazolam (Dormicum)	7.5-15	15	1	1.5-2.5	7.5
Triazolam (Halcion)	0.125-0.25	0.25	1-2	1.5-5.5	0.5
Mittellang wirksam (6-24h)					
Alprazolam (Xanax)	0.5-4	6	1-2	12-15	1
Lorazepam (Temesta)	1-6	7.5	1-2.5	12-16	2
Oxazepam (Seresta, Anxiolyt)	15-100	150	2-3	7-11	30 (20-40)
Lang wirksam (>24h)					
Bromazepam (Lexotanil)	1.5-9	36	1-2	15-28	6
Clonazepam (Rivotril)	1-4	20	2-4	19-60	1-2
Diazepam (Valium, Psychopax)	5-20	200	0.5-1.5	25-100 (36-200)	10
Flunitrazepam (Rohypnol)	0.5-1	2	0.75-2	16-35	1
Z-Substanzen					
Zolpidem (Stilnox)	10	10	0.5-3	1.5-4	20
Zopiclon (Imovane)	7.5	7.5	1.5-2	4-8	15

Welches BZD hat Ihrer Meinung nach das grösste Abhängigkeitspotenzial?



Oder:
www.slido.com
Code #857447

Oder: www.slido.com
Code #857447





Neue Benzodiazepine

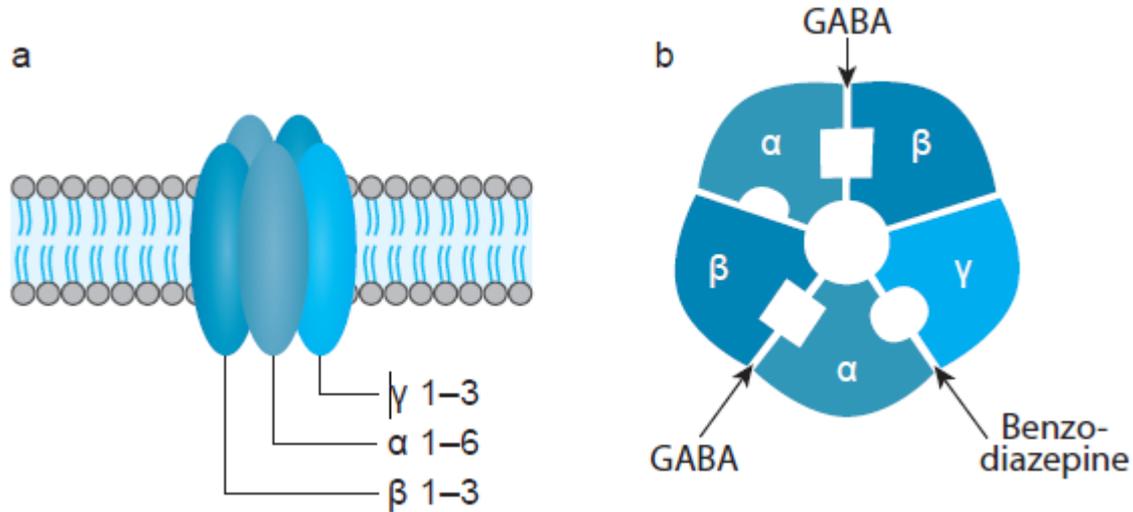
- Teils bekannte, teils neu synthetisierte Substanzen
- Mehr als 30 verschiedene werden in der EU monitorisiert
- 80% der Substanzen sind zwischen 2014-2020 erstmals aufgetaucht
- Wichtigste Substanzen Etizolam und Flualprazolam
- Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften sind kaum erforscht und weitgehend unklar
- Zunehmend in gefälschten Diazepam- und Alprazolamtabletten zu finden
- 4% aller beschlagnahmten NPS



Photo: Wedinos.

The tablets were purchased as 'Diazepam Actavis' but were found to contain flubromazolam and diazepam

Wirkung, Rezeptoreinheiten, klinische Anwendung



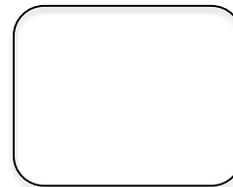
Wirkung	Rezeptoreinheit	Klinische Anwendung
Antikonvulsiv	$\alpha_1, (\alpha_3)$	Epilepsitherapie
Anxiolytisch	$\alpha_2, (\alpha_3)$	Angsterkrankungen, Akutpsychiatrie, Prämedikation
Muskelrelaxierend	$\alpha_2, \alpha_3, \alpha_5$	Spastik
Sedierend/schlafanstossend	α_1	Schlafstörungen
Anterograde Amnesie	α_1, α_5	Prämedikation
Abhängigkeitserzeugend (substanzvermittelte positiv verstärkende/euphorisierende Effekte)	α_1	-

Quizfrage

„Alle Abhängigkeit erzeugenden Substanzen haben eines gemeinsam: Sie führen zu einer Ausschüttung von Dopamin im Nucleus accumbens, einem Teil des Belohnungssystems.“



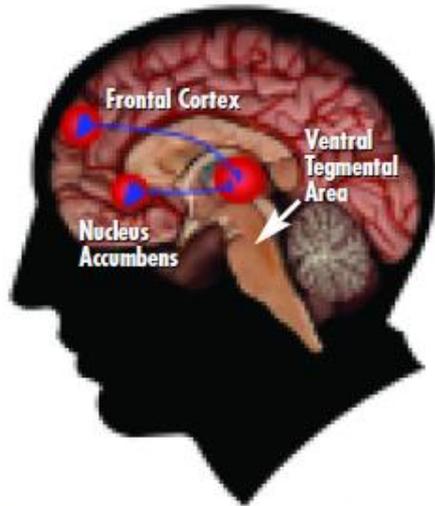
RICHTIG



FALSCH

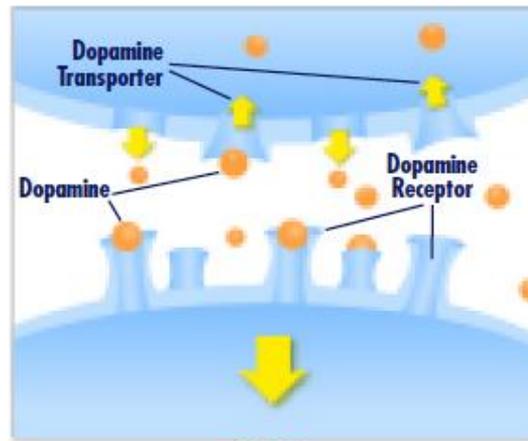
DRUGS OF ABUSE TARGET THE BRAIN'S PLEASURE CENTER

Brain reward (dopamine) pathways



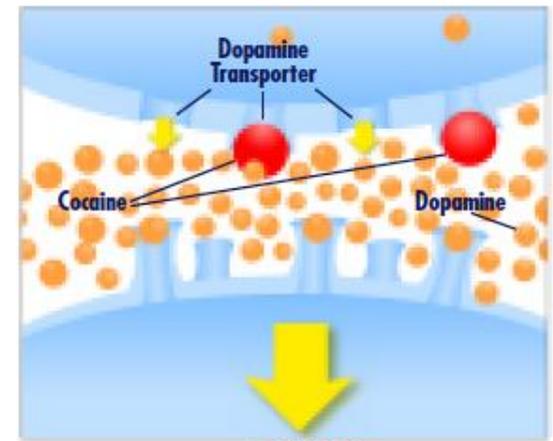
These brain circuits are important for natural rewards such as food, music, and sex.

Drugs of abuse increase dopamine



FOOD

Typically, dopamine increases in response to natural rewards such as food. When cocaine is taken, dopamine increases are exaggerated, and communication is altered.

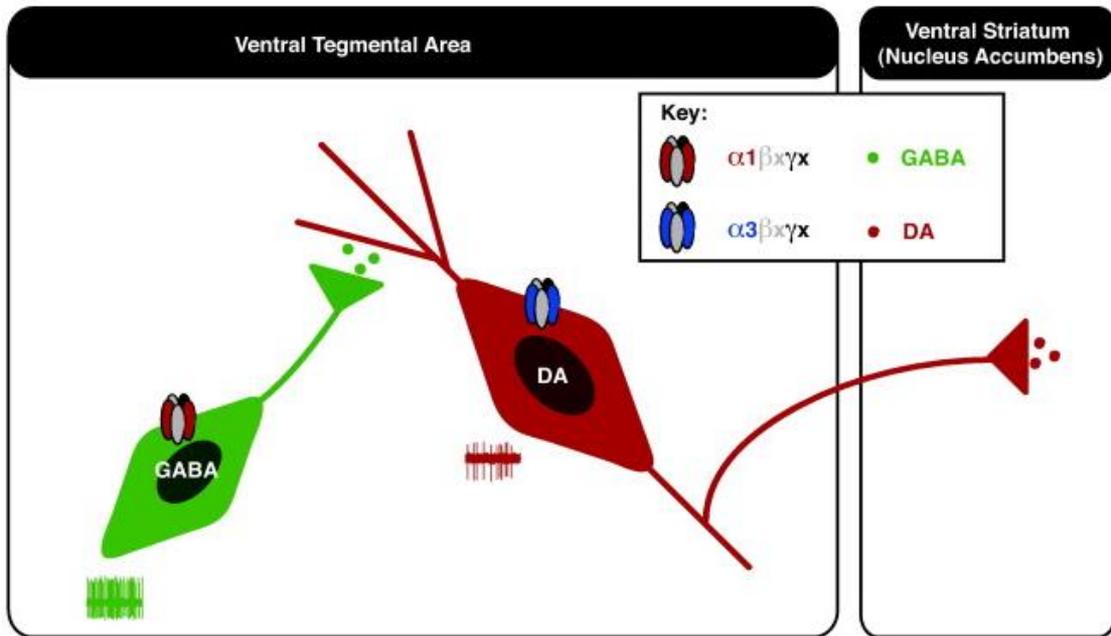


COCAINE

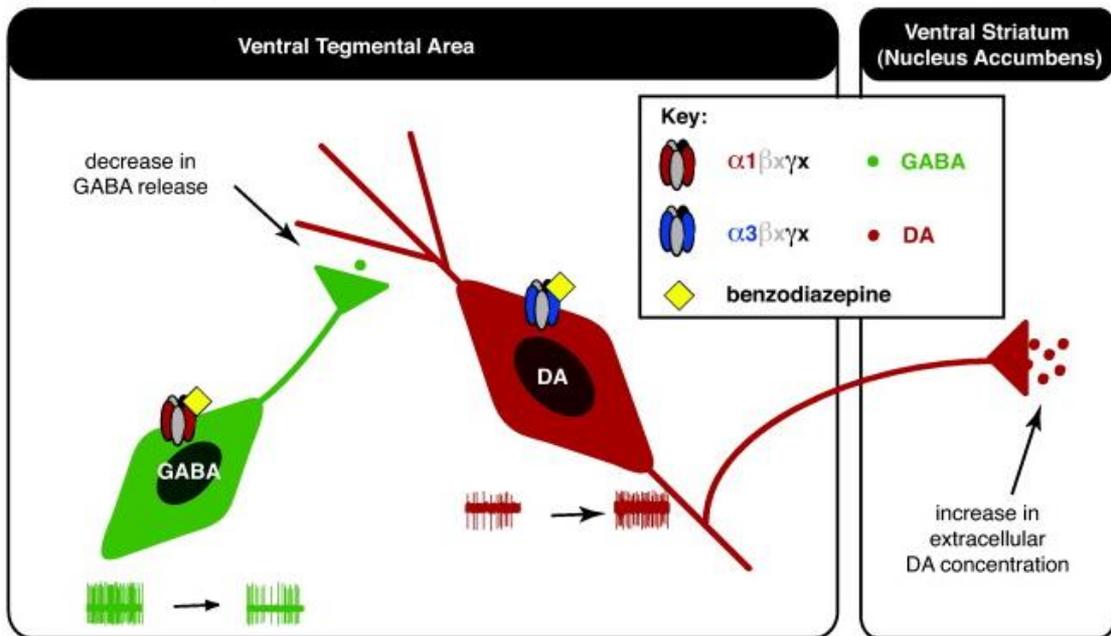
Quelle: www.drugabuse.gov

Wirkmechanismus der BZD im VTA

(a) No benzodiazepine:

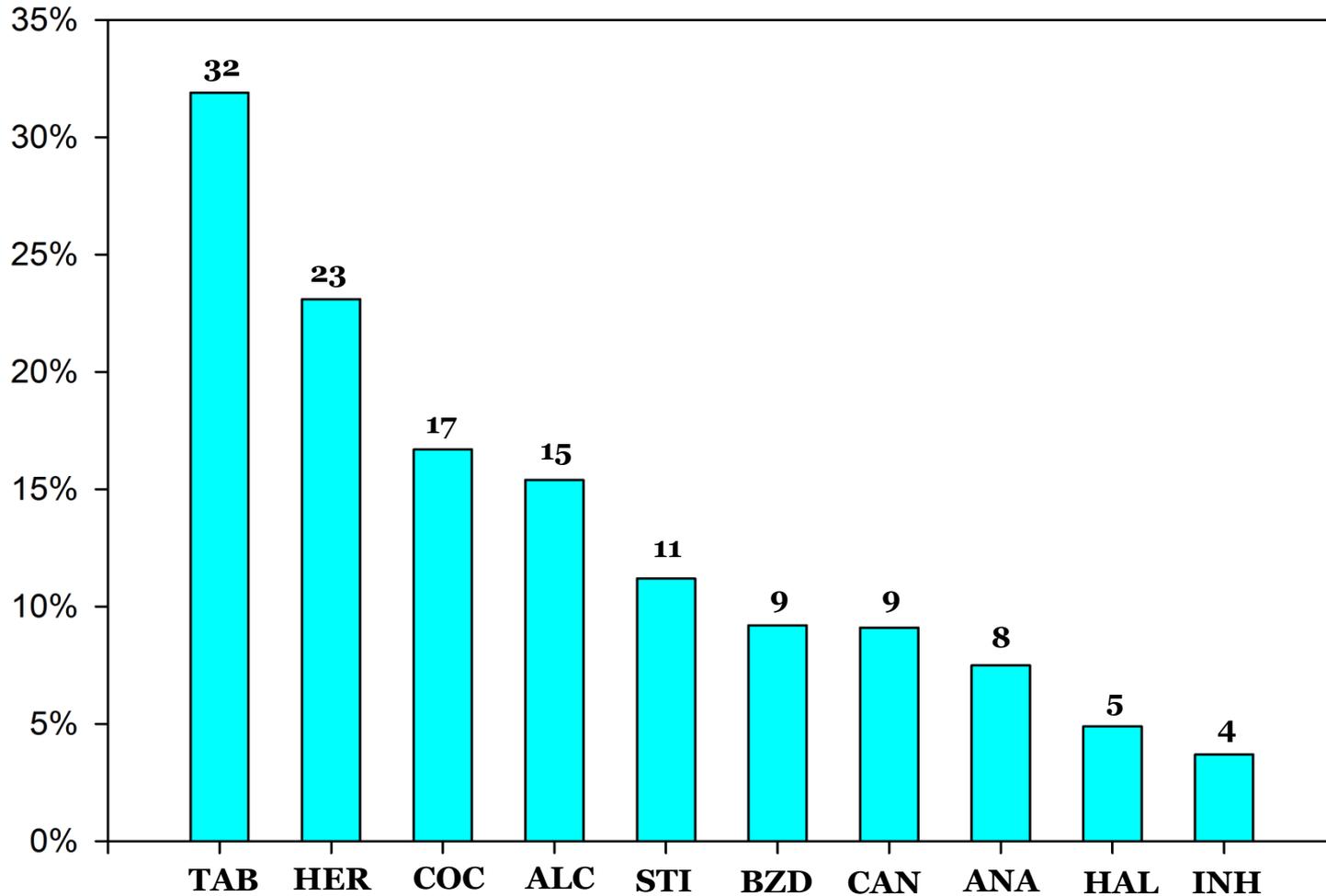


(b) With benzodiazepine:



[Tan et al., 2011]

Abhängigkeitspotenzial versch. Substanzen



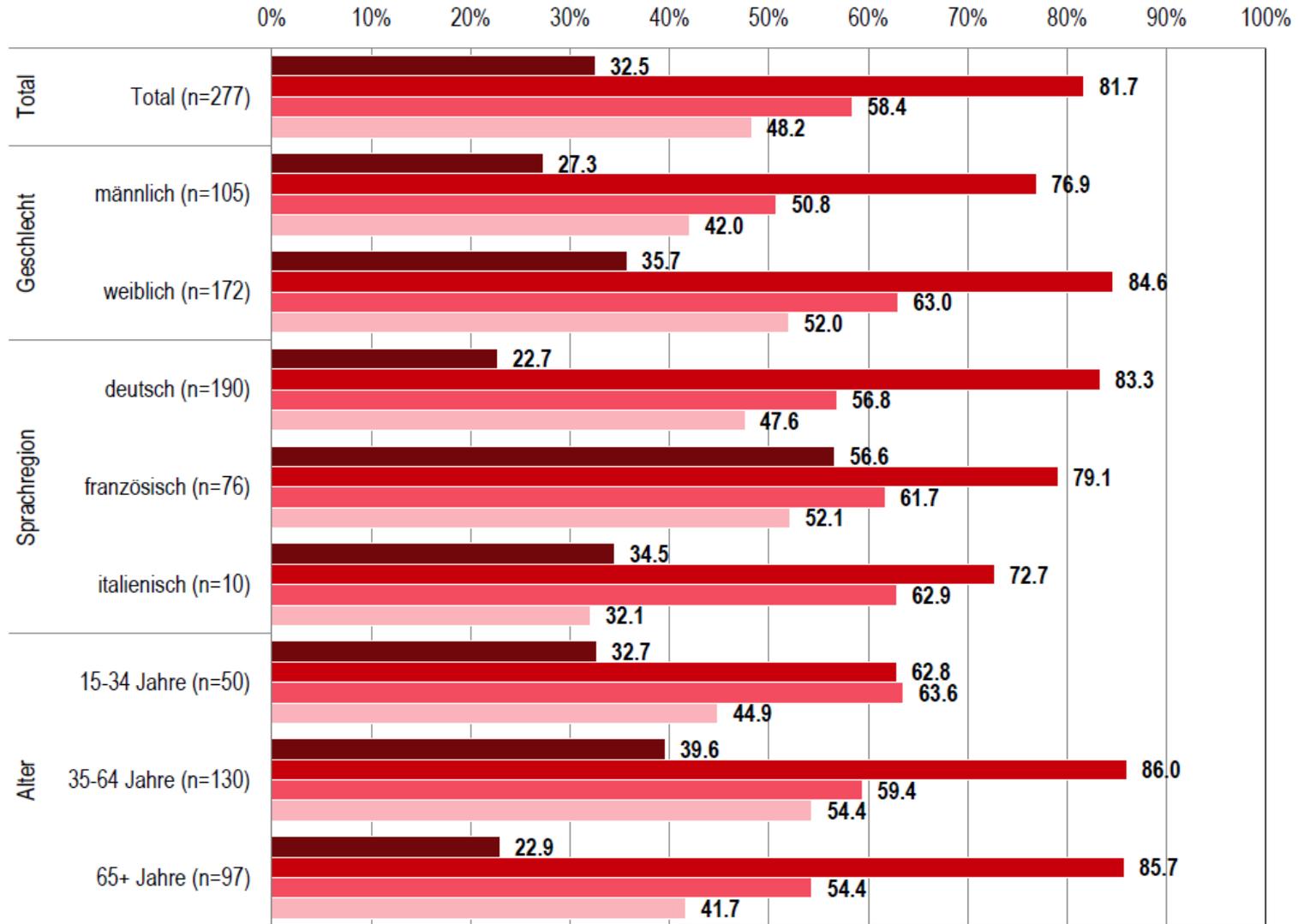
(Anthony et al., 1994)

Klinische Anwendung

- Schlafstörungen
- Angsterkrankungen
- Epilepsie
- Muskelrelaxation
- Prämedikation
- Beruhigung, z.B. bei Erregungszuständen
- Alkoholentzug



Einnahmegründe



- um Ihnen Ängste zu nehmen, also angstmindernd
- um Ihnen bei Einschlaf- oder Schlafproblemen zu helfen
- um Sie zu beruhigen
- um Anspannungen zu lösen

Leitliniengerechter Einsatz von BZD bei verschiedenen psych. Störungen

- S3-LL Angststörungen: BZD sind bei Angststörungen wirksam (LoE Ia). Patienten mit einer Angststörung sollen BZD dennoch aufgrund der gravierenden Nebenwirkungen (Abhängigkeitsentwicklung etc.) **nicht angeboten** werden (KKP). **In Ausnahmefällen** (z.B. schwere kardiale Erkrankungen, Kontraindikationen für Standardmedikamente, Suizidalität) können BZD unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung **zeitlich befristet** angewendet werden. Die Dosierung ist so niedrig wie möglich aber so hoch wie notwendig zu wählen.
- S3-LL Schizophrenie: Bei ausgeprägter Erregung, Angst und innerer Unruhe kann eine **zeitlich befristete** add-on Behandlung mit Benzodiazepinen (z.B. Lorazepam) nach den geltenden Bestimmungen angeboten werden. Eine langfristige Anwendung von Benzodiazepinen soll nicht erfolgen.
- S3-LL PTBS: Benzodiazepine sollen nicht eingesetzt werden (Empf.grad A, Abstimmungsergebnis: 25/25 (100%)), da **Benzodiazepine unwirksam für Behandlung und Prävention von PTBS** sind. Die Risiken, die mit der Einnahme assoziiert sind, überwiegen gegenüber dem potenziellen kurzzeitigen Nutzen. Es zeigte sich, dass das Risiko eine PTBS zu entwickeln, erhöht ist, wenn eine Einnahme von Benzodiazepinen unmittelbar nach dem Trauma erfolgt. Weiterhin wurden ungünstigere Therapieergebnisse, Aggressionen, Depressionen, Substanzgebrauch und ein allgemein höherer Schweregrad der PTBS im Zusammenhang mit der Einnahme von Benzodiazepinen beobachtet.

Leitliniengerechter Einsatz von BZD bei verschiedenen psych. Störungen

- S3-LL Depression: Benzodiazepine haben praktisch keine antidepressive Wirkung und sind für die Behandlung der Depression nicht zugelassen. Die Indikation von Benzodiazepinen muss letztlich im Individualfall geprüft und hinsichtlich möglicher Risiken (z. B. Sedierung, psychomotorische und kognitive Beeinträchtigung, Komedikation, Abhängigkeitspotential) diskutiert werden, die **Anwendung sollte aber nur kurzfristig erfolgen** (unter vier Wochen)
- S3-LL bipolare Störung: Benzodiazepine können **unterstützend zur Reduktion einer Agitiertheit im Rahmen einer manischen Episode** gegeben werden. Wegen des Abhängigkeitsrisikos soll die Behandlung jedoch nur zeitlich eng begrenzt erfolgen. (Empf.grad 0). Ergänzende Akutbehandlung bei Suizidalität **bis 14 Tage** möglich. (Empf.grad 0)
- S3-LL Demenzen: Benzodiazepine sollen bei Patienten mit Demenz nur bei speziellen Indikationen **kurzfristig** eingesetzt werden (Empf.grad 0)

4 K der BZD-Verschreibung

- Klare Indikationen
- Kleine Dosis
- Kurze Anwendungsdauer
- Kein abruptes Absetzen

Nebenwirkungen

- (Tages-)Müdigkeit, übermässige Sedation
- Muskelschwäche, Doppelbilder
- vor allem bei älteren Patienten erhöhtes Risiko von Stürzen und Schenkelhalsfrakturen [Cumming & LeCouteur, 2003; Wadsworth et al., 2005; Bartlett et al., 2009]
- Übergang in die Muttermilch, plazentagängig („floppy infant syndrome“)
- bei langfristiger Einnahme Verschlechterung der Schlafarchitektur [Poyares et al., 2004]
- bei 1-20% paradoxe Reaktionen mit Überaktivität, Unruhe, Angst bis hin zu aggressiven Durchbrüchen [Bond, 1998; Paton, 2002]
- „K.O.-Droge“?
- Emotionale Abstumpfung? [Ashton, 2005]

Nebenwirkungen II

- Beeinträchtigung kognitiver Fähigkeiten wie Aufmerksamkeit, Lernen, Gedächtnis [z.B. Barker et al., 2004], v.a. bei komplexen Aufgaben [Curran & Gorenstein, 1993]
- evtl. kognitiver Abbau oder Pseudodemenz, Risikoerhöhung für Demenz umstritten [Zhang et al., 2016; Imfeld et al., 2015; Gray et al., 2016; Wu et al., 2009]
- Beeinträchtigung motorischer Fähigkeiten [z.B. Woods et al., 1992]
- wohl auch bei längerer Einnahme und Toleranzentwicklung [Golombok et al., 1988; Curran et al., 1994]
- Bei stabiler Abstinenz wohl reversibel, aber Defizite noch 6 Monate nach letzter Einnahme bei hohen Dosierungen nachweisbar [Tata et al., 1994]
- erhöhtes Unfallrisiko im Strassenverkehr [z.B. Barbone et al., 1998; Dassanayake et al., 2011]

Nebenwirkungen III

- Amnesien und paradoxe Reaktionen
- Atemdepression in Kombination mit anderen dämpfenden Substanzen (Alkohol, Opioiden)
- Komplikationen am Injektionsort:
 - Thrombophlebitis, Zellulitis
 - Abszesse
 - Unbeabsichtigte intraarterielle Injektion



Entzugerscheinungen und Toleranz

- Entzugerscheinungen bei 15-30% schon nach 6 Wochen feststellbar, bei anderen auch nach Jahren gar nicht [Lader, 1998]
- Toleranzentwicklung fand sich in einer Studie nur bei ca. 8% [Ray et al., 1992] und entwickelt sich eher für Schlaf und Sedation als für Angstlösung (aber: die längste prospektive Studie zu BZD und Schlaf dauerte nur 8 Wochen)

Welches ist kein typisches BZD-Entzugssymptom?



Entzugssymptomatik

Psychisch	%	Körperlich	%
Schlafstörungen	71-74	Muskelschmerzen/-steifigkeit	49
Angst	49-56	Tremor	38-46
Stimmungsschwankungen, Reizbarkeit	49	Schwitzen	22-44
Wahrnehmungsänderungen (z.B. met. Geschmack)	>24	Überempfindlichkeit (gegen Geräusche, Licht, Berührung, Schmerz, Gerüche)	>38
Depersonalisations-, Derealisationserleben	24	Kopfschmerzen	38
psychomotorische Unruhe		Übelkeit, Erbrechen, Appetitverlust	36
Müdigkeit, Antriebslosigkeit		Tachykardie, Palpitationen	34
Verwirrung		Schwindel	34
Konzentrations-, Gedächtnisstörungen		Missempfindungen	22
Halluzinationen, Illusionen		Sehstörungen	20
paranoide Vorstellungen		Kreislaufstörung (Hypotonie)	10
andere Psychosen		Delir	7
		Krampfanfälle (Grand mal)	2
		Durchfall	

* Lader 1998

* Lader 2011, Laux und Konig 1987, Schweizer und Rickels 1998

Differentialdiagnose Entzugerscheinungen

- **Rebound Symptome:** Akutes, verstärktes Auftreten der ursprünglichen Symptomatik aufgrund der GABAergen Gegenregulation (z.B. Unruhe, Angst, Schlaflosigkeit), schon nach kurzem Gebrauch
- **Rückfall Symptome:** Symptomatik, die zur Behandlung geführt hat
- **Echte Entzugssymptome:** vor Verordnung *nicht* vorhanden; auch bei graduellem Abbau, ca. 2-10 Tage nach Absetzen oder Reduktion ; Dauer kaum vorauszusagen, meist 5-15 Tage, z.T. auch Monate

Niedrig- vs. Hochdosisabhängigkeit I

	Niedrigdosisabhängigkeit	Hochdosisabhängigkeit
Durchschnittliche Tagesdosis	Therapeutische oder sogar tieftherapeutische Dosierungen	Deutliches Überschreiten der therapeutischen Dosis
Typischer Patient	Ältere Personen, Frauen, Personen mit Schlaf- oder Angststörungen, Personen mit chronischen Schmerzen	Oft Polysubstanzgebrauchende, Patienten in opioidgestützter Behandlung
Einnahmemotive	Behandlung der ursprünglichen Symptomatik, z. B. Schlafinduktion	High-Erleben, Milderung negativer Stimulanzieneffekte, Selbstmedikation von Schlafstörungen, Angst oder posttraumatischen Symptomen
Applikationsweg	Oral	Meist oral, aber auch nasal oder intravenös
Gebrauch anderer Substanzen	Selten, ggf. Alkohol	Häufig Opiode, Stimulanzien

Niedrig- vs. Hochdosisabhängigkeit II

	Niedrigdosisabhängigkeit	Hochdosisabhängigkeit
Entstehung	iatrogen (ärztlich)	Auf dem Boden anderer Abhängigkeitserkrankungen in vulnerablen Populationen
Bezugsquelle	Verschreibung durch Arzt	Oft Schwarzmarkt, „Doctor-Shopping“
Psych. Komorbidität	Depression, Angststörungen	Abhängigkeitserkrankungen, Angststörungen, PTBS
Häufig gebrauchte Substanzen	Lorazepam, Oxazepam, Zolpidem, Triazolam, Alprazolam, Bromazepam	Diazepam, Flunitrazepam, Midazolam, Alprazolam
Überdosis	Selten bis nie	Risiko vorhanden
Entzugssymptome	Vorhanden	Vorhanden
Häufigkeit	Häufig	Selten
Einnahmemuster	Dauerhaft	Dauerhaft oder episodisch

Diagnosekriterien Abhängigkeit nach ICD-10 (gekürzte Version)

1. Starker Wunsch oder eine Art Zwang zu konsumieren
2. Verminderte Kontrollfähigkeit bezüglich Beginn, Beendigung und Menge des Konsums
3. Körperliches Entzugssyndrom
4. Nachweis einer Toleranzentwicklung
5. Fortschreitende Vernachlässigung anderer Vergnügen und Interessen zugunsten des Konsums
6. Anhaltender Konsum trotz schädlicher Folgen körperlicher, sozialer oder psychischer Art

*Low dose-
Abhängigkeit*

Die Diagnose soll nur gestellt werden, wenn gleichzeitig 3 oder mehr Kriterien während des letzten Jahres vorgelegen haben.

Epidemiologie



www.pillsvscandy.com



Welche Substanz wird im Gegensatz zu allen anderen häufiger von Frauen und älteren Personen gebraucht?

Tabak

Benzodiazepine

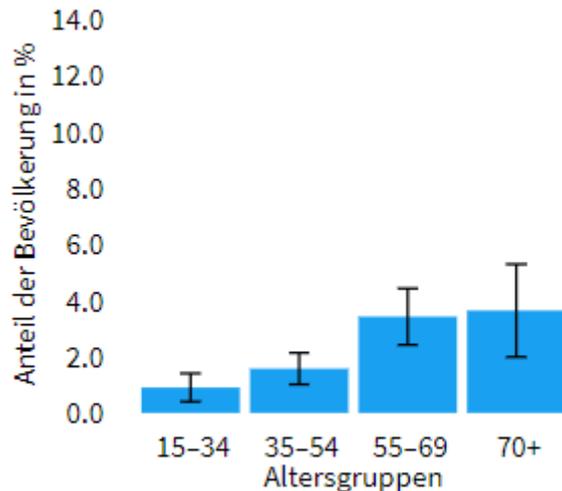
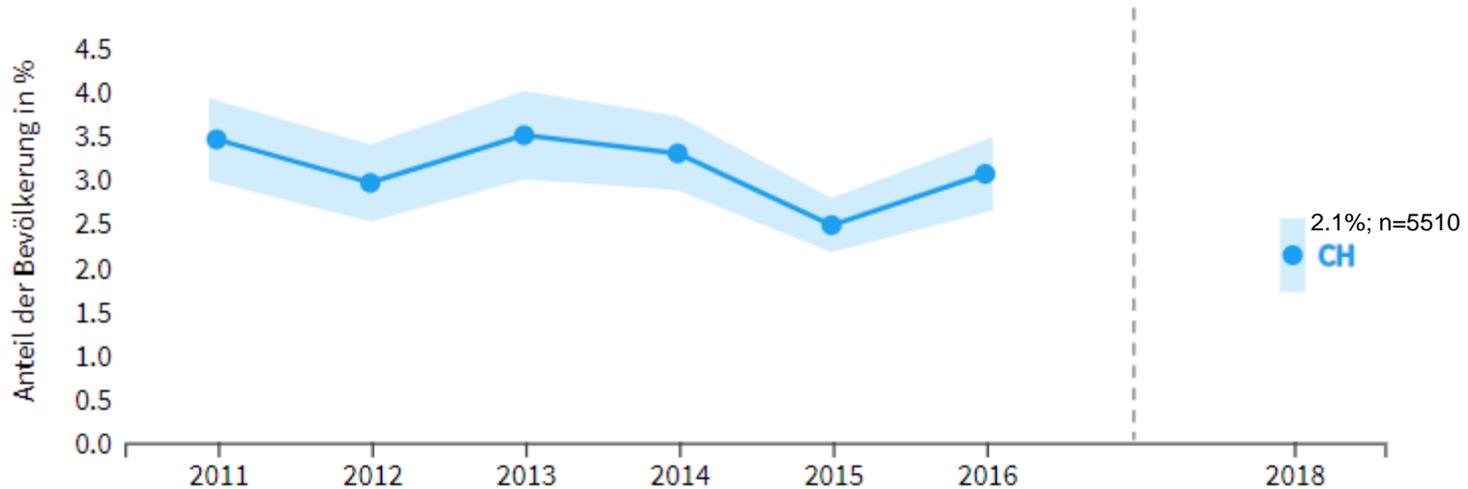
Alkohol

Heroin

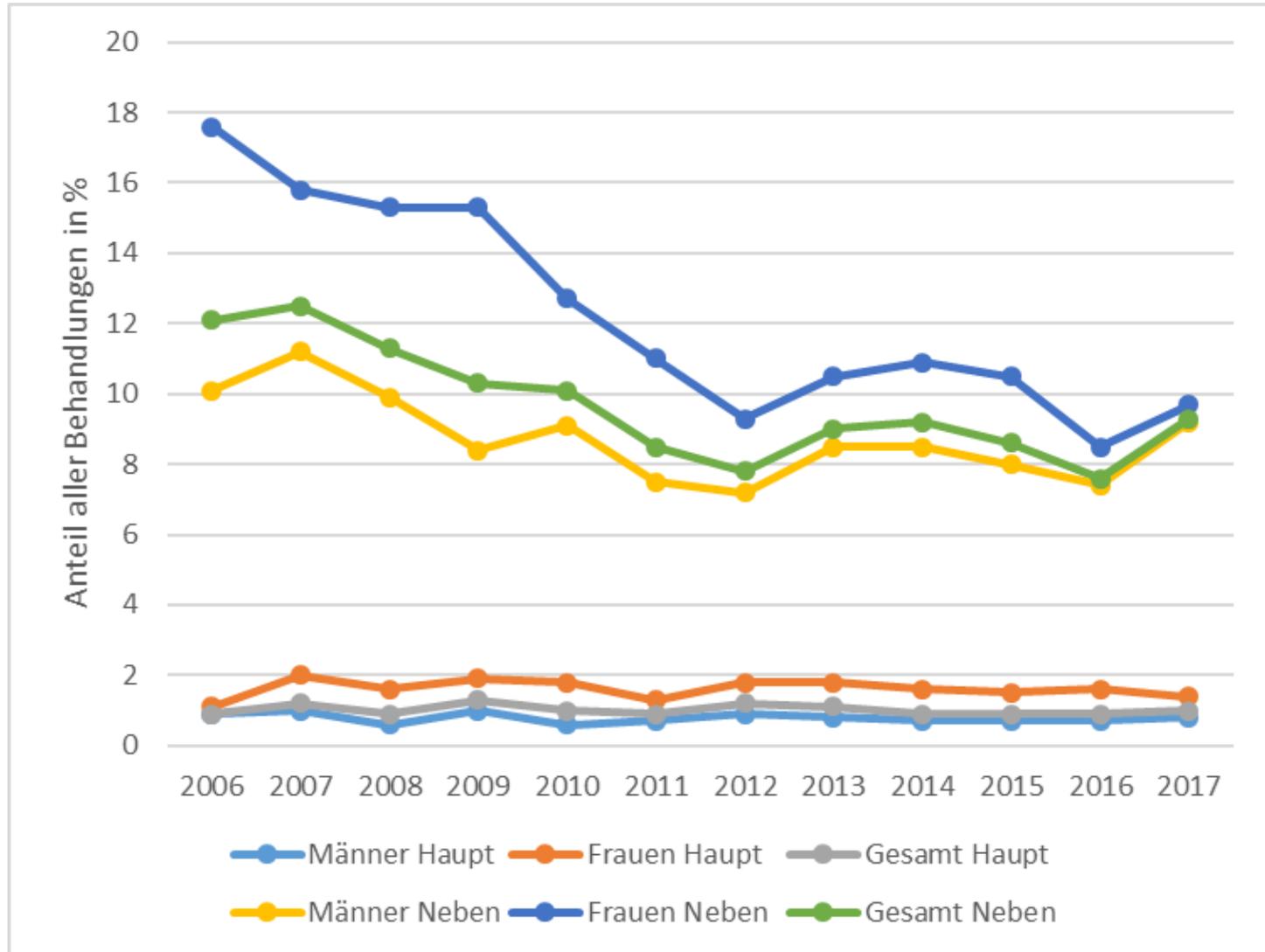
Risikofaktoren

- Weibliches Geschlecht
- Höheres Alter
- Anderer Substanzgebrauch (Polysubstanzkonsum)
- Erhalten einer BZD-Verschreibung
- Komorbide psychiatrische Symptome und Störungen, z.B. Angststörungen, Schlafstörungen, affektive Störungen
- Schmerzpatienten
- Medizinische Fachpersonen

Tgl. oder fast tgl. Einnahme von Schlaf- oder Beruhigungsmitteln in den letzten 3 Monaten



Eintritte mit Haupt- oder Nebenproblem Sedativaabhängigkeit (act-info, 2018)





06.10.2020 13:34



TRAGÖDIE IN BASEL

Starb Teenager an Mischung von Xanax, Hustensaft und Methadon?

Am Montag starb in Basel ein 15-Jähriger mutmasslich an den Folgen eines Drogen- und Medikamentencocktails, den er konsumierte. Es war das tragische Ende einer Geburtstagsfeier.

Medikamenten-Missbrauch Immer mehr Jugendliche sind süchtig nach Pillen

Die Gründe für die Zunahme von Medikamenten-Missbrauch sind unbekannt. Aber bereits kleine Dosen machen abhängig.

Samstag, 18.01.2020, 12:40 Uhr



Einige Teenager werfen sich Xanax wie Tic Tacs ein. (Symbolbild) bild: ap/drug enforcement administration

SEK GELTERKINDEN



Jugendliche dröhnen sich mit Beruhigungsmitteln zu - neuer Trend?

In Gelterkinden wurde ein Sek-Schüler nach Medikamentenmissbrauch ins Spital eingeliefert. Fachleute befürchten einen neuen Trend.

Wie 15-Jährige süchtig nach Xanax werden und was Eltern dagegen tun können

Die Polizei stellt so viele Fälle von Medikamentenmissbrauch fest wie noch nie. Ein gefährlicher Trend zeigt sich bei Teenagern.

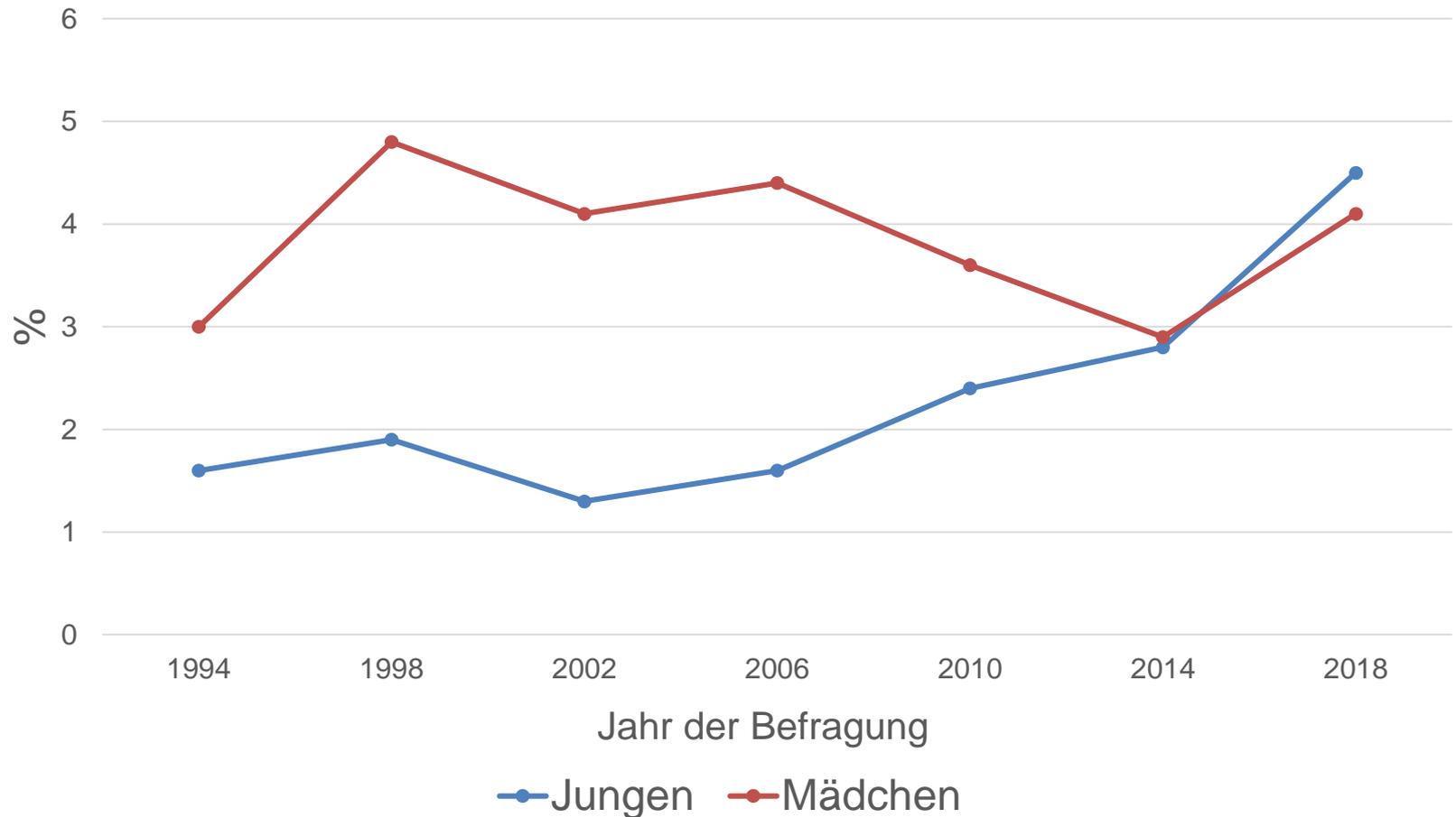
Jocelyn Daloz
16.01.2020, 19:17 Uhr

Merken Drucken

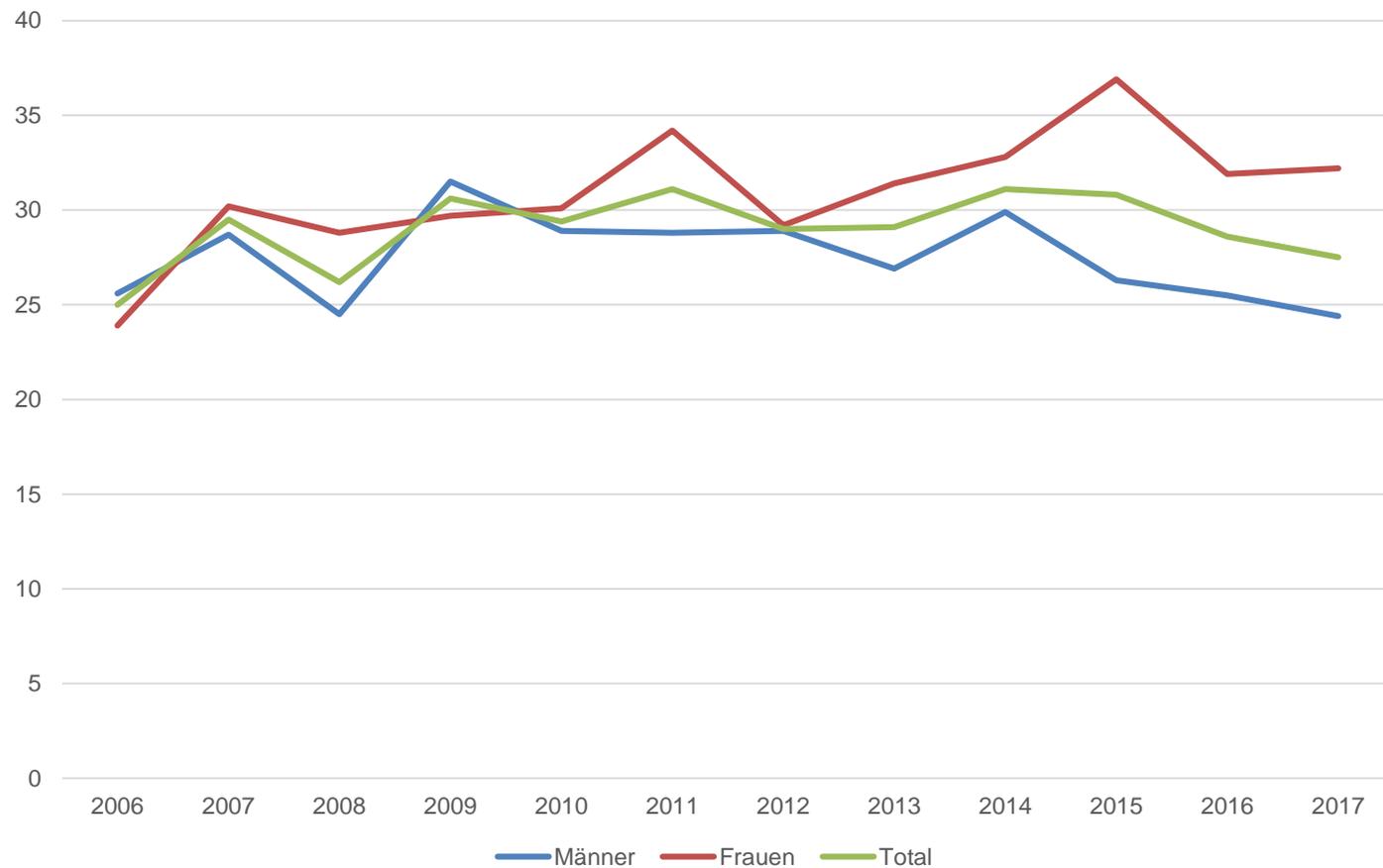


© 22.08.20, 07:21 © 22.08.20, 17:23

HBSC - Lebenszeitprävalenz Medikamenteneinnahme mit dem Ziel sich zu berauschen bei 15-Jährigen



act-info - Alter bei Erstgebrauch von Benzodiazepinen und ähnlichen Medikamenten



Take home - Epidemiologie

- BZD-Präparate werden zwei Mal häufiger an Frauen verschrieben, über alle Alterskategorien hinweg [Ladewig et al., 1990; Woods et al., 1992; Maffli et al., 2000; Tu et al., 2001; Vissers et al., 2003]
- Benzodiazepine werden überproportional oft an ältere Personen (>64 J.) verschrieben [Ladewig et al., 1990; Tu et al., 2001; Tamblin et al., 1994; McLeod et al., 1997]
- Die Hälfte der Patienten beziehen BZD über längere Zeiträume [>90 Tage] und in subtherapeutischer Dosierung.
- 1.6% der Teilnehmer (8'320 von 520'000) beziehen BZD über längere Zeiträume [>90 Tage] und über der empfohlenen Höchstdosis [Gutscher et al., 1986; Von Ferber et al., 1996; Soyka et al., 2005].
- Der Konsum bei Jugendlichen scheint zuzunehmen, insb. im Kontext von Mischkonsum, ohne dass aktuelle Daten verfügbar sind

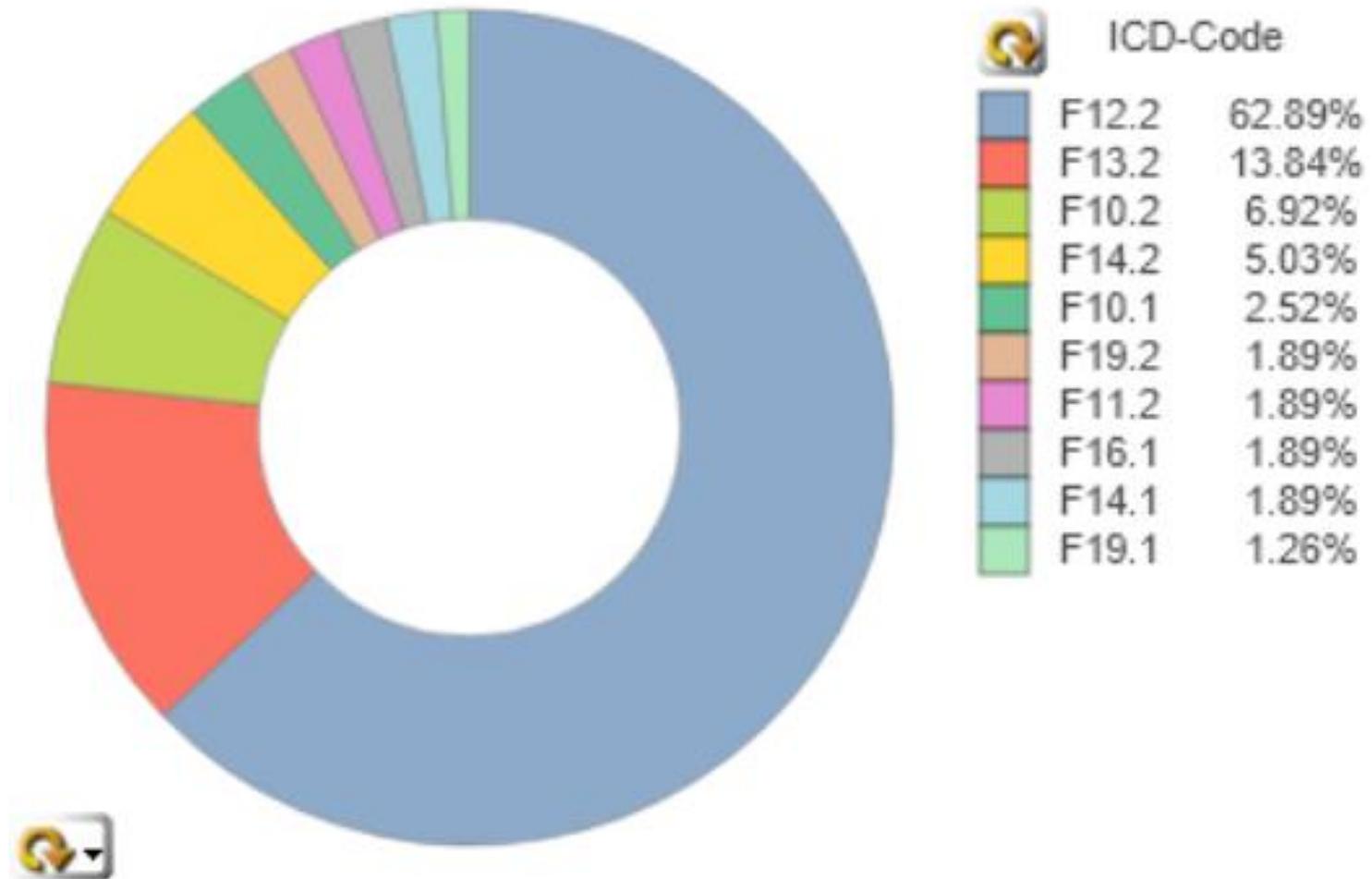
BZD-Konsum bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen

- Datenlage spärlich
- Trends in HipHop-Kultur
- Bsp. Yin Kalle
<https://www.youtube.com/watch?v=yak0ccW6X5s>
- Mischkonsum Benzodiazepine, insb. Xanax, Alkohol, Hustensaft (Codein, Dextrometorphan), «Lean», «Purple drank»

Stationäre Behandlungen Jugendlicher und junge Erwachsene: Eindrücke aus der klinischen Behandlung

- Im Vordergrund steht weiterhin Cannabis gefolgt von Alkohol
- Aber eine Mehrheit der PatientInnen berichtet mindestens Probierkonsum von BZD, Opioiden, Stimulantien
- Immer wieder auch Patienten mit Abhängigkeit von BZD oder Opioiden, in aller Regel Mischkonsum
- Praktisch alle leiden an komorbiden psychiatrischen Störungen (ADHS, emotional instabile Persönlichkeitsstörung, affektive Störungen, Traumafolgestörungen)

Anteil verschiedener Substanzdiagnosen <20a in der PKM (n=49)



K.R., 16,8 a

Er habe mit ca. 14 Jahren angefangen, Alkohol und Drogen zu konsumieren. Der Alkoholkonsum sei anfänglich erst am Wochenende gewesen, seit einem Jahr trinke er auch vermehrt unter der Woche, vor 2 Monaten habe sich der Konsum nochmals gesteigert. Er trinke Wein, Bier, auch harten Alkohol, am Wochenende auch bis zum Vollrausch mit Filmriss, vor ca. 2 Jahren Alkoholvergiftung mit anschliessender Behandlung in der Notaufnahme. Zuletzt habe er gestern 2 Flaschen Wein getrunken. In der Vergangenheit habe er schon verschiedene Substanzen ausprobiert. Konsumverhalten im letzten halben Jahr: THC ein paar Züge vom Joint ca. 6 mal (fühle sich dann beobachtet, frage sich, was die anderen gegen ihn haben, sagt er sei dann «paranoid»), Cocain 2 mal, Extasy 2 mal, 2CB 2 mal, Pilze 2 mal, Ketamin probiert, Lean probiert, Oxycodon probiert, Elvanse jeweils 1 mal geschnupft und geschluckt, Lachgas ggl., verschiedene Benzos: Valium 3 malig 20mg, Dormicum 2 mal, Xanax 1 mal probiert und letzte Woche Donnerstag 7x2,5mg, was Überdosis mit Behandlung im Notfall zur Folge hatte. Zigaretten rauche er 10 am Tag. Drogen konsumiere er meist mit Freunden, kaum allein. Momentan habe er keine Tagesstruktur, würde am Morgen aufstehen und sich Alkohol besorgen. Handelsmittelschule habe er vor einen halben Jahr abgebrochen. Er sagt es könne so nicht weiter gehen, er möchte etwas an seinen Konsumverhalten ändern, eine Tagesstruktur und inneren Frieden finden. Er kann sich vorstellen 6-12 Wochen auf Station zu bleiben.

Behandlung

Wissenschaftliche Literatur

Behandlungsempfehlungen?

- Indikationen? Behandlungsdauer?
Abhängigkeit?
- Es existieren kaum Alternativen zu den abstinenzenorientierten Behandlungsstrategien.
- Auch systematische Review-Artikel und Metaanalysen, die sich mit Behandlungsmöglichkeiten bei BZD-Abhängigkeit befassen, konzentrieren sich ausschliesslich auf Behandlungsansätze, die einen kompletten BZD-Entzug und das Halten der Abstinenz im Vordergrund haben [Parr J. M. et al. 2009].
- Das ist insofern bemerkenswert, als dass v.a. für die Gruppe mit problematischer BZD-Abhängigkeit (Hochdosisgruppe und v.a. auch komorbide Abhängigkeitserkrankung) die **BZD-Abstinenz nach Entzugsbehandlung über einen längeren Zeitraum kaum gehalten werden kann** [Lader M. 2009].



Low-dose BZD-Abhängigkeit – Nutzen/Risiko einer Entzugsbehandlung

- Nicht jeder muss entzogen werden (Joughin et al., 1991)
- Kein breit anerkannter Algorithmus
- Mögliche Kriterien, anhand derer eine Abwägung zwischen Entzug und Weiterverordnung erfolgen kann:
 - Wirkverlust / Wirkumkehr
 - Gefahr für / manifeste Folgeerscheinungen des Konsums
 - Behandelbarkeit der (vermuteten) psychischen Grundstörung
 - Alter der betroffenen Person
 - Veränderungsbereitschaft / -möglichkeit
 - Allgemeinverfassung

S3-Leitline Medikamente: Behandlungsempfehlungen

- Das Absetzen von BZD und/oder Z-Substanzen nach regelmäßiger, längerer Einnahme soll in schrittweiser Dosisreduktion erfolgen (Empfehlungsgrad A; KKP 97%)
- Die Dosisreduktion sollte mit mittel- oder langwirksamen BZD erfolgen (Empf.grad B; KKP 93%)
- Erst nach kurzem Zeitraum der Stabilisierung mit einer festen Dosis über wenige Tage sollte die Dosisreduktion erfolgen (Empf.grad B, KKP 100%)
- Die Dosisreduktion bei Langzeitabhängigen und bei Hochdosisabhängigkeit erfordert einen längeren Zeitraum (KKP 93%)
- Die Dosisreduktion sollte zum Ende der Entzugsbehandlung in kleineren Schritten erfolgen als zu Anfang der Behandlung (Empf.grad B; KKP 100%)
- Bei der Beendigung einer BZD-Einnahme soll das Ausschleichen von BZD in Verbindung mit einer geeigneten psychosozialen Intervention angeboten werden (Empf.grad A; KKP 100%)

Welche(s) BZD sollte bei Leberschädigung vorrangig eingesetzt werden?



Gradueller Abbau

- Abruptes Absetzen kann zu schweren Nebenwirkungen führen (Verwirrung, Delir, Psychose, Entzugsanfälle (Lader et al, 2009; BNF 65, 2013))
- Höhere Wahrscheinlichkeit dafür bei Patienten mit hohen Dosen, aber Krampfanfälle und Psychosen auch bei prädisponierenden Faktoren [Schweizer und Rickels, 1998; Ashton, 2005].
- Optimale Geschwindigkeit und Dauer des Abbaus sind unbekannt [Lader et al., 2009; Lingford-Hughes et al., 2012], daher auf Individuum und Entzugssymptome abstimmen

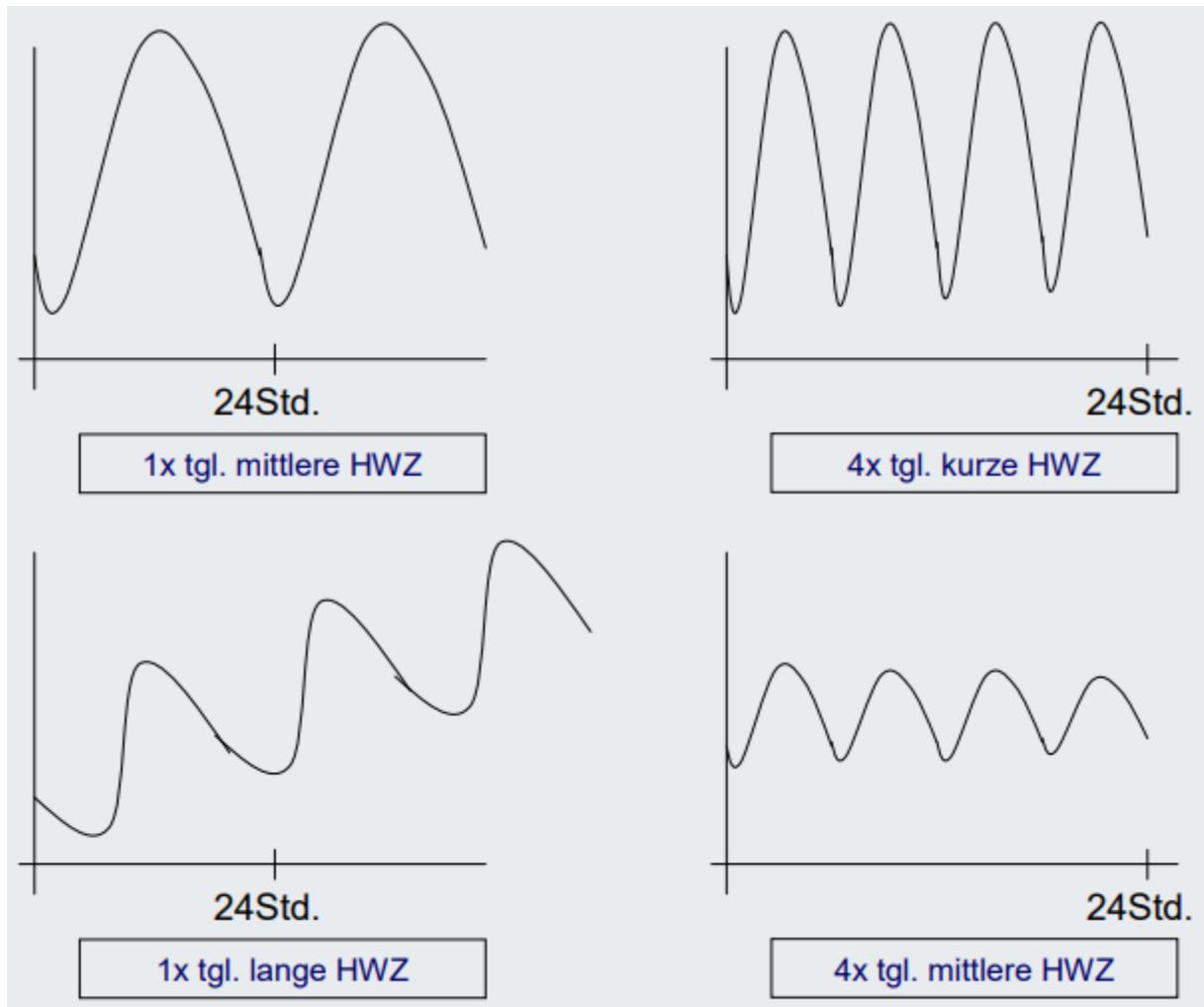
Gradueller Abbau – Vorgehen

- Graduellen, flexiblen Abbauplan mit dem Patienten vereinbaren; individuelle Anpassungen sind wichtig
- Informieren über mögliche Entzugssymptome, insbesondere Ähnlichkeit zur Ursprungssymptomatik, die bei langsamem Abbau jedoch mild oder gar nicht vorhanden sind
- Dauer und Intensität sind nicht vorherzusagen
- Abbau kann 3 Monate bis 1 Jahr oder länger dauern, z.B. 10-25% (stationär sogar bis 50%) der Dosis pro Woche reduzieren
- Häufige Konsultationen, um Probleme und Entzugssymptome früh zu erkennen, zu managen und den Patienten im Entzug zu beraten und zu unterstützen
- Falls der erste Versuch scheitert, weiter ermutigen
- Patienten daran erinnern, dass auch eine Reduktion schon hilfreich sein kann
- Evtl. Compliancehilfen einsetzen

Wann ist der Switch auf (mittel-) langwirksames Präparat sinnvoll?

- Für den Entzug meist empfohlen, aber kaum Evidenz (eine Studie mit ca. 60 Teilnehmern...)
- bei Patienten, welche Präparate einnehmen, die keine kleinen Dosisreduktionen ermöglichen
- Bei Einnahme mehrerer Benzodiazepine oder Polysubstanzkonsum
- starke Entzugssymptome oder hohe Abhängigkeit (hohe Dosen, langer Gebrauch, Angstsymptome)
- bei Patienten, die evtl. substituiert werden müssen, weil sie den Entzug wahrscheinlich nicht abschliessen
- bei Patienten, die es wünschen

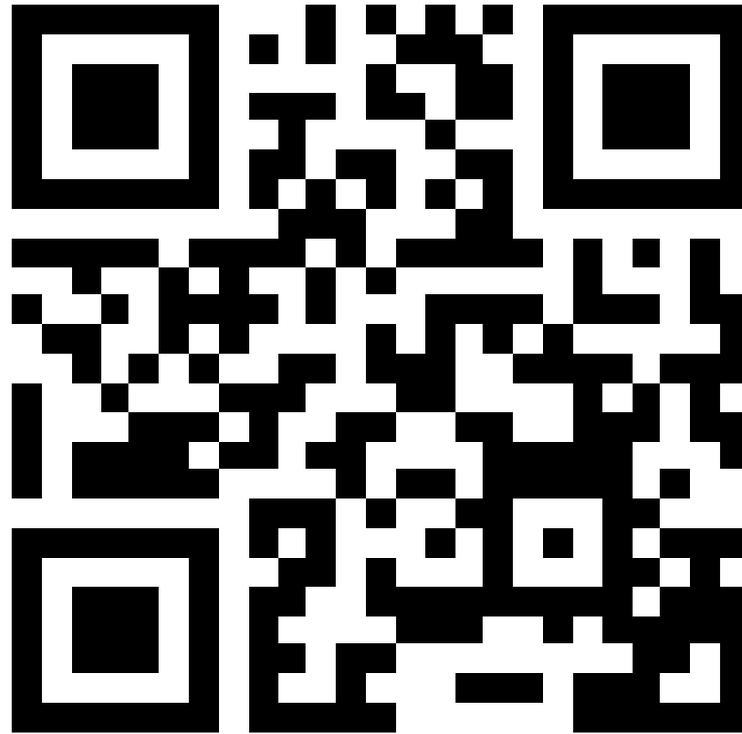
Pharmakokinetik im Entzug



Switch

- Geeignet sind Clonazepam, Alprazolam retard, Oxazepam, m.E. Diazepam (Cave rasche Anflutung)
- Stufenweise (wegen Sedation am besten mit der Abenddosis beginnen), stationär auch abrupt mit Steuerung durch Reservegabe
- **Vorsicht bei Switch auf Diazepam bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (Kumulation!)**
- Bsp. Xanax 10 mg/d entspricht Oxazepam 200-400 mg/d, Gabe 4x tgl. (75mg-75mg-75mg-75mg)
- Aber die berichteten Dosen müssen nicht notwendigerweise gematcht werden

Einen BZD-Entzug sollte man zunächst ambulant und bei Scheitern stationär durchführen?



Ambulant oder stationär?

- Grundsätzlich erster Versuch ambulant, stationär bei:
 - Scheitern des ambulanten Entzuges
 - zu erwartenden schweren Komplikationen (z.B. epileptischen Anfällen)
 - starken Ängsten/Depressionen
 - anderer ausgeprägter Psychopathologie
 - hohen Dosen
- Rascherer Entzug möglich, Abbau anfangs in grösseren Schritten, zum Ende hin langsamer
- Reduktion tgl. oder alle 2 Tage
- Gabe 4x/d, Nachtdosis ist höchste Dosis
- Begleitende Therapien/Tagesstruktur
- Mit dem Abbau ist der Entzug nicht abgeschlossen!



S3-LL: Pharmakotherapie

- Zur Unterstützung der Beendigung einer BZD-Einnahme können nach sorgfältiger Indikationsstellung und Überprüfung von Nebenwirkungen und Kontraindikationen Begleitmedikamente eingesetzt werden, für die randomisierte kontrollierte Studien Anhaltspunkte für eine Wirksamkeit geben (Empf.grad C, KKP 100%)
- Bei Hinweisen auf einen verlangsamten Stoffwechsel (z.B. bei älteren Patienten, eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion, veränderter Stoffwechselsituation) sollten für den Entzug kurz- bis mittellang wirksame BZD bevorzugt werden (Empf.grad B, KKP 100%)

Können andere Medikamente im Entzug helfen?

- Meta-Analysen (Baandrup et al., 2018; Parr et al., 2009) zeigen keinen sicheren Nutzen irgendeiner Substanz
- evtl. sind Valproat und trizyklische Antidepressiva (TZA) vorteilhaft in Bezug auf Abstinenz
- evtl. sind Pregabalin, Gabapentin, Captodiam, Paroxetin, TZA, Flumazenil vorteilhaft in Bezug auf Entzugssymptome
- Insb. bei Schlafstörungen kann die Gabe von Trazodon, Doxepin oder Mirtazapin Sinn machen



Welche psychosozialen Behandlungsmethoden sind bei BZD-Abhängigkeit empfohlen?



Psychosoziale Therapien (S3-LL)

- In der allgemeinmedizinischen/hausärztlichen Praxis soll bei Verdacht auf einen riskanten, schädlichen oder abhängigen Gebrauch von BZD eine *standardisierte Beratung* angeboten werden (Empf.grad A, KKP 85%)
- In der Motivationsphase sollten Techniken der *motivierenden Gesprächsführung* zur Förderung der Änderungsbereitschaft eingesetzt werden (Empf.grad B, KKP 100%)
- In der allgemeinmedizinischen / hausärztlichen Praxis können in der Entzugsphase bedarfsgerechte, individualisierte *Schreiben* zur Unterstützung eingesetzt werden (Empf.grad C, KKP 94%)
- Bei zu erwartenden somatischen oder psych. Komplikationen oder bei Nichterreichen des vereinbarten Reduktions- oder Abstinenzzieles soll der *stationäre Entzug* angeboten werden (Empf.grad A, KKP 91%)
- In der Entzugsphase soll *Psychoedukation* zur Unterstützung der Änderungsbereitschaft angeboten werden (Empf.grad A, KKP 97%)
- In der Entzugsphase können Techniken der *motivierenden Gesprächsführungen* zur Unterstützung der Änderungsbereitschaft eingesetzt werden (Empf.grad C, KKP 97%)
- *Entspannungsverfahren* können in der Entzugsbehandlung supportiv angeboten werden (Empf.grad C, KKP 100%)
- In der Entzugsphase soll *kognitive Verhaltenstherapie* (mit Techniken wie Vorteilsanalyse, Selbstkontrollmethoden und Ablehnungstechniken) angeboten werden (Empf.grad A, KKP 94%)
- Nach Abschluss einer Akut- oder Postakutbehandlung sollte eine *ambulante Nachsorge / Behandlung* angeboten werden (Empf.grad B, KKP 100%)

Management der Low-dose BZD- Abhängigkeit– gradueller Abbau plus psychologische Intervention

- Plus verhaltenstherapeutische Gruppentherapie:
 - Bessere Ergebnisse bzgl. Abbau als TAU, gradueller Abbau allein oder CBT allein (Darker et al., 2015, **Ia**)
 - Besonders bei Patienten, die BZD wegen Schlafstörungen einnehmen (77% vs 38%, Baillargeon et al., 2003, 85 vs 48% Morin et al., 2004; **Ib**), auch nach Follow-Up 12 Monate)
 - Und bei Patienten mit Angsterkrankungen (76 vs 25%, Otto et al., 1993, **Ib**)
- Internet-basierte VT: gute Akzeptabilität, aber niedrige Teilnahme (Parr et al., 2011, **IIb**)

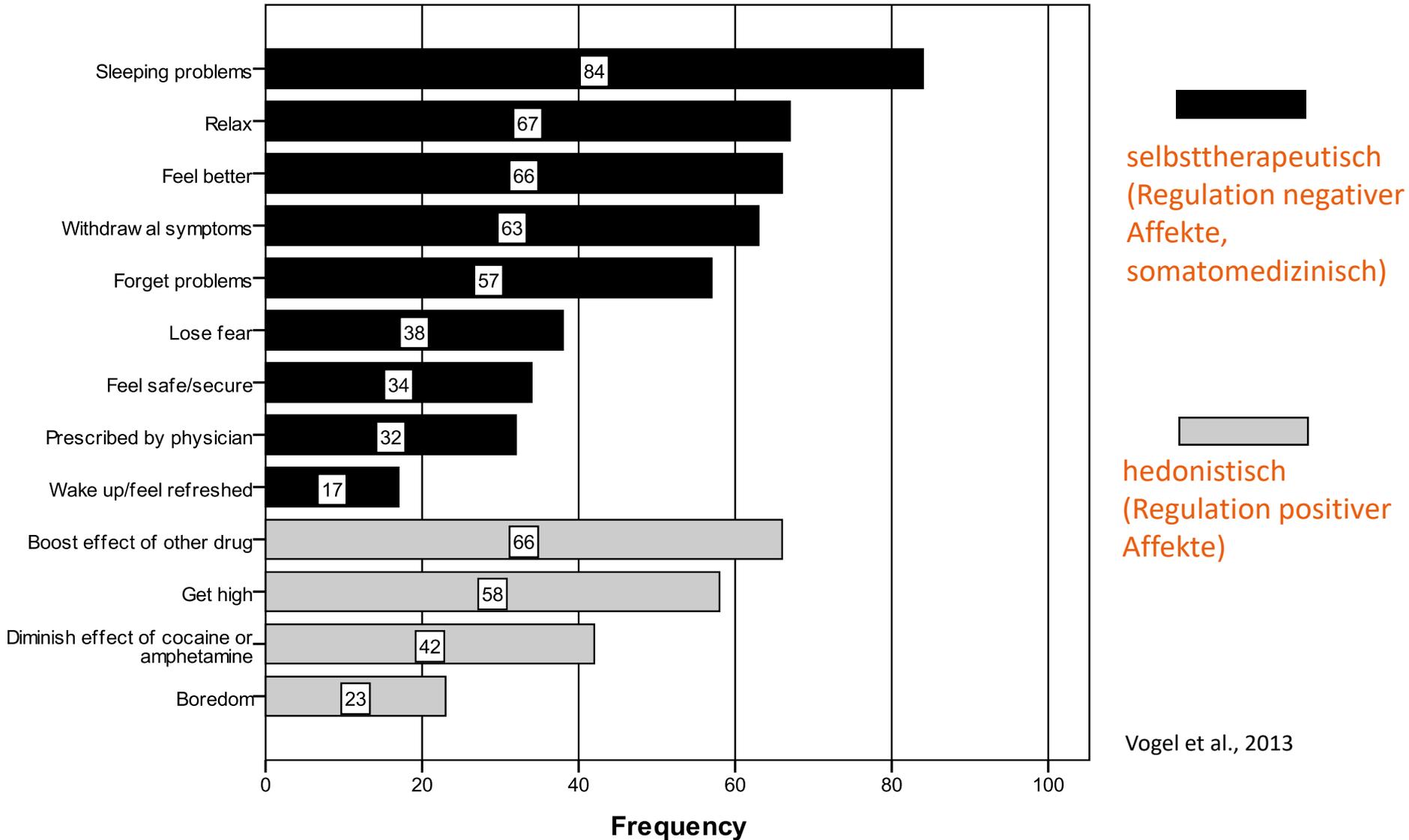
Erfolgschancen

- Erfolgsquoten
 - Bis zu 2/3 der Patienten in der Allgemeinversorgung [Lader, 2011]
 - nur 17% der psychiatrischen Patienten, die mit BZD behandelt werden, hörten damit innerhalb eines Jahres auf [Veronese et al., 2007]
- geringere Erfolgschancen bei [Heather et al., 2011]
 - Älteren
 - körperlicher oder psychischer Komorbidität (insb. anderen Abhängigkeiten, Depression, Persönlichkeitsstörungen)
 - fehlender sozialer Unterstützung
 - vorherigen gescheiterten Abbauversuchen
 - einer schlechten therapeutische Beziehung

Management der high-dose Abhängigkeit

- EVIDENZMANGELGEBIET
- Häufig polytoxikomane Patienten, häufig in Substitutionsbehandlung (Gelkopf et al., 1999; Gossop et al., 1998; Jaffe et al., 2004; Vogel et al., 2011)
- BZD-Konsum assoziiert mit schlechterem Outcome der Substitution (Darke et al., 2010 (III)), höherer Mortalität (McCowan et al., 2009 (III))
- aber: Kausalität unklar!
- BZD plus Opioide führen zu erhöhter Überdosisgefahr und Leistungsdefiziten (Lintzeris et al., 2006; Nielsen et al., 2007 (III))
- Wichtig ist die Exploration der Motive und das Angebot einer alternativen Behandlung

Motive für den BZD-Konsum aus Patientensicht (n=164)



Vogel et al., 2013

Empfehlungen high dose

- Gründliches **Assessment** von Gebrauchsmuster, -motiven, Entzugssymptomen und Abhängigkeit (C)
- Optimierung der **OAT-Dosis** manchmal schon erfolgreich (C)
- Klarer **Behandlungsplan** von Vorteil, klares Dosierungsschema
- In der Regel reichen moderate Dosen (D), es gibt keine Notwendigkeit, gleich hohe Dosen wie berichtet zu verschreiben, auch in Hinsicht auf Krampfanfälle (Williams et al., 1996) (III)
- Dosen über 30 mg Diazepam-Äquivalente pro Tag sind laut mancher Literatur selten nötig (Department of Health, 2007; (C)), in der Praxis aber durchaus
- **Reduktion** auf „therapeutische Dosen“ ist ein legitimes erstes Ziel (D) wegen hoher Rückfall- und Dropout-Raten bei Entzug (McGregor et al., 2003; Vorma et al., 2002, 2003) (Ib); hierauf kann dann aufgebaut werden
- UPs können unterstützend sein (D), sollten aber nur in Absprache mit den Patienten durchgeführt werden
- Remember: Kombination Opioide & BZD birgt Risiken! (D)

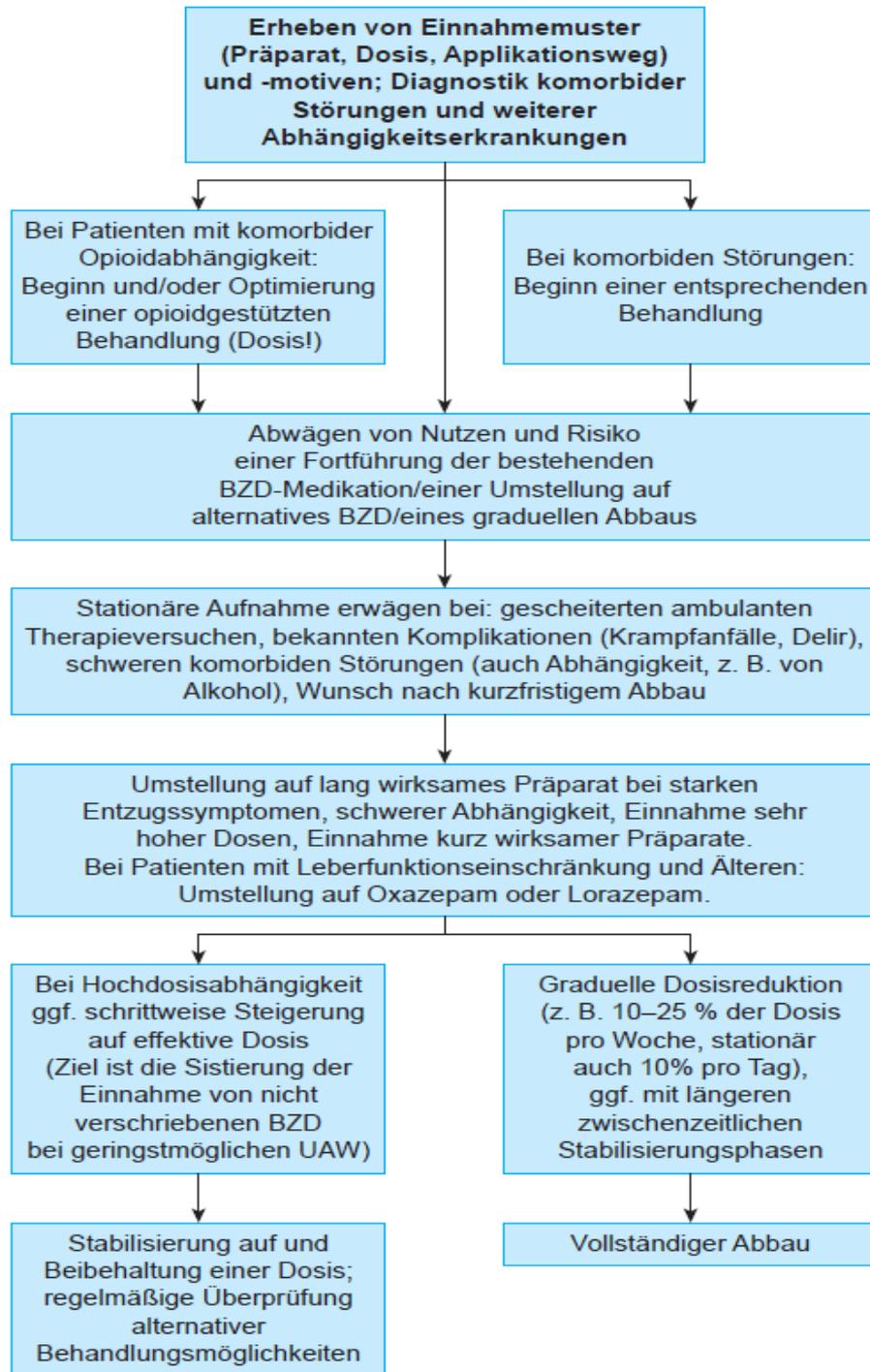
Management der high-dose Abhängigkeit – Substitution?

- Vorgeschlagen bei Patienten, die den Entzug nicht schaffen (Liebrenz et al., 2010 (IV))
- Clonazepam-Umstellung und –Abbau weniger erfolgreich als Clonazepam-Substitution bei methadonsubstituierten BZD-abhängigen Patienten (Outcome selbstberichteter BZD-Konsum) (Weizman et al., 2003 (III))
- 5 Fallstudien mit gemischten Ergebnissen für Clobazam-Substitution (Wickes et al., 2000 (III))
- 29 Patienten mit Flumazenil i.v. im Entzug und anschliessender Clonazepamgabe (Quaglio et al., 2012 (III))

Empfehlungen SSAM zur BZD-Substitution

- Falls vollständige BZD-Abstinenz nicht gelingt, kann BZD-Substitution zur Schadenminderung angezeigt sein (C)
- Für die Substitution wird die Einstellung auf ein BZD mit relativ langsamem Wirkungseintritt und einer mittellangen bis langen Halbwertszeit empfohlen (C)
- Steigerung der Dosis auf eine Erhaltungsdosis, unter der kein nicht verschriebener BZD-Konsum mehr auftritt bei gleichzeitig niedrigen UAW
- Die kontrollierte Abgabe der verordneten BZD-Medikation (ob symptomatisch, therapeutisch oder zur Substitution), gekoppelt an die Opioidagonistenbehandlung, kann sinnvoll sein (D)

Algorithmus



Während des gesamten Prozesses:
supportive Gespräche, Assessment von Entzugssymptomen oder neu auftretenden psychischen Störungen; pharmako- und/oder psychotherapeutische Behandlung komorbider Störungen

(Vogel & Caflisch, 2018)

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit...



XANAX

Everything is fabulous!