

# Schadensminderung bei Benzodiazepinabhängigkeit

Marc Vogel  
Oberarzt Zentrum für Abhängigkeitserkrankungen

# Problembeschreibung (1)

---

- › Die kontinuierliche Einnahme von BZD kann längerfristig zur Entwicklung von Entzugssymptomen und Gewöhnung führen
- › Benzodiazepin (BZD)-Verschreibungen sind häufig
- › Die Einnahme von nicht verschriebenen BZD auch

# Problembeschreibung

---

- › Breites «Indikationsfeld»
- › Motive sind oft nicht bekannt (nicht erfragt)
- › BZD-Abhängigkeit tritt häufiger beim Vorliegen anderer Abhängigkeitserkrankungen und komorbider psychiatrischer Störungen auf
- › Internationale Behandlungsleitlinien fokussieren praktisch alle auf die Durchführung einer Entzugsbehandlung
- › Auch wiederholte Entzugsbehandlungen sind bei vielen Patienten nicht erfolgreich

# Low-dose-Abhängigkeit

---

- › Mehrheit der Fälle
- › In der Regel keine Dosissteigerung
- › Einnahme der ärztlich verordneten Menge
- › oft bei Schlafstörungen oder Angsterkrankungen
- › Entzugssymptome, Toleranzentwicklung
- › Abhängigkeit, aber nicht Sucht!

# 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]
- › bei langfristiger Einnahme mgl. 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]
- › widersprüchliche Befunde zu Hirnveränderungen
- › „Date-rape“?
- › Übergang in die Muttermilch, plazentagängig („floppy infant syndrome“)
- › 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]

# High-dose-Abhängigkeit

---

- › Oft Steigerung der Dosis
- › «Doctor-shopping»
- › Kombination mit Alkohol, Opioiden (polysubstanzkonsumierende Personen)
- › Parenteraler Gebrauch
- › Psychiatrische Komorbidität

# Nebenwirkungen III

## Hochdosisgebrauch

---

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

# Differences between IDUs that recently injected BZD and other IDUs:

**IDRS 2007**

In past month	No BZD injection	BZD injection	p
Abscess/Infection	8%	17%	**
Scarring/Bruising	50%	63%	*
Dirty Hit	21%	37%	***
Overdose	3%	5%	ns
At least 1 i.v. problem	70%	80%	*
Used another's syringe	9%	19%	**

[Lintzeris 2007]

# Prävalenz des BZD-Gebrauchs bei opioidsubstituierten Patienten in Basel

<b>n=193</b>	<b>Non-DAM</b>	<b>DAM</b>	<b>p</b>	<b>Overall n</b>
Lebenszeit- gebrauch	96 (85%)	68 (85%)	ns	164 (85%)
Dauerhafter Gebrauch*) ( > 2 Mt)	<b>61 (54%)</b>	<b>29 (37%)</b>	<b>0.018</b>	<b>90 (47%)</b>
Aktueller Gebrauch	<b>76 (67%)</b>	<b>41 (51%)</b>	<b>0.025</b>	117 (61%)

\*)definiert als regelmässiger BZD-Konsum mehrmals wöchentlich über einen Zeitraum von mehr als 2 Monaten

n= 193 [Vogel et al., 2011]

# Eingenommene BZD bei probl. Gebrauch

## Mehrfachantworten möglich

Diazepam (Valium)	79 (88%)
Flunitrazepam (Rohypnol)	13 (14%)
Midazolam (Dormicum)	10 (11%)
Oxazepam (Seresta)	3 (3%)
Other	4 (5%)
No current	5 (6%)
Kurz- und mittellang wirksam	4 (5%)
Langwirksam	63 (75%)
Beides	17 (20%)

n= 90 [M. Vogel, 2013]

# Kombination BZD mit anderen Substanzen bei probl. Gebrauch

Mehrfachantworten möglich

Monokonsum BZD	21 (23%)
mit Methadon	42 (47%)
mit Heroin	36 (40%)
mit Heroin und Kokain	27 (30%)
mit Kokain	20 (22%)
mit Cannabis	19 (21%)
mit Amphetaminen	5 (6%)
mit LSD	3 (3%)

n= 90 [M. Vogel, 2013]

# BZD-Einnahmewege

## Mehrfachantworten möglich

geschluckt	75 (83%)
gelutscht	23 (26%)
gesniff	10 (11%)
injiziert	10 (11%)
geraucht	3 (3%)
parenteral insgesamt (injiziert, geraucht, gesniff)	19 (21%)

n= 90 [M. Vogel, 2013]

# BZD-Quelle

---

Behandlungsinstitution (ärztlich verordnet)	65 (72%)
Apotheke (Rezept)	17 (19%)
Schwarzmarkt	41 (46%)
anderes	3 (3%)
Verordnet insgesamt	75 (84%)

n= 90 [M. Vogel, 2010]

## Seresta®/- forte

**MEDA PHARMA**

### **AMZV**

#### **Zusammensetzung**

*Wirkstoff:* Oxazepamum.

#### **Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten**

##### *Seresta*

Symptomatische Behandlung von Spannungs-, Erregungs- und Angstzuständen. Zusatzbehandlung von Angstzuständen bei Depressionen.

Kurzzeitbehandlung von angst- und spannungsbedingten Schlafstörungen.

Seresta/Seresta forte ist bei Alkoholikern zur Behandlung von akuten Entzugserscheinungen wie Tremor und Angstzuständen geeignet.

#### **Kontraindikationen**

Bei Medikamenten-, Alkohol- und Drogenabhängigkeit sollten Benzodiazepine nicht verordnet werden, es sei denn zur Behandlung von akuten Entzugserscheinungen wie Tremor und Angstzuständen bei Alkoholikern.

# Wissenschaftliche Literatur

## Behandlungsempfehlungen?

PubMed.gov  
U.S. National Library of Medicine  
National Institutes of Health

- › Es existieren kaum Alternativen zu den abstinenzorientierten 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].

# Management der high-dose Abhängigkeit – Substitution?

---

- › Vorgesprochen 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 eine vollständige BZD-Abstinenz nicht gelingt, kann eine 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)
- › Die kontrollierte Abgabe der verordneten BZD-Medikation (ob symptomatisch, therapeutisch oder zur Substitution), gekoppelt an die Opioidsubstitution, kann sinnvoll sein (D)

# Indikation für eine BZD-Substitution

---

- › Bei high-dose-Abhängigkeit [Liebrenz et al., 2010]
- › Bei Opiatabhängigen
- › Bei Monoabhängigkeit und gescheiterten Entzugsversuchen, sehr schwerer Abhängigkeit oder ausgeprägten Reboundssymptomen [O'Brien, 2005]
- › Bei schwerer psychiatrischer Komorbidität
  
- › Schwierigkeiten:
  - Terminologie: Substitution versus Langzeitbehandlung
  - Kaum Evidenz [Weizman, 2003; Veronese, 2007]

# Was sagen die Krankenkassen dazu?

---

- › Limitationsübersteigende Medikamentenbezüge
- › Limitationsgruppe „einfache Sedativa“ der Spezialitätenliste
- › Punktelimitierung der Spezialitätenliste
- › Cave: «nicht versicherte Kosten» ⇒ Aufklärungspflicht gegenüber Patienten!

# Hr. W, 51 Jahre (1)



- › Seit 1986 opioidsubstituiert, seit 1993 im ADS (Ambulatorium UPK)
- › Über viele Jahre massiver Beikonsum von Alkohol, BZD, Kokain.
- › Nach Tod der Partnerin 2007 desolante Situation, mehrere stationäre Aufenthalte in kürzester Zeit.
- › Diagnosen:
  - Opioidabhängigkeit
  - Kokainabhängigkeit
  - Benzodiazepinabhängigkeit
  - kombinierte Persönlichkeitsstörung mit narzisstischen, vermeidenden und abhängigen Anteilen
  - rez. depr. Störung, ggf. leichtgradig
  - diverse somatische Beschwerden

## Hr. W, 51 Jahre (2)



- › Wohnheimplatzierung
- › Beikonsum von BZD, Kokain, aber auch Heroin
- › Ständige Konflikte um den Bezugsmodus, Vorbezüge, verlorene Dosen
- › Reagiert jeweils sehr gereizt auf engeren Bezugsmodus
- › Injektion von Dormicum, Valium mit anschl. Überdosis und Notfallbehandlungen
- › Verordnung im ADS (Ambulanter Dienst Sucht, UPK BS):
  - Methadon 120 mg/d
  - Valium 15mg/d
  - Efexor ER 150mg/d

## Hr. W, 51 Jahre (3)



- › Kontaktaufnahme mit den verschreibenden Kollegen und Übernahme der BZD-Verordnung durch uns
- › Schrittweise Steigerung der Valiumdosis vorübergehend bis auf 60 mg/d
- › (Weitgehende) Sistierung des Beikonsums, keine Spitalaufenthalte mehr
- › Allmähliche Reduktion auf 30mg/d
- › Episodische Zuspitzungen ca. 1x/a mit Dormicumkonsum, die meistens ambulant gelöst werden konnten

# Frau K., 1957\* (1)

- › Belastete Kindheit, Vater früh gestorben
- › 1971 mit 14 J. erstmals Amphetamine, Haschisch; mit 16 J. Speed und Heroin i.v.
- › 1974 Mehrere Monate Entzug im Hasenbühl auf Druck der Mutter hin. Damals habe man noch kaum Erfahrungen mit Entzügen gehabt.
- › 77-78 Stationäre Massnahme / Therapie in Corte di Sotto/ Terra Vecchia/ Tessin
- › 79-82 Anschlusstherapie im Schlüssel Detligen. Gegen Therapieende bereits wieder heroingebrauchend
- › 83-85 in Basel, Prostitution und Beschaffungskriminalität; Infektion mit HIV und Hep. B und C



## Frau K., 1957\* (2)

- › 85-87 erstmalig Methadon PUK Basel
- › 1988 zwei Wochen Entzug in der PUK
- › 88-95 Methadonsubstitution bei niedergelassenem Kollegen; therapeutische Gespräche / Hypnose
- › Damalige Medikation: 80 mg Methadon, 4 mg Rohypnol®
- › Fortgeführter i.v.-Heroinkonsum => seit 1995 in HeGeBe
- › Diagnosen:
  - Opiatabhängigkeit, DAM-substituiert
  - Benzodiazepinabhängigkeit
  - Anamnestisch rezidivierende Panikattacken; DD: generalisierte Angststörung
  - Anamnestisch emotional instabile Persönlichkeitsstörung vom Borderline-Typ



## Frau K., 1957\* (3)



- › Deutliche Stabilisierung in Basler HeGeBe Janus
- › Aber fortbestehend massiver Dormicum®-Konsum
  - bis 20 und mehr Tbl. pro Tag
  - extreme Beschaffungsnot => „zu allem bereit“
  - extreme Fixierung auf dieses Präparat und die entsprechende Verschreibung durch Hausarzt
  - Zusätzliche Ausgaben bis zu 1000 Franken pro Monat auf dem Schwarzmarkt
  - Bei COPD immer wieder Sauerstoffabfälle nach DAM-Injektion
- › Commitment:
  - Benzodiazepine als Problem erkannt
  - Stationärer Entzug kommt für Pat. nicht in Frage
  - Einverständnis für Kontaktaufnahme mit dem HA
  - Primäres Ziel: Sistierung der Dormicum®-Einnahme durch Ersatz mit anderem BZD

# Frau K., 1957\* (4)



## > Procedere:

- HA sistiert Dormicum®-Rezept
- «Benzodiazepin-Substitution» anfänglich mit Valium®
- Umrechnung:  
=> 150mg Dormicum® = ca. 100mg Valium®

Wegen fortgeführtem Konsum von 3 -5 Dormicum pro Tag unter 100mg Valium Umstellung auf Rivotril® (Clonazepam)

=> 1 Tbl. Valium® 10mg = ca. 1 Tbl. Rivotril® 2mg

- Verordnung am 04.03.2013: 9 mal 2mg Rivotril® pro Tag
- Verordnung am 30.10.2016: 3 mal 2mg Rivotril® pro Tag

## > Klinik:

- Kein BZD-Beikonsum von Herbst 2012 bis 2014, seither 2 kürzere Episoden mit Dormicumbeikonsum und entsprechenden postinjektorischen Sauerstoffabfällen

# Take Home

---

- › Problematischer BZD-Konsum ist insbesondere bei opioidsubstituierten Patienten häufig
- › Erarbeitung konkreter Behandlungsleitlinien (SSAM)
- › Bei erfolglosen Entzugsbehandlungen ist nach heutigem Wissensstand eine Substitution empfohlen:
  - Anzustreben wäre eine Monotherapie mit einem geeigneten Substitut
  - rasch anflutende BZD erscheinen als ungeeignet
- › Langsame ambulante Dosisreduktionen sind in der Regel möglich
- › Adäquate Behandlung der zu Grunde liegenden Störungen darf nicht vergessen gehen!

# Vielen Dank für die Aufmerksamkeit

---

Marc Vogel  
Zentrum für  
Abhängigkeitserkrankungen  
UPK Basel