

Empfehlungen zum indikationsgerechten Einsatz von Benzodiazepinen in der allgemeinärztlichen Praxis

Einleitung

Die therapeutische Anwendung von Benzodiazepinen (BZD) in der ärztlichen Praxis hat ihren gesicherten und berechtigten Stellenwert.

Auf Grund der vielfältigen pharmakologischen Wirkqualitäten haben sich die Benzodiazepine in breiten Indikationsfeldern in den verschiedenen medizinischen Disziplinen, vor allem auch in der allgemeinärztlichen Praxis bewährt.

Prinzipiell allen BZD gemeinsam, jedoch quantitativ unterschiedlich stark ausgeprägt sind **sedierende bis hypnotische, anxiolytische, muskelrelaxierende und antikonvulsive** Wirkungen (1).

BZD zeichnen sich gegenüber anderen Arzneimitteln vor allem aus durch:

- einen schnellen und sicheren Wirkungseintritt
- eine große therapeutische Breite
- eine ausgezeichnete Verträglichkeit und geringe Toxizität und
- fast unbedeutende Arzneimittel-Interaktionen.

Sie sind deshalb die mit weitem Abstand meistverordneten Psychopharmaka.

In der Praxis wurden BZD deshalb nicht selten in relativ unscharfer Indikation an heterogene, wenig klar definierte Patientengruppen verordnet.

Hierzu gehören z. B. die große Gruppe von psychovegetativ labilen Patienten mit funktionellen und psychosomatischen Störungen, emotionaler Labilität, streßbedingter Nervosität und ängstlich-depressiver Verstimmung.

An der „großzügigen“ Behandlung dieser Personenkreise ohne klare Indikation und Diagnosestellung entzündete sich in den 70/80er Jahren eine breite, kontroverse Diskussion. Diese z. T. emotional geführte Debatte ist heute einem weitgehend rationalen, durch wissenschaftliche Fakten belegten Stand gewichen. Diskussionsgegenstand war vor allem auch eine Eigenheit der BZD, die low-dose-dependency, eine sich bei einem Teil der Patienten entwickelnde Abhängigkeit unter Langzeiteinnahme therapeutisch üblicher Dosen. Insbesondere konnten Melchinger und Mitarb. (1992) zeigen, daß nach 12wöchiger kontinuierlicher Therapie eine Abhängigkeit weitgehend gebahnt ist und eine Weiterbehandlung in der Praxis nur

im Sinne des Unterdrückens der induzierten Entzugssymptomatik erfolgt.

Vor dem Hintergrund der Abusus- und Abhängigkeitsproblematik läßt sich heute eine differenzierte, für spezifische Indikationen unterschiedliche, insgesamt jedoch eine positive Nutzen-Risiko-Relation für BZD ziehen (2).

Nach den Daten der Gesetzlichen Krankenversicherung hat sich im Verlauf der **letzten 10 Jahre die Zahl der Verordnungen von BZD-Tranquillizern in Deutschland fast halbiert.**

Gründe für diese Entwicklung können sein:

- Reflexion der wissenschaftlich geführten Diskussion,
- Einführung kurzwirksamer BZD ohne wesentliches Abhängigkeitspotential,
- Einführung neuerer BZD-ähnlicher Hypnotika (Zolpidem, Zopiclon),
- zunehmende und z. T. in Selbstmedikation betriebene Anwendung von Phytopharmaka (Kavapyrone, Hypericin u. a.) in den Indikationsgebieten der BZD.

Allgemeine Therapierichtlinien im Einsatz von BZD

In praxi werden BZD am häufigsten zur symptomatischen Sedierung, zur Dämpfung überschießender Emotionen bei psychovegetativen und psychosomatischen Krisen sowie bei ängstlich-depressiven Syndromen eingesetzt.

Als definitive Indikationsgebiete können gelten:

- Angst- und Spannungszustände,
- Ein- und Durchschlafstörungen,
- Unruhe, Erregung, zerebrale Krampfanfälle, Epilepsie,
- Prämedikation und Narkoseeinleitung,
- muskuläre Verspannungen, Tetanus.

Die Verordnung von BZD ist, vor allem bei längerfristiger Behandlung, neben nichtmedikamentösen Maßnahmen stets sinnvoll in einen Gesamtbehandlungsplan einzuordnen.

Folgende Regeln sind im praktisch-therapeutischen Einsatz von BZD zu beachten:

- initial niedrige, aber ausreichende Dosierung,
- intermittierende, diskontinuierliche Medikation (Bedarfsmedikation oder Intervallbehandlung),
- begrenzte Therapiedauer (4 - 6 Wochen

bis maximal 3 - 4 Monate),

- Verordnung nur eines BZD,
- langsame Dosisreduktion oder Absetzversuche,
- zurückhaltende Verordnung an Patienten mit Abusus- oder Abhängigkeitsverhalten (alternativ z. B. niedrig dosierte Neuroleptika), an Patienten mit chronisch psychosozialen Konflikten und bei Kindern und Jugendlichen (nur nach vorangegangenem nervenärztlichen Konzil, 3).

Bei der Behandlung von Alterspatienten sind das teilweise erhöhte Kumulationsrisiko infolge verminderter hepatischer Metabolisierung und relativer Veränderung der Verteilungsräume (z. B. bei Diazepam, Medazepam, Nitrazepam, Nordazepam) als auch teilweise paradoxe Reaktionen mit Unruhe, Erregung, Schlaflosigkeit zu beachten.

Bei Alterspatienten als auch bei bestehenden Lebererkrankungen sollten bevorzugt BZD verordnet werden, welche ausschließlich durch Phase II-Reaktionen wie Glukuronidierung oder Reduktion (Oxazepam, Lorazepam, Lormetazepam) metabolisiert werden.

Nach einer Langzeitanwendung über mehrere Monate muß eine sehr langsame Dosisreduktion erfolgen, da sonst Rebound-Phänomene und Absetz-Syndrome zu befürchten sind. Offenbar sind Patienten mit Panik-Erkrankungen dafür besonders sensibel (4).

Indikation Angst- und Spannungszustände

Angstsyndrome haben in der ärztlichen Praxis eine hohe Prävalenz. Angstlösende Pharmaka werden immer dort mit Berechtigung eingesetzt, wo Angst und ihre somatischen Korrelate pathophysiologisch werden oder das Tolerieren dieser Angst nicht mehr zumutbar ist und psychologische oder verhaltenstherapeutische Maßnahmen nicht ausreichend oder schnell genug wirken.

Die Unterscheidung zwischen situationsadäquat und nicht situationsangemessen ist sicher nicht immer einfach. Die Bewertung unterliegt auch subjektiven Einstellungen. In der ambulanten Praxis sind zudem die Angststörungen von depressiven Symptomen nosologisch schwer zu differenzieren.

In zahlreichen kontrollierten Studien konnte auf Symptomebene die Überlegenheit der anxiolytischen Wirkung der BZD gegenüber anderen Substanzgruppen (Betablocker, Antidepressiva), insbesondere bei **generalisierten Angsterkrankungen** gesichert werden, wobei die Unterschiede zwischen den einzelnen Vertretern klinisch nur marginal relevant werden (5).

Bei **Panikstörungen** werden bevorzugt Alprazolam, Lorazepam, Chlorazepat eingesetzt. Indiziert sein können BZD auch bei **angstäquivalenten, psychovegetativen Symptomen** multimorbider Patienten im Rahmen ihrer somatischen Erkrankungen.

Bei Angst- und Spannungszuständen im Rahmen von **Psychosen** haben sich BZD, meist in Kombination mit hochpotenten Neuroleptika bewährt.

Liegen Hinweise auf eine **Depression** vor, sind primär Antidepressiva indiziert und werden BZD nur überlappend zur Überbrückung der Wirklatenz bis zum Einsetzen oder Erreichen der maximalen Wirksamkeit der Antidepressiva eingesetzt.

Stehen dagegen körperliche Symptome (Tachykardie, Schwitzen, Tremor, Magen-Darm-Störungen) im Rahmen eines nicht-psychotischen Angstsyndroms im Vordergrund, sollten, sofern keine Kontraindikationen vorliegen, bevorzugt Betarezeptoren-Blocker eingesetzt werden.

Schlafstörungen

Ist die Indikationsstellung für die Verordnung eines Hypnotikums erfolgt, sind BZD und BZD-ähnliche Hypnotika allen anderen vorzuziehen (geringe Toxizität, geringe Störung des physiologischen Schlafmusters). Positive Ergebnisse (kontrollierte Schlaflaborstudien) existieren für Flunitrazepam, Flurazepam, Lorazepam, Lormetazepam, Nitrazepam, Temazepam, Triazolam (6).

In der Gegenwart wird eine Verordnung von BZD nur noch bei kurz- und mittelfristigen, situativ bedingten Insomnien als indiziert angesehen. Zur symptomatischen Behandlung von Einschlafstörungen werden BZD mit kurzer Halbwertszeit (Brotizolam, Loprazolam, Triazolam), zur Behandlung von Durchschlafstörungen solche mit mittellanger oder längerer Halbwertszeit (Lormetazepam, Nitrazepam, Flurazepam, Flunitrazepam, Tema-

zepam) eingesetzt. Die Verordnung von Präparaten mit mittellanger oder langer Halbwertszeit kann nur erfolgen, wenn eine sedierende Wirkung auch am folgenden Tag erwünscht ist oder toleriert werden kann.

Zugelassen seitens des Gesetzgebers sind für die:

- **Indikation** „Ein- und Durchschlafstörungen“: Brotizolam (Lendormin[®]), Flurazepam (Staurodorm[®]), Loprazolam (Sonin[®]), Lormetazepam (Noctamid[®]), Nitrazepam (Radedorm[®]), Temazepam (Remestan[®]).
- **Indikation** „zur symptomatischen Behandlung klinisch bedeutsamer Schlafstörungen wie z. B. psychogene Schlaflosigkeit, psychotisch bedingte Schlafstörungen, Schlafstörungen bei organischen Erkrankungen des ZNS, prä- und postoperativen Schlafstörungen“ die Substanz Flunitrazepam (Rohypnol[®]) (7).

Bei der Verordnung von BZD als Ein- und Durchschlafmittel sollte der Patient schon zu Beginn einer Therapie über die möglichen Probleme hinsichtlich Toleranzentwicklung und möglicher Rebound-Insomnien aufgeklärt werden, um eine Transparenz in der Arzt-Patienten-Beziehung zu schaffen.

Auch bei der kleinen Gruppe von Patienten, welche einzig erfolgversprechend nur mit einer BZD-Dauermedikation behandelt werden können, sollte die geringste wirksame Dosis angestrebt werden, da viele Nebenwirkungen der BZD dosisabhängig sind. Auch eine Intervallbehandlung mit 2 - 3 maliger Anwendung pro Woche kann zunächst angestrebt werden (8).

Einsatz im Kindes- und Jugendalter

Indikationen im Kindesalter sind insbesondere Insomnien, nächtliches Erwachen, Alpträume, Somnambulismus; weitere mögliche Indikationen sind Trennungsängste, Überängstlichkeit, Panikattacken.

Beim zeitlich limitierten Einsatz von BZD sollten kurzwirksame Vertreter wegen der Problematik von Rebound-Insomnien gemieden und die Verordnung länger wirksamer Substanzen, z. B. Clonazepam (Antelepsin[®], Rivotril[®]) erwogen werden.

Vorsicht ist mit der Verordnung von BZD geboten bei besonderer Impulsivität und Aggressivität, da die entspannende und enthemmende Wirkung der BZD dieses Verhalten verstärken kann (9).

Obwohl die Entwicklung einer Sedativa-/Hypnotika-Abhängigkeit keine im Jugendalter verbreitete Erkrankung ist, muß vor dem Hintergrund eines wachsenden **Mißbrauchs** von BZD, aber auch Codein und Dihydrocodein-Präparaten, oft in Kombination mit Alkohol, möglichen Gefährdungen jugendlicher Rechnung getragen werden (10).

Auch auf Grund der Tatsache, daß fast alle psychotropen Arzneimittel der ärztlichen Verschreibungspflicht unterliegen, ist die Ärzteschaft gefordert, präventiv und kritisch jede medizinisch nicht klar indizierte Verordnung solcher Substanzen, vor allem Mehrfach-Verordnungen, nicht nur im Kindes- und Jugendalter auf ihre begründete Notwendigkeit hin zu prüfen.

Literatur beim Verfasser

Anschrift der Verfasser:
Dr. med. Ralf Regenthal
Prof. Dr. med. Rainer Preiß
Universität Leipzig
Institut für Klinische Pharmakologie
Härtelstraße 16-18
04107 Leipzig