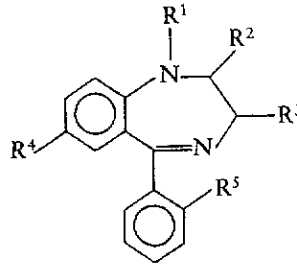


Benzodiazepine

Chemische Formel:



Vorkommen:

Präparate		Mittlere Tagesdosis mg	Nachweis
Bromazepam	Lexotanil (Roche)	3- 12	E, D
Camazepam	Albego (Boehringer Ingelheim)	20- 40	D
Chlordiazepoxid	Librium (Roche)	25- 50	E, D
Clobazam	Frisium (Hoechst)	20- 40	D
Clonazepam	Rivotril (Roche)	2- 5	E, D
Clotiazepam	Trecalmo (Tropon)	10- 15	D
Diazepam	Valium (Roche)	5- 15	E, D
	Lama (Merckle)		
	Neurolytil (Dorsch)		
	Tranquase (Azuchemie)		
	Tranquo-Tablinen (Sanorania)		
Dikaliumchlorazepat	Tranxilium (Mack)	10- 40	E, D
Flurazepam*	Dalmadorm (Roche)	15- 60	E, D
	Staurodorm Neu (Dologier)		
Flunitrazepam*	Rohypnol (Roche)	2- 4	D
Ketazolam	Contamex (Beccham-Wülfing)	15- 30	E, D
Lorazepam	Tavor (Wyeth-Pharma)	2- 5	E, D
Lormetazepam*	Loramet, Noctamid (Schering)		D
Medazepam	Nobrium (Roche)	5- 20	E, D
Nitrazepam*	Mogadan (Roche)	5- 20	E, D
	Eatan N (Desitin)		
	Imesan (Desitin)		
	Somnibel N		
Opipramol	Insidon	50-150	D
Oxazepam	Adumbran (Thomae)	5- 30	E, D
	Praxiten (Wyeth-Pharma)	10- 20	E, D
	Sigacalm (Siegfried)		
	Uskan (Desitin)		
Oxazolam	Tranquit (Promonta)	20- 60	D
Prazepam	Demetrin (Goedecke)	10- 20	E, D
Temazepam*	Remestan (Wyeth)	20- 40	D
Tetrazepam	Musaril (Midy)	25-400	D
Triazolam*	Halcion (Upjohn)	0,25- 1	D

E = EMIT, D = Dünnschicht-Gaschromatographie, * wegen ihres hypnogenen Effektes vorwiegend als Schlafmittel empfohlen.

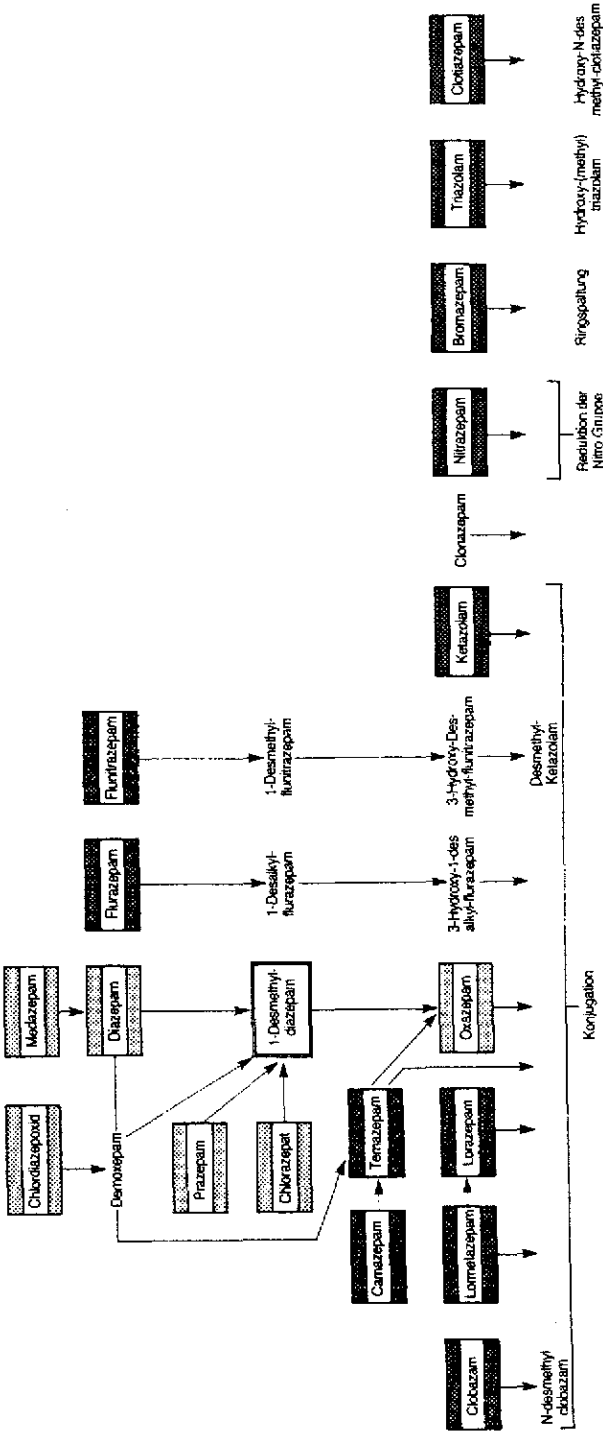


Abb. 1: Metabolismus-Übersicht (Laux)

Wirkungscharakter:

Psychovegetativ beruhigend, angstlösend, schlafanstoßend, muskelrelaxierend, z. T. antikonvulsiv, z. T. anticholinergisch.

Lipophil, hohe und stabile Eiweißbindung.

Indikationen:

Angst- und Spannungszustände, Erregung und Unruhe, Stimmungs labilität, Schlafstörungen, funktionelle Organbeschwerden, psychosomatische Störungen, Epilepsie.

Metabolismus:

Schnelle Resorption aus dem Intestinum.

Die meisten Benzodiazepine werden in der Leber hydroxyliert und demethyliert. Einige Metabolite (z. B. Oxazepam) sind pharmakologisch noch aktiv und haben ähnliche Wirkungen wie die Ausgangssubstanz, werden aber in der Regel weitaus langsamer eliminiert. Die metabolische Umwandlung von Diazepam, Medazepam, Dikaliumchlorazepat und Prazepam führt zu den gleichen Verbindungen. Als Hauptstoffwechselprodukte entstehen Desmethyl Diazepam und Oxazepam. HWZ von Diazepam 20–50 h, HWZ von Desmethyl Diazepam 72 h.

Tägliche Gabe von Diazepam (Valium®) führt daher zur Kumulation speziell seines Metaboliten Desmethyl Diazepam.

Auch aus Chlordiazepoxid (HWZ 28 h) entstehen wirksame Metaboliten, die teilweise wesentlich länger als das Ausgangsprodukt im Organismus verweilen.

Aus Oxazepam (HWZ 8–12 h) entsteht kein aktiver Metabolit.

Beim Flurazepam tritt eine Metabolisierung der Seitenkette ein. Durch Konjugation mit Glucuronsäure werden die Verbindungen inaktiviert und über die Niere ausgeschieden.

Die renale Ausscheidung unveränderter Substanzen oder wirksamer Metaboliten ist bei der Mehrzahl der Stoffe gering.

Verwendung als Anxiolytika, Antidepressiva, Sedativa, Hypnotika, Antiepileptika und Antikonvulsiva.

Keine oder nur minimal ausgeprägte antagonistische Wirkung gegenüber Apomorphin und Histamin (im Gegensatz zu den Neuroleptika).

Einfluß auf die zentral cholinerge Reizübertragung (anticholinergische Wirkung) wahrscheinlich.

Nebenwirkungen:

Muskelrelaxation, Schwindel, Appetitzunahme, Abnahme der Libido, Menstruationsstörungen, geringe Atem- und Kreislaufdepression.

Selten anticholinergische Symptome wie Harnretention, Obstipation und Mundtrockenheit. Bei chronischem Mißbrauch Abhängigkeit vom Schlafmitteltyp (oft in Kombination mit chronischem Alkoholismus).

Bei allen Präparaten Abhängigkeitstendenz dosisabhängig (Böning)

Wechselwirkungen:

Bei Kombination mit zentraldämpfenden Pharmaka und Alkohol gegenseitige Wirkungsverstärkung.

Fallberichte deuten darauf hin, daß Benzodiazepine zu angeborenen Mißbildungen wie Spaltlippe und/oder -gaumen führen können (Wagner).

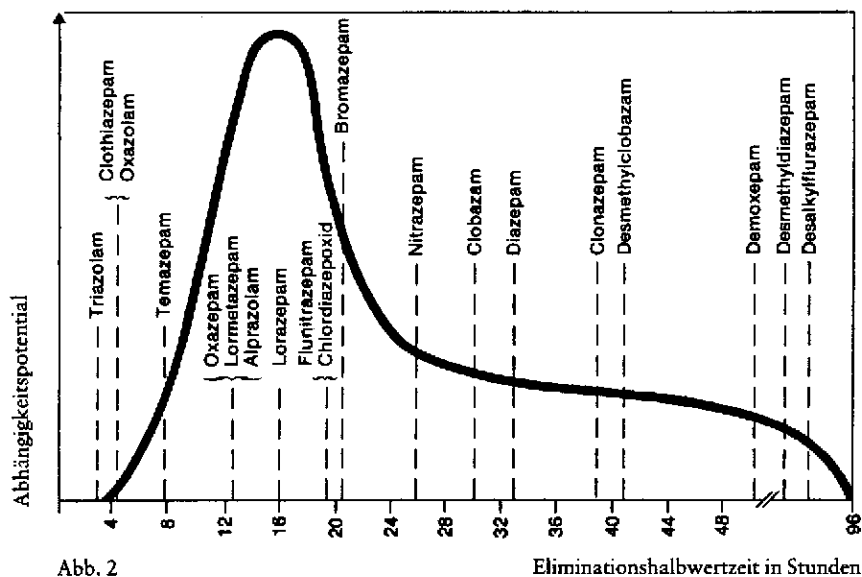


Abb. 2

Eliminationshalbwertzeit in Stunden

Toxizität:

Toxische Dosis zwischen 20 mg und 150 mg/die (je nach Stärke des Präparates).

Symptome:

- Bewußtseinsstörungen (Benommenheit, Somnolenz, Schlaf, Bewußtlosigkeit, Koma)
- psychische Störungen (Erregung, Verwirrung, Amnesie, Schlaflosigkeit, Dysphorie und Euphorie, Halluzinationen)
- neuromuskuläre Störungen (Muskelhypotonie, Ataxie, Hyporeflexie, Sprachstörungen: Dysarthrie, verwaschene Sprache, Dysphasie)
- kardiovaskuläre Störungen (Hypotonie, Tachykardie, Bradykardie bei schweren ZNS-Depressionen)
- selten Atemdepressionen
- Mydriasis
- Nausea, Erbrechen.
- 10 Tage nach Absetzen bei chronischem Mißbrauch Einsetzen eines Entzugsdelirs mit Angst, Agitation, Schweißausbrüchen, optischen und akustischen Halluzinationen, Schlafstörungen, Depersonalisations- und Derealisationsphänomene.
- Floppy-infant Syndrom bei Neugeborenen: Hypothermie, Atem- und Saugstörungen (Wagner).

Nachweis:

qual. Dünnschichtchromatografie oder EMIT Benzodiazepine (s. Tabelle Seite 5)
 quant. Gaschromatografie, photometrisch n. Frings und Cohen

Therapie:

- primäre Giftelimination: Kohle-Pulvis-Gabe, Magenspülung, Kohle, Glaubersalz
 - sekundäre Giftelimination: HP fast wirkungslos
 - bei anticholinergem Symptomatik: Physostigminsalizylat als Antidot, gut wirksam beim Entzugsdelir (Brebner)
- Magenspülung, Kohle, Natriumsulfat. Keine forcierte Diurese! Minimale Giftelimination durch eine Hämoperfusion. Beatmen! Bei starker anticholinergischer Wirkung Antidot Physostigminsalizylat (G).

Benzodiazepin-EMIT-Kreuzreaktion: ($\mu\text{g/ml}$)

Kreuzreagenz:	S.t. urine	S.t. Serum	DAU	TOX
Oxazepam	0.3 (Calib)	<2.0	0.7 (Calib)	0.75 (M01)
Bromazepam	<1.0 (N04)	<1.0 (N01)	0.38 (N01)	24 (M01)
Lorazepam	<2.0 (N04)	<3.0 (N01)	1.7 (N01)	2.05 (M01)
Diazepam	<2.0 (N04)	0.3 (Calib)	0.18 (N01)	0.3 (Calib)
Chlorazepate	<5.0 (N04)	<1.0 (N01)	6.15 (N01)	4.1 (M01)
Flurazepam	<2.0 (N04)	<2.0 (N01)	0.44 (N01)	0.51 (M01)
Flunitrazepam	<2.0 (N03)	<1.0 (N01)	2.2 (L01)	<5.0 (M01)
Prazepam	<1.0 (N04)	<1.0 (N01)	0.1 (N01)	0.1 (M01)
Nitrazepam	<2.0	<2.0 (N01)	1.0 (L01)	0.44 (M01)
Chlordiazepoxide	<2.0	<5.0 (N01)	1.4 (N01)	2.3 (M01)
Lormetrazepam	N/A	N/A	N/A	N/A
Temazepam	<1.0	<1.0 (N01)	0.26 (N01)	5.7 (M01)
Triazolam	0.1 (M03)	0.1 (N01)	0.17 (L01)	<1.0 (M01)
Clotiazepam	N/A	N/A	N/A	N/A
Ketazalam	N/A	N/A	N/A	N/A
Camazepam	N/A	N/A	N/A	N/A
Medazepam	<1.0 (N04)	<1.0 (N01)	0.14	0.54 (M01)
Oxazalam	N/A	N/A	N/A	
Clonazepam	<2.0 (N04)	<2.0	0.63	<0.75 (M01)

Besonderheit:

Benzodiazepine haben eine sehr lange Plasmahalbwertszeit (Nitrazepam-Mogadan® 24 Std.; Flurazepam-Dalmador® 55 Std.), es kann daher die Wirkung einer am Abend zuvor eingenommenen Tablette am nächsten Tag eventuell noch nicht abgeklungen sein.

Für Verkehrsteilnehmer ist es wichtig, am Tage keine sedierenden Medikamente einzunehmen, die zu einer Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit führen. Es ist ferner wichtig, mit der Nachwirkung eines am Abend oder gar erst spät in der Nacht eingenommenen Schlafmittels zu rechnen.

Regeln bei der Verordnung von Benzodiazepinen:

1. Strenge Indikationsstellung!
2. Kurze Verordnung!
3. Keine Verschreibung an Patienten mit Abhängigkeitsanamnese (Cave Alkohol- und Drogenanamnese)!
4. Niedrige Dosierung!
5. Nach langdauernder, d. h. mehrmonatiger Anwendung von Benzodiazepinen schrittweise Dosisreduktion!
6. Alle Abhängigkeitsfälle an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft berichten!
7. Aufklärung der Patienten, daß verordnete Benzodiazepine keinesfalls an Dritte weitergegeben werden sollen!

Literatur:

- BÖNING, J., SCHRAPPE, O.: Benzodiazepin-Abhängigkeit: Atiologie und Pathogenese der Entzugs-Syndrome. Dtsch. Ärztebl. 4 (1984), 211–218.
- BREIMER, D. D., JOCHEMSEN, R., von ALBERT, H. H.: Arzneimittel-Forsch. 30: 875–881 (1980).
- GREENBLATT, D. J., DIVOLL, M., ABERNETHY, D. R., SHADER, R. I.: Sleep 5: 18–27 (1982a).
- KANGAS, L., BREIMER, D. D.: Clin. Pharmacokinetics 5: 346–366 (1981).
- KLOTZ, U., REIMANN, I.: New. Engl. J. Med. 302: 1012–1014 (1980).
- KNÜCHEL, M., OCHS, H. R.: Die neueren Benzodiazepine und ihre pharmakokinetischen Eigenschaften. Med. Welt 35 (1984), 74–80.
- LAUX, G.: Neue Benzodiazepin-Tranquilizer. Z. Allg. Med. 58 (1982), 813–820.
- OCHS, H. R.: Klin. Wochschr. 61: 213–224 (1983)
- OCHS, H. R.: Med. Welt 33: 1091–1095 (1982).
- WAGNER, W., HERRMANN, W. M.: Risiken der Behandlung mit Tranquilizern. Die Schattenseiten der Benzodiazepine. Inform. Arzt 11, 20 (1983), 8–18.

Nebenwirkungen	Risikopatienten	Häufigkeit	dosisabhängig	zeitabhängig	reversibel
Müdigkeit am Tage	-	++	ja	ja †	ja
Schlaflosigkeit in der Nacht	-	+	ja	ja †	ja
Schwindelgefühl	Hypertension, ältere Patienten	+	ja	nein	ja
Ataxie, Muskelschwäche, Gehstörungen	ältere Patienten	++	ja	nein	ja
Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen	-	+	nein	nein	ja
Durchfall	-	+	nein	nein	ja
Gewichtszunahme	-	+	ja	ja	ja
Kopfschmerzen	-	+	ja	nein	ja
Tachykardie	-	+	ja	nein	ja
Libidoverlust	(s. Text)	+	ja	ja	ja
Mundtrockenheit	-	+	ja	nein	ja
Harnentleerungsstörungen	Prostatahypertrophie	+	ja	nein	ja
Depressive Stimmung	-	+	ja	nein	ja
Behinderung geistiger Leistungen (Konzentration, Gedächtnis)	zerebrale Vorschädigung	+	ja	ja †	ja
Dermatologische Symptome	Allergieneigung	+	nein	nein	ja
Paradoxe Reaktionen (Erregung statt Sedierung)	hohe Aggressivität, Schizophrenie, chronische Dialyse	+	ja	nein	ja
Mißbrauch, Abhängigkeit	Alkoholabhängigkeit, Mißbrauch von Arzneimitteln, Gebrauch von Drogen in der Anamnese	+	nein	ja †	ja
Entzugserscheinungen	zerebrales Anfallsleiden, Abhängigkeit	+	ja	ja †	ja
Hepatotoxizität	Leberparenchymschaden	sehr selten	ja	ja	ja?
Hämatologische Wirkungen	-	sehr selten	ja	ja	ja
Angeborene Mißbildungen (Spaltlippe, Spaltgaumen)	Schwangere im ersten Trimenon	sehr selten	?	?	nein
Floppy infant-Syndrom (Hypothermie, Atem- und Saugstörungen, Hypotonie)	Neugeborene von Müttern, die vor oder während der Geburt Benzodiazepine erhielten	+	ja	ja	ja

+ = seltene unerwünschte Arzneimittelwirkungen, wird meist nicht gesehen; ++ = mit Auftreten dieser unerwünschten Arzneimittelwirkungen ist zu rechnen;
 +++ = häufige unerwünschte Arzneimittelwirkungen, mit dem Auftreten muß regelhaft gerechnet werden. † = nimmt mit der Therapiedauer zu;
 ‡ = nimmt mit der Therapiedauer ab. ? = unbekannt beziehungsweise fraglich