

Jahrgang 15

Nr. 2

28. Januar 1993

**Nutzen und Risiken der Benzodiazepine: Neuere Aspekte (A. Frei) ..... 5**

Panikattacken können mit Alprazolam, aber auch mit anderen Benzodiazepinen behandelt werden. In vielen Fällen kann das Medikament aber kaum mehr abgesetzt werden. Verschiedene Benzodiazepine erweisen sich bei Schizophrenie als nützliche Adjuvantien. Dabei wirkt sich ihre rasch einsetzende anxiolytische Wirkung günstig aus. Als negativ zu werten ist dagegen der zunehmende Benzodiazepin-Missbrauch im Drogenmilieu. Dass dieser mitunter ein erschreckendes Ausmass annehmen kann, belegen Zahlen epidemiologischer Studien aus dem nahen Ausland.

## Übersicht

### Nutzen und Risiken der Benzodiazepine

#### Neuere Aspekte

A. Frei

Manuskript durchgesehen von V. Dittmann, H.R. Huber und B. Woggon

Die Benzodiazepine haben ein breites Anwendungsgebiet. Ihre anxiolytische und schlafanstossende Wirkung ist gut belegt; der Nutzen dieses Effekts wird aber kontrovers beurteilt. Wenig umstritten sind die Benzodiazepine dagegen in der Behandlung der Epilepsie und des Alkoholtzugsyndroms sowie in der Anästhesie.

In den letzten Jahren sind weitere Einsatzgebiete erforscht worden. *Panikattacken* können mit Benzodiazepinen behandelt werden und auch bei *Schizophrenie* kann mit einer adjuvanten Wirkung gerechnet werden. Auf der anderen Seite muss aber auch auf zunehmend beängstigende Aspekte des Missbrauchs von Benzodiazepinen hingewiesen werden.

#### Panikattacken

Mit der Einführung des international gebräuchlichen Diagnostikmanuals DSM-III sind die früher unter Angstneurose, Neurasthenie u.ä. subsumierten Störungen unter dem Begriff *Angststörungen* neu klassifiziert worden. Im DSM-III wird insbesondere zwischen *Agoraphobie mit Panikattacken*, *Agoraphobie ohne Panikattacken* sowie *gene-*

*ralisierter Angststörung* unterschieden. Die Diagnose wird anhand einer Liste von Kriterien gestellt, von denen eine Mindestzahl erfüllt sein muss. Die Diagnose darf nicht gestellt werden, wenn eine andere, schwerere Störung der Angst zugrundeliegt. Die Differentialdiagnose zu depressiven Störungen gilt als schwierig.<sup>1</sup>

#### Klinische Studien mit Alprazolam

In den letzten Jahren haben sich mehrere klinische Studien mit der Therapie von Panikattacken auseinandergesetzt. Die Mehrzahl dieser Studien wurde mit *Alprazolam* (Xanax®) durchgeführt, einem neueren Benzodiazepin, das besonders für diese Indikation geeignet sein soll.

Mehrere Publikationen befassen sich mit einer grossen Multizenterstudie. In dieser Doppelblindstudie wurde die Wirkung von *Alprazolam* während acht Wochen mit Placebo verglichen; bei einem Teil der Probanden wurde anschliessend die Alprazolam-Dosis langsam reduziert und das Medikament schliesslich ganz abgesetzt.<sup>2,4</sup> Die Studie umfasste 526 Personen zwischen 18 und 65 Jahren (im Mittel 36 Jahre), 79% davon litten unter Agoraphobie mit Panikattacken, 16% unter Agoraphobie ohne Panikattacken. 171 waren Männer, 354 Frauen, alle körperlich gesund. In den drei Wochen vor der Studie mussten sie mindestens eine Panikattacke pro Woche erlebt haben und dabei unter Symptomen wie Atemnot, Palpitationen, Brustschmerz oder Todesangst gelitten haben. Als Ausschlusskriterien galten eine bipolare Psychose, eine schwere Depression, Zwangsneurosen, eine Demenz, Epilepsie in der Vorgeschichte, Behandlung mit Betablockern oder eine laufende Psychotherapie.

Initial erhielten die Teilnehmer 1 mg Alprazolam täglich oder Placebo. Allmählich wurde dann die Dosis gesteigert, bis bei den meisten eine tägliche Dosis von 6 mg (bzw. 6

Placebo-Kapseln) erreicht wurde. Einmal wöchentlich wurde das Befinden anhand einer Selbst- und Fremdbeurteilungsskala ermittelt; die *Anzahl Panikattacken* erfassen die Probanden selbst in einem Tagebuch. Zu Beginn waren es 5 bis 6 Attacken pro Woche. Nach vier Wochen zeigte die mit Alprazolam behandelte Gruppe mit 2,1 Attacken pro Woche eine signifikante Besserung im Vergleich zu der Placebogruppe (durchschnittlich 3,8 Attacken pro Woche). Nach acht Wochen war der Unterschied nur dann signifikant, wenn alle Probanden, auch diejenigen die «ausgestiegen» waren, berücksichtigt werden. Tatsächlich beendeten nur etwa die Hälfte der mit Placebo behandelten, jedoch rund 85% der mit Alprazolam behandelten Personen die Studie.

*Unerwünschte Wirkungen* wie Sedierung, Ataxie und Müdigkeit traten in den ersten Wochen der Behandlung bei beiden Gruppen häufig auf. Bei der Alprazolamgruppe waren sie jedoch in einem signifikant höheren Teil auch nach acht Wochen noch vorhanden. 12 Patienten der Alprazolamgruppe konnten die Studie wegen schwerer Nebenwirkungen (neu aufgetretene psychische Probleme wie Manie, aggressives Verhalten, Depression, Amnesie sowie zwei Fälle von Hepatitis) nicht beenden.<sup>2,3</sup>

Die Studie lässt die Frage nach einer *Vorbehandlung mit Benzodiazepinen* weitgehend offen. Ein Viertel aller Teilnehmer hatte zu Beginn der Studie nachweisbare Plasmaspiegel von Desmethyldiazepam. Es ist wahrscheinlich, dass die grosse Mehrheit vor der Studie ebenfalls mit Benzodiazepinen behandelt worden war. Da Alprazolam allfällige Entzugssymptome zweifellos besser beeinflusst als ein Placebo, sind die Resultate dieser Studie mit grosser Zurückhaltung zu interpretieren.

Der kontrollierte *Ausschleichversuch*, der bei einem Teil der Patienten unmittelbar nach der Studie durchgeführt wurde, ist deshalb von grossem Interesse. Bei 60 Personen aus der Alprazolamgruppe und bei 49 aus der Placebogruppe wurde die Studienmedikation im Laufe von vier Wochen allmählich auf null reduziert und die Patienten dann noch weitere zwei Wochen beobachtet. Veränderungen traten nur bei den mit Alprazolam Behandelten auf. Bei 27% kam es während des Ausschleichens zu vermehrten Panikattacken, 35% hatten Entzugssymptome (Wahrnehmungsstörungen, Parästhesien, Muskelkrämpfe, Sehstörungen u.a.). Die Autoren raten deshalb zu einer äusserst langsamen Dosisreduktion.<sup>4</sup>

#### *Probleme mit Alprazolam*

Ausgeprägte Entzugssymptome sind ein häufig auftretendes Problem nach einer Behandlung mit Alprazolam. Dieses Medikament scheint ein *hohes Abhängigkeitspotential* zu besitzen;<sup>5</sup> der Entzug gestaltet sich in der Regel äusserst schwierig oder misslingt. Gemäss Erhebungen einer amerikanischen Konsumentenorganisation («Consumers' Association») ist Alprazolam heute das Benzodiazepin, das am häufigsten zur Abhängigkeit führt.

Werden hohe Dosen verwendet, wie z.B. in der oben beschriebenen Studie, so ist das Abhängigkeitsrisiko besonders gross. Die Halbwertszeit von Alprazolam ist mit 12 Stunden vergleichsweise kurz. Entzugssymptome treten mitunter schon im Intervall zwischen zwei Einnahmen auf, sogar wenn Alprazolam dreimal täglich eingenommen wird.

#### *Weitere Studien*

Panikattacken können aber nicht nur mit Alprazolam behandelt werden: In einer Studie bei 72 Personen mit Panikattacken wurde *Clonazepam* (Rivotril®) mit Alprazolam und Placebo verglichen.<sup>6</sup> Die Patienten erhielten Kapseln, die 1 mg Alprazolam, 0,5 mg Clonazepam oder Placebo enthielten und die Dosis wurde individuell bis zu einer Dosis von 10 Kapseln (!) pro Tag angepasst. Die mittlere Dosis betrug am Ende der Studie 5,4 mg für Alprazolam bzw. 2,5 mg für Clonazepam. 56 Personen beendeten die 6wöchige Studie. Die Aussteiger gehörten mehrheitlich der Placebogruppe an; der Grund war meist die ungenügende Wirkung der Behandlung. *Beide Benzodiazepine* führten zu einer etwa gleichwertigen, gegenüber Placebo signifikanten Verminderung der Panikattacken und zu einer Besserung der Angstsymptome.

In ähnlich angelegten Studien bei je 48 Personen mit Panikattacken wurde Alprazolam mit *Diazepam* (Valium® u.a.) und Placebo<sup>7</sup> bzw. mit *Lorazepam* (Temesta®) verglichen.<sup>8</sup> Die Benzodiazepine zeigten jeweils eine ähnlich gute Wirksamkeit; Diazepam wie Alprazolam waren Placebo überlegen.

In einer grossen Multizenterstudie wurde Alprazolam bei Personen mit Panikattacken auch mit dem trizyklischen Antidepressivum *Imipramin* (Tofranil® u.a.) und Placebo verglichen.<sup>9</sup> 386 Personen sollten während acht Wochen mit Alprazolam (Kapseln zu 1 mg), 391 mit Imipramin (Kapseln zu 25 mg) und weitere 391 mit Placebo behandelt werden. Eine Durchschnittsdosis von 6 Kapseln sollte erreicht werden. Rund 17% der Alprazolam-, 30% der Imipramin- und 44% der Placebo-Patienten beendeten die Studie nicht. Ein signifikanter Unterschied ergibt sich nur, wenn auch die zahlreichen Probanden mitberücksichtigt werden, die wegen fehlender Wirkung der Placebomedikation vorzeitig ausstiegen. Alprazolam wie Imipramin waren dann signifikant wirksamer als Placebo. Alprazolam führte bereits nach etwa einer Woche, Imipramin erst nach sechs Wochen zu einer Besserung. Zeitweise klagte mehr als die Hälfte der aktiv behandelten Personen über Nebenwirkungen: Alprazolam verursachte insbesondere eine starke Müdigkeit, Gedächtnisschwierigkeiten und Ataxie, die Probanden der Imipramin-Gruppe klagten hauptsächlich über Mundtrockenheit, Müdigkeit, Verstopfung und Schwitzen.

Eine weitere Vergleichsstudie bei 74 Personen untersuchte die Wirksamkeit von Alprazolam, Imipramin und *Trazodon* (Trittico®).<sup>10</sup> Alprazolam wie Imipramin waren etwa gleich gut wirksam. Die Wirkung von Alprazolam zeigte

sich bereits in der ersten Behandlungswoche, diejenige von Imipramin erst in der vierten. Die Wirksamkeit von Trazodon war dagegen unbefriedigend.

#### Schlussfolgerungen

Hochdosiert sind Benzodiazepine zur Behandlung von Panikattacken sicher wirksam. *Alprazolam* ist für diese Indikation genauer untersucht worden als andere Benzodiazepine. Ob es sich jedoch von seinen Verwandten *Diazepam*, *Clonazepam* oder *Lorazepam* wesentlich unterscheidet, ist fraglich. Das hohe Abhängigkeitspotential von *Alprazolam* ist ein bedeutendes Risiko. Dabei bleibt allerdings offen, ob Personen mit Panikattacken auf alle Benzodiazepine häufiger mit Abhängigkeit reagieren.

Benzodiazepine sollen deshalb zur Behandlung von Panikattacken nur mit grösster Vorsicht eingesetzt werden. Man muss damit rechnen, dass viele nachher nicht mehr ohne Benzodiazepine auskommen. Ein Antidepressivum kann allenfalls eine brauchbare Alternative darstellen.

#### Schizophrenie

Neuroleptika gelten seit langem als Standardmedikamente zur Behandlung schizophrener Psychosen. Manchmal zeigen Neuroleptika allerdings keine befriedigende Wirkung oder es treten allzu störende Nebenwirkungen auf. Dann muss eine andere Lösung gefunden werden.

*Diazepam* und wahrscheinlich auch andere Benzodiazepine können in *sehr hohen Dosen* einen antipsychotischen Effekt haben. Für therapeutische Dosierungen konnte diese Wirkung jedoch nicht nachgewiesen werden.<sup>11</sup>

Im folgenden soll der Frage nachgegangen werden, ob Benzodiazepine als Zusatzmedikation zu den Neuroleptika deren antipsychotische Wirkung verstärken und ob die benötigte Neuroleptikadosis dadurch allenfalls vermindert werden kann.

#### Klinische Studien

Es existieren nur wenige Studien und diese schliessen nur kleine Patientenzahlen ein.

In einer retrospektiven Studie an einem Bostoner Spital wurde der Neuroleptika-Bedarf bei 30 akut psychiatrisch Erkrankten untersucht. Es wurde festgestellt, dass Personen, die neben Neuroleptika auch *Lorazepam* (Temesta®) erhielten, deutlich kleinere Neuroleptikadosen benötigten.<sup>12</sup>

In einer prospektiven Studie wurden 12 hospitalisierte Patienten, die an einer *chronischen Schizophrenie* litten und seit mindestens zwei Wochen eine stabile Fluphenazin-Dosis (Dapotum® u.a.) erhielten, zusätzlich mit *Alprazolam* behandelt.<sup>13</sup> Die *Alprazolam*-Dosis wurde täglich um 0,5 mg gesteigert, bis ein optimaler Effekt mit noch tolerierbaren Nebenwirkungen (Sedation) erreicht war. Mit dieser Dosis (im Mittel 2,8 mg/Tag) wurde dann für 2 bis 3 Wochen weiterbehandelt; anschliessend wurde *Alprazolam* langsam ausgeschlichen. Während der *Alprazolam*-Behandlung zeigte sich eine signifikante Abnahme psychotischer Symptome (Angst, Depression, paranoides

Misstrauen u.a.). Nach Abschluss der *Alprazolam*-Behandlung ergab sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied mehr gegenüber der Zeit vor der *Alprazolam*-Behandlung.

24 Patienten, die an einer *Exazerbation einer chronisch-paranoiden Schizophrenie* litten, wurden während vier Wochen mit Haloperidol (Haldol®) (im Mittel 8 mg/Tag) und *Clonazepam* (Rivotril®) (3 mg/Tag) oder Haloperidol und Placebo behandelt.<sup>14</sup> Einige erhielten auch Anticholinergika. Beide Gruppen zeigten eine Besserung ihrer Symptome. Hinsichtlich psychotischer Symptome wie Auffassungsstörungen, inhaltlicher Denkstörungen u.ä. unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant, die mit *Clonazepam* Behandelten hatten aber signifikant weniger Erregungszustände und extrapyramidale Nebenwirkungen.

In einer anderen Doppelblindstudie erhielten 28 Patienten, die an einer akuten *Exazerbation einer Schizophrenie* litten, während drei Tagen entweder Haloperidol (5 mg/Tag) und *Alprazolam* (1 mg/Tag) oder Haloperidol und Placebo.<sup>15</sup> Die psychotischen Symptome besserten sich in beiden Gruppen beträchtlich, jedoch fehlten signifikante Unterschiede. *Alprazolam* zeigte eine gute Wirkung auf Symptome wie Erregung und fehlende Kooperation, insbesondere in den ersten 48 Stunden. Die Probanden der Haloperidol/*Alprazolam*-Gruppe benötigten weniger Haloperidol und hatten weniger extrapyramidale Nebenwirkungen. Erstaunlicherweise wiesen sie aber höhere Haloperidol-Plasmaspiegel auf als die Probanden der Vergleichsgruppe.

In einer weiteren Doppelblindstudie wurden 72 ambulante Patienten mit *chronischer Schizophrenie* entweder mit *Alprazolam* (1mg/Tag), *Diazepam* (10 mg/Tag) oder Placebo behandelt.<sup>16</sup> Alle standen unter einer regelmässigen, unveränderten Dosis von Neuroleptika, 30 Personen nahmen Anticholinergika ein. Während zwei Wochen wurde die optimale Benzodiazepindosis bestimmt und mit dieser Dosis während vier Wochen weiterbehandelt. Im Laufe dieser Studie ergaben sich in den mit Benzodiazepinen behandelten Gruppen vorübergehend eine geringere Ausprägung negativer Symptome. In der Schlussbeurteilung wurden jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen gefunden. Ein anhaltender Effekt von *Alprazolam* oder *Diazepam* auf negative oder positive Symptome der Schizophrenie konnte nicht nachgewiesen werden.

#### Schlussfolgerungen

Bisherige Erfahrungen mit Benzodiazepinen als Zusatzmedikation zu den Neuroleptika zeigen, dass diese gerade in der Akutbehandlung wegen des rasch einsetzenden, anxiolytischen Effektes und der Verminderung von Neuroleptika-Nebenwirkungen durchaus ihren Platz haben können. Wünschbar wären mehr Studien über Benzodiazepine als Ergänzung zu hochpotenten Neuroleptika wie Haloperidol, eventuell im Vergleich mit niedrigpotenten Neuroleptika wie Thioridazin (Melleril®) oder Chlorprothixen (Truxal®).

## Benzodiazepin-Abhängigkeit

Die Mehrheit der mit Benzodiazepinen behandelten Personen zeigt keine Tendenz zur Dosissteigerung. Personen mit vorbestehender Suchtdisposition neigen hingegen zum Missbrauch. Bei Polytoxikomanen findet man häufig einen Benzodiazepinabusus mit zum Teil extrem hohen Dosierungen. Obwohl dieses Problem Drogenfachleuten und forensischen Experten schon lange bekannt ist, fehlen systematische Studien über die Auswirkungen dieses Phänomens weitgehend.<sup>17</sup>

### Epidemiologische Studien

Im Nordwesten Englands ist in letzter Zeit unter Drogenfachleuten Besorgnis über den vermehrten illegalen Gebrauch von *Temazepam* (Planum® u.a.), dem dort am häufigsten verschriebenen Schlafmittel, laut geworden. In einer mittels Interviews durchgeführten Erhebung in Manchester wurden 303 Personen mit intravenöser Drogenabhängigkeit erfasst.<sup>18</sup> 272 davon bezeichneten sich als Polytoxikomane. 93 nahmen eine, 93 zwei, 51 drei und 35 vier und mehr zusätzliche psychotrope Stoffe zu sich. Der Prozentsatz der Temazepamkonsumenten war umso grösser, je mehr zusätzliche Stoffe konsumiert wurden. Temazepamkonsum und Polytoxikomanie waren mit signifikant mehr Spritzenaustausch, signifikant erhöhtem Risikoverhalten beim Geschlechtsverkehr (ohne Kondom), mehr krimineller Aktivität und mit mehr akzidenteller Drogen-Überdosierung assoziiert. Da zur Zeit der Erhebung in der betreffenden Gegend illegale Drogen ohne Nachschubschwierigkeiten erhältlich waren, ist der hohe Konsum von Temazepam zur Überwindung von Entzugerscheinungen als Ursache unwahrscheinlich. Bis vor kurzem war Temazepam zudem in einer Gel-haltigen Kapsel erhältlich, was die intravenöse Anwendung erleichterte. In der Bundesrepublik Deutschland wurde in den 80er Jahren eine deutliche Zunahme des Missbrauchs von *Flunitrazepam* (Rohypno®) bei Suchtkranken festgestellt: In den Jahren 1985 bis 1989 stieg die Zahl der verschriebenen Standard-Tagesdosen (DDD) um 51%; die Zahl der Suchtkranken, die Flunitrazepam bereits einmal verwendet hatten (sog. Erfahrungsquote), stieg um 224%. Bei Personen mit intravenöser Drogenabhängigkeit betrug die Erfahrungsquote 1989 57%. Fast 15% einer Stichprobe von Suchtkranken nahmen täglich 20 mg und mehr Flunitrazepam ein, d.h. die 10- bis 20fache Dosis der in der Schweiz zur Behandlung der Insomnie empfohlenen Dosis. Rund ein Drittel davon beschaffte sich das Medikament illegal.<sup>19</sup> Im Gegensatz zu Temazepam wird Flunitrazepam bevorzugt per os eingenommen. Auch in der Schweiz dürften ähnliche Verhältnisse wie in der Bundesrepublik herrschen, doch sind darüber bisher keine systematischen Studien erschienen.

### Schlussfolgerungen

Benzodiazepine spielen in der Drogenszene eine beträchtliche Rolle und der Benzodiazepinmissbrauch nimmt an-

scheinend zu. Wie man dieser Tendenz begegnen kann, ist – wie bei vielen Fragen im Drogenbereich – ein ungelöstes Problem.

### Literatur

- 1 Wetzler S, Katz M. J Psychiat Res 1989; 23: 1-12
- 2 Ballenger JC et al. Arch Gen Psychiatry 1988; 45: 413-22
- 3 Noyes R et al. Arch Gen Psychiatry 1988; 45: 423-8
- 4 Pecknold JC et al. Arch Gen Psychiatry 1988; 45: 429-36
- 5 Juergens S. J Subst Abuse Treat 1991; 8: 43-51
- 6 Tesar GE. J Clin Psychiatry 1990; 51 Suppl: 4-10, 50-3
- 7 Dunner DL et al. J Clin Psychiatry 1986; 47: 458-60
- 8 Charney DS, Woods SW. J Clin Psychiatry 1989; 50: 418-23
- 9 Cross-National Collaborative Panic Study, Second Phase Investigators. Br J Psychiatry 1992; 160: 191-202
- 10 Charney DS et al. J Clin Psychiatry 1986; 47: 580-6
- 11 Lingjaerde O. Acta Psychiatr Scand 1991; 84: 453-9
- 12 Arana GW et al. Psychopharm Bull 1986; 22: 77-87
- 13 Wolkowitz OM et al. Arch Gen Psychiatry 1988; 45: 664-71
- 14 Altamura AC et al. Acta Psychiatr Scand 1987; 76: 702-6
- 15 Barbee JG et al. Am J Psychiatry 1992; 149: 506-10
- 16 Csernansky JG et al. Arch Gen Psychiatry 1988; 45: 655-9
- 17 Seivewright NA, Dougal W. Curr Opin Psychiatry 1992; 5: 408-11
- 18 Klee H et al. Br J Addict 1990; 85: 1125-32
- 19 Keup W. Sucht 1992; 38: 3-6

### Mitarbeiter dieser Ausgabe

Dr. A. Frei, Psychiatrische Universitäts-Poliklinik, Kantonsspital, CH-4031 Basel,  
Dr. V. Dittmann, Psychiatrische Universitätsklinik, CH-4025 Basel  
Dr. H.R. Huber, Unterstadt 20, CH-8202 Schaffhausen  
Prof. Dr. B. Woggon, Psychiatrische Universitätsklinik Burghölzli, CH-8008 Zürich

### Fragen zur Pharmakotherapie?

Vielleicht können wir Ihnen helfen. Unser Informationszentrum beantwortet Ihre Fragen vertraulich, speditiv und kostenlos.

info-pharma, Blumenaustrasse 7, 9500 Wil  
Telefon 073 - 238-111 – Telefax 073 - 238-121  
Telefon-Sprechstunden:  
Montag 9-12, Mittwoch 14-17 und Freitag 9-12 Uhr.  
Ihr freiwilliger Beitrag auf Postcheckkonto 90-36-1 hilft uns, diese Dienstleistung auszubauen.

## pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)  
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)  
Redaktion:  
Marianne Beutler, Nicole Gallmann, Peter Ritzmann, Katharina Tobler  
Externe redaktionelle Mitarbeiter: Benedikt Holzer, Michael M. Kochen,  
Peter Koller, Eva Maurer, Johannes Schmidt  
Verlagsmitarbeiterin: Judith Künzler

Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 92.- (Studenten Fr. 46.-),  
Zweijahresabonnement Fr. 154.-, Einzelnummer Fr. 7.-  
Infomed-Verlags-AG, Postfach 528, 9500 Wil 1, Telefon (073) 22 18 18  
© 1993 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.