

Benzodiazepine in Substitutionsbehandlungen

VON RUDOLF STOHLER, CARLOS NORDT, CARLO CAFLISCH, MICHAEL LIEBRENZ, MARCUS HERDENER, LUKAS BOESCH

Einleitung

Untersuchungen von opioidsubstituierten Patientinnen und Patienten aus verschiedenen Ländern zeigen übereinstimmend, dass zwischen 18-55% regelmässig Benzodiazepine gebrauchen - zum Teil in grotesk hohen Dosierungen [1]. Die meisten Untersuchungen finden, dass ein Zusatzkonsum von Benzodiazepinen mit einem ungünstigeren Verlauf von Substitutionsbehandlungen assoziiert ist. Ob dieser Assoziation eine (teilweise) kausale Beziehung zugrunde liegt oder ob Patienten mit ausgeprägteren Pathologien häufiger zu Benzodiazepinen greifen, ist unklar. Beispielsweise hat eine Untersuchung von Substitutionsbehandelten der UPK Basel ergeben, dass in der Gruppe der zusätzlich Benzodiazepine-Konsumierenden vermehrt Patientinnen und Patienten zu finden sind, die psychische Traumata erlitten [1].

Resultate der Evaluation

Für die Auswertung verwendeten wir alle verfügbaren Daten der 104'195 Bogen aus den Jahren 1998 bis 2011. Bei 78,4% dieser Bogen wurde eine Angabe zum nicht verordneten Benzodiazepinekonsum gemacht. Im Kanton Zürich ist dieser mit 11% für gelegentlichen und mit 12% für häufigen (= fast täglich oder mehrmals täglich) eher tief (Tabelle 1). Dies liegt sicherlich auch daran, dass in der Befragung nur nach nicht verordnetem Konsum von Benzodiazepinen gefragt wird und somit verordneten Konsum nicht einschliesst.

Der Benzodiazepinekonsum ist bei Frauen etwas höher und nimmt mit dem Alter ein wenig ab (Tabelle 1). Je besser eine Person sozial integriert ist (gemessen an Arbeitstätigkeit, selbständiger Lebensunterhalt, eigene Wohnung, LebenspartnerIn, gute Beziehung zu Familie, Freunde ausserhalb der Drogenszene), desto tiefer ist der Benzodiazepinekonsum.

Zwischen 1998 und 2011 ist eine Verschiebung des Anteils gelegentlichen Konsums zu häufigem Benzodiazepinekonsum festzustellen. Der Benzodiazepinekonsum ist zu Behandlungsbeginn und zu Behandlungsende höher als während der Substitutionsbehandlung. Wie bereits in einer früheren Forschungsmitteilung berichtet [2], ist der Benzodiazepinekonsum höher, je höher die tägliche Methadondosis ist.

Zudem ist der Benzodiazepinekonsum bei Behandlungen durch Niedergelassene höher als wenn die Behandlung in Institutionen erfolgt. Weiter ist der Benzodiazepinekonsum höher, je mehr vorgängige Substitutionsbehandlungen eine Person hatte.

Die rechtliche Situation

Benzodiazepine sind - auch in der Schweiz - Betäubungsmittel. Deren Verschreibung ist aus Praktikabilitätsgründen auf "normalen" Rezeptformularen möglich. Dennoch müssen (längerfristige) Verschreibungen von Benzodiazepinen an Betäubungsmittel-Abhängige vom Kantonsarzt bewilligt werden. Dieser stützt sich bei seiner Entscheidung auf wissenschaftliche Evidenz und Therapieempfehlungen einschlägiger Fachgesellschaften.

Sind Entzugsbehandlungen der einzig richtige Weg?

In den Therapieempfehlungen besteht nach wie vor weitgehend Einigkeit, dass Entzugsbehandlungen die zentrale Therapieoption darstellen (siehe z.B. [3]). Dies, obwohl sich speziell Patientinnen und Patienten, die mehrere psychotrope Substanzen gebrauchen und zusätzlich hochdosiert Benzodiazepine, meist verschiedener Klassen, einnehmen, nur schwer entziehen lassen [4]. Typischerweise werden sie schnell wieder rückfällig und durchlaufen so immer wieder Entzugs- und Rückfall-

zyklen. Die gesundheitlichen Auswirkungen immer wieder scheiternder Entzugsbehandlungen sind wenig untersucht; vermutet kann aber werden, dass sie nicht weniger schädlich sind als es eine Substitutionsbehandlung mit einem Benzodiazepin wäre, das in "vertretbarer" Dosierung über eine lange Zeit verschrieben wird. So verglichen Weizman und Kollegen die Auswirkungen einer Entzugsbehandlung mit Clonazepam mit denjenigen einer Erhaltungsbehandlung mit der gleichen Substanz über ein Jahr in einer Gruppe methadonbehandelter Patientinnen und Patienten. 78% derjenigen in der "Substitutionsbehandlung" waren in der Lage, keine weiteren Benzodiazepine zu gebrauchen und sich so zu stabilisieren, während dies in der Entzugsgruppe nur wenigen gelang [5]. Die Autoren schlossen daraus, dass diese Gruppe möglicherweise von einer Substitutionsbehandlung mehr profitieren könnte als von immer wiederkehrenden Entzugsbehandlungen.

Die wissenschaftliche Literatur bezüglich Substitutionsbehandlungen mit Benzodiazepinen ist allerdings dünn. Andererseits ist aber klar, dass Substitutionsbehandlungen mit Benzodiazepinen in Opiatsubstitutionsbehandlungen gängige Praxis sind, wie die oben zitierten hohen Prävalenzzahlen von Benzodiazepin-Usern zeigen.

Weshalb wird am Abstinenzparadigma festgehalten?

Die meisten Sorgen machen die Effekte von Benzodiazepinen auf die kognitiven Fähigkeiten: Akute und kurzzeitige Benzodiazepin-Einnahme behindert die Gedächtnisfunktionen. Während Gedächtnisleistungen für Informationen, die vor einer Benzodiazepin-Einnahme aufgenommen wurden, nicht eingeschränkt sind (retrogrades Gedächtnis), sind Erinnerung an solche, die nach der Einnahme erfolgten, in den meisten Untersuchungen beeinträchtigt

(anterogrades Gedächtnis). Ob, wann und wie weit solche Einbussen nach Sistierung eines Konsums reversibel sind, ist vorläufig unklar. Bei der Interpretation der Resultate von Untersuchungen, die Nichtkonsumenten mit Benzodiazepin-Langzeitkonsumenten vergleichen, ist zu bedenken, dass häufig ein Grund für die Einnahme/Verordnung von Benzodiazepinen bestand - z.B. eine Angststörung. Insofern sind kognitive Leistungen von Langzeitgebraucherinnen und -Gebrauchern nicht einfach mit denjenigen von Kontrollgruppen zu vergleichen [6, 7]. Die negativen Auswirkungen von Benzodiazepinen sind in ihrem Ausmass vermutlich um so ausgeprägter, je höher dosiert und umso länger sie genommen wurden. Zudem wirken nicht alle gleich [8].

Benzodiazepin-Substitutionsbehandlungen müssen evaluiert werden

Unsere Forschungsgruppe hat in einem kürzlich erschienen Artikel in der Zeitschrift *Addiction* dazu aufgerufen, die Frage möglicher Vor- und Nachteile einer Substitutionsbehandlung gegenüber (repetitiven) Entzugsbehandlungen für Patientinnen und Patienten, die einen hohen und wahllosen Konsum von Benzodiazepinen aufweisen, sich nicht erfolgreich entziehen liessen und meist auch noch zusätzliche psychotrope Substanzen einnehmen, zu untersuchen [9]. Wir schlugen vor, ein langsam anflutendes Benzodiazepin mit einer vergleichsweise langen Halbwertszeit zu verwenden. Dies, um mögliche ungünstige Folgen zu minimieren. In der darauf anschliessenden Diskussion zeigten sich ähnliche Fronten, wie sie sich schon in der Diskussion um die Einführung von Opiatsubstitutionsbehandlungen zeigten. Skeptiker von Substitutionsbehandlungen machten geltend, es sei wichtiger, vermehrt zu untersuchen, wie Patientinnen und Patienten besser in Entzugsbehandlung gehalten und hier zu längerfristigen Erfolgen motiviert werden könnten, als den Weg der "bedingungslosen Kapitulation einzuschlagen" [10]. Und die dringend notwendigen Untersuchungen fehlen weiterhin. Die Forschungsgruppe Substanzstörungen ist aber daran, zusammen mit weiteren Akteuren ein entsprechendes Studienprotokoll vorzubereiten.

Tabelle 1

Nicht verordneter Konsum von Benzodiazepinen

	keinen	gelegentlich	häufig
Geschlecht *			
Frauen (n=24'564)	75%	12%	13%
Männer (n=56'424)	78%	11%	11%
Alter *			
Bis 30 Jahre (n=19'826)	77%	12%	11%
31 bis 40 Jahre (n=37'337)	77%	11%	12%
41 bis 50 Jahre (n=20'733)	78%	10%	12%
51 Jahre und älter (n=3'814)	80%	9%	11%
Soziale Integration *			
Hoch (n=32'789)	87%	7%	6%
Mittel (n=18'223)	77%	11%	12%
Tief (n=28'828)	67%	16%	17%
Zeitperiode *			
1998-2001 (n=22'879)	77%	13%	10%
2002-2005 (n=24'033)	77%	11%	12%
2006-2009 (n=24'279)	78%	10%	12%
2010-2011 (n=10'519)	77%	10%	13%
Bogentyp *			
Eintritt (n=13'799)	70%	14%	16%
Verlauf (n=57'395)	80%	10%	10%
Austritt (n=10'516)	73%	13%	14%
Methadondosis pro Tag (nur Verläufe) *			
Bis 30 mg (n=10'378)	89%	6%	5%
31 bis 100 mg (n=29'877)	80%	10%	10%
101 mg und mehr (n=9'572)	68%	14%	18%
Anbieter (nur Verläufe) *			
Niedergelassene (n=31'258)	79%	9%	12%
Institutionen (n=26'137)	81%	11%	8%
Behandlungserfahrung (nur Verläufe) *			
Erstbehandlung (n=15'270)	82%	9%	9%
2.-3. Behandlung (n=23'215)	81%	10%	9%
4.-6. Behandlung (n=14'073)	78%	11%	11%
7.-30. Behandlung (n=4'837)	71%	14%	15%

* signifikanter Unterschied (Pearson Chi-Square)

Referenzen

- Vogel M, Dursteler-Macfarland KM, Walter M, et al. Prolonged use of benzodiazepines is associated with childhood trauma in opioid-maintained patients. *Drug Alcohol Depend.* Dec 2011;119(1-2):93-98.
- Liechti F, Falcato L, Stohler R, Eich D, Rössler W. Methadon-Dosierung ein Jahr nach Behandlungsbeginn - Zeitverlauf und Zusammenhang mit Nebenkonsument. Resultate aus der Begleit-evaluation der Methadonbehandlungen im Kanton Zürich, Nr. 5; Juni 1999.
- Denis C, Fatséas M, Lavie E, Auriacombe M. Pharmacological interventions for benzodiazepine mono-dependence management in outpatient settings. *Cochrane Database Syst Rev.* Jul 2006; 3:CD005194.
- Tyrer P. Benzodiazepine substitution for dependent patients-going with the flow. *Addiction.* Nov 2010;105(11):1875-1876.
- Weizman T, Gelkopf M, Melamed Y, Adelson M, Bleich A. Treatment of benzodiazepine dependence in methadone maintenance treatment patients: a comparison of two therapeutic modalities and the role of psychiatric comorbidity. *Aust N Z J Psychiatry.* Aug 2003;37(4):458-463.
- Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, Crowe SF. Cognitive effects of long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *CNS Drugs.* 2004;18(1):37-48.
- Verdoux H, Lagnaoui R, Begaud B. Is benzodiazepine use a risk factor for cognitive decline and dementia? A literature review of epidemiological studies. *Psychol Med.* Mar 2005;35(3):307-315.
- Lader M. Benzodiazepines revisited-will we ever learn? *Addiction.* Dec 2011;106(12):2086-2109.
- Liebreinz M, Boesch L, Stohler R, Cafilisch C. Agonist substitution - a treatment alternative for high-dose benzodiazepine-dependent patients? *Addiction.* Nov 2010;105(11):1870-1874.
- Soyka M. To substitute or not substitute-optimal tactics for the management of benzodiazepine dependence. *Addiction.* Nov 2010;105(11):1876-1877.

Adresse: Psychiatrische Universitätsklinik Zürich
Forschungsgruppe Substanzstörungen
Selnaustrasse 9, 8001 Zürich
E-Mail: kaethi.muster@puk.zh.ch