



**Bayerische Akademie
für Sucht- und
Gesundheitsfragen**
BAS Unternehmungsgesellschaft
(haftungsbeschränkt)

Landwehrstr. 60-62
80336 München
Tel.: 089.530 730-0
Fax: 089.530 730-19
E-Mail: bas@bas-muenchen.de
Web: www.bas-muenchen.de

Registergericht München:
HRB 181761

Geschäftsführung:
Dipl.-Psych. Melanie Arnold

Bankverbindung:
Bank für Sozialwirtschaft AG
IBAN:
DE44 7002 0500 0008 8726 00
BIC/Swift: BFSWDE33MUE

Gesellschafter:
Bayerische Akademie für Suchtfragen
in Forschung und Praxis BAS e.V.

Substitutionsbehandlung Opiatabhängiger: Zur Problematik der zusätzlichen Einnahme von Benzodiazepinen

2. überarbeitete und aktualisierte Version

(Stand: 26.10.2015)

Vorbemerkung

Die BAS sieht sich als Verbindungsglied zwischen Wissenschaft und Praxis. Daher geben Teile des Papiers den Diskussionsstand in der Praxis (Tagungen des Netzwerkes Sucht in Bayern, Qualitätszirkel etc.) wieder und finden sich (noch) nicht in der wissenschaftlichen Literatur. Dies erklärt den Unterschied zwischen dem (Positions-) Papier und einem wissenschaftlichen Artikel. Alle den Autoren verfügbaren wissenschaftlichen Erkenntnisse wurden aber eingearbeitet und entsprechend zitiert.

Dieses Papier ist in geringfügig veränderter Version in der Zeitschrift Suchtmedizin veröffentlicht worden (Unglaub W, Erbas B, Pogarell O, Walcher S, Tretter F: Einnahme von Benzodiazepinen bei der Substitutionsbehandlung Opiatabhängiger – Ergebnisse einer Expertendiskussion. Suchtmed 17 (5) 225-232).

Die Autoren freuen sich ausdrücklich über Anregungen zur Weiterentwicklung dieses Papiers.

1. Einleitung

Die Substitution dient der Behandlung einer schweren chronischen Krankheit und verfolgt, angepasst an den individuellen Bedarf des Opiatabhängigen, verschiedene Ziele. Neben der Sicherung des Überlebens, der Stabilisierung des Gesundheitszustands soll im Verlauf auch auf die Förderung der Teilhabe am gesellschaftlichen Leben und die Reduktion des Gebrauchs anderer abhängigkeiterzeugender Substanzen hingewirkt werden. Durch den regelmäßigen zusätzlichen Konsum psychoaktiver Substanzen neben dem Substitut besteht die Gefahr, dass diese Behandlungsziele nicht erreicht werden können.

Die Benzodiazepineinnahme von substituierten Patienten ist ein häufiges und teilweise auch gefährliches Problem. Bereits Mitte der 1990er Jahre konnten Meissner et al. (1996) zeigen, dass über 60 % einer Gruppe substituierter Patienten Benzodiazepine einnehmen.

Nahezu 10 Jahre später fand Backmund (2005) weiterhin, dass 54 % einer Gruppe substituierter Patienten Benzodiazepine einnehmen – Methadonsubstituierte signifikant häufiger als Heroinkonsumenten. Bei Patienten aus dem Heroinmodellprojekt konnte in rund 50 % der Urinproben Benzodiazepine nachgewiesen werden (Eiroa-Orosa et al., 2010). Eine Befragung von Substitutionspatienten ergab, dass 47% Benzodiazepine einnehmen (Chen et al, 2011). Davon begannen 54% die Benzodiazepineinnahme nach Beginn der Substitutionsbehandlung, die anderen behielten den Konsum bei oder erhöhten ihn. Auch die Ergebnisse der PREMOS-Studie gehen in diese Richtung (Wittchen et al., 2011). Es könnte sich daher um ein eigenständiges Abhängigkeitsproblem handeln.

Bei substituierten Drogentoten konnten in einigen Fällen Benzodiazepine in relevanter Dosierung nachgewiesen werden (Reynaud et al., 1998, Lai et al., 2006, Jahresbericht der EBDD, 2011). Demzufolge ist besondere Vorsicht geboten, wenn Substitutionsmittel und Benzodiazepine gemeinsam eingenommen werden.

Im Rahmen der 24. Tagung des Netzwerks Sucht in Bayern am 12. Oktober 2011 wurde das Thema „Benzodiazepine im Rahmen der Substitutionsbehandlung“ zunächst in einem Vortrag vorgestellt. Anschließend wurden in einer Arbeitsgruppe, die sich überwiegend aus substituierenden Ärztinnen und Ärzten zusammensetzte, relevante Frage- und Problemstellungen aus dem Praxisalltag gesammelt. Diese dienen als Hauptgliederungspunkte der hier vorliegenden überarbeiteten Fassung des BAS-Diskussionspapiers von 1999, welches im Qualitätszirkel „Runder Tisch der Substitutionsambulanzen in Bayern“ weiterentwickelt wurde.

2. Motive zum Benzodiazepinkonsum

Aus dem Kontakt mit betroffenen Patienten und in der Diskussion mit substituierenden Ärzten konnten fünf Leitmotive zum Benzodiazepinbeikonsum ermittelt werden:

- Erzielung eines Rausches (siehe 2.1),
- Selbstmedikation bei psychischer Belastungen oder Störungen (2.2),
- Dämpfung von Entzugssymptomen bei unzureichenden Opiatdosierungen (2.3),
- Einnahme zur Schlafregulierung (2.4) und
- Eigenständige Abhängigkeit (2.5): Die Einnahme von Benzodiazepinen kann – wie auch bei anderen abhängigkeits erzeugenden Substanzen – zur Entwicklung einer Abhängigkeit führen. Nach Koc (2010) stellt die Abhängigkeit von Benzodiazepinen die dritthäufigste Suchterkrankung in Deutschland dar. Daher kann unabhängig von den anfänglichen Motiven einer Benzodiazepineinnahme der fortgesetzte Konsum auch Ausdruck einer Benzodiazepinabhängigkeit sein.

2.1 Konsum mit Rauschmotiven

Von Praktikern und Patienten wird berichtet, dass die Einnahme von Benzodiazepinen (Bromazepam, Diazepam) Diazepam-Dosisäquivalenten in Verbindung mit Opiaten, wie z.B. Methadon, Rauschzustände erzeugt. Von toleranten Patienten werden dabei Dosierungen bis zu 100mg angegeben.

Des Weiteren berichten manche Patienten, dass die Einnahme einer kleineren Dosis von Benzodiazepinen 30-60 Minuten vor einer geplanten Heroineinnahme die Heroinwirkung deutlich verstärkt. Wissenschaftlich wurde diese Beobachtung noch nicht untersucht. In Tierversuchen und klinischen Studien werden für die Interaktionseffekte zwischen Benzodiazepinen und Substitutionsmitteln pharmakodynamische Effekte verantwortlich gemacht (Lintzeris et al. 2009).

2.2 Konsum zur Selbstmedikation bei psychischen Belastungen oder Störungen

Opiatabhängige verwenden Benzodiazepine häufig zur Selbstmedikation psychischer Belastungen oder Störungen. Bei methadonsubstituierten Patienten mit Benzodiazepinbeikonsum wurden eine höhere psychische Vulnerabilität und höhere Score-Werte bei Depression, Angstsymptomatik und subjektiver Belastung verglichen mit Substituierten ohne Benzodiazepinkonsum festgestellt (Chen et al. 2011). Zu diesem Punkt berichten auch Raschke et al. (1998), dass vorwiegend Depressionen, Angstzustände, psychotische Symptome und suizidale Tendenzen die Patienten belasten und durch Benzodiazepine im Sinne einer kurzfristigen Überbrückung unangenehmer Situationen gelindert werden sollen. Das kumulative Auftreten dieser psychischen Belastungen erhöhte dabei den Konsum von Medikamenten in signifikanter Weise. Dieses Konsummotiv wird oft auch mit der unkontrollierten Einnahme größerer Mengen in Verbindung gebracht. Den Zusammenhang zwischen psychischen Störungen und schweren Intoxikationen belegt auch eine weitere Studie (Bohnert et al. 2012): Insbesondere Depressionen und Angststörungen waren mit tödlichen Intoxikationen verknüpft. Auch eine Vorbelastung mit sexuellem Missbrauch erhöhte das Risiko für eine Überdosis (Britton et al. 2010).

Oben Gesagtes gilt sowohl für die Zeit vor als auch während der Substitution. Der Benzodiazepinbeikonsum ändert sich dabei gemäß folgender Bedingungen:

- Beruhen die psychischen Belastungen beim Drogenkonsumenten im Wesentlichen auf den sozialen und gesellschaftlichen Bedingungen (z.B. Illegalität, Kriminalisierung, Ausgrenzung), so sinkt der Beikonsum, wenn diese Bedingungen im Verlauf der Substitution aufgehoben bzw. gelindert werden (Wittchen et al., 2011).
- Beruhen die psychischen Belastungen des Heroinabhängigen auf tieferliegenden psychopathologischen Störungen und werden diese durch das Wegfallen des „Heroin-Schleiers“ nach und nach wieder virulent, steigt der Beikonsum während der Substitution oder bleibt zumindest bestehen (nach Raschke et al., 1998, S. C 3.8.2).

Wie häufig liegen nun psychiatrische Störungen (als Maß für die psychische Belastung) bei Opiatabhängigen vor? Eine ältere Arbeit von Krausz et al. (1998) liefert einen guten Überblick und findet eine Belastung von 55% an zusätzlichen psychiatrischen Störungen. Hierbei wurden Persönlichkeitsstörungen noch nicht einmal berücksichtigt. 32% der Patienten wiesen affektive Störungen auf. In der Gruppe der Substituierten fanden Peles et al. (2007) bei 50% der Behandelten eine aktuelle Depression – typischerweise fand sich gerade in dieser Gruppe der höchste Benzodiazepinkonsum.

In einer Querschnittuntersuchung zu den Konsummotiven bei substituierten Patienten zeigten sich unterschiedliche Konsummotive und -varianten in Abhängigkeit vom Substitut. Während mit Diacetylmorphin Behandelte Benzodiazepine eher zur positiven Affektregulation einnahmen und signifikant häufiger ehemalige Benzodiazepinkonsumenten waren, fanden sich in der Behandlung mit anderen Substitutionsmitteln (Methadon, Buprenorphin, Morphin) signifikant häufiger aktuelle und langfristige Benzodiazepinkonsumenten. Sie beabsichtigten, mit Benzodiazepinen negative

Affekte (z.B. Ängste und Probleme vergessen, sich sicher und besser fühlen) auszugleichen und vegetative Spannungen (z.B. besser schlafen und entspannen) abzubauen (Vogel et al., 2013).

Daher ist es besonders wichtig, im Rahmen der Substitutionsbehandlung psychische Begleiterkrankungen (z.B. Depressionen, Angst- und Schlafstörungen) psychiatrisch-psychotherapeutisch zu erkennen und zu behandeln und /oder im Rahmen der PSB zu begleiten, ansonsten greifen die Patienten vermehrt zur „Selbstmedikation“.

2.3 Konsum zur Kompensation insuffizienter Opiat-Dosierungen

In der Zeit vor der Substitution verwenden Opiatabhängige Benzodiazepine nicht selten auch dazu, stark schwankende Opiatspiegel auszugleichen. Diese können z.B. durch Angebotsengpässe, stark gestrecktes Heroin mit geringer Wirksamkeit oder auch finanzielle Schwierigkeiten entstehen. Benzodiazepine erscheinen den Konsumenten als praktikable Lösung und sind auf dem Markt relativ gut verfügbar und dies zu wesentlich niedrigeren Preisen im Vergleich zu Heroin.

Substitutionsärzte vermuten aufgrund ihrer Erfahrungen, dass der Benzodiazepinbeikonsum während der Substitution zur Kompensation insuffizienter Methadon-Dosierungen dienen kann, da sich dieser bei einem Teil der Patienten durch Erhöhung der Methadon-Dosierung reduzieren lässt. Dies gilt insbesondere, wenn Benzodiazepine bereits am Morgen verwendet werden, um auftretende Opiat-Entzugssymptome zu dämpfen. Mögliche Ursachen für insuffiziente Dosierungen könnten zum einen eine besonders schnelle Metabolisierung des Methadons, zum anderen Veränderungen in der Pharmakokinetik aufgrund von Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten sein.

2.4 Konsum zur Schlafregulierung

Rund 50 % der Substitutionspatienten dienen Benzodiazepine zur Regulation von Schlafstörungen (Vogel et al., 2013). Die Indikationsstellung für ein Benzodiazepin sollte den für jeden Patienten mit Schlafstörungen geltenden Abklärungen unterworfen werden. Dabei sollen Benzodiazepine erst als allerletzte Möglichkeit und nur über einen begrenzten Zeitraum zum Einsatz kommen. Zunächst sollten andere verhaltenstherapeutische und/oder medizinische Alternativen (z.B. Doxepin, Mirtazapin, niedrigpotente Neuroleptika) zum Einsatz kommen (siehe auch S3 Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen).

2.5 Konsum auf Grund einer Abhängigkeit

Teilweise besteht schon vor Beginn der Substitution eine Abhängigkeit von Benzodiazepinen. Darüber hinaus besteht die Gefahr, dass sich während einer Substitutionsbehandlung eine Abhängigkeit von Benzodiazepinen mit allen dazugehörigen Symptomen entwickeln kann, wenn nicht frühzeitig Alternativen zum Benzodiazepinkonsum gefunden werden konnten.

Das Vorliegen einer aktuellen Benzodiazepinabhängigkeit bei laufender Substitutionsbehandlung ist ein gefährlicher Umstand, weil sich durch Wechselwirkungen beider Stoffgruppen in Form einer verstärkten Dämpfung des Atemzentrums lebensbedrohliche Situationen ergeben können (siehe auch 3.1). Insbesondere bei wiederholten schweren Intoxikationszuständen sollte schnellstmöglich eine Beikonsumentgiftung eingeleitet werden.

3. Risiken und Folgen des Benzodiazepinkonsums in der Substitutionsbehandlung

3.1 Todesfälle

In einer Langzeitstudie mit über 3.000 schottischen Patienten in Methadonsubstitutionsbehandlung hat sich die gleichzeitige Verordnung von Benzodiazepinen als ein Risikofaktor für Drogentod herausgestellt (Cousins et al. 2011). Auch in verschiedenen Fallbeschreibungen aus Frankreich fanden sich Hinweise auf Todesfälle im Zusammenhang mit gleichzeitiger Einnahme von Buprenorphin und Benzodiazepinen (Reynaud et al. 1998). Entsprechende Befunde wurden auch aus Singapur gemeldet (Lai et al. 2006).

3.2 Beeinträchtigung der sozialen Reintegration

In der deutschen Heroinstudie war das Behandlungsergebnis bei den Patienten schlechter, die auch während der Behandlung ihren Benzodiazepinkonsum nicht reduzieren konnten (Eiroa-Orosa et al. 2010).

Eine Untersuchung von Lavie et al. (2009) zeigte, dass Benzodiazepinmissbrauch unter Buprenorphinsubstitution zu einer Verschlechterung der Lebensqualität und der sozialen Verhältnisse führt. Benzodiazepinbeikonsum während einer Methadonsubstitution ist häufig mit einem Heroinbeikonsum verbunden (Kamal et al. 2007). Diese Kombination verhindert, dass sich Substitutionspatienten in ihrem sozialen Umfeld stabilisieren können.

3.3 Langzeitkonsum von Benzodiazepinen

Der Klärung der Frage, ob eine Langzeiteinnahme von Benzodiazepinen zu kognitiven Beeinträchtigungen führt, widmete sich eine Metaanalyse von Stewart (2005). Er konnte nach Sichtung verschiedener Studien Folgendes feststellen: Patienten, die lange Zeit Benzodiazepine einnehmen weisen kognitive Defizite auf. Diese Defizite bessern sich teilweise nach einem Entzug, bilden sich aber nicht vollständig zurück. Ähnliches fand Barker (2004) in einer Literaturübersicht. Hier wurde die Frage untersucht, ob und wie lange kognitive Defizite bei Benzodiazepin-Langzeiteinnahme nach einem Entzug weiter bestehen. Zumindest sechs Monate nach einem Benzodiazepinentzug waren bei einem Teil der Untersuchten noch kognitive Defizite nachweisbar. In einer französischen Langzeituntersuchung (Boeuf-Cazou 2011) mit 100 Teilnehmern nahmen ca. 10% Benzodiazepine, drei Viertel davon regelmäßig über lange Zeit. Eben diese Langzeiteinnahme führte zu kognitiven Beeinträchtigungen bei den weiblichen Teilnehmern.

Ein weiterer Hinweis für negative Auswirkungen, insbesondere der Langzeiteinnahme von Benzodiazepinen, zeigte sich in der Untersuchung von Billioti de Gage (2014). Hier fand sich ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Demenz vom Alzheimer Typ auch bei kurzfristiger Benzodiazepineinnahme; das Risiko erhöhte sich mit der Einnahmedauer und -dosis. Ursächlich werden von den Autoren Veränderungen der Benzodiazepinrezeptoren und ein durch längerdauernde Benzodiazepineinnahme verursachtes „mild cognitive impairment“ benannt.

Benkert & Hippus (2014) raten deshalb von einer Langzeitmedikation mit Benzodiazepinen insbesondere bei Risikogruppen mit cerebraler Vorschädigung ab. Bekanntermaßen weisen aber gerade Opiatabhängige häufig (minimale) cerebrale Schäden auf (Büttner et al. 2000) und gehören somit zu der Risikogruppe für zusätzliche Schädigungen bei Benzodiazepinlangzeitkonsum.

Auswirkungen der Kombination von Opiaten und Benzodiazepinen bei Heroinabhängigen – im Sinne von (ir-)reversiblen kognitiven Beeinträchtigungen, die selbst noch nach einem Entzug bestehen bleiben – sind noch nicht klar erforscht, allerdings weisen Arbeiten von Barker et al. (2004) und Rapeli et al. (2009) auf persistierende Beeinträchtigungen der Gedächtnisfunktionen bei Substituierten hin.

4. Indikation und Behandlungsmodus

Benkert & Hippus (2014) führen unter den Kontraindikationen der Benzodiazepinverordnung u.a. die Verordnung bei gleichzeitigem Alkoholkonsum auf, weil dies zu einer nicht vorhersehbaren Wirkungsverstärkung führen kann. Letzteres ist aus unserer Sicht stellvertretend zu verstehen für die gleichzeitige Einnahme zentral dämpfend wirkender Pharmaka, worunter auch die Opiate fallen.

In diesem psychopharmakologischen Standardwerk werden u. a. Patienten mit der Diagnose einer Alkohol- oder Drogenabhängigkeit sowie einer Persönlichkeitsstörungen als Hochrisikogruppen für die Entwicklung einer Benzodiazepinabhängigkeit genannt.

Deshalb bedarf auch eine Anwendung in der Substitutionsbehandlung einer sorgfältigen Abwägung von Nutzen und Risiken für den Patienten. Indikationen für den Einsatz sind neben der Entzugsbehandlung bei Benzodiazepinabhängigkeit auch die stationäre Alkoholentzugsbehandlung. Spezielle Indikationen in der Substitution werden im Folgenden beschrieben.

4.1 Mögliche Indikationen für eine Benzodiazepinbehandlung während der Substitution

In **seltenen Einzelfällen** kann die Verordnung von Benzodiazepinen im Sinne der ärztlichen Therapiefreiheit erwogen werden, wenn die Therapieziele der Suchtbehandlung nach psychiatrischer Abklärung nicht auf andere Weise erreicht werden können. Folgende Situationen sind möglich:

1. Behandlung zur Stabilisierung des Konsummusters und Reduktion des Konsums unter ärztlicher Aufsicht

Diese Verfahrensweise soll zum Abbau des „wilden“ Konsums auf der Szene verhelfen. Bei dieser Indikation muss jedoch ein eindeutiges Behandlungsziel definiert sein sowie zu dessen Erreichung ein klarer Plan vorliegen (siehe auch 4.2. und 4.3). Auch bei gleichzeitigem Bestehen einer Benzodiazepinabhängigkeit kann ein solches Vorgehen gewählt werden, allerdings ist eine Abdosierung unter ambulanten Bedingungen erfahrungsgemäß schwierig (siehe auch 4.3).

2. Behandlung von Angst- und Anspannungszuständen (auch bei stark angstgetönten schizophrenen Psychosen), depressiven Zuständen oder Schlafstörungen, wenn die üblichen psychiatrischen und medikamentösen Behandlungen mit anderen Medikamenten (Antidepressiva, Neuroleptika) in ausreichender Dauer und Dosierung nicht erfolgreich waren.

Die Behandlung der o. g. Störungen kann eine Indikation zur kurzfristigen Verordnung von Benzodiazepinen darstellen. Gerade hier ist eine psychiatrische Diagnostik und Indikationsstellung unerlässlich, um eine längerfristige Benzodiazepingabe mit der Gefahr einer Abhängigkeitsentwicklung zu vermeiden.

Am besten kann während einer stationären psychiatrischen Behandlung eine diagnostische Abklärung mit anschließender spezifischer und suffizienter Therapie durchgeführt werden oder auch ein Entzug erfolgen. Vor allem Antidepressiva können hier therapeutisch hilfreich sein. Benkert & Hippus (2014) heben hier hervor, bei einer mehr als sechswöchigen Verordnung von Benzodiazepinen „sollte immer ein Psychiater hinzugezogen werden, um Therapiealternativen zu erörtern“.

4.2 Wann muss beim Konsum von Benzodiazepinen in der Substitution unmittelbar gehandelt werden?

Die Arbeitsgruppe, die sich im Rahmen der 24. Netzwerktagung mit der Aktualisierung dieser Empfehlungen befasst hatte, sammelte folgende Szenarien, bei denen ein sofortiges Handeln durch den substituierenden Arzt erforderlich erscheint:

- bei Vorliegen einer starken Intoxikation bzw. damit verbundenen Klinikaufenthalten, von denen der behandelnde Arzt möglicherweise auch erst im Nachhinein erfährt,
- wenn der Patient intoxikiert in der Praxis oder der Ambulanz erscheint, da er durch seinen Zustand negativen Einfluss auf die anderen Patienten nehmen könnte,
- bei kontrollierter Benzodiazepinverordnung durch den Substitutionsarzt und gleichzeitiger Benzodiazepinverordnung durch andere Ärzte,
- wenn der Patient zusätzlich Alkohol missbräuchlich konsumiert,
- wenn therapeutische Prozesse durch den Benzodiazepinkonsum negativ beeinflusst werden oder
- wenn relevante somatische Erkrankungen – wie z.B. eine obstruktive Lungenerkrankung – vorliegen.

4.3 Behandlungsmodus und Abdosierung

Bei manifester Benzodiazepinabhängigkeit sollte ein Behandlungsrahmen für eine schrittweise Abdosierung gefunden werden.

Nach Möglichkeit sollte ein stationärer Entzug angestrebt werden, da ambulante Entzugsversuche oft scheitern. Neben der medikamentösen Entzugsbehandlung sollten begleitend und nachfolgend bei Indikation und Bereitschaft die vielfältigen psychotherapeutischen Behandlungsmethoden (z.B. Psychoedukation, Psychotherapie, Traumatherapie) angewendet werden.

Währenddessen können psychiatrische Begleiterkrankungen (z.B. Angst-, Schlafstörungen und Depressionen) abgeklärt und eine passende Medikation gefunden werden.

4.3.1 Stationärer Entzug

In einer Übersichtsarbeit von Janhsen (2015) wird ab einer Diazepamäquivalenzdosis von 20 mg die stationäre Entzugsbehandlung empfohlen.

Der stationäre Entzug ist bei substituierten Patienten grundsätzlich dem ambulanten vorzuziehen, da Erfahrungen aus allen bayerischen Kliniken mit Substitutionsambulanzen dem ambulanten Entzug von Benzodiazepinen nur minimale Erfolgsaussichten einräumen.

Bei Vorliegen einer Risikoanamnese mit cerebralen Dysfunktionen als Folge von Encephalitiden, Schädelhirntraumata, epileptischen Anfällen o.ä. ist zur Krampfprophylaxe ggf. eine zusätzliche Applikation von Valproat, Oxcarbazepin (Elektrolytkontrolle!) oder Levetiracetam erforderlich. Carbamazepin erscheint aus Sicht der Autoren wegen der bekannten Enzyminduktion und der dadurch möglichen Senkung des Methadonspiegels weniger empfehlenswert.

4.3.2 Ambulanter Entzug

Falls man sich zu einem ambulanten Benzodiazepinentzug entschließt, sollten vor Behandlungsbeginn, am besten schriftlich, klare Rahmenvereinbarungen (Behandlungsdauer, Abdosierungsschema, Behandlungsende etc.) mit dem Patienten getroffen werden.

Wendet man die grundsätzliche Vorgehensweise bei der Einstellung auf Substitutionsmittel auch auf die Einstellung beim ambulanten Benzodiazepinentzug an, ist die Ersteinstellung bei Beachtung der Risiken mit 10 mg Diazepam-Dosisäquivalenten (siehe 4.3.3) vertretbar. Danach kann eine schrittweise Aufdosierung bis 30 mg Diazepam-Dosisäquivalent erfolgen. Hierbei sind Kumulationsprobleme bei langwirksamen Präparaten oder deren Metaboliten zu beachten.

Werden Dosierungen über 30 mg notwendig, ist ein Entzug unter stationären Bedingungen zu erwägen. Nach Erreichen einer stabilen Dosierung sollte die Reduktion in individueller Abstimmung mit dem Patienten langsamer erfolgen.

Die Verwendung eines nicht sceneüblichen Benzodiazepins wie Clonazepam wird von einzelnen Autoren dieses Papiers empfohlen. Die Wirksamkeit des Benzodiazepinentzugs mit Clonazepam wurde in einer Studie von Weizman (2003) nachgewiesen. Die Substanz sediert bei starker antiepileptischer Wirkung weniger stark und ist bei Dosierungen bis 2 mg pro Tag in der Regel bei der Urinkontrolle nicht nachweisbar. Die tägliche Benzodiazepindosis sollte dem Patienten genauso wie andere Psychopharmaka im Rahmen der täglichen Verabreichung des Substitutionsmittels ausgehändigt werden.

Der ambulante Einsatz von Clonazepam ist nur erfahrenen Suchtmedizinern zu empfehlen. Die Zulassung erstreckt sich nur auf die Krampfprophylaxe. Bei Verwendung als Entzugsmedikation sind die Kriterien des „off label“-Gebrauchs zu beachten (Patientenaufklärung und Dokumentation). Die atemdepressive Wirkung von Clonazepam in Verbindung mit Methadon und Buprenorphin ist dabei allerdings unklar.

Keinesfalls dürfen Patienten Rezepte mit größeren Mengen von Benzodiazepinen zur selbsttätigen Einnahme überlassen werden (siehe dazu auch BAS Leitfaden für Ärzte zur substitutionsgestützten Behandlung Opiatabhängiger, 2. Auflage).

Die ambulante Verordnung von Pregabalin zur Linderung der Benzodiazepin-Entzugssymptome oder zur Krampfprophylaxe ist wegen des auch von betroffenen Patienten berichteten Abhängigkeitspotenzials eher zu vermeiden. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft veröffentlichte bereits 2011 eine entsprechende Mitteilung aus der Datenbank der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) zu Pregabalin.

4.3.3 Äquivalenzdosen von in Deutschland handelsüblichen Benzodiazepinen

Substanz (Firmenname)	Äquivalenzdosis in mg	Halbwertszeit in Stunden	Begründung der Äquivalenzdosis
Alprazolam (z.B. Tafil [®])	1 (0,5)	6-27	
Bromazepam (z.B. Lexotani [®])	6	12-23	
Brotizolam (z.B. Lendormin [®])	0,5	5	
Chlordiazepoxid (z.B. Librium [®])	20 (25)	5-30	
Clobazam (z.B. Frisium [®])	18-24	50	
Clonazepam (z.B. Rivotril [®])	2 (0,5)	30-40	
Clotiazepam (z.B. Trecalmo [®])	5	6-18	
Diazepam (z.B. Valium [®])	10	32	Metabolit N-Desmethyldiazepam
Flunitrazepam (z.B. Rohypnol [®])	0,5 (1,0)	15	
Flurazepam (z.B. Dalmadorm [®])	30 (15-30)	1,5	Metabolit N-Desmethyldiazepam
Ketazolam (z.B. Contamex [®])	30	2	
Loprazolam (z.B. Sonin [®])	1,5 (1)	7	
Lorazepam (z.B. Tavor [®])	2 (1)	14	
Lormetazepam (z.B. Noctamid [®])	1	9-13	
Medazepam (z.B. Rudotel [®])	20	2-5	Metabolit N-Desmethyldiazepam
Metaclazepam (z.B. Talis [®])	10	11	
Midazolam (z.B. Dormicum [®])	7,5	1,8	
N-Desmethyldiazepam	20	65-84	Metabolit Oxazepam
Nitrazepam (z.B. Mogadan [®])	5	28-35	
Oxazepam (z.B. Adumbran [®])	30 (20-40)	5-15	
Oxazolam (z.B. Tranquit [®])	30	nicht messbar	Metabolit N-Desmethyldiazepam
Prazepam (z.B. Demetrin [®])	20	1-3	MetabolitN- Desmethyldiazepam
Temazepam (z.B. Planum [®])	20	5-13	
Tetrazepam (z.B. Musaril [®])	20	15-22	Metabolit Diazepam
Triazolam (z.B. Halcion [®])	0,5	2,5	

Quelle : in Anlehnung an Lüddens H (2012): Anxiolytika und Hypnotika in: Gründer & Benkert: Handbuch der Psychopharmakotherapie. Springer: Berlin, Heidelberg

4.4 Take home-Verordnung und Benzodiazepineinnahme

In der Regel sollte bei gleichzeitiger Benzodiazepineinnahme keine take home-Verordnung erfolgen. Entscheidet man sich dennoch für eine take home-Verordnung, so ist es unerlässlich, dass eine individuelle, ausführliche Dokumentation der Risiko-Nutzen Abwägung erfolgt und diese Abwägung auch regelmäßig überprüft wird.

5. Zusammenfassende Bewertung

Wie bereits eingangs erwähnt wurde, finden sich bei einem Teil der drogenassoziierten Todesfälle neben Methadon auch Benzodiazepine. Als Quelle für Benzodiazepine musste, neben der regulären Verordnung durch den behandelnden Arzt, vor allem auch die – regional unterschiedliche – Verfügbarkeit auf dem Schwarzmarkt berücksichtigt werden.

Bezüglich der Gefährlichkeit von Benzodiazepinen in Kombination mit Substitutionsmitteln ist anzumerken, dass Benzodiazepine – trotz deren relativ breiter therapeutischer Toleranz bei alleiniger Gabe – bereits in Kombination mit niedrigen Dosen von Methadon und Buprenorphin und insbesondere, wenn zusätzlich noch Alkohol konsumiert wird, eine deutliche Erhöhung des Sterberisikos mit sich bringen.

Bei unkontrolliertem Benzodiazepinbeigebrauch des Substituierten muss der Beikonsum besonders engmaschig kontrolliert und diesem entgegengewirkt werden. Der behandelnde Arzt sollte überprüfen, ob eine der oben genannten Notwendigkeiten für Benzodiazepingebrauch vorliegt und Benzodiazepine dann ggf. als ultima ratio dem Patienten nach einem eng kontrollierten Plan verordnen. In jedem Fall ist vor einer solchen Benzodiazepinverordnung, evtl. unter Mitwirkung eines Psychiaters zu überprüfen, ob eine psychiatrische Komorbidität vorliegt, durch deren Behandlung die Benzodiazepineinnahme verringert oder idealerweise überflüssig wird.

Bei fortlaufendem Benzodiazepinkonsum kann die Finanzierung der Substitutionsbehandlung durch die Krankenkassen problematisch werden. Hier sollten die Maßnahmen des Arztes zur Reduktion des Beikonsums besonders detailliert dokumentiert werden. Dies gilt auch, wenn der Arzt nicht selbst das Benzodiazepinpräparat, sondern lediglich das Substitut verordnet.

An der Überarbeitung dieses Diskussionspapiers haben unter Leitung der Arbeitsgruppe durch Willi Unglaub u.a. mitgewirkt (in alphabetischer Reihenfolge):

Braunwarth W-D, Erbas B, Haberl J, Pogarell O, Tauber W, Tretter F, Walcher S, Wodarz N

Der Erstentwurf des Diskussionspapiers wurde 1999 von einer Arbeitsgruppe unter Leitung von Felix Tretter erstellt.

Literatur

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2011): Abhängigkeitspotenzial von Pregabalin (Lyrica®). DÄB 108, 4: A 183

Backmund M., Laux C., Arnhold C, Kotter G. (2010): Benzodiazepinabhängigkeit und Opioidabhängigkeit aus Sicht der Patienten. *Suchtmed* 12 (6): 283-285

Barker MJ; Greenwood KM; Jackson M; Crowe SF (2004): Persistence of cognitive effects after withdrawal from long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *Arch Clin Neuropsychol* 19(3):437-454

Bayerische Akademie für Sucht- und Gesundheitsfragen (2010): Leitfaden für Ärzte zur substituionsgestützten Behandlung Opiatabhängiger, 2. vollständig überarbeitete Auflage

Benkert O, Hippus H (2014): Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie. 10. vollst. überarb. Auflage. Springer: Berlin, Heidelberg

Billioti de Gage S, Mola Y, Ducruet T, Kurth T, Verdoux H, Tournier M, Pariente A, Bégaud B (2014).: Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ*; 349:g5205 doi: 10.1136/bmj.g5205

Boeuf-Cazou O, Bongue B, Ansiau D, Marquie JC, Lapeyre-Mestre M (2011): Impact of long-term benzodiazepine use on cognitive functioning in young adults: the VISAT cohort. *Eur J Clin Pharmacol* 67(10):1045-1052

Bohnert AS, Ilgen MA, Ignacio RV, McCarthy JF, Valenstein M, Blow FC (2012): Risk of death from accidental overdose associated with psychiatric and substance use disorders. *Am J Psychiatry*, 169(1): 64-70

Britton PC, Wines JD, Conner KR (2010): Non-fatal overdose in the 12 months following treatment for substance use disorders. *Drug Alcohol Depend* 1;107(1):51-5

Bundesärztekammer (2007): Medikamente – schädlicher Gebrauch und Abhängigkeit. Leitfaden für die ärztliche Praxis. Deutscher Ärzte Verlag, Köln.

Büttner A, Mall G, Penning R, Weis S (2000): The neuropathology of heroin abuse. *Forensic Scienc Int* 113: 435-442.

Chen KW, Berger CC, Forde DP, D'Adamo C, Weintraub E, Gandhi D (2011): Benzodiazepine Use and Misuse Among Patients in a Methadone Program. *BMC Psychiatry*, 11: 90

Cousins G, Teljeur C, Motterlini N, McCowan C, Dimitrov BD, Fahey T U (2011): Risk of drug-related mortality during periods of transition in methadone maintenance treatment: A cohort study.

DG-Sucht & DGPPN (2010): AWMF-Leitlinien Medikamentenabhängigkeit. (Sedativa-Hypnotika, Analgetika, Psychostimulantien). http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/076-009_S2_Medikamentenabhaengigkeit_05-2006_05-2011.pdf

Drosdziok C (2014): Benzodiazepin-Konsum unter Substitution. Eine qualitative Erhebung über den Umgang mit substituierten Patienten mit problematischem Konsum anderer gefährdender Substanzen. *Suchtmed* 16 (1) 29 – 38.

Eiroa-Orosa FJ, Haasen C, Verhein U, Dilg C, Schäfer I, Reimer J (2010): Benzodiazepine use among patients in heroin-assisted vs. methadone maintenance treatment: findings of the German randomized controlled trial. *Drug Alcohol Depend.* 112, 3: 226-33.

Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht (2011): Jahresbericht 2011: Stand der Drogenproblematik in Europa. Kapitel 7, S. 104

Farre M, Teran MT, Roset PN, Mas M, Torrens M, Cami J. (1998). Abuse liability of flunitrazepam among methadone-maintained patients. *Psychopharmacology*, 140(4), 486-495.

Janhsen K, Roser P, Hoffmann K (2015): The problems of long-term treatment with benzodiazepines and related substances – prescribing practice, epidemiology and the treatment of withdrawal. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112:1-7. DOI 10.3238/arztebl.2015.0001

Kamal F, Flavin S, Campbell F, Behan C, Fagan J, Smyth R (2007): Factors affecting the outcome of methadone maintenance treatment in opiate dependence. *Ir Med J*, 100(3):393-397

Krausz M, Verthein U, Degkwitz P (1998): Prävalenz psychischer Störungen bei Opiatabhängigen mit Kontakt zum Drogenhilfesystem. *Nervenarzt* 69(7):557-67

Lai SH, Yao YJ, Lo DS (2006): A survey of buprenorphine related deaths in Singapore. *Forensic Sci Int*, 162(16): 80-86

Landesärztekammer und Landesapothekerkammer Baden Württemberg (2008): Verordnung von Benzodiazepinen und deren Analoga. Gemeinsamer Leitfaden der Landesärztekammer Baden-Württemberg und der Landesapothekerkammer Baden-Württemberg.

Landesärztekammer und Landesapothekerkammer Sachsen (2004): Richtlinie zur Verordnung von Benzodiazepinen an Suchtkranke. <http://www.slaek.de/60infos/pdf/rilibenzenz.pdf>

Lavie E, Fatseas M, Denis C, Auriacombe M (2009): Benzodiazepine use among opiate-dependent subjects in buprenorphine maintenance treatment: correlates of use, abuse and dependence. *Drug Alcohol Depend* 1;99(1-3):338-344

Lintzeris N, Nielsen S (2010): Benzodiazepines, methadone and buprenorphine: interactions and clinical management. *Am J Addict* 19: 59-72.

Martin G, Böttcher M, Walcher S, Musselmann R, Pogarell O (2013): Nachweis von Pregabalin-Beigebrauch in der Substitutionstherapie opiatabhängiger Patienten im Rahmen eines Multi-Targetscreensings im Speichel. Poster im Rahmen des 14. Interdisziplin. Suchtkongresses in München.

Mayer G, Fietze I, Fischer J, Penzel T, Riemann D, Rodenbeck A, Sitter H, Teschler H (Hrsg) (2009): S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/ Schlafstörungen. *Somnologie* 2009 13:4–160

Meissner A., Burkhardt D., Donath E, Tretter F (1997): Erfahrungen der Münchner Methadonambulanzen. *Psychiatrische Praxis*, 24(6), 291-295.

Peles E; Schreiber S; Naumovsky Y; Adelson M (2007): Depression in methadone maintenance treatment patients: rate and risk factors. *J Affect Disord* ;99(1-3):213-220

Rapeli P, Fabritius C, Kalska H, Alho H (2009): Memory function in opioid-dependent patients treated with methadone or buprenorphine along with benzodiazepine: longitudinal change in comparison to healthy individuals. *Subst Abuse Treat Prev Policy*,17;4:6. doi: 10.1186/1747-597X-4-6

Raschke P, Chorzelski G, Brinkmann R (1998). Beikonsum, Selbstmedikation und Medikation. In J. Götz (Hrsg.). *Moderne Suchtmedizin*, S. C.3.8.2-1 - C.3.8.2-13. Stuttgart: Thieme.

Reynault M, Petit G, Potard D, Courty P (1998): Six deaths linked to concomitant use of buprenorphine and benzodiazepines. *Addiction* 93(9), 1385-1392

Schweizerische Gesellschaft für Suchtmedizin (2007): Medizinische Empfehlungen für substitions-gestützte Behandlungen (SGB) bei Opioidabhängigkeit. http://www.ssam.ch/SSAM/sites/default/files/Substitutionsempfehlungen_070619_de.pdf

Mayer G, Fietze I, Fischer J, Penzel T, Riemann D, Rodenbeck A, Sitter H, Teschler H (Steering-Komitee u. Hrsg.) (2009): S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen. AWMF-Register Nr. 063/00. *Somnologie* 13: 4-160. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/063-001l.pdf

Stewart SA (2005): The effects of benzodiazepines on cognition. *J Clin Psychiatry* ;66 Suppl 2:9-13

25. Verordnung zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher Vorschriften:

<http://www.bmg.bund.de/ministerium/presse/pressemitteilungen/2011-02/25-betaeubungsmittelaenderungsverordnung.html>

Vogel M, Knöpfli B, Schmid O, Prica M, Strasser J, Prieto L, Wiesbeck GA, Dürsteler-MacFarland KM (2013): Treatment or “high”: Benzodiazepine use in patients on injectable heroin or oral opioids. *Addictive Behaviors* 38, 10: 2477-2484

Weizman T; Gelkopf M; Melamed Y; Adelson M; Bleich A (2003): 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*;37(4):458-63

Wittchen H-U, Bühringer G, Rehm J (2011): Ergebnisse und Schlussfolgerungen der PREMOS-Studie (Predictors, Moderators and Outcome of Substitution Treatment). *Suchtmed* 13 (5)