

## Benzodiazepine: in Tests auf Psychotropika einbeziehen?

N. Donzé, R. Riand-Voide, N. Beloeil, M. Augsburger, Zentralinstitut (ZIWS), Spital Wallis, Sitten, CURML, Lausanne und Genf

### Einführung

Benzodiazepine werden sehr breit eingesetzt, insbesondere zur Linderung zweier Zivilisationskrankheiten, nämlich Angst- und Schlafstörungen. Die Synthese des ersten Benzodiazepins, Chlordiazepoxid (Librium®), fand 1957 statt, die Markteinführung erfolgte 1961 [1]. Rund 9 Prozent der schweizerischen Bevölkerung geben an, regelmässig Benzodiazepine einzunehmen. Im Spital Wallis werden etwa 27 Prozent der mit Vergiftungssymptomen notfallmässig aufgenommenen Personen positiv auf Benzodiazepine getestet.

Diese Statistik stützt sich auf einen unspezifischen Test, der sowohl bei im Rahmen der Prähospitalisation mit bestimmten Benzodiazepinen wie Midazolam behandelten Patienten wie auch bei Personen positiv ausfällt, die Benzodiazepine auf Verschreibung oder in Selbstmedikation eingenommen haben. Um feststellen zu können, welche Benzodiazepine eingenommen wurden, schlägt das Labor eine neue Methode unter Einsatz von Flüssigkeitschromatographie in Kombination mit Massenspektrometrie (LC-MS/MS) vor, mit der nicht nur ermittelt werden kann, welche Benzodiazepine eingenommen wurden, sondern auch eine Bestimmung der Konzentrationen im Blut/Serum möglich ist.

### Pharmakologie

Die Benzodiazepine bilden eine umfangreiche Wirkstoffklasse, in der Substanzen mit je nach Typ mehr oder weniger ausgeprägter anxiolytischer, sedativer, hypnotischer, antikonvulsiver und muskelrelaxierender Wirkung zusammengefasst sind. Sie entfalten ihre Wirkung, indem sie die Bindung des inhibitorischen Neurotransmitters GABA an verschiedene GABA-Rezeptoren im Zentralnervensystem (ZNS) erleichtern.

Der GABA-Rezeptor ist ein komplexes Makromolekül, das neben den GABA-Bindungsstellen auch solche für andere Substanzen wie Benzodiazepine aufweist und durch diese in seiner Aktivität moduliert werden kann.

Durch Bindung an eine spezifische Untereinheit des GABA-Rezeptors wirken die Benzodiazepine nicht direkt auf diesen ein, sondern erhöhen die Öffnungsfrequenz des Chloridkanals, wenn GABA an ihren Rezeptor bindet. Die darauf folgende Erhöhung der intrazellulären Chloridionenkonzentration führt zu einer Hyperpolarisation des Neurons, die dessen Erregbarkeit verringert.

Im Gegensatz zu Barbituraten spielt das Risiko, eine potenziell tödliche ZNS-Depression zu induzieren, bei den Benzodiazepinen und verwandten Substanzen eine weniger bedeutende Rolle. Die Einnahme von Benzodiazepinen kann gleichwohl von Nebenwirkungen wie paradoxen Reaktionen, anterograde Amnesie und Enthemmung begleitet werden. Diese treten tendenziell häufiger auf, wenn die Benzodiazepine zusammen mit Alkohol oder anderen ZNS-Depressoren eingenommen werden.

Der Metabolismus der Benzodiazepine ist je nach Substanz unterschiedlich und kann in die Bildung aktiver Metaboliten münden. Die Halbwertszeiten im Blut sowie die therapeutischen Konzentrationen einiger Benzodiazepine sind in Tabelle 1 aufgeführt.

### Benzodiazepine und Abhängigkeit

Laut Arzneimittel-Kompendium der Schweiz sollen diese Arzneimittel „in der niedrigst wirksamen Dosis über die kürzest nötige Zeit gegeben werden“. Gemäss internationalen Empfehlungen sollten Benzodiazepine nicht länger als 4 Wochen angewendet werden. Der Einsatz von Benzodiazepinen zu therapeutischen Zwecken sollte der kurzzeitigen Linderung von Angst oder Schlaflosigkeit vorbehalten bleiben, wenn diese stark ausgeprägt und invalidisierend ist.

Toleranz und Abhängigkeit können bereits nach einigen Wochen der Anwendung eintreten [3]. Die Entzugssymptome lassen sich ähnlich wie beim Alkoholentzug in Major- und Minor-Symptome unterteilen. Nach dieser Klassifikation stellen Angst, Schlafstörungen und Alpträume Minor-Symptome dar, während Wahrnehmungsstörungen, Psychose, Hyperpyrexie und schwere Krämpfe als Major-Symptome einzustufen sind.

### Führen eines Kraftfahrzeugs

Europäische Prävalenzstudien zeigen, dass in Untersuchungen, die bei Fahrzeugführern anlässlich des Verdachts auf Fahren unter dem Einfluss psychoaktiver Substanzen durchgeführt wurden, als einschlägige Substanzen abgesehen von Alkohol Benzodiazepine und Cannabis am häufigsten nachgewiesen werden.

Müdigkeit, Somnolenz und Muskelschwäche gehören zu den häufigsten Nebenwirkungen von Benzodiazepinen, die die Fähigkeit zur Teilnahme am Strassenverkehr beeinträchtigen können. Im Allgemeinen hängt das Auftreten dieser Symptome von der Dosis und dem Grad der bereits entwickelten Toleranz ab. Ausserdem ist das Risiko, in einen Verkehrsunfall verwickelt zu werden oder einen Unfall zu verursachen, bei Einnahme mit Alkohol oder anderen psychoaktiven Substanzen erhöht.

Benzodiazepine	Halbwertszeit (T <sub>1/2</sub> )	Normbereich
Alprazolam (Xanax)	6 – 12 h	25 – 102 µg/L
Bromazepam (Lexotanil)	10 – 20 h	80 – 170 µg/L
Clobazam (Urbanyl)	12 – 20 h [30 – 80]	100 – 400 µg/L
Clonazepam (Rivotril)	18 – 50 h	7 – 75 µg/L
Clorazepat (Tranxilium)	2 h [31 – 97, Nordiazepam]	100 – 1600 µg/L
Diazepam (Valium)	21 – 37h	20 – 4'000 µg/L
Oxazepam (Seresta)	4 - 11 h	150 – 1'400 µg/L
Temazepam (Normison)	3 – 13 h	400 – 900 µg/L
Flunitrazepam (Rohypnol)	9 – 25 h	5 – 15 µg/L
Flurazepam (Dalmadorm)	1 – 3 h [47 – 100]	0.5 – 28 µg/L
Lorazepam (Temesta)	9 – 16 h	10 – 240 µg/L
Lormetazepam (Noctamid)	7 – 17 h	1 - 20 µg/L
Midazolam (Dormicum)	1 – 4 h	80 – 250 µg/L
Nitrazepam (Mogadon)	17 – 48 h	30 – 120 µg/L
Prazepam (Demetrin)	1.3 h	10 – 40 µg/L
Triazolam (Halcion)	1.8 – 3.9 h	< 20 µg/L

Tabelle 1 : Eliminationshalbwertszeit und therapeutische Konzentration von Benzodiazepinen

### Nachweis und Quantifizierung

Ein schneller und qualitativer Nachweis im Urin kann Hinweise auf die Anwendung von Benzodiazepinen an den Tagen vor der Probensammlung geben, gibt jedoch keinen Aufschluss über die angewendete Substanz. Die vorgeschlagene auf dem Einsatz von LC-MS/MS basierende Analyse gestattet die Quantifizierung folgender Benzodiazepine in Blut oder Serum: Alprazolam, Bromazepam, Clobazam, Clonazepam, Diazepam, Nordiazepam, Oxazepam, Temazepam, Flunitrazepam, Flurazepam, Lorazepam, Lormetazepam, Midazolam, Nitrazepam, Prazepam und Triazolam. Darüber hinaus werden einige verwandte Substanzen (Zolpidem, Zaleplon, Zopiclon) sowie Diphenhydramin mit dieser Methode quantitativ nachgewiesen.

Auf Anfrage sind auch Analysen von Haarproben möglich.

### Präanalytik und Tarif

	Methode	BSV-Position	Punkte
Benzodiazepine	LC-MS/MS	1684.00	145
	Immunchimie	1199.00	19.4

### Art der Probe

Blut (Serum, Vollblut) in speziellen Röhrchen  
Haare (Probenahmeset im Labor zu bestellen).

### Literatur

- [1] Benzodiazepine poisoning and withdrawal, Greller H et al. UpToDate, 30.10.2014
- [2] BENZODIAZEPINES: HOW THEY WORK AND HOW TO WITHDRAW (aka The Ashton Manual)
- [3] Neural bases for addictive properties of benzodiazepines. Kelly R. Tan et Al. Nature, Vol 463, 11. February 2010

### Kontaktpersonen

Nicolas Donzé  
Dr Marc Augsburger

nicolas.donze@hopitalvs.ch  
marc.augsburger@chuv.ch