

---

**Leitlinien der Dt. Ges. f. Suchtforschung und Suchttherapie (DG-Sucht)  
und der Dt. Ges. f. Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde  
(DGPPN)**

---

AWMF-Leitlinien-Register

Nr. 076/009

Entwicklungsstufe:

2

# Medikamentenabhängigkeit

## (Sedativa-Hypnotika, Analgetika, Psychostimulantien)

### Zusammenfassung

- Eine Abhängigkeit von *Benzodiazepinen* (BZD) in therapeutischer Dosierung ohne das Merkmal der Dosissteigerung wird bei Langzeitanwendung ohne Behandlungsunterbrechung häufig nicht manifest und nicht als problematisch erlebt.
- Bei Vorliegen eines Entzugswunsches sollte ausschleichend über 4-10 Wochen herabdosiert werden, schlagartiges Absetzen ist zu vermeiden.
- Kurzwirksame BZD und die "3 Z" sollten auf eine Äquivalenzdosis eines Standard-BZD (z.B. Diazepam, Dikaliumchlorazepat) umgerechnet werden, bei mehreren BZD ist die gesamte Äquivalenzdosis zu berücksichtigen.
- Bei langwirksamen BZD kann mit der Substanz selbst oder einer Standardsubstanz entzogen werden.
- Eine psychologische Unterstützung der Entzugsbehandlung ist durchzuführen, auch kann die Verwendung anderer Psychopharmaka notwendig werden.
- Bei Misslingen des ambulanten Entzuges, bei Hochdosisabhängigkeit von BZD oder bei Abhängigkeit von Clomethiazol ist ein stationärer Entzug angeraten.
- Entwickelt sich bei Patienten mit nichttumor-bedingten Schmerzen eine Abhängigkeit von *Opioidanalgetika*, empfiehlt sich ein interdisziplinärer Behandlungsansatz.
- Die Sorge über die Entstehung einer Abhängigkeit von Arzneimitteln vom Typ der *Psychostimulantien* sollte bei entsprechender Indikation nicht vom fach- bzw. leitliniengerechten Einsatz dieser Arzneimittel abhalten.

---

### Ziel der Leitlinien

1. **Sedativa/Hypnotika**
  - 1.1. Epidemiologie
    - 1.1.1. Formen des Konsums
    - 1.1.2. Entstehungsbedingungen der Abhängigkeit
  - 1.2. Diagnostik
    - 1.2.1. Kriterien der Abhängigkeit nach ICD-10 und DSM-IV
    - 1.2.2. Abhängigkeit bei therapeutischer Dosierung von BZD
    - 1.2.3. Modifizierte diagnostische Kriterien der BZD-Abhängigkeit
  - 1.3. Entzugsbehandlung
    - 1.3.1. Das BZD-Entzugssyndrom
    - 1.3.2. Frühintervention

- 1.3.3. Entzug bei therapeutischer Dosierung von BZD
- 1.3.4. Entzug bei Hochdosierung von BZD
- 1.3.5. BZD-Entzug bei Alkoholabhängigkeit und Polytoxikomanie
- 1.3.6. BZD-Entzug in Schwangerschaft
- 1.3.7. Medikamentöse Behandlung des BZD-Entzugs
- 1.3.8. Psychologische Unterstützung des BZD-Entzugs
- 1.3.9. Entzug von anderen Hypnotika/Sedativa
- 1.3.10. Behandlung komorbider Erkrankungen
- 1.4. Entwöhnung und Nachsorge
- 1.4.1. Stationäre Entwöhnungsbehandlungen
- 1.4.2. Ambulante Behandlung nach abgeschlossenem Entzug
- 1.5. Prävention

## 2. Analgetika

- 2.1. Opioidhaltige Analgetika
- 2.2. Nicht-opioidhaltige Analgetika

## 3. Psychostimulantien

### Methodenreport:

- 1. Standard, Leitlinien, Richtlinien
- 2. Der 3-Stufen-Prozess der Leitlinien-Entwicklung:
- 3. "Evidenz"stärken und Empfehlungsklassen
- 4. Entwicklung der S2-Leitlinien "Substanzbezogene Störungen" von AWMF-Gesellschaften
- 5. Beteiligte Experten

## Ziel der Leitlinien

Ziel dieser Leitlinien ist die Beschreibung des aktuellen Standes der Behandlung substanzbezogener Störungen auf der Basis einer wissenschaftlich begründeten, "evidenz"basierten Suchtmedizin. Die Durchführung einer "evidenz"basierten Behandlung bedeutet die Anwendung von bester verfügbarer externer klinischer "Evidenz" aus systematischer Forschung in Kombination mit der individuellen Expertise des Therapeuten unter Berücksichtigung der Präferenz von Patienten in der konkreten Situation, d.h. der Zustimmung des informierten Patienten. Dabei ist mit individueller klinischer Expertise das Können und die Urteilskraft gemeint, die Ärzte durch ihre Erfahrung und klinische Praxis erwerben. (Sackett et al. 1996).

## Hypnotika/Sedativa

Da schädlicher Gebrauch von Sedativa/Hypnotika (ohne gleichzeitig vorliegende Abhängigkeit) selten, die Abhängigkeit von diesen Substanzen (nach ICD-10: F13.2) aber häufig ist, steht ihre Behandlung speziell im Fall von

- Benzodiazepinen
- Zolpidem / Zopiclon / Zaleplon
- Clomethiazol (barbituratähnliche Substanz)
- $\gamma$ -Hydroxybutyrat (GHB) und  $\gamma$ -Butyrolacton

im Vordergrund dieses Leitlinienabschnittes.

Diese Stoffgruppen bzw. Stoffe werden im Folgenden als Sedativa/Hypnotika bezeichnet. Ihnen ist gemeinsam, dass sie die GABAerge Neurotransmission im ZNS verstärken; dabei sind die Wirkmechanismen am GABA-A-Rezeptor je nach Substanzgruppe etwas

unterschiedlich. Die Substanzgruppen unterscheiden sich bezüglich ihrer Toxizität. Die therapeutische Breite der Benzodiazepine und benzodiazepinähnlichen Substanzen ist groß, die von Clomethiazol,  $\gamma$ -Hydroxybutyrat und  $\gamma$ -Butyrolacton gering.

**Benzodiazepine (BZD)** sind die am häufigsten verordneten Substanzen aus der Gruppe der Sedativa/Hypnotika, die folgende therapeutische Wirkungen haben:

<b>Wirkung</b>	<b>klinischer Einsatz</b>
Anxiolytisch	Angsterkrankungen, Erregungszustände
hypnotisch	Schlafstörungen
muskelrelaxierend	Muskelspasmen, spastische Störungen
antikonvulsiv	Epilepsie, cerebrale Anfälle, Alkoholentzug
amnestisch	Prämedikation für operative Eingriff

BZD werden häufig langfristig über Monate und Jahre eingenommen, obwohl Empfehlungen von Experten dahin gehen, die Verordnung auf kurzfristigen Gebrauch (2-4 Wochen) zu beschränken (CSM 1988, Royal Collage of Psychiatrists 1988, in Ashton;) und einen Dauergebrauch zu vermeiden (AkdÄ 2003).

Toleranzentwicklung tritt bei Sedativa / Hypnotika seltener und später auf als bei anderen Suchtstoffen. Während sich Toleranz gegenüber sedierenden, hypnotischen und psychomotorischen Effekten recht schnell einstellt, ist umstritten, ob sich Toleranz, allenfalls nach Jahren auch gegenüber anxiolytischen Effekten einstellt (Hollister 1990; Wortington et al. 1998; Ashton 2005, O'Brian 2005). Lediglich bei "Umsteigern" kann sich eine Toleranz für BZD oder BZD-ähnliche Substanzen innerhalb von Tagen bis Wochen entwickeln. Auch nach Jahren befinden sich die meisten Langzeitkonsumenten noch im Stadium der "Niedrigdosisabhängigkeit"; späte Toleranzentwicklung nach Jahren bis Jahrzehnten der Einnahme kommt aber vor. Die häufige Verordnung durch nur einen Arzt (in 2/3 aller Langzeitverschreibungen (GEK/Glaeske)) stellt quasi eine Originalstoff-Substitution dar; die Patienten wissen: "Das ausgestellte Rezept muss bis zum nächsten Arztbesuch reichen" (Holzbach, 2005). So ist eine wahllose Einnahme der Medikamente zunächst nicht möglich.

Zu einer, oft fulminanten, Dosissteigerung kommt es, wenn sich die Möglichkeit ergibt, z.B. durch eine neue "Quelle" - ein zusätzlicher Arzt, die zusätzliche Verschreibung auf Privat Rezept, die direkt verkaufende Apotheke (gibt es leider) oder die Beschaffung über das Ausland.

*Über die Abhängigkeit von BZD wurde bereits im Jahr der Markteinführung dieser Substanzgruppe berichtet, wobei auf die große Ähnlichkeit zur damals häufigen Barbituratabhängigkeit hingewiesen wurde (Hollister et al., 1961). Die Öffentlichkeit wurde zum Thema BZD-Abhängigkeit durch das autobiografische Buch "Ich tanze so schnell ich kann" von Barbara Gordon (1980) vor allem in den angloamerikanischen Ländern auf das Thema aufmerksam. Zum Krankheitsbild der Benzodiazepinabhängigkeit existieren zahlreiche Reviews und Monografien (Böning u. Schrappe, 1984; Nelson u. Chouinard, 1999; Poser u. Poser, 1996, ES III; Roehrs et al., 1990; Schweizer u. Rickels, 1998). Auch Analysen mehrerer aggregierter Studien zu Teilaspekten wurden publiziert (Rickels u. Freeman, 2000).*

**Zolpidem / Zopiclon / Zaleplon** (die 3 Z's) sind chemisch Nicht-BZD-Hypnotika, die auch mit dem GABA-A-BZD-Rezeptorkomplex, zwar nicht an die BZD-, sondern Omega-1-Bindungsstelle binden (Patat et al. 2001). Sie haben relativ kurze Eliminationshalbwertszeiten, was sie eher als Einschlafmittel, weniger als Durchschlafmittel qualifiziert.

Nach kasuistischen Beschreibungen waren zunächst Abhängige von anderen Stoffen auf diese Substanzen "umgestiegen" (Bottlender et al., 1997); jedoch gibt es für Zopiclon auch kasuistische Berichte über Abhängigkeit ohne eine vorhergehende andere Suchtkrankheit, (Jones u. Sullivan, 1998; IV; Ströhle et al., 1999, IV; Hajak al., 2003, III). Nach den bisher vorliegenden, ausführlichen Kasuistiken scheinen auch Schlafstörungen und Depressionen, bzw. die Schlafstörungen im Rahmen von Depressionen zur Abhängigkeit von Zolpidem und Zopiclon zu disponieren (Hajak et al., 2003; III). Die 3 Z's haben ein geringeres

Mißbrauchs- oder Abhängigkeitspotential als BZD (Rüther u. Parnham, 1998; III, Poser und Poser 2002; Hajak et al. 2003). Allerdings sind zu Zaleplon in der Literatur bisher keine Abhängigkeitsfälle beschrieben worden.

*Zaleplon hat die kürzeste Eliminationshalbwertszeit aller Benzodiazepine / benzodiazepinähnlichen Substanzen (Drover, 2004). Eliminationshalbwertszeit und Wirkungsdauer sind so kurz, dass ein flexibler Gebrauch (akut bei Auftreten der Schlaflosigkeit, ev. mehrfach pro Nacht) empfohlen wurden (Lader, 2001, IV). Ob diese Applikationsweise effektiv ist und Abhängigkeit verhindert, ist unbekannt. Ein vergleichsweise geringer Marktanteil und die bei Einführung ausgesprochene Warnung vor Abhängigkeit seitens der Firma dürften ebenfalls mit dazu beigetragen haben.*

**Clomethiazol** ist eine Substanz vor allem zur Behandlung des Alkoholentzugssyndroms. Abhängige von Clomethiazol sind ganz überwiegend primär Alkoholabhängige, deren Alkoholentzugssyndrom (meist ein Delirium tremens) mit Clomethiazol behandelt wurde, die Clomethiazol ambulant verschrieben bekamen und dann auf Clomethiazol "umgestiegen" sind (Keup, 1977; IV). Epidemiologische Daten für Deutschland existieren nicht, aber die Zahlen von 658 Fallmeldungen im Frühwarnsystem (Keup, 1993; III) und 192 Fällen in der Suchtkatamnese Südniedersachsen (Poser u. Poser, 1996; III) zeigen an, dass die Clomethiazolabhängigkeit in Deutschland nicht ganz selten sein kann. In 2 ½ Jahren wurden unter 5022 stationären Aufnahmen der Karl-Bonhoeffer-Nervenklinik in Berlin 143 Fälle mit Clomethiazolsucht beobachtet (Stille, 1986). Das Abhängigkeitspotential ist erheblich.

**$\gamma$ -Hydroxybutyrat (GHB) und  $\gamma$ -Butyrolacton:** 1,4-Butandiol, ein aliphatischer Alkohol wird durch 2 enzymatische Schritte in  $\gamma$ -Hydroxybutyrat (GHB) umgewandelt, nämlich durch die Alkoholdehydrogenase bzw. Aldehyddehydrogenase, analog der Metabolisierung des Ethanol (Carai et al., 2002). Eigentlicher Wirkstoff ist wahrscheinlich die GHB, da durch die Hemmung der Umwandlung des 1,4-Butandiols in GHB durch den Alkoholdehydrogenase-Hemmstoff 4-Methylpyrazol der sedativ-hypnotische Effekt im Tierversuch aufgehoben wird (Carai et al., 2002). Abhängige von  $\gamma$ -Hydroxybutyrat (und seinem Präkursor  $\gamma$ -Butyrolacton) sind überwiegend Angehörige der Drogenszene, die eine der Substanzen als z.B. "liquid ecstasy" illegal erwerben und einnehmen, z. T. auch Alkohol- und/oder Medikamentenabhängige (Galloway et al., 1997; III); Hajak et al., 2003; III). Fälle von Medikamentenabhängigkeit mit dem GHB-haltigen Arzneimittel Somsanit® (einem Narkosemittel) wurden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft gemeldet. Schon die Eignung als Entzugsmittel für Alkohol weist auf seine agonistische Wirkung im GABA-System hin (Lenzenhuber et al., 1999)

**Barbiturate und andere barbituratähnliche Substanzen** (z. B. Chloralhydrat, historische Sedativa / Hypnotika wie Paraldehyd (ist ein Alkoholderivat), Bromureide, Bromid etc.) gehören ebenfalls in diese Gruppe. Zwar haben sie ein erhebliches Abhängigkeitspotential, werden aber so selten verwendet, dass Abhängigkeiten heute Raritäten geworden sind.

**Barbiturathaltige Mischanalgetika** sind in Deutschland nicht mehr zugelassen.

**Meprobamat** steht in seinen pharmakologischen Eigenschaften zwischen den Barbituraten und den BZD, vor allem was das Abhängigkeitspotential betrifft. Es ist muskelrelaxierend wie ein BZD und fast so toxisch wie ein Barbiturat. Die Substanz wird in Deutschland nicht mehr, in Österreich kaum noch eingesetzt. Sie wurde wegen der Seltenheit von schädlichem Gebrauch und Abhängigkeit im klinischen und suchtttherapeutischen Alltag nicht einbezogen.

Auch Sedativa/Hypnotika aus ganz anderen Substanzklassen (Antihistaminika, dämpfende Antidepressiva (trizyklische und neuere) sowie sedierende Neroleptika) werden wegen der schlafanstoßenden Wirkung und der Dämpfung (unangenehme) Gefühle gelegentlich missbräuchlich verwendet, fast nie jedoch in Form einer Abhängigkeit; allenfalls Mischabhängigkeiten in Kombination mit Alkohol oder BZD kommen vor.

Auch entsprechende pflanzliche Präparate - Phytohypnotika (Baldrian, Hopenauszüge) können in hohen Dosierungen mißbräuchlich zur Dämpfung verwendet werden. Eine Abhängigkeit im engeren Sinne ist hier nicht bekannt.

## 1. 1. Epidemiologie

### 1.1.1. Formen des Konsums von Sedativa oder Hypnotika

Neben den Formen normalen und therapeutischen Konsums kann auf der Basis der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (2000) unterschieden werden der /die

- akute Intoxikation nach ICD-10: F13.0 (meist suizidal oder akzidentell)
- schädlicher Gebrauch nach ICD-10: F.13.1
- Abhängigkeitssyndrom nach ICD-10: 13.2

Eine sog. "problematische Medikamenteneinnahme" (mit Merkmalen eines unterhalb der diagnostischen Schwelle zu definierenden schädlichen oder abhängigen Konsums) bestand nach einer Repräsentativerhebung im Jahre 2000 bei 3,3 % der Untersuchten (Kraus u. Augustin, 2001); sie hatte im Jahre 2003 auf 4,3% zugenommen. Dabei standen Analgetika an der Spitze, die Einnahme der Schlaf- und Beruhigungsmittel hatte allerdings leicht abgenommen (Kraus und Augustin 2005).

Abhängigkeit von Sedativa/Hypnotika kam nach Schätzungen bis zum Jahre 1996 in Deutschland bei etwa 600 000 - 800 000 (0,8 - 1 % der Bevölkerung) Menschen vor. (Poser u. Poser, 1996; III). Die Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen (Jahrbuch 2004 der DHS) schätzt die Gesamtzahl der Arzneimittelabhängigen auf 1,4 Millionen, davon 1 Million Abhängige von BZD (1,3 - 1,7 % der Bevölkerung). Nach Zahlen des IFT München (Kraus und Augustin, 2001), das im Auftrag des BMGS in 2000 eine Repräsentativerhebung u.a. zur Medikamentenabhängigkeit durchführte, muss mit einer Zahl von 1,9 Millionen Medikamentenabhängigen gerechnet werden. Dabei basieren diese Ergebnisse nur auf Befragung der Bevölkerungs-Stichprobe zwischen 18 und 59 Jahren. Da andere Untersuchungen vor allem bei älteren Menschen hohe Prävalenzzahlen fanden (Weyerer und Zimmer, 1997), liegt die tatsächliche Zahl sogar noch höher. Zwei Drittel aller Medikamentenabhängige sind Frauen. Typisch ist, dass der Konsum von Medikamenten im Rahmen einer Abhängigkeit als "still" und "unauffällig" verläuft, weshalb auch Hilfsmaßnahmen von Betroffenen und ihrem Umfeld nicht als vorrangig erlebt werden.

Bei Patienten in psychiatrischen Kliniken wurde die Prävalenz des Abusus von BZD zwischen 2,4% (Wetterling et al., 2002) und 18,5 % [retrospektiv anhand der Entlassung-Briefe 0,5%, prospektiv mit gezielter Befragung 18,5%] (Laux und König 1985), der Hochdosis-Abhängigkeit mit bis zu 4,7% (Schmidt & Grohmann 1988) angegeben. BZD werden vor allem auch von Alkoholabhängigen und bei Polytoxikomanie eingenommen (Wolf et al., 1989). Die Abhängigkeit von Clomethiazol kommt praktisch nur bei Alkoholabhängigen vor.

### 1.1.2 Entstehungsbedingungen der Abhängigkeit von Sedativa oder Hypnotika

Zunächst einmal ist davon auszugehen, dass *Angaben über Konsum- oder Verordnungshäufigkeiten* keine direkten Aussagen auf die Häufigkeit von schädlichem Gebrauch oder Abhängigkeit erlauben (BMG, 2000; Glaeske, 1999); auch ist bei eventuellen Schlussfolgerungen aus epidemiologischen Daten zu bedenken, dass die Definitionen und Kriterien der Krankheits- und Störungsbegriffe von ICD-9 zu ICD-10 (entsprechend von DSM III, DSM III-R zu DSM IV) gewechselt haben. Generell kann aber angenommen werden, dass bei einem hohen Verbrauch von Substanzen mit Abhängigkeitspotential auch eine hohe Prävalenz der Abhängigkeit zu erwarten ist (Poser & Poser 1996). Etwa 40% aller Benzodiazepin-Verschreibungen münden in einer Langzeiteinnahme (GEK-Studie, Glaeske 1999).

Die Entwicklung der Abhängigkeit von Sedativa oder Hypnotika ist ein multifaktorielles Geschehen, in dem die speziellen pharmakologischen Eigenschaften der Sedativa oder Hypnotika mit bestimmten Strukturen des ZNS der Individuen interagieren. Dabei kommen der (Lebens-) Dosis und Dauer der Einnahme für die Entstehung von Toleranz, Entzugssymptomen im Rahmen der Abhängigkeitsentwicklung ("körperliche Abhängigkeit") besondere Bedeutung zu (Kan et al. 2004). Süchtiger Konsum ("psychische Abhängigkeit") wird vor allem durch ein impulsives oder kompulsives Einnahmemuster ("Kontrollverlust/-

minderung") oder Beschaffungsverhalten ("drug seeking behavior", z.B. durch Einholen von Rezepten von mehreren Ärzten) oder Substanzverlangen ("craving") mit der Unfähigkeit zur Abstinenz und Rückfällen bestimmt.

Eine kurze bis mittelfristige Behandlungsdauer reicht nicht aus, um bei abruptem Absetzen zu einem Entzugssyndrom zu führen; mindestens 8 Wochen Expositionsdauer sind wohl bei therapeutischen Dosen erforderlich. Bei extrem hohen Dosen genügt eine kürzere Zeit. Höchstdosen wurden im Tierversuch und unter Intensivbedingungen verabreicht; dann trat bereits nach einer Woche kontinuierlicher Exposition ein Entzugssyndrom auf (Gomez et al. 2002; IV; Lamb u. Griffiths 1985). Die sog. "Rebound-Insomnie" (Absetz-Schlaflosigkeit) kann schon nach wenigen Tagen Exposition, an den Tagen 1 - 2 nach Absetzen auftreten (Ware et al., 1997).

Auf der *neurobiologischen Ebene* stellen sich nach längerer BZD-Einwirkung pharmakodynamische d.h. neuroadaptive Veränderungen im Sinne von Desensitisierungen der gabaerger Rezeptoren und Sensitisierungen glutamaterger Rezeptoren ein, die mit veränderten Funktionen multipler Rezeptor-Untereinheiten einhergehen.

Zunächst binden bei akuter Anwendung BZD an die BZD-Bindungsstelle, die im Membran-Interface zwischen der  $\alpha$ -(1,2,3,5,-) und  $\gamma$ 2-Untereinheit liegt. Bei gleichzeitiger Anwesenheit von GABA am Rezeptor öffnet der Chlorid-Ionen-Kanal besser, als bei alleiniger GABA-Gabe. Während BZD über Konformationsveränderungen gabaerger Rezeptoren die Frequenz der Kanal-Öffnung erhöhen, verlängern Barbiturate deren Dauer mit der Folge für die Hyperpolarisation der Zelle (auch ohne Anwesenheit von GABA). Dabei vermittelt die  $\alpha$ 1-Untereinheit sedative (und amnestische) Effekte der BZD (Rudolph et al. 1999), wobei die 3 Z's untereinheitenspezifisch sind und an die Omega-1-Bindungsstelle binden; der  $\alpha$ 2-Untereinheit wird dagegen eine gewisse Spezifität für Anxiolyse zugeschrieben. Bei chronischer Anwendung der BZD kommt es zu verminderter Affinität von GABA für die Rezeptoren, zu Rezeptorinternalisierung, Entkopplung der Signaltransduktion und schließlich zu längerfristigen Veränderungen der intraneuronalen Genexpression. (Ator et al., 2000; Gann et al., 2004, Bateson 2002, Huopaniemi et al. 2004). Beim Absetzen oder Entzug von BZD entstehen Entzugssymptome durch eine Minderung gabaerger inhibitorischer Neurone und ein Überwiegen exzitatorischer Aktivität.

Im *Selbstapplikationsexperimenten* im Tierversuch haben sich BZD als schwache bis mittelstarke Suchtstoffe erwiesen (Gomez et al. 2002; IV; Griffiths & Weerts, 1997). Die Häufigkeit der Zufuhr steigt mit der Konzentration der injizierbaren Benzodiazepinlösung. Dabei besteht beispielsweise kein großer Unterschied zwischen Alprazolam, Diazepam oder Triazolam.

Bei kurzfristiger Selbstapplikation konnte das Schlafmittel Triazolam beim Menschen über 1 Woche keine Dosissteigerung und keine unkontrollierte Einnahme in Gang setzen können (weder bei Gesunden noch bei Schlafgestörten; Roehrs et al, 1996). Alprazolam in niedriger Dosis über 14 Tage konnte bei Patientinnen mit prämenstruellem Syndrom kein Entzugssyndrom nach dem Absetzen verursachen (Rickels & Freeman, 2000). Hingegen wird die Wahrscheinlichkeit, dass sich während eines langjährigen therapeutischen Gebrauchs eine Abhängigkeit entwickelt, bei BZD auf etwa 50% geschätzt (Barlow, 1996; Pelissolo et al., 2000).

Ob es *Unterschiede im Abhängigkeitspotential* und im Entzugssyndrom zwischen den verschiedenen BZD gibt, ist bis heute umstritten. Nach der Theorie von Hollister (1978) soll das Abhängigkeitspotential von Sedativa / Hypnotika von der Eliminationshalbwertszeit abhängen: Stoffe mit sehr kurzer und sehr langer Halbwertszeit sollen ein geringes Abhängigkeitspotential haben. So werden kurzwirksame BZD zwar schnell eliminiert (wie z.B. Triazolam, Brotizolam), können aber zu Rebound-Phänomenen führen (Schlaflosigkeit, verstärkte Angst). Langwirksame BZD verursachen im Entzug zwar weniger dramatische und länger hingezogene Entzugserscheinungen; wodurch der Entzug andererseits abgemildert wird; dafür können aber Überhang-Effekte auftreten (Sturzgefahr). Ferner soll eine hohe Rezeptoraffinität der Substanzen mit Suchtpotential einhergehen; so wurde Lorazepam wurde oft angeschuldigt, ein besonders hohes Suchtpotential aufzuweisen, ohne dass dafür ein zwingender Hinweis vorliegt (Poser et al., 1983; Martinez-Cano et al., 1996; Mah & Upshur, 2002; III); ähnliches gilt für Flunitrazepam.

*Dauerkonsumenten* von BZD sind vorzugsweise zu finden bei (Salzman et al. 1990; Salzman 1991; Griffiths & Weerts, 1997):

alten Menschen, die unter körperlichen Krankheiten leiden, oft mit Schmerzen  
Angstkranken (v.a. Panik-Erkrankung und Agoraphobie; Schmidt et al. 1989)  
Patienten mit Persönlichkeitsstörungen oder dysphorisch-subdepressiven Störungen  
Patienten mit chronischen Schlafstörungen  
Angehörige medizinischer Berufe (Kemper et al., 1980).  
vorbestehender Alkoholabhängigkeit oder Polytoxikomanie (Griffiths & Weerts, 1997; Longo & Johnson, 2000; IV).

Schädlicher Gebrauch und Abhängigkeit von Sedativa/Hypnotika treten ferner bevorzugt bei Frauen auf, die etwa 2/3 der Betroffenen ausmachen (Poser u. Poser, 1996; III; Kraus u. Augustin, 2001; Maffli, 2001). Die sekundäre Clomethiazolabhängigkeit (Entwicklung bei vorbestehender Alkoholabhängigkeit) wird gehäuft bei Männern beobachtet (Gregg & Akhter, 1979; Hession et al., 1979; Reilly 1976).

Schädlicher Gebrauch und Abhängigkeit von Sedativa/Hypnotika treten in allen Lebensaltern außer bei Kindern auf. Die zweite Lebenshälfte überwiegt, zumindest in deutschsprachigen Ländern (Kraus u. Augustin, 2001; Maffli, 2001).

Der *Langzeitverlauf* der Abhängigkeit von Sedativa /Hypnotika ist günstiger als der von anderen Suchtstoffen (mögliche Ausnahme: Clomethiazolabhängigkeit), gemessen an den Kriterien langfristige Abstinenz und Mortalität. Im Bereich der Mortalität ist lediglich die Häufigkeit der Todesursachen Suizid und Unfall gegenüber der der Normalbevölkerung erhöht.

### **1.2.1. Diagnostik**

### **1.2.2. Schädlicher Gebrauch, Missbrauch und Abhängigkeit nach ICD-10 und DSM-IV**

*Schädlicher Gebrauch* (nach ICD-10: F13.1) bezeichnet ein Konsummuster von Sedativa oder Hypnotika, das zu einer physischen oder psychischen Gesundheitsschädigung führt (z.B. Unfälle). Der isolierte schädliche Gebrauch (ohne gleichzeitige Abhängigkeit) ist selten und führt noch seltener zum Behandlungswunsch; daher wird im Folgenden nicht weiter darauf eingegangen. Hingegen kommt Missbrauch (im Sinne von DSM-IV) von Sedativa/Hypnotika im Rahmen der Polytoxikomanie häufig vor, vor allem bei Abhängigen von illegalen Drogen. In diesen Fällen sollen mittels Sedativa oder Hypnotika entweder die euphorisierenden oder berauschenden Wirkungen der Drogen verstärkt oder deren Entzugssymptome gemildert werden (O'Brian 2005).

*Abhängigkeit* wird im Sinne des "Abhängigkeitssyndroms" (ICD-10 der Weltgesundheitsorganisation 2000) bzw. der "Substanzabhängigkeit" (Diagnostische Kriterien DSM IV der Amerikanischen Psychiater Gesellschaft APA 1998) in beiden Klassifikationssystemen praktisch identisch verwandt (Tab.1). Die Abhängigkeit von Benzodiazepinen, benzodiazepinähnlichen Substanzen und Clomethiazol wird in ICD-10: F13.2 unter einer Diagnose zusammengefasst, deren letzte Stelle nach Art des eingesetzten Stoffes kodiert wird.

Die Diagnose nach ICD- 10 (Weltgesundheitsorganisation 2000) soll gestellt werden, wenn irgendwann während des letzten Jahres 3 oder mehr der folgenden Kriterien vorhanden waren:

- Ein starker Wunsch oder eine Art Zwang, Sedativa oder Hypnotika zu konsumieren.  
*Der Patient ist auf die Sedativa / Hypnotika "angewiesen", er "muss" sie nehmen, er bittet darum, er droht mit Suizid bei Rezeptverweigerung).*
- Verminderte Kontrollfähigkeit bezüglich des Beginns, der Beendigung und der Menge des Konsums von Sedativa oder Hypnotika.
- Ein körperliches Entzugssyndrom bei Beendigung oder Reduktion des Konsums, nachgewiesen durch die substanzspezifischen Entzugssymptome oder durch die

Aufnahme der gleichen oder einer nahe verwandten Substanz, um Entzugssymptome zu mildern oder zu vermeiden.

- Nachweis einer Toleranz. Um die ursprünglich durch niedrige Dosen erreichten Wirkungen der Substanz hervorzurufen, sind zunehmend höhere Dosen erforderlich. *Dabei ändert die Wirkung der Sedativa oder Hypnotika ihren Charakter mit zunehmender Dosis; das Schlafmittel wirkt in kleinen bis mittelhohen Dosen "belebend" und muss morgens quasi als Weckmittel genommen werden. Es werden Dosen ohne sichtbare Sedierung vertragen, die bei Nichttoleranten zu schwerer Beeinträchtigung, zum Koma oder zum Tod führen würden.*
- Fortschreitende Vernachlässigung anderer Vergnügen oder Interessen zugunsten des Konsums von Sedativa oder Hypnotika; erhöhter Zeitaufwand, um sich die Substanz zu beschaffen (z.B. *multiple Arztbesuche zur Einholung von Rezepten*), zu konsumieren oder sich von den Folgen zu erholen.
- Anhaltender Substanzkonsum trotz des Nachweises eindeutiger schädlicher Folgen. *Die schädlichen Folgen können körperlicher Art sein (z.B. Krampfanfallfolgen nach Entzugskrampfanfällen), oder sozialer (z.B. Arbeitsplatzverlust durch substanzbedingte Leistungseinbußen), oder psychischer Natur (z.B. depressive Zustände nach massivem Substanzkonsum). Zu diesen negativen Folgen gehören auch mnestiche Störungen unter und nach Sedativa / Hypnotika (Bixler et al., 1991); Stürze und Frakturen sind unter BZD bei geriatrischen Patienten besonders häufig (Leipzig et al., 1999); lb). Es sollte festgestellt werden, dass der Konsument sich tatsächlich über Art und Ausmaß der schädlichen Folgen im Klaren war oder dass zumindest davon auszugehen ist.*

*Ein eingeeengtes - typisches süchtiges - Verhaltensmuster im Umgang mit psychotropen Substanzen wurde ebenfalls beschrieben. So tendieren Abhängige auf alle Wechselfälle des Lebens mit Einnahme von BZD oder mit Dosissteigerung zu reagieren oder diese bereits prophylaktisch einzunehmen.*

*Es wird empfohlen, das Kriterium "schnelle Wiederherstellung des alten Einnahme- und Verhaltensmuster bei Rückfall nach längerer Abstinenz" (englisch: rapid reinstatement oder behavioral sensitization) zusätzlich zu berücksichtigen. Es ist bei dieser Substanzgruppe - ähnlich wie bei Alkohol und Opioiden- ein sehr spezifisches und relativ sensitives Kriterium einer Abhängigkeit. Das Phänomen ist Teil der Abhängigkeit bei vielen Suchtstoffen (Hughes et al, 1994); es wurde bereits vor Jahrzehnten in Tierversuchen beim Affen beschrieben (Gerber u. Stretch, 1975) und wurde von Edwards und Gross (1976) in die klinische Suchtmedizin eingeführt. Als Ursache wird eine (irreversible) Funktionsänderung im mesolimbischen "reward system" diskutiert, wobei das Reinstatement-Phänomen als Teil des sog. "Suchtgedächtnisses" angesehen wird (Boening 2001).*

**Tab. 1:** Vergleich der diagnostischen Kriterien für eine Abhängigkeit von Sedativa oder Hypnotika nach ICD-10 und nach DSM-IV

	<b>ICD-10</b>	<b>DSM-IV</b>
	Mindestens 3 der folgenden Kriterien innerhalb v. 12 Monaten f. mind. 1 Monat	Mindestens 3 Kriter. innerhalb v. 12 Mon.
Zwang zur Einnahme	ja	nein
Toleranz	ja	ja
typische Entzugssymptome	ja	ja
Einnahme mehr oder länger als geplant	nein	ja
Kontrollverlust	ja	ja
viel Zeit für Beschaffung, Zufuhr oder Erholung	ja	ja
Aufgabe von Aktivitäten	nein	ja
Fortgesetzter Konsum trotz Schaden	ja	ja



Alle substanzbezogenen Störungen erfordern eine Exposition mit dem jeweiligen Stoff. Diese kann durch Urinnachweise oder Konzentrationsbestimmungen im Plasma objektiviert werden. Die Dauer der Nachweisbarkeit hängt von der Eliminationsgeschwindigkeit der jeweiligen Stoffe ab. Bei einsetzendem Entzugssyndrom sind die Stoffe im Urin noch nachweisbar. Die üblichen immunologischen Urinnachweise auf BZD erfassen Clomethiazol, Zolpidem / Zopiclon / Zaleplon und  $\gamma$ -Hydroxybutyrat nicht. Die Exposition mit Clomethiazol führt zu einem charakteristischen Atem- und Körpergeruch, der aber nicht von allen Menschen wahrgenommen wird.

### **1.2.2. Abhängigkeit bei therapeutischer Dosierung bei BZD**

Bei den BZD besteht ein spezielles Problem, das in dieser Häufigkeit bei keiner anderen Suchtkrankheit vorkommt: die Abhängigkeit bei therapeutischen Dosierungen (sog. "Low-Dose-Dependency" oder "Niedrigdosis-Abhängigkeit" (Hallstrom & Lader 1981; Laux u. König, 1985). Damit ist gemeint, dass BZD-Abhängigkeit bei Dosierungen im therapeutischen Bereich vorkommt, ohne dass es (oder erst spät) zu Dosissteigerungen kommt. Trotzdem können entsprechende Patienten physisch in dem Sinne schwer abhängig sein, dass bei plötzlichem Absetzen des BZD ein vital bedrohliches Entzugssyndrom entsteht (Fukuda et al., 1999). Vor dem Absetzversuch lässt sich bei diesen Patienten die Abhängigkeitsdiagnose gar nicht stellen, da die Kriterien nicht erfüllt sind.

Die sog. Rebound-Insomnie (Absetzschlaflosigkeit) ist wahrscheinlich ein eigenständiges Phänomen, das noch keine Abhängigkeit beweist; sie kommt nach hohen BZD-Dosen, aber im therapeutischen Bereich kurz- und mittellang wirksamer Substanzen vor (Roehrs et al., 1990). Die Absetzschlaflosigkeit kann eine Benzodiazepin-Dauereinnahme in Gang halten und Ausgangspunkt einer Niedrigdosis-Abhängigkeit sein.

### **1.2.3. Modifizierte diagnostische Kriterien bei problematischem BZD-Konsum**

Die Kriterien dienen vor allem der Präzisierung eines "problematischen Konsums" von Sedativa/Hypnotika (Poser et al. 1983, König u. Laux 1985). Zu diesen indirekten Zeichen gehören:

- Medikamentenbeschaffung durch Dritte
- Medikamentenbeschaffung durch Privatrezept bei gesetzlich Krankenversicherten
- Rezeptfälschungen, Medikamentenerschleichungen und Medikamentendiebstähle
- Kritiklose Euphorie
- dysphorisch-depressive Verstimmung als Medikationsfolge
- Umschlag der Wirkung: Schlafmittel werden benötigt, um wacher zu werden
- Wurstigkeit, Kritikverlust, affektive Nivellierung etc. als Medikationsfolge
- paradoxe Wirkung (motorische Erregung durch Sedativa/Hypnotika)
- Konzentrationsstörungen, Amnesien und Verwirrtheit
- Scheinbar unerklärliche, aber typische Intoxikationen (Ataxie, Dysarthrie, Nystagmus)
- Appetitstörungen, eher im Sinne von Appetitmangel
- Verwahrlosungszeichen mit mangelhafter Körperpflege

Die typische Trias aus affektiver Indifferenz, kognitiv-mnestischen Defiziten und körperlicher Schwäche tritt auch bei einem Konsum im Niedrigdosisbereich auf (Holzbach 2005). Mit wachsender Lebenszeit-Dosis steigt das Ausmaß dieser Folgeerscheinungen. Dies stellt das eigentliche Problem bei der Langzeiteinnahme dar. Die Hochdosisabhängigkeit beschleunigt diese Entwicklung nur.

## **1.3. Entzugsbehandlung**

Auf *Intoxikationen* (ICD-10: F13.0) wird hier nicht weiter eingegangen, obwohl sie bei schädlichem Gebrauch sehr häufig sind und auch im Rahmen der Abhängigkeit vorkommen.

Es sollte bei jeder Intoxikation mit Sedativa / Hypnotika geprüft werden, ob zusätzlich ein schädlicher Gebrauch oder eine Abhängigkeit mit diesen Stoffen vorliegen.

Akute Intoxikationen erfordern die Überwachung des Patienten in einer sicheren und angemessenen Umgebung. Diese Maßnahme kann ambulant erfolgen. Bei schweren

Intoxikationen oder Hinweisen auf frühere schwere Entzüge sollte eine Einweisung ins Krankenhaus erfolgen [B]. Auf Bewußtseinsstörungen und auf den möglichen Übergang in ein Entzugssyndrom ist besonders zu achten.

### 1.3.1. Das BZD-Entzugssyndrom

Häufige Entzugssymptome sind Schlafstörung ("rebound-insomnia"), Angstzunahme ("rebound anxiety"), aber auch Unruhe, Irritabilität, Kopfschmerzen, Tremor, Muskelzuckungen, Schwächegefühl, Schwindel, Benommenheit, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Konzentrationsstörungen, Depression. Typisch sind perzeptuelle Störungen, wie Metallgeschmack, Liftgefühl, Hyperakusis, Lichtscheu, Gefühl "elektrischer Schläge" oder Depersonalisationserscheinungen (O'Brien 2005). Eher selten sind Entzugskrampfanfälle (2-3%; Laux et al.; Martinez-Cano et al., 1995), Delirien oder andere Entzugspsychosen, meist bei Hochdosisabhängigkeit. Wenn kurzwirksame Benzodiazepine plötzlich abgesetzt werden, sind im Rahmen der Entzugserscheinungen zusätzlich besonders massive mnestiche Störungen zu erwarten (Bixler et al, 1991)

Die Häufigkeit von Entzugssymptomen bzw. -syndromen wird in großen observationalen Studien annähernd vergleichbar angegeben (Tab. 2; Schweizer u. Rickels (1998). Petrovic et al., 2002); Laux et al. 1985).

**Tab. 2:** Erwähnung von Entzugssymptomen bei Sedative / Hypnotika in den Kriterienlisten von ICD-10; Forschungskriterien und DSM IV. Außerdem ist deren Häufigkeit (bei 61 von 93 Patienten traten Entzugssymptome auf) in einer observationalen bzw. naturalistischen Studie aufgeführt (Laux et al 1985). Von den aufgeführten Entzugssymptomen erfordert ICD-10 3 für die Diagnose, DSM-IV nur 2, von denen allerdings einige gemeinsam in einem Kriterium stehen

	ICD-10	DSM IV	Laux et al. (1985) (n=61)
Übelkeit oder Erbrechen	ja	ja	
Krankheitsgefühl, Schwäche	ja	-	
Kopfschmerzen	ja	-	
Schlafstörungen	ja	ja	74 %
Angst	-	ja	49 %
Tremor	ja	ja	46 %
Schwitzen	-	ja	44 %
Schwindel, Tachykardie	ja	ja	34 %
Kreislaufstörung (Hypotonie)	ja	-	10 %
psychomotorische Unruhe	ja	ja	
Halluzinationen, Illusionen	ja	ja	
paranoide Vorstellungen	ja	-	
Delir	ja	-	7 %
andere Psychosen	-	-	
Krampfanfälle (grand mal)	ja	ja	2 %

In differentialdiagnostischer Hinsicht sind Entzugssymptome von wiederauftretenden Symptomen der Grunderkrankungen zu unterscheiden, was besonders für Patienten mit Angsterkrankungen und primären Schlafstörungen gilt.

Entzugssymptome setzen - je nach Halbwertszeit - innerhalb von 1 - 7 Tagen nach Absetzen ein (O'Brien 2005) und bestehen je nach genommener Dosis und Halbwertszeit für Tage bis Wochen fort. In Einzelfällen treten auch protrahierte Verläufe über Wochen bis Monate auf. In der Regel treten bei protrahierten Verläufen die Symptome phasenweise auf und werden mit der Zeit immer schwächer und dauern immer kürzer an, bis der Entzug dann völlig abgeklungen ist. Selten sind Fällen mit durchgängig bestehenden Symptomen.

Angst ist ein häufiges Symptom rund um die Benzodiazepinabhängigkeit. Manche Patienten beginnen aufgrund einer Angststörung Benzodiazepine zu nehmen, bei anderen treten Ängste im Laufe der Einnahme ein (Barlow 1997; Lemoine et al., 1997, II) und Ängste können Entzugssymptome sein. Auch bei Patienten mit generalisierten Angststörungen besteht bereits unter BZD eine sehr deutliche Angstsymptomatik, die nach erfolgreichem Entzug jedoch meist eindeutig nachlässt (Lemoine et al, 1997; IIa). Wenn

neue Symptome beim Patienten auftreten, handelt es sich ebenfalls eher um Entzugserscheinungen. Hingegen sprechen spätes Auftreten nach Absetzen und langes Fortbestehen eher für wiederkehrende Symptome der Grundkrankheit (Marks, 1988).

### 1.3.2. Frühintervention

Die insgesamt seltene schädliche Gebrauch von Sedativa/Hypnotika (ohne Abhängigkeit) oder auch die Langzeiteinnahme in frühen Stadien der Abhängigkeit wird von den Patienten nur selten als problematisch erlebt, im Gegensatz zu ihren Therapeuten (Mah & Upshur, 2002, III; Poser & Poser, 1996; Wetterling et al, 2002)).

Bei schädlichem Gebrauch von Sedativa/Hypnotika können diese einfach abgesetzt werden, was bei Abhängigkeit ein Kunstfehler wäre (A).

Der behandelnde Arzt oder Suchttherapeut sollte darüber hinaus therapeutische Gespräche mithilfe der Technik der sog. "Motivierenden Gesprächsführung" (Miller und Rollnick 1999; [A]) mit dem Patienten führen, die die prinzipiellen Vor- und Nachteile der Langzeiteinnahme, des Übergangs in eine Abhängigkeit, bzw. einer sedativafreien Lebensführung zum Gegenstand haben. Der schädliche Gebrauch von  $\gamma$ -Hydroxybutyrat /  $\gamma$ -Butyrolacton sollte in der Regel Anlass für eine Drogentherapie sein (B).

Wenn jegliches Krankheitsgefühl fehlt, kann die Bereitschaft zum Absetzen oder zum Entzug nur über eine Verdeutlichung der potentiell schädlichen Folgen hergestellt werden. (Holzbach, 2000). Insbesondere Patienten mit reiner Benzodiazepinabhängigkeit sind nur schwer für eine Entzugsbehandlung zu motivieren. Ihnen fehlt das suchtspezifische Krankheitskonzept, eine Behandlung zusammen mit Alkoholikern lehnen sie ab. Die Abhängigkeit ist für sie schwer zu erkennen, da der Wirkverlust oft als Verschlechterung der Symptomatik/Erkrankung gewertet wird, die primär zur Einnahme führte. Absetzphänomene werden nicht als Entzugssymptome gesehen, sondern als wiederaufflammen der ursprünglichen Symptome. Die Einnahme als Medikament und die Verschreibung durch den Arzt versperren oft ebenfalls den Blick auf die Abhängigkeit. Viele Ärzte und Betroffene wissen nicht um die Folgen einer langfristigen Benzodiazepineinnahme (s.u.) und sehen nur Probleme, wenn die Medikamente wahllos eingenommen werden. Medikamentenabhängige haben jedoch oftmals schon seit Jahren einen suchtbedingten Kontrollverlust, der aber durch den äußeren Kontrollmechanismus der festen Verschreibung (z.B. "Rezept muß für zwei Wochen reichen") nicht zum Tragen kommt.

Als schädliche Folgen für den einzelnen Patienten sollten angesprochen werden:

- mnestische Störungen, die bei BZD-Konsumenten und -abhängigen vor allem unter hohen Dosen und bei schnell resorbierbaren Substanzen vorkommen (Bixler et al, 1991). Auch ist der Hinweis empfehlenswert, dass eine Kombination bereits mit kleinen Alkoholmengen amnestische Episoden mit erheblichen Verhaltensstörungen auslösen kann.
- wiederholte Intoxikationen, i.d.R mit dem jeweiligen Sedativum/Hypnotikum, aber auch bei der Kombination mit Alkohol
- Zunahme von Angst und Schlafstörungen unter der Medikation mit Sedativa / Hypnotika mit Besserungstendenz nach Entzug (Barlow 1997; Lemoine et al., 1997, IIa)
- Verlust der hypnotischen Wirkung bei Dauergebrauch
- Dosissteigerung mit erhöhter Wahrscheinlichkeit für schwerwiegende Folgen
- psychomotorische Behinderung im Umgang mit Maschinen, mit Zunahme von Straßenverkehrsunfällen, häuslichen Unfälle und Frakturen, vor allem bei älteren Patienten und bei Verwendung lang wirksamer Substanzen (Morin et al., 2004, Ib)

Bei einer Hochdosisabhängigkeit besteht meistens ein Krankheits- und Leidensgefühl, das die Therapie erleichtert. Eine wichtige Rolle spielt dabei die Toleranzentwicklung: wenn der vom Patienten gewünschte Effekt verloren geht oder gar ins Gegenteil umschlägt, dann

verliert die Einnahme der Sedativa /Hypnotika ihren Sinn. Auf die mit Verzögerung zu erwartende Besserung des Gesamtbefindens ist bei den Abhängigen deutlich hinzuweisen (C). *So hatten (Lemoine et al. (1997; IIa) an einer Population von lorazepamabhängigen mit generalisierter Angststörung als Primärerkrankung beobachtet, dass unter dem BZD mehr Angstzustände auftraten als nach abgeschlossenem Entzug. Ähnliches gilt für die Mehrzahl der Schlafstörungen.*

Die Frühintervention bei beginnender Abhängigkeit von Sedativa oder Hypnotika ist erfolgreicher als die Behandlung einer jahrzehntelangen Abhängigkeit (was für BZD, aber nicht für die anderen Sedativa /Hypnotika belegt ist; Vorma et al, 2005; II), wohl weil sich zu einem frühen Zeitpunkt suchtbegleitende Gewohnheiten noch nicht verfestigt haben und auch das Entzugssyndrom bei kürzerer Abhängigkeit noch weniger schwerwiegend ist.

Bei Clomethiazol ist wegen der hohen Mortalität, der Schwere der Mischintoxikationen mit Alkohol und der Schwierigkeit des Entzugs die Empfehlung zu einer Entzugsbehandlung immer und frühzeitig gegeben (A). Er sollte stets stationär und in einer Spezialinstitution erfolgen, in der Regel einer Suchtstation. Da Clomethiazol mit 2 - 8 Stunden eine relativ kurze Eliminationshalbwertszeit hat (Jostell et al., 1986), ist mit Entzugssymptomen (inklusive Grand-Mal-Anfällen) nach dem Absetzen brüsk und mit einiger Intensität zu rechnen. Bis zur stationären Aufnahme wird eine überbrückende Gabe von Diazepam (50 mg täglich und mehr) empfohlen (B). Bis zur stationären Aufnahme wird deshalb eine überbrückende Gabe mit Benzodiazepinen, z.B. mit Diazepam empfohlen (B). 1 Kapsel Clomethiazol entspricht etwa 2,5 mg Diazepam.

### **1.3.3. Entzug bei therapeutischer Dosierung von BZD ("Niedrigdosisabhängigkeit")**

Zunächst ist eine *Nutzen-Risiko-Abwägung* zu treffen, denn nicht jeder Patient mit einer Niedrigdosisabhängigkeit von Sedativa / Hypnotika muss entzogen werden (C). Bisher gibt es für diese Nutzen-Risiko-Abwägung keine allgemein akzeptierte Vorgehensweise, keinen Algorithmus zur Entscheidungsfindung. Kriterien, die zur Entscheidungsfindung herangezogen werden können, sind:

- Wirkverlust / Wirkumkehr
- Gefahr für / manifeste Folgeerscheinungen des Konsums
- Behandelbarkeit der (vermuteten) psychischen Grundstörung
- Alter der betroffenen Person
- Veränderungsbereitschaft / -möglichkeit der betroffenen Person
- Allgemeinverfassung der betroffenen Person

Bei BZD und Zolpidem / Zopiclon /Zaleplon kann wegen ihrer geringen Toxizität im Vergleich zu Alkohol in manchen Fällen eine Weiterbehandlung bis zum Lebensende möglich, wenn nicht ratsam sein (Joughin et al., 1991). Den Risiken, Leiden und Kosten des Entzuges ist der potentielle Nutzen der Medikamentenfreiheit gegenüberzustellen. Wenn die Behinderung durch die Sedativa-Hypnotika-Einnahme gering ist, dagegen aber ein langer, quälender und eventuell sogar gefährlicher Entzug zu erwarten ist, wird die Entscheidung möglicherweise zugunsten einer lebenslangen Weiterverabreichung des Sedativums/Hypnotikums fallen (C).

Eine solche *"Langzeit-Substitution"* kann vor allem bei Patienten mit nur noch kurzer Lebenserwartung, z. B. bei Malignompatienten sinnvoll sein (C). Allerdings sollte auch bei Hochbetagten nicht unterschätzt werden, wie lange die Lebenserwartung noch sein kann, wenn sie keine lebensverkürzenden Erkrankungen haben. Auch im Alter ist ein BZD-Entzug nicht riskanter ist als bei jüngeren, sofern er durch langsames Herunterdosieren ausgeführt wird. (Schweizer & Rickels 1998).

Bei *primärer Insomnie* ist aus kontrollierten Studien eine Wirkung der BZD für Zeiträume bis zu 4 Wochen belegt, darüber hinaus aber nicht (Nowell et al. 1997, Holbrook et al. 2000; Ia). Empfehlungen zum Einsatz von BZD-Hypnotika (z.B. Brotizolam, Triazolam,

Lormetazepam) oder der als gleichwertig beurteilten Non-Benzodiazepin-Hypnotika (Zolpidem, Zopiclon, Zaleplon; Nowell et al. 1997) beziehen sich ebenfalls auf eine Kurzzeitverordnung (B). Trotzdem sind unter den Patienten mit chronischer Schlafstörung viele Patienten mit Abhängigkeit von BZD-Hypnotika (Ashton 2005).

Für Patienten mit *chronischen Angsterkrankungen* werden BZD von einigen Forschern als Langzeitbehandlung z.B. der Panikstörung (in der Kombination mit kognitiver Therapie) empfohlen (Dengler & Selbmann 2000; Pollak et al. 2003; B), da keine regelmäßige Einnahme notwendig ist, sondern nur, wenn eine Panikattacke auftritt. Bei der sozialen Phobie und der generalisierten Angststörung wird eher abgeraten (Dengler & Selbmann 2000), andere Forscher sehen bei der sozialen Phobie neben kognitiver Therapie, SSRI, MAO-Hemmer eine Indikation unter anderem für das BZD Clonazepam (van Ameringen et al. 2003; C). Bei der generalisierten Angststörung wird hingegen von einer Langzeitverordnung von BZD abgeraten (Allgulander et al. 2003; C)

Bei Patienten mit *schweren psychiatrischen Erkrankungen* (z.B. schizophrene und affektive Störungen) werden in den letzten Jahren zunehmend auch substanzbezogene Störungen diagnostiziert und ein hoher Einsatz von BZD beobachtet (Clark et al. 2004; Valenstein et al. 2004). Dabei ist unklar, ob bei diesen Patienten frühere, eher restriktive Behandlungsempfehlungen (APA 1990, Salzman 1991) heute noch gelten, ob und welche Patienten entzogen, langfristig behandelt oder sogar "substituiert" werden sollen. Die Fortsetzung der BZD-Behandlung könnte das kleinere Übel im Vergleich zu den Leiden des Entzuges und der Instabilität des BZD-freien Zustandes sein (Tennant u. Pumphrey, 1984; C).

Für die *Durchführung* des sog. "ambulanten Langsamentzugs" ist zunächst die Haus-, oder Allgemeinarztpraxis zu empfehlen (C). Erst bei Versagen der Entzugsbehandlung und weiterem Absetzwunsch des Patienten ist die Behandlung in einer entsprechend erfahrenen Fachklinik zu empfehlen.

Bezüglich der weiteren Verordnung der Sedativa oder Hypnotika gilt das allgemeine Prinzip des *allmählichen Ausschleichens*. Bei Abhängigkeit oder auch nur vermuteter Abhängigkeit darf niemals schlagartig abgesetzt werden, sondern es muss allmählich abgesetzt bzw. "ausgeschlichen" werden ("gradual taper"; CRM 1980; Roy-Burne & Hommer 1988; Tyrer et al. 1983; Rickels et al. 1990; Morin et al., 2004; Ib; O'Brien 2005; A). Eine langsame bis sehr langsame Dosisreduktion erhöht die Wahrscheinlichkeit eines erfolgreichen Entzuges (Otto et al., 1993; Spiegel et al., 1994; je IIa). Beim plötzlichen Absetzen eines BZD kann das Entzugssyndrom besonders schwer sein (Wolf et al., 1989; Martinez-Cano et al., 1995; O'Brien, 2005); es wurden sogar tonisch-klonischen Anfälle oder Entzugspsychosen beobachtet (Fukuda et al. 1999).

Beim ambulanten Langzeitentzug kann die Abdosierzeit zwischen 4 und 10 Wochen angesetzt werden (Bélanger et al., 2005; O'Brien 2005; B), d.h. die Dosis sollte je nach geplantem Absetzzeitraum wöchentlich zwischen 10% und 25% der langfristig eingenommenen Dosis reduziert werden. Da die letzten Reduktionsschritte die schwierigsten sind, empfiehlt es sich, anfangs größere, gegen Ende nur noch kleine Schritte zu planen - entweder im Sinne von Halbierung der Dosis von Schritt zu Schritt (z.B. 40 - 20 - 10 - 5 - 2,5mg Diazepam) oder nach einem festen Schema mit Oxazepam (Holzbach 2005):

Bei Dosierung über 60mg Oxazepam 30mg-Reduktionsschritte

Ab 60 mg Oxazepam in 15-mg-Schritten

Ab 30 mg Oxazepam Reduzierung in 7,5-mg-Schritten:

7,5 - 7,5 - 7,5 - 7,5 mg

7,5 - 0 - 7,5 - 7,5 mg

7,5 - 0 - 0 - 7,5 mg

0 - 7,5 - 0 - 0 mg

oder mit Diazepam (Holzbach 2000):

Bei Dosierung über 20 mg Reduktion in 10-mg-Schritten

Ab 20 mg in 5-mg-Schritten

Ab 10 mg Reduzierung um 2,5 mg:

2,5 - 2,5 - 2,5 - 2,5 mg

2,5 - 0 - 2,5 - 2,5 mg  
2,5 - 0 - 0 - 2,5 mg  
0 - 2,5 - 0 - 0 mg

Die Entscheidung Oxazepam versus Diazepam als Standardpräparat im Entzug ist nicht anhand von Vergleichsstudien zu treffen. Selten ist die Halbwertszeit von Oxazepam zu kurz, sodass im Verlauf des Tages / der Nacht trotz Verteilung der Dosis über den Tag Entzugsspitzen auftreten. Bei Diazepam besteht die Gefahr der Kumulation.

Wenn die Reduktion zu drastisch ist, der Patient also signifikante Entzugssymptome bekommt, kann für eine kurze Zeit wieder auf die Dosis heraufdosiert werden, die mit relativer Beschwerdefreiheit einherging. Dann sollte von dieser Dosis wieder eine Abdosierung begonnen werden; auf diese Weise können Therapieabbrüche oder Rückfälle vermieden werden (Morin 2004; Ib). Auch wenn viele Experten einen Entzugszeitraum von 6-8 Wochen als optimal ansehen (Ashton 2002, Ashton 2005), können einzelne Patienten mehr als 1 Jahr für den Entzug benötigen (C). Dabei sollte sowohl dem Patient wie dem Arzt klar sein, dass Entzugsbeschwerden auftreten, solange abdosiert wird.

Bei einigen Patienten mit Langzeiteinnahme von hochpotenten BZD-Anxiolytika (z.B. Lorazepam, Alprazolam oder Bromazepam) oder kurzwirksamen Substanzen (einschließlich Clomethiazol, Zolpidem, Zopiclon und Zaleplon) kann es angebracht sein, nach Umrechnung auf eine Äquivalenzdosierung den Entzug mit mittellang wirksamen Oxazepam oder dem langwirksamen Diazepam durchzuführen (siehe Tab. 4; Ashton 2005; B). Es empfiehlt sich stets mit dem gleichen Medikament zu entziehen, sodass keine Unsicherheiten mit der Dosis entstehen, Urin-Kontrollen leichter beurteilt werden können - auch wenn diese Umstellung Patienten zu Beginn verunsichern könnte.

Schwere und Dauer des zu erwartenden Entzugssyndroms hängen weiterhin von folgenden Faktoren ab:

- Dauer der Einnahme (*je länger die Einnahme, desto schwerer das Entzugssyndrom; Murphy & Tyrer, 1991*)
- Dosis (*je höher die Dosis, desto schwerer das Entzugssyndrom; Toleranz und Schwere des Entzugssyndroms sind allerdings nicht sehr hoch korreliert (Lamb & Griffiths, 1985) Eine sehr kurze Einnahmedauer (4 Wochen) niedriger Dosen von Zopiclon (7,5 mg) oder Zolpidem (10 mg) verursacht bei Gesunden nach dem Absetzen noch keine "Rebound-Insomnie" als empfindlichstes Entzugssymptom (Ware et al., 1997; Voderholzer et al., 2001). Triazolam in niedriger Dosis (0,25 mg) verursachte in dieser Studie eine geringe "Rebound-Insomnie". Bei hohen Triazolamdosierungen (0,5 mg) kann schon eine 6-tägige Verabreichung zu einer Rebound-Insomnie nach dem Absetzen führen, deutlicher eine 28tägiger Verabreichung (Roehrs et al., 1992; Ware et al., 1997). Die Rebound-Insomnie dauert allerdings im Gegensatz zu den anderen Entzugssymptomen nur 1 - 2 Nächte.*)
- Eliminationshalbwertszeit (EHWZ) des zu entziehenden Sedativums beim abrupten Absetzen (*je kürzer die EHWZ, desto schneller tritt das Entzugssyndrom auf und desto schwieriger ist der Entzug; siehe Tab. 3 (Wolf et al., 1989; APA 1990; Salzman 1991; Uhlenhuth et al., 1999)*)
- allgemeiner Zustand des Patienten (*je schlechter der Allgemeinzustand, desto schwerer das Entzugssyndrom) Bei älteren Patienten und solchen in schlechtem Allgemeinzustand soll der Entzug schwieriger und riskanter sein als bei jüngeren und sonst gesunden Patienten (Poser u. Poser, 1996). Diese Feststellung ist zumindest für ältere Patienten nicht gesichert, fanden doch Schweizer et al. (1989, ES III) bei einer kleinen, vergleichenden observationalen Studie keinen Unterschied; behandelt wurden 19 ältere und 22 jüngere Patienten, die langsam herunterdosiert wurden.*)
- bei gleichzeitigem Konsum von Alkohol und BZD ist das Entzugssyndrom schwerer als bei alleiniger bei BZD-Abhängigkeit

- bei "Umsteigern", d.h. Patienten mit einer anderen Sucht in der Vorgeschichte (*bei früherer Alkohol- oder Heroinabhängigkeit ist das Sedativa-Entzugssyndrom besonders schwer; Hollister, 1990; Poser u. Poser, 1996; III; Wolf et al., 1989, IV).*)
- Komorbidität mit ängstlichen oder depressiven Störungen (*je depressiver und ängstlicher der Patient vorbestehend war, desto schwerer fällt das Entzugssyndrom aus; dieser Zusammenhang gilt auch für die dependente Persönlichkeitsstörung und die posttraumatische Belastungsstörung gilt (Murphy u. Tyrer, 1991; Davidson 2004)*)

**Tab. 3:** Eliminationshalbwertszeit verschiedener BZD (nach Ashton 2005)

BZD	Eliminationshalbwertszeit in Std (aktiver Metabolit)
Alprazolam	6-12 (Hydroxyalprazolam 12-15)
Chlodiazepoxid	5-30 (36-200)
Clonazepam	18-50
Diazepam	20-100 (36-200)
Flunitrazepam	18-26 (36-200)
Flurazepam	(40-250)
Loprazolam	6-12
Lorazepam	10-20
Lormetazepam	10-12
Nitrazepam	15-38
Oxazepam	4-15
Temazepam	8-22

Ob das Alter einen Einfluss auf die Entzugssymptomatik und damit auf den Erfolg der Behandlung hat, ist unklar. Einerseits wird berichtet, dass bei älteren Patienten der Entzug schwieriger und riskanter sein soll als bei jüngeren Patienten (Poser u. Poser, 1996, III). Andererseits wurden bei geriatrischen Patienten eher leichte Entzüge unter langsamer Abdosierung berichtet (Petrovic et al. (2002; Ia).

Die letzten Reduktionsschritte sind oft mit dem Erleben von stärkeren Entzugssymptomen verbunden, die sich aus subjektiven Befürchtungen heraus erklären ("pseudowithdrawal"; Roy-Burne & Hommer 1988, O'Brian 2005); unter Placebo-Gabe haben Patienten weniger Entzugssymptome.

Die erfolgreiche Beendigung des BZD-Entzuges soll mehr von Compliance und Selbstwirksamkeitserwartungen des Patienten als von einem speziellen Programm oder Medikament abhängen (Bélanger et al., 2005; II).

Der Erfolg der Entzugbehandlung wird entgegen der Erwartung nicht durch die Schwere der Entzugssymptome vorhergesagt (Schweizer u. Rickels 1998); Patienten mit den leichteren Entzugssymptomen sind keineswegs die erfolgreicheren. In sehr strukturierten Therapieprogrammen sind Abstinenzraten von 85 % innerhalb von 7 Wochen erreicht worden, die selbst nach einem Jahr noch anhielten, wenn auch nicht ganz in dieser Höhe (Morin et al, 2004; Ib). Insgesamt werden Erfolgsraten (Abstinenz nach > 1 Jahr) von 30 - 50% erreicht (Barlow, 1996; Joughin et al., 1991; Couvéé et al 2002).

#### 1.3.4. Entzug bei Hochdosierung von BZD

Patienten mit Hochdosisabhängigkeit sollten im Rahmen eines "stationären Schnellentzuges" über 3-6 Wochen in psychiatrischen Kliniken entzogen werden, da dort in der Regel die meiste Erfahrung bezüglich der Abdosierungsstrategien, Behandlung der Entzugssymptome und häufigen Komorbidität besteht.

Entsprechend der Empfehlung, in einer Klinik stets mit dem gleichen Benzodiazepin zu entziehen, wird der Patient die ersten zwei Tage auf der errechneten Äquivalenzdosis des "Standard-Benzodiazepins" weiter behandelt. Gegebenenfalls kann eine Dosisanpassung erfolgen, da die Angaben in Äquivalenz-Tabellen stark schwanken und es auch individuelle Unterschiede gibt.

Wurden mehrere BZD nebeneinander genommen, werden ihre Äquivalenzdosen üblicherweise nach der Äquivalenztabelle (s. Tabelle 3) addiert (Petrovic et al, 2002; Poser u. Poser, 1996, III). Unterschiedlich wird die Höchstdosis-Frage empirisch beantwortet - auch hierzu fehlen Studien. Insbesondere bei Zweifeln an den Angaben sollte sich vorsichtig an die Dosis "heran getastet" werden. Selten brauchen Patienten mehr als 60mg Diazepam bzw. 180mg Oxazepam/Tag.

Entzugsskalen (wie die BWSQ von Tyrer et al. (1990), Couvé et al. 2002) können für die Patienten sehr entlastend sein, da sie darüber die Rückmeldung bekommen, dass sie mit ihren Entzugssymptomen nicht völlig allein und einmalig sind. Ein Score-gesteuerter Entzug wie im Alkoholbereich erscheint aber nicht sinnvoll, da der Benzodiazepinentzug wesentlich komplexer ist und die Entzugssymptome nicht immer analog mit der Dosisreduktion einhergehen.

**Tab. 4:** BZD auf dem deutschen Arzneimittel-Markt (einschließlich historische Substanzen, die in Klammern stehen). Bei einigen Substanzen tragen langwirksame Metabolite zum Effekt bei.

Substanz (Firmenname)	Äquivalenzdosis	Begründung der Äquivalenzdosis (in mg)
- Alprazolam (Tafil®)	1 (0,5)	
- Bromazepam (Lexotani®)	6	
- Brotizolam (Lendormin®)	0,5	
(- Camazepam (Albego®)	20	
- Chlordiazepoxid (Librium®)	20 (25)	
- Clobazam (Frisium®)	20	
- Clonazepam (Rivotril®)	2 (0,5)	
- Clotiazepam (Trecalmo®)	5	
- Diazepam (Faustan, Valium®)	10	Standardsubstanz
- Dikaliumclorazepat (Tranxilium®)	20	Metabolit Nordazepam
- Flunitrazepam (Rohypnol®)	0,5 (1,0)	
- Flurazepam (Dalmadorm®)	30 (15-30)	Metabolit Desm.-Flur.
- Halazepam (in Deutschland nicht auf dem Markt)	40	
- Ketazolam (Contamex®)	30	
- Loprazolam (Sonin®)	1,5 (1)	
- Lorazepam (Tavor®)	2 (1)	
- Lormetazepam (Noctamid®)	1	
- Medazepam (Rudotel®, früher Nobrium®)	20	
- Metaclozepam (Talis®)	10	
- Midazolam (Dormicum®)	7,5	
- Nitrazepam (Mogadan, Radedorm®)	5	
- Nordazepam (Tranxilium N®)	20	
- Oxazepam (Adumbran®)	30 (20-40)	
- Oxazolam (Tranquit®)	30	
- Prazepam (Demetrim®)	20	Metabolit Nordazepam
- Temazepam (Planum®, Remestan®)	20	
- Tetrazepam (Musaril®)	20	Metabolit Nordazepam
- Triazolam (Halcion®)	0,5	

nach: Klotz & Laux, 1996; III; Marks, 1988; Nelson & Chouinard, 199; Petrovic et al., 2002; Poser u. Poser, 1996, ES III;

Die Äquivalenzangaben schwanken von Autor zu Autor bis zum Faktor 4 (z.B. für Oxazepam mit 10 mg weicht bei Marks (1988) deutlich von den hier angegebenen 40 mg ab). Nelson & Chouinard (1999) geben für einige Benzodiazepine, z.B. Temazepam mit 60 mg, Nitrazepam mit 20 mg, Clonazepam mit 5 mg an; dies sind wohl zu hohe Äquivalenzdosen, die auch nicht mit den Herstellerangaben und den Annahmen der anderen Autoren übereinstimmen (in Klammern: Angaben von Ashton 2005).

### 1.3.5. BZD-Entzug bei Alkoholabhängigkeit und Polytoxikomanie



BZD werden häufig von Alkoholabhängigen eingenommen; im Schnitt kommt ein nicht-medizinisch indizierter Gebrauch (Missbrauch) bei zwei von fünf Alkoholabhängigen vor, einer von fünf Alkoholabhängigen hat die Lebenszeitdiagnose einer BZD-Abhängigkeit (Lejoyeux et al. 1998).

Kasuistiken und erweiterte Kasuistiken sprechen dafür, dass der Entzug bei Mehrfachabhängigen ungewöhnlich schwer verlaufen kann und initial sehr hohe BZD-Dosen erfordert (Kunkel et al., 1997; IV, Longo & Johnson, 2000; IV). Allerdings gibt es bei gemischtem Alkohol-BZD-Konsum auch Beobachtungen, die praktisch identische Entzugssyndrome fanden (Thomas et al. 1989; III). Auch Vormea et al. (2005) fanden, dass der Entzug von BZD bei komorbider Alkoholabhängigkeit nicht schwerer ist als der von BZD allein (Vormea et al., 2005; II). Werden Alkohol und BZD abrupt abgesetzt, treten in der Regel in den ersten 1-2 Tagen Alkohol-Entzugssymptome auf, ein Wiederansteigen der Entzugssymptome nach weiteren Tagen lässt den BZD-Entzug erkennen ("2-zeitiger Entzug"). Die Empfehlungen zur Entzugsbehandlung entsprechen dem bei Alkoholabhängigkeit (Mundle et al. 2003).

Ob Clomethiazol oder BZD bei Alkohol-/BZD-Abhängigkeit im Entzugssyndrom eher der Vorzug gegeben werden sollte, ist nicht empirisch untersucht. Da Clomethiazol den Benzodiazepin-Entzug wegen der sehr kurzen Halbwertszeit nicht abfangen kann, empfiehlt es sich, Benzodiazepine einzusetzen Grundsätzlich sollten Benzodiazepine und Clomethiazol aber nicht parallel gegeben werden, da beide Substanzen zentral atemdepressiv wirken und die gegenseitige Wirkverstärkung nur schwer abschätzbar ist.

Wenn das Benzodiazepin zuletzt die führende Substanz war, wird mindestens die (realistische) letzte Dosis in äquivalenter Oxazepam- bzw. Diazepam-Dosis weiter gegeben, die maximale Dosis liegt zunächst nicht über 180-200mg Oxazepam oder 60mg Diazepam/Tag. Gegebenfalls muss bei der Ausbildung von merklichen Entzugerscheinungen die Dosis im Verlauf angepasst werden die Reduktion des Benzodiazepins erfolgt nach Abklingen des Alkoholentzuges wie oben beschrieben.

Wenn der Alkohol zuletzt vor Aufnahme führend war, wird Oxazepam bzw. Diazepam gemäß den Entzugerscheinungen dosiert und zügiger reduziert.

Bei Polytoxikomanie wird empfohlen, den Entzug nach dem im Vordergrund stehenden Suchtstoff vorzunehmen. Wenn dies Sedativa / Hypnotika sind, kann nach den vorliegenden Leitlinien verfahren werden. In allen anderen Fällen wird auf die AWMF-Leitlinie Akutbehandlung alkoholbezogener (Mundle et al. 2003) bzw. opioidbezogener Störungen (Reymann et al. 2002) verwiesen.

Spezielle Probleme ergeben sich beim Entzug von Benzodiazepinen plus Opioiden bei Neugeborenen und kleinen Kindern. Eine leitlinienfähige Vorgehensweise kann hier noch nicht angegeben werden, da lediglich Kasuistiken vorliegen (Ducharme u. Munzenberger, 1995). Es wird weiterhin bei allen schwerwiegenden Abhängigkeitsfällen mit Stoffen aus mehr als einer Stoffgruppe ein fraktionierter Entzug empfohlen: zunächst Entzug von einer Stoffgruppe (z.B. Benzodiazepine) unter Fortführung der anderen Stoffgruppe (z.B. Opioiden); nach weitgehendem Entzug von der ersten Stoffgruppe wird dann von der zweiten Stoffgruppe entzogen.

### **1.3.6. BZD-Entzug in Schwangerschaft**

Bei Schwangeren stellt sich die Frage eines BZD-Entzugs als Prototyp der Sedativa / Hypnotika, weil der postpartale Entzug des Neugeborenen erfahrungsgemäß schwierig ist. Außerdem könnten BZD in höherer Dosierung in Kombination mit Alkohol sich teratogen auswirken (Bergmann et al., 1992).

Bei den Neugeborenen von Müttern, die in der Schwangerschaft Sedativa / Hypnotika einnehmen, stellt sich das Problem der Exposition insofern, als alle Sedativa / Hypnotika die Plazentarschranke überwinden. Das gilt vor allem für die Kinder von solchen Müttern, die illegale Drogen einnehmen oder Teilnehmer in Substitutionsprogrammen sind. Bei Exposition mit BZD bis zur Geburt kommen die Kinder regelmäßig mit einem "Floppy-Infant-Syndrom" zur Welt.

Die Leitsymptome sind:  
verminderter Muskeltonus ("floppy")  
Sedierung  
Hypotonie  
Trinkschwäche  
in schweren Fällen: Atemstörungen des Kindes

Später können diese Kinder dann ein Entzugssyndrom entwickeln, das u. U. sogar lebensbedrohlich werden kann. Diese Neugeborenen müssen daher beobachtet und bei Bedarf entzogen werden, um schwere Schäden z.B. durch Entzugskrampfanfälle, zu verhindern (Sutton u. Hinderliter, 1990; III). Das gilt auch für die Neugeborenen polytoxikomaner Mütter, sofern ein Sedativum / Hypnotikum im Vordergrund der Exposition in utero steht. Bei methadonsubstituierten Frauen, die in der Schwangerschaft zusätzlich Diazepam genommen haben, kann das Kind ein zweizeitiges Entzugssyndrom entwickeln (erst Methadonentzug, nach Abklingen Diazepamentzug) (Sutton a. Hinderliter, 1990; III). Bei Diazepam-Exposition in der Schwangerschaft tritt das kindliche Entzugssyndrom mit Verzögerung auf (Maximum 7 - 14 Tage post partum - abhängig von der Halbwertszeit des Benzodiazepins) und klingt erst nach 1 Monat post partum ab (Sutton & Hinderliter, 1990; III).

Eine Abhängigkeit von Benzodiazepinen kann sich auch bei längerer postpartaler Exposition von Neugeborenen in der Intensivmedizin entwickeln (Carnevale & Ducharme, 1997; III)

Die Intoxikationskomponente des "Floppy-Infant-Syndroms" kann durch den BZD-Antagonisten Flumazenil sofort durchbrochen werden; wegen der langsamen Elimination vieler BZD bei Neugeborenen und der schnellen Elimination von Flumazenil sind allerdings wiederholte Gaben erforderlich.

Bei BZD-Abhängigkeit eines nicht-intoxikierten Neugeborenen dagegen ist Flumazenil kontraindiziert, da es beim Neugeborenen ein schweres Entzugssyndrom auslösen kann. Hier ist symptomatische Therapie angezeigt. Der Entzug von BZD bei abhängigen Neugeborenen, unabhängig von der Ursache der Abhängigkeit (Exposition in utero oder postpartal), führt zu ausgeprägten Entzugerscheinungen (Carnevale & Ducharme, 1997; III). Die Therapie der physischen Abhängigkeit des Neugeborenen besteht vielmehr in langsamer Reduktion des BZD oder im Ersatz durch Phenobarbital, das dann langsam reduziert wird (Blinick et al., 1976; Sutton & Hinderliter, 1990; III). Wenn eine Kombination von Benzodiazepin- und Opioidentzug vorliegt, scheint auch die kombinierte Gabe von BZD und Opioiden zum Entzug geeignet zu sein (Carnevale & Ducharme, 1997; III). Sämtliche Publikationen in diesem Bereich beruhen auf kasuistischen Mitteilungen.

### **1.3.7. Medikamentöse Behandlung des BZD-Entzugs**

Die Verhinderung eines Entzugssyndroms ist leichter als seine Therapie. Daher sollte die Entzugsmedikation begonnen werden, bevor ein Entzugssyndrom eingesetzt hat.

Häufige Entzugssymptome sind Unruhe und Schlafstörung; zur Milderung werden sedierende trizyklische Antidepressiva, wie Doxepin oder Trimipramin empfohlen, Dosierung jeweils: 75-150 mg/Tag (Hallstrom et al., 1988; Übersichten bei Schweizer u. Rickels, 1998; IV; Zullino et al., 2004; IV) Einschleichend sollte begonnen werden, wenn der Entzug noch nicht begonnen hat, bei schon bestehenden Entzugssymptomen ggf. schneller aufdosieren, ebenso bei Polytoxikomanen Patienten. Sedierende Neuroleptika werden wegen der bei Suchtkranken ohnehin beeinträchtigten Reward-Funktionen nicht empfohlen.

Bei Anfällen in der Anamnese oder sehr schneller Abdosierung werden Antikonvulsiva, vor allem Carbamazepin (O'Brian 2005; Rickels et al. Nr. 39 bei O'Brian 2005), Valproinsäure, neuerdings auch Lamotrigin und Gabapentin (Zullino et al, 2004) zur Anfallsprophylaxe in den üblichen therapeutischen Dosierungen empfohlen. Carbamazepin kann auch die anderen Symptome des Entzugssyndroms partiell abmildern (di Costanzo & Rovea, 1992; II).

Weitere Erfahrungen wurden gesammelt mit Buspiron (Lader, 1987), dem Beta-Blocker Propranolol, Antihistaminika (Promethazin), Calciumkanal-Blocker, Ondansetron (Romach et al., 1998; II). Mithilfe des Anticholinergikums Hydroxyzin konnte das Entzugssyndrom abgemildert werden kann - durch hohe Dosen (50 mg/Tag) tendenziell besser als durch niedrige (25 mg / Tag) (Lemoine et al. (1997, IIb).

BZD-Antagonisten (z.B. Flumazenil) haben im Entzug keinen Platz. Es wird ein Entzugssyndrom von solcher Heftigkeit ausgelöst, dass es zu unmittelbarer, vitaler Gefährdung und intensivem subjektiven Leiden des Patienten kommt. Eine Doppelblindstudie zeigte allerdings, dass Flumazenil in bestimmten Situationen (später Entzug ohne Anwesenheit von Benzodiazepinen im Körper) das Entzugssyndrom lindern kann (Saxon et al., 1997; Ib), was möglicherweise darauf zurückgeht, dass Flumazenil kein reiner Benzodiazepin-Antagonist, sondern ein Partialagonist mit niedriger intrinsischer Aktivität ist.

### **1.3.8. Psychologische Unterstützung des BZD-Entzugs**

Je nach individuellem Bedarf sollte das Ausmaß der psychologischen Unterstützung variieren zwischen eher kurzen supportiven Interventionen bis hin zu mehr kognitiven oder verhaltenstherapeutisch Techniken zum Angst- oder Stressmanagement bzw. der Vermittlung von coping-Strategien (Oude Voshaar et al. 2003).

Vor allem sollten Informationen vermittelt werden zu einer suchtspezifischen Psychoedukation in Hinblick auf das Abhängigkeitssyndrom, die Rückfallrisiken und die schädlichen Folgen zu Entspannungstechniken zu Techniken der kognitiven Umstrukturierung der Entzugssymptome ("die Entzugssymptome zeigen, wie sich der Körper von der Abhängigkeit befreit").

Die Vermittlung dieser Techniken in Einzelgesprächen ist wohl wirksamer als in Gruppen (Oude Voshaar et al 2003; Ib)

### **1.3.9. Entzug von anderen Hypnotika/Sedativa**

Bei *Zolpidem / Zopiclon / Zaleplon* (die 3 Z's) ist mit einer besonderen Abhängigkeitsneigung von vorerkrankten Abhängigen von Stoffen dieser Gruppe zu rechnen; d.h. wer schon von GABAA-Rezeptor-Agonisten abhängig ist, wechselt wahrscheinlich schnell auf Zolpidem/Zopiclon/Zaleplon über. Nach dem Absetzen hoher Dosen tritt ein BZD-ähnliches Entzugssyndrom auf, mit den Leitsymptomen Entzugsschlaflosigkeit und Entzugsangst (Jones & Sullivan, 1998). Der Entzug von diesen Substanzen ist nicht immer leicht, und nicht immer erfolgreich, wie Fallberichte zeigen (Jones & Sullivan, 1998; Fink et al. 2004). Auch hier sollte auf ein mittel- bis langfristig wirksames Benzodiazepin umgestellt werden (Holzbach, 2005). Als Entzugsmaßnahmen werden überwachte Dosisreduktion und trizyklische Antidepressiva empfohlen (Jones & Sullivan, 1998)

Beim Entzug von *Clomethiazol* steht die Grundkrankheit Alkoholabhängigkeit meistens im Vordergrund (Keup, 1977; IV). Jedoch verläuft der Entzug hier ungewöhnlich schwer und brutal, häufig mit Krampfanfällen und Entzugsdelirien. Es wird eine ausschließlich stationäre Behandlung wird Diazepam empfohlen (Keup 1977), wobei bei Kombination mit Alkohol initial hohe Diazepam notwendig werden und dann nach klinischem Befund herunterdosiert werden muss. Ein Entzugsschema mit Diazepam kann so aussehen (zur Orientierung: 1 Kapsel Clomethiazol kann mit 2,5mg Diazepam äquivalent gesetzt werden):

1. Tag: 100 mg Diazepam (initial 20 mg, nach einer Stunde wiederum 10 mg, danach stündlich 10 mg; bei Schlaf oder Übersedierung an diesem Tag die Gabe beenden)
2. Tag: 50 mg Diazepam in mindestens 3 Dosen aufgeteilt
3. Tag: 30 mg Diazepam in mindestens 3 Dosen aufgeteilt
4. Tag: 20 mg Diazepam in mindestens 2 Dosen aufgeteilt
5. Tag: 15 mg zur Nacht
6. Tag: 10 mg zur Nacht

- 7. Tag: 10 mg zur Nacht
- 8. Tag: 5 mg zur Nacht
- 9. Tag: 5 mg zur Nacht
- 10. Tag: 5 mg zur Nacht
- 11. -15. Tag: je 2,5 mg zur Nacht
- 16. Tag: Keine Entzugsmedikation mehr

Diese Medikation kann bei gutem initialen Ansprechen halbiert werden. Bei Leberinsuffizienz muss die Dosierung ev. noch niedriger sein. Die ungewöhnlich langsame Dosisreduktion ist wegen der schweren körperlichen Abhängigkeit und der geringen Leidenstoleranz dieser Patienten sinnvoll. Wie beim Benzodiazepinentzug ist eine begleitende Medikation mit Carbamazepin für die Patienten hilfreich.

Fälle von schädlichem Gebrauch und Abhängigkeit von *Hydroxybutyrat* oder  $\gamma$ -*Hydroxybutyrat* (GHB) mit der Substanz sind beschrieben (Gonzalez & Nutt 2005). Die Intoxikation ähnelt der mit Barbituraten (Miotto et al., 2001), das Entzugssyndrom ist am intensivsten nach plötzlicher Beendigung eines langdauernden, hochdosierten Konsums; es kann Entzugsdelirien und andere Entzugspsychosen umfassen (Miotto et al, 2001) und hat Ähnlichkeit zu dem von Barbituraten (Miotto et al, 2001). Das zugehörige Entzugssyndrom sprach am besten auf Pentobarbital als Entzugsmittel an (Sivilotti et al, 2001). Die gründliche wissenschaftliche und klinisch-empirische Bearbeitung der Suchtprobleme mit diesen beiden Substanzen hat neuerdings begonnen (Woolvertan et al., 1999; Okun et al, 2001).

Auf der Grundlage der bisherigen observationalen und naturalistischen Studien wird eine Entzugsmethodik wie bei Barbituraten empfohlen. Wegen des erheblichen Risikos von Entzugspsychosen sollte der Entzug auf einer Suchtstation oder einer Station mit Erfahrung beim Entzug von Sedativa / Hypnotika erfolgen. Initial werden hochdosiert Barbiturate gegeben, die schnell herunterdosiert werden. Denkbar ist folgendes Entzugsschema:

1. Tag 500 mg Phenobarbital (200 mg initial, danach in 4 Stunden Abstand 100 mg)
2. Tag 300 mg Phenobarbital
3. Tag 150 mg Phenobarbital
4. Tag 100 mg Phenobarbital
5. Tag 50 mg Phenobarbital

Bei zu starker Sedierung wird man diese Dosen halbieren, bei unzureichendem Effekt können die Dosen erhöht werden, maximal auf das Doppelte. Bei der Verabreichung von Phenobarbital muss beachtet werden, dass die Wirkung sehr langsam einsetzt und erst nach 2 - 4 Stunden beurteilt werden kann. Wegen der langen Eliminationshalbwertszeit von Phenobarbital (um 72 Std.) wirkt die Substanz viel länger, als sie verabreicht wird. Der Urinnachweis für Barbiturate wird deshalb erst nach 2 - 4 Wochen negativ. Ein Abdosieren von Hydroxybutyrat mit Benzodiazepinen scheint auch möglich zu sein, erfordert aber exzessiv hohe Dosen (Craig et al., 2001).

### **2.3.10. Behandlung komorbider Erkrankungen**

Bei Medikamentenabhängigkeit von Sedativa / Hypnotika findet sich eine erhebliche Komorbidität, vor allem mit Angstkrankheiten, Depressionen, Borderline-Persönlichkeitsstörungen, posttraumatische Belastungsstörungen und ADHD (Poser & Poser 1996).

Es wird angenommen, dass

- viele Medikamentenabhängige im Sinne einer "Selbstmedikation" ihr Medikament ursprünglich gegen die Grundkrankheit genommen haben; diese präexistente Erkrankung. besteht oft während und nach der Abhängigkeit weiter;
- die Medikamentenabhängigkeit ihrerseits wieder weitere Krankheiten in Gang setzen kann; wenn sie die Entzugsphase überdauern, sind sie als Folgekrankheiten zu bezeichnen.

Die erste Annahme trifft auf die Mehrheit der Medikamentenabhängigen zu, die zweite nur auf einen kleinen Prozentsatz. Im Einzelfall sind die beiden Entwicklungen nicht immer zu unterscheiden.

Während und nach der Entzugsbehandlung wird eine eigenständige Behandlung der komorbiden Störungen empfohlen - allerdings unter Vermeidung von Suchtstoffen aller Art, vor allem von BZD. Dabei zeigt sich die bei vielen dieser Patienten vorkommende Neigung zum Therapieabbruch auch in der Entzugsbehandlung von BZD (Vorma et al. II.)

Nur in den seltenen Ausnahmefällen, in denen komorbide Störungen sich als langfristig unbehandelbar erweisen, ist ein Wiederansetzen des BZD zu erwägen; diese Vorgehensweise bedeutet dann in der Regel eine lebenslange BZD-Gabe, ähnlich der Substitution bei Opioiden.

Komorbide Störungen, wie Angstkrankheiten, Depressionen und psychosomatische wie somatische (z.B. neurologische) Erkrankungen exazerbieren oft im Entzug in dramatischer Weise.

*Angsterkrankungen* manifestieren sich nicht selten sogar in langdauernden schwersten Panikattacken, die vor der BZD-Abhängigkeit so nicht bestanden hatten. Mehrere observationale und kleine kontrollierte Studien zeigten, dass die Abstinenzchancen bei Benzodiazepin-Abhängigen mit komorbiden Angstkrankheiten besser sind, wenn der Entzug mit einer kognitiven Verhaltenstherapie kombiniert wird (Barlow, 1997; Higgitt et al., 1987; Otto et al., 1992; Otto et al., 1993; Spiegel et al., 1994; Tyrer et al., 1985). Dabei bietet sich eine sequentielle Vorgehensweise an, wobei aber die kognitive Verhaltenstherapie bereits gegen Ende des Entzuges (vor Beginn der Postentzugsphase) beginnen sollte.

*Depressionen* in der Entzugsphase von BZD können sehr schwer werden und zu Suizidversuchen, Suiziden und psychotischen Depression mit der Notwendigkeit zu Zwangseinweisungen führen (Joughin et al., 1991). Sie sind somit Notfälle (Marks, 1988). Die Häufigkeit von Suiziden im BZD-Entzug (oder während des Postentzugssyndroms) wird in der Literatur unterschiedlich angegeben; wegen der Seltenheit berichtet jeder Autor nur über 1 - 2 Fälle (Joughin et al., 1991; Murphy & Tyrer, 1991). Die BZD-Reduktion sollte beim Auftreten einer schweren Depression unterbrochen werden. Es wird empfohlen, erst die Depression weitgehend zu mildern und erst dann mit der BZD-Reduktion fortzufahren. Für die Depressionsbehandlung in diesem Stadium eignen sich trizyklische Antidepressiva (z.B. Doxepin) und andere sedierende Antidepressiva, z.B. Mirtazapin. Verhaltenstherapeutische Maßnahmen zur Depressionsbehandlung greifen in der Entzugsphase zu langsam, jedoch können sie nach teilweiser Besserung zusätzlich eingesetzt werden. Nur in seltenen Ausnahmefällen muss die BZD-Dosis wieder angehoben werden.

Bei *posttraumatische Belastungsstörungen* sollten nach Abschluß des Entzuges langfristige Verhaltenstherapien und SSRIs als generell wirksame Methoden eingesetzt werden; psychologische Kurztherapien und Benzodiazepine sind nicht angemessen. (Stein et al, 2002; Ia)

*Schizophrene Erkrankungen* sind eher seltene komorbide Störungen bei Medikamentenabhängigen (Tennant & Pumphrey, 1984). Kommt es einmal tatsächlich zu einer manifesten BZD-Abhängigkeit, können auch schizophrene Patienten von BZD entzogen werden können; allerdings sind dabei häufige Anpassungen der Neuroleptika-Typen und -Dosen erforderlich, so dass diese Entzüge nur stationär erfolgen sollten. Bei katatonen Patienten werden BZD in der Akutbehandlung eingesetzt; eine Dauermedikation mit BZD ist nicht erforderlich.

Patienten mit *Borderline-Persönlichkeitsstörungen* haben geringere Aussichten auf Entzugserfolg (Vorma et al, 2005; II), ihre Persönlichkeitsstörung erfordert in der Regel eine zusätzliche spezifische Therapie.

Bei *Epilepsiekranken* muss das Herunterdosieren von BZD sehr langsam vorgenommen werden und kann erst dann begonnen werden, wenn durch andere Antikonvulsiva ein sicherer Anfallsschutz gewährleistet ist.

Bei Patienten mit *primären Insomnien* sind schlafhygienischen Maßnahmen zu empfehlen; auch kognitiv-behaviorale Therapien sind wirksam (Jacobs et al. 2004; Ib).

*Folgekrankheiten* der Abhängigkeit von Sedativa/Hypnotika, die die Entzugsphase überdauern, kommen nur selten vor. Allerdings mehren sich die Hinweise, dass entzogene BZD-Abhängige noch monatelang nach Entzugsende im Vergleich zu Kontrollen kognitive Beeinträchtigungen aufweisen (Barker et al., 2005; II). Diese liegen vor allem in den Bereichen verbales Gedächtnis, motorische Kontrolle und motorische Leistungsfähigkeit. Weiterhin sind hier vor allem Unfälle und ihre Folgen zu nennen. Der Entzug von BZD mit Aufrechterhaltung einer Dauerabstinenz ist in diesen Fällen eine gut geeignete Sekundärprävention erneuter Unfälle.

## 1.4. Entwöhnung und Nachsorge

### 1.4.1 Stationäre Entwöhnungsbehandlungen

Arzneimittelabhängige werden in Deutschland nur selten in Suchtfachkliniken einer Entwöhnungsbehandlung unterzogen, wenn man ihre große Zahl berücksichtigt (Loos & Jansen 1992; Soyka et al. 2005). Dies ist nur teilweise administrativ bedingt, da Entwöhnungsbehandlungen als rehabilitative Maßnahmen in der Regel von den Rentenversicherungen bezahlt werden; zum anderen sind Arzneimittelabhängige in sehr hohen Prozentsatz nicht berufstätig sind - oft wegen Status der Hausfrau - oder werden auch nicht wieder berufstätig, schon wegen ihres Alters, ihres Rentenstatus. Im Rahmen des subsidiären Systems ist eine Entwöhnungsbehandlung auch mit der Krankenversicherung oder dem Sozialamt als Kostenträger möglich. Erfahrungsgemäß wird dies aber kaum in Anspruch genommen. Medikamentenabhängige werden in Entwöhnungskliniken wie Alkoholabhängige behandelt.

"Evidenz"basierte Daten zu Differenzialindikationen und Effektivität von Entwöhnungsbehandlungen bei Abhängigen von Sedativa / Hypnotika existieren kaum (Morin et al, 2004; Ib).

### 1.4.2. Ambulante Behandlung nach abgeschlossenem Entzug

Selbsthilfegruppen für Medikamentenabhängige existieren im deutschen Sprachraum kaum. In Selbsthilfegruppen für Alkoholranke tun sich Medikamentenabhängige schwer. Wünschenswert wären auch frauenspezifische Angebote wie sie von DHS und BKK-Bundesverband initiiert wurden ([http://www.dhs-intern.de/pdf/dhs\\_handbuch\\_netz.pdf](http://www.dhs-intern.de/pdf/dhs_handbuch_netz.pdf), [externer Link](#)). Im Ausland gibt es Organisationen von ehemaligen Tranquilizerabhängigen, z.B. Tranx in Australien (<http://www.tranx.org.au>, [externer Link](#)); bei diesem Netzwerk ist nicht bekannt, welche Organisationen Selbsthilfegruppen und welche professionell-kommerzielle Institutionen sind. Allerdings gibt es im Ausland Organisationen von ehemaligen Tranquilizerabhängigen, z.B. Tranx in Australien ([tranx@alphalink.com.au](mailto:tranx@alphalink.com.au)). Interessenten können über eine Internetadresse Kontakt mit einem Netzwerk aufnehmen ([www.benzo.org.uk](http://www.benzo.org.uk), [externer Link](#)); auch bei diesem Netzwerk ist nicht bekannt, welche Organisationen Selbsthilfegruppen und welche professionell-kommerzielle Institutionen sind.

Therapiegruppen existieren für diese eher kleinen Patientengruppen in Deutschland ebenfalls kaum.

Im Rahmen der Nachsorge zur Stabilisierung der Abstinenz oder des Managements eines Rückfalls kommt dem Allgemein- und Facharzt eine bedeutsame Rolle zu.

## 1.5. Prävention

Primärpräventive Maßnahmen können schädlichen Gebrauch und Abhängigkeit von Arzneimitteln weitgehend verhindern (Poser u. Poser, 1996; III). Eine Verminderung der Konsumhäufigkeit von Suchtstoffen ist mit die geeignetste Maßnahme zur Verminderung von schädlichem Gebrauch und Abhängigkeit (Fachverband Sucht 2000). Dafür ist vor

allen eine Schulung der verschreibenden Ärzte im rationalen Umgang mit diesen Arzneimitteln erforderlich (Marks, 1978; III).

Durch folgende Maßnahmen kann der Entwicklung einer Medikamentenabhängigkeit vorgebeugt werden (AkdÄ 2003):

- Sedativa oder Hypnotika werden nicht zu häufig, sondern zu lang verordnet; deshalb Abwägung ob "fest angesetzt" oder "bei Bedarf"; Ankündigung als "Krisenmedikation" mit Befristung auf 4-6 Wochen; Verschreibung niedrigster Dosen und kleinster Mengen
- Langzeitverordnungen müssen deshalb ständig auf ihre Notwendigkeit überprüft werden, um die Entwicklung einer Abhängigkeit zu vermeiden;
- keine Dauerverschreibungen von Sedativa oder Hypnotika; diese sind nur sehr selten indiziert
- Einbettung der Verschreibung von Sedativa oder Hypnotika in einen Gesamtbehandlungsplan; dabei Aufklärung über das Abhängigkeitspotential
- zum Behandlungsende schrittweise Dosisreduktion
- keine Verschreibung von Medikamenten mit Abhängigkeitspotential ohne persönliche Kenntnis des Patienten, d.h. keine telefonischen Rezeptbestellung oder Rezeptabgabe an Dritte
- keine Verschreibung von Medikamenten mit Abhängigkeitspotential an Alkohol- und Drogenabhängige (Hollister, 1990) als Sekundärprävention
- Clomethiazol darf bei Alkoholabhängigen nur in der Entzugsphase und nur unter stationärer Behandlung eingesetzt werden (Mundle et al. 2003); die Verordnung unter ambulanten Bedingungen ist ein Kunstfehler!

## Literaturverzeichnis

- American Psychiatric Association. Diagnostische Kriterien DSM-IV. Hogrefe, Göttingen - Bern - Toronto - Seattle, 1998
- APA: American Psychiatric Association task force on benzodiazepine dependency, toxicity, and abuse. American Psychiatric Press, Washington, D.C. 1990
- Allgulander C, Bandelow B, Hollander E, Montgomery SA, Nutt DJ, Okasha A, Pollack MH, Stein DJ, Swinson RP; World Council of Anxiety. WCA recommendations for the long-term treatment of generalized anxiety disorder. *CNS Spectr.* 2003; (8 Suppl 1):53-61.
- Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft. Strenge Indikationsstellung für Clomethiazol. *Dtsch Ärzteblatt* 1977; Heft 30, p. 1902
- Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft. Strenge Indikationsstellung für Clomethiazol. *Dtsch Ärzteblatt* 1981; 78: p. 2124
- Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft: Arzneiverordnungen. 20. Auflage, Deutscher Ärzteverlag, Köln, S. 276-279 und 354-355 (2003)
- Ashton CH. Benzodiazepines: how the work and how to withdraw; 2002. <http://www.benzo.org.uk> (Accessed February 2005)
- Ashton H (2005) The diagnosis and management of benzodiazepine dependence. *Curr Opin Psychiatry* 28:249-255
- Ator NA, Weerts EM, Kaminski BJ, Keutz MA, Griffiths RR. Zaleplon and triazolam physical dependence assessed across increasing doses under a once-daily dosing regimen in baboons. *Drug Alcohol Depend* 2000; 61: 69 - 84
- Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, Crowe SF. An evaluation of persisting cognitive effects after withdrawal from long-term benzodiazepine use. *J Int Neuropsychol Soc* 2005; 11: 281 - 289

- Barlow DH. Anxiety disorders, comorbid substance abuse, and benzodiazepine discontinuation. NIDA Monograph 1996; 172: 22 - 51
- Bateson AN. Basic pharmacologic mechanisms involved in benzodiazepine tolerance and withdrawal. *Curr Pharmaceut Des* 2002; 8:5-21
- Bélanger L, Morin CM, Bastien C, Ladouceur R. Self-efficacy and compliance with benzodiazepine taper in older adults with chronic insomnia. *Health Psychology* 2005; 24: 281 - 287 (ES II)
- Bergmann U, Rosa FW, Baum C, Wiholm BE, Faich GF. Effects of exposure to benzodiazepine during fetal life. *Lancet* 1992; 340: 694 - 696
- Bixler EO, Kales A, Manfredi RL, Vgontzas AN, Tyson KL, Kales JD. Next-day memory impairment with triazolam use. *Lancet* 1991; 337: 827 - 831
- Blinick G, Wallach RC, Jerez E, Ackerman BD. Drug addiction in pregnancy and the neonate. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 15: 135 - 142
- BMG (Bundesministerium für Gesundheit). Drogen- und Suchtbericht 1999 der Drogenbeauftragten der Bundesregierung. Bundesministerium für Gesundheit, Bonn, 2000
- BMJ (British Medical Journal). Clinical Evidence Concise. The International source of the best available evidence for effective health care. 11 June 2004. BMJ Publishing Group, London 2004
- Böning JA, Schrappe O. Benzodiazepin-Abhängigkeit: Ätiologie und Pathogenese und Klinik der Entzugssyndrome. *Deutsches Ärzteblatt* 1984; 81: 211 - 219; 279 - 285
- Böning JA. Neurobiology of an addiction memory. *J Neural Transm* 2001; 108: 755 - 765
- Bovasso G, Cacciola J. The long-term outcomes of drug use by methadone maintenance patients. *J Behav Health Serv Res.* 2003 Jul-Sep;30(3):290-303.
- Bottlender R, Schulz C, Möller HJ, Soyka M. Zolpidem dependence in a patient with former polysubstance abuse. *Pharmacopsychiatry* 1997; 30: 108
- Bourin M, Malinge M. Controlled comparison of the effects of an abrupt discontinuation of buspirone and lorazepam. *Prog. Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1995; 19: 567 - 575
- Carai MA, Colombo G, Gessa GL. Resuscitative effect of a gamma-aminobutyric acid B receptor antagonist on gamma-hydroxybutyric acid mortality in mice. *Ann Emerg Med* 2005; 45: 614 - 619
- Carnevale FA, Ducharme C. Adverse reactions to the withdrawal of opioids and benzodiazepines in pediatric intensive care. *Intensive Crit Care Nurs* 1997; 13: 181 - 188
- Clark RE, Xie H, Brunette MF. Benzodiazepine prescription practices and substance abuse in persons with severe mental illness. *J Clin Psychiatry.* 2004 Feb;65(2):151-5.
- CRM: Committee on the Review of Medicines. Systematic review of the benzodiazepines: guidelines for data sheets on diazepam, chlordiazepoxide, medazepam, clorazepate, lorazepam, oxazepam, temazepam, triazolam, nitrazepam, and flurazepam. *Br Med J* 1980; 280:910-912
- Couvé JE, Zitman FG. The Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire: psychometric evaluation during a discontinuation program in depressed chronic benzodiazepine users in general practice. *Addiction* 2002; 97:337-345
- Couvé JE, Timmermanns MAY, Zitman FG et al. The long-term outcome of a benzodiazepine discontinuation programme in depressed outpatients. *J Affect Dis* 2002; 70:133-141
- Davidson JRT. Use of benzodiazepines in social anxiety disorder, generalized anxiety disorder, and posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiat* 2004.65:29-33
- Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen: Jahrbuch 2004. (Gerd Glaeske: Psychotrope und andere Arzneimittel mit Missbrauchs- und Abhängigkeitspotenzial) S. 64-82; Neuland-Verlagsgesellschaft mbH, Geesthacht, 2003
- Dengler W, Selbmann HK: Angsterkrankungen. Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie. Steinhopff Darmstadt 2000
- Di Costanzo E, Rovea A. La profilassi della sindrome di astinenza da benzodiazepine nell'anziano: l'efficacia della carbamazepina. Uno studio in doppio cieco con placebo. *Minerva Psichiatrico* 1992; 33: 301 - 304



- Daeppen JB, Gache P, Landry U, Sekera E, Schweizer V, Gloor S, Yersin B. Symptom-triggered vs. fixed-schedule doses of benzodiazepine for alcohol withdrawal. A randomized treatment trial. Arch Intern Med 2002; 162: 1117 - 1121
- Diagnostische Kriterien des Diagnostischen und Statistischen Manuals Psychischer Störungen DSM IV (1998) Hogrefe, Göttingen
- Dilling H, Freyberger HJ. Taschenführer zu ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen. Verlag Has Huber, Bern-Hgöttingen-Toronto-Seattle, 1999
- Drover DR. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of short-acting hypnotics: Zaleplone, zolpidem and zopiclone. Clin Pharmacokinet 2004; 43: 227 - 238
- Ducharme MP, Munzenberger P. Severe withdrawal syndrome possibly associated with cessation of midazolam and fentanyl infusion. Pharmacotherapy 1995; 15: 665 - 668
- Edwards G, Gross M: Alcohol dependence: provisional description of a clinical syndrome: Br Med J 1:1058-1061 (1976)
- Fachverband Sucht e.V. Grundprinzipien und Leitlinien zur Prävention und Behandlung von Abhängigkeitserkrankungen. <http://www.sucht.de/ai/grund.html>. 27.12.00
- Figueiredo R de, Franchini A, Martinho A. Effectiveness, tolerability, and withdrawal phenomena in anxious patients following three weeks treatment with clobazam and lorazepam. P. 175 - 179. In: Hindmarch I, Stonier PD (eds.) Royal Society of Medicine, International Congress and symposium series, number 43, Clobazam. London, 1981
- Fink T, Holzbach R, Haasen Ch: Medikamentös gestützter Entzug bei einer Zolpidem-Abhängigkeit. Suchttherapie 2004; 5: 21 - 23.
- Fleischhacker WW, Barnas C, Hackenberg B. Epidemiology of benzodiazepine dependence. Acta Psychiatr Scand 1986; 74: 80 - 83
- Fukuda M, Nakajima N, Tomita M. Generalized tonic-clonic seizures following withdrawal of therapeutic dose of bromazepam. Pharmacopsychiat 1999; 32: 42 - 43
- Fischer M. Umgang mit Medikamentenabhängigen in der Klinik. p. 125 - 138. In: Deutsche Hauptstelle gegen die Suchtgefahren (Hrsgb.), Lambewertus, Freiburg i.Br., 1992
- Galloway G, Frederick SL, Staggers FE, Gonzales M, Stalcup SA, Smith DE. Gamma-Hydroxybutyrate: An emerging drug of abuse that causes physical dependence. Addiction 1997; 92: 89 - 96
- Gann H, Feige B, Cloot O, van Wasen H, Zinzgraf D, Hohagen F, Riemann D. Polysomnography during withdrawal with clomethiazole or placebo in alcohol dependent patients - a double-blind and randomized study. Pharmacopsychiatry 2004; 37: 228 - 235
- Gerber GJ, Stretch R. Drug-induced reinstatement of extinguished self-administration behavior in monkeys. Pharmacol Biochem Behav 1975; 3: 1055 - 1061
- Glaeske G. Psychotrope und andere Arzneimittel mit Missbrauchs- und Abhängigkeitspotential. In: Deutsche Hauptstelle gegen die Suchtgefahren. Jahrbuch Sucht 2000. Neuland, Geesthacht, 1999
- Glaeske G. Psychotrope und andere Arzneimittel mit Missbrauchs- und Abhängigkeitspotential. In: Deutsche Hauptstelle gegen die Suchtgefahren. Jahrbuch Sucht 2002. p. 63 - 76. Neuland, Geesthacht
- Glaeske G, Jahnsen K, Repking D. Der GEK-Arzneimittel-Report: Mehr Ausgaben, mehr Qualität? 2001
- Gomez TH, Roache D, Meisch RA. Orally delivered alprazolam, diazepam, and triazolam as reinforcers in rhesus monkeys. Psychopharmacology 2002; 161: 86 -94 (ES IV)
- Gonzalez A, Nutt DJ: Gamma hydroxy butyrate abuse and dependency. J Psychopharmacol 2005:195-204. A
- Gordon B. Ich tanze so schnell ich kann. Kindler, München 1980
- Gregg E, Akhter I. Chlormethiazole abuse. Br J Psychiatry 1979; 134: 627 - 629
- Griffiths RR, Weerts EM. Benzodiazepine self-administration in humans and laboratory animals - implications for problems of long-term use and abuse. Psychopharmacology 1997; 134: 1 - 37

- Hajak G, Müller WE, Wittchen HU, Pittrow D, Kirch W. Abuse and dependence potential for the non-benzodiazepine hypnotics zolpidem and zopiclone: a review of case reports and epidemiological data. *Addiction* 2003; 98: 1371 - 1378
- Hallstrom C, Lader M: Benzodiazepine withdrawal phenomena. *Int Pharmacopsychiat* 16: 235-244 (1981)
- Hallstrom C, Crouch G, Robson M, Shine P. The treatment of tranquilizer dependence by propranolol. *Postgrad Med J* 1988; 64, Suppl.2: 40 - 44
- Hession MA, Verma S, Bhaktra KG. Dependence on chlormethiazole and effects of its withdrawal. *Lancet* 1979; 1 (8123) 953 - 954
- Higgit A, Golombok S, Fonagy P, Lader M. Group treatment of benzodiazepine dependence *Br J Addict* 1987; 82: 517 - 532
- Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, Cheng C, King D. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of acute alcohol withdrawal. *Can Med Ass J* 1999; 160: 649 - 655 (ES Ib)
- Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, Cheng C, King D. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *Can Med Ass J* 162 (2000) 225-233
- Hollister LE. *Clinical pharmacology of psychtherapeutic drugs*. Churchill Livingstone, Edinburgh u. London, 1978
- Hollister LE. Interactions between alcohol and benzodiazepines. *Recent Dev Alcohol* 1990; 8: 233 - 239
- Holzbach R: Benzodiazepinabhängigkeit. *Abhängigkeiten* 2000; 2/00: 5-16.
- Holzbach R. Practice to research: use of benzodiazepines as adjunctive medications. *Curr Opin Psychiat* 2004; 17:519-522
- Holzbach R: Weiter verschreiben oder stoppen? Die Langzeiteinnahme von Benzodiazepinen. *Der Neurologe & Psychiater*. 2005; 10: 45 - 47.
- Hughes JR, Higgins ST, Bickel WK. Nicotine withdrawal versus other drug withdrawal syndromes: similarities and dissimilarities. *Addiction* 1994; 89: 1461 - 1470
- Huopaniemi L, Keist R, Randolph A et al. Diazepam-induced adaptive plasticity revealed by alpha1 GABAA receptor-specific expression profiling. *J Neurochem* 2004;88:1059-1067
- Jacobs GD, Pace-Schott EF, Stickgold R, Otto MW: Cognitive behavioural therapy and pharmacotherapy for insomnia. *Arch Intern Med* 164:1888-1896 (2004)
- Jones IR, Sullivan G. Physical dependence on zopiclone: Case reports. *BMJ* 1998; 316: 117;
- Jostell KG, Fagan D, Björk M, Broberg F, Mitchell RM, Scott DB, Ulf B. Die Bioverfügbarkeit und Pharmakodynamik von Clomethiazol bei gesunden jüngeren und älteren Probanden: Vorläufige Untersuchungsergebnisse. p. 24 - 25 in: Evans JG, Feuerlein W, Glatt MM, Kanowski S, Scott DB. (Hrsgb.) *Clomethiazol. Neuere Forschungsergebnisse und 25jährige klinische Forschung*. Verlag für angewandte Wissenschaften, München, 1986.
- Joughin N, Tata P, Collins M, Hooper C, Falkowski J. In-patient withdrawal from long-term benzodiazepine use. *Br J Addict* 1991; 86: 449 - 455
- Kan CC, Hilberink SR, Breteler MH. Determination of the main risk factors for benzodiazepine dependence using a multivariate and multidimensional approach. *Comp Psychiatry* 2004; 45: 88 - 94
- Kemper N, Poser W, Poser S. Benzodiazepin-Abhängigkeit. *Dtsch Med Wschr* 1980; 105: 1707-1712
- Keup W. Das Abhängigkeits-Potential des Clomethiazol (Distraneurinä). *Deutsches Ärzteblatt* 1977; 1903 - 1906 (ES IV)
- Keup W. Mißbrauchsmuster bei Abhängigkeit von Alkohol, Medikamenten und Drogen. Frühwarnsystem-Daten für die Bundesrepublik Deutschland 1976 - 1990. Lambertus, Freiburg/Br., 1993 (ES III)
- Keup W. Zolpidem und Zopiclon. Geringeres Mißbrauchspotential verglichen mit Benzodiazepin-Hypnotika. *Psychopharmakotherapie* 1998; 5: 134 - 142
- Klotz U, Laux G. *Tranquillantien. Therapeutischer Einsatz und Pharmakologie*. WVG, Stuttgart, 1996

- Kraus L, Augustin R. Repräsentativerhebung zum Gebrauch psychoaktiver Substanzen bei Erwachsenen in Deutschland 2000 (Sonderheft 1). *Sucht* 2001; 47: S3 - S86
- Kraus L, Augustin R. Repräsentativerhebung zum Gebrauch und Missbrauch psychoaktiver Substanzen bei Erwachsenen in Deutschland. *Epidemiologischer Suchtsurvey 2003 (Sonderheft 1)*. *Sucht* 2005; 51: S49 - S57
- Kunkel EJ, Rodgers C, DeMaria PA, Holleran D, Zaires J, Gray C, Zager R, Hall SM, Field HL. Use of high dose benzodiazepines in alcohol and sedative withdrawal delirium. *Gen Hop Psychiatry* 1997; 19: 286 - 293
- Kupferschmidt H, Pletscher W, Vetter W. Zum Missbrauch von Gammahydroxybuttersäure und Gammabutyrolacton. *Schweiz Rundschau Med Praxis* 2000; 89: 106 - 107
- Lader M. Assessing the potential for buspirone dependence or abuse and effects of its withdrawal. *Am J Med* 1987; 82: 20 - 26
- Lader MH. Implications of hypnotic flexibility on pattern of clinical use. *Int J Clin Pract Suppl* 2001; 116: 14 - 19
- Lamb RJ, Griffiths RR. Effects of repeated Ro 15-1788 administration in benzodiazepine-dependent baboons. *Eur J Pharmacol* 1985; 110: 257 - 261
- Laux G, König W. Benzodiazepine: Langzeiteinnahme oder Abusus ? Ergebnisse einer epidemiologischen Studie. *Dtsch med Wschr* 1985; 110: 1285 -1290
- Laux G, König W. Benzodiazepine abuse - findings from a German state mental hospital. *Schweiz. Rundsch Med Prax* 1989; 78: 779 - 783 (observationale Studie mit 150 Fällen)
- Lemoine P, Touchon J, Billardon M. Comparison of 6 different methods for lorazepam withdrawal. A controlled study, hydroxyzine versus placebo. *Encephale* 1997; 23: 290 - 299
- Leipzig RM, Cumming EG, Tinetti ME. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: I. Psychotropic drugs. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 30 -39
- Lejoyeux M, Solomon J, Ades J Benzodiazepine treatment for alcohol-dependent patients. *Alcohol Alcohol.* 1998; 33(6):563-75
- Lenzenhuber E, Müller C, Rommelspacher H, Spiess C. Gamma-hydroxybutyrate for treatment of alcohol withdrawal syndrome in intensive care patients. A comparison between with two symptom-oriented therapeutic concepts. *Anaesthesist* 1999; 48: 89 - 96
- Longo LP, Johnson B. Addiction: Part I. Benzodiazepines - Side effects, abuse risk and alternatives. *Amer Acad Family Physician* 2000; 61: 2121 - 2128
- Loos HJ, Jansen HH. Klinische Behandlung von Medikamentenabhängigen in der Suchtklinik - Medikamentenabhängigkeit als Erkrankung. p. 139 - 154. In: *Deutsche Hauptstelle gegen die Suchtgefahren (Hrsg.) Medikamentenabhängigkeit. Schriftenreihe zum Problem der Suchtgefahren, Bd. 34.* Lambertus, Freiburg, 1992
- Madden TE, Johnson SW. Gamma-Hydroxybutyrat is a GABAB receptor agonist that increases a potassium conductance in rat ventral tegmental dopamine neurons. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 287: 261 - 265
- Maffli E. Einnahmemuster von Schlaf- und Beruhigungsmitteln in der Allgemeinbevölkerung. *Schweizerische Ärztezeitung* 2001; 82: 2479 - 2482
- Mah L, Upshur REG. Long-term benzodiazepine use for insomnia in patients over the age of 60: discordance of patient and physician perceptions. *BMC Fam Pract* 2002; 3: 9 - 15
- Mandos LA, Rickels K, Cutler N, Roeschen J, Keppel-Hesselink JM, Schweizer E. Placebo-controlled comparison of the clinical effects of rapid discontinuation of ipsapirone and lorazepam after 8 weeks of treatment for generalized anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10: 251 - 256
- Marks J. *The benzodiazepines. Use, overuse, misuse, abuse.* MTP, Cambridge, 1978
- Marks J. Techniques of benzodiazepine withdrawal in clinical practice. A consensus workshop report. *Med Toxicol* 1988; 3: 324 - 323
- Martinez-Cano H, Vela-Bueno A, de Iceta M, Pomalina R, Martinez-Gras I. Benzodiazepine withdrawal seizures. *Pharmacopsychiatry* 1995; 28: 257 - 262
- Martinez-Cano H, Vela-Bueno A, de Iceta M, Pomalina R, Martinez-Gras I, Sobrino MP. Benzodiazepine types in high versus therapeutic dose dependence. *Addiction* 1996; 91: 1179 - 1186

- Miller LG, Greenblatt DJ, Roy B, Summer WR, Shader RI. Chronic benzodiazepine administration. II. Discontinuation syndrome is associated with upregulation of g-aminobutyric acidA receptor complex binding and function. *J Pharmacol Exp Ther* 1988, 246: 177 - 182
- Miller WR, Rollnick S (1999) Motivierende Gesprächsführung- ein Konzept zur Beratung von Menschen mit Suchtproblemen. Hrsg. und Deutsche Ausgabe bearbeitet von Georg Kremer Freiburg, Breisgau
- Mintzer MZ, Stoller KB, Griffiths RR. A controlled study of flumazenil-precipitated withdrawal in chronic low-dose benzodiazepine users. *Psychopharmacology* 1999; 147: 200 - 209
- Miotto K, Darakjian J, Basch J, Murray S, Zogg J, Rawson R. Gamma-hydroxybutyric acid: patterns of use, effects and withdrawal. *Am J Addict* 2001; 10: 232 - 241
- Morin CM, Bastien C, Guay B, Radouco-Thomas M, Leblanc J, Vallières A. Randomized clinical trial of supervised tapering and cognitive behavior therapy to facilitate benzodiazepine discontinuation in older adults with chronic insomnia. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 332 - 342
- Mueller TI, Goldenberg IM, Gordon AL, Keller MB, Warhaw MG. Benzodiazepine use in anxiety disordered patients with and without a history of alcoholism. *J Clin Psychiatry* 1996; 57: 83 - 89
- Mundle G, Banger M, Mugele B, Stetter F, Soyka F, Veltrup C, Schmidt LG: Behandlungsleitlinie: [Akutbehandlung alkoholbezogener Störungen](#). *SUCHT* 49(3):147-167 (2003)
- Murphy SM, Tyrer P. A double-blind comparison of the effects of gradual withdrawal of lorazepam, diazepam and bromazepam in benzodiazepine dependence. *Br J Psychiatry* 1991; 158: 511 - 516
- Nelson J, Chouinard G. Guidelines for the clinical use of benzodiazepines: pharmacokinetics, dependency, rebound and withdrawal. *Canadian Society for Clinical Pharmacology. Can J Clin Pharmacol* 1999; 6: 69 - 83
- Otto MW, Pollack MH, Sachs GS, Rosenbaum JF. Hypochondrial concerns, anxiety sensitivity and panic disorder. *J Anxiety Disord* 1992; 6: 93 - 104
- Otto MW, Pollack MH, Sachs GS, Stewart RR, Meltzer, Brody S, Rosenbaum JF. Discontinuation of benzodiazepine treatment: Efficacy of cognitive-behavioral therapy for patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1485 - 1490
- O'Brien CP, Charney DS: Priority actions to improve the care of persons with co-occurring substance abuse and other mental disorders: a call to action. *Biol Psychiat* 56:703-713 (2004)
- O'Brien CP. Benzodiazepine use, abuse, and dependence. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 Suppl 2: 28 - 33
- Oude Voshaar RC, Gorgels WJM, Mol AJJ, van Balkom AJLM, van de Lisdonk EH, Breteler MHM, van den Hoogen HJM, Zitman FG : Tapering off long-term benzodiazepine use with or without group cognitive-behavioral therapy: three condition, randomized controlled trial. *Brit J Psychiat* 182:498-504 (2003)
- Pages KP, Ries RK. Use of anticonvulsants in benzodiazepine withdrawal. *Am J Addict* 1999; 7: 198 -204
- Pakesch G, Katschnig H, Dittrich R, Loimer N, Rasinger E, Tutsch G. Prävalenz und soziodemografische Korrelate des Benzodiazepingebrauchs in einer Großstadtbevölkerung. *Nervenarzt* 1993; 64: 312 - 317
- Patat A, Paty I, Hindmarch I. Pharmacodynamic profile of Zaleplon, a new non-benzodiazepine hypnotic agent. *Human Psychopharmacol* 2001; 16: 369 - 392 (ES entfällt)
- Pelissolo NWJ, Haddad RS, Baddoura C. A general population survey on patterns of benzodiazepine use and dependence in Lebanon. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 102: 429 - 431
- Petrovic M, Pevernagie D, Mariman A, Van Maele G, Afschrift M. Fast withdrawal from benzodiazepines in geriatric inpatients: a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 57: 759 - 764
- Poser W, Poser S, Kemper N: Benzodiazepin-Abhängigkeit: Gibt es Unterschiede zwischen den verschiedenen Substanzen. P. 55-63. In: Waldmann H. (Hrsg.): *Medikamenten-Abhängigkeit*. Akademische Verlagsgesellschaft, Wiesbaden, 1983
- Poser W, Poser S. *Medikamente - Mißbrauch und Abhängigkeit*. Thieme, Stuttgart, 1996
- Poser W, Poser S. Wie wird das Abhängigkeitspotential von Pharmaka entdeckt? *Psychopharmakotherapie* 2002; 9: 42 - 45
- Pollack MH, Allgulander C, Bandelow B, Cassano GB, Greist JH, Hollander E, Nutt DJ, Okasha A, Swinson RP; World Council of Anxiety: WCA recommendations for the long-term treatment of panic disorder. *CNS Spectr.* 2003; (8 Suppl 1):17-30.

- Reilly TM. Physiological dependence on, and symptoms of withdrawal from, chlomethiazole. Br J Psychiatry 1976; 128: 375 - 378
- Reuters Medical News for the Professional. Prescription drug abuse may be on the rise. <http://pharmacotherapy.medscape.com/prof/2001/04/0411/20010410publ003.html>. 16.4.2001
- Rickels K, Case WG, Schweizer E et al. Benzodiazepine dependence: management of discontinuation. Psychopharmacol Bull 1990;26:63-68
- Rickels K, Freeman EW. Prior benzodiazepine exposure and benzodiazepine treatment outcome. J Clin Psychiatry 2000; 61: 409 - 413
- Roehrs T, Vogel G, Roth D. Rebound Insomnia: Its determinants and significance. A J Med 1990; 88 (3A): 39S - 42 S
- Roehrs T, Merlotti L, Zorick F, Roth T. Rebound insomnia in normals and patients with insomnia after abrupt and tapered discontinuation. Psychopharmacology 1992; 108: 67 - 71
- Roehrs T, Pedrosi B, Rosenthal L, Roth T. Hypnotic self administration and dose escalation. Psychopharmacology 1996; 127: 150 - 154
- Romach MK, Kaplan HI, Busto UE, Somer G, Sellers EM. A controlled trial of ondansetron, a 5-HT3 antagonist, in benzodiazepine discontinuation. J Clin Psychopharmacol 1999; 18: 121 -131(ES II)
- Rote Liste Service GmbH. Rote Liste 2005. Editio Cantor Verlag, Aulendorf, 2005
- Roy-Byrne PP, Hommer D. Benzodiazepine withdrawal: overview and implications for the treatment of anxiety. Am J Med 1988; 84:1041-1052
- Rudolph U, Crestani F, Benke D, Brunig I, Benson JA, Fritschy JM, Martin JR, Bluethmann H, Mohler H. Benzodiazepine actions mediated by specific gamma-aminobutyric acid(A) receptor subtypes. Nature 1999; 401(6755):796-800.
- Ruh CR, Frey JM, Griffiths RR. Zaleplon and triazolam in humans: acute behavioral effects and abuse potential. Psychopharmacology 1999; 145: 39 - 51
- Rüter E, Parnham MJ. The efficacy and safety of zopiclone as an hypnotic. Rev Contemp Pharmacother 1998; 9: 109 - 121
- Salzman C. Benzodiazepine in der ärztlichen Praxis. Nervenarzt 1991; 62: 61 - 63
- Saß H, Wittchen HU, Zaudig M, Houben I. Diagnostische Kriterien des Diagnostischen und Statistischen Manuals Psychischer Störungen DSM-IV. Deutsche Bearbeitung. Hogrefe-Verlag für Psychologie, Göttingen-Bern-Toronto-Seattle, 1998 ()
- Saxon L, Hjemdahl P, Hiltunen AJ, Borg S. Effects of flumazenil in the treatment of benzodiazepine withdrawal - a double-blind pilot study. Psychopharmacology 1997; 131: 153 - 160
- Schmidt LG, Grohmann R. Zur Häufigkeit primärer Benzodiazepin-Abhängigkeit. Dt. Ärztebl. 1988; 85: C1567 - C1568
- Schmidt LG, Grohmann R, Muller-Oerlinghausen B, Otto M, Rüter E, Wolf B. Prevalence of benzodiazepine abuse and dependence in psychiatric inpatients with different nosology. An assessment of hospital-based drug surveillance data. Br J Psychiatry 1989; 154: 839 - 843
- Schoknecht G. Wie zuverlässig sind Befragungsergebnisse bei epidemiologischen Studien. Med Welt 1987; 38: 1067 - 1071
- Schulz M. Zaleplon, ein Hypnotikum. Zentrum für Arzneimittelinformation und Pharmazeutische Praxis der ABDA, Eschborn, 1999; E-Mail: [redaktion@govi.de](mailto:redaktion@govi.de)
- Schweizer E, Case WG, Rickels K. Benzodiazepine dependence and withdrawal in elderly patients. Am J Psychiatry 1989; 146: 529 - 531 (ES III)
- Schweizer E, Rickels K, Case WG, Greenblatt DJ. Long-term therapeutic use of benzodiazepines. II. Effects of gradual taper. Arch Gen Psychiatr 1990; 47:908-15.
- Schweizer E, Rickels K. Benzodiazepine dependence and withdrawal: review of the syndrome and its clinical management. Acta Psychiatr Scand Suppl 1998; 393: 95 - 101

- Shekelle PG, Ortiz E, Shannon R, Morton SC, Eccles MP, Grimshaw JM, Woolf SH. Validity of an agency for healthcare and quality clinical practice guidelines. How quickly do guidelines become updated? *JAMA* 2001; 286: 1461 - 1467
- Sivilotti ML, Burns MJ, Aaron CK, Greenberg MJ. Pentobarbital for severe gamma-butyrolactone withdrawal. *Ann Emerg Med* 2001; 38: 660 - 665
- Soyka M, Queri S, Kufner H, Rösner S: Wo verstecken sich 1,9 Millionen Medikamentenabhängige? *Nervenarzt* 76:72-77 (2005)
- Spiegel DA, Bruce TJ, Gregg SF, Nuzzarello A. Does cognitive behavior therapy assist slow-taper alprazolam discontinuation in panic disorder? *Am J Psychiatry* 1994; 151: 876 - 881
- Stein DJ, Zungu-Dirwayi N, van der Linden GJH, Seedat S. Pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder (Cochrane Review). *The Cochrane Library* 2002
- Stille G. Das Abhängigkeitspotential von Clomethiazol. p.103 - 109. In: Evans JG, Feuerlein W, Glatt MM, Kanowski S, Scott DB. (Hrsgb.) Clomethiazol. Neuere Forschungsergebnisse und 25jährige klinische Forschung. Verlag für angewandte Wissenschaften, München, 1986.
- Ströhle A, Antonijevic IA, Steiger A, Sonntag A. Abhängigkeit von "Non-Benzodiazepinhyponotika. Zwei Fallberichte. *Nervenarzt* 1999; 70: 72 - 75 (ES IV)
- Sutton LR, Hinderliter SA. Diazepam abuse in pregnant women on methadone maintenance. Implications for the neonate. *Clin Pediatr.* 1990; 29: 108 - 111
- Tennant FS, Pumphrey EA. Benzodiazepine dependence of several years duration: Clinical profile and therapeutic benefits. *NIDA Res Monogr* 1984; 55: 211 - 216
- Thomas CS, Spurrell M, Hackett RD, Hore BD. Severity of withdrawal in subjects exposed to a combination of alcohol and minor tranquilisers. *Br J Psychiatry* 1989; 154: 83 - 85 (ES III)
- Tyrer P, Murphy S, Oates G, Kingdon D. Psychological treatment for benzodiazepine dependence. *Lancet* 1985; I: 1042 - 1043
- Tyrer P, Murphy S, Riley P. The benzodiazepine withdrawal symptom questionnaire. *J Affect Dis* 19:53-61 (1990)
- Uhlenhuth EH, Balter MB, Ban TA, Yang K. International study of expert judgement on therapeutic use of benzodiazepines and other psychotherapeutic medications: IV Therapeutic dose dependence and abuse liability of benzodiazepines in the long-term treatment of anxiety disorders. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19 (Suppl 2): 23S - 29S
- Van Ameringen M, Allgulander C, Bandelow B, Greist JH, Hollander E, Montgomery SA, Nutt DJ, Okasha A, Pollack MH, Stein DJ, Swinson RP; World Council of Anxiety. WCA recommendations for the long-term treatment of social phobia. *CNS Spectr.* 2003; 8:(8 Suppl 1):40-52.
- Voderholzer U, Riemann G, Hornyak M, Backhaus J, Feige B, Berger M, Hohhagen F. A double-blind, randomized and placebo controlled study on the polysomnographic withdrawal effects of zopiclone, zolpidem and triazolam in healthy subjects. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001; 251: 117 - 123
- Vorma H, Naukkarinen HH, Sarna SJ, Kuoppasalmi KI. Predictors of benzodiazepine discontinuation in subjects manifesting complicated dependence. *Subst Use Misuse* 2005; 40: 499 - 510
- Ware JC, Walsh JK, Scharf MB, Roehrs T, Roth T, Vogel GW. Minimal rebound insomnia after treatment with 10-mg zolpidem. *Clin Neuropharmacol* 1997; 20: 116 - 125
- Weinbroum AA, Flaishon R, Sorkine P, Rudick V. A risk-benefit assessment of flumazenil in the management of benzodiazepine overdose. *Drug Saf* 1997; 17: 181 - 196
- Weltgesundheitsorganisation (2000) Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F). Klinisch diagnostische Leitlinien. Hans Gruber Bern, 4. Auflage
- Wetterling T, Backhaus J, Junghanns K. Aucht im Alter - Ein unterschätztes Problem in der klinischen Versorgung älterer Menschen. *Nervenarzt* 2002; 73: 861 - 866
- Weyerer S, Zimmer A. Abhängigkeit und Missbrauch von Alkohol und Medikamenten in Alten- und Pflegeheimen. In: Watzl H, Rockstroh B (Hrsg) Abhängigkeit und Missbrauch von Alkohol und Drogen. Hofgrefe, Göttingen 1997; 159 - 184.
- Wittchen HU, Jacobi F. Die Versorgungssituation psychischer Störungen in Deutschland. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 2001; 44: 993 - 1000

- Wolf B, Grohmann R, Biber D, Brenner PM, Ruther E. Benzodiazepine abuse and dependence in psychiatric inpatients. *Pharmacopsychiatry* 1989; 22: 54 - 60
- Worthington JJ 3rd, Pollack MH, Otto MW, MxLean RY, Moroz G, Rosenbaum JF. Long-term experience with clonazepam in patients with a primary diagnosis of panic disorder. *Psychopharmacol Bull* 1998; 34: 199 - 205
- Zitman FG, Couvée JE. Chronic benzodiazepine use in general practice patients with depression: an evaluation of controlled treatment and taper-off. *Brit J Psychiatry* 2001; 178: 317 - 324
- Zullino DF, Khazaal Y, Hattenschwiler J, Borgeat F, Besson J. Anticonvulsant drugs in the treatment of substance withdrawal. *Drugs Today* 2004; 40: 603 -619

## Schädlicher Gebrauch und Abhängigkeit von **Analgetika**

Für die Behandlung von Schmerzen werden Opioid- und nicht-opioid Analgetika eingesetzt. Die nichtopioiden Analgetika wirken zusätzlich antipyretisch, einige auch entzündungshemmend. In den letzten Jahren hat die Verordnung von Opioidanalgetika konstant zugenommen und im Jahre 2003 erstmals die zu Lasten der GKV gemachten Verordnungen nichtopioider Analgetika übertroffen (Arzneiverordnungsreport 2004; 17). Dieser Trend entspricht den Empfehlungen zur besseren Umsetzung des WHO-Stufenschemas zur Tumorschmerztherapie und der seit 1998 geltenden Vereinfachung der betäubungsmittelrechtlichen Verordnungsvorschriften.

Allerdings etabliert sich inzwischen auch die Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht-tumorbedingten Schmerzen. Nach einer Konsensus-Konferenz der Deutschen Gesellschaft zur Studium des Schmerzes (DGSS; 18) im Jahre 2002 kommt eine Langzeitanwendung von Opioiden in Frage bei a) Rückenschmerzen, bei erheblichen morphologischen Veränderungen (z.B. Wirbelsäulendeformationen, inoperable Spinalstenose, chronische Radikulopathie oder Zustand nach mehrfachen Wirbelsäuleneingriffen); b) Schmerzen bei schweren chronisch entzündlichen (z.B. rheumatoide Arthritis) und degenerativen Gelenkerkrankungen metabolischer, endokriner und degenerativer Genese; c) Schmerzen infolge von Erkrankungen des Gehirns, des Rückenmarkes oder des peripheren Nervensystems (z.B. Enzephalomyelitis disseminata, Phantomschmerz); d) Endstadien organischer Erkrankungen mit starken Schmerzen.

Allerdings wird der Langzeiteinsatz von Opioiden bei diesen Indikationen wegen unklarem Nutzen/Risiko-Verhältnis kontrovers diskutiert (3). Zwar gibt es klinische Beobachtungen zur Wirksamkeit, aber nur wenige kontrollierten Studien (10, 11, 13).

### 2.1. Opioidanalgetika

#### **Verordnungen**

In der Gruppe der stark wirkenden Opioidanalgetika hat transdermales Fentanyl (Durogesic®) seine Position im Verordnungsspektrum weiter ausgebaut (17). Das besonders gut Haut und Blut/Hirn-Schranke penetrierende Fentanyl eignet sich zur Dauertherapie schwerer chronischer Schmerzen, insbesondere von Tumorschmerzen, außerdem scheinen die unerwünschten Wirkungen wie spastische Obstipation geringer als bei anderen Opioiden zu sein. Fentanyl wird aber neuerdings auch bei anderen chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen, z.B. stärkere Rückenschmerzen, neuropathische Schmerzen verwendet.

Auch die Verordnungen von Oxycodon (Oxygesic® in Retardform) und Hydromorphon (Palladon retard®) stiegen stark an, während Morphin, in oraler Form praktisch nur als Retardpräparat zur Behandlung von Tumorschmerzen verschrieben, fast stagnierte. Nach dem Auslaufen des Patentschutzes von Tramadol (Tramal®) ist ein weiterer Anstieg der Verordnung der Generika von Tramadol zu beobachten, ebenso wie von Buprenorphin als Transtec® oder Temgesic®. (Buprenorphin als Subutex® sublingual wird allerdings meist zur Substitution bei Opiatabhängigkeit verwendet, ebenso wie Levomethadon als L-Polamidon® oder des noch häufiger verschriebenen racemischen D,L-Methadon). Auch die für die Behandlung schwerer Schmerzen geeigneten, nicht der Bestimmung der BtmVV unterliegenden Tilidin/Naloxon-Kombinations-Verordnungen haben zugenommen.

#### **Fälle von schädlichem und nicht-bestimmungsgemäßen Gebrauch**

Nach Überwindung der früheren jahrzehntelangen "Opioidphobie" besteht Konsens, Opiode schmerzkranken Tumorpatienten nicht vorzuenthalten, die Indikation breit zu fassen und die Dosis an einer ausreichenden Schmerzlinderung individuell zu orientieren. Missbräuchliches Verhalten ist bei diesen Patienten tatsächlich selten, die Inzidenz wird mit 2-4% angegeben (14), auch wenn manche Studien methodisch unzureichend sind (15). Selbst Patienten mit einer Suchtanamnese werden ohne wesentliche Rückfallgefahr therapiert (4). Auch nach aktuellen Erfahrungen wird generell davon ausgegangen, dass Sucht- und Abhängigkeit bei diesen Patienten nicht nennenswert zunimmt (17).

Für die Langzeitbehandlung von nicht-tumorbedingten Schmerzen liegen allerdings inzwischen beunruhigende Daten über schädlichen oder nicht-bestimmungsgemäßen Gebrauch in klinisch relevanter Größenordnung vor (2, 5, 9, 12, 16).

**Tab. 1:** Medizinischer Opiatgebrauch und Meldungen über nichtmedizinischen Opioidgebrauch (DAWN, Drug Abuse Warning System) in den USA im Zeitraum 1997-2002 (8)

<b>Opioid</b>	Zunahme des medizinischen Gebrauchs (bezogen auf g/100.000 Einwohner; in %)	Zunahme von Meldungen (DAWN, in % aller Meldungen)
Fentanyl	213,9	463,6
Hydromorphon	88,6	243,8
Oxycodon	383,1	247,9
Morphin	66,5	65,9

Auch wenn aus Deutschland entsprechende Zahlen nicht vorliegen, hat die Deutsche Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (DGSS) zu einer sorgfältigen Auswahl von Patienten geraten (18), nachdem es Hinweise auf Risikogruppen gibt, die zu nichtbestimmungsgemäßem Gebrauch stark retardierter Opiode und zur Opioid-Abhängigkeit tendieren, wobei orale und transdermale Verabreichungen in unterschiedlichem Ausmass beteiligt sind.

Als Risikofaktoren gelten schwerwiegende negative Lebensereignisse, z.B. schwere psychische Traumatisierungen, körperlicher/sexueller Missbrauch, schwere Erkrankungen, Unfälle, Operationen oder auch aktuelle gravierende psychosoziale Probleme, die Einfluss auf das Schmerzerleben nehmen. Ein organisches Korrelat kann bestehen, erklärt aber in der Regel nicht das Ausmass des Schmerzes. Komorbide psychische Störungen, wie z.B. die posttraumatische Belastungsstörung, Somatisierungs- oder Persönlichkeitsstörungen, die mit chronischen Schmerzen einhergehenden somatoformen Schmerzstörungen oder Fibromyalgiesyndrome können das Risiko für eine Medikamentenabhängigkeit vom Opiatyp erhöhen. Opiode sind bei der somatoformen Schmerzstörung kontraindiziert (9). Ein Hauptrisiko für eine Medikamentenabhängigkeit von Opiaten stellt eine frühere Suchterkrankung dar (Alkoholismus, Abhängigkeit von illegalen Drogen, Polytoxikomanie). In jedem Fall erfordert der Einsatz von Opioiden bei dysfunktionellen Schmerzen einen interdisziplinären Ansatz und ein multiprofessionelles Team mit Anästhesisten, Schmerztherapeuten, Neurologen und Psychiatern/Psychotherapeuten.

Als eindeutige Anzeichen für schädlichen oder nichtbestimmungsmäßen Gebrauch gelten (9):

- Injektion oraler/transdermaler Verabreichungsformen
- Rezeptfälschungen
- Stehlen/Borgen von Opioiden
- Verschwiegener Bezug durch andere Ärzte
- Verschwiegener Beigebrauch von psychotropen Substanzen einschließlich eines Opioids trotz ärztlicher Anamnese



- Häufiger Verlust von Opioidrezepten
- Fordern eines parenteralen Verabreichungsweges
- Häufig wiederholte Episoden von Dosiserhöhungen trotz ärztlicher Vorbehalte/Warnungen
- Anhaltender Widerstand gegen Änderungen der Opioidtherapie trotz eindeutiger
- Wirkungslosigkeit/psychotroper Wirkungen
- kommt schlechter in Beruf, Familie und sozialem Umfeld zurecht

Weniger eindeutige Hinweise sind:

- Aggressive Forderung nach Dosiserhöhung
- Horten von Opioiden
- Fordern eines bestimmten Opioids
- Nicht abgesprochene Dosiserhöhungen
- Bezug durch andere Ärzte und Beigebrauch psychotroper Substanzen ohne Verschweigen
- Wiederholte Unzuverlässigkeiten (Unpünktlichkeit, Wiedervorstellungen)
- Nicht-analgetische Anwendung des Opioids (Distress, Beruhigung)
- Hinweise auf Missbrauch aus der familiären Umgebung
- Schwerer Alkohol-/Nikotinmissbrauch
- Dringlicher Bedarf weiterer psychotroper Substanzen (Benzodiazepine, Antidepressiva etc.)
- Bericht über unerwartete psychische Nebenwirkungen
- Abwehr von Therapieänderungen (die der Arzt z.B. wegen Nebenwirkungen plant).

Für all dies kann es auch vernünftige Gründe geben (z.B. verlangt der Patient zusätzliche Medikation in angemessener Weise oder auch in unangemessener Weise aufgrund einer analgetischen Unterdosierung = "Pseudoaddiction" oder es ergibt sich die Notwendigkeit das Opiat zu erhöhen wegen Verstärkung der Erkrankung, Auftreten einer neuen Erkrankung, verstärkte körperliche Aktivität oder möglicher Arzneimittelinteraktionen = Pseudotolerance).

Zur Prävention kommt den Ärzten eine ganz hervorragende Rolle zu, weshalb iatrogene Risiken zu vermeiden sind durch

- Unzureichende Information der Patienten vor Therapiebeginn
- Organische Überdiagnostik/Übertherapie trotz wiederholt negativer somatischer Vordiagnostik
- Monodisziplinäre Indikationsstellung trotz psycho-sozialer Risikofaktoren und /oder unklarer somatischer Diagnose
- Unklare oder nicht abgesprochene Therapieziele
- Kein Behandlungsvertrag bei Risikofaktoren

- Übersehen/Unterbewertung von Non-Compliance
- Inadäquate Therapiekontrolle
- Fortgesetzte Verschreibung von Opioiden trotz unzureichenden Therapieerfolgs
- Fehlende interdisziplinäre Reevaluation bei erfolgloser Therapie

Eine Opioidtherapie ist erfolglos, wenn sich eine relevante Schmerzreduktion und eine Verbesserung/Stabilisierung psychischer, körperlicher und sozialer Funktionen nicht einstellt.

Dann sollte die Therapie beendet und eine Entzugsbehandlung angeschlossen werden. Diese ist individuell durchzuführen und sollte durch ein ausschleichendes Abdosieren gekennzeichnet sein.

## 2.2. Nichtopioide Analgetika

### **Monopräparate**

Die Tendenz zum Einsatz der Monopräparate, wie vor allem der Salicylate (Acetylsalicylsäure), Paracetamol und von Metamizol (verschreibungspflichtig wegen der Gefahr der Sensibilisierung und Auslösung von Agranulozytosen und Schockreaktionen nach i.v. Gabe), hat sich fortgesetzt (insgesamt ca. 260 Mill. DDD im Jahr 2003; 17). Zur Selbstmedikation steht auch Ibuprofen zur Verfügung.

### **Mischanalgetika**

Auf die Kombinationen von nichtopioiden Analgetika *mit Coffein* (z.B. Thomapyrin®) entfällt inzwischen nur noch ein kleiner Teil der Verordnungen. Nach pharmakologisch-therapeutischen Kriterien gibt es dafür keine wissenschaftliche Begründung, auch wird nach neueren Metaanalysen die analgetische Wirkung von Paracetamol oder Acetylsalicylsäure durch Coffein wenig oder gar nicht verstärkt (20, 21). Die früher häufig beobachtete Analgetikanephropathie kommt nach Einnahme analgetischer Monopräparate und nach dem Verbot von Phenacetin wohl nur noch selten vor (7).

Die Verordnung von Kombinationen von nichtopioiden Analgetika *mit Codein* ist in den letzten Jahren vergleichsweise konstant geblieben (z.B. Paracetamol comp. Stada®, Gelonida Schmerz®, talvosilen®), obwohl nach Metaanalysen die analgetische Wirkung von Acetylsalicylsäure oder von Paracetamol (20, 21) wenig bis gar nicht verstärkt wird. Hier sind auch Kombinationen von ASS+Paracetamol+Coffein/Codein als dolomo TN®, von Propyphenazon mit Codeinphosphat als Cibalgin compositum® und andere zu nennen; die Verordnungshäufigkeit dieser Codein-Kombinationen lag im Jahr 2003 bei 17,4 Mill. DDD.

### **Schädlicher Gebrauch und Abhängigkeit**

Solche Fälle werden nur noch kasuistisch berichtet (1). Die Autoren berichten von einem Patienten, der nach 15-jährigem Abusus koffeinhaltiger Mischanalgetika mit einem depressiven Syndrom zu einer stationären Entzugsbehandlung aufgenommen werden musste, nachdem wiederholte Versuche eines Selbstentzugs frustriert geendet hatten. Während der stationären Entziehungsbehandlung kam es zu schweren Dauerkopfschmerzen und nach deren Abklingen zu einer einmaligen Migräneattacke. Ferner war die Entziehung von vorübergehenden, aber medikamentös behandlungsbedürftigen Blutdruck- und Pulserhöhungen gekennzeichnet.

In der überwiegenden Zahl geben Patienten mit einem schädlichen Gebrauch von Mischanalgetika an, die Einnahme erfolge zur Behandlung oder zur Vorbeugung von Kopfschmerzen (6). Diese Kopfschmerzen sind häufig vom Typ der Spannungskopfschmerzen, verbunden mit Nackenschmerzen und häufig auch mit Angstgefühlen. Schmerzen werden häufig auch als frontal oder okzipital betont geschildert, gelegentlich wird ihnen eine Qualität "wie ein Schraubstock" zugeschrieben. Analgetika werden von Patienten, die einen schädlichen Gebrauch betreiben, häufig prophylaktisch zur

Vorbeugung von Kopfschmerzen eingenommen, gelegentlich werden sie auch vor dem Einschlafen konsumiert (6).

Empirisch begründete Therapieempfehlungen zur Behandlung des schädlichen Gebrauches von Mischanalgetika lassen sich nicht geben. Kasuistische Mitteilungen (1) und klinische Erfahrungen (19) legen nahe, in der Regel ein sofortiges Absetzen der Mischanalgetika durchzuführen. Eine das Absetzen begleitende Übelkeit kann mit Metoclopramid behandelt werden; als symptomatisch wirksames Medikament in der Therapie ängstlicher und depressiver Zustände, die das Absetzen begleiten wird Doxepin empfohlen. Gegen Rebound-Kopfschmerzen haben sich Betarezeptorenblocker bewährt.

## Literatur

- Aichmüller C, Schütz Ch, Soyka M (1997) Missbrauch und Abhängigkeit von Mischanalgetika. *Psychiat Prax* 24: 262-263
- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Oxycodon (Oxygesic®) - Missbrauch, Abhängigkeit und tödliche Folgen durch Injektion zerstoßener Retardtabletten (2003). *Dtsch Ärzteblatt* 100; A-2326
- Breivik H (2005) Opioids in chronic non-cancer pain, indications and controversies. *Eur J Pain* 9:127-130
- Bruera E, Schoeller T, Wenk R et al. (1995) A prospective multicenter assessment of the Edmonton staging system for cancer pain. *J Pain Sympt Manage* 10: 348-355
- Compton WM, Volkow ND (2005) Major increases in opioid analgesic abuse in the United States: concerns and strategies. *Drug Alcohol Depend*, Jul 12 [Epub ahead of print]
- Duggin GG (1996) Combination Analgesic-Induced Kidney Disease: The Australian Experience. *Am J Kidney Dis* 28 (Suppl 1): 39-47
- De Broe ME, Elseviers MM (1998) Analgesic nephropathy. *N Engl J Med* 338:446-452
- Gilson AM, Ryan KM, Joranson DE, Dahl JL (2004) A reassessment of trends in the medical use and abuse of opioid analgesics and implications for diversion control: 1997-2002. *J Pain Sympt Manage* 28: 176-188
- Jage J, Willweber-Strumpf A, Maier C (2005) Risikofaktoren für Missbrauch und Abhängigkeit bei der Opioidtherapie chronischer nicht-tumorbedingter Schmerzen. *Schmerz* DOI: 10.1007/s00482-005-0426-7 [Epub ahead of print]
- Jamison RN, Raymond SA, Slawsby EA, Nedeljkovic SS, Katz NP (1998) Opioid therapy for chronic noncancer back pain. A randomized prospective study. *Spine* 23(23):2591-600.
- Maier C, Hildebrandt J, Klinger R, Henrich-Eberl C, Lindena G; MONTAS Study Group (2002) Morphine responsiveness, efficacy and tolerability in patients with chronic non-tumor associated pain - results of a double-blind placebo-controlled trial (MONTAS). *Pain* 97(3):223-33.
- McCabe SE, Teter CJ, Boyd CJ, Knight JR, Wechsler H (2005) Nonmedical use of prescription opioids among U.S. college students: prevalence and correlates from a national survey. *Addict Behav* 30:789-805
- Moulin DE, Iezzi A, Amireh R, Sharpe WK, Boyd D, Merskey H (1996) Randomised trial of oral morphine for chronic non-cancer pain. *Lancet* 347(8995):143-147
- Passik SD, Kirsh KL, McDonald MV et al. (2000) A pilot survey of aberrant drug-taking attitudes and behaviors in samples of cancer and AIDS patients. *J Pain Sympt Manage* 19:274-286
- Porter J, Jick H (1980) Addiction rare in patients treated with narcotics. *N Engl J Med* 302: 123
- Potter JS, Hennessy G, Borrow JA, Greenfield SF, Weiss RD (2004) Substance use histories in patients seeking treatment for controlled-release oxycodone dependence. *Drug Alcohol Depend* 76:213-215
- Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) *Arzneiverordnungsreport 2004*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2004
- Sorgatz H, Hege-Scheuing G, Kopf A, Maier C, Sabatowski R, Schäfer M, Stein C, Tölle TR, Willweber-Strumpf A (2002) Langzeitwendung von Opioiden bei nicht-tumorbedingten Schmerzen. *Dtsch Ärztebl* 99A:2180-2185
- Wörz R (1994) Medikamentenabhängigkeit und -entzug bei chronischen Schmerzpatienten. *Fortschr. Med.* 112: 229-231

○ Zhang WY, Po AL (1996) Analgesic efficacy of paracetamol and its combination with codeine and caffeine in surgical pain - a metaanalysis. J Clin Pharm Ther 21:261-282

○ Zhang WY, Po AL (1997) Do codeine and caffeine enhance the analgesic effect of aspirin? A systematic overview. J Clin Pharm Ther 22:79-97

---

## Schädlicher Gebrauch und Abhängigkeit von Psychostimulantien

Psychostimulantien, wie z. B. Methylphenidat (z.B. Ritalin®), retardiertes Methylphenidat (z.B. Concerta®), sowie D-,L-Amphetamin (nach Rezeptur in Saft oder Kapseln zu fertigen), und Pemolin (Tradon®) werden zur Behandlung des Aufmerksamkeits-Defizits-Hyperaktivitäts-Syndroms (ADHS) bei Kindern und Jugendlichen, in letzter Zeit auch bei Erwachsenen eingesetzt. Als medikamentöse Alternative steht heute das nicht der BtmVV unterstehende Atomoxetin (Strattera®) zur Verfügung. Außerdem kann die Narkolepsie mit Psychostimulantien behandelt werden.

Psychostimulantien haben im Tierversuch und in experimentellen Studien ein Missbrauchspotential, das dem Kokain und d-Amphetamin vergleichbar ist; auch kommen die psychobiologischen Wirkungen über die Beeinflussung der cerebralen Dopamin-Systems zustande (Kollins 2003). Entsprechend können Psychostimulantien auch missbräuchlich verwendet werden kann (Wolf et al. 1986). Aufgrund seiner vergleichsweise schwachen Wirkung hat aber z.B. Methylphenidat keine besondere Bedeutung in der Drogenszene. In pulverisierter Form lässt sich Methylphenidat durch Sniffen missbrauchen, auch intravenöse Formen des Methylphenidat-Missbrauchs sind bekannt, wobei es durch die Tablettenzusatzstoffe zu multiple Organversagen, pulmonaler Hypertension, Retinopathie oder Arteriitis kommen kann. Psychotische Zustände können bei vulnerablen Patienten ausgelöst werden.

Alle verfügbaren klinischen Studien, die abgeschlossen und publiziert sind, gehen davon aus, dass eine Behandlung von ADHS-Kindern mit Methylphenidat das Suchtrisiko im Erwachsenenalter nicht erhöht. Mehrere Arbeitsgruppen fanden sogar ein erniedrigtes Suchtrisiko bei erwachsenen ADHS-Patienten, die im Kindesalter mit Methylphenidat behandelt worden waren (Faraone et al., 2003) und damit einen protektiven Effekt der Stimulanzien bei ADHS-Kindern gegenüber der Entwicklung von Substanzmissbrauch. (Wilens et al. 2003; Gerlach 2002). Das an sich vorhandene Suchtpotential von Stimulanzien kommt bei richtig diagnostizierten ADHS-Patienten nicht zum Tragen (zit. nach Remschmidt in Deutsches Ärzteblatt 102:B2601-2602; 2005).

Eine Auswertung von Meldungen unerwünschter Arzneimittelwirkungen an die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) vom 29.11.2003 ergab von 284 Fallberichten zu Methylphenidat 10 Fälle von "Missbrauch" (=3,5% der Fälle), 4 Fälle mit "Entzugssyndrom" (1,4%) und 1 Fall von Arzneimittelabhängigkeit (0,4%). Gemessen an der weltweiten mittlerweile mehr als 40 Jahre andauernden Verordnung von Methylphenidat muten die bislang berichteten und publizierten Fälle von Methylphenidat-Missbrauch als sporadisch und selten an. Abhängigkeiten im engeren Sinne mit Toleranzentwicklung, Craving, Beschaffungskriminalität und Entzugerscheinungen nach Abklingen der Wirkung sind für Methylphenidat nicht beschrieben.

Deshalb sollten Psychostimulantien aus Sorge vor einer möglichen Abhängigkeitsentwicklung Patienten mit ADHS nicht vorenthalten, sondern fach- bzw. leitliniengerecht eingesetzt werden ([Leitlinien der Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie](http://leitlinien.net/); <http://www.bundesaerztekammer.de/30/Richtlinien/Empfidx/ADHSkurz/index.html>, [externer Link](#)).

### Literatur:

○ Biedermann J (2003) Pharmacotherapy for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) decreases the risk for substance abuse: findings from a longitudinal follow-up of youths with and without ADHD. J Clin Psychiatry 64; Suppl 11:3-8. Faraone SV, Wilens T: Does Stimulant Treatment Lead to Substance Use Disorders?: Journal of Clinical Psychiatry, 2003; 64 (suppl. 11): 9-13.

- Gerlach M. (2002) ADHS. Stimulantien-Therapie. Gefahr für Kinder und Jugendliche ? Neuro Transmitter 7-8:69-72
- Kollins SH (2003) Comparing the abuse potential of methylphenidate versus other stimulants: a review of available evidence and relevance to the ADHD patient. J Clin Psychiat 2003;64 Suppl 11:14-8.
- Wilens TE, Faraone SV, Biederman J, Gunawardene S: Does stimulant therapy of attention-deficit/hyperactivity disorder beget later substance abuse? A meta-analytic review of the literature. Pediatrics 2003; 111: 179 - 185.
- Wolf B, Rütger E, Schmidt LG, Poser W (1986) Stimulantien- und Appetitzüglermisbrauch und -abhängigkeit. Internist 27:757-761

## Verfahren zur Konsensbildung / Methodenreport:

Unter dem Dach der *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften* (AWMF; <http://leitlinien.net>) ein Prozess der Erstellung von Leitlinien für die Behandlung substanzbezogener Störungen zwischen 2000 und 2005 stattgefunden, der im Folgenden wiedergegeben wird (Schmidt et al. 2002; Gastpar & Reymann 2002). Den Fachgesellschaften *Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie e.V.* (DG-Sucht e.V.) und *Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde* (DGPPN) oblag die Federführung. Damit wurden Leitlinien für den medizinischen Bereich, speziell für Ärzte, bzw. ärztlich verantwortete Arbeitsbereiche erstellt. Sie beanspruchen keine Gültigkeit für andere gesellschaftliche Bereiche, wie z.B. Bildungs-, Schul- oder Sozialwesen (wo substanzbezogene Störungen und deren Prävention auch eine hohe Relevanz haben).

Das Ziel von Leitlinien ist die Qualitätssicherung in der Medizin (Kopp et al. 2002), in dem sie beitragen zur

Verbesserung der Qualität ärztlicher und nicht-ärztlicher Leistungen  
 Verhaltensänderung von medizinischem Personal und Patienten durch Empfehlungen, nicht Richtlinien  
 stringenter Versorgung bei Erhalt der ärztlichen Entscheidungsfreiheit innerhalb von Korridoren  
 Kostenersparnis durch Vermeidung unnötiger diagnostischer und therapeutischer Verfahren  
 Verbesserung der Wissensvermittlung für alle im Gesundheitswesen Tätigen und für Patienten  
 Verbesserung der klinischen Forschung

### 1. Standard, Leitlinien, Richtlinien

Der Begriff des Standards ist vieldeutig, meint umgangssprachlich oft das "Normale", "Übliche", "Durchschnittliche". In der Qualitätssicherung ärztlicher Berufsausübung werden unter einem fachspezifischen Standard Werte validierter Indikatoren von Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität von Kliniken und Ärzten verstanden. Dafür werden die Einzelwerte von solchen Kliniken und Ärzten zusammengefasst, die mit der erforderlichen Sorgfalt arbeiten. Damit ist das tatsächliche, gegenwärtig gegebene durchschnittliche Leistungsniveau ("*state of the art*") beschrieben.

Der medizinische Standard wird oft durch 3 Arten unterschiedlicher Normierung und Verbindlichkeit dargestellt als

- eine Empfehlung mit Kann-Anweisung
- eine Leitlinie mit Soll-Anweisung
- eine Richtlinie mit Muss-Anweisung.

Leitlinien sollen einfach, d.h. checklistenartig, aber auch umfassend sein. Sie sollen die Diagnostik, Indikation, Gegenindikation, Therapie einschließlich adjuvanter Maßnahmen und Nachbehandlung enthalten. Es sollen die Bedingungen, unter denen eine Therapie empfehlenswert oder auch nicht empfehlenswert ist, genannt werden.

Leitlinien sollen folgende Fragen beantworten (nach ÄZQ 2000):

- Was sind notwendige diagnostische und therapeutische Maßnahmen?
- Welches sind empirisch begründete, d.h. wirkungsvolle Maßnahmen?

- Was ist in Einzelfällen nützlich?
- Was ist überflüssig oder obsolet?
- Welche Probleme müssen stationär, teilstationär oder welche können ambulant behandelt werden?

Gute Leitlinien eignen sich dazu, die kontinuierlich zunehmende Informationsmenge an wissenschaftlicher "Evidenz" sowie an Expertenmeinungen über die "gute medizinische Praxis" den Leistungsträgern im Gesundheitswesen (Ärzten, Pflegekräften, und anderen Fachberufen) und der Öffentlichkeit zu vermitteln (AWMF 2001). Sie sind weder als Anleitung für eine "Kochbuchmedizin" zu verstehen, noch stellen sie die Meinungen einzelner Fachexperten dar. Vielmehr handelt es sich bei Leitlinien um den nach einem definierten, transparent gemachten Vorgehen erzielten Konsens multidisziplinärer Expertengruppen zu bestimmten Vorgehensweisen in der Medizin. Grundlage dieses Konsenses ist die systematische Recherche und Analyse der Literatur. Der Inhalt von Leitlinien, der oft aus kontrollierten klinischen Prüfungen stammt, ist vor dem Hintergrund der individuellen Erfahrung des einzelnen Arztes auf die Komplexität des speziellen Einzelfalles in der Routine der klinischen Praxis anzuwenden. Leitlinien orientieren sich am Referenzbereich diagnostischer und therapeutischer Standards, sie sollen den Arzt nicht binden, drücken aber eine gewisse Verbindlichkeit aus. Die Entscheidung darüber, ob einer bestimmten Empfehlung im Einzelfall gefolgt werden soll, muss vom Arzt unter Berücksichtigung der beim individuellen Patienten vorliegenden Gegebenheiten und der verfügbaren Ressourcen getroffen werden.

Richtlinien sind dagegen Handlungsregeln einer gesetzlich, berufsrechtlich, standesrechtlich oder satzungsrechtlich legitimierten Institution, die für den Rechtsraum dieser Institution verbindlich sind und deren Nichtbeachtung definierte Sanktionen nach sich ziehen kann. Im Sprachgebrauch der USA werden in der Regel sowohl Leitlinien als auch Richtlinien als "guidelines" bezeichnet und nicht hinsichtlich der Verbindlichkeit differenziert, im europäischen Sprachraum, insbesondere in der Amtssprache der EU, gilt: "guideline" = "Leitlinie", "directive" = "Richtlinie".

## 2. Der 3-Stufen-Prozess der Leitlinien-Entwicklung:

Leitlinien wissenschaftlicher Fachgesellschaften werden in einem 3-stufigen Prozess entwickelt (Helou et al. 2000).

Leitlinien der Stufe 1 werden von einer Expertengruppe im informellen Konsens erarbeitet, vom Vorstand einer Fachgesellschaft verabschiedet und haben eine niedrige Validität. Für die kurzfristige Leitlinienerstellung reicht die Expertengruppe aus.

Leitlinien der Stufe 2 sind unsystematische Übersichtsarbeiten, basieren auf einem formalen Konsensus-Verfahren von Mitgliedern mehrerer Gruppen, sind überwiegend "evidenz"basiert und haben mittlere Validität.

Die hier vorliegenden Leitlinien zu "*Substanzbezogene Behandlungsleitlinien*" sind als Stufe 2-Leitlinien anzusehen (Müller und Lorenz 2001) Sie sind durch Beteiligung von Delegierten verschiedener AWMF-Fachgesellschaften durch interdisziplinäre Zusammenarbeit entstanden, jede Leitlinie wurde in mehreren Konsensus-Konferenzen bearbeitet und schließlich abstimmend konsentiert (Reymann & Gastpar 2002; Schmidt et al. 2002). Sie orientieren sich hinsichtlich Aufbau und Formulierung an den "Guidelines" der American Psychiatric Association (APA 1995, APA 2002) und des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN 1999, 2002).

Eine systematische "Evidenz"-Recherche, z.B. mit den Elementen der logischen Analyse, der Entscheidungsanalyse oder der outcome-Analyse wurde nicht durchgeführt. Damit sind die vorliegenden Leitlinien als "überwiegend", aber nicht "komplett" "evidenz"basiert zu beurteilen (was den Leitlinienvorgaben für die Stufe 3 als systematische Übersicht entsprechen würde).

Somit wurden Kosten-Nutzen-Gesichtspunkte auch nur dann einbezogen, wenn Informationen dazu vorlagen (Holder et al. 1991; Driessen et al. 1999); sie konnten aber nicht systematisch berücksichtigt werden. Eine Formulierung von Leitlinien unter

Berücksichtigung von § 137e SGB V konnte aufgrund der zur Verfügung stehenden Mittel nicht geleistet werden.

### **3. "Evidenz"stärken und Empfehlungsklassen**

Die Empfehlungen einer Leitlinie und ihre Belege ("die wissenschaftliche 'Evidenz'") sollen explizit miteinander verknüpft sein. Dabei müssen wissenschaftliche und klinische "Evidenz" gegenüber der Expertenmeinung bevorzugt werden. (Helou et al. 2001). Explizit heißt das, dass die Entwicklung "evidenz"basierter Leitlinien zu basieren ist auf der systematische Aufarbeitung und Zusammenstellung der besten verfügbaren "Evidenz" der Herleitung des in der Leitlinie empfohlenen Vorgehens aus der wissenschaftlichen "Evidenz" der exakte Dokumentation des Zusammenhangs zwischen der jeweiligen Empfehlung und der zugehörigen "Evidenz"stufe und der Auswahl der "evidenz"basierten Schlüsselempfehlungen einer Leitlinie, die mit Hilfe formalisierter Konsentierungsverfahren erfolgt.

Die Absicherung der Leitlinien soll dabei durch entsprechende "Evidenz"kriterien oder "Evidenz"klassen in der Studienbewertung erfolgen; wo diese nicht vorhanden oder eruiert werden konnten, wurde die klinische Erfahrung von Experten berücksichtigt und entsprechend gekennzeichnet.

Nach dem Vorschlag der AWMF (und basierend auf den Guidelines von AHPAC 1995 und SIGN 1999) wurden die in diese Leitlinien einbezogene wissenschaftliche Studien nach 4 "Evidenz"stärken in "Evidenz"klassen (nach Empfehlung des Europarates 2002) bewertet:

Ia: "Evidenz" aufgrund von Metaanalysen randomisierter, kontrollierter Studien (RCTs).

Ib: "Evidenz" aufgrund mindestens eines RCT.

Ila: "Evidenz" aufgrund mindestens einer gut angelegten, kontrollierten Studie ohne Randomisierung

Ilb: "Evidenz" aufgrund mindestens einer gut angelegten, quasi-experimentelle Studie

III: "Evidenz" aufgrund einer gut angelegten, nicht-experimentellen deskriptiven Studie (z.B. Vergleichsstudien, Korrelationsstudien und Fall-Kontroll-Studien).

IV: "Evidenz" aufgrund von Berichten / Meinungen von Expertengremien, Konsensuskonferenzen und oder klinischer Erfahrungen anerkannter Autoritäten.

Der Bezug zur Empfehlung wurde nach 3 *Empfehlungsklassen* vorgenommen:

A) Empfehlung ist belegt durch schlüssige Literatur von insgesamt guter Qualität, die mindestens einen RCT enthält ("Evidenz"klassen Ia, Ib)

B) Empfehlung ist allgemein begründet durch gut durchgeführte nicht-randomisierte klinische Studien ("Evidenz"klassen Ila, Ilb, III)

C) Empfehlung ist belegt durch Berichte / Meinungen von Expertengremien, Konsensuskonferenzen und oder klinischer Erfahrungen anerkannter Autoritäten; weist auf das Fehlen direkt anwendbarer klinischer Studien guter Qualität hin ("Evidenz"klasse IV)

Die Erstellung der Texte erfolgte eingedenk von Einschränkungen, dass kontrollierte Studien wegen spezifischer Probleme (bezüglich statistischer Power, multipler Testungen von Therapieeffekten, wechselnde Vergleichsgruppen, inkonsistente Daten der Patientenvariablen) nur begrenzt für die Erstellung von Behandlungsleitlinien nutzbar zu machen sind (Finney 2000). Ergebnisse aus kontrollierten klinischen Studien sind auf die klinische Routine oft nur begrenzt generalisierbar, da sie wegen bestimmter Ausschlusskriterien nicht uneingeschränkt repräsentativ sind

### **4. Entwicklung der S2-Leitlinien "Substanzbezogene Störungen" von AWMF-Gesellschaften**

Seit 1995 koordiniert die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) - angeregt durch eine Empfehlung des Sachverständigenrates für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen - die Erarbeitung von Leitlinien ihrer mehr als 120 Mitgliedsgesellschaften (Übersicht: siehe Leitlinien-Suchsystem der AWMF (<http://leitlinien.net>) Im Jahre 1997 wurden "Leitlinien für Leitlinien" der Bundesärztekammer

(BÄK) und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) mit der Ärztlichen Zentralstelle für Qualitätssicherung (ÄZQ) erstellt.

Im Jahre 1999 etablierte die Ärztliche Zentralstelle für Qualitätssicherung (ÄZQ), der Deutschen Krankenhausgesellschaft (DKG) und der Spitzenverbände der Gesetzlichen Krankenkassen (GKV) das "Deutsches Leitlinien-Clearing Verfahren".

Im Rahmen der Gesundheitsreform 2000 (§ 137e SGBV) wird festgelegt, dass der sog. Koordinierungsausschuß - auf der Basis "Evidenz"-basierter Leitlinien - Kriterien für eine zweckmäßige und wirtschaftliche Leistungserbringung für mindestens 10 Krankheiten pro Jahr beschließt.

Im Jahre 2000 einigen sich Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung und die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Fachgesellschaften (AWMF) auf ein gemeinsames Programm zur Förderung der Qualität von Leitlinien in der Medizin (AWMF 2001). Angestoßen durch die Beratungen des Koordinierungsausschusses gem. § 137 f SGB V zur Definition von Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme übernimmt die Bundesärztekammer (BÄK) die Schirmherrschaft über ein "Nationales Programm für Versorgungs-Leitlinien bei der Bundesärztekammer (NPL)". Seit September 2000 wurden "*Behandlungsleitlinien für substanzbezogene Störungen*" im Rahmen der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) erarbeitet unter der Federführung der

- Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie e.V. (DG-Sucht e.V.; Koordination: Prof. Dr. Schmidt) und der
- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde e.V. (DGPPN e.V.; Koordination: Prof. Dr. Gastpar)

Ausgangspunkt für jede Leitlinie war eine intensive Literaturrecherche. Folgende Datenbanken wurden benutzt: PsychINFO, Psynex Lit & AV, Medline, PubMed, Publikationen von DIMDI, NIH, NIDA und allgemein zugängliche Behandlungsrichtlinien. Es wurde versucht, die einschlägigen randomisierten Studien sowie entsprechende Metaanalysen auch aus der Cochrane-Library zu berücksichtigen ([www.cochrane.de](http://www.cochrane.de)).

Im Rahmen der Texterstellung fanden diverse Informationsveranstaltungen, Expertenmeetings, Telefonkonferenzen und Konferenzen statt, die zu einer formalen Konsensusfindung (S2) führten:

- 1. Konsensus-(Experten-)Konferenz: 15. September 2000, Extertal
- 2. Konsensus-(Experten-)Konferenz: 27. April 2001, Frankfurt
- Treffen mit Prof. Flenker, Prof. Ollenschläger, Prof. Krausz in Dortmund mit dem Angebot des Einbezuges der Deutschen Gesellschaft für Suchtmedizin. e.V.
- Einladung von Prof. Schmidt durch die Drogenbeauftragte der Bundesregierung, Frau Staatssekretärin Caspers-Merk am 20.9.01 nach Berlin und Übergabe einer 20-seitigen Gliederung
- 3. Konsensus-(Experten-)Konferenz: 22.11.01 in Berlin
- Symposium zu Behandlungsleitlinien während des DGPPN-Kongresses in Berlin am 24.11.01; Thema: "Substanzbezogene Störungen: Leitlinienerstellung - zwischen Experten- und Evidenzbasierung
- 4. Konsensus-(Experten-)Konferenz anlässlich des DG-Sucht Kongresses am 11.4. 2002 in Berlin
- 5. Konsensus-(Experten-)Konferenz: 29.11.2002 in Berlin (während DGPPN-Kongress)
- 6. Konsensus-(Experten-)Konferenz: 25.4.03 in Frankfurt (im Haus des VDR)



- 7. Konsensus-(Experten-)Konferenz: 3.-4. 6. 2005 in Berlin (Gastgeber Charité)
- 8. Konsensus-(Experten-)Konferenz: 28.-29. 7 2005 in Berlin (Gastgeber Charité)

## 5. Beteiligte Experten

Beteiligte Experten waren Mitglieder (teilweise auch Doppelmitgliedschaften) der

- *Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie (DG-Sucht e.V.)*: L.G. Schmidt (als Federführender), A. Batra, M. Banger, M. Beutel., J. Böning, G. Bühringer, R. Demmel, M. Driessen, W. Funke, M. Gastpar, D. Geyer, E. Gouzoulis-Mayfrank, A. Günthner, U. Hapke, U. Havemann-Reinicke, V. Kielstein, K.A. Kovar, W. Köhler, G. Kremer, H. Küfner, K. Mann, M. Müller-Mohnssen, G. Mundle, B. Mugele, W. Müller-Fahrnow, W. Poser, G. Reymann, G. Richter, F. Rist, H.J. Rumpf, U. Schneider, C.G. Schütz, D. Schwoon, R. Stracke, M. Soyka, R. Thomasius, F. Tretter, C. Veltrup, H.C. Vollmer, G.A. Wiesbeck, K. Wanke, J. Wolstein
- *Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)*: M. Gastpar (als Federführender), M. Banger, U. Bonnet, J. Fritze, U. Hutschenreuter, G. Richter, K. Mann, L.G. Schmidt, M. Soyka
- *Allgemeine Ärztliche Gesellschaft für Psychotherapie (AÄGP)*: F. Stetter, N. Hartkamp
- *Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW)*: W. Müller-Fahrnow
- *Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM)*: U. Schwantes
- *Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)*: H. K. Seitz
- *Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin (DGPM)*: B. Mugele, G. Reymann
- *Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und-psychotherapie (DGKJPP)*: E. Schulz
- *Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (DGP)*: P. Bölskei
- *Deutsche Gesellschaft für Suchtmedizin*: K. Cimander, D. Geyer, T. Kuhlmann, R. Peters, T. Poehlke, R. Stracke, G. Reymann
- *Deutsche Pharmakologische Gesellschaft*: W. Poser

Weiterhin beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen waren

- *Berufsverband Deutscher Psychiater e.V. (BVDP)*: U. Hutschenreuter
- *Berufsverband Deutscher Nervenärzte e.V. (BVDN)*: P. Peters
- *Deutsche Gesellschaft für Soziale Arbeit in der Suchthilfe e.V. (DG-SAS)*: D. Sarrazin
- *Deutsche Gesellschaft für Suchtpsychologie*: M. Klein
- *Verband Deutscher Betriebs- und Werksärzte (VDBW)*: D. Schüder
- *Aktion Psychisch Kranke*: H. Kunze

Für die Betroffenen und Selbsthilfeorganisationen:

- *Guttempler in Deutschland (I.O.G.T.)*: G. Ulmer
- *Kreuzbund*: Bundesgeschäftsführer J. Janssen

Die Finanzierung der Leitlinien bestand in der Übernahme von Reise- und Tagungskosten der Konsensus-Konferenzen durch die DG-Sucht, DGPPN und die Prof. Dr. Matthias-Gottschaldt-Stiftung, soweit sie nicht von den Arbeitgebern der Beteiligten übernommen wurden. Die Verfassung der Texte durch die Autoren erfolgte unentgeltlich und ehrenamtlich.

## Literatur:

- AHPCRC; Agency for Healthcare Policy and Research (1995) Using Clinical Practice Guidelines to Evaluate Quality of Care, Rockville MD. <http://www.ahrq.gov>
- APA; American Psychiatric Association (1995) Practice Guidelines for the treatment of patients with substance abuse disorders: alcohol, cocaine, opioids. Am J Psychiat 152:111-59, Suppl.
- APA, American Psychiatric Association (2002) Quick Reference to the American Psychiatric Association Practice Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorders. Compendium 2002 S. 57-82
- AWMF, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Ärztliche Zentralstelle für Qualitätssicherung ÄZQ (2001) Das Leitlinien-Manual. Zae FQ 95;Suppl. 1. <http://awmf.org> oder <http://leitlinien.net>
- ÄZQ, Ärztliche Zentralstelle für Qualitätssicherung (2000) Checkliste "Methodische Qualität von Leitlinien, 2. Version, Dtsch Ärztebl 97:A1170; <http://www.leitlinien.de>
- Berner MM, Habbig S, Härter M (2004) Qualität aktueller Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung alkoholbezogener Störungen. Forschr Neurol Psychiat 72:696-704
- Driessen M, Veltrup C, Junghans K, Przywara A, Dilling H (1999) Kosten-Nutzen-Analyse klinisch-evaluierter Behandlungsprogramme am Beispiel einer erweiterten Entzugstherapie bei Alkoholabhängigkeit. Nervenarzt;70:463-470.
- Europarat (Hrsg.) Entwicklung einer Methodik für die Ausarbeitung von Leitlinien für optimale medizinische Praxis. Empfehlung Rec(2001)13 des Europarates und Erläuterendes Memorandum. Deutschsprachige Ausgabe. Zae FQ, (2002)Supp. III 96: 1-60;
- Finney JW (2000) Limitations in using existing alcohol treatment trials to develop practice guidelines. Addiction 95:1491-500
- Goldstein A, Kalant H (1990) Drug policy: striking the right balance. Science 249(4976):1513-21.
- Gastpar M, Reymann G (2002) Die Akutbehandlung opioidabhängiger Patienten im Jahre 2001. Zae FQ 96:301-306
- Helou A, Lorenz W, Ollenschläger G, Reinauer H, Schwartz FW (2000) Methodische Standards der Entwicklung evidenz-basierter Leitlinien in Deutschland. Zae FQ 94:330-339.
- Holder, H.D., Longabough, R., Miller, W.R. & Rubonis, A.V. (1991) The cost effectiveness of treatment for alcoholism: a first approximation. Journal of Studies on Alcohol, 52, 517-540.
- Kopp I, Encke A, Lorenz W (2002) Leitlinien als Instrument der Qualitätssicherung in der Medizin. Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 3:223-233
- Krausz, M: Modellprojekt: Heroin als Medikament. Dt Ärztebl. 99:A-26 (2002)
- Müller W, Lorenz W.: Leitlinien der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften in der AWMF. In: Lauterbach und Schrappe (Hrsg.). Gesundheitsökonomie, Qualitätsmanagement und Evidence-based Medicine, Schattauer Verlag, S. 472-78 (2001)
- Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JA et al (1996) Evidence based medicine: What it is and what it isn't. Br Med J 312: 71-2
- Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes B (1999) Evidenzbasierte Medizin - EbM-Umsetzung und -Vermittlung. Deutsche Ausgabe: Regina Kunz und Lutz Fritsche. München Zuckschwerdt, S. 89-90
- Schmidt LG, Mundle G, Banger M, Stetter F, Soyka M, Veltrup C, Mann K (2002) Die "Qualifizierte Entgiftung Alkoholkranker"- im Lichte der Entwicklung von Behandlungsleitlinien für substanzbezogene Störungen. Zae FQ 96:295-300
- SIGN Guidelines: An introduction to SIGN methodology for the development of evidence-based clinical guidelines, SIGN publication 39, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Edinburgh 1999. Internet: [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk)

○ SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) The Management of alcohol dependence in primary care. Draft 1.6/19.April 2002

○ Seidel M (2005) Die Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit. Nervenarzt 76: 79-92

### Adressen der Verfasser:

Prof. Dr. Wolfgang **Poser**; Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Göttingen, v. Sieboldstr. 5; 37075 Göttingen ; E-Mail: [wposer@gwd.de](mailto:wposer@gwd.de)

Prof. Dr. Jobst **Böning**; Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Würzburg; Fuchsleinstr. 15, 97080 Würzburg; E-Mail: [boening@mail.uni-wuerzburg.de](mailto:boening@mail.uni-wuerzburg.de)

Dr. Rüdiger **Holzbach**, Westfälische Kliniken Warstein und Lippstadt; Franz-Hegemann-Str 23. 59581 Warstein und Im Hofholz 6 59556 Lippstadt ; Email: [ruediger.holzbach@wkp-lwl.org](mailto:ruediger.holzbach@wkp-lwl.org)

Prof. Dr. Lutz G. **Schmidt**, Psychiatrische Klinik und Poliklinik der Universität Mainz, Untere Zahlbacher Str. 8, 55131 Mainz; [schmidt@psychiatrie.klinik.uni-mainz.de](mailto:schmidt@psychiatrie.klinik.uni-mainz.de)

### Erstellungsdatum:

17. Mai 2006

### Letzte Überarbeitung:

### Nächste Überprüfung geplant:

k.A.

---

Zurück zum [Index Leitlinien der Suchtforschung und Suchttherapie](#)

Zurück zum [Index Leitlinien der Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde](#)

Zurück zur [Liste der Leitlinien](#)

Zurück zur [AWMF-Leitseite](#)

---

**Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.**

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - **insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung** übernehmen.

---

**Stand der letzten Aktualisierung: 17. Mai 2006**

©: **DG-Sucht + DGPPN**

**Autorisiert für elektronische Publikation: [AWMF online](#)**

**HTML-Code aktualisiert: 06.06.2006; 14:46:38**