

Die überaus wichtige Frage, ob Patienten bei einer Therapie mit Tranquillizern bereit und in der Lage sind, ihre Tagesdosen im Verlauf von vier bis sechs Wochen weisungsgemäß zu reduzieren und auf diskontinuierliche Einnahme nach Bedarf überzugehen, konnte durch eine multizentrische Studie beantwortet werden, an der sich 283 niedergelassene Allgemeinärzte, Internisten und Psychiater beteiligten. Gemäß einer entsprechenden Einnahmeempfehlung wurde die mittlere Tagesdosis von initial 3–6–(9) mg Bromazepam im Verlauf von sechs Wochen kontinuierlich bis auf die kleinste teilbare Einheit von 1,5 mg (1/4 Tablette Lexotanil 6) abgebaut. Bereits in der zweiten Woche konnte die Hälfte der Patienten auf die regelmäßige Einnahme verzichten, in der sechsten Woche schließlich sogar 96,5 Prozent aller Patienten.

Die Sicherstellung der Einnahmedisziplin bei einer Therapie mit Benzodiazepin-Tranquillizern ist im wesentlichen eine Frage der sachgerechten Patienteninformation.

## Sachgerechte Therapie mit Benzodiazepin-Tranquillantien

### Eine Studie über das Einnahmeverhalten der Patienten

Gerhart Harrer, Karl Goergen

Die Benzodiazepine zählen heute zu den in Klinik und Praxis am häufigsten verwendeten Medikamenten. Dafür gibt es neben einer ganzen Reihe bekannter guter Gründe aber auch einige bedenkenswerte kritische Aspekte.

#### Problemstellung

Die Überforderung der Erlebnisverarbeitungsmöglichkeiten gehört zu den unvermeidlichen, unlustbetonten Erfahrungen unseres Daseins, denen sich niemand vollständig entziehen kann. Sie wird als Bedrohung des Selbstkonzeptes, der Identität, des Ichs erlebt und führt zu diffusen Ängsten. Die Überforderung der Erlebnisverarbeitung als pathogenetisches Prinzip ist für die Entstehung und Unterhaltung psychischer und psychosomatischer Störungen ebenso fundamental bedeutsam wie allge-

genwärtig verbreitet. Mit entsprechender Häufigkeit manifestieren sich Angst nebst den bekannten Begleitphänomenen wie Spannung, Unruhe, Schlafstörungen, Beeinträchtigungen von Antrieb und Stimmung sowie funktionelle somatische Störungen in der täglichen Praxis.

Es gilt heute als allgemein akzeptiert, daß die Benzodiazepine mit ihren „anxiolytischen“ – vielleicht besser gesagt, mit ihren „antinozizeptiven“ (Wieck) – Eigenschaften den therapeutischen Erwartungen und subjektiven Wirkungserfahrungen solcher Patienten weitaus besser entsprechen, als dies irgendeine andere Substanzgruppe je vermag, die nicht auf dem gleichen Wirkungsmechanismus, Verstärkung gabaerger Hemmungsmechanismen, beruht.

Fast zwangsläufig stellt sich angesichts einer solchen offensichtlich

hohen Akzeptanz und enormen Verbreitung einer Substanzgruppe die Frage, ob diese eindrückliche antinozizeptive Wirkung nicht gleichzeitig das Risiko eines Mißbrauches oder einer Abhängigkeitsentwicklung beinhaltet. Die verführerische Plausibilität dieser in den letzten Jahren oft mit emotionellem Engagement vorgetragenen Annahme, die unpräzise Beschreibung und Deutung tatsächlich beobachteter Phänomene, der undisziplinierte Umgang mit statistischen Daten und die sensationellen Darstellungen in den Medien haben zu einer erheblichen Verunsicherung von Ärzten und Patienten geführt. Indessen weichen die so entstandenen irrationalen Ängste und Vorbehalte allmählich einem dem tatsächlich bestehenden Risiko angemessenen Problembewußtsein.

Wir wissen heute, daß hinsichtlich der Entstehungsbedingungen, der Erscheinungsform, des Verlaufs und der Prognose mindestens zwei gänzlich unterschiedliche Formen der Benzodiazepin-Abhängigkeit voneinander zu unterscheiden sind:

- Die relativ seltene Hochdosis-Abhängigkeit, charakterisiert durch die mißbräuchliche Einnahme therapeutisch unüblicher, exzessiver Dosen bei meist bestehender Polytoxikomanie und primärer Abhängigkeitsdisposition, ausgeprägtem Neurotizismus, sozialer Desintegration und eher schlechter Prognose.
- Die wesentlich häufigere Niedrigdosis-Abhängigkeit, sogenannte „low-dose dependence“, charakterisiert durch Absetzschwierigkeiten infolge des Auftretens von Reboundphänomenen nach Langzeittherapie in durchaus ambulanzüblichen Dosen, Symptombfreiheit bei Weiterführung der Therapie, daraus resultierende mangelnde spontane Bereitschaft des Patienten, auf die Einnahme zu verzichten in aller Regel aber dennoch erhaltene Einsicht und Motivierbarkeit zu einer Beendigung der Therapie und gute Prognose.

Ein entscheidender Unterschied zwischen beiden Formen der Abhängigkeit besteht darin, daß bei der Hochdosis-Abhängigkeit durch eine

rauschhafte Zustandsänderung ein Ausstieg aus einer unerträglichen Realität angestrebt wird, während das Motiv zur Dauermedikation bei low-dose dependence identisch mit dem Ziel der ursprünglichen ärztlichen Intention bleibt, nämlich Wiederherstellung und Erhaltung normalen psychischen und körperlichen Wohlbefindens, das heißt Beseitigung von Symptomen mit Krankheitswert.

Außer den Angaben über kontinuierliche tägliche Langzeiteinnahme, gescheiterte Abstinenzversuche und eindringlich vorgetragenem Verlangen nach Wiederverordnung und schließlich dem Auftreten von Entzugssymptomen bei zu schneller Dosisreduktion gibt es keine charakteristischen, verlässlichen Symptome, die auf eine Benzodiazepin-Abhängigkeit hinweisen.

Die Entzugssymptomatik begründet bei beiden Verlaufsformen die Diagnose einer physischen Abhängigkeit. Eine psychische Abhängigkeit jedoch ist regelhaft nur bei Hochdosis-Abhängigkeit zu beobachten. Bei einem nicht geringen Teil der Patienten mit Niedrigdosis-Abhängigkeit hingegen besteht durchaus der Wunsch, die Einnahme zu beenden, was bei zu schnellem Dosisabbau zu dem reboundbedingten, oft verstärkten Wiederauftreten der ursprünglichen Symptome führt, welche die Langzeiteinnahme unterhalten. Beim langsamen Ausschleichen halten sich diese reboundbedingten Entzugssymptome jedoch in tolerablen Grenzen und der Patient ist zur Beendigung der Therapie in aller Regel motivierbar, sofern man ihn nicht durch zu schnelle Dosisreduktion überfordert.

In Abhängigkeit von der Höhe der Dosis, der Dauer der Einnahme und der Schnelligkeit der Dosisreduktion ist in der Reihenfolge der Wahrscheinlichkeit des Auftretens mit folgendem Symptompektrum zu rechnen (1 = sehr häufig, 9 = sehr selten):

1. Schlafstörungen
2. Innere Unruhe, Angst, Spannung, Konzentrationsstörungen
3. Depressivität und Gedächtnisstörungen

4. Überempfindlichkeit gegenüber Licht und Geräuschen
5. Zittern, Schwitzen, Myalgien, Abdominalkrämpfe
6. Depersonalisations- und Derealisationsphänomene
7. Kinästhetische, optische und akustische Wahrnehmungsstörungen
8. Delirien
9. Krämpfe

Die Frage, ob die nach Absetzen auftretenden Symptome der Kategorien 1–6 wirklich Entzugssymptome oder persistierende Symptome der ursprünglichen Erkrankung sind, ist oft schwierig zu beantworten. Grundsätzlich gilt, daß langsam abnehmende Intensität für Entzugssymptome, langsam wieder zunehmende Intensität für Wiederauftreten der Primärsymptome typisch ist. In Abhängigkeit von der Eliminationshalbwertszeit der verwendeten Substanz treten die Symptome etwa am zweiten bis dritten Tag auf, erreichen nach sieben bis zehn Tagen ihren Höhepunkt und klingen dann in umgekehrter Reihenfolge wieder ab.

Obwohl die Wahrscheinlichkeit des Auftretens und die Intensität von Entzugssymptomen mit der Höhe der Dosis und der Zeitdauer der Einnahme zunimmt, konnte einerseits in Einzelfällen bereits nach acht- bis zehnmonatiger Gabe mittlerer therapeutischer Dosen ein massives Entzugssyndrom beobachtet werden, andererseits blieb die Symptomatik in nicht wenigen Fällen nach jahrelanger Verabreichung relativ hoher Dosen trotz abrupten Absetzens oder Umsetzens auf Placebo eher diskret.

Während die Entwicklung einer Hochdosis-Abhängigkeit aus der therapeutischen Situation heraus zu den ausgesprochenen Raritäten gehört, stellt die low-dose dependence als Folge einer Langzeitmedikation doch ein Problem von nicht zu unterschätzender epidemiologischer Relevanz dar. Demgemäß charakterisiert eine Expertenkommission der AGNP die derzeitige Problemsituation durch ein Statement, wonach Benzodiazepine nicht zu häufig, sondern zu lange verordnet werden.

Dem Risiko der Entwicklung einer low-dose dependence könnte u. E. bei

Beachtung einiger wichtiger Grundsätze wirksam begegnet werden:

- **Möglichst niedrige, aber ausreichende Dosierung**
- **Dosisreduktion zum frühestmöglichen Zeitpunkt**
- **Dosisreduktion in kleinen Schritten**
- **Beschränkung der kontinuierlichen täglichen Verabreichung auf die Akutphase der Therapie**
- **Frühestmöglicher Übergang auf diskontinuierliche Einnahme bei Bedarf**
- **Sicherstellung der Einnahmedisziplin**

Zur Klärung der Frage, wieweit diese Anwendungsempfehlungen unter den üblichen Praxisbedingungen realiter durchsetzbar sind, haben wir eine Studie über das Einnahmeverhalten von Patienten im Verlaufe einer Therapie mit einem Benzodiazepin-Tranquillizer durchgeführt.

## Material und Methode

In der Zeit vom Februar bis November 1986 partizipierten 283 praktische Ärzte, Internisten und Psychiater mit je einem Patienten an dieser multizentrischen Untersuchung. Die Altersstruktur (20 bis 60 Jahre) und die Geschlechterverteilung (zirka 1/3 männlich und zirka 2/3 weiblich) der 283 Patienten entsprach dem üblichen Verteilungsmuster der vorgegebenen, ebenfalls für eine Tranquillizer-Medikation typischen Indikation: Angst, Spannung, Unruhe und Schlafstörungen, Störungen von Antrieb und Stimmung sowie vegetative Begleitsymptome im Rahmen nervöser Reiz-, Überforderungs- und Erschöpfungssyndrome.

Die Ärzte wurden ausdrücklich angewiesen, bei den Patienten der Studie keine über den Rahmen des Praxisüblichen hinausgehende Zwischenkonsultationen vorzusehen, um die Untersuchungsbedingungen möglichst realitätsnah zu halten.

Als Ausschlußkriterien galten: ausgeprägte depressive Syndrome, Verdacht auf psychotische Erkrankungen, Phobien und Zwänge, ausge-

prägte Schlafstörungen als Einzelsymptom, Alkohol- oder Medikamentenabusus, langfristige Analgetika- oder Hypnotika-Einnahme sowie Einnahme von Psychopharmaka innerhalb der letzten vier Wochen.

Mit der Verordnung von Bromazepam (Lexotanil 6) erhielten die Patienten ein Tagebuch mit Tages- und Stundeneinteilung, in dem sie die Medikamenteneinnahme sorgfältig zu protokollieren hatten. Das Tagebuch enthielt für jede Woche der insgesamt sechswöchigen Beobachtungsperiode eine den oben beschriebenen Grundsätzen entsprechende Einnahmeempfehlung.

Als generelle Empfehlung war am ersten Tag die Einnahme einer halben Tablette Bromazepam abends vorgesehen. Bei unzureichender Wir-

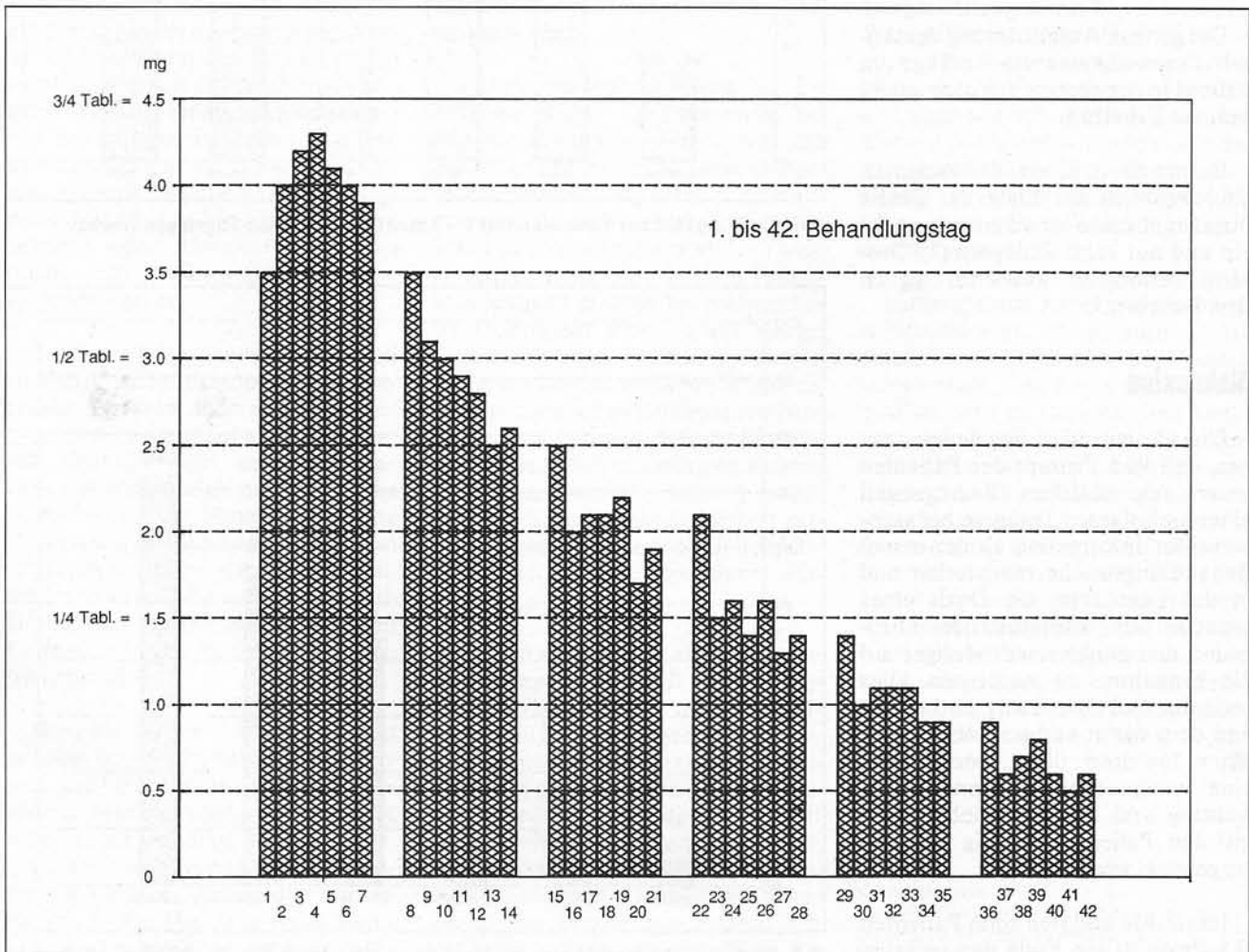
kung sollte am nächsten Tag zusätzlich morgens und mittags eine viertel oder eine halbe Tablette Bromazepam eingenommen werden. Dabei lautete die Devise: So wenig als möglich, aber so viel wie nötig, um gut zu schlafen und sich am darauffolgenden Tag seelisch und körperlich entspannt und ausgeglichen zu fühlen. In der zweiten Woche sollte versucht werden, auf die regelmäßige Einnahme zu verzichten und das Medikament nur noch bei Bedarf einzunehmen. In der dritten Woche wurde der Patient animiert, die Dosis weiter zu reduzieren und einzelne Tage womöglich ganz darauf zu verzichten. In der vierten Woche sollte das Präparat möglichst nur mehr in dringenden Fällen eingenommen werden. Für die fünfte und sechste Woche schließlich war eine weitere Reduktion der benötigten Dosis sowie eine

Vermehrung der Zahl der medikamentfreien Tage und gegebenenfalls die völlige Beendigung der Therapie vorgesehen.

**Ergebnisse**

Wie **Tabelle 1** zeigt, wurde die höchste durchschnittliche Tagesdosis von Bromazepam (4,3 mg) am vierten Tag der Behandlung erreicht. Danach kam es empfehlungsgemäß zu einer Dosisreduktion bis zum Ende der sechsten Woche. In der letzten Woche nahmen die Patienten im Mittel alle zwei Tage noch eine viertel oder alle vier Tage noch eine halbe Tablette ein.

Bereits im Verlauf der zweiten Woche konnte die Hälfte der Patienten auf die regelmäßige tägliche Ein-



**Tabelle 1: Mittlere Tagesdosis (mg Bromazepam) aller Patienten (N = 283) im Beobachtungszeitraum (42 Tage)**

nahme verzichten und zu den ersten Auslaßversuchen motiviert werden (Tabelle 2). In der sechsten Woche waren 96,5 Prozent der Patienten zu diskontinuierlicher Einnahme nach Bedarf übergegangen. Nur zehn Patienten (3,5 Prozent) waren nicht bereit oder in der Lage, auf die regelmäßige tägliche Einnahme zu verzichten.

Die Tabelle 3 zeigt die nahezu lineare Zunahme der Anzahl medikamentfreier Patiententage im Verlauf des sechswöchigen Beobachtungszeitraums.

Es waren dies in der ersten Woche 82 Tage (4,7 Prozent aller Patiententage). In der sechsten Woche wurde bereits an 1391 Tagen — das sind 70,2 Prozent der theoretisch maximalen Zahl von 1981 Tagen — kein Bromazepam mehr eingenommen.

Die genaue Aufgliederung der Anzahl der medikamentfreien Tage pro Patient in der sechsten Woche ergibt sich aus Tabelle 4.

Demnach nahmen 74 Patienten (26,1 Prozent) am Ende der Studie überhaupt keine Medikamente mehr ein und nur zehn Patienten (3,5 Prozent) benötigten weiterhin täglich Bromazepam.

**Diskussion**

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß 96,5 Prozent der Patienten unter den üblichen Bedingungen einer ambulanten Therapie bei sachgerechter Information ab der ersten Behandlungswoche motivierbar und in der Lage sind, die Dosis eines Tranquilizers kontinuierlich abzubauen und zunehmend häufiger auf die Einnahme zu verzichten. Dies bedeutet, daß einer Langzeittherapie und dem damit verbundenen Risiko einer low-dose dependence durch eine entsprechende Einnahmeanweisung und klare Vereinbarungen mit den Patienten künftig wirksam vorgebeugt werden kann.

Immerhin konnten zehn Patienten (3,5 Prozent) am Ende der sechsten Woche noch nicht auf die weitere

kontinuierliche Einnahme verzichten. Eine Analyse dieser Fälle im Hinblick auf die Formulierung von Risikoprädiktoren für eine Langzeit-

therapie ergab einige interessante Befunde, die bei der Indikationsstellung zur Therapie mit Benzodiazepinen im Hinblick auf eine weitere Ri-

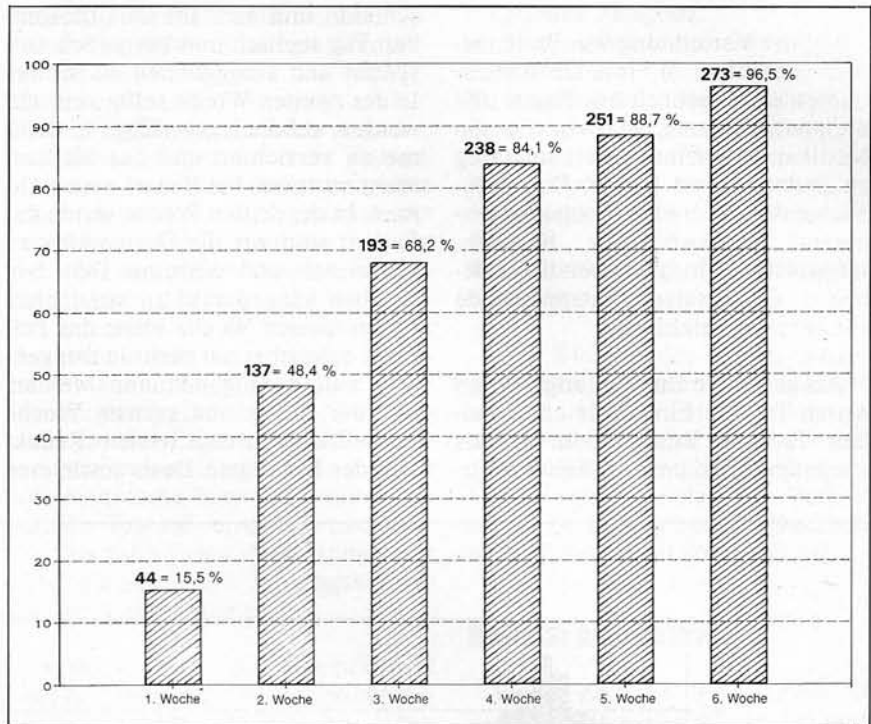


Tabelle 2: Anzahl der Patienten mit 1 – 7 medikamentfreien Tagen pro Woche

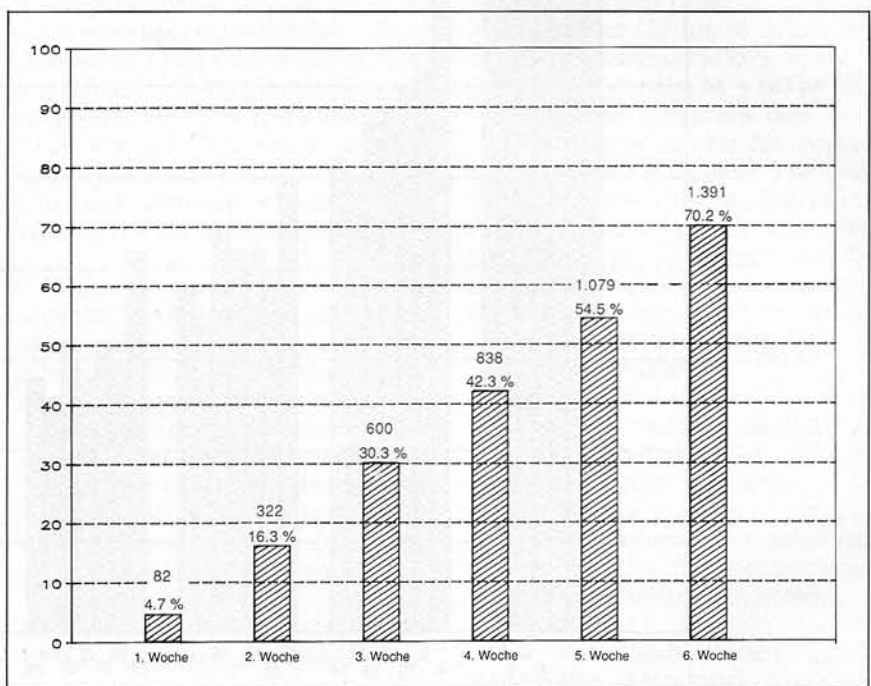


Tabelle 3: Anzahl medikamentfreier Tage pro Woche (1. Woche: 283 Pat. x 7 Tage = 1981 Patiententage = 100 %)

**Medikamentfreie Tage in der 6. Woche**

7 medikamentfreie Tage:	74 Patienten	=	26,1 %
6 medikamentfreie Tage:	41 Patienten	=	14,5 %
5 medikamentfreie Tage:	70 Patienten	=	24,7 %
4 medikamentfreie Tage:	37 Patienten	=	13,1 %
3 medikamentfreie Tage:	30 Patienten	=	10,6 %
2 medikamentfreie Tage:	18 Patienten	=	6,4 %
1 medikamentfreier Tag:	3 Patienten	=	1,1 %
0 medikamentfreie Tage:	10 Patienten	=	3,5 %

Tabelle 4

sikominimierung künftig Beachtung finden sollten:

Bei fünf Patienten handelt es sich um chronifizierte psychovegetative Syndrome, die seit mehreren Jahren bestanden und ohne lange Unterbrechungen mit verschiedenen anderen Medikamenten und mit wechselndem Erfolg behandelt wurden. Es steht zu erwarten, daß in solchen Fällen auch mit Benzodiazepinen kein Mittel-überdauernder Effekt erzielt werden kann und bei vergleichsweise guter Wirkung eine Langzeitmedikation bei solchen Patienten programmiert ist. Ob man sich in solchen Fällen dennoch bewußt zu einer Langzeitmedikation mit Benzodiazepinen bekennt oder Alternativen in Betracht zieht, muß im Einzelfall entschieden werden.

Bei drei Fällen handelt es sich um zunächst nicht diagnostizierte Depressionen vom eher endomorphen Typ, bei denen nur ein unbefriedigender Therapieeffekt erzielbar war. Dies hätte eigentlich nach längstens einer Woche der Beobachtung eine Umstellung auf ein Antidepressivum erfordert, die aber nicht erfolgte. Sicher sind solche Fälle bei der grundsätzlich zu fordernden verstärkten Zuwendung zum Patienten im Prinzip vermeidbar.

Bei zwei weiteren Fällen handelt es sich um fortbestehende situativ bedingte Überforderungen der Erlebnisverarbeitungsmöglichkeiten, die neben einer weiteren medikamentösen auch einer verstärkten psychotherapeutischen Krisenintervention bedurft hätten. Hier wurde das Medikament zum Soziotherapeutikum. So problematisch solche Lösungen prin-

zipiell auch sein mögen, so wird man im Einzelfall oft froh sein müssen, eine brauchbare Hilfe zur Selbsthilfe — gegebenenfalls eben medikamentös — anbieten zu können. Eine Benzodiazepin-Therapie kann unter Berücksichtigung des Verhältnismäßigkeitsprinzipes bei Abwägung aller Vor- und Nachteile auch einmal die günstigste — weil unmittelbar praktikable und zugleich wirksamste — Alternative sein.

Zusammenfassend lassen die Ergebnisse dieser Untersuchung bei 283 verschiedenen Ärzten mit 283 Patienten erkennen, daß eine sachgerechte Anwendung von Tranquilizern, wie sie nach dem gegenwärtigen Stand der Erkenntnis postuliert werden muß, unter den üblichen Praxisbedingungen problemlos realisierbar ist. Gegenüber einer so auf wenige Tage oder wenige Wochen zeitlich limitierten kontinuierlichen Verabreichung oder auch gegenüber einer längerfristigen gelegentlichen Einnahme bei Bedarf in neuerlichen Krisensituationen bestehen keine Einwände, da sich daraus mit Sicherheit keine Reboundphänomene mit dem Risiko einer low-dose dependence entwickeln.

Mit Gewißheit läßt sich im nachhinein feststellen, daß bei sachgerechter Handhabung der Benzodiazepine in der Vergangenheit die low-dose dependence nicht zu einem Problem von praktischer Bedeutung geworden wäre. Aber leider hat die mit ideologischem Eifer geführte Diskussion um die verhältnismäßig wenig bedeutsame Hochdosis-Abhängigkeit bei Herstellern, Ärzten wie Patienten lange Jahre den Blick für die tatsächliche Problematik der low-

dose dependence verstellt. Erst jetzt beginnt sich allmählich bei den Beteiligten die Einsicht durchzusetzen, daß dieses Problem nicht durch Verordnungseinschränkung, sondern nur durch sachgerechten Umgang mit dieser im heutigen therapeutischen Repertoire unverzichtbaren Substanzgruppe zu lösen ist.

Trotz der grundsätzlichen Forderung, die kontinuierliche Verabreichung von Benzodiazepin-Tranquilizern oder -Hypnotika auf die Phase der akuten Krisenintervention — also auf wenige Wochen — zu beschränken und dann auf gelegentliche Einnahme bei Bedarf überzugehen, ist in Einzelfällen eine kontinuierliche Langzeittherapie sehr wohl ärztlich indiziert, weil sie für einen Teil der Patienten die einzig realistische Möglichkeit wirksamer Hilfe bleibt und das einzige Risiko einer Langzeittherapie mit Benzodiazepin-Tranquilizern oder -Hypnotika — auch über viele Jahre — darin besteht, daß bei abruptem Absetzen Entzugserscheinungen auftreten können (aber nicht müssen), die zudem gegebenenfalls durch eine vorsichtig ausschleichende Dosierung vermeidbar oder in tolerablen Grenzen zu halten sind.

Unter diesem Aspekt ist die Frage zu überdenken, ob es sinnvoll ist, einen alten Menschen auf Kosten seiner schon bescheidenen Lebensqualität dazu zu zwingen, eine Medikation nach mehrjähriger Gewohnheit aufzugeben, die zum integralen Bestandteil eines fest eingefahrenen Schlafzeremoniells gehört und die ihm auch bei weiterer Einnahme — Verwendung eines Hypnotikums mit kurzer Halbwertszeit in annehmbarer Dosis vorausgesetzt — bis zum Ende seiner Tage angesichts der toxikologischen Unbedenklichkeit dieser Substanzen mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit nicht schaden wird. ■

Kontaktadresse:  
 Univ.-Prof. Dr. med. G. Harrer, Vorstand des  
 Instituts für forensische Psychiatrie der  
 Universität Salzburg, Ignaz-Harrer-Straße 79,  
 A-5020 Salzburg.