

Wirkstoffbestimmung von Psychopharmaka Teil II

Pharmakologische Besonderheiten ausgewählter Benzodiazepine

Mit dieser Diagnostikinformation erhalten Sie den Teil II unserer Fortsetzungsreihe zur Wirkstoffbestimmung von Psychopharmaka. Nach Teil I zu den tri- und tetracyclischen Antidepressiva (TCA) erfolgen hier nun Ausführungen zu den Benzodiazepinen. Teil III wird sich dann mit den Neuroleptika befassen.

Wirkungen und Nebenwirkungen

Alle Wirkstoffe der Gruppe Benzodiazepine unterliegen der Gesetzgebung des Betäubungsmittelgesetzes (BtmG) und sind damit in Abhängigkeit von Dosis und Darreichungsform verschreibungspflichtig (mit/ohne Betäubungsmittelrezept). Die Wirkung der Benzodiazepine kann in 4 Hauptgruppen eingeteilt werden

- angstlösend
- sedativ/hypnotisch
- muskelrelaxierend
- antiepileptisch

Die Nebenwirkungen seien hier nur beispielhaft genannt:

- Kurzzeitnebenwirkungen (Müdigkeit, Konzentrationschwäche, Kopfschmerzen, Reflexdämpfung...)
- Langzeitnebenwirkungen (psychische und körperliche Abhängigkeit, Ataxie, Verwirrtheit...)
- Weitere Nebenwirkungen (Allergie, Desorientierung...)

Benzodiazepine sind plazentagängig.

Pharmakokinetik

Die Benzodiazepine werden vollständig über die Leber metabolisiert und durch die Niere ausgeschieden. Zum Teil entstehen beim Abbau der beschriebenen Benzodiazepine aktive Metabolite, die ihrerseits teilweise auch als Muttersubstanz eingesetzt werden (Bild 1).

Im Alter und bei Lebererkrankungen ist die Metabolisierung der Benzodiazepine teilweise erheblich vermindert – es besteht Intoxikationsgefahr!

Benzodiazepingruppe mit Verstoffwechslung zu Nordiazepam/Oxazepam (Bild 1, Tabelle 1)

Besondere Beachtung verdient die ineinanderlaufende Verstoffwechslung von Diazepam, Chlordiazepoxid, Nordiazepam, Temazepam, Medazepam, Prazepam, Dikaliumclorazepat und Oxazepam. Die entstehenden aktiven Metabolite haben oftmals eine längere Halbwertszeit als die Muttersubstanz, was zu einer Kumulation aktiver Substanzen führen kann. Da wir alle aufgeführten Substanzen quantitativ nachweisen können, erhalten Sie ohne zusätzliche Berechnung die Wirkspiegel der jeweils aktiven Metaboliten. Leider sind noch nicht für alle Metabolite die jeweiligen therapeutischen Bereiche bekannt. Die Messwerte fließen aber in unseren Befund insbesondere zur Talspiegel-, Compliance- und Verstoffwechslungsbeurteilung ein.

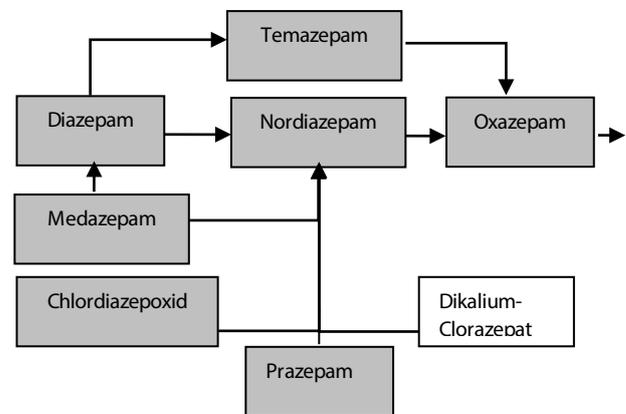


Bild 1: Verstoffwechslung einzelner Benzodiazepine
 grau unterlegt: Direktmessung möglich
 weiß unterlegt: nur Messung der Metabolite

Arzneimittelinteraktionen

Wirkungsverstärkung von Benzodiazepine

Bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen zentral wirksamen Mitteln (Psychopharmaka, Antiepileptika, Antidepressiva, Analgetika, Antihistaminika, Alkohol, Lithium) kann es zur gegenseitigen Wirkungsverstärkung kommen.

Verschiedene Medikamente (Cimetidin, Fluoxetin, Diltiazem, Erythromycin, Clarithromycin, Itraconazol, Ketoconazol) verzögern die Phase I-Metabolisierung (CYP3A4-Inhibition) und können dadurch eine Kumulation verursachen.

Wirkungsverstärkung anderer Medikamente durch Benzodiazepine

Benzodiazepine können zu einer Wirkungsverstärkung bei Muskelrelaxanzien, Analgetika und Lachgas führen.

In seltenen Fällen kann Diazepam den Metabolismus von Phenytoin hemmen und damit dessen Wirkung verstärken.

Wirkungsveränderung

Unter Dauerbehandlung mit zentral wirkenden Antihypertensiva, Betablockern und Antikoagulanzen sind Wechselwirkungen mit Benzodiazepinen möglich. Art und Umfang sind aber nicht vorhersehbar.

Die gleichzeitige Einnahme von Clozapin und Benzodiazepinen kann das Risiko eines Kreislaufkollaps erhöhen, der auch zu Herz- und Atemstillstand führen kann.

Wirkungsminderung von Benzodiazepinen

Phenytoin und Barbiturate (Phenobarbital) induzieren den Abbau von Diazepam und führen damit zur Wirkungsminderung.

bitte wenden

Benzodiazepine und Rauchen

Inhalierbare Bestandteile (Benzopyrene?) beim Nikotinrauchen induzieren das metabolisierende Enzym CYP1A2 in der Leber. Das hat zur Folge, dass z.B. Chlordiazepoxid, Diazepam und Bromazepam beim Raucher schneller ausgeschieden werden und die effiziente Therapie unter Umständen eine höhere Dosis erforderlich macht.

Genetik der Medikamentenverstoffwechslung (Pharmakogenetik)

Auch für Benzodiazepine sind pharmakologisch wirksame Polymorphismen der Medikamentenverstoffwechslung beschrieben. Wir möchten an dieser Stelle auf unsere ausführlichen Ausführungen zur Pharmakogenetik in der Diagnostikinformation Teil I (tri- und tetracyclische Antidepressiva) und die letzte Spalte in den Tabellen 1 und 2 verweisen.

Anforderung und Befundbewertung

Die Bewertung von Wirkstoffspiegeln stellt nicht die Einordnung eines gemessenen Wertes in einen therapeutischen Bereich dar. Sie schließt viel mehr ein:

- die Beurteilung der eingesetzten Dosis zum gemessenen Blutspiegel: Dosis-Wirkspiegel-Diskrepanz
- Einfluss von Talspiegel und steady state
- Interaktionen mit weiterer psychiatrischer und internistischer Beimedikation
- Einfluss von Leber- und Nierenerkrankungen

Um diese Aussagen treffen zu können, werden Informationen von Ihnen benötigt. Deshalb bitten wir Sie, den speziellen Anforderungsschein für Medikamentenspiegelbestimmungen zu verwenden. Diesen erhalten Sie von Ihrem Praxisbetreuer (030-7700202). Wir erläutern Ihnen das Vorgehen gern in einem persönlichen Gespräch.

Allgemeine Regeln zur Wirkstoffspiegelbestimmung

Die allgemeinen Regeln für die Abnahme von Blut für die Medikamentenspiegelbestimmung haben wir ausführlich in der Diagnostikinformation 197 **Wirkstoffbestimmung von Psychopharmaka Teil I Tri- und tetracyclische Antidepressiva** dargelegt und möchten hier nur darauf verweisen.

Methode, Abrechnung und Material

Die Wirkspiegelmessung der Benzodiazepine erfolgt mittels Flüssigkeitschromatographie-Massenspektrometrie (LC-MS/MS).

Die Abrechnung der Wirkstoffspiegelbestimmung und der pharmakogenetischen Diagnostik (budgetbefreit) ist im Leistungsspektrum des EBM und der GOÄ enthalten.

Material

Wirkstoffbestimmung:	Serum/Vollblut (Blutentnahme im steady state unmittelbar vor erneuter Medikamenteneinnahme)
Pharmakogenetik:	EDTA-Blut oder Schleimhautabstrich

Literaturauswahl

- Schulz, M., Schmoltdt, A.: Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 800 drugs and other xenobiotics. Pharmazie 58 (2003) 7; 447-474.
- TIAFT reference blood level list of therapeutic and toxic substances. September 2004.
- Baumann, P. et al.: The AGNP-TDM Expert Group Consensus Guidelines: TDM in Psychiatry; Pharmacopsychiatry 2004; 37:243-265.
- Rote Liste 2006.
- Karow, T., Lang-Roth, R.: Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie 2006.
- Külpmann, W.R.: Klinisch-toxikologische Analytik 2002.

S. Bauer

Wirkstoffname		Wirkbereich (µg/l)			Eliminations-Halbwertzeit (Stunden)	Früheste Blutabnahme zur Wirkspiegelmessung nach Therapiebeginn oder Dosisänderung (Tage danach) Schulz et al. 2003	Empfohlene pharmakogenetische Diagnostik zur Detektion von Metabolisierungsstörungen (Schnell- oder Langsammetabolisierer) (Material: EDTA-Blut)
Muttersubstanz	Aktiver Metabolit (ohne separate Berechnung)	Therapeutisch	Toxisch	Letal/ Komatös			
Chlordiazepoxid¹		400–3000	> 3500	6–24	6–24	~ 5	CYP1A2, UGT
	Nordiazepam	20–800	> 1500	40–80	40–80	~ 17⁷	CYP2C19, CYP3A5
	Oxazepam			6–20	6–20	~ 4	UGT
Diazepam¹		Anxiolytisch 125–250 Antiepileptisch 250–500 Eklampsie, Tetanus 1000–1500	> 1500	24–48	24–48	~ 10	CYP2C19, CYP1A2, CYP2C9
	Nordiazepam	20–800	> 1500	40–80	40–80	~ 17⁷	CYP2C19, CYP3A5
	Temazepam			6–25	6–25	~ 5	UGT
	Oxazepam			6–20	6–20	~ 4	UGT
Dikalium-clorazepat⁵				1–2	1–2	~ 1	z.Zt. sind keine Angaben verfügbar
	Nordiazepam	20–800	> 1500	40–80	40–80	~ 17⁷	CYP2C19, CYP3A5
	Oxazepam			6–20	6–20	~ 4	UGT
Medazepam¹		10–150	> 600	2–5	2–5	~ 1	s. Nordiazepam
	Nordiazepam	20–800	> 1500	40–80	40–80	~ 17⁷	CYP2C19, CYP3A5
	Diazepam			24–48	24–48	~ 10	CYP2C19, CYP1A2, CYP2C9
	Temazepam			6–25	6–25	~ 5	UGT
	Oxazepam			6–20	6–20	~ 4	UGT
Oxazepam¹		200–1500	> 2000	6–20	6–20	~ 4	UGT
Prazepam⁶		10–40	k.A.	1–3	1–3	~ 1	CYP2C19
	Nordiazepam	20–800	> 1500	40–80	40–80	~ 17⁷	CYP2C19, CYP3A5
	Oxazepam			6–20	6–20	~ 4	UGT
Temazepam¹		20–150	> 1000	6–25	6–25	~ 5⁷	UGT
	Oxazepam			6–20	6–20	~ 4	UGT

1, 2, 3, 4 Die gekennzeichneten Medikamente laufen in einer diagnostischen Gruppe und werden auch bei Mehrfachanforderung nur einmal berechnet

5 Es erfolgt nur die Bestimmung der aktiven Metaboliten.

7 längste Zeit bis Erreichen des steady state gegebenenfalls inklusive Wirkstoff und weiterer aktiver Metabolite

Wirkstoffname		Wirkbereich (µg/l)			Eliminations-Halbwertzeit (Stunden)	Früheste Blutabnahme zur Wirkspiegelmessung nach Therapiebeginn oder Dosisänderung (Tage danach) Schulz et al. 2003	Empfohlene pharmakogenetische Diagnostik zur Detektion von Metabolisierungsstörungen (Schnell- oder Langsammetabolisierer) (Material: EDTA-Blut)
Muttersubstanz	Aktiver Metabolit (ohne separate Berechnung)	Therapeutisch	Toxisch	Letal/ Komatös			
Alprazolam ⁴		20–40	> 100	k.A.	6–20	~ 4	UGT
Bromazepam ²		80–200	> 300	> 1000	8–22	~ 5	CYP1A2, UGT
Clobazam ³		100–400	k.A.	k.A.	10–32	~ 7	CYP2C19
	Norclobazam	2000–4000	k.A.	k.A.	36–80	~ 28 ^{7,8}	CYP2C19
Clonazepam ²		20–40	> 100	k.A.	20–60	~ 13	NAT2
Flunitrazepam ²		5–15	> 50	k.A.	10–20	~ 4	CYP2C19, CYP3A5
Flurazepam ^{5,6}					~ 2	~ 1	UGT
	Desalkyl-flurazepam ^{2,5,6}	40–150	k.A.	k.A.	50–98	~ 21 ⁷	
Lorazepam ²		20–250	> 300	k.A.	10–40	~ 9	UGT
Lormetazepam ⁴		5–25	k.A.	k.A.	10–15	~ 3	UGT
Midazolam ²		40–100	> 1000	k.A.	1.5–3	~ 1	CYP3A5,UGT
Nitrazepam ²		30–100	> 200	> 5000	20–30	~ 7	CYP2C19, NAT2
Tetraazepam ¹		50–600	k.A.	k.A.	10–26	~ 6	UGT

1,2,3,4 Die gekennzeichneten Medikamente laufen in einer diagnostischen Gruppe und werden auch bei Mehrfachanforderung nur einmal berechnet.

5 Es erfolgt nur die Bestimmung des aktiven Metaboliten.

6 Nur zur Kontrolle der Patientcompliance

7 längste Zeit bis Erreichen des steady state gegebenenfalls inklusive Wirkstoff und weiterer aktiver Metabolite

8 Külpmann, W.R.: Klinisch-toxikologische Analytik 2002