

Verordnungsgewohnheiten von Psychopharmaka an deutschen psychiatrischen Krankenhäusern

Ergebnisse einer Befragung der Bundesdirektorenkonferenz Teil II: Tranquilizer und Hypnotika

Reinhard Steinberg, Klingenmünster, Wilfried Günther, Bamberg, Gerd Laux, Wasserburg/München, Norbert Müller, München, Max Schmauß, Thomas Messer, Augsburg, Karl-Ludwig Täschner, Stuttgart, Heinrich Schulze-Mönking, Telgte, Ulrich Frommberger, Offenburg, Wolf-Ulrich Dormann, Klingenmünster, Wolfgang Trapp, Bamberg, Hans-Jürgen Möller, München, und Dorothee Spengler-Katerndahl, Klingenmünster

An einer Klinik-Umfrage zum Wissen und Gebrauch von Tranquillanzien und Hypnotika beteiligten sich 283 Ärzte aller Altersgruppen und Positionen aus 20 psychiatrischen Behandlungszentren; 209 Fragebogen waren auswertbar. Der Wissensstand zu Wirksamkeit, Behandlungsdauer, Gewöhnungs- bzw. Abhängigkeitspotenzial ist gut. Benzodiazepine und Benzodiazepin-Rezeptoragonisten werden von fast allen (90 %) als wertvolle und unverzichtbare Hilfe bei bestimmten Patienten gesehen, die Verschreibung soll Angelegenheit jeden Arztes (64 %) sein und nicht unter die BtM-Gesetzgebung fallen (95 %). Das Suchtpotenzial der Benzodiazepine wird von 78 % als sehr hoch, von 16 % als hoch angesehen. 85 % sehen keinerlei Abhängigkeitsgefahr bei Mood-Stabilizern, Trizyklika und Neuroleptika. Lorazepam und Diazepam werden von 85 % bevorzugt, vor allem bei Sedierung und Anxiolyse. Entzugssyndrome oder Delirien werden bei alkoholischer Genese mit Clomethiazol (85 %), bei Medikamentenabhängigkeiten bevorzugt mit Diazepam behandelt. Lorazepam (85 %) und Diazepam (45 %) sind führend in der Tagesstranquillation. Benzodiazepine werden für 14 Tage verordnet,

Buspiron und Opipramol für etwa 100 Tage. Es wird altersdifferenziell dosiert. Das langsame Ausschleichen bei chronischer Medikation von Benzodiazepinen überwiegt (67 %). Als Hypnotika kommen vor allem die Z-Hypnotika (Zolpidem, Zopiclon, Zaleplon) zum Einsatz, als sekundäre Schlafmittel überwiegend Melperon und Pipamperon (65 %), Mirtazapin, Promethazin und Trimipramin (60 %). Die Verschreibung der sekundären Antidepressiva-Schlafmittel geht bis zu 160 Tagen.

Schlüsselwörter: Primäre Hypnotika, sekundäre Hypnotika, Tranquillanzien, Abhängigkeit, klinische Praxis

Psychopharmakotherapie
2008;15:209–16.

Mit der Markteinführung im Jahre 1963 haben die Benzodiazepine (BZD) die Verschreibungsgewohnheiten von Schlafmitteln und Sedativa in einem Ausmaß und einer Geschwindigkeit verändert, wie es bisher bei keiner anderen Medikamentengruppe gesehen wurde [12, 23]. Als Schlafmittel lösten sie unmittelbar die Barbiturate ab, als vorzügliche und in der Regel unmittelbare Angstlöser wurde für sie der Terminus „Anxiolytikum“ geschaffen, als Tagessedativum der neue pharmakologische Begriff des „Tranquilizers“ [1]. Diese Bezeichnung war zwar in

der Psychiatrie schon einmal für einen Zwangsstuhl vergeben worden, hat aber in dieser Bedeutung nicht überlebt [8]. Die rasante Verordnungszunahme in den USA mit Steigerungsraten von jährlich etwa 30 % [5] brach ab dem Jahr 1975 ab, als Stimmen lauter wurden, die diese Substanzgruppe mitnichten von all den Nebenwirkungen frei beschrieben, die bei den Barbituraten zu sehr umsichtigem und vorsichtigem Verordnen zwangen. Schon ein Jahr nach klinischer Einführung erschien die erste Studie mit dem Nachweis von Abhängigkeitsentwicklungen unter Benzodiazepinen, die vor allem im Zusammenhang mit der Dauer der Einnahme, weniger deutlich mit der Dosis gesehen wurden [9, 15]. Vor allem auch die Verwendung als Suizidmittel und das Erscheinen auf dem Drogenmarkt verstärkte die Gegenbewegung, so dass in den USA die Verschreibungen fast im gleichen Ausmaß wieder abnahmen, dann aber doch auf einem relativ hohen Niveau stabil blieben.

In Europa, vor allem auch in Deutschland kam es zu einem ähnlichen Phänomen mit fünf Jahren Verzögerung [2, 3, 27]. Die 80er und frühen 90er Jahre waren von einem vernehmbaren Streit in der Ärzteschaft gekennzeichnet. Auf

Federführender Autor: Prof. Dr. Reinhard Steinberg, Pfalzkrankenhaus, Weinstr. 100, 76889 Klingenmünster, E-Mail: reinhard.steinberg@pfalzkrankenhaus.de

der einen Seite gab es fast bedenkenlose Befürworter und Verschreiber, auf der anderen Seite Mahner und Warner bis hin zu Bekämpfern. Es gab sogar psychiatrische Kliniken, in denen die Benzodiazepine als Erstverschreibungen chefärztlich nicht genehmigt waren, extern bereits verordnete Benzodiazepine mussten ausgeschlichen werden [19]. Während in der Psychiatrie viel über die Benzodiazepine diskutiert wurde, war in anderen medizinischen Fächern der Gebrauch vor allem als Schlafmittel eher umfangreicher und bedenkenloser. Erst die Verschärfung der Diskussion führte dann auch in Deutschland zu einer Präzisierung der Indikationen und einer Abnahme der Verschreibungen. Das Bestreben, die Benzodiazepine als Gesamtgruppe unter die Betäubungsmittelgesetzgebung zu stellen, hatte in Deutschland keinen, in Großbritannien und in einigen Bundesstaaten der USA dagegen ansatzweise Erfolg. Der ganze Fachstreit hat insgesamt zu einer Verkleinerung der Darreichungsformen, zum Beispiel von Triazolam (Halcion[®]) geführt, insgesamt zu einem deutlich vorsichtigeren Umgang. Gemessen an den Verordnungen für Hypnotika in Deutschland bis 2003 ist die Zahl auf ein Drittel der 1995 erfolgten Verschreibungen zurückgegangen, gleichzeitig aber die Verordnung der moderneren Hypnotika, der Z-Substanzen Zolpidem, Zopiclon und Zaleplon deutlich, aber nicht im reziproken Ausmaß gestiegen [10, 13, 28]. Der Wechsel zu den Nicht-Benzodiazepin-Benzodiazepin-Rezeptoragonisten (NBZD-BZRA), den Z-Hypnotika, hat Sinn, da zumindest für Zolpidem ausreichend sicher nachgewiesen ist, dass die für die Anxiolyse zuständigen Alpha₂-BZD-Rezeptoren nicht in gleichem Ausmaß wie von den Benzodiazepinen in die hypnotische Wirkung involviert sind. Die anxiolytische Wirkung wird im Gegensatz zur hypnotisch-sedierenden als möglicher Einstieg in Abhängigkeitsentwicklungen gesehen, eine pharmakokinetische und -dynamische Trennung der anxiolytischen von der hypnotischen Wirkung als Sicherheit gegenüber Missbrauch und Abhängigkeit

angestrebt [17, 20]. Für alle Z-Hypnotika scheint dies ausreichend nachgewiesen zu sein, primäre Abhängigkeitsentwicklungen werden deutlich seltener als mit Benzodiazepinen berichtet [9]. Allerdings werden bei vorbestehender Abhängigkeit von Benzodiazepinen, von anderen das GABA-Rezeptorsystem involvierenden Hypnotika oder von Alkohol-Toleranzentwicklungen Dosissteigerungen bis zum Vielfachen der therapeutisch empfohlenen Dosen auch unter Z-Hypnotika beobachtet bis hin zu ausgeprägten Hochdosisabhängigkeiten und schwersten Suchtbildern [10, 22]. Diese sind allerdings bei der Gesamtgruppe der Benzodiazepin-Rezeptoragonisten in den letzten zehn Jahren deutlich zurückgegangen, was für einen besonneneren Umgang mit der Medikamentengruppe spricht. Besonnener auch bei den Verordnern, denn die Arzneimittelgruppe ist ausnahmslos rezeptpflichtig [13, 16].

In mehreren Untersuchungen im Pfalz-Klinikum [4, 18, 28] wurde nachgewiesen, dass die zunächst umfangreichere Verordnung von Benzodiazepinen Ende der 80er bis Mitte der 90er Jahre deutlich zurückging, sicherlich in Folge der engagiert geführten Abhängigkeitsdiskussion. Heute werden allerdings Benzodiazepine bei der Behandlung der Kernerkrankungen der Psychiatrie, den Affektstörungen und den schizophrenen Psychosen, wieder sehr viel mehr zur Anxiolyse, Sedierung und Hypnose im Akutstadium eingesetzt, allerdings nimmt in Klingenmünster praktisch kein Patient Benzodiazepin-Verordnungen bei der Entlassung mit nach Hause. Insgesamt scheint sich die Diskussion um die Benzodiazepine versachlicht und beruhigt zu haben, das Ordnungsverhalten unterscheidet sich in Deutschland sicherlich von dem von vor 20 Jahren.

Fragestellung und Methode

Die Indikationen, therapeutischen Dosen, Höchstmengen und vieles anderes mehr sind für alle Medikamente angegeben, sie unterliegen der staatlichen Zulassung und Aufsicht und der Sorgfalt und Umsicht der Verordner. Warum das

eine oder das andere Medikament verschrieben wird, welche Dosierung wirklich verwendet wird, wie das Wissen der Verordner um Indikationen, Wirkdosen und Nebenwirkungen in der klinischen Wirklichkeit ist, wird aber kaum untersucht [24].

Bei der durch die Arbeitsgruppe Biologische Psychiatrie der Bundesdirektorenkonferenz durchgeführten Untersuchung der Verordnungsgewohnheiten in den psychiatrischen Versorgungskliniken in Deutschland war es von hohem Interesse zu erfahren, wie mit Tranquillizern und Hypnotika umgegangen wird. Daher wurde eines der vier Großkapitel dieser Frage gewidmet. Wie in den Beiträgen von Günther et al. (2008) und Messer et al. (2008) [6, 11, 14] breiter ausgeführt ist, wurden über die Ärztlichen Direktorinnen und Direktoren ärztliche Mitarbeiter der Versorgungskrankenhäuser nach ihrem Wissen und ihrem Ordnungsverhalten auch bezüglich der Hypnotika- und Tranquillanzien-Gruppe gefragt. Der Fragebogen enthielt für diesen Teil 14 Fragenkomplexe, die Wahlmöglichkeit unter den verschiedenen Präparaten gestatteten des Weiteren offene Angaben zur präferierten Dosierung. Da die Bearbeiter angehalten waren, die Fragen zügig zu beantworten, wurden neben den Generika-Namen auch gängige Präparate angeführt, um das Antworten zu erleichtern. Die Abbildungen und Tabellen zeigen die formulierte Frage einschließlich der Fragenummer sowie in alphabetischer Reihenfolge die Medikamente, wie nach ihnen gefragt wurde (**Tab. 1**). Es sind außer Buspiron, Hydroxyzin und Opipramol ausschließlich Benzodiazepine – die Nicht-Benzodiazepine werden unter der Indikation der Entängstigung oder Sedierung angeboten. Der Fragebogen enthielt zu jeder Substanz ein Freifeld, in das die präferierte Dosierung einzutragen war.

Ergebnisse

Über die ärztlichen Leitungen der teilnehmenden Kliniken wurden die Fragebogen ausgegeben, die vorgesehene Beantwortungszeit mit circa einer Stunde

Tab. 1. Einsatz von Tranquillizern (internationale Freinamen in alphabetischer Reihenfolge und exemplarisches Handelspräparat; alle Präparate sind als Beispiele angegeben ohne jegliche Präferenz oder Wichtigung); M = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Tranquillizer	Tagesdosis [mg]		Nennungen	
	M	SD	[n]	[%]
Alprazolam (z. B. Tafil®)	2,49	2,09	49	23,4
Bromazepam (z. B. Lexotanil®)	4,75	1,97	20	9,6
Buspiron (z. B. Bespar®)	24,19	13,19	42	20,1
Chlordiazepoxid (z. B. Librium®)	–	–	1	0,5
Clobazam (z. B. Frisium®)	18,85	8,93	13	6,2
Clonazepam (z. B. Rivotril®)	3,98	4,62	64	30,6
Diazepam (z. B. Valium®)	20,44	15,69	172	82,3
Dikaliumclorazepat (z. B. Tranxilium®)	18,61	11,35	18	8,6
Hydroxyzin (z. B. Atarax®)	59,00	50,92	3	1,4
Lorazepam (z. B. Tavor®)	4,47	4,4	201	96,2
Medazepam (Medazepam AWD)	–	–	0	0,0
Nordazepam (Tranxilium® N)	10,5	3,69	10	4,8
Opipramol (z. B. Insidon®)	133,70	93,79	4	1,9
Oxazepam (z. B. Adumbran®)	34,47	41,17	74	35,4
Prazepam (z. B. Demetrin®)	–	–	0	0,0

prognostiziert. 289 Fragebogen kamen anonymisiert zurück, 209 waren für die vorliegende Thematik auswertbar [6]. In der Frage 1 zeigt sich eine weitgehende Bevorzugung von Lorazepam (201/209=96,2%) und Diazepam (82,3%), wobei die Tagesdosen von 4,47±4,4 mg Lorazepam und 20,44±15,69 mg Diazepam bei den hohen N-Zahlen eine erhebliche Varianz bedeuten. Das heißt, praktisch alle Ärzte haben Erfahrung mit diesen beiden Medikamenten und setzen sie wohl auch ein. Dies gilt weit weniger für die folgenden Präparate Oxazepam (35,4%), Clonazepam (30,6%), Alprazolam (23,4%) und Buspiron (20,1%), die allerdings auch hohe Standardabweichungen aufweisen, somit sehr unterschiedlich dosiert werden. Die anderen Präparate spielen in der Gesamtschau nur mehr eine sehr untergeordnete Rolle. Das mehr zur Plausibilitätsprüfung des Antwortverhaltens aufgeführte Hydroxyzin wird nur dreimal genannt, was eher für die Validität des Verfahrens spricht. Eine Überprüfung möglicher Einflüsse der Berufserfahrung oder tradierter Verschreibungsmoden auf die Wahl von Präparaten ergab nur für Diazepam einen allerdings hochsignifikanten

(p<0,004) Zusammenhang. Ärzte unter 35 Jahren (n=58) verordneten in geringerer Tagesdosierung (15,5±7,9 mg) als Ärzte zwischen 35 und 44 Jahren (Fach-, Oberärzte, n=56; 25,3±18,6 mg) und Ärzte über 44 Jahren (Oberärzte, Chefärzte, n=21; 20,9±18 mg). Die Assistentengeneration setzt diesen Daten zufolge eher Lorazepam ein. Noch klarer und ausschließlicher gegenüber anderen Benzodiazepin- und Nicht-Benzodiazepin-Tranquillizern werden Lorazepam und Diazepam zur Sedierung verordnet (Abb. 1). Allerdings werden Benzodiazepine von einem Viertel der befragten Ärzte nicht angegeben, offenkundig spielen mit der Frage der Sedierung auch sedierende Neuroleptika eine Rolle. Mit der Indikation Anxiolyse

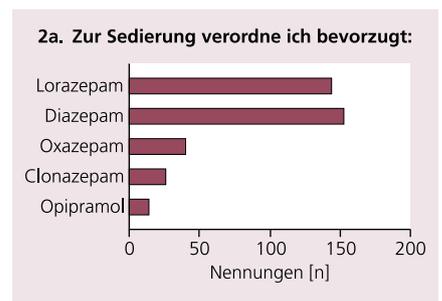


Abb. 1. Rangfolge der Präparate-Nennungen (s. Tab. 1) bei der Frage zur Sedierung

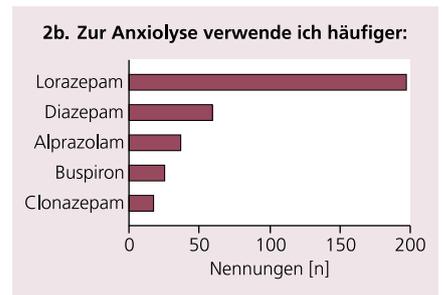


Abb. 2. Rangfolge der Präparate-Nennungen bei der Frage zur Anxiolyse

(Abb. 2) wird die Reihung noch eindeutiger. Absoluter Favorit ist Lorazepam, weit abgeschlagen folgt Diazepam mit etwas mehr als 25% Nennungen, Alprazolam, Buspiron, Clonazepam und die nicht aufgeführten Mittel spielen eine vergleichsweise geringe Rolle. Entzugssyndrome und Delirien werden in psychiatrischen Kliniken und vom psychiatrischen Konsiliardienst diagnostiziert. Gefragt wurde nach den Behandlungsoptionen bei Entzügen von Alkohol, Medikamenten oder sonstigen Delirien. Das Entzugssyndrom oder Entzugsdelir bei Alkoholkrankheit wird in über 80% mit Clomethiazol behandelt (Abb. 3). Dieses Medikament wird aber auch von 15 bis 20% der Befragten bei sonstigen Delirien, beim Medikamen-

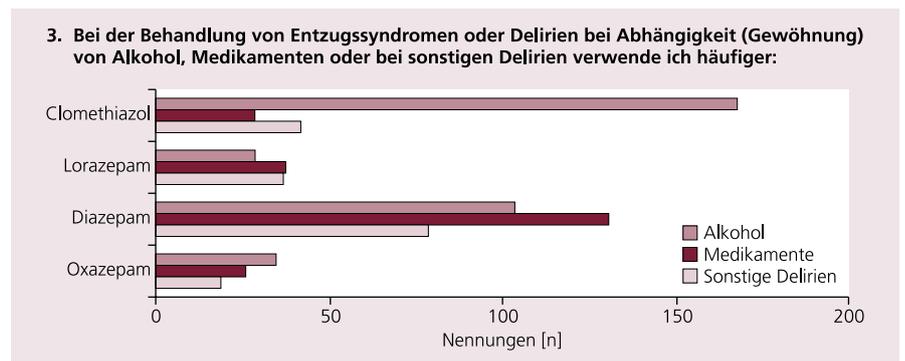


Abb. 3. Präferierte Medikamente bei der Behandlung von Delirien (Nennungen; Stichprobe n=209)

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

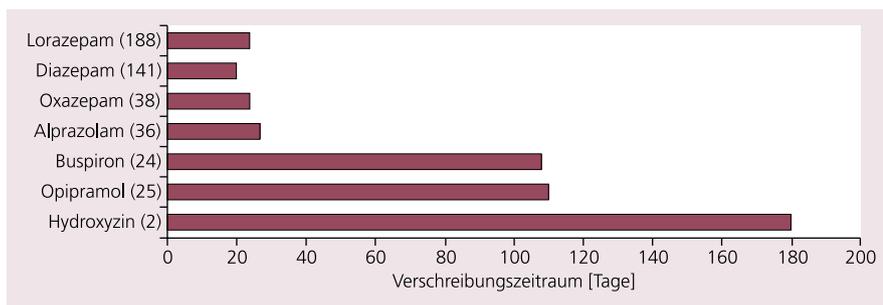


Abb. 4. Dauer der Verordnungen in Tagen (Mittelwerte; Anzahl der Beantworter in Klammern)

Tab. 2. Tranquilizer bei Kindern, Jugendlichen, Betagten und Behinderten

6. Ich verwende die Medikamentengruppe (Tranquilizer) bei folgenden Patienten nicht oder in anderen Dosierungen			
Gruppe	Nicht	Halbe Dosis	Noch weniger
Kinder	79 %	1 %	5 %
Jugendliche	60 %	14 %	6 %
Patienten > 65 Jahre	4 %	47 %	22 %
Geriatrische Patienten	7 %	32 %	37 %
Geistig Behinderte	13 %	27 %	11 %

ten-Entzugssyndrom oder -Delir eingesetzt. In derselben Größenordnung wird Lorazepam, wenig unterschiedlich auch Oxazepam verordnet. Diazepam wird deutlich häufiger eingesetzt, beim Alkohol immerhin von 50 %, bei sonstigen Delirien von 40 %, bei medikamentenbedingten Syndromen von 65 % der antwortenden Ärzte.

Die **Abbildung 4** enthält Aussagen in drei Ebenen. Gesichert sind mit 188 beziehungsweise 141 Angaben die Zeitdauern für Lorazepam und Diazepam, beide um 20 Tage. Ähnliches gilt noch mit knapp 40 Nennungen für Oxazepam und Alprazolam. Buspiron und Opipramol werden über 100 Tage, also deutlich länger verwendet, auch dies sind eher gesicherte Aussagen. Dagegen sind die Angaben zu Hydroxyzin mit zwei Nennungen sowohl in der Beantwortung der Frage als auch in der Zeitdauer der Verwendung eher unsicher.

Aufschlussreich sind die Angaben zur Verwendung von Tranquilizern bei Kindern, Jugendlichen, älteren Patienten und geistig Behinderten (**Tab. 2**). Am eindeutigsten wird ein *Verzicht* auf die Stoffgruppe bei *Kindern* formuliert, weniger bei Jugendlichen. Bei Patienten über 65 Jahren sollte nach Meinung der Hälfte der Befragten nur die halbe Do-

sis verwendet werden, für 20 % sollte es noch weniger sein. Unschärfer sind die Meinungen bei *geriatrischen Patienten*, denen knapp 40 % der Befragten nur sehr geringe Dosen verordnen würden, 30 % die halbe Dosis, 7 % sie überhaupt nicht anwenden würden. Bei *geistiger Behinderung* ist die Verschreibungssituation noch unklarer, insgesamt antwor-

Tab. 4. Hinterfragte primäre Hypnotika, durchschnittliche Dosen (Mittelwert und Standardabweichung) und Nennungen

9. Ich habe größere Erfahrung mit den nachfolgenden Hypnotika und verordne sie in folgenden Tagesdosen				
	Tagesdosis [mg]		Nennungen	
	M	SD	[n]	[%]
Brotizolam (z. B. Lendormin®)	–	–	0	0,0
Chloralhydrat (z. B. Chloralduurat)	500,3	305,18	30	14,4
Diphenhydramin (z. B. Halbmond®)	–	–	0	0,0
Doxylamin (z. B. Gitalun®)	1,0	–	1	0,5
Flunitrazepam (z. B. Rohypnol®)	1,79	1,81	24	11,5
Flurazepam (z. B. Dalmadorm®)	20,4	13,44	5	2,4
Loprazolam (z. B. Sonin®)	2,0	–	1	0,5
Lormetazepam (z. B. Noctamid®)	2,65	2,87	10	4,8
Nitrazepam (z. B. Mogadan®)	6,0	–	2	1,0
Temazepam (z. B. Remestan®)	18,1	4,26	26	12,4
Triazolam (z. B. Halcion®)	1,5	–	1	0,5
Tryptophan (z. B. Kalma®)	4,0	–	1	0,5
Zaleplon (z. B. Sonata®)	8,69	2,51	36	17,2
Zolpidem (z. B. Stilnox®)	9,96	3,11	138	66,0
Zopiclon (z. B. Ximovan®)	8,23	2,47	149	71,3

Tab. 3. Längerer Gebrauch und Absetzen

8. Bei längerem Gebrauch, z. B. über Monate, setze ich die Medikation ab	
Grundsätzlich	10 %
Nach Übereinkunft mit dem Patienten	66 %
Abrupt	0 %
Schnell (innerhalb Tagen) ausschleichen	17 %
Langsam (innerhalb Monaten) ausschleichen	67 %

teten nur 50 % der Ärzte, aus Unkenntnis oder beruflicher Nichtbefassung wahrscheinlich der Rest nicht. Präferiert wird die Halbierung der Dosis.

Interessant sind die Antworten zum Absetzen bei längerem Gebrauch (**Tab. 3**). Grundsätzlich absetzen würden 10 %, nach Übereinkunft mit dem Patienten zwei Drittel. Abruptes Absetzen würde niemand empfehlen, schnelles Ausschleichen innerhalb von Tagen immerhin 17 %, das langsame Ausschleichen innerhalb von Monaten bevorzugen wiederum zwei Drittel.

Die **Tabelle 4** zeigt die hinterfragten Schlafmittel, die *primären Hypnotika*. Benzodiazepine und Nicht-Benzodiazepine beziehungsweise Benzodiazepin-Rezeptoragonisten und Nicht-BZD-Benzodiazepin-Rezeptoragonisten sind alphabetisch nach den internationalen

Freinamen geordnet. Die Nennungshäufigkeit dürfte daher nicht durch ein Anordnungsphänomen systematisch beeinflusst sein. Mit 138 (66%) und 149 (71,3%) Nennungen sind Zolpidem und Zopiclon mit Abstand führend, das dritte Z-Hypnotikum war erst kurz eingeführt, kommt mit 36 (17,2%) Nennungen aber auf den dritten Platz. Mit 12 bis 14% werden Chloralhydrat, Temazepam und Flunitrazepam ungefähr gleich, aber weit abgeschlagen genannt, alle anderen Hypnotika spielen keine Rolle in der Klinik. Die Nennungen dürften mit der Anwendung übereinstimmen. Die Varianz der Dosis-Mittelwerte ist bei den Z-Hypnotika deutlich geringer als bei den herkömmlichen Schlafmitteln, was einem deutlich engeren und den Empfehlungen eher folgenden Dosierungsverhalten entspricht.

Als *sekundäre Schlafmittel*, somit als Medikamente, die den hypnotischen Effekt eher als Nebenwirkung haben und in der klinischen Praxis auch mit der Indikation insomnischer Störungen verordnet werden, wurden die in **Tabelle 5** aufgeführten Medikamente gelistet. Die Anordnung entspricht dem Fragebogen, sie folgt einer pharmakologischen Gruppierung. So sind nach Clomethiazol als Neuroleptika zu klassifizierende Medikamente angeführt, dann Antidepressiva gefolgt von Benzodiazepinen. Allerdings wurde auch hier durch alphabetische Reihung kein systematischer Einfluss auf die Antworten der befragten Ärzteschaft erwartet. Nennungen werden als Präferenzen interpretiert. Als sekundäres Schlafmittel führt Melperon (71,3%); Pipamperon (56,9%), Levomepromazin, Mirtazapin, Promethazin und Trimipramin liegen mit ungefähr 50% etwa gleich auf. Doxepin ist mit 44% noch bedeutend, das ebenfalls antihistaminerg, somit auch sedierend wirkende Amitriptylin mit 29,7% schon weit abgeschlagen und wie Prothipendyl (27,3%) schon deutlich nachrangiger. Trazodon, eine von der Schlafmedizin empfohlene hypnotische Substanz und beispielsweise in den USA viel verwendet [20], kommt praktisch nicht vor. Diazepam, Oxazepam, vor allem Dikaliumclorazepat und Bromazepam werden

Tab. 5. Hinterfragte sekundäre Hypnotika, durchschnittliche Dosen (Mittelwert und Standardabweichung) und Nennungen

10. Als sekundäre Schlafmittel verwende ich in folgender Dosierung:				
	Tagesdosis [mg]		Nennungen	
	M	SD	[n]	[%]
Clomethiazol (z. B. Distraneurin®)	179,10	163,53	30	14,4
Prothipendyl (z. B. Dominal®)	87,28	54,96	57	27,3
Promethazin (z. B. Atosil®)	57,45	33,87	106	50,7
Levomepromazin (z. B. Neurocil®)	59,21	40,54	119	56,9
Melperon (z. B. Eunerpan®)	68,45	46,22	149	71,3
Pipamperon (z. B. Dipiperon®)	62,01	40,54	119	56,9
Amitriptylin (z. B. Saroten®)	54,43	25,41	62	29,7
Doxepin (z. B. Aponal®)	57,29	30,01	92	44,0
Mirtazapin (z. B. Remergil®)	23,72	12,15	115	55,0
Trazodon (z. B. Thombran®)	117,92	72,21	14	6,7
Trimipramin (z. B. Stangyl®)	68,91	29,95	101	48,3
Bromazepam (z. B. Lexotanil®)	4,86	3,07	7	3,3
Diazepam (z. B. Valium®)	8,86	3,98	41	19,6
Dikaliumclorazepat (z. B. Tranxilium®)	13,75	7,50	4	1,9
Nordazepam (Tranxilium® N)	–	–	0	0,0
Oxazepam (z. B. Adumbran®)	16,73	12,76	39	18,7
Prazepam (z. B. Demetrim®)	–	–	0	0,0

kaum verwendet. Die Bevorzugung der Butyrophenone Melperon und Pipamperon hat möglicherweise mit dem bevorzugten Einsatz in der Geriatrie zu tun, eine schlüssige Interpretation ist aus den Daten allerdings nicht möglich. Nach der *Verschreibungsdauer* der als Hypnotika verwendeten Medikamente befragt, ergibt sich ein sehr klares Bild (**Abb. 5**). Gesichert sind die Daten für Benzodiazepin-Hypnotika und Benzodiazepine, die Anwendung um 20 Tage entspricht der vorherigen Frage nach der Anwendungsdauer der Tranquillanzien (s. **Abb. 4**). Länger werden Benzodiazepin-Rezeptoragonisten, beispielsweise die Z-Hypnotika verwendet, durchaus etwas über 50 Tage. Trizyklika und Neuroleptika werden mehr als 150 Tage verordnet, was eher als sehr lange

oder als Dauermedikation anzusehen ist. Die Frage war offen formuliert, die in der Abbildung angegebenen Werte sind Mittelwerte. In der Frage wurde nach der Länge der Verordnung in Tagen, Wochen, Monaten und Jahren gefragt. Die Rubrik Jahre wurde nicht ausgefüllt. Die Ärzteschaft wurde nach ihrer Grundhaltung zum Einsatz von Hypnotika befragt (**Tab. 6**). Mehrfachnennungen waren möglich, insofern sind die Antworten rückzubeziehen auf die Gesamtmenge der Befragten. Die Hypnotikamedikation soll nach Meinung von zwei Dritteln der Ärzteschaft Angelegenheit *jedes Arztes* sein, womit gemeint ist, dass sie nicht Angelegenheit nur der Psychiatrie oder der Schlafmedizin sein kann. In die ausschließliche

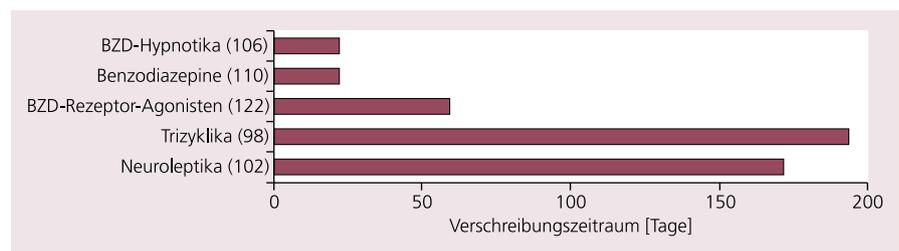


Abb. 5. Verschreibungsdauer hypnotischer Substanzen in Tagen (Mittelwerte; Anzahl der Beantworter in Klammern)

Tab. 6. Grundeinstellungen zu Hypnotika

13. Ich habe folgende Grundhaltung zu Hypnotika (Mehrfachantworten möglich):	
Eine Hypnotika-Medikation ...	
ist Angelegenheit jedes Arztes	64 %
ist ausschließlich in der Kompetenz des Facharztes	27 %
ist Angelegenheit der Nachschwester	2 %
kann auch bei Entlassung weiterbestehen	62 %
muss bei Entlassung abgesetzt sein	12 %
ist grundsätzlich entbehrlich	2 %
ist eine wertvolle und unverzichtbare Hilfe für bestimmte Patienten	89 %
gehört unter die Betäubungsmittel-Gesetzgebung	5 %

Tab. 7. Veränderungen im Hypnotikagebrauch

14a. Der Hypnotikagebrauch nimmt ...	
zu	44 %
ab	10 %
Bleibt gleich	40 %

Kompetenz eines *Facharztes*, hier wohl des Psychiaters, legen es aber immerhin 27%. Als Angelegenheit der Nachschwester sieht es eine verschwindend geringe Zahl von 2%. Ein Weiterbestehen der Medikation *nach der Entlassung* wird von zwei Dritteln der Befragten zugelassen, nur 12% wollen die Schlafmittel abgesetzt sehen. Dies ist bei der Verweildauer in psychiatrischen Kliniken von durchschnittlich etwas unter zwanzig Tagen eine nicht erwartete Haltung. Eine Verschreibung von Hypnotika für grundsätzlich entbehrlich halten nur 2% der Befragten. Eine Hypnotikamedikation wird als wertvolle und unverzichtbare Hilfe bei bestimmten Patienten von fast 90% der Ärzteschaft angesehen. Dass die Gruppe der Hyno-

Tab. 8. Hypnotika und Suchtpotenzial

	14b. Das Suchtpotenzial ist am relevantesten bei				
	Sehr hoch			Nicht vorhanden	
	1	2	3	4	5
BZDs	78 %	16 %	2 %	1 %	1 %
Mood Stabilizern	0 %	0 %	2 %	18 %	67 %
Trizyklika	0 %	1 %	3 %	17 %	69 %
Neuroleptika	0 %	1 %	1 %	8 %	80 %
Clomethiazol	62 %	20 %	4 %	2 %	2 %

tika unter die Betäubungsmittelgesetzgebung gehöre, meinen nur 5% der Befragten.

Gut 40% der Befragten sind der Auffassung, dass der Hypnotikagebrauch zunähme, eine vergleichbare Anzahl meint, dass er gleich bleibe. Dass der Hypnotikagebrauch abnehme, meinen nur 10% (Tab. 7).

Über die Gefahr der *Abhängigkeitsentwicklungen* ist die Ärzteschaft offensichtlich einer eindeutigen Meinung (Tab. 8). Ein sehr hohes Suchtpotenzial sehen fast 80% der Verschreiber, ein hohes immerhin noch 16%, als nicht vorhanden bezeichnet es 1%. Bei den Stimmungsstabilisatoren ist das Bild praktisch umgekehrt, ebenso bei den Trizyklika und den Neuroleptika. Das Suchtpotenzial von Clomethiazol wird sehr ähnlich dem der BZD eingeschätzt.

Diskussion

Die vorliegende Befragung der Ärzteschaft muss man als Spontanbeschreibung einstufen, es erfolgten keine Kontrollen, keine Belohnungen oder sonstige Einflussnahmen. Der Fragebogen war eher lang, die vorgesehene Beantwortungszeit mit circa einer Stunde eher knapp bemessen. Mit insgesamt 289 Beantwortungen entsprach der Rücklauf nicht den Erwartungen, dennoch ist die Zahl ausreichend hoch, um einigermaßen gesicherte Rückschlüsse treffen zu können.

Hauptergebnis ist, dass unter den etwa 15 verschiedenen Benzodiazepinen praktisch nur noch zwei eine größere Rolle spielen, *Lorazepam* und *Diazepam*. *Lorazepam* läuft sowohl als Tranquilizer und als Anxiolytikum dem Di-

azepam etwas den Rang ab, Gründe können allerdings nicht angegeben werden, da nach ihnen nicht gefragt wurde. Die Benzodiazepine werden offenkundig kurz eingesetzt, wie es den Leitlinien und Verordnungsempfehlungen entspricht. Dass das Suchtpotenzial in diesem Ordnungsverhalten eine Rolle spielt, ist aus den Antworten erschießbar. Eindeutig werden die sekundär hypnotischen Neuroleptika und Antidepressiva sehr viel länger angewendet als die suchtgefährdenden Substanzen der Benzodiazepine, Benzodiazepin-Rezeptoragonisten und des Clomethiazols. Hier ist die Kenntnis der Ärzteschaft offenkundig auf dem aktuellen Wissenstand [20].

Weiteres Hauptergebnis ist die deutliche Bevorzugung der Z-Hypnotika, der Nicht-BZD-Benzodiazepin-Rezeptoragonisten, gegenüber den Benzodiazepin-Hypnotika. Hier zeigt sich im Befragungsjahr 2005 angedeutet bereits ein Wandel in der Verschreibungsdauer zu längeren Medikationen hin. Dies entsprach nicht den damaligen Empfehlungen der Schlafmedizin, die zwischen Benzodiazepinen und Benzodiazepin-Rezeptoragonisten keine Unterschiede in der Anwendungsdauer machte. Seit 2008 ist aber ein Zopiclon-Enantiomer für eine unter den üblichen Ausschlussbedingungen bis zu sechs Monaten gehende Dauerbehandlung zugelassen, was sich in der Einschätzung der Ärzteschaft offensichtlich schon anbahnte. Der Einsatz von Clomethiazol bei Alkoholentzügen und Delirien ist ein deutsches Phänomen, in vielen anderen Ländern ist Clomethiazol nicht zugelassen, wird als alte Substanz auch von keinem pharmazeutischen Unternehmen eingeführt werden, da die Substanz nicht mehr patentgeschützt ist. Entzüge werden mit unterschiedlichen Medikationen durchgeführt. So sind Clomethiazol, Benzodiazepine, Alpha₂-Agonisten und andere Medikamente in Gebrauch. In Deutschland dürfte Clomethiazol am umfanglichsten eingesetzt werden. In den USA ist dieses Medikament nicht zugelassen, daher werden dort vor allem Benzodiazepine eingesetzt. Hier dürfte eine Wurzel für die Verwendung von

Diazepam in den befragten Häusern liegen. Tagestranquillationen werden vor allem mit Lorazepam (80%) und Diazepam (50%) durchgeführt, die anderen Medikamente haben eine sehr nachrangige Rolle.

Bei den Entzügen von Medikamenten – meistens handelt es sich um Abhängigkeiten von Benzodiazepinen – wird vor allem Diazepam eingesetzt. Dies entspricht den Empfehlungen, da Diazepam eine längere Halbwertszeit hat als viele andere Benzodiazepine und Entzüge somit sicherer steuerbar sind [22]. Erschöpfend kann mit diesem Fragebogen die Behandlungsstrategie allerdings nicht beurteilt werden.

Die allgemeine Vorsicht in der Verschreibung der Tranquillizer bei Kindern, Jugendlichen, älteren und geriatrischen Patienten sowie bei geistig Behinderten wird deutlich. Häufiger wird die halbe Dosis oder noch weniger verordnet, Kindern und Jugendlichen werden diese Medikamente sogar von der Mehrheit nicht verschrieben. Über 65-jährige und geriatrische Patienten erhalten durchaus Tranquillanzien, aber mit deutlichen Dosisbeschränkungen.

In der Verwendung sekundärer Schlafmittel sind Melperon und Pipamperon führend, gefolgt von Mirtazapin, Promethazin, Trimipramin und Doxepin. Überraschend ist, dass Amitriptylin abgeschlagen ist und Trazodon mit der Indikation Insomnie praktisch nicht verordnet wird, obwohl es vor allem in den USA schlafmedizinisch in gleicher Weise wie Trimipramin und Mirtazapin empfohlen wird. Melperon und Pipamperon werden wohl hauptsächlich in der Gerontopsychiatrie angewendet, daher die hohe Nennung. Prothipendyl spielt offensichtlich keine große Rolle mehr.

Eine deutliche Mehrheit der befragten Ärzteschaft ist der Auffassung, dass die Hypnotika-Medikation eine Angelegenheit jedes Arztes sein sollte. Für Fachärzte reservieren es allerdings immerhin 27%. Dass die Nachschwester beziehungsweise das Pflegepersonal darüber frei verfügen könnte, hält niemand für sinnvoll, ebenso wird die Medikamentengruppe der Hypnotika nicht als entbehrlich eingestuft. In die Betäu-

bungsmittelgesetzgebung will praktisch niemand die Gruppe hineingehoben wissen, im Gegenteil, sie wird als eine wertvolle und unverzichtbare Hilfe bei bestimmten Patienten angesehen. Dass Hypnotika der Benzodiazepine oder Benzodiazepin-Rezeptoragonisten bei der Entlassung abgesetzt sein müssen, meinen nur 12%, während eine deutliche Mehrheit der Auffassung ist, dass sie weiter angewendet werden können. Allerdings ist hier eine Unschärfe in der Fragenformulierung zu sehen. Insgesamt ergibt sich aus der Befragung ein Bild, das eine zufriedenstellende bis hohe Kongruenz zwischen wissenschaftlicher Meinung und dem Wissen der Anwender ausweist [20].

Prescription of tranquilizers and hypnotics in state mental hospitals

The medical staff (n=289) of 20 psychiatric state hospitals was asked for their opinions concerning tranquilizers and hypnotics. Generally there is good knowledge of the limitations, e.g. the duration of a treatment and also the knowledge of addictive potentials. BZD and BZRA are considered to be important and undisputable in the therapy of patients (90%). Two thirds of the physicians state that the prescription of hypnotics and tranquilizers has to remain in the competence of all physicians and has not to be restricted to psychiatrists and neurologists. 94% claim the addictive potential as important, nevertheless no restrictions should be done by legal measures. From more than 20 different BZD only diazepam and lorazepam are in general use. Delirious syndromes in alcohol withdrawal are treated with clomethiazol (85%), medication-withdrawal is done with tapering diazepam. BZD are given for 14 days, buspirone and opipramol for about 100 days. Hypnotics consist almost exclusively of zopiclone, zolpidem and zaleplon, secondary hypnotics are melperone and pipamperone and also the antidepressants mirtazapine and trimipramine. Here a much longer prescription time of about 160 days is seen on average.

Keywords: Primary hypnotics, secondary hypnotics, minor tranquilizers, addiction

Literatur

1. Benkert O, Hippus H. Psychiatrische Pharmakotherapie. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2007.
2. Binder W, Kornhuber HH, Waiblinger G. Benzodiazepinsucht – 157 Fälle von Benzodiazepinabhängigkeit. *Öff. Gesundh.-Wes.* 1984;46:293–7.
3. Böning J, Schrappe O. Benzodiazepinabhängigkeit: Klinik der Entzugssyndrome. *Dtsch Arztebl* 1984;81:279–85.
4. Buliniceva S, Steinberg R. Die Entwicklung der pharmakologischen Behandlung der Schizophrenie am Pflanzklinikum 1949–2004. In:

- Steinberg R, Pritzel M (Hrsg.). 150 Jahre Pflanzklinikum. In Vorbereitung.
5. Griffiths RR, Sannerud AC. Abuse of and dependence on benzodiazepines and other anxiolytic/sedative drugs. In: Meltzer HY (ed.). *Psychopharmacology. The third generation of progress.* New York: Raven Press, 1987:1535–41.
6. Günther W, Noegel H, Trapp W, Frommberger U, et al. Verordnungsgewohnheiten von Psychopharmaka an deutschen psychiatrischen Krankenhäusern. Teil I: Antipsychotika. Im Druck.
7. Keup W. Flunitrazepam (Rohypnol) – führend beim Missbrauch unter den Benzodiazepin-Derivaten. *Sucht* 1992;38:3–6.
8. Kraepelin E. Hundert Jahre Psychiatrie. *Z Ges Neurol Psychiatrie* 1918;38:161–275.
9. Lader M. Benzodiazepines – the opium of the masses? *Neuroscience* 1978;3:159–65.
10. Lange K, Wodarz N, Hajak G. Abhängigkeitspotenzial der GABA-A-Rezeptor-agonistischen Nicht-Benzodiazepin-Hypnotika. *Sucht* 2007;53:203–13.
11. Laux G, Artmann S, Günther W, Trapp W, et al. Verordnung von Antidepressiva aus der Sicht von psychiatrischen Versorgungskrankenhäusern – Ergebnisse einer Befragung der Bundesdirektorenkonferenz. Submitted.
12. Linde OK. Pharmakotherapie im Wandel der Zeit: Erlebnisse und Ergebnisse. Klingenmünster: Tilia Verlag, 1988.
13. Lohse MJ, Müller-Oerlinghausen B. 29. Hypnotika und Sedativa. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.). *Arzneiverordnungsreport 2007.* Heidelberg: Springer, 2008:599–612.
14. Messer T, Meyer zur Kapellen K, Trapp W, Dormann WU, et al. Prescribing mood stabilizers in the treatment of bipolar disorders – Results of a survey conducted at state psychiatric hospitals in Germany. Submitted.
15. Smith DE, Wesson DR. Benzodiazepine dependency syndromes. *J. Psychoactive Drugs* 1983;15:85–95.
16. Soyka M, Queri S, Küfner H, Rösner S. Wo verstecken sich 1,9 Millionen Medikamentenabhängige? *Nervenarzt* 2005;76:72–7.
17. Steinberg R. Benzodiazepin-rezeptor-agonisten zolpidem und zopiclone, tolerance and addiction potential. In: Meyer-Ewert K, Ohawa M (eds.). *Sleep-wake disorders.* New York: Plenum Press, 1997:191–9.
18. Steinberg R, Pritzel M (Hrsg.). 150 Jahre Pflanzklinikum. In Vorbereitung.
19. Steinberg R, Soyka M. Problems in long-term benzodiazepine treatment. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1989;78:784–7.
20. Steinberg R, Weess HG, Landwehr R. *Schlafmedizin.* 2. Aufl. Münster: UNI MED, 2008.
21. Steinberg R, Weß HG, Birzele JJ, Meyer J, et al. Withdrawal from long-term benzodiazepine intake. Clinical, psychological and polysomnographic results of a stepwise taper. *Pharmacopsychiatry* 1992;25:115.
22. Steinberg R, Weß HG, Vogg J, Meyer J, et al. Clinical and polysomnographic results after withdrawal from long-term high dose BZD addiction. In: Beigel A, Lopez-Ibor JJ Jr, Costa e Silva JA (ed.). *Past, present and future of psychiatry.* Singapore, New Jersey,

- London, Hong-Kong: World Scientific, 1994: 604–7.
23. Sternbach LH. The benzodiazepine story. *J Med Chem* 1979;22:1–7.
24. Veronese A, Garatti M, Cipriani A, Barbui C. Benzodiazepine use in the real world of psychiatric practice: Low-dose, long-term drug taking and low rates of treatment discontinuation. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63: 867–73.
25. Weeß HG, Steinberg R, Pritzel M. Amnesic disorders in long-term high-dose diazepam abuse: a pilot study. *Eur Psychiatry* 1994;9:254–9.
26. Wetterling T, Bachhaus J, Junghanns K. Sucht im Alter. Ein unterschätztes Problem in der klinischen Versorgung älterer Menschen? *Nervenarzt* 2002;73:861–6.
27. Wolf B, Grohmann R, Biber D, Brenner PM, et al. Benzodiazepine abuse and dependence in psychiatric patients. *Pharmacopsychiatry* 1989;22:54–60.
28. Zschernitz-Glückner C, Steinberg R. Die pharmakologische Behandlung Schizophrener im Pfalzkrankenhaus in den Jahren 1985, 1989, 1993 und 1997. In: Steinberg R, Pritzel M (Hrsg.). 150 Jahre Pfalzkrankenhaus. In Vorbereitung.

Termine

9. bis 11. Oktober 2008

Göttingen

7. Drei-Länder-Symposium für Biologische Psychiatrie

Information:

<http://www.dgbb-kongress.de>

11. Oktober 2008

Mannheim

9. Mannheimer Ethik-Symposium

Information:

<http://www.institut-iepg.de>

16. bis 18. Oktober 2008

Kassel

16. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin

Information:

E-Mail: dgsm@conventus.de

<http://www.dgsm2008.de>

16. bis 19. Oktober 2008

Dresden

6th International Congress on Mental Dysfunctions & Other Non-Motor Features in Parkinson's Disease and Related Disorders

Information:

<http://www.kenes.com/pdment2008>

8. bis 9. November 2008

Berlin

Berliner Überregionales Symposium für Psychosenpsychotherapie: „Beziehung mit langfristig Psychose-kranken“

Information:

E-Mail: sabine.nawrotzki@charite.de

<http://www.charite.de/psychiatrie/aktuelles.html>

26. bis 29. November 2008

Berlin

DGPPN-Kongress 2008

Information:

<http://www.dgppn-kongress.de>

4. bis 7. Dezember 2008

Boca Raton, FL (USA)

American Academy of Addiction Psychiatry (AAP) Annual Meeting

Information:

<http://www.aap.org>

22. bis 24. Januar 2009

Leipzig

ANIM2009

26. Arbeitstagung für Neurologische Intensiv- und Notfallmedizin

Information:

<http://www.anim2009.de>

4. bis 7. März 2009

Marburg

6. Deutscher Parkinson-Kongress

Information:

<http://www.akmcongress.com/dpg2009/>

1. bis 4. April 2009

Florenz (Italien)

International Congress of the World Psychiatric Association

„Treatments in Psychiatry: a new update“

Information:

E-Mail: info@wpa2009florence.org

<http://www.wpa209florence.org>

Kongresse · Symposien · Workshops

16. bis 21. Mai 2009

San Francisco, CA (USA)

162nd APA Annual Meeting

Information:

<http://www.psych.org>

21. bis 24. Mai 2009

Wien (Österreich)

2nd International Congress on ADHD

Information:

E-Mail: adhd2009@cpo-hanser.de

<http://www.adhd-congress.org>

28. Juni bis 2. Juli 2009

Paris (Frankreich)

9th World Congress of Biological Psychiatry

Information:

<http://www.wfsbp2009.org>

12. bis 16. September 2009

Istanbul (Türkei)

22nd ECNP Congress

Information:

E-Mail: ecnp2009@iceo.be

<http://www.ecnp.eu>

23. bis 26. September 2009

Nürnberg

Kongress der DGN mit Fortbildungsakademie

Information:

<http://www.dgn.org>

Diese und weitere Veranstaltungstermine finden Sie auf unserer Website:

<http://www.ppt-online.de>