Torsten Fink
Rüdiger Holzbach
Christian Haasen

Medikamentös gestützter Entzug bei einer Zolpidem-Abhängigkeit

Drug Treatment of Withdrawal in Case of Zolpidem Dependence

Zusammenfassung

Das Imidazopyridin Zolpidem gehört zu der Gruppe der Non-Benzodiazepine. Anfänglich wurde angenommen, dass Zolpidem kein Missbrauchs- und Abhängigkeitspotenzial besitzen würde. Mittlerweile liegen zahlreiche Kasuistiken über Abhängigkeitsentwicklungen vor, aber nur bei einem Fallbericht ist das genaue Management eines Zolpidem-Entzugs beschrieben. Wir berichten über einen Fall von Zolpidem-Abhängigkeit und beschreiben den von uns durchgeführten medikamentös und akupunkturgestützten Entzug. Das Entzugsschema bei der Patientin umfasste die Gabe von Diazepam, Carbamazepin und Ohrakupunktur nach dem NADA-Protokoll. Bei einer täglichen Zolpidem-Dosis von 60 mg legten wir eine Diazepam-Äquivalenzdosis von 25 mg fest, so dass 10 mg Zolpidem etwa einer Dosis von 4,15 mg Diazepam entsprechen würden. Innerhalb von 8 Tagen wurde das Diazepam ausgeschlichen. Die Patientin wies trotzdem noch eine milde ausgeprägte Entzugssymptomatik auf, so dass wir eine etwas höhere Äquivalenzdosis empfehlen (für 10 mg Zolpidem 5 mg Diazepam).

Schlüsselwörter
Zolpidem · Abhängigkeit · Entzug · Diazepam

Abstract

The imidazopyridin Zolpidem belongs to the group of non-benzodiazepins. There have already been published many case reports of zolpidem dependence but little has been published about the management of Zolpidem detoxification. We report a case of Zolpidem dependence and describe the drug treatment of withdrawal. Our withdrawal management of a female patient included administeration of Diazepam, Carbamazepin and ear-acupuncture (protocol of NADA). With a former daily dose of 60 mg Zolpidem we started the patient on 25 mg Diazepam so that 10 mg Zolpidem would be equivalent to 4.15 mg Diazepam. In the following Zolpidem was discontinued and a daily reduction of Diazepam over 8 days was performed. The patient tolerated this detoxification with mild symptoms so that we suggest a higher Diazepam dosis (for 10 mg Zolpidem 5 mg Diazepam).

Key words
Zolpidem · dependence · withdrawal · Diazepam

Einleitung

Das Imidazopyridin Zolpidem gehört zu der Gruppe der selektiven Benzodiazepin-Rezeptoragonisten, welches chemisch nicht mit den Benzodiazepinen verwandt ist (Non-Benzodiazepine). Dieses Kurzzeithypnotikum mit einer Halbwertszeit von 2–3 Stunden hat sedierende, weniger ausgeprägt auch anxiolytische, antikonvulsive und muskelrelaxierende Eigenschaften, welche durch eine spezifische agonistische Wirkung am makromolekularen Benzodiazepin-GABA-A-Rezeptorkomplex zustande kom-

Institutsangaben
Zentrum für Psychosoziale Medizin, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
(Direktor: Prof. Dr. Dieter Naber)

Korrespondenzadresse
Torsten Fink · Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Zentrum für Psychosoziale Medizin, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie · Martinistr. 52 · 20246 Hamburg · E-mail: Torsten.Fink@gmx.de

Bibliografie
Suchttherapie 2004; 5: 21–23 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York ·
ISSN 1439-9903 · DOI 10.1055/s-2004-812935

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

men. Es bindet vorzugsweise an den α1-Subtyp des Benzodiazepin-Rezeptors. Üblicherweise wird Zolpidem in einer Dosierung von 10 mg gegeben, welche auf 5 mg bei älteren Patienten reduziert wird. Obwohl anfänglich angenommen wurde, dass Zolpidem kein Missbrauchs- und Abhängigkeitspotenzial besitzen würde, liegen mittlerweile zahlreiche Kasuistiken über Abhängigkeitsentwicklungen vor. Wie bei den Benzodiazepinen sind vor allem Patienten mit einer Abhängigkeitserkrankung oder psychiatrischen Erkrankung in der Anamnese gefährdet [1–3]. Bisher gibt es nur einen Fallbericht, der das genaue Management eines Zolpidem-Entzugs beschreibt [4]. Wir berichten über einen Fall von Zolpidem-Abhängigkeit und beschreiben den von uns durchgeführten medikamentös und akupunkturgestützten Entzug.

Anamnese

Im November 2003 kam es zur stationären Aufnahme einer 23-jährigen Verwaltungsangestellten, die wegen einer Zolpidem-Abhängigkeit einen qualifizierten stationären Entzug durchführen wollte. Es handelte sich um die erste Aufnahme in ein psychiatrisches Krankenhaus überhaupt. Bei der aus einer türkischen Familie kommenden Patientin kam es aufgrund kultureller Konflikte mit Beginn der Pubertät zu depressiven Verstimmungen. 1997 verübte sie vor einer geplanten Heirat einen Suizidversuch mit Diazepam. Nachdem die Ehe nach kurzer Zeit geschieden wurde, entwickelte die Patientin eine Diazepam-Abhängigkeit mit einer täglichen Dosis von 60 mg, die sie durch einen Selbstentzug nach einem $^{3}/_{4}$ Jahr beenden konnte. Ende 2002 stellten sich bei der Patientin aufgrund von Problemen auf ihrer Arbeitsstelle Einschlafstörungen ein, worauf sie begann, Zolpidem in einer Dosis von 10 mg zur Nacht einzunehmen. Bei zunehmender Problematik auf ihrer Arbeitsstelle im April 2003 und den damit verbundenen Einschlafstörungen steigerte die Patientin ihre tägliche Zolpidem-Dosis auf 100 mg, wobei sie das Medikament anfangs nur zur Nacht einnahm. Jedoch kam es während einer 6-wöchigen Krankschreibung auch zur Einnahme während des Tages, wobei die Patientin teilweise die Dosis auf bis zu 340 mg steigerte. Bei einem Selbstentzug erlitt sie Entzugserscheinungen in Form von massiven Ein- und Durchschlafstörungen, Kopfschmerzen, innerer Unruhe, Grübelzwang, Alpträumen und Affektstörungen in Form von aggressiven und depressiven Gefühlen, die zu einem sofortigen Rückfall führten. Als Nebenwirkungen der Hochdosis-Zolpidem-Abhängigkeit kam es bei der Patientin einerseits zu Kopfschmerzen und Übelkeit, andererseits zu einer Antriebsstörung und einer sozialen Isolation. Eine Woche vor Aufnahme gelang es der Patientin, die tägliche Zolpidem-Dosis auf 60 mg pro Tag zu reduzieren. Der psychopathologische Befund bei Aufnahme ergab neben leicht herabgesetzter Konzentration, innerer Anspannung und Antriebsstörungen keine Auffälligkeiten. Somit lag gemäß ICD-10-Kriterien eine Abhängigkeitserkrankung mit einem Wirkungsverlust, einer Dosissteigerung, Entzugssymptomen, dem Fortsetzen des Konsums trotz Nebenwirkungen und der Vernachlässigung anderer Interessen vor.

Therapie und Verlauf

Die Patientin kam mit einer täglichen Zolpidem-Dosis von 60 mg zur Aufnahme. Bereits am Tag der Aufnahme stellten wir die Patientin auf eine Diazepam-Dosis von 25 mg über den Tag verteilt ein. Zolpidem wurde nicht mehr gegeben. Diazepam wurde dann über 8 Tage ausgeschlichen. Gleichzeitig stellten wir die Patientin von Beginn an auf eine Carbamazepin-Dosis von 600 mg pro Tag ein. Carbamazepin wurde für 20 Tage gegeben. Zusätzlich erhielt die Patientin einmal täglich eine Ohrakupunktur gemäß NADA-Protokoll, was Teil des Stationsprogramms unserer Suchtstation ist. Während des Entzugs hatte die Patientin leichte Entzugserscheinungen in wechselnder Ausprägung in Form von Alpträumen, Kopfschmerzen, innerer Unruhe, depressive und aggressive Gefühle, wobei die Entzugserscheinungen nach Angaben der Patientin deutlich schwächer ausgeprägt waren, verglichen mit den Entzugserscheinungen, die sie bei ihrem Selbstentzug erlitten hatte. Während des Diazepam-gestützten Entzugs traten keine Schlafstörungen auf, jedoch traten 3 Tage nach Ausschleichen des Diazepams geringe Einschlafstörungen auf, die durch Beachtung der Schlafhygiene erfolgreich therapiert wurden. Die Stimmungslage war bei Entlassung ausgeglichen.

Diskussion

Das Entzugsschema bei der Patientin umfasste die Gabe von Diazepam, Carbamazepin und Ohrakupunktur. Zolpidem ist aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit für eine Entzugsbehandlung ungeeignet, weil zwischen den Einnahmen zu hohe Plasmaspiegelschwankungen auftreten würden. Da Benzodiazepine an die gleichen Rezeptorstrukturen binden wie die Non-Benzodiazepine ist ein lang wirksames Benzodiazepin günstiger. Außerdem richteten wir uns nach Fallberichten, bei denen mit Diazepam entzogen wurde [4–6]. Wir gaben ebenfalls Diazepam, wobei wir von einer täglichen Dosis von 60 mg Zolpidem ausgingen. Wir legten eine Diazepam-Äquivalenzdosis von 25 mg fest, so dass 10 mg Zolpidem etwa einer Dosis von 4,15 mg Diazepam entsprechen würden. Watsky [4] beschreibt einen Fallbericht mit einer Zolpidem-Abhängigkeit von 5 mg pro Tag. Der Patient wurde auf eine Diazepam-Äquivalenzdosis von 6 mg umgestellt mit nachfolgender Reduktion, so dass in dem Fall 10 mg Zolpidem einer Dosis von 12 mg Diazepam entsprechen würden. Trotz der deutlich niedrigeren Äquivalenzdosis Diazepam, welche wir im Vergleich zu Watsky [4] gaben, wies unsere Patientin nur eine milde ausgeprägte Entzugssymptomatik auf, was bedeuten könnte, dass die Äquivalenzdosis noch höher hätte sein können. Durch die gleichzeitige Anwendung der Ohrakupunktur und der Carbamazepingabe ist zudem nicht abzuschätzen, wie stark die verbliebene Entzugssymptomatik ohne die Akupunktur ausgeprägt gewesen wäre. Für die Festlegung einer Äquivalenzdosis von Zolpidem und Diazepam müssen wie bei unserer Patientin auch die zeitweise sehr hohe Tagesdosis von bis zu 340 mg Zolpidem und die in der Anamnese eruierbare Diazepam-Abhängigkeit berücksichtigt werden, welche möglicherweise für eine höhere benötigte Diazepam-Dosis sorgen. Äquivalenzdosen, wie sie für die Umrechnung unter den Benzodiazepinen existieren, gibt es nicht. Es kann jedoch wie in unserem Fall davon ausgegangen werden, dass Diazepam die Entzugssymptome deutlich abmil-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

dert, worauf die subjektive Einschätzung der Patientin hinweist. Wir empfehlen aufgrund unserer Beobachtungen, welche wir mittlerweile auch bei anderen Patienten gemacht haben, für eine Dosis von 10 mg Zolpidem 5 mg Diazepam anzusetzen. Als zweites medikamentöses Standbein führten wir aufgrund der in der Literatur beschriebenen Krampfanfälle bei Zolpidem-Entzug und analog zu dem Vorgehen beim Entzug von Benzodiazepinen eine Krampfprophylaxe mit Carbamazepin durch [5, 7 – 11]. Die Patientin verspürte keine Nebenwirkung der Carbamazepingabe. Es wurde schon mehrfach in der Literatur darauf hingewiesen, dass vor allem Patienten mit Abhängigkeitserkrankungen und psychiatrischen Erkrankungen in der Anamnese ein größeres Risiko haben, eine Zolpidem-Abhängigkeit zu entwickeln [2, 3, 12]. Aufgrund des gleichen Wirkortes und der klinischen Beobachtung der Austauschbarkeit von Benzodiazepinen und Non-Benzodiazepinen sollte bei vorbekannter Benzodiazepinabhängigkeit (aber auch bei Alkoholabhängigkeit, da Alkohol auch am GABA-Rezeptor wirkt) auf ein Non-Benzodiazepin komplett verzichtet werden. Lieber sollten alternative Strategien zur Behandlung der Insomnie ergriffen werden. In unserem Fall war die Beachtung der Schlafhygiene ausreichend, jedoch wäre bei einer stärkeren Symptomatik evtl. die Gabe eines schlafanstoßenden Antidepressivums zu empfehlen [4].

Literatur

[1] Göder R, Treskov V, Burmester J et al. Zolpidem: The risk of tolerance and dependence acccording to case reports, systematic studies and recent molecularbiological data. Fortschr Neurol Psychiatr 2001; 69 (12): 592 – 596

[2] Hajak G, Müller WE, Wittchen HU et al. Abuse and dependence potential for the non-benzodiazepine hypnotics Zolpidem and Zopiclone: a review of case reports and epidemiological data. Addiction 2003; 98 (10): 1371 – 1378

[3] Keup W. Zolpidem und Zopiclon: Geringeres Missbrauchspotential im Vergleich zu Benzodiazepin-Hypnotika. Arzneimitteltherapie 1998; 8: 246 – 254

[4] Watsky E. Management of Zolpidem withdrawal. J of Clin Psychopharmacol 1996; 16 (6): 459 – 461

[5] Cavallaro R, Regazzetti MG, Covelli G et al. Tolerance and withdrawal with Zolpidem. Lancet 1993; 342: 374 – 375

[6] Ravishankar A, Carnwath T. Zolpidem tolerance and dependence – two case reports. J of Psychopharmacol 1998; 12 (1): 103 – 104

[7] Aragona M. Abuse, dependence, and epileptic seizures after Zolpidem withdrawal; review and a case report. Clin Neuropharmacol 2000; 23 (5): 281 – 283

[8] Garcia LC. Dependencia de Zolpidem. Med Clin 1996; 106: 44 – 45

[9] Gericke CA, Ludolph AC. Chronic abuse of Zolpidem. JAMA 1994; 272: 1721 – 1722

[10] Gilbert DI, Staats PS. Seizure after withdrawal from supratherapeutic doses of Zolpidem-Tartrat, a selective omega I benzodiazepine-receptor agonist. J Pain Symptom Manage 1997; 14 (2): 118 – 120

[11] Holzbach R. Benzodiazepinabhängigkeit. Abhängigkeiten 2000; 2/00: 5 – 16

[12] Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Keine Verordnung von Zolpidem bei bekannter Benzodiazepinabhängigkeit. Dt Ärzteblatt 1999; 96 (10): B500

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.