

Prof. Dr. Günter Berghaus, Dr. Bernd Friedel

## Zeitliche Aspekte der Fahrtüchtigkeit unter Benzodiazepin-Therapie.

### 1 Einleitung

Die Information von Ärzten und Patienten zu fahrrelevanten Leistungsminderungen unter Benzodiazepintherapie läßt zur Zeit noch sehr zu wünschen übrig. In den Beipackzetteln der Medikamente ist lediglich sehr allgemein auf eine mögliche Gefahr hingewiesen. Diese Information dient der rechtlichen Absicherung des Arzneimittelherstellers, sie hilft dem Patienten nur wenig. Auf seine Frage nach der zeitlichen Dauer evtl. auftretender Leistungseinschränkungen wird der Arzt dementsprechend nicht konkret antworten können.

Da bis heute keine substanzspezifischen epidemiologischen Studien zum Gefährdungspotential von Benzodiazepinen existieren, sind experimentelle Studien zur Zeit das einzige Hilfsmittel, erste Hinweise zur zeitlichen Dauer von Leistungsminderungen zu sammeln.

### 2 Material und Methode

Zu Material und Methodik der Metaanalyse experimenteller Studien sei auf den vorausgehenden Beitrag von BERGHAUS hingewiesen.

### 3 Ergebnisse

Unter den Benzodiazepinen der Hypnotika/Sedativa bzw. der Tranquillantia/Anxiolytika lagen zu Clobazam, Diazepam, Flunitrazepam, Flurazepam, Lorazepam, Lormetazepam, Midazolam, Nitrazepam, Oxazepam, Temazepam und Triazolam genügend viele Studien an gesunden Probanden nach Einmalapplikation als Basis für eine tabellarische Auswertung in Abhängigkeit von der Dosis vor.

Die Ergebnisse sind dosis- und zeitabhängig analysiert worden. Die Tabelle 1 zeigt als Beispiel die Resultate der experimentellen Studien mit gesunden Probanden unter einer Einmaldosis von ca. 15 mg Diazepam. Insgesamt 25 Studien, die diese Dosis testeten, wurden exzerpiert. Unter den insgesamt 417 beschriebenen Leistungstests fielen 38 % signifikant schlechter aus. Die wenigen Studien, die mehr als 10 Stunden nach Applikation Leistungen testeten, zeigten keine Leistungsminderungen mehr. Leistungseinbußen konzentrieren sich auf die ersten 4 Stunden nach Applikation, ab der 5. Stunde liegt, wenn Untersuchungen gemacht wurden, der Prozentsatz der Einschränkungen unter der im vorausgehenden Beitrag näher definierten 20%-Marke.

Analog diesem Beispiel wurden auch die weiteren zuvor aufgezählten Benzodiazepine analysiert.

Vergleicht man die Dauer der Leistungsminderungen für die verschiedenen Benzodiazepine in Abhängigkeit von der Dosis, läßt sich an Hand der vorliegenden Daten die Hypothese von zwei Gruppen von Benzodiazepinen formulieren. Bild 1 zeigt einen typischen Vertreter der ersten Gruppe, nämlich Diazepam. Dargestellt sind die leicht ausgeglichenen Leistungskurven in Abhängigkeit von der Dosis. Die 5 und 10 mg-Dosen haben einen sehr ähnlichen Verlauf mit maximalen Einschränkungen

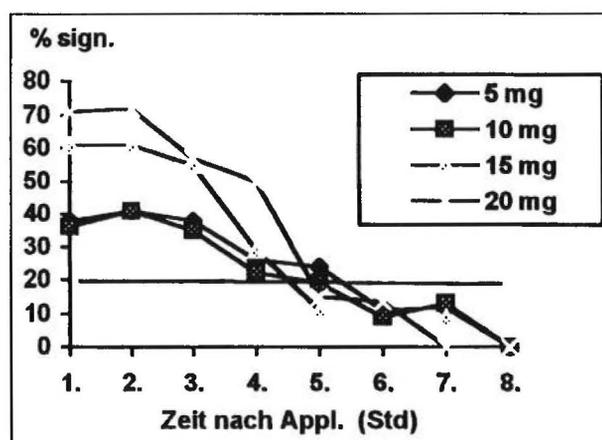


Bild 1: Dosisabhängigkeit fahrrelevanter Nebenwirkungen - Diazepam -

Diazepam 15 mg (+/- 7 %)																	
Zeit p.a. (Std.)	- 1	- 2	- 3	- 4	- 5	- 6	- 7	- 8	- 9	- 10	- 11	- 12	- 15	- 18	- 24	≥ 24	Gesamt
Sign. Tests	61 %	44 %	55 %	29 %	11 %		16 %				0 %		0 %	0 %	0 %	0 %	38 %
Tests	62	133	55	65	57		32				1		2	1	3	6	417
Anzahl der Studien	9	19	9	11	7		3				1		1	1	1	1	25

Tab. 1: Prozentsatz signifikant verschlechterter Resultate, Gesamtzahl der Tests und Anzahl der Studien

zwischen 30 und 40 % in der zweiten Stunde nach Applikation. Zeitlich sind wesentliche Einschränkungen bis 5 Stunden nach Applikation zu finden. Bei Dosissteigerung auf 15 mg bzw. 20 mg steigt der Prozentsatz signifikant eingeschränkter Testresultate auf 60 % bzw. 70 %. Zeitlich jedoch, und das ist das Interessante, bleibt die Einschränkung gleich, nämlich bis zur 5. Stunde.

Ein Vertreter der 2. Gruppe zeigt Bild 2, Nitrazepam. Während unter der 5 mg-Dosis nur in der 2. und 3. Stunde nach der Applikation die 20 %-Marke der Leistungsminderung leicht überschritten wird, ist unter der doppelten Dosis nicht nur der Prozentsatz signifikant schlechterer Testergebnisse deutlich höher, sondern auch die Zeit relevanter Einschränkungen deutlich verlängert.

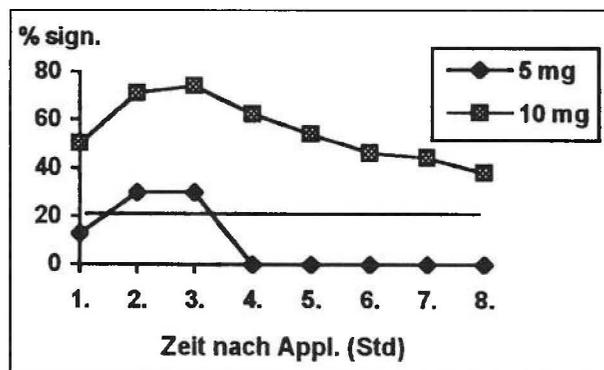


Bild 2: Dosisabhängigkeit fahrrelevanter Nebenwirkungen  
- Nitrazepam -

Benzodiazepin	Dosen (mg)	Zeitraum vermind. Leistungen p.a. (Std)
Clobazam	10, 20	0
Midazolam	≤ 10, 15	3
Diazepam	5, 10, 15, 20	5
Oxazepam	15	5
Triazolam	.25, .50	6
Lormetazepam	1, 2	6
Lorazepam	1, 2, 2.5	9
Temazepam	10	0
	20	5
	30/40	7
Nitrazepam	5	3
	10	24
Flunitrazepam	1	4
	2	18
Flurazepam	15	5
	30	18

Tabelle 2

Allen Benzodiazepinen gemeinsam ist daher, daß bei höheren Dosen auch der Prozentsatz eingeschränkter Leistungen höher liegt. Im Hinblick auf die Dauer der Einschränkungen gibt es jedoch Benzodiazepine, die bei Dosissteigerung sehr sensibel mit erheblich verlängerten Einschränkungszeiten reagieren.

Unter diesen Kautelen sind in der Tabelle 2 die Einschränkungszeiten (konstante Überschreitung der 20 %-Marke signifikant verschlechterter Leistungen) von den Substanzen und den Dosen zusammengestellt, für die hinreichend viele Testergebnisse vorlagen. Die Zeiten variieren i.W. zwischen 0 und 9 Stunden. Lediglich bei den jeweils höheren Dosen der lang wirksamen Benzodiazepine der Hypnotika/Sedativa (Nitrazepam, Flurazepam, Flunitrazepam) sind Leistungsminderungen über mehr als 18 Stunden zu erwarten.

#### 4 Diskussion

Aus wissenschaftlicher Sicht sind zwei Ergebnisse der Metaanalyse interessant, auf die bisher unseres Wissens noch nicht hingewiesen wurde.

Zunächst die Hypothese, daß sich die Benzodiazepine in zwei Gruppen differenzieren lassen. Eine Gruppe, die eine dosisabhängige Verlängerung der Zeiten verminderter Leistungen zeigt und eine Gruppe, bei der die Einschränkungszeit - zumindestens für die üblichen Dosierungen - gleich ist.

Desweiteren korreliert die Einschränkungsdauer nicht mit den aus pharmakologischer Sicht angegebenen Wirkzeiten. So hat beispielsweise die in der Roten Liste<sup>®</sup>, als mittellang wirksam geführte Substanz Lorazepam bei den therapeutisch empfohlenen Dosen eine Leistungsminderung von 9 Stunden zur Folge, während die als lang wirksam charakterisierten Benzodiazepine Clobazam und Diazepam bei therapeutischer Dosierung kürzere Einschränkungszeiten aufweisen.

Im Hinblick auf eine bessere Information von Ärzten und Patienten über den leistungsmindernden Einfluß der Benzodiazepin-Therapie können die Ergebnisse dieser Metaanalyse von experimentellen Studien als erste Hinweise für eine Einschätzung der Gefährdungszeit dienen.

Vor einer näheren Festlegung von Zeiten müßten der Einfluß der verschiedenen Gewichtung getesteter Leistungsbereiche und die z.T. erheblichen

Unterschiede zwischen den Ergebnissen dieser Metaanalyse und einer Expertenschätzung (WOLSCHRIJN et al., ADAC-Bericht) diskutiert werden. Schließlich müßte überlegt werden, inwieweit die Empfehlungen für das steady state einer längerfristigen Therapie von Patienten modifiziert werden müßten.

Für die therapeutische Entscheidung des Arztes dürften zweifelsohne die verschieden langen Einschränkungzeiten von Interesse sein. Sowohl bezüglich der Intensität der Leistungsminderungen als auch im Hinblick auf ihre dosisabhängige Dauer ist natürlich die niedrigste Dosierung vorzuziehen, die den therapeutisch gewünschten Effekt erzielt.

Für die Benzodiazepine - und dies steht in Einklang mit den epidemiologischen Daten - wird man die verkehrsrelevante Gefahr als gering einschätzen müssen, wenn die Substanzen als Einschlafhilfe abendlich in therapeutisch empfohlener Dosis eingenommen werden. Unsere Ergebnisse weisen aus, daß unter diesen Voraussetzungen am nächsten Tag keine nennenswerten Leistungseinbußen mehr zu erwarten sind.

Besondere Gefahr - und auch dies ist mit epidemiologischen Studien kompatibel - gehen von Überdosierungen aus, speziell bei den lang wirksamen Hypnotika/Sedativa sind bei Einmalapplikation Einschränkungzeiten von über 18 Stunden nachgewiesen.

## 5 Literatur

- BERGHAUS, G.: Arzneimittel und Fahrtüchtigkeit. Metaanalyse experimenteller Studien. Vorläufiger Bericht über das Forschungsprojekt FP 2.9108 der Bundesanstalt für Straßenwesen (1997)
- FRIEDEL, B., STAAK, M.: Benzodiazepines and driving. Rev. Contemp. Pharmacother. 3, 415-474, 1992
- MINUTILLO, B.: Mit Pillen aus der Spur. ADAC motorwelt 11/96, S. 8
- WOLSCHRIJN, H., DE GIER, J., DE SMET, P.: Drugs and driving. A new categorization system for drugs affecting psychomotor performance. Maastricht. Institute for Drugs, Safety and Behavior. Eigenverlag (1991)

## Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. Günter Berghaus  
Institut für Rechtsmedizin der  
Universität zu Köln  
Melatengürtel 60 - 62

D - 50823 Köln

Dr. Bernd Friedel  
Bundesanstalt für Straßenwesen  
Brüderstraße 53

D - 51427 Bergisch Gladbach