



Frage des Monats Juli 2021

Paradoxe Reaktion auf Benzodiazepin: Was sind Triggerfaktoren und Therapieoptionen?

Wenn Patient*innen auf einen Arzneistoff nicht wie beabsichtigt, sondern gegenteilig reagieren, spricht man von einer paradoxen Reaktion. Paradoxe Reaktionen auf Benzodiazepine sind seit den 60er Jahren bekannt [1]. Ihre Prävalenz ist schwer abzuschätzen; in der Literatur finden sich Angaben zwischen 1% und 10%.

Zu fast allen Benzodiazepinen sind Fälle paradoxer Reaktionen veröffentlicht [2,3]. Als Mechanismus wird ein genetischer Polymorphismus des GABA-Rezeptors diskutiert [4,5]. Die Liganden an diesem Rezeptor vermindern im Allgemeinen die neuronale Aktivität; im Tierversuch zeigte sich jedoch, dass sie paradoxerweise die neuronale Aktivität im Hirnstamm erhöhen (hier möglicherweise Hemmung der Hemmung) [6].

Studien berichten in Zusammenhang mit paradoxen Reaktionen von Symptomen wie Agitiertheit, unfreiwilligen Bewegungen (einschließlich Krämpfen und Muskelzittern), Hyperaktivität, Feindseligkeit, Wutausbrüchen, Aggressivität, paroxysmaler Erregung und Tötlichkeiten. Diese Reaktionen sind dosisabhängig; sie treten daher bei höherer Dosierung sowie bei zu schneller Injektion auf [7].

Als prädisponierende Faktoren gelten z. B. [1,3,4,6,8,9]:

- sehr junges oder recht fortgeschrittenes Lebensalter
- Alkohol-Abusus
- Demenzerkrankungen
- psychische Vorerkrankungen bzw. Persönlichkeitsstörungen (z.B. Schizophrenie)
- chronische Hämodialyse
- chronische kardiovaskuläre und Nierenerkrankungen
- HIV-Erkrankung
- höhere Benzodiazepin-Dosis
- parenterale Gabe
- gleichzeitige Einnahme von Anticholinergika

Behandlung

Paradoxe Reaktionen sind nach Ende der Therapie selbstlimitierend. Der Benzodiazepin-Antagonist Flumazenil kann die Symptome sofort aufheben. Auch mit Haloperidol ließen sich die Symptome bei einigen Patienten erfolgreich lindern [3]; diese Behandlungsstrategie ist aus unserer Sicht jedoch sehr kritisch zu hinterfragen.

Manche Patient*innen profitieren vom Wechsel auf ein anderes Benzodiazepin, einige zeigten jedoch auch nach einem solchen Wechsel ähnliche paradoxe Reaktionen. Weder eine Rotation noch das vollständige Vermeiden von Benzodiazepinen lassen sich deshalb grundsätzlich empfehlen.

Benzodiazepine unterscheiden sich in ihren chemischen Strukturen und ihrem Wirkprofil. Fallberichte weisen vage daraufhin, dass bei einer Rotation auf ein Benzodiazepin mit größeren chemisch-strukturellen Unterschieden und anderem Wirkprofil das Risiko für eine erneute paradoxe Reaktion geringer ist [3]. Dies ist allerdings lediglich eine Vermutung und Interpretation der zusammengefassten Studienergebnisse; eine wissenschaftliche Evidenz dafür liegt bislang nicht vor.

Direktorin der Klinik: Prof. Dr. med. Claudia Bausewein PhD MSc
Leitung Kompetenzzentrum Palliativpharmazie: Dr. rer. biol. hum. Constanze Rémi MSc

Vorstand: Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Markus Lerch (Vorsitz), Kaufmännischer Direktor: Markus Zendler,
Pflegedirektor: Marcus Huppertz, Vertreter der Medizinischen Fakultät: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel (Dekan),
Institutionskennzeichen: 260 914 050, Umsatzsteuer-Identifikationsnummer gemäß §27a Umsatzsteuergesetz: DE813536017

Das Klinikum der Universität München ist eine Anstalt des Öffentlichen Rechts

Fazit

Paradoxe Reaktionen können mit allen Benzodiazepinen auftreten. Hinterfragen Sie in solchen Fällen kritisch, ob eine Behandlung mit dieser Substanzgruppe tatsächlich notwendig ist. Falls es keine adäquaten medikamentösen oder nichtmedikamentösen Alternativen gibt, versuchen Sie einen Wechsel auf ein Benzodiazepin mit anderer Struktur und abweichendem Wirkprofil.

Literatur

1. Zisook S., Hall RW: Paradoxical reactions to benzodiazepines. Br J Clin Pharmacol 1981;11:99–104S.
2. Rémi C. et al.: Arzneimitteltherapie in der Palliativmedizin. Urban & Fischer München, 2018, 3. Auflage
3. Mancuso, C.E., Tanzi, M.G., Gabay, M., 2004. Paradoxical reactions to benzodiazepines: literature review and treatment options. Pharmacotherapy 24 (9), 1177–1185.
4. Reddy M. et al.: Paradoxical reaction to benzodiazepines in elderly – Case series. Asian Journal of Psychiatry 35 (2018) 8–10.
5. Short TG, Forrest P, Galletly DC. Paradoxical reactions to benzodiazepines: a genetically determined phenomenon? Anaesth Intens Care 1987;15:330–45.
6. McCarroll MN, Gendele L, Kinser R, Taylor J, Bruni G, Myers-Turnbull D, et al. Zebrafish behavioural profiling identifies GABA and serotonin receptor ligands related to sedation and paradoxical excitation. Nature communications. 2019;10(1):1-14.
7. Fachinformation Midazolam B. Braun® 10/2020; Tavor® pro injectione® 05/2021 ; Diazepam-ratiopharm® Injektionslösung 10/2018
8. Ayuso, J.L. Use of Psychotropic Drugs in Patients with HIV Infection. Drugs 47, 599–610 (1994).
Bond, A.J., 1998. Drug-Induced behavioural disinhibition. CNS Drugs 9 (1), 41–57.
9. Van Der Bijl, P., Roelofse, J.A., 1991. Disinhibitory reactions to benzodiazepines: a review. J. Oral Maxillofac. Surg. 49 (5), 519–523.