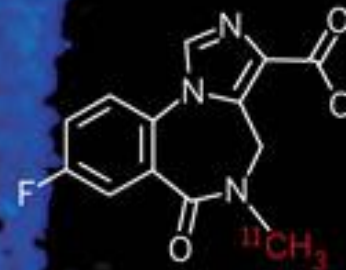


**CHEMICAL  
ARTOGRAPHY**  
radiolabeled  
<sup>12</sup>C]flumazenil  
structure (shown)  
delineates  
benzodiazepine  
receptors in the  
brain.

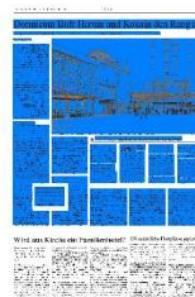
# BENZODIAZEPINE

Dr. med. André Kuntz  
5.11.2015



Datum: 30.01.2014

**az** LIMMATTALER  
**ZEITUNG**  
DIE NORDWESTSCHWEIZ



Limmattaler Zeitung  
8953 Dietikon  
058/ 200 57 77  
www.limmattalerzeitung.ch

Medienart: Print  
Medientyp: Tages- und Wochenpresse  
Auflage: 8'363  
Erscheinungsweise: 6x wöchentlich

Themen-Nr.: 728.4  
Abo-Nr.: 1090645  
Seite: 31  
Fläche: 78'769 mm<sup>2</sup>

# Dormicum läuft Heroin und Kokain den Rang ab

## Drogenkonsum Fachstellen warnen: Der Handel mit Medikamenten ist ein ernsthaftes Problem



Wo versteckt mit rezeptpflichtigen Medikamenten gedealt wird: der Marktplatz am Bahnhof in Oerlikon.

MATHIAS MARX



# Somnifère au marché noir

**CANTON DE BERNE** — Un psychiatre biennois prescrit un somnifère sous ordonnance en si grande quantité que ce médicament se retrouve au marché noir.

Par **Vincent Donzé** . Mis à jour le 24.12.2012  
[8 Commentaires](#)



**Dank Zürcher Apothekerin**

# Drögeler verdealte 30'000 Schlaftabletten

**ZÜRICH** - Was war nur in diese Zürcher Apothekerin gefahren? Sie verkaufte einem Drögeler 30'000 Schlaftabletten ohne Rezept. Dieser verdealte das Dormicum für das Vierfache in der Ostschweizer Drogenszene.

Publiziert: 03.03.2015 · Von Viktor Dammann

[Drucken](#) · [E-Mail](#)



G+1 0

Twittern 9

Heute stand der geständige Medi-Dealer (38) vor dem Zürcher Bezirksgericht. Marcel H.\* hatte sich das Dormicum in der Apotheke am Zürcher Idaplatz besorgt. Innert acht Monaten überliess ihm die Apothekerin mindestens 30'000 Tabletten. Dafür bezahlte er den regulären Preis von 55 Franken für eine Hunderter-Packung.

10 Tabletten benötigte der Drögeler selber pro Tag. Den Rest vertickte er anderen Abhängigen für rund 200 Franken pro Packung.

Im Mai 2013 bekam die Polizei Wind von der



LADY JANE - PAINT IT BLACK - LONG LONG WHILE

457.122 M

*mother's little helper*

DECCA

# THE ROLLING STONES



# Rolling Stones – Mother's Little

## Helper Lyrics

- What a drag it is getting old
- "Kids are different today,"
- I hear ev'ry mother say
- Mother needs something today to calm her down
- And though she's not really ill
- There's a little yellow pill
- She goes running for the shelter of a mother's little helper
- And it helps her on her way, gets her through her busy day
  
- "Things are different today,"
- I hear ev'ry mother say
- Cooking fresh food for a husband's just a drag
- So she buys an instant cake and she burns her frozen steak
- And goes running for the shelter of a mother's little helper
- And two help her on her way, get her through her busy day
  
- Doctor please, some more of these
- Outside the door, she took four more
- What a drag it is getting old.....
  
- .....
- <https://www.youtube.com/watch?v=13olfeD026g>

BETTER LIVING  
through CHEMISTRY

Mother's

LITTLE HELPER

Net Wt .4oz (12g)







Sweet, refreshing...

**VALIUM**

...when denial  
is the best  
alternative.





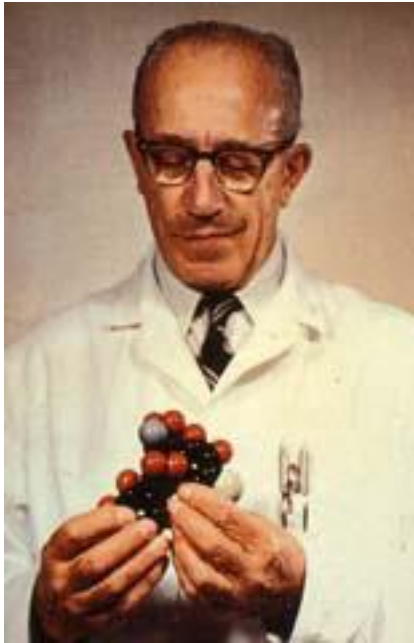
**KEEP  
CALM  
AND  
TAKE YOUR  
LORAZEPAM**



**KEEP  
CALM  
OR  
LORAZEPAM**







1960



1963



**Leo Sternbach (1907-2005) Reflecting on his long career Sternbach said:**

It has brought me **great comfort to know that I could, in some way, help people feel better.** Being a chemist, I spent most of my life working in a laboratory, hoping that I could make a difference. **Knowing that Valium has positively impacted the lives of millions of Americans, and that my research has paved the way for other discoveries, is one of the most rewarding experiences of my life.**<sup>3</sup>



## BENZODIAZEPINE:

1957 Chlorodiazepoxid (Sternbach)

Struktur: 1) Benzolring (Substitution an C7 mit Cl, Br, F, NO<sub>2</sub> erhöht Potenz)

[ auch S-hältiger 5er Ring möglich Clothiazepam, Brotizolam)

2) 7-gliedriger Ring mit 1,4-Stickstoff

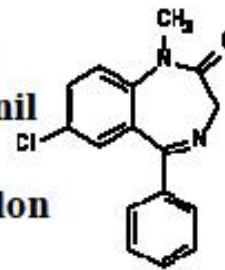
(1,5-N auch möglich: Clobazam)

3) N1= Alkylrest (meist Methyl)

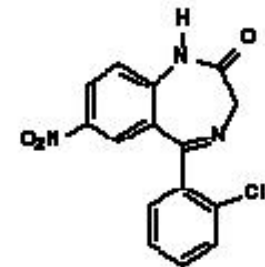
4) Phenylring an C5 (C2' halogeniert)

durch =O ersetzt: Antagonist Flumazenil

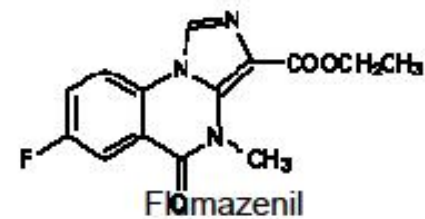
andere Strukturen auch möglich: Zolpidem, Zopiclon



Diazepam



Clonazepam



Flumazenil

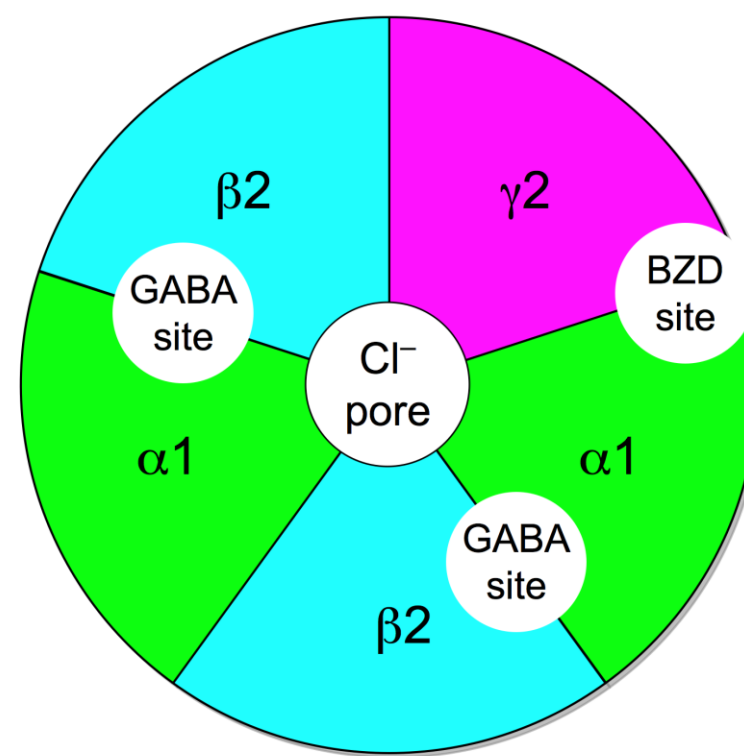
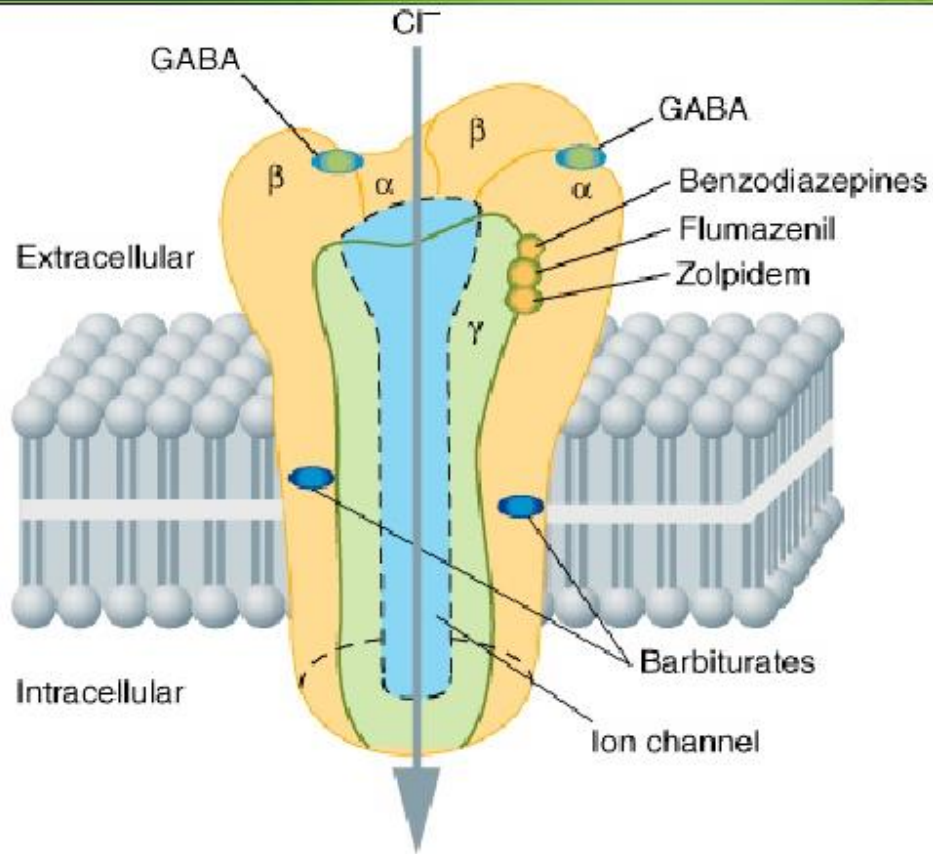
# Grundlage der BDZ-Wirkungen (III)

- **1977: Entdeckung der BDZ-Rezeptoren auf GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren mit Untereinheiten  $\alpha_1/\alpha_2/\alpha_3/\alpha_5$**
- **BDZ aktivieren aber stets alle diese 4 Typen gleichzeitig**, sodass z.B. neben erwünschter Anxiolyse auch Sedation!
- **1999: Entdeckung Subtypenspezifität von GABA<sub>A</sub>**
  - $\alpha_1$  Sedation, Amnesie, antikonvulsive Wirkung
  - $\alpha_2$  Anxiolyse, Entspannung
- **Neue therapeutische Perspektiven** → Substanzen mit gezieltem Angriffspunkt ohne die unerwünschten NW
  - Hypnotikum am  $\alpha_1$ , Anxiolytikum am  $\alpha_2$ -Rez.

*Möhler, H., Okada, T. Benzodiazepine receptor: demonstration in the central nervous system. Science 198, 849-851 (1977)*

*Rudolph U, et al. Benzodiazepine actions mediated by specific gamma-aminobutyric acid(A) receptor subtypes. Nature 1999 Oct 21;401(6755):796-800.*





Source: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ: *Basic & Clinical Pharmacology*, 11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

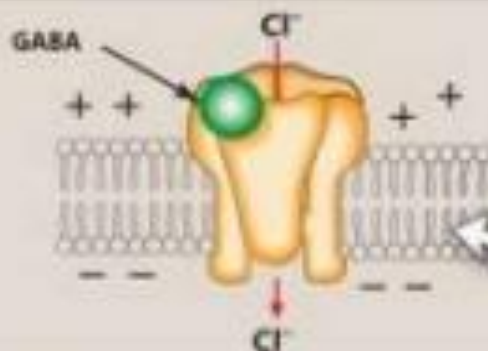
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

**A** Receptor empty  
(no agonists)



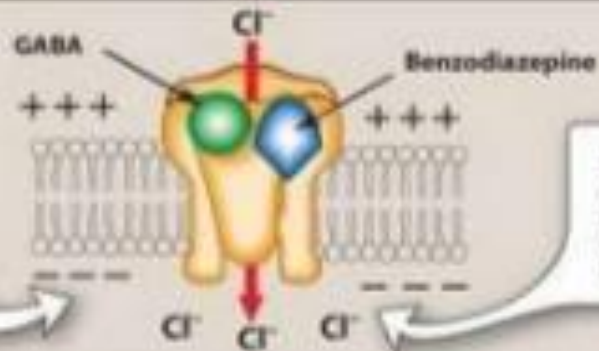
Empty receptor is inactive, and the coupled chloride channel is closed.

**B** Receptor binding GABA



Binding of GABA causes the chloride ion channel to open, leading to hyperpolarization of the cell.

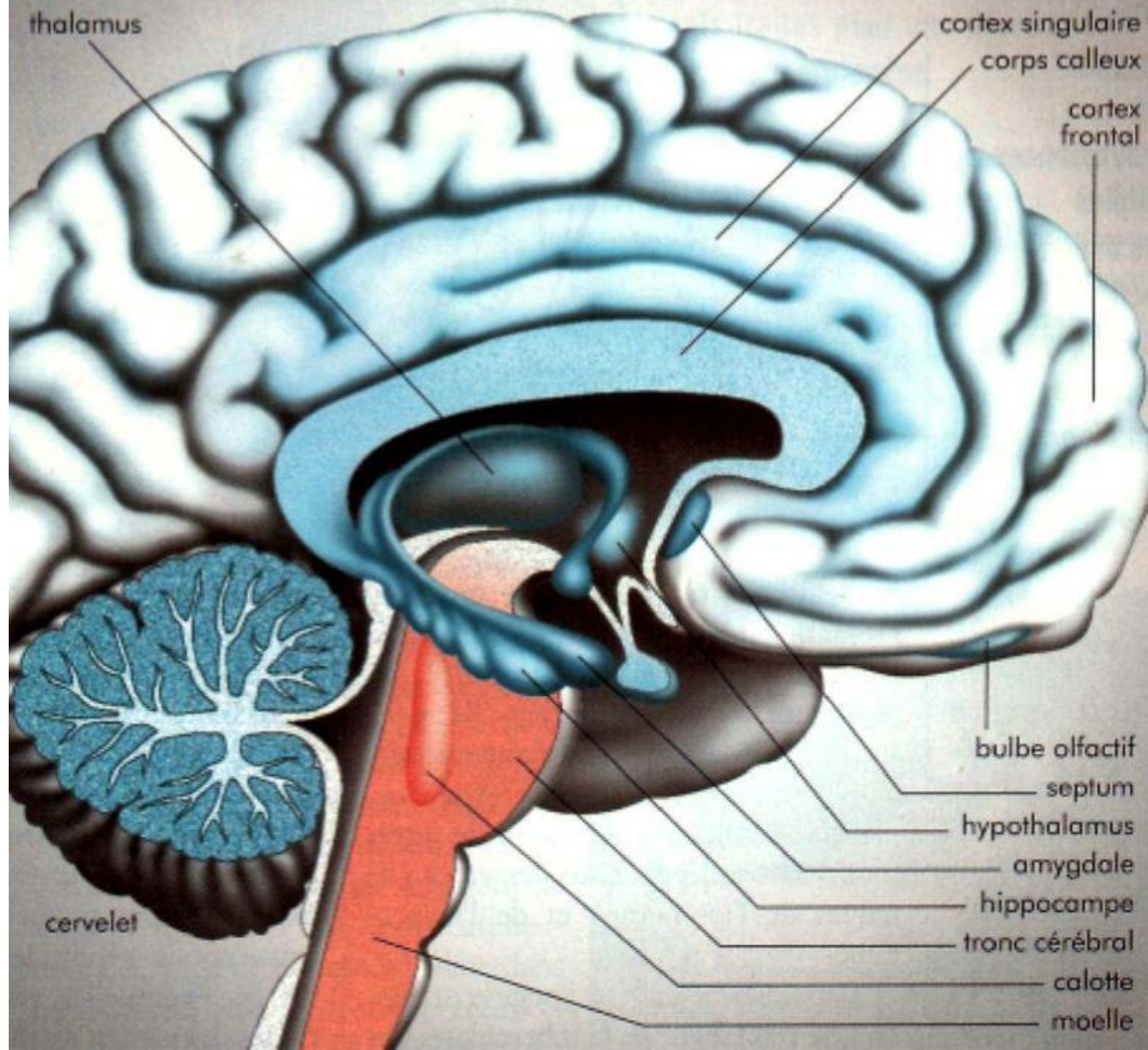
**C** Receptor binding GABA and benzodiazepine



Entry of  $\text{Cl}^-$  hyperpolarizes the cell, making it more difficult to depolarize, and therefore reduces neural excitability.

Binding of GABA is enhanced by benzodiazepine, resulting in a greater entry of chloride ion.

# LA DISPERSION DES RÉCEPTEURS DES BENZODIAZÉPINES





# Location and Therapeutic Index

Location of Action	Therapeutic Effect
Amygdala	Alleviate anxiety, agitation, and fear
Orbitofrontal Cortex	
Insula	
Cerebral Cortex	
Hippocampus	Mental confusion, amnesia, antiepileptic actions
Spinal Cord	Mild muscle-relaxing effects
Cerebellum	
Brain Stem	
Ventral Tegmental Area	
Nucleus Accumbens	Abuse potential, and psychological dependence

## Action

**Anxiolytique** - soulage l'anxiété

**Hypnotique** - provoque le sommeil

**Myorelaxant** - relaxe les muscles

**Anticonvulsif** - arrête les crises et les convulsions - **Crises dues à l'empoisonnement par la drogue. Certaines formes d'épilepsie.**

**Amnésie** - permet d'éliminer les souvenirs à court terme

**opérations, sédation pour procédures chirurgicales mineures**

## Usage clinique

- **Crises d'anxiété et de panique, phobies**

- **Insomnie**

- **Spasmes musculaires, désordres spasmodiques**

- **Crises dues à l'empoisonnement par la**

**drogue. Certaines formes d'épilepsie.**

- **Prémédication pour les**

**opérations, sédation pour procédures chirurgicales mineures**

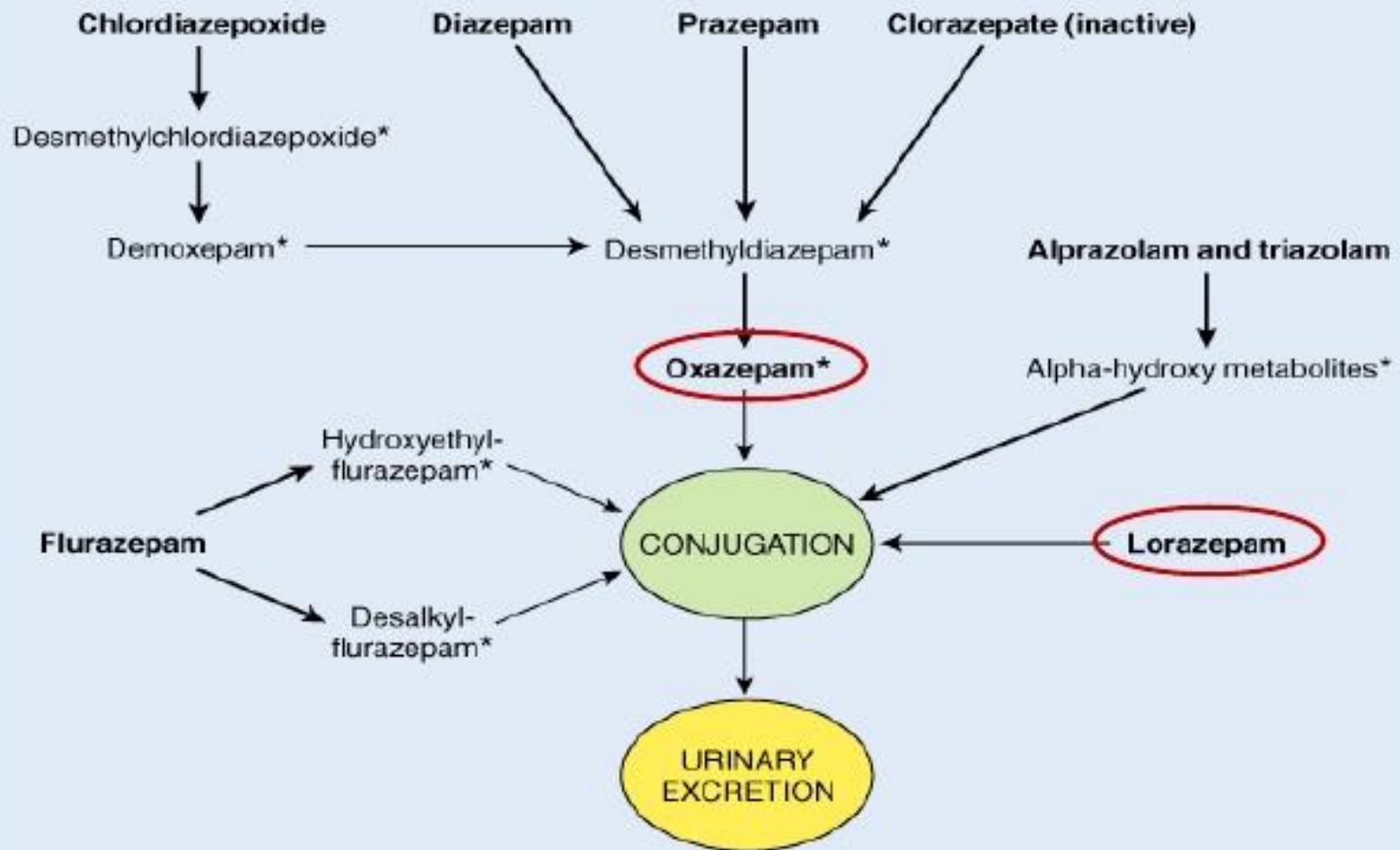
# Systemic Side Effects of Benzodiazepam



- Anterograde amnesia
- Sedation
- Ataxia
- Cognitive deficit
- Hypotension
- Respiratory depression
- Dizziness
- Reflex tachycardia
- Seizure
- Agitation
- Suicidal tendency



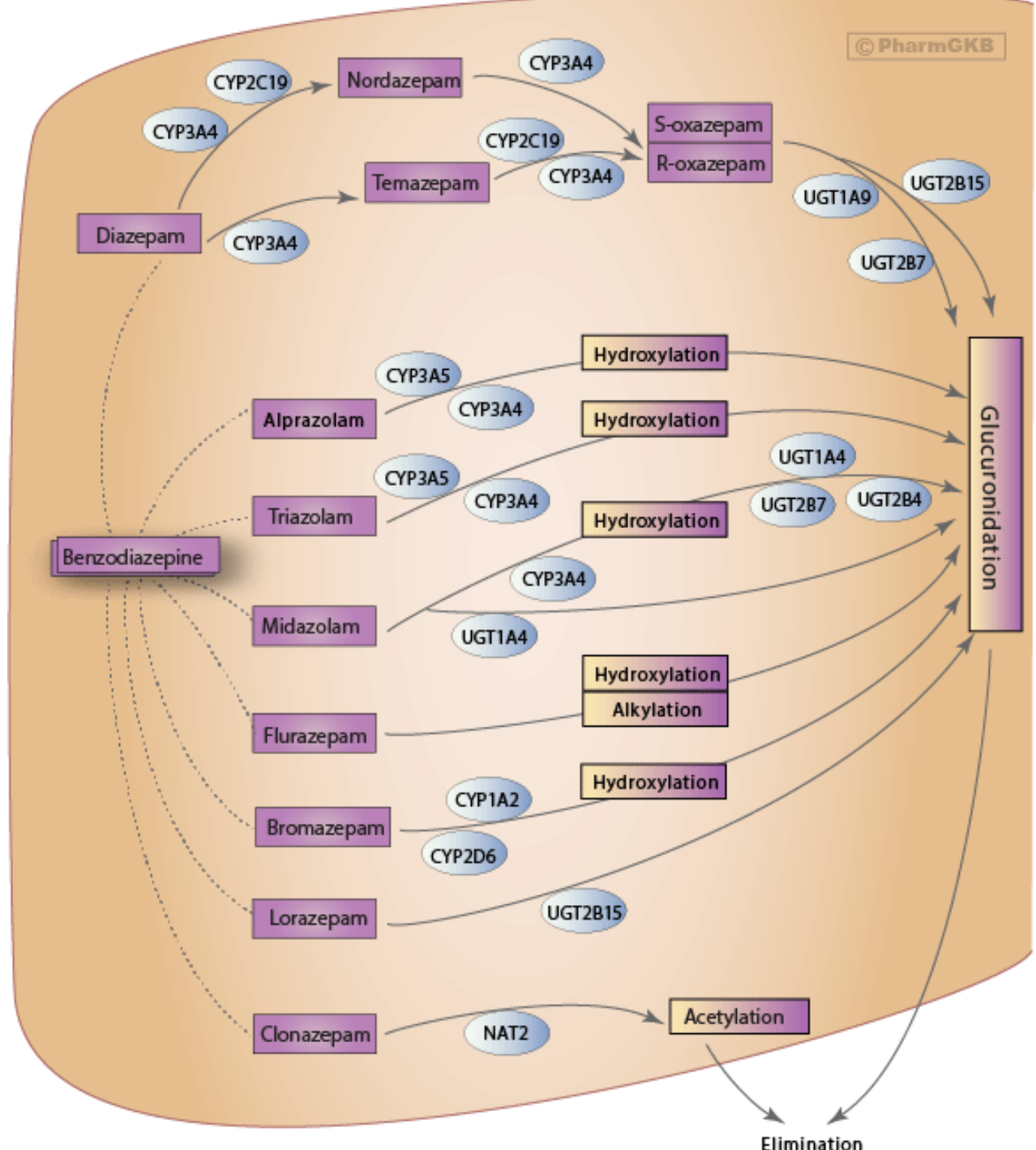
# BENZODIAZEPINES : Biotransformation



Source: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ: *Basic & Clinical Pharmacology*, 11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Biotransformation of benzodiazepines. Boldface, drugs available for clinical use in various countries; \*, active metabolite



# The Effect of Cytochrome P450 Metabolism on Drug Response, Interactions, and Adverse Effects

Table 1

## Significant Cytochrome P450 Enzymes and Their Inhibitors, Inducers, and Substrates

<i>ENZYME</i>	<i>POTENT INHIBITORS*</i>	<i>POTENT INDUCERS†</i>	<i>SUBSTRATES</i>
CYP3A4 and CYP3A5	Clarithromycin (Biaxin), diltiazem (Cardizem), erythromycin, grapefruit juice, itraconazole (Sporanox), ketoconazole (Nizoral), nefazodone (Serzone‡), ritonavir, telithromycin (Ketek), verapamil (Calan)	Carbamazepine, <i>Hypericum perforatum</i> (St. John's wort), phenobarbital, phenytoin, rifampin	<u>Alprazolam</u> (Xanax), amlodipine (Norvasc), atorvastatin (Lipitor), cyclosporine (Sandimmune), diazepam (Valium), <u>estradiol</u> (Estrace), simvastatin (Zocor), sildenafil (Viagra), verapamil, zolpidem <u>(Ambien)</u>



# Drug interaction checker

## Drug Interaction Checker

Enter a drug, OTC or herbal supplement:

 Print

3 Interaction Found

Patient Regimen

Clear All 

diazepam 

erythromycin base 

grapefruit 

### Serious - Use Alternative

#### erythromycin base + diazepam

erythromycin base will increase the level or effect of diazepam by affecting hepatic/intestinal enzyme CYP3A4 metabolism. Possible serious or life-threatening interaction. Monitor closely. Use alternatives if available.

#### grapefruit + erythromycin base

grapefruit will increase the level or effect of erythromycin base by affecting hepatic/intestinal enzyme CYP3A4 metabolism. Possible serious or life-threatening interaction. Monitor closely. Use alternatives if available.

### Significant - Monitor Closely

#### grapefruit + diazepam

grapefruit will increase the level or effect of diazepam by affecting hepatic/intestinal enzyme CYP3A4 metabolism. Significant interaction possible, monitor closely.

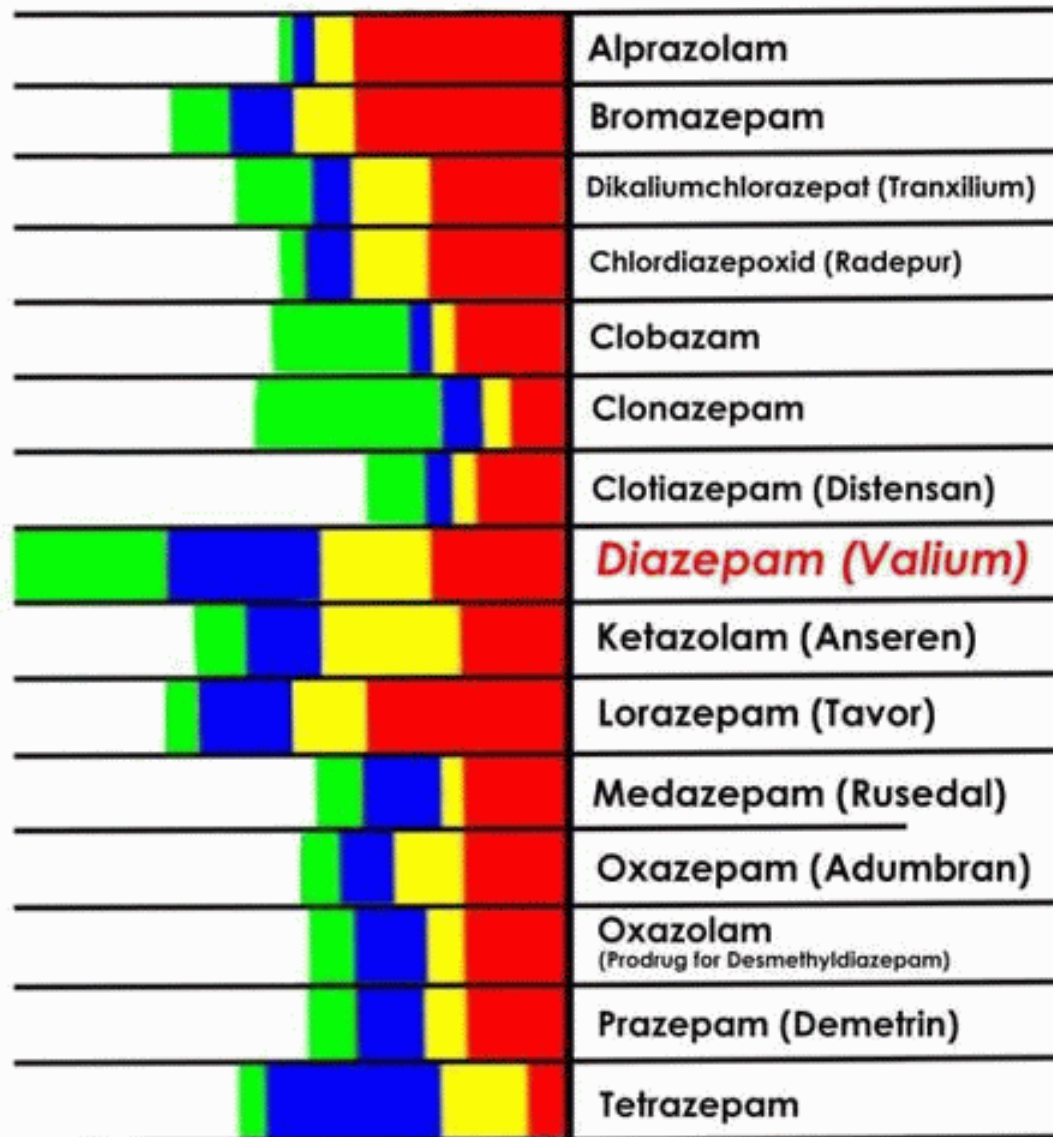
## Classic Clues

QUESTION

“Out The Liver”

Three benzodiazepines undergo extrahepatic metabolism and do not form active metabolites: Oxazepam, Temazepam, Lorazepam.

# Wirkprofile einiger Benzodiazepine



■ angstlösend      ■ sedativ  
■ muskelrelaxierend      ■ antikonvulsiv

Tableau 1 : caractéristiques pharmacocinétiques des différentes benzodiazépines et substances apparentées

	DCI	Spécialité	Délai action	Demi-vie [h]	Métabolites actifs	Posologie usuelle [mg/j]	Emploi
Durée d'action courte	midazolam	Dormicum®	C	2.5 (1)	+	7.5-15	hypnotique
	triazolam	Halcion®	C	2.5	-	0.125-0.250	hypnotique
	zolpidem	Stilnox®	C	2	-	10	hypnotique
	zopiclone	Imovane®	C	5 (5)	+	7.5	hypnotique
	zaleplon	Sonata®	C	1	-	10	hypnotique
Durée d'action intermédiaire	<b>alprazolam</b>	<b>Xanax®</b>	C	15 (15)	+	0.75-1.50	anxiolytique
	<b>bromazepam</b>	<b>Lexotanil®</b>	I	20 (< 20)	+	3-9	anxiolytique
	flunitrazepam	Rohypnol®	C	24 (15-25)	+	0.5-1.0	hypnotique
	<b>lorazepam</b>	<b>Temesta®</b> , <b>Lorasifar®</b> <i>in Somnium®</i>	C	12	-	1-3	anxiolytique
	lormetazepam	Noctamid®, Loramet®	I	15 (12)	+	0.5-2.0	hypnotique
	nitrazepam	Mogadon®	C	30	-	5-10	hypnotique
	<b>oxazepam</b>	<b>Seresta®</b> , <b>Anxiolit®</b>	I	8	-	15-60	anxiolytique
	temazepam	Normison®	I	12	-	10-20	hypnotique
Durée d'action longue	<b>chlordiazepoxide</b>	<b>in Librax®</b>	I	20 (50-100)	+	15-20	anxiolytique
	<b>clobazam</b>	<b>Urbanyl®</b>	C	20 (50)	+	10-30	anxiolytique
	clonazepam	Rivotril®	C	20-50	-	1-4	antiépileptique
	<b>clorazépate</b>	<b>Tranxilium®</b>	C	qq min (50-100)	+	5-30	anxiolytique
	<b>diazepam</b>	<b>Valium®</b> , <b>Paceum®</b> , <b>Stesolid®</b>	C	40 (50-100)	+	5-20	anxiolytique, myorelaxant
	flurazepam	Dalmadorm®	C	2 (80)	+	15-30	hypnotique
	<b>ketazolam</b>	<b>Solatran®</b>	I	2 (50-100)	+	15-30	anxiolytique
	<b>prazepam</b>	<b>Demetrin®</b>	L	80 (50-100)	+	10-30	anxiolytique

Remarques

Délai d'action : C = court, I = intermédiaire, L = long.

Dans la colonne « demi-vie » figurent la demi-vie de la molécule-mère et, entre parenthèse, la demi-vie du(es) métabolite(s).

Les sédatifs/tranquillisants soumis aux limitations de remboursement selon la LS sont indiqués **en gras**.



Handelsname (CH)	Wirkstoff	Dosierung	Max. Tagesdosis Kompendium	T max	Halbwertszeit	Aequivalenzdosen zu Valium 10mg	Kompndiumpreis pro Tablette (1 OP)	Gassenpreis
DORMICUM	Midazolam	7,5-15mg	15mg	1h	1,5-2,5h	7,5mg	15mg Tbl. (0.99.-)	5.-
STILNOX	Zolpidem	10mg	10mg	0,5-3h	3h	20mg	10mg Tbl. (0.74.-)	
ROHYPNOL	Flunitrazepam	0,5-1mg	2mg	0,75-2h	10-16h	1mg	1mg Tbl. (0.43.-)	5.-
XANAX	Alprazolam	0,5-4mg	6mg	1-2h	12-15h	1mg	2mg Tbl. (1.25.-)	
IMOVANE	Zopiclon	7,5mg	7,5mg	1,5-2h	5-6h	15mg	7,5mg Tbl. (0.73.-)	
TEMESTA	Lorazepam	1-6mg	7,5mg	1-2,5h	12-16h	2mg	2,5mg Tbl. (0.46.-)	
LEXOTANIL	Bromazepam	1,5-9mg	36mg	1-2h	15-28h	6mg	6mg Tbl. (0.43.-)	
SERESTA	Oxazepam	15-100mg	150mg	2-3h	7-11h	25mg	50mg Tbl. (0.85.-)	5.-
VALIUM	Diazepam	5-20mg	200mg	0,5-1,5h	24-80h	10mg	10mg Tbl. (0.47.-)	5.-
TRANXILIUM	Clorazepat	5-60mg	200mg	1-1,5h	25-60h	15mg	50mg Tbl. (1.91.-)	
URBANYL	Clobazam	15-60mg	120mg	1,5-2h	20-50h	20mg	10mg Tbl. (1.36.-)	
DEMETRIN	Prazepam	10-30mg	30mg	1-2h	50-80h	20mg	20mg Tbl. (0.88.-)	
SOLATRAN	Ketazolam	15-60mg	60mg	3h	2(52)h	30mg	45mg Tbl. (1.32.-)	
RIVOTRIL	Cionazepam	1-4mg	20mg	2-4h	20-60h	1mg	2mg Tbl. (0.35.-)	
XANAX ret	Alprazolam	0,5-4mg	6mg	5-11h	12-15h	1mg	3mg Ret Tbl. (1.51.-)	

# <http://www.benzodocs.com/converter.php>



Enter the number of milligrams for a given Benzodiazepine below and its respective Benzo name in the dropdown menu to convert to the approximate dose equivalence of another Benzo from the dropdown menu next to it.

Convert  mg's of - Select Benzo - to - Select Benzo -

CONVERT

**Note:** where equivalences vary, an average was calculated. For example, if Bromazepam has an equivalence of 5-6, then 5.5 was used in the calculation.

**If you need support to get off benzo consumption or addiction,** there's are excellent supportive sites and forums at [BenzoBuddies.org](http://BenzoBuddies.org) and [BenzoWithdrawal.com](http://BenzoWithdrawal.com) which are also full of information for you to get through your withdrawal and how to plan it.

**DISCLAIMER:** These conversions are done according to [Benzo.org.uk](http://Benzo.org.uk)'s [Equivalence Table](#) and these conversions are for informational use only. The author of this site is not responsible for any misuse of this information.

# Benzodiazepine Therapy

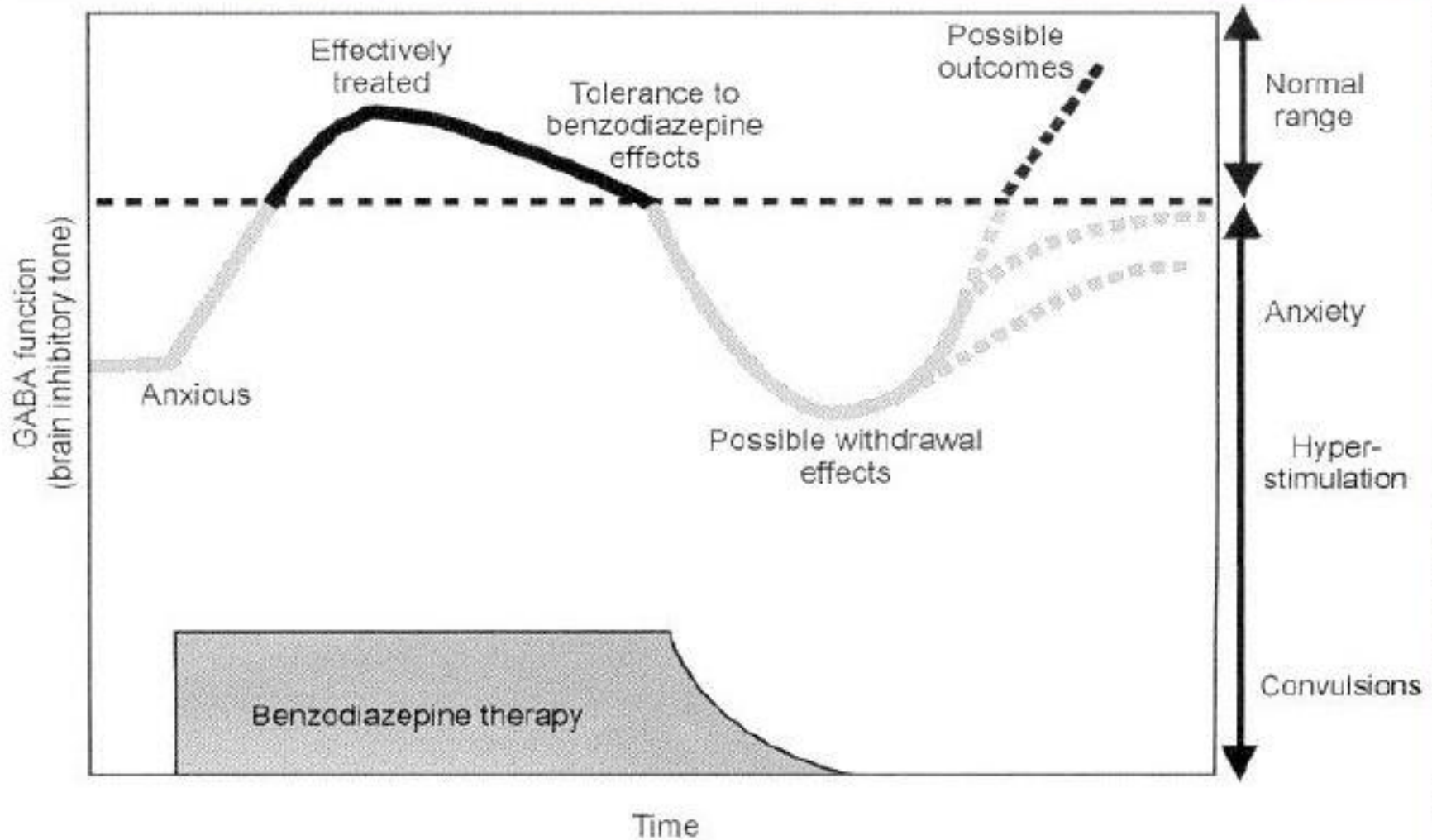


Fig. 7 Schematic

<http://praxis-suchtmedizin.ch/fosumos/index.php/fr/medikamente-2>

<http://www2.unil.ch/formatox/modules/04/anamnese.php>



## Principes généraux régissant l'utilisation des benzodiazépines et des médicaments apparentés<sup>1</sup>

En vertu des principes humanistes et de la liberté de l'être humain, il n'est pas approprié d'interdire ou de limiter l'usage de substances utiles, efficaces et appropriées, sous prétexte qu'un petit groupe de personnes en fait un usage abusif. Les benzodiazépines et les médicaments apparentés doivent être utilisés conformément aux règles de la pratique médicale et des sciences pharmacologiques.

Les benzodiazépines sont susceptibles de provoquer une dépendance et peuvent être utilisées à mauvais escient. Il y a lieu de faire la distinction entre une utilisation occasionnelle et régulière, de même qu'entre une utilisation à faible dose ou à dosage élevé. Investigations, évaluation, indication, prescription et remise de benzodiazépines doivent être effectuées avec le plus grand soin.

Les principes ci-après sont destinés aux médecins qui prescrivent ces médicaments et aux pharmaciens qui les remettent, pour leur permettre de définir des stratégies applicables dans la pratique.

### Les benzodiazépines sont des substances sûres, efficaces et utiles

- Les benzodiazépines sont sûres et efficaces, elles présentent peu d'effets secondaires et une faible toxicité. Connues depuis de nombreuses années, elles sont utilisées et appliquées avec succès, tant par des médecins généralistes que par des spécialistes.
- Les benzodiazépines sont des substances utiles. Des règles claires régissent leur utilisation. Les benzodiazépines devraient seulement être prescrites pour de courtes durées. L'ordonnance doit comporter la posologie correcte et la dose maximale journalière. En règle générale, elles ne devraient être prescrites et remises qu'en petit emballage.

<sup>1</sup> Ces principes s'appliquent aussi aux médicaments analogues désignés comme médicaments « Z » tels le zolpidem, la zopiclone ou le zaleplon. Mais le statut de substance contrôlée selon la loi sur les stupéfiants est uniquement accordé au zolpidem.

### Les benzodiazépines doivent être utilisées conformément aux règles reconnues en pratique médicale et des sciences pharmacologiques

- L'utilisation judicieuse des benzodiazépines est soumise aux règles habituelles observées par les médecins et les pharmaciens. Tout traitement se fonde sur des indications, un diagnostic et la pose d'une indication. Le succès du traitement est évalué librement.
- Les patients sont informés des effets thérapeutiques et des effets secondaires ainsi que des risques liés aux abus.
- Selon la loi sur les stupéfiants, la prescription de benzodiazépines en dehors des indications et des dosages enregistrés doit être notifiée aux autorités cantonales concernées.

### Les benzodiazépines peuvent être consommées de façon abusive

- Les benzodiazépines peuvent conduire à une utilisation abusive.
- Pour les personnes qui ne maîtrisent plus leur consommation de benzodiazépines, il est nécessaire de procéder à de nouvelles investigations, de réévaluer la situation et de revoir les indications. Si des problèmes psychiques supplémentaires sont mis en évidence (troubles concomitants), ils doivent être identifiés et traités de façon appropriée.
- La diminution du dosage doit être effectuée soigneusement et ne doit pas avoir lieu rapidement. La consommation de benzodiazépines ne doit pas être interrompue de façon abrupte.

### Les benzodiazépines devraient être utilisées de façon différenciée

- Un petit groupe d'utilisateurs consomment des benzodiazépines à une dose élevée. Dans de tels cas, il convient de demander un second avis à une institution spécialisée en matière de dépendances ou à un médecin qui bénéficie d'une solide expérience avec des patients dépendants.
- Les indications pour l'utilisation de benzodiazépines à courte durée d'action sont limitées en médecine générale et en psychiatrie. Le passage très rapide dans le cerveau (effet de flash) a pour conséquence un risque considérable d'abus et de dépendance, raison pour laquelle il y a lieu de renoncer à l'emploi de tels produits. Le passage des benzodiazépines dont l'effet est très rapide à des benzodiazépines dont l'effet est d'action plus longue, de même que la remise contrôlée des substances constituent des options appropriées pour des cas d'abus ou de dépendance.
- En ce qui concerne le traitement de personnes âgées au moyen de benzodiazépines, il faut à lieu de prêter attention au risque d'accumulation. Pour ces personnes, il convient d'utiliser des benzodiazépines à durée d'action moyenne.

### La prescription des benzodiazépines dans le cadre de traitements de substitution est soumise à autorisation

- Selon la loi sur les stupéfiants, les substances psychotropes que sont les benzodiazépines sont soumises aux mêmes dispositions que les stupéfiants. Dans les traitements de substitution, leur prescription est donc soumise à autorisation<sup>3</sup>. La définition des modalités d'autorisation et leur octroi incombent aux cantons.

Berne, mai 2014

<sup>2</sup> Obligation de notifier : art. 11, al. 1, LStup ; art. 49 OCStup

<sup>3</sup> Assujettissement à autorisation : art. 2 et art. 3e LStup ; art. 46, al. 3 et art. 48 OCStup ; art. 9 OASup

# Loi fédérale sur les stupéfiants et les substances psychotropes (Loi sur les stupéfiants, LStup)<sup>1</sup>

## Art. 2<sup>10</sup> Définitions

Au sens de la présente loi, on entend par:

- a. *stupéfiants*: les substances et préparations qui engendrent une dépendance et qui ont des effets de type morphinique, cocaïnique ou cannabique, et celles qui sont fabriquées à partir de ces substances ou préparations ou qui ont un effet semblable à celles-ci;
- b. *substances psychotropes*: les substances et préparations engendrant une dépendance qui contiennent des amphétamines, des barbituriques, des benzodiazépines ou des hallucinogènes tels que le lysergide ou la mescaline ou qui ont un effet semblable à ces substances ou préparations;

# Base légale

Loi fédérale sur les stupéfiants et les substances psychotropes  
(Loi sur les stupéfiants, LStup)<sup>1</sup>:

## Ordonnance de sortie

### Recommandations pour la prescription de benzodiazépines [6-10]

1. Selon la Loi sur les Stupéfiants (LStup), l'Ordonnance sur les Stupéfiants (OStup) et l'Ordonnance de Swissmedic sur les stupéfiants (OStup-Swissmedic), toutes les benzodiazépines actuellement commercialisées sur le marché suisse font partie des produits stupéfiants soustraits partiellement au contrôle.

Conformément à l'OStup (art. 44), « les stupéfiants soustraits partiellement au contrôle doivent être prescrits :

- sur des formules d'ordonnances normales
- en quantité ne dépassant par le besoin nécessaire à un traitement d'une durée d'un mois. Si les circonstances le justifient et si les produits sont prescrits dans la mesure admise par la science (art. 11, LStup), cette durée peut être prolongée pour un traitement d'une durée maximum de six mois. En pareil cas, le médecin qui prescrit le stupéfiant doit indiquer sur l'ordonnance la durée précise du traitement. Au-delà de cette durée, une nouvelle ordonnance doit être établie. »

## **Benzodiazepine prescribing to the Swiss adult population: results from a national survey of community pharmacies.**

Petitjean S, Ladewig D, et al., Int Clin Psychopharmacol, 2007

520 000 patients, prescriptions last 6 months

Estimation of prevalence, amount and duration of BDZ use

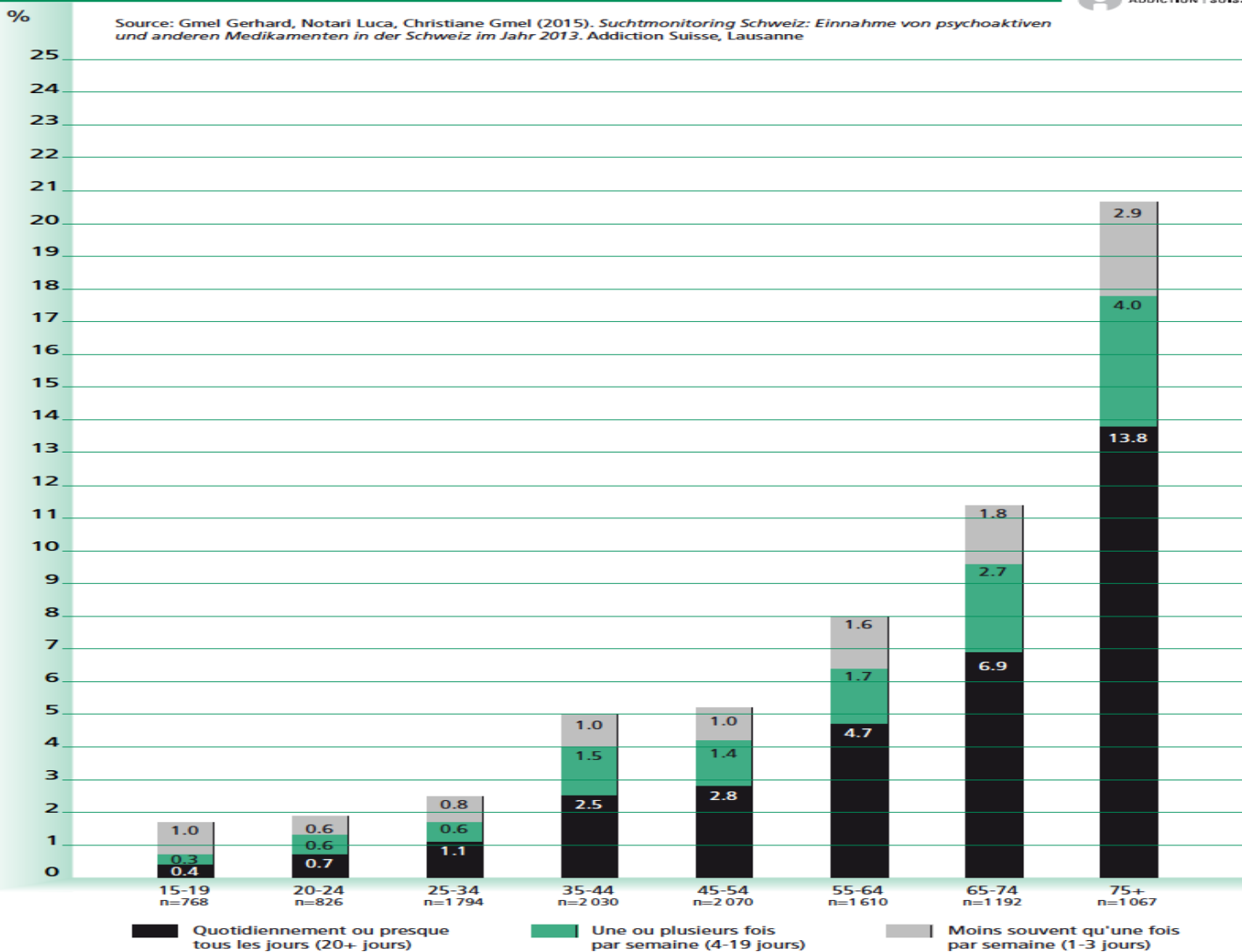
- 9.1% (n=45 309) had at least one BDZ prescription in the 6-month period
- 67% women and half of all patients were aged 65 or older.

**Conclusions: BDZ prescriptions were appropriate for most patients and thus were prescribed in therapeutic doses following treatment guidelines.**

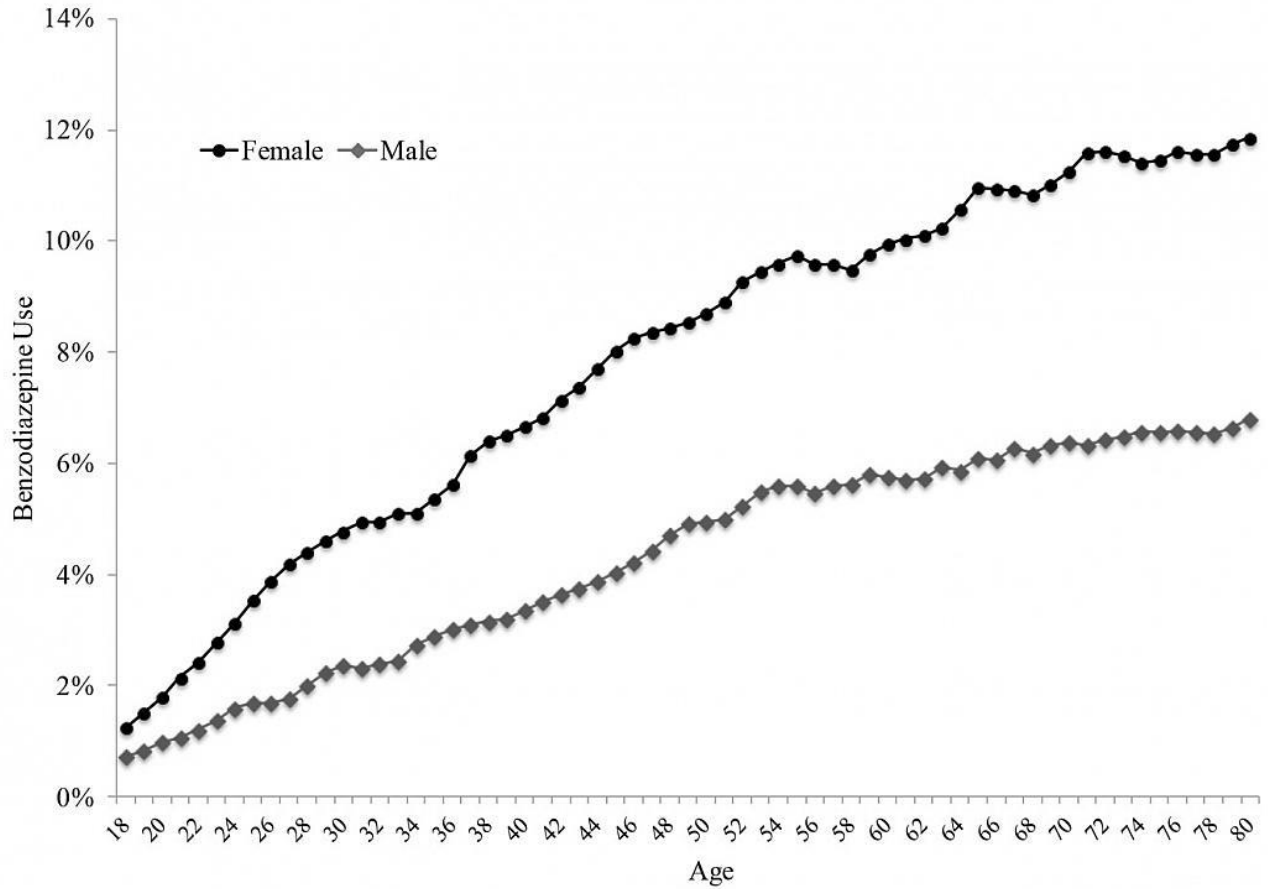
**1.6% had prescriptions for long time periods at very high doses, indicating an abuse or dependence.**



## Proportion d'utilisateurs de somnifères et de tranquillisants au cours des 30 derniers jours et fréquence d'utilisation, selon l'âge (CoRoIAR 2013)



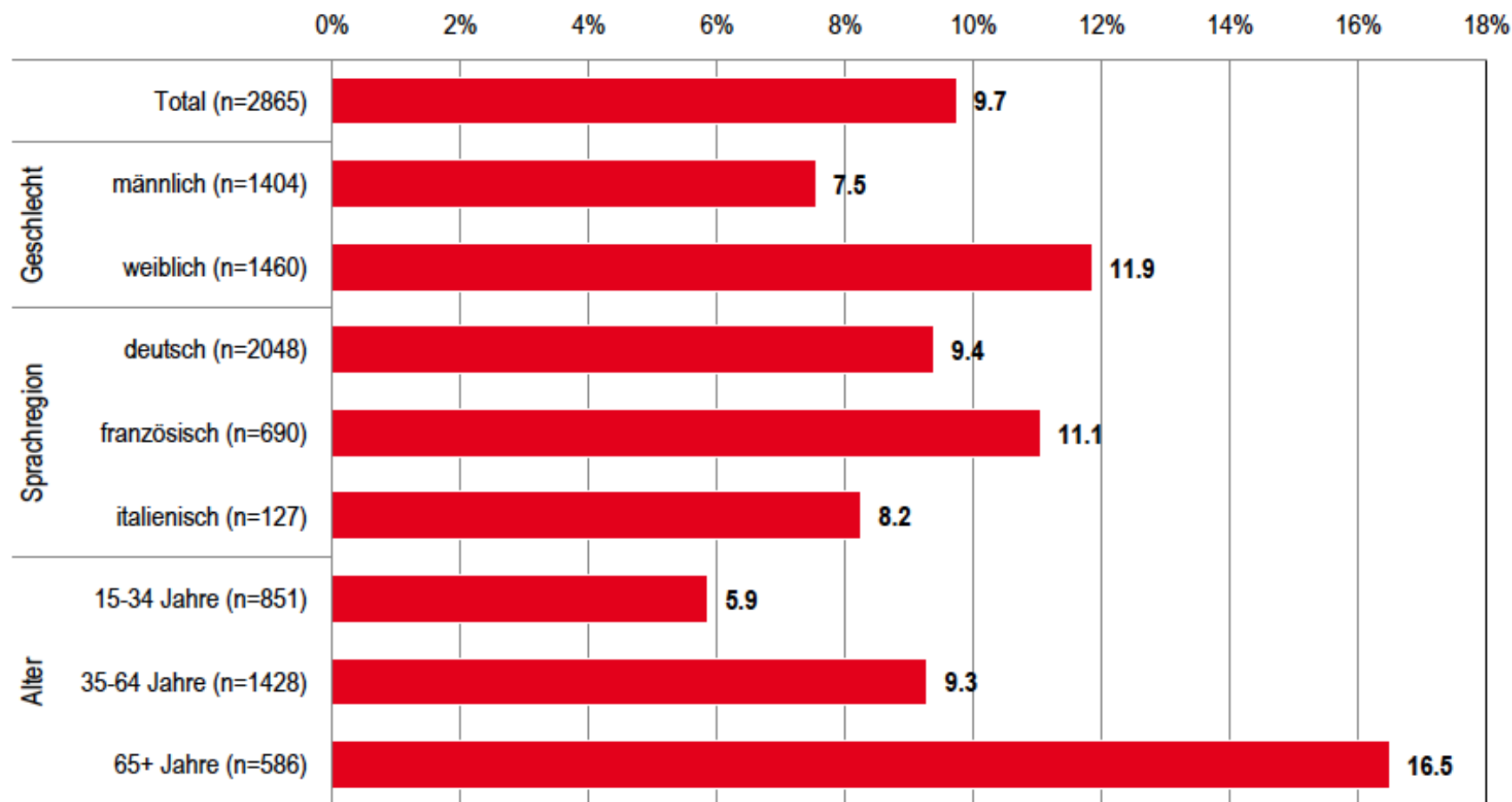
**Figure 1: Percent of population with any benzodiazepine use by sex and age, United States, 2008**



Data Source: IMS LifeLink® Information Assets-LRx Longitudinal Prescription Database, 2008, IMS Health Incorporated.

Abbildung 2.0.1

## 12-Monatsprävalenz der Einnahme von Schlaf und Beruhigungsmitteln - Total und nach Geschlecht, Sprachregion und Alter, Januar - Juni 2014

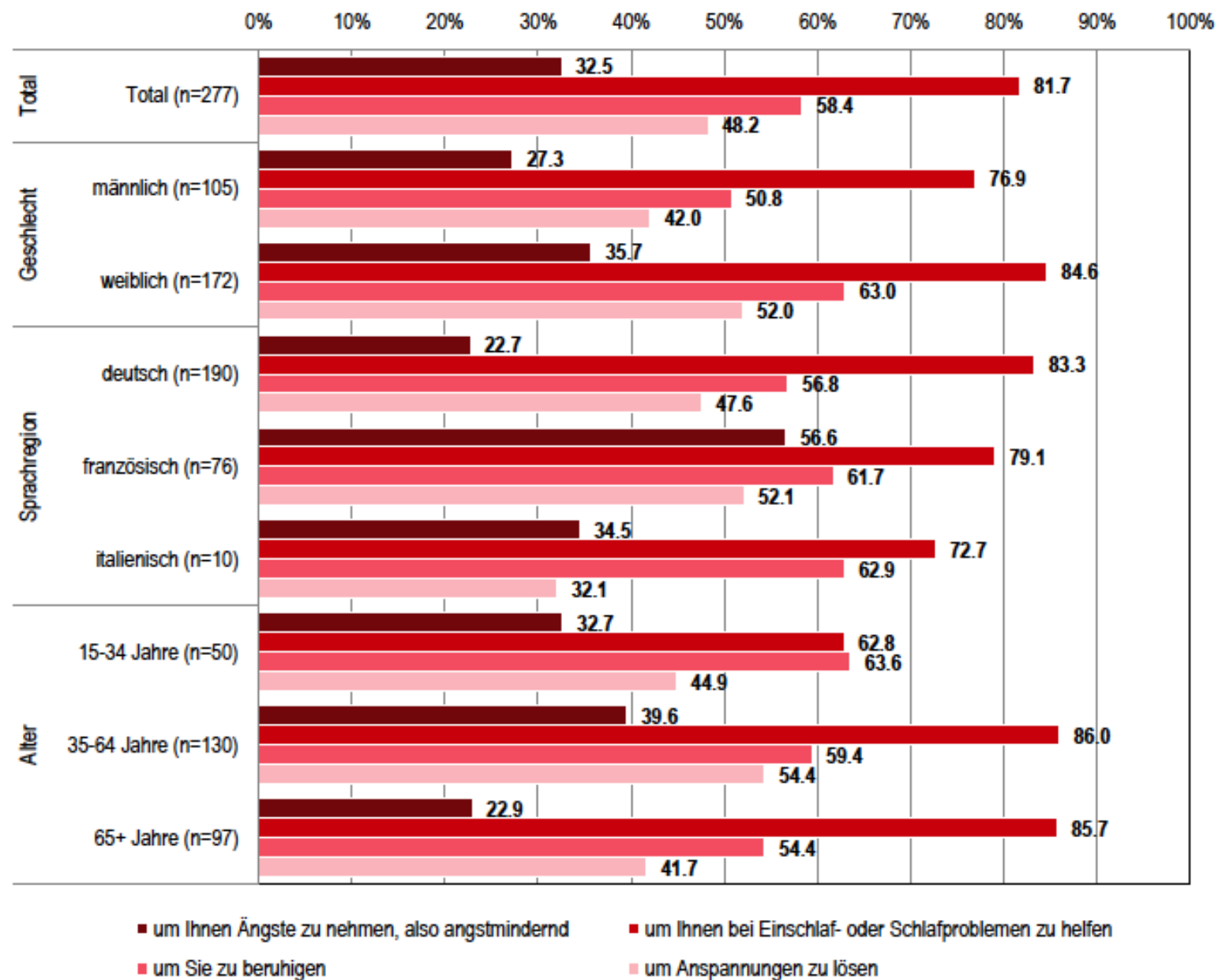


### Kommentar:

Wie in den Vorjahren (2011-2013) zeigt sich auch im Jahre 2014 eine relativ stabile 12-Monatsprävalenz um die 10%. Mehr Frauen (11.9%) als Männer (7.5%) nehmen Schlaf- und Beruhigungsmittel. Die Einnahme solcher Mittel nimmt mit dem Alter zu.

Abbildung 2.0.2

Gründe für die Einnahme von Schlaf- und Beruhigungsmitteln - Total und nach Geschlecht, Sprachregion und Alter, nur Einnehmende von Schlaf- und Beruhigungsmitteln, Januar - Juni 2014

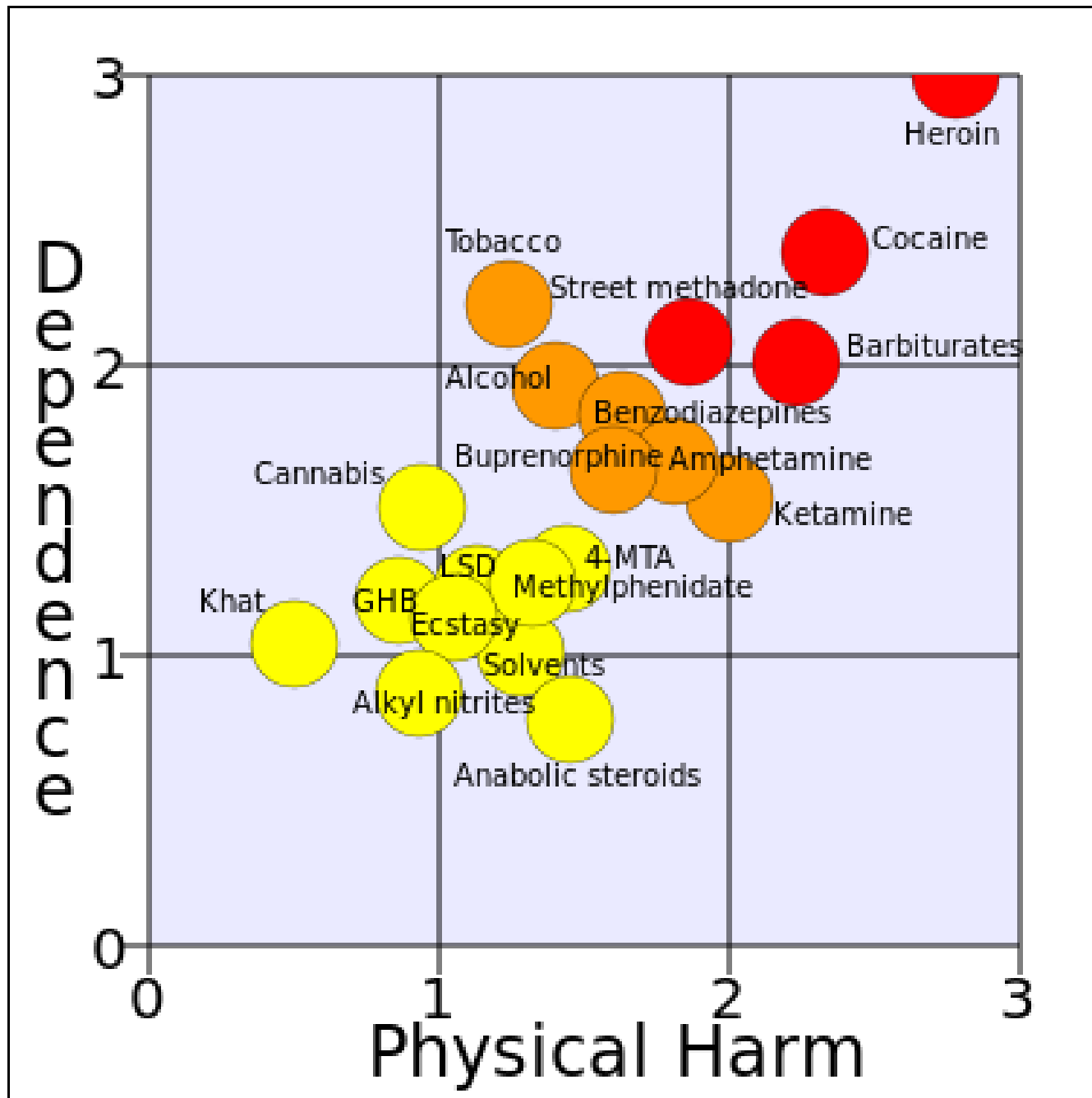




**Tabelle 2.2.1** *Prävalenz von Medikamenten bei Einnehmenden von Benzodiazepinen oder benzodiazepinähnlichen Mittel nach Geschlecht, Sprachregion und Alter, Januar - Juni 2014*

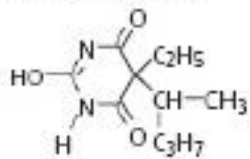
	Geschlecht		Sprachregion			Alter			Total
	männlich	weiblich	deutsch	französisch	italienisch	15-34	35-64	65+	
<i>n</i>	43	66	60	40	8	15	54	40	109
Xanax	10.7%	9.7%	12.4%	8.8%	0.0%	12.8%	11.1%	7.8%	10.1%
Rivotril	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Valium	5.6%	2.0%	6.2%	0.0%	0.0%	0.0%	5.1%	2.4%	3.4%
Stesolid	2.9%	3.9%	3.7%	4.0%	0.0%	6.5%	2.3%	4.1%	3.6%
Rohypnol	5.3%	4.4%	6.0%	4.0%	0.0%	2.0%	4.8%	5.7%	4.8%
Dalmadorm	2.3%	6.7%	5.2%	5.8%	0.0%	9.3%	4.8%	4.0%	5.0%
Temesta	29.9%	34.1%	21.2%	48.8%	28.6%	45.3%	30.3%	31.4%	32.6%
Mogadon	1.9%	3.8%	5.7%	0.0%	0.0%	0.0%	1.5%	6.2%	3.1%
Seresta	11.0%	7.3%	13.4%	4.0%	0.0%	0.0%	12.5%	6.6%	8.7%
Dormicum	5.1%	13.0%	13.3%	7.7%	0.0%	10.9%	9.3%	10.8%	10.1%
Lexotanil	10.2%	15.9%	13.5%	12.2%	22.5%	0.0%	11.7%	21.2%	13.7%
Zolpidem oder Stilnox	50.1%	54.5%	46.8%	59.4%	61.8%	37.7%	52.1%	59.1%	52.8%
andere	27.3%	12.4%	10.9%	28.1%	14.2%	17.1%	28.4%	5.0%	18.0%

**Anmerkung:** Mehrfachantworten möglich; vgl. Tabelle 2.2.1 im Anhang. "Andere" bezeichnet Personen, die sagten, sie hätten Benzodiazepine oder ähnliche Mittel eingenommen, die aber keines aus der Liste angegeben hatten.



### C. Concentration dependence of effects

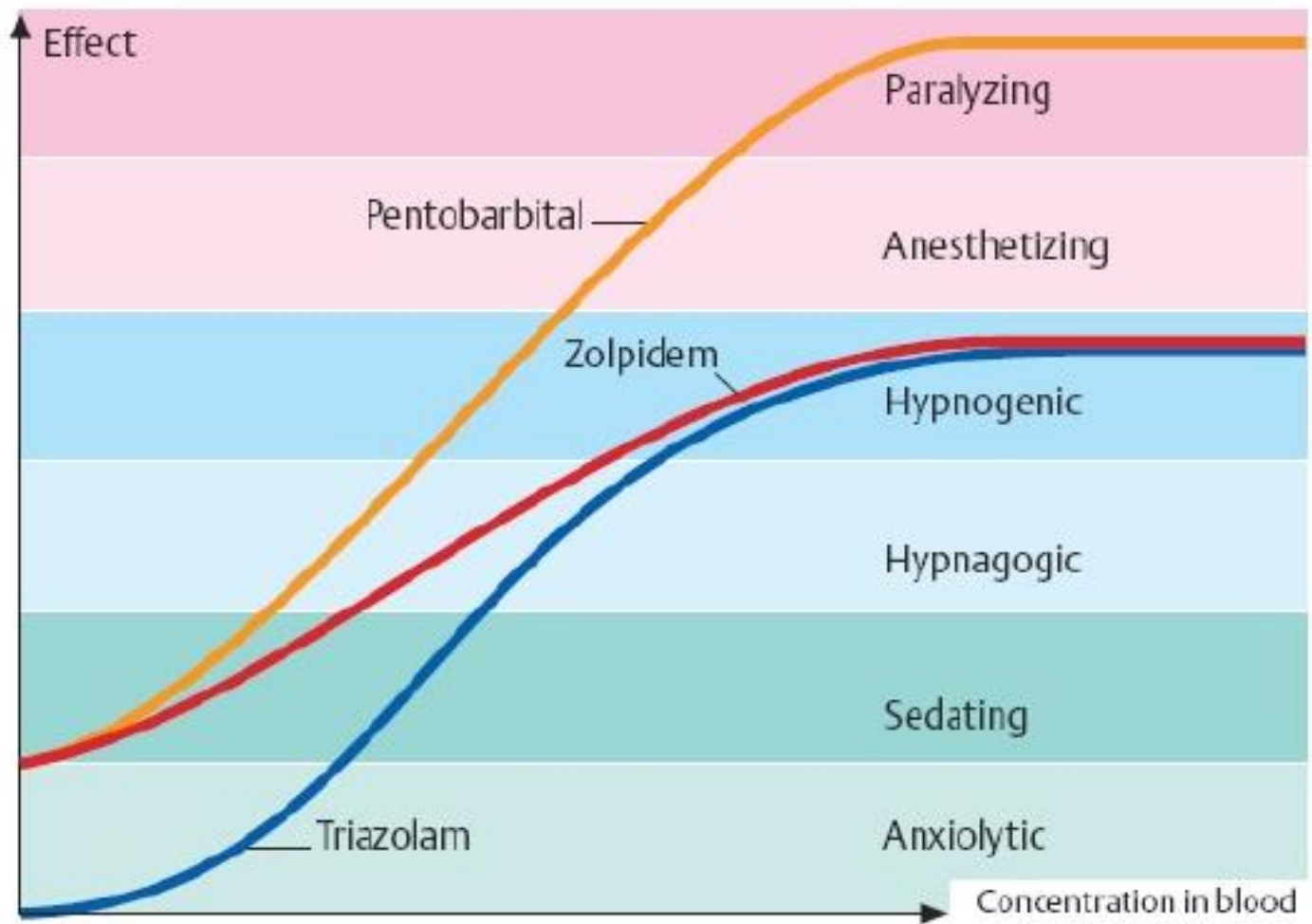
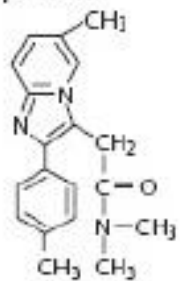
Barbiturates:  
Pentobarbital



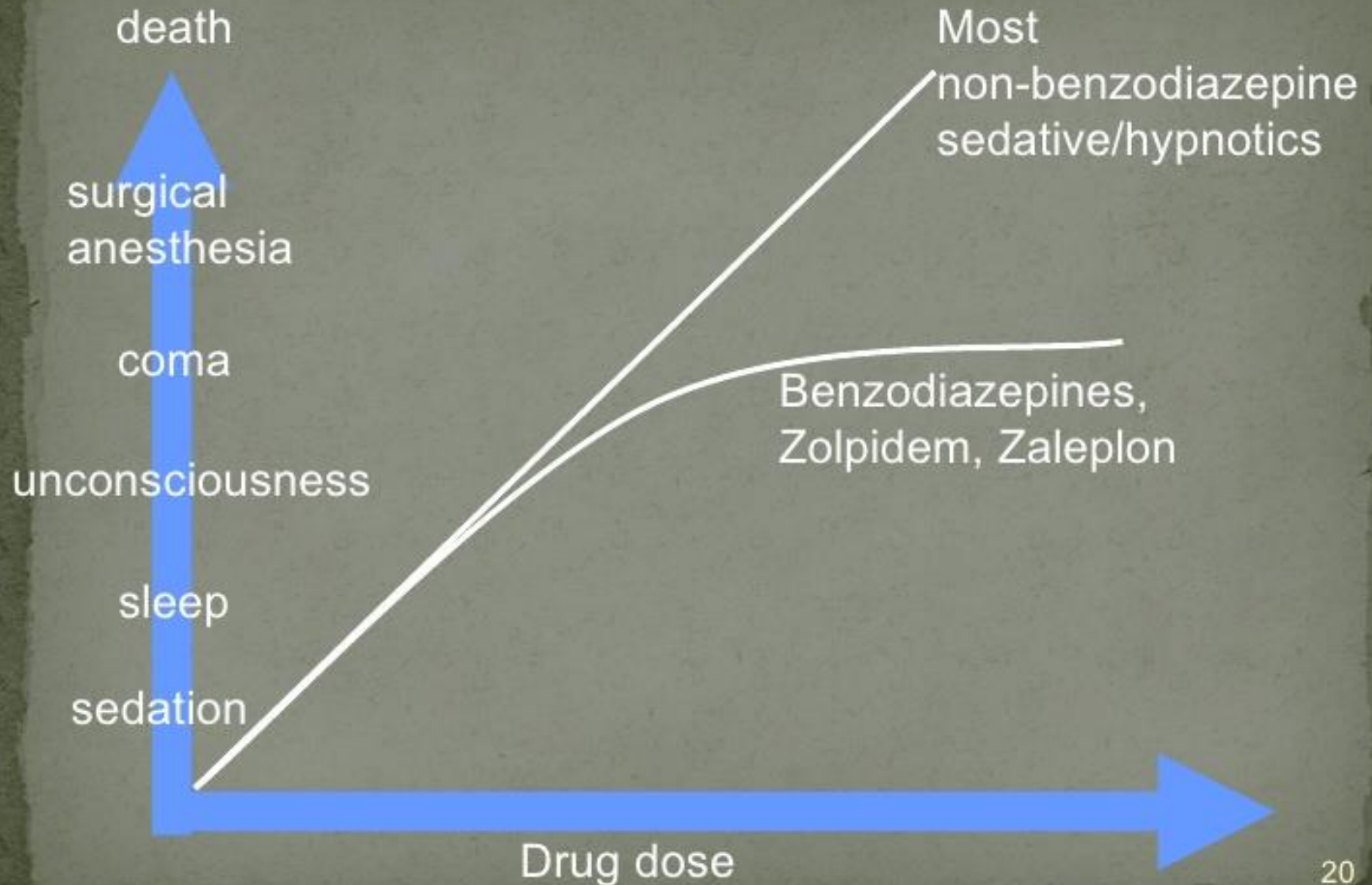
Benzo-  
diazepines:  
Brotizolam



Imidazo-  
pyridines:  
Zolpidem



# Sedative/hypnotics





# Nachweisbarkeit

- Urin: 1d-6 Wo (je nach Dauer und Dosis)
- Blut: oft nicht nachweisbar bis einige Tage
  
- negative Resultate z.T. bei Bromazepam, Clonazepam oder Lorazepam.
- Falsch positiv: beschrieben für Sertralin (Zoloft<sup>®</sup>), Efavirenz (Stocrin<sup>®</sup>), Venlafaxin (Efexor<sup>®</sup>) und Fluoxetin (Fluctine<sup>®</sup>).
- Für die **Z-Hypnotika** (Zolpidem, Zopiclon und Zaleplon) gibt es **keine Schnelltests**.

# Alcool GABA/Glutamate

**Consommation chronique**

**Diminution de l'effet sédatif- tolérance**



**Sevrage d'alcool (début)**

**Manque relatif de GABA- tolérance**



# Faire le bon choix

- Prendre en considération les symptômes du patient et les caractéristiques de la substance;
- **1. vitesse d'absorption**
- **2. demi-vie**
- **3. métabolisme** (problèmes hépatiques et
- interactions médicamenteuses )

# Préscription de bzd en cas d'autres dépendances

- 1- **Information** du patient du risque de dépendance et des interactions (notamment avec l'alcool)
- 2- Discussion des **alternatives**
- 3- **Eviter** les substances du **marché noir**: midazolam (notamment Dormicum®)
- 4- **Fixer** des **objectifs clairs** (durée limitée de la prescription, dosage)
- 5- **Prise contrôlée** (p.ex. pharmacie, centre, cabinet)
- 6- Plutôt **substances à longue durée**
- 7- **Revoir le patient !!!**



# Benzo-like (Non-Benzodiazepine)

- Les Z drugs (zolpidem, zopiclone, eszopiclon):
- GABA-A
- Plus sélectif (alpha-1)
- Action rapide (1/4 h) et courte ( $t_{1/2}$  2-3 h)
- Risque notamment pour les personnes avec une autre dépendance (Hajak et al., addiction 2003), mais relativement petit (McFarlane et al., Clin Ther, 2014)
- **Utilisation tout de même limiter- risque de dépendance ne peut pas être exclus**

# Low-Dose-Abhängigkeit

- **< 20mg Valium/Tag**
- **Oft erste Einnahme im Rahmen von Krisen**, als Schlafmittel
- Bereits nach zwei ( bis maximal 8 Wochen) Wochen regelm. Benzodiazepineinnahme kann sich eine Abhängigkeit entwickeln.
- **Aufklärung der Patienten wichtig**
- **Typischerweise besteht von Patientenseite keine Störungseinsicht**

# High-Dose-Abhängigkeit

- Valium > 20 mg /die
- Benzodiazepine sind bei **abhängigen Konsumenten sehr beliebt.**
- Es existieren **praktisch keine Studien, die einzelne Aspekte dieser Thematik untersucht haben.**
- Eine rein repressive Haltung Benzodiazepinen gegenüber im Bereich Hoch-Dosis- Abhängigkeit berücksichtigt nicht, dass
- Menschen mit einem Benzodiazepin-Beikonsum eine ernstzunehmende Zweiterkrankung haben, nämlich entweder eine:
  - Benzodiazepin-Abhängigkeit (deren Entzug Monate dauern kann und so lange einer regelmässigen Benzodiazepinabgabe bedarf) oder eine
  - nicht erkannte psychiatrische Komorbidität, die
    - mit einem Benzodiazepin zwar gelindert, aber nicht korrekt behandelt ist oder
    - mit einem Benzodiazepin korrekt behandelt sein kann (weil es keine praktikable bessere Behandlung gibt).
- Benzodiazepine bei ausgewählten Patienten auch im Sinne der Schadensminderung oder Palliation indiziert sein können.

TABLE 3

**Benzodiazepine withdrawal symptoms (from 24)**

Non-specific symptoms	Frequency (%)
Insomnia	71
Anxiety	56
Mood swings	49
Myalgia/muscle twitching	49
Tremor	38
Headache	38
Nausea/vomiting/loss of appetite	36
Sweating	22
Blurred vision	20
<b>Sensory disturbances</b>	
Hypersensitivity to	
– Noise	38
– Light	24
– Smells	15
– Touch	7
Hyposensitivity to	
– Smells	15
– Taste	4
Qualitative changes	
– Movement	>24
– Vision	>13
– Taste	13
– Hearing	2
– Smells	2
<b>Other</b>	
– Feelings of unreality	24
<b>Complications</b>	
– Psychosis	7
– Epileptic seizures	4

From: Holzbach: Benzodiazepin-Langzeitgebrauch und -abhängigkeit [long term use of benzodiazepines and dependence]. *Arztzeitschrift 2010; 78: 172-21*. With permission of the publisher, Springer.

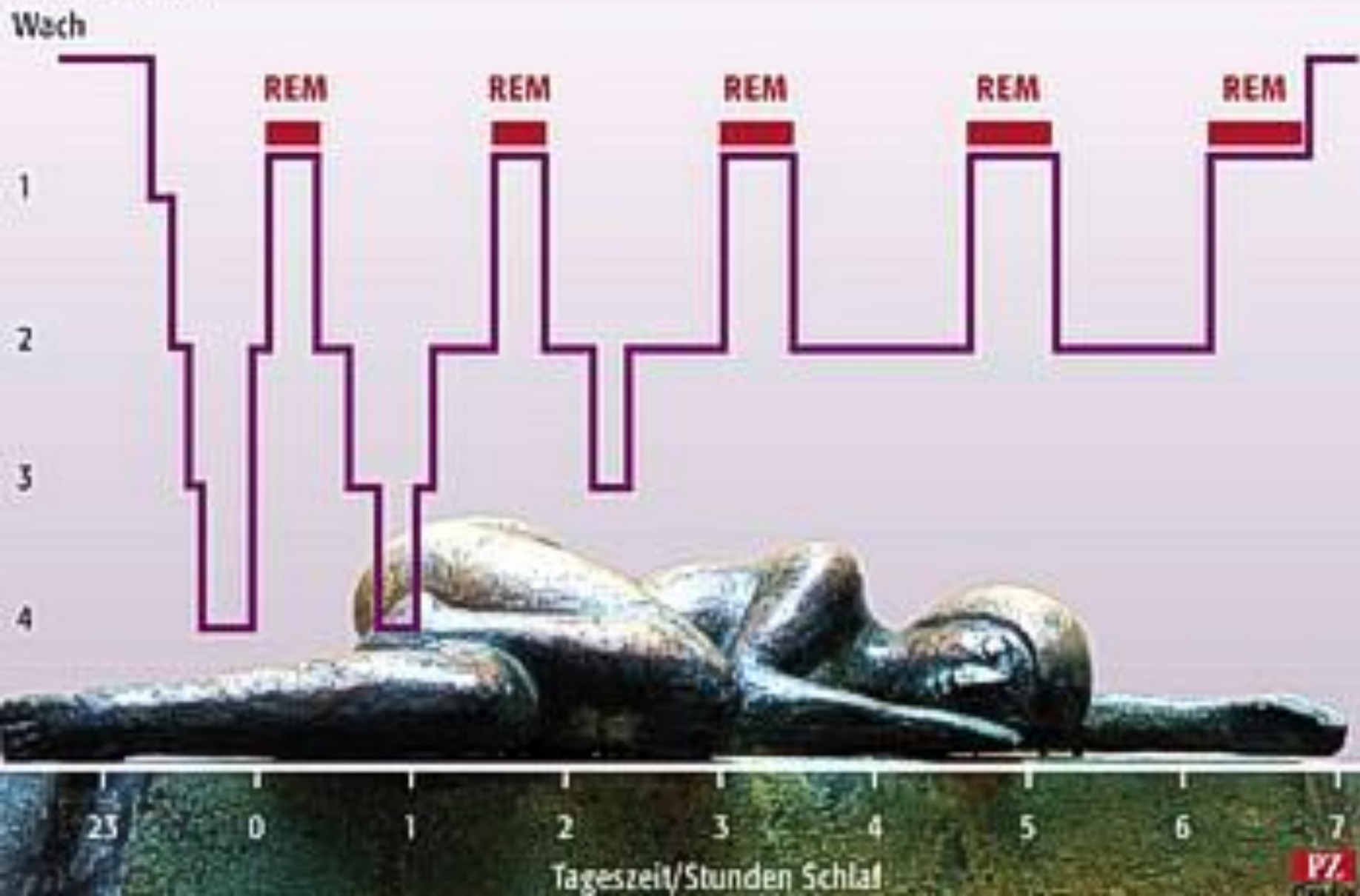
[Dtsch Arztebl Int. 2015 Jan 5;112\(1-2\):1-7. doi: 10.1007/s00127-015-0001-1.](https://doi.org/10.1007/s00127-015-0001-1)

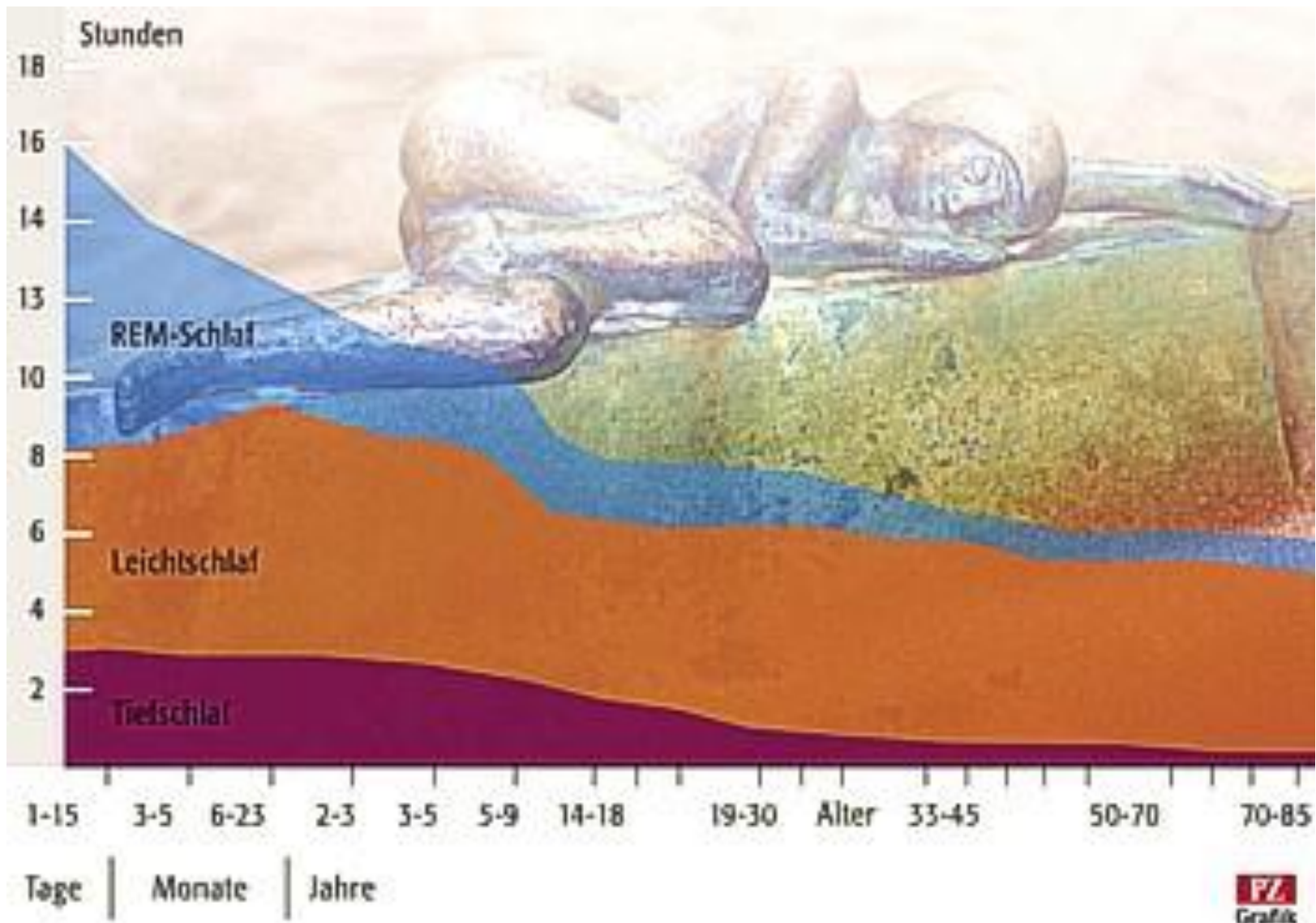
**The problems of long-term treatment with benzodiazepines and related substances.**

[Janhsen K1, Roser P, Hoffmann K.](#)

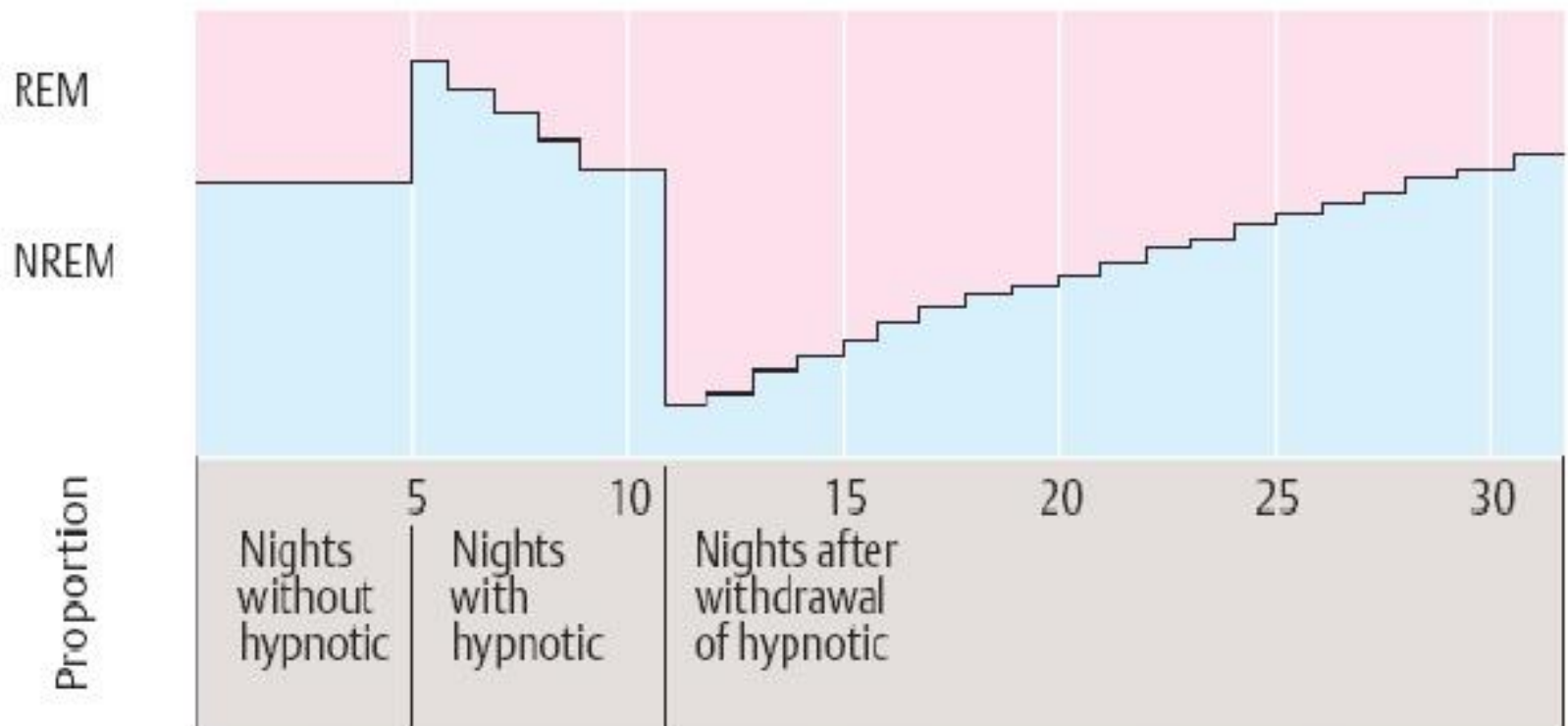


# Schlafstadium

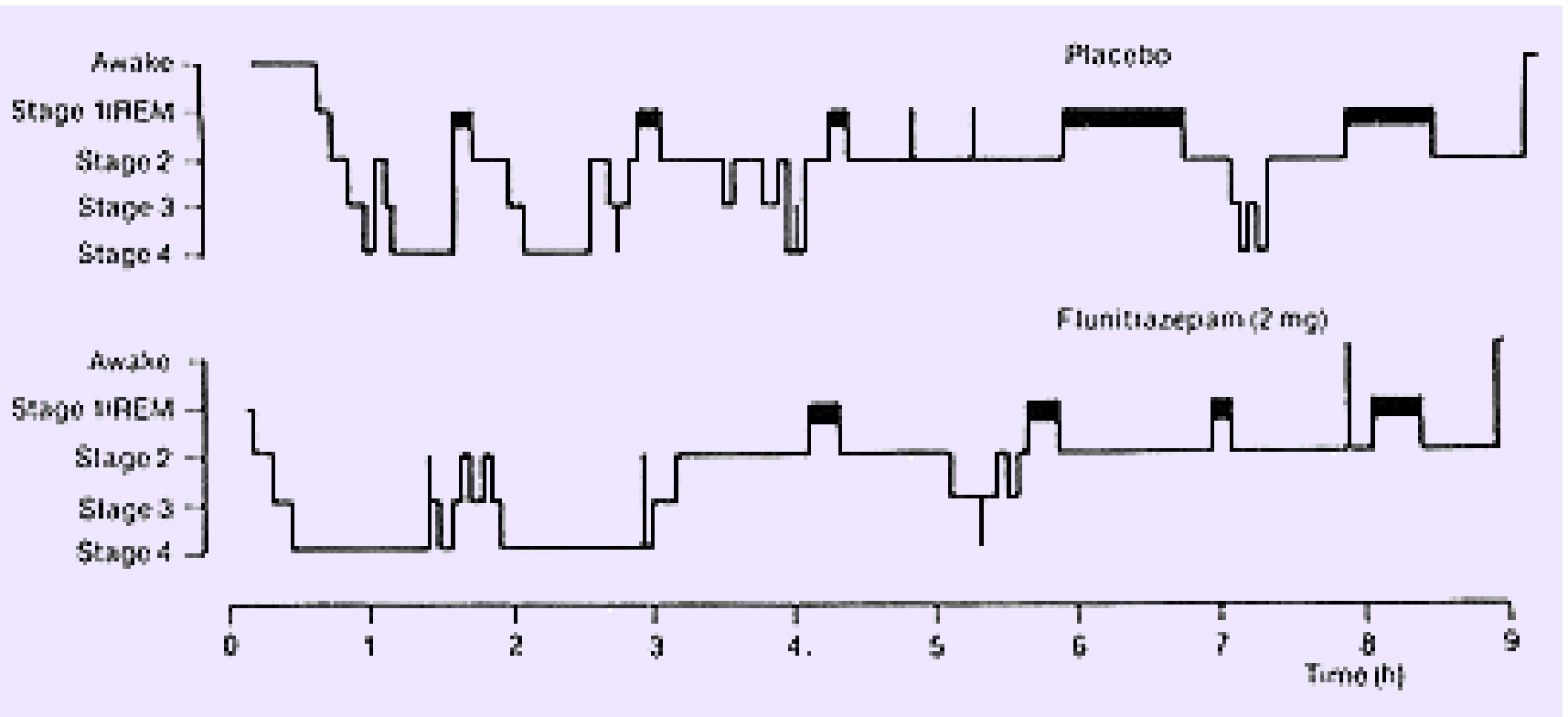




## B. Influence of hypnotics on sleep phases



Luellmann, Color Atlas of Pharmacology © 2005 Thieme





# Grossesse

- **1er trimenon**
  - Suspicion fente labio-maxillo-palatine, mais pas prouvé
- **3ème trimenon:**
  - **Floppy-Infant-Syndrom** rapportée chez des nouveau-nés dont la mère avait pris des BZD jusqu'à l'accouchement. Cette symptomatologie s'estompait généralement en quelques jours.
- **Symptomes de sevrage:**
- Une utilisation régulière pendant la grossesse peut mener à des symptômes postnatals de sevrage .
- **Allaitement**
- Le rapport de concentration lait/plasma mesuré avec les BZD est habituellement inférieur à 1, mais la concentration dans le lait des molécules à longue demi-vie augmente graduellement lors de prises itératives.
- **Risques pour le nourrisson:** léthargie, perte pondérale, apnées, sédation, agitation et irritabilité ont été rapportées chez des nouveau-nés allaités par une mère sous BZD; la plupart de ces nourrissons avaient aussi été exposés in utero.  
Une absence d'effet indésirable a toutefois été notée chez une majorité des nouveau-nés allaités par une mère sous BZD.
- **BENZODIAZEPINES SONT A EVITER PENDANT LA GROSSESSE et PENDANT L'ALLAITEMENT S'ILS NE SONT PAS ABSOLUMENT NECESSAIRES**
  - la prescription de BZD exceptionnelle pendant le 1er trimestre de grossesse. L'utilisation d'une **BZD à demi-vie relativement courte et sans métabolites actifs**, telle que le lorazépam ou l'oxazépam, semble préférable.

Source: [http://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/obstetrique/documents/psychotropes\\_grossesse\\_allait2013.pdf](http://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/obstetrique/documents/psychotropes_grossesse_allait2013.pdf)

# Chez la personne âgée

- CAVE: métabolisme diminué
- Problèmes cognitifs peuvent être déclenchés ou accentués
- Risque : chute (musculo-relaxation)
- **Recommandation: utilisation très prudente, préférentiellement des substances sans métabolite actif et avec une demi – vie**



**Swiss Teratogen Information Service**

*Hôpital de Beaumont – CHUV – 1011 Lausanne*

<http://www.swisstis.ch>

Molécule	Spécialités	Demi-vie	Usage
Alprazolam	Générique - Xanax <sup>®</sup>	<b>Verboten</b>	A
Bromazéпам	Générique - Anxyrex <sup>®</sup> - Bartul <sup>®</sup> - Bromiden <sup>®</sup> - Lectopam <sup>®</sup> Lexomil <sup>®</sup> - Lexotanil <sup>®</sup> - Quietiline <sup>®</sup>	<b>Verboten</b>	A
Chlordiazépomide	<del>Librax<sup>®</sup> - Librium<sup>®</sup></del>	<del>36-200 h</del>	<del>(Antispasmodique) + A</del>
Clobazam	<del>Générique - Urbanyl<sup>®</sup> - Frisium<sup>®</sup></del>	<del>8 h</del>	<del>A</del>
Clonazéпам	Générique - Rivotril <sup>®</sup>	<b>2<sup>nd</sup> line</b>	Ac
Clotiazéпам	<del>Olozan<sup>®</sup> - Veratran<sup>®</sup></del>	<del>4 h</del>	<del>A</del>
Clorazéпate	Belseren <sup>®</sup> - Noctran <sup>®</sup> - Tranxène <sup>®</sup> - Tranxilium <sup>®</sup>	<b>Sédation</b>	A
Diazéпам	Générique - Dialag <sup>®</sup> - E-Pam <sup>®</sup> - Novazam <sup>®</sup> - Paceum <sup>®</sup> - Valium <sup>®</sup> Psychopax <sup>®</sup> - Stesolid <sup>®</sup> - Vivol <sup>®</sup>	<b>2<sup>nd</sup> line</b>	A
Estazolam	<del>Nuctalon<sup>®</sup></del>	<del>10-24 h</del>	<del>H</del>
Flunitrazéпам	<del>Narcozep<sup>®</sup> - Rohypnol<sup>®</sup></del>	<del>36-200 h</del>	<del>H</del>
Loprazolam	<del>Havlane<sup>®</sup></del>	<del>8-9 h</del>	<del>H</del>
Lorazéпам	Générique - Ativan <sup>®</sup> - Loridem <sup>®</sup> - Serenase <sup>®</sup> - Temesta <sup>®</sup>	<b>Anxiolyse</b>	A
Lormétazéпам	<del>Noctamide<sup>®</sup></del>	<del>10-12 h</del>	<del>H</del>
Midazolam	Générique - Dormicum <sup>®</sup> - Hypnovel <sup>®</sup> - Versed <sup>®</sup>	<b>Verboten</b>	H
Nitrazéпам	<del>Générique - Imeson<sup>®</sup> - Mogadon<sup>®</sup></del>	<del>15-38 h</del>	<del>H</del>
Nordazéпам	<del>Nordaz<sup>®</sup></del> (hydroxylé, donne naissance à un autre métabolite actif, l'oxazéпам)	<del>50-120h</del>	<del>A</del>
Oxazéпам	Générique - Seresta <sup>®</sup> - Sigacalm <sup>®</sup> - Serax <sup>®</sup>	<b>Sevrage</b>	A
Prazéпам	Générique - Demetrim <sup>®</sup> - Lysanxia <sup>®</sup> - Serax <sup>®</sup> (entièrement métabolisé en desméthyl-diazéпам ou nordazéпам)	<b>Substitutio n</b>	A
Témazéпам	<del>Générique - Euhypnos - Levanax<sup>®</sup> - Normison<sup>®</sup> - Planum<sup>®</sup> - Restoril<sup>®</sup></del>	<del></del>	<del>H</del>
Tétrazéпам	<del>Générique - Mecavix<sup>®</sup> - Mvolastan<sup>®</sup> - Panos<sup>®</sup></del>	<del>3-26 h</del>	<del>M</del>
Triazolam		<b>S. Abid, RFSM 2013</b>	H

# Posologies Benzodiazépines lors des sevrages

S. Abid, RFSM 2013

Sevrage =	Léger	Moyen	Sévère
Benzodiazépines	20-40 mg Valium ou équivalent	40-60 mg Valium ou équivalent	60-80 mg Valium ou équivalent
Alcool	60-120 mg Seresta ou équivalent	120-240 mg Seresta ou équivalent	240-360 mg Seresta ou équivalent
Cannabis	0-5 mg Temesta ou équivalent	5-10 mg Temesta ou équivalent	10-15 mg Temesta ou équivalent
Amphétamines	0-5 mg Temesta ou équivalent	5-10 mg Temesta ou équivalent	10-15 mg Temesta ou équivalent
Héroïne	0-5 mg Temesta ou équivalent	5-10 mg Temesta ou équivalent	10-15 mg Temesta ou équivalent
	0-5 mg Temesta	5-10 mg Temesta	10-15 mg



# BENZO WITHDRAWAL



[www.benzo.org.uk](http://www.benzo.org.uk)

## THE EARLY YEARS

# Sevrage de benzodiazepines

- **ambulatoire:** sevrage simple
- **Hospitalier:** sevrage compliqué, plusieurs substances
- **Règle:** prendre du temps (au moins 4-10 sem, jusqu'à plusieurs années après une prise de BZD chronique)
- **BZD de courte durée: Switch vers une molécule de moyenne/longue durée, réduction progressive, accompagné par des entretiens**
- **Contre-indication:** épilepsie
- **CAVE:** une problématique couverte par les BZD peut de nouveau flamber

# Sevrage

- **Sevrage partiel**
- Notamment chez les patients avec multiples substances sevrage partiel indiqué
- SWITCH vers une molécule de longue durée via tableau d'équivalence
- Réduction lente
- **TT de substitution**
- Si sevrage pas possible , TT de substitution avec une molécule de longue durée (p.ex. Demetrin, Valium)



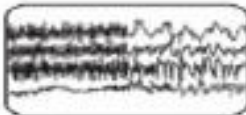
# BENZODIAZEPINE WITHDRAWAL



## High-dose withdrawal

*High-dose benzodiazepine withdrawal produces signs and symptoms similar to alcohol withdrawal.*

## **Anxiety or Agitation, Fever and Tremor**



**Seizures**



**Hallucinations or Confusion**



**Poor Sleep and Nightmares**

## Low-dose (therapeutic) withdrawal

*Benzodiazepine withdrawal can continue for weeks and occasionally months, with low-grade symptoms.*



## **Depression and feeling 'beside yourself'**



**Anxiety**



**Twitching Muscles**



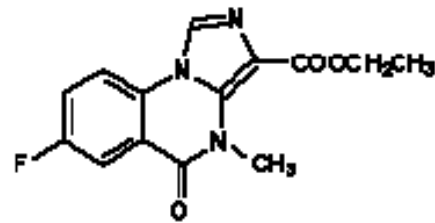
**Extra-sensitive Senses: Smell, Sound, Taste, Light, and Touch.**

# Sedative-Hypnotic: Withdrawal Syndrome

- First 12-15 hours, patient appears to improve
- **16+ hours**
  - Restless, anxious, tremulous, weak, abdominal cramping
  - Vomiting, orthostatic hypotension, tremors, increased deep tendon flexion, convulsions
- **Days 2-3**
  - Delirium, hallucinations (persecutory) disorientation to time & place
  - Once delirium starts can't be reduced by administration of other sedative hypnotics-has to run its course
  - Includes hyperthermia (increased body temp), exhaustion, cardiovascular collapse & sometimes death
- Depending upon type of drug, withdrawal symptoms reach peak severity at days 2-3 & last upwards of a week ( & in some cases, some of the symptoms may last several weeks)



## Flumazenil (Imidabenzodiazepin)



### Pharmakologische Wirkungen:

hebt die Effekte von Agonisten (Benzodiazepinen) in der folgenden Reihenfolge auf

1. sedativ-hypnotisch (-Stupor mit anterograder Amnesie),
2. zentral-muskelrelaxierend,
3. antikonvulsiv
4. anxyolytisch

orale Bioverfügbarkeit gering (20%)

kurze  $t/2$  (Esterspaltung=Inaktivierung): 1h (→ cave Resedierung)

therapeutische Verwendung

p.o.; i.v. hepatisches Koma

i.v. 1-10 mg: Benzodiazepin-Intoxikation

# Recommandations

- Prescription de benzodiazépines
- Recommandations pour la prescription de benzodiazépines
- 1. Règle: **une benzodiazépine à la fois**
- 2. Au début **posologie la plus faible possible**
- 3. **Durée limitée de la prescription**, evtl. dispensation à la pharmacie
- 4. **Information** du patient d'un **risque de dépendance**
- 5. **Favoriser les autres stratégies thérapeutiques**, y.c. non médicamenteuses
- 6. Information: **conduite d'un véhicule !!!**

- **Adaptation des posologies**  
***Insuffisance hépatique*** : préférer oxazépam, temazépam ou lorazépam (brève demi-vie, absence de métabolites actifs). Utiliser des doses faibles.
- ***Insuffisance rénale*** : utiliser les benzodiazépines avec prudence (faibles doses) en raison du risque d'accumulation des métabolites.
- ***Personnes âgées*** : utiliser les benzodiazépines à faibles doses, compte tenu des possibles modifications pharmacocinétiques (métabolisme et élimination modifiés) et pharmacodynamiques (plus grande sensibilité aux médicaments agissant sur le SNC).
- **Contre-indications**
- Myasthénie, insuffisances respiratoires graves, apnées du sommeil, 1er et 3ème trimestres de grossesse, patients alcooliques (potentialisation des effets de l'alcool).

**Merci pour votre attention**

# Benzodiazepines: Unwanted Effects

## Unwanted effects

- acute overdosage
- effects occurring during normal therapeutic use
- tolerance and dependence

- **acute overdosage** (BZs are relatively safe in overdose)  
BZs produce prolonged sleep, without serious depression of respiration or cardiovascular function  
**Severe even life-threatening respiratory depression may appear in BZ combination with other CNS depressants, particularly alcohol.**

*Acute overdosage can be counteracted with flumazenil*



# Benzodiazepines: Unwanted Effects

- **unwanted effects occurring during therapeutic use**
  - **Influence of manual skills** (such as driving performance) due to drowsiness, confusion, amnesia and impaired coordination
  - **enhance of depressant** action of other drugs (in a more than additive way)
- **tolerance , dependence**
  - **Tolerance** (gradual escalation of dose needed to produce the required effect) occurs with all BZs. T.appears to represent a change at the receptor level.
  - **Dependence** –In human subjects and patients, stopping BZ treatment after weeks and months causes an increase in symptoms of anxiety, together with tremor and dizziness.
  - **The withdrawal syndrome:** short acting BZs cause more abrupt withdrawal effects
  - **Addiction** (-craving -severe psychological dependence) is not a major problem.

[https://www.google.ch/search?client=safari&rls=en&q=iphone+6s&ie=UTF-8&oe=UTF-8&gfe\\_rd=cr&ei=Jv3qVb-sLOHI8gfGgY-YCA#q=benzodiazepine+bundesamt+gesundheit](https://www.google.ch/search?client=safari&rls=en&q=iphone+6s&ie=UTF-8&oe=UTF-8&gfe_rd=cr&ei=Jv3qVb-sLOHI8gfGgY-YCA#q=benzodiazepine+bundesamt+gesundheit)

- [http://www.suchtmonitoring.ch/docs/library/gmel\\_y9anjukthblq.pdf](http://www.suchtmonitoring.ch/docs/library/gmel_y9anjukthblq.pdf)

L'arrêt doit toujours être progressif, sur une durée de quelques semaines à plusieurs mois.

	DÉFINITION	SYMPTÔMES	DÉLAIS D'APPARITION
Syndrome de sevrage	Apparition de signes nouveaux dus à l'arrêt ou la diminution de la prise.	Signes généraux fréquents : anxiété, insomnie, céphalées. Signes plus spécifiques : confusion, hallucination. Plus rarement : troubles de la vigilance, convulsions, incoordination motrice, coma.	Apparition possible pendant la réduction de posologie pouvant durer jusqu'à quelques jours après la dernière prise. Atténuation progressive.
Effet rebond	Réapparition de signes cliniques antérieurs au traitement dont l'intensité est augmentée.	Le plus souvent : anxiété et insomnie.	Apparition quelques heures à quelques jours après la dernière prise. Atténuation progressive (1 à 3 semaines).
Rechute	Réapparition de signes cliniques antérieurs au traitement.	Anxiété, insomnie, attaques de panique, phobies, etc.	Apparition plusieurs jours à plusieurs semaines après la dernière prise.

# Benzodiazepine et PTSD

J Psychiatr Pract. 2015 Jul;21(4):281-303. doi: 10.1097/PRA.0000000000000091.

## Benzodiazepines for PTSD: A Systematic Review and Meta-Analysis.

[Guina J1, Rossetter SR, DeRHODES BJ, Nahhas RW, Welton RS.](#)

### Author information

### Abstract

#### **OBJECTIVE:**

Although benzodiazepines (BZDs) are commonly used in the treatment of posttraumatic stress disorder (PTSD), no systematic review or meta-analysis has specifically examined this treatment. The goal of this study was to analyze and summarize evidence concerning the efficacy of BZDs in treating PTSD.

#### **METHODS:**

The review protocol was undertaken according to the principles recommended by the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement and is registered with the PROSPERO international prospective register of systematic reviews (<http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO>, registration number CRD42014009318). Two authors independently conducted a search of all relevant articles using multiple electronic databases and independently abstracted information from studies measuring PTSD outcomes in patients using BZDs. Eighteen clinical trials and observational studies were identified, with a total of 5236 participants. Outcomes were assessed using qualitative and quantitative syntheses, including meta-analysis.



- 
- Send to:

- J Clin Psychiatry. 2013 Dec;74(12):1241-8. doi: 10.4088/JCP.13m08592.
- **Do benzodiazepines reduce the effectiveness of exposure therapy for posttraumatic stress disorder?**
- Rosen CS1, Greenbaum MA, Schnurr PP, Holmes TH, Brennan PL, Friedman MJ.
- **Author information**

- **Abstract**

- **OBJECTIVE:**

- Benzodiazepines, other anxiolytics, or sedative hypnotics are prescribed for 30%-50% of posttraumatic stress disorder (PTSD) patients. Prior data and theory suggest that these medications may inhibit response to exposure therapy, one of the most effective PTSD treatments. The present post hoc study reanalyzed results from a psychotherapy trial to assess whether benzodiazepine use was associated with reduced response to exposure therapy.

- **METHOD:**

- Between August 2002 and October 2005, 283 female veterans and soldiers meeting DSM-IV criteria for PTSD were randomly assigned to 10 weekly 90-minute sessions of either prolonged exposure (n = 140) or present-centered psychotherapy (n = 143). Benzodiazepine use (n = 57) or non-use (n = 226) at intake was not randomly assigned. Multilevel modeling was used to assess the effects of benzodiazepine status, psychotherapy condition, and their interaction on changes on the Clinician-Administered PTSD Scale and the PTSD Checklist during the treatment and 6-month follow-up periods.

- **RESULTS:**

- Consistent with prior reports from these data, prolonged exposure psychotherapy produced greater

- **Prescription de benzodiazépines**
- **Recommandations pour la prescription de benzodiazépines [2]**
  1. ne prescrire idéalement qu'une seule benzodiazépine, en aucun cas plus de deux
  2. commencer par la posologie la plus faible possible
  3. prévoir une durée limitée de la prescription, sauf exceptions
  4. éviter une reconduction systématique de l'ordonnance
  5. expliquer au patient le risque de dépendance associé à une prise ininterrompue et prolongée
  6. favoriser les autres stratégies thérapeutiques, y.c. non médicamenteuses
- **Choix d'une benzodiazépine [1, 2]**
  - benzodiazépines à demi-vie prolongée pour : anxiété généralisée, dose quotidienne unique, action régulière souhaitée
  - benzodiazépines à demi-vie moyenne pour : insomnies à réveil précoce avec troubles de l'endormissement, paroxysmes anxieux, patients à métabolisme altéré (sénescence, affections hépatiques) évite somnolence

## **Art. 44** Prescription simplifiée

<sup>1</sup> Les stupéfiants au sens des listes visées à l'art. 3, let. b et c, doivent être prescrits sur des formules d'ordonnance normales.<sup>37</sup>

<sup>2</sup> La quantité prescrite ne doit pas dépasser le besoin nécessaire à un traitement d'une durée d'un mois. Si les circonstances le justifient et si l'art. 11, LStup est respecté, cette durée peut être prolongée pour un traitement d'une durée maximum de six mois. En pareil cas, le médecin qui prescrit le stupéfiant doit indiquer sur l'ordonnance la durée précise du traitement. Au-delà de cette durée, une nouvelle ordonnance doit être établie.

- Dès l'âge de 40 ans, la masse musculaire diminue progressivement en faveur d'un tissu adipeux, et ceci à raison d'un kilogramme par année en moyenne. Le fonctionnement gastro-intestinal, en particulier l'absorption, les activités enzymatiques, les volumes des liquides extracellulaires et intracellulaires ainsi que le nombre de cellules, subissent des modifications progressives. Les neurorécepteurs changent également, de même que leur sensibilité.
- Avec l'âge, la vitesse d'absorption et la demi-vie de l'alcool augmentent, son volume de dilution étant diminué. Ceci va provoquer, chez l'âgé, une alcoolémie plus importante, plus élevée et plus longue que chez le jeune. Les différentes benzodiazépines, lipophiles, vont avoir tendance à s'accumuler dans les tissus adipeux et à suivre des voies de métabolisation différentes, selon leur composition. Certaines n'ont pas de métabolites actifs, mais d'autres, peu actives, vont le devenir après leur métabolisation. En général, leurs demi-vies augmentent à l'âge avancé avec une amplification de leurs effets secondaires. Les durées de vies brèves favorisent les accoutumances et les abus, alors que les durées de vies longues peuvent entraîner des phénomènes d'accumulation. C'est bien parmi celles ayant des demi-vies moyennes, avec peu ou pas de métabolites actifs, que se trouvent les molécules appropriées pour les âgés.-

- **Adaptation des posologies**

*Insuffisance hépatique* : préférer oxazépam, temazépam ou lorazépam (brève demi-vie, absence de métabolites actifs). Utiliser des doses faibles.

- *Insuffisance rénale* : utiliser les benzodiazépines avec prudence (faibles doses) en raison du risque d'accumulation des métabolites.

- *Personnes âgées* : utiliser les benzodiazépines à faibles doses, compte tenu des possibles modifications pharmacocinétiques (métabolisme et élimination modifiés) et pharmacodynamiques (plus grande sensibilité aux médicaments agissant sur le SNC).

- **Contre-indications**

- Myasthénie, insuffisances respiratoires graves, apnées du sommeil, 1er et 3ème trimestres de grossesse, patients alcooliques (potentialisation des effets de l'alcool).

- **Réfléchir aux alternatives**

- Certains états anxieux prolongés ou insomnies spécifiques relèvent préférentiellement d'un traitement antidépresseur ou neuroleptique: ces indications sont à discuter avec le spécialiste.



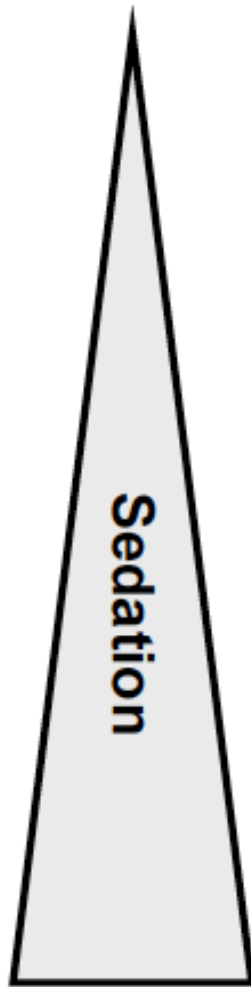
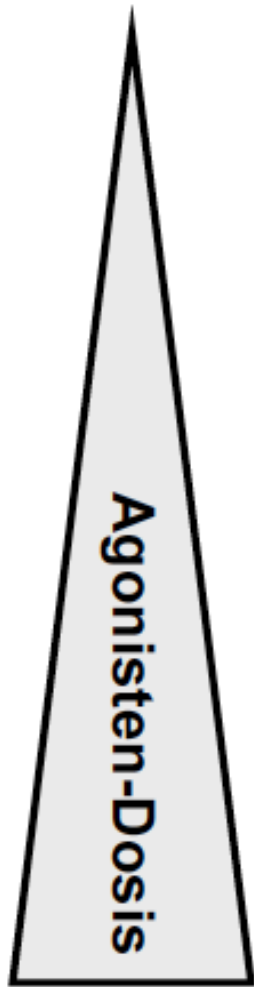
## Benzodiazepine: Kontraindikationen

**Myasthenia gravis, kardiorespiratorische Insuffizienz, Abhängigkeitsanamnese, Intoxikation mit zentral dämpfenden Substanzen**

## Benzodiazepine: Interaktionen

Die Wirkung aller Sedativa wird **durch** alle anderen **zentral dämpfenden Substanzen** (z.B. Ethanol) **potenziert**. Benzodiazepine sind alleine verabreicht ungefährlich, können in Kombination mit anderen Sedativa aber zu einer Atemlähmung führen. Benzodiazepine werden durch **CYP3A4** und **CYP2C19** metabolisiert. Vorsicht mit Hemmern der CYP3A4 (z.B. Erythromycin, Clarithromycin, Ciprofloxacin, Ketoconazol, Grapefruitsaft) und CYP2C19 (z.B. Omeprazol, Ticlopidin, Ketoconazol, Fluoxetin, Felbamat, Topiramal).

# Benzodiazepine: Wirkungen



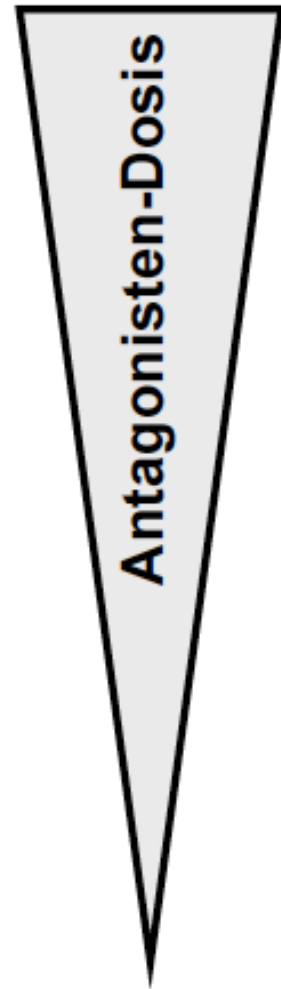
Muskelrelaxation

Anxiolyse

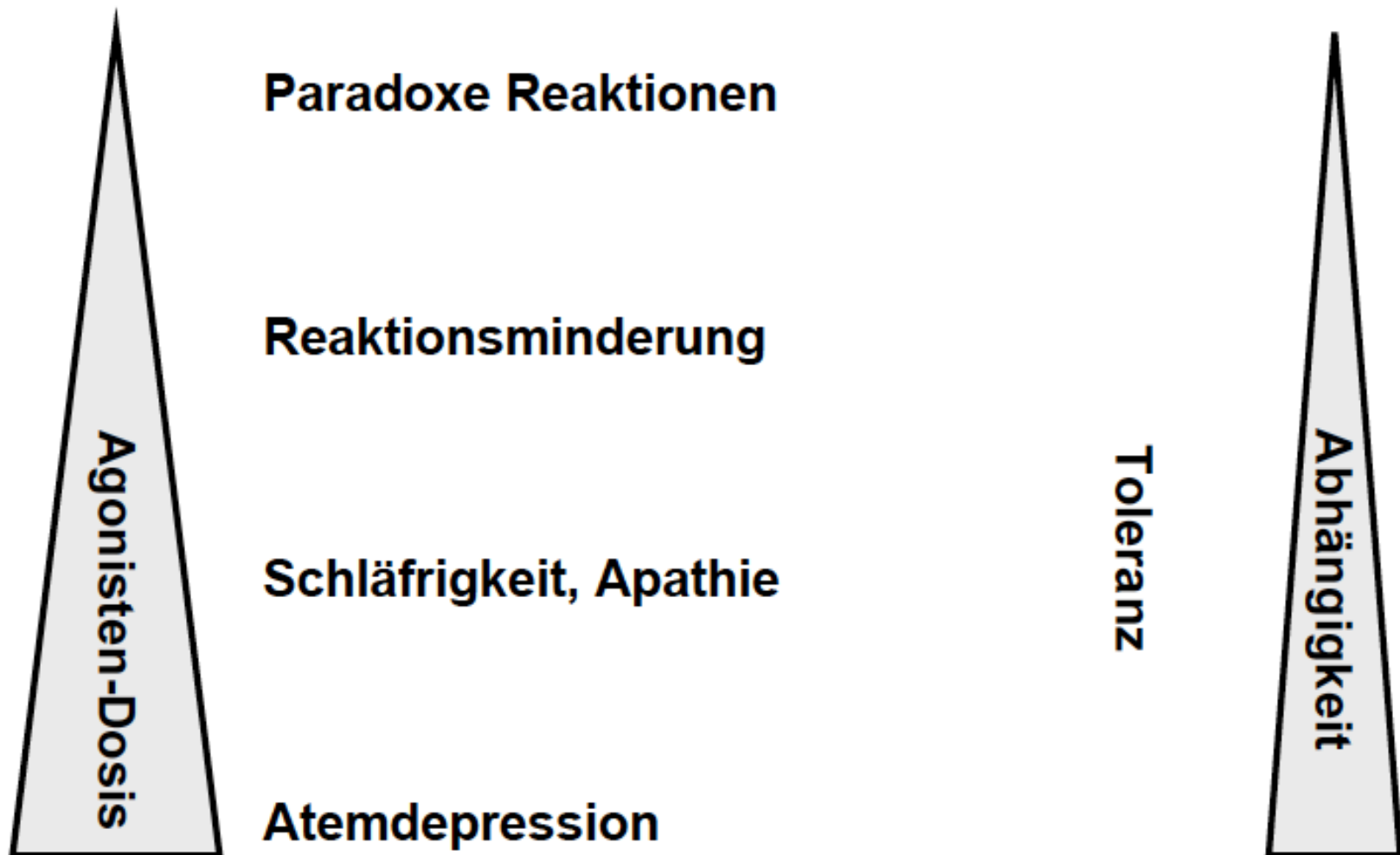
Antikonvulsion

Narkose

Schlafinduktion, anterograde Amnesie



# Benzodiazepine: unerwünschte Wirkungen



**Keine Effekte außerhalb des ZNS, geringe Toxizität**  
Unspezifisch: Kopfschmerzen, Schwindel, Nausea, Tachykardie,  
Mundtrockenheit, Leberfunktionsstörungen, allergische Reaktionen

## **DRUG-DRUG INTERACTIONS**

**Antacids slow benzodiazepine absorption, as aluminum delays gastric emptying (Greenblatt et al. 1983a, 1983b). An acid medium is needed for conversion of clorazepate to desmethyldiazepam, the active metabolite, which is then absorbed (Shader et al. 1978).**

**In the liver, benzodiazepines are metabolized by oxidation, reduction, or conjugation. Alprazolam, diazepam, clorazepate, prazepam, chlordiazepoxide, bromazepam, and halazepam are metabolized by oxidation; nitrazepam by reduction; and lorazepam, oxazepam, and temazepam by conjugation. Inhibitors of the oxidase system prolong the half-life of benzodiazepines that are metabolized by this**

**system. This accentuates the side effects, notably the sedation, ataxia, slurred speech, and imbalance. A decrease in dosage may solve this problem, or a switch to a benzodiazepine that is metabolized by conjugation may be needed. MAOIs, cimetidine (Greenblatt et al. 1984), and oral contraceptives inhibit the oxidative system. There is a decline in this system with age or liver disease. In the elderly, there is a 50% decrease in clearance, with a four- to ninefold increase in half-life and a two- to fourfold increase in the volume of distribution (Peppers 1996). Due to the decreased clearance of lorazepam, lower doses of the benzodiazepine are recommended in patients taking valproate or probenecid. Phenytoin and barbiturates (Scott et al. 1983) cause hepatic enzyme induction and reduce benzodiazepine half-life. Heparinized patients (Routledge et al. 1980) should have partial thromboplastin time (PTT) monitored more closely, as PTT is prolonged by benzodiazepines. Benzodiazepines increase digoxin levels (Castillo-Ferrando et al. 1980; Tollefson et al. 1984), increasing the chance of digoxin toxicity. As antidepressants like fluoxetine or nefazodone and protease inhibitors like indinavir sulfate inhibit the cytochrome P450 enzyme 3A4, they inhibit the metabolism of triazolobenzodiazepines such as midazolam, alprazolam, and triazolam. Inhibition of the gag reflex can occur with benzodiazepine administration (Nutt et al. 1989), increasing the risk for aspiration in patients with nausea and vomiting.**

## **CLINICAL ISSUES**

Despite decades of research, the optimal extent and duration of appropriate benzodiazepine use in the treatment of anxiety and related disorders remain unresolved. This is primarily because of concerns expressed by prescribers, regulators, and the public about issues such as tolerance, dependence, and abuse liability of this class of medication.

### **Tolerance**

In a study of persistent users of alprazolam and lorazepam, Romach et al. (1995) found that most were not abusing these benzodiazepines, nor were they addicted to them; rather, they were using them appropriately for a chronic disorder and at a constant or a decreasing dose. Soumerai et al. (2003) found a lack of relationship between long-term use of benzodiazepines and escalation to high doses in 2,440 long-term (at least 2 years) users of benzodiazepines and that escalation to a high dose was very rare. Superior results with benzodiazepines are only achieved long term by careful attention to dose adjustment guidelines. The benefits are usually apparent within 2–3 weeks of starting the drug. At this stage, patients often report that the medication is no longer working as well as it did initially. Concurrently, the side effects have also subsided, because of tolerance. If the dose is adjusted up to the next level, the patient again usually gets benefit and continues to do well for another 4–6 weeks. At this stage, tolerance may yet again develop, with the patient losing some benefit and side effects. At this point, adjustment of the dose upward results in benefit again. Physicians may be concerned that there will be no end to this upward adjustment of the dose. However, with effective benzodiazepine therapy, there is a limit to the number of such plateaus that patients go through before reaching their final effective dose. Typically, this dose is reached by the second or third plateau, usually around week 10 or 12. Failure to identify and take appropriate action during these early troughs of partial tolerance in the initial weeks of treatment is common. Sometimes, patients will unilaterally increase the dosage to achieve benefit. The clinician should not take this to be evidence of addictive behavior. Benzodiazepines differ with regard to the degree and timeline for the development of tolerance. As a general rule, long-half-life benzodiazepines such as flurazepam, quazepam, diazepam, and clonazepam tend to be effective for a month or longer before tolerance is exhibited. On the other hand, short-half-life benzodiazepines such as triazolam, alprazolam, temazepam, and lorazepam lose some of their initial efficacy sooner, sometimes in just over a week (Bayer et al. 1986; Bixler et al. 1978; Kales et al. 1986, 1987).

One milligram of alprazolam is approximately equivalent to 0.7 milligrams of clonazepam, to 10 milligrams of diazepam, and to 1 milligram of lorazepam. The cross-tolerance between the



benzodiazepines, although good, is not perfect, and it is preferable not to switch patients abruptly from one benzodiazepine to another.

## **Withdrawal**

**A withdrawal syndrome is defined as a predictable constellation of signs and symptoms involving altered CNS activity (e.g., tremor, convulsions, or delirium) after the abrupt discontinuation of, or rapid decrease in, dosing of the drug (Rinaldi et al. 1988). Typically, a withdrawal syndrome from short-half-life benzodiazepines will intensify by the second day, will usually have peaked by day 5, and will begin to decrease and taper off by day 10. After 2 weeks, withdrawal symptoms have usually become minimal or absent. Drug factors associated with withdrawal symptoms include length of use, dose, potency, and rate of discontinuation. Psychic, physical, and perceptual symptoms can be observed during withdrawal. The most common are anxiety, restlessness, irritability, insomnia, agitation, muscle tension, weakness, aches and pains, blurred vision, and racing heart, in that order (O'Brien 2005). Nausea, sweating, runny nose, hypersensitivity to stimuli, and tremor are less frequent. Severe withdrawal symptoms, such as psychosis, seizures, hallucinations, paranoid delusions, and persistent tinnitus, are relatively rare and are more likely to occur in abrupt withdrawal from high doses of high-potency benzodiazepines and in the elderly (American Psychiatric Association 1990; Lader 1990; Petturson and Lader 1991).**

**The minimum duration of use after which clinically significant withdrawal symptoms can be expected has not been definitively determined. At the end of any course of treatment with therapeutic doses and of duration greater than 3–6 weeks, withdrawal of the benzodiazepine should be done as a slow taper. This reduces the risk of unpleasant withdrawal symptoms and the danger of withdrawal seizures and minimizes rebound reactivation of the underlying anxiety disorder (Fontaine et al. 1984; Pecknold et al. 1988; Power et al. 1985).**

**We recommend that alprazolam or clonazepam not be withdrawn at a rate faster than 0.5 mg every 2–3 weeks. If the drug is tapered at this rate, it is very unlikely that you will see a withdrawal seizure. In a patient taking either drug at a dosage of 6 mg/day, it may take a few months to complete taper on such a slow withdrawal schedule. However, there are no clinical reasons to taper more rapidly. All pharmaceutical companies manufacturing benzodiazepines and the FDA should encourage physicians to withdraw patients from all benzodiazepines at much slower rates than those currently recommended in order to prevent these complications. The recommended rate of withdrawal from alprazolam, for example, is not faster than 0.5 mg every 3 days. In our opinion this rate is too fast. All patients should be advised about the dangers of abruptly stopping the medication, and this should be documented. A systematic review of the literature on this topic in the Cochrane Database recommended slow withdrawal over 10 weeks (Denis et al. 2006).**

**A number of factors are thought to influence the severity of the withdrawal syndrome. Withdrawal is more difficult with the use of short-half-life drugs, higher doses, long duration of use, rapid tapering, a diagnosis of panic disorder, and certain personality traits (Rickels et al. 1988, 1990; Schweizer et al. 1990). Eighteen percent of patients taking diazepam for 14–22 weeks had withdrawal symptoms, and 43% had withdrawal symptoms after 8 months of use (Rickels et al. 1983). Thirty-five percent of patients taking alprazolam (2–10 mg/day) for 8 weeks had withdrawal symptoms (Pecknold 1993; Pecknold et al. 1993). The first 50% of taper can be done fairly quickly over a 2- to 4-week period. It may be helpful to stay at this dose for several weeks or even a few months before proceeding with the remaining 50% taper at a very slow rate. Early dropouts from taper were found to score higher on the Dependence factor of the Minnesota Multiphasic Personality Inventory compared with late-taper dropouts and those who tapered successfully (Schweizer et al. 1998). In a 3-year follow-up of patients who had participated in a benzodiazepine taper program, it was found that of those who tapered successfully, 73% remained benzodiazepine free. Among those who were able to reduce intake by 50%, only 39% were benzodiazepine free at the end of 3 years. In the group that could not**

**tolerate taper at all, only 14% were benzodiazepine free (Rickels et al. 1991).**

**A variety of medications have been tried as adjuncts to facilitate taper. Propranolol (Tyrer et al. 1981), progesterone (Schweizer et al. 1995), and dothiepin (Tyrer et al. 1996) were not better than placebo. Buspirone (Lader and Olajide 1987; Rickels 1988; Schweizer and Rickels 1986) was ineffective in patients who had used benzodiazepines for a year or longer but was of some benefit in those who had used lorazepam for a period of 3 months or less (Pancheri et al. 1995). Some benefit for carbamazepine at dosages of 200 to 600 mg/day has been reported (Klein et al. 1986; Neppe and Sindorf 1991; Schweizer et al. 1991; Swantek et al. 1991).**

## Addiction Potential

In our zeal to heal an anxiety disorder, are we creating a population of addicts? There is much misinformation and concern generated because terms like *addiction* are used without precise definition and pejoratively. Terms such as *addiction*, *physical dependency*, and *withdrawal syndrome* are often used interchangeably. There is a presumption that a medicine's being associated with a withdrawal syndrome is evidence that the medicine is addicting. Some clinicians believe that benzodiazepines that require frequent dosing during the day are more addicting than those that require less frequent dosing. In fact, frequency of dosing is a function of the duration of therapeutic action of the drug rather than of any innate addiction potential of the drug.

DSM-IV-TR (American Psychiatric Association 2000) defines *substance (drug) dependence* as a maladaptive pattern of substance use leading to clinically significant impairment or distress, as manifested by three (or more) of the criteria shown in Table 24-2 occurring at any time in the same 12-month period. *Addiction*, in contrast, is defined as a chronic disorder associated with compulsive use of a drug, resulting in physical, psychological, or social harm to the user and continued use despite that harm (Rinaldi et al. 1988). Addiction involves both intense drug-seeking behavior and difficulty in stopping the drug use. If these criteria are used, benzodiazepines are not addictive drugs. *Physical dependence* is different from addiction and is defined as a physiological state of adaptation to a drug, with the development of tolerance to the drug's effects and the emergence of a withdrawal syndrome during prolonged abstinence. During withdrawal after chronic use, biochemical, physiological, or behavioral problems may be triggered. When used on a regular schedule, benzodiazepines are associated with physical dependence, as opposed to drug dependence or DSM-IV-TR "substance dependence," and have a withdrawal syndrome. In *psychological dependence* (Rinaldi et al. 1988), there is a state of emotional craving either to experience the drug's positive effect or to avoid the negative effects associated with its absence. This can lead to compulsive drug-seeking behavior.



# Psychomotor Impairment

Another area of risk of benzodiazepine use relates to issues of psychomotor impairment resulting in injury. Examination of the medical records of a group of benzodiazepine users and nonusers who were part of a health maintenance organization found that the benzodiazepine users were more likely to experience at least one episode of accident-related health care and a greater number of accident-related inpatient days and also utilized significantly more non-accident-related health care services than did nonusers. Accident-related utilization of health care was more likely in the first month after the drug was prescribed (Oster et al. 1987). In the elderly, the issue of benzodiazepine use increasing the risk for falls and fractures is of great concern because hip fractures are associated with increased morbidity and mortality. A number of studies (Boston Collaborative Drug Surveillance Program 1973; Cummings et al. 1995; Greenblatt et al. 1977; Hemmelgarn et al. 1997; Ray et al. 1992; Roth et al. 1980) have found a greater risk for falls with the use of long-half-life benzodiazepines, and others (Cumming and Klineberg 1993; Herings et al. 1995; Leipzig et al. 1999) have found the risk to be greater with short-half-life drugs. A more recent study (Wang et al. 2001) found the risk for hip fracture in the elderly to be the same with the use of short- or long-half-life benzodiazepines. They did find that the risk increased when benzodiazepine dosages were >3 mg/day in diazepam equivalents. They also found the greatest risk to be shortly after initiation of therapy and after 1 month of continuous use. A 5-year prospective cohort study followed a large group of elderly people newly exposed to benzodiazepines (Tamblyn et al. 2005). The risk of injury varied by benzodiazepine, was independent of its half-life, and was highest for oxazepam, flurazepam, and chlordiazepoxide. The elderly using benzodiazepines are at greater risk of a motor vehicle accident (Hemmelgarn et al. 1997). On the other hand, a study of the effect of New York State requiring triplicate forms for prescribing benzodiazepines showed that despite a 50% drop in the number of prescriptions written, there was no significant change in age-adjusted risk for hip fractures (Wagner et al. 2007).

Patients receiving benzodiazepines are nearly five times more likely than nonusers to experience a serious motor vehicle accident (Skegg et al. 1979). In the first 2 weeks of benzodiazepine use, there is a severalfold excess risk for hospitalization related to accidental injury compared with persons using antidepressants or antipsychotics (Neutel 1995).

In a review of minor tranquilizers and psychomotor performance, the data overall support impairment by the few compounds studied—diazepam, lorazepam, and alprazolam. Generally, behavioral tolerance does not develop with chronic dosing (Smiley 1987). The problem with the psychomotor (driving) studies is that it is not clear how well these mirror real-life situations. In terms of utilization of medical services due to accidents, it is not yet resolved how much is due to the drug and how much is due to the illness itself, as there are no placebo-controlled studies. However, it is good practice to warn patients about the potential for sedation and psychomotor impairment with benzodiazepine use. They should be advised to be cautious when performing skilled tasks, driving, or working with machinery.

Patients should be advised to avoid the use of alcohol or sedating antihistamines when taking benzodiazepines, as there are potentially serious additive effects (Van Steveninck et al. 1996). Ethanol has effects on the GABA-benzodiazepine receptor complex. Brain benzodiazepine levels are influenced by alcohol ingestion. Alcohol decreases triazolam levels, increases diazepam levels, and does not change chlordiazepoxide levels (Castaneda et al. 1996).

The best protection is a discussion of these issues with the patient prior to prescribing a benzodiazepine. This discussion, including cautionary statements about driving or using dangerous appliances, should be documented in the chart at the start of therapy. The patient should be educated about potentiation by alcohol or other sedating drugs. He or she should be strongly advised never to abruptly discontinue the medicine because of a risk of seizures (Noyes et al. 1986), and this should be documented. Prescribing benzodiazepines for patients with a current or lifetime history of substance abuse or dependence should be done infrequently and only after documenting a risk-benefit discussion in the chart. It is good practice to routinely screen for substance abuse before prescribing

# Cas :

- **Patient, 50 ans, divorcé, 1 fils de 25 ans (peu de contact), vit seul dans un studio, chômage depuis 3 ans**
- Admissions: urgences (accompagné par sa sœur qui a observé une dégradation de l'état du patient)
- Consommation continue d'alcool depuis 20 ans (4-5l de bière/jour depuis 3 ans, entretemps l'alcool fort, avant moins), Nicotine 1 paquet par jour, pas d'autres substances
- **Antécédents psychiatriques:**
  - Plusieurs dépressions dans le passé
- **Anamnèse familiale**
  - Père: alcool, grand-père alcool, mère: dépression
- **Antécédents somatiques:**
  - Hypertension
- **Médication à l'entrée:**
  - Cipralex 20 mg      1-0-0-0
  - Seresta 15 mg      2-2-2-2
  - Antihypertenseur
- **Laboratoire:**
- **Tableau clinique à l'admission:**
  - Tenue hyg. Négligé. Pat. calme, collaborant. Orientation imprécis par rapport au temps, orienté par rapport à sa situation, sa personne et le lieu. Concentration diminuée, capacités mnestiques. Pensée formelle ralentie . Pas d'idées délirantes, pas de troubles de la perception. Pas de phobie, angoisses récidivantes. Thymie dépressive, modulation affective diminuée. Idées suicidaires latentes, mais le patient arrive à se distancier de ses idées.
- Dans l'unité le patient reçoit Seresta 120 mg par jour. Au cours de la journée on observe qu'il est de plus en plus dispersé, désorienté



**FIGURE**

