

## Benzodiazepine

Die Benzodiazepine stellen eine Klasse von vielseitigen und oft verschriebenen Substanzen mit beruhigender Wirkung auf das zentrale Nervensystem (ZNS) dar, die aufgrund ihrer anxiolytischen, sedativen, hypnotischen, muskelentspannenden und antikonvulsiven Wirkung medizinisch nützlich sind. Absorptions-, Verteilungs-, Stoffwechsel- und Ausscheidungsrate unterscheiden sich je nach Benzodiazepinderivat beträchtlich. Die quantitativen Unterschiede in ihren Wirkungen, pharmakodynamischem Spektrum und pharmakokinetischen Eigenschaften haben zu einer Reihe therapeutischer Applikationen geführt. Benzodiazepine mit kurzer Wirkdauer unterscheiden sich klinisch von Benzodiazepinen mit langer Wirkdauer hinsichtlich ihrer Wirksamkeit, Nebenwirkungen, Entzug und Abhängigkeitspotential. Benzodiazepine werden vom Verdauungstrakt und vom Gewebe gut aufgenommen. Da sie fettlöslich sind, durchdringen sie die Blut-Hirn-Schranke und werden im Fettgewebe eingelagert. Von dort werden sie langsam wieder freigesetzt. Die Benzodiazepine werden weitgehend in der Leber metabolisiert. Die Halbwertszeiten von Benzodiazepinen liegen zwischen 5 und 150 Stunden, wobei die Halbwertszeiten der aktiven Metabolite bis zu 250 Stunden lang sein können. Daher und auch aufgrund ihrer Lipophilie können in den Urinproben von chronischen Benzodiazepin-Patienten nach Absetzen des Medikaments noch über Wochen oder sogar Monate hinaus Spuren nachgewiesen werden.

Der umfangreiche und wirksame therapeutische Einsatz von Benzodiazepinen in den letzten Jahrzehnten hat allerdings unbeabsichtigt zu Missbrauch geführt. Benzodiazepinüberdosierungen sind oft mit der gleichzeitigen Verabreichung von Drogen anderer Klassen assoziiert. Bei akuter oder chronischer Alkoholaufnahme und gleichzeitiger Verabreichung von Benzodiazepinen kann es zu verschiedenen signifikanten toxikologischen Wechselwirkungen kommen. Die eigentliche Wirkung kann durch interne, externe und pharmakokinetische Faktoren beeinflusst werden. Sowohl bei relativ geringen Benzodiazepindosen als auch bei übermäßigem Gebrauch hoher Dosen kann ein Missbrauch vorliegen. Deshalb ist für den Nachweis der Droge bzw. des Metaboliten im Urin die richtige Auswahl eines Cutoffs erforderlich, der den Anforderungen des Drogen-Testprogramms entspricht. Nach der Einnahme werden Benzodiazepine der substituierten 1,4-Klasse (einschließlich Triazolobenzodiazepinderivate) absorbiert, metabolisiert und in Form verschiedener strukturell verwandter Metaboliten in unterschiedlichen Mengen im Urin ausgeschieden. Die Vielfalt der Metaboliten spiegelt die unterschiedlichen physiochemischen Eigenschaften und Stoffwechselwege der einzelnen Verbindungen wider. Zu den Gemeinsamkeiten zählen der Abbau von Substituenten aus dem  $\beta$ -Ring der substituierten 1,4-Benzodiazepine, die  $\alpha$ -Hydroxylierung der Triazolobenzodiazepine, die Demethylierung, die Hydroxylierung des Kohlenstoffs an Position drei des  $\beta$ -Rings und die Konjugation der hydroxylierten Metaboliten mit anschließender Ausscheidung im Urin, die vor allem in Form von Glucuroniden erfolgt.

Die enzymatische Hydrolyse glucuronidierter Benzodiazepine erhöht die Spezifität des Immunoassays. Der Cut-off (Schwellenwert für positive Beurteilung) liegt bei 200 ng/ml.

Auf diese Weise können folgende Benzodiazepine und deren Metabolite nachgewiesen werden:

- Alprazolam (und dessen Metabolite:  $\alpha$ -Hydroxyalprazolam,  $\alpha$ -Hydroxyalprazolamglucuronid und 4-Hydroxyalprazolam),
- Bromazepam,
- Brotiazolam,
- Chlordiazepoxid (und dessen Metabolit: Desmethylchlordiazepoxid),
- Clobazam,
- Clonazepam (und dessen Metabolit: 7-Aminoclonazepam),
- Clorazepat,
- Delorazepam,
- Demoxepam,
- Diazepam (und dessen Metabolite: N-Methyloxazepam und Oxazepam),
- Doxefazepam,
- Estazolam,

- Flurazepam (und dessen Metabolite: Desalkylflurazepam, Hydroxyethylflurazepam und Didesethylflurazepam)
- Flunitrazepam (und dessen Metabolite: 7-Aminoflunitrazepam, Desmethylflunitrazepam und 3-Hydroxyflunitrazepam),
- Fosazepam,
- Halazepam,
- Ketazolam,
- Loprazolam,
- Lorazepam,
- Lormetazepam,
- Medazepam (und dessen Metabolit: Desmethylmedazepam),
- Midazolam (und dessen Metabolit:  $\alpha$ -Hydroxymidazolam),
- Nitrazepam (und dessen Metabolite: 7-Aminonitrazepam und 7-Acetamidonitrazepam),
- Norchloridiazepoxid,
- Oxazepam,
- Phenazepam,
- Pinazepam,
- Prazepam,
- Quazepam,
- Temazepam,
- Tetrazepam,
- Triazolam (und dessen Metabolite: 4-Hydroxytriazolam und  $\alpha$ -Hydroxytriazolam)

Als semiquantitative Immunoassay-Bestimmung wird durchgeführt:

**Anforderung:** Benzodiazepine im Urin

**Untersuchungshäufigkeit:** täglich

<b>Abrechnung:</b>	GOÄ 1,15 (Privat):	16,76 €* (4154)
	GOÄ 1,0 (IGeL):	14,57 € (4154)
	EBM:	7,10 € (32332)

Bei Messungen mit gutachterlichem Hintergrund (z.B. TÜV) sind Benzodiazepine auch als quantitative Bestimmung mittels HPLC-Tandemmassenspektrometrie anforderbar.

**Anforderung:** Benzodiazepine quantitativ im Urin HPLC-Tandem MS

**Untersuchungshäufigkeit:** einmal pro Woche

<b>Abrechnung:</b>	GOÄ 1,15 (Privat):	60,33 €* (4210)
	GOÄ 1,0 (IGeL):	52,46 € (4210)
	EBM:	51,90 € (32314)

\*zzgl. einmalige Auslagen nach § 10 der GOÄ

**Ansprechpartner:**

Herr Dr. R. Arnecke

Telefon: 089 54308-0