

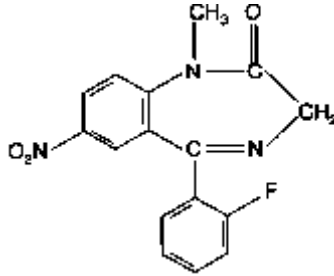
# Flunitrazepam

(→ Benzodiazepine)

## Synonym:

5-(o-Fluorphenyl)-1,3-dihydro-1-methyl-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on

## Chemische Formel:



## Beschaffenheit:

Relativ wasserlöslich im Gegensatz zu anderen Benzodiazepinen.

## Vorkommen:

Flumi 1-1A Pharma Tabletten, 1 A Pharma  
 Flunimerck 1 mg Tabletten, Merck dura  
 Fluninoc 1 Tabletten, Hexal/Neuro Hexal  
 Flunitrazepam-neuraxpharm 1 Tabletten, neuraxpharm  
 Flunitrazepam-ratiopharm 1 Tabletten, ratiopharm  
 Flunitrazepam-TEVA Tabletten, TEVA Generics  
 Rohypnol 1 Filmtabletten, Roche  
 Rohypnol Lösung + Verdünnungsmittel, Roche

## Verwendung:

Hypnotikum, verschreibungsfähiges Betäubungsmittel

## Wirkungscharakter:

1980 eingeführtes, stark wirksames Benzodiazepinderivat zur Behandlung schwerer Schlafstörungen und für anästhesiologische Zwecke. Mit hoher Affinität zu benzodiazepinspezifischen Rezeptoren im ZNS verstärkt es die Wirkung inhibitorischer Neurone, bei denen Gamma-Amino-Buttersäure als Transmitter dient. Im Vergleich zu anderen Benzodiazepinen wirkt Flunitrazepam bereits in relativ geringen Mengen stark sedativ bzw. hypnotisch.  
 Benzodiazepin-Abhängigkeit

## Interferenzen:

Flunitrazepam verstärkt die Wirkung von anderen Psychopharmaka, von Alkohol, Schmerz- und Schlafmitteln. Mit oralen Antidiabetika und Antikoagulanzen bestehen keine Interaktionen.

*Stoffwechselverhalten:*

*Aufnahme:* Praktisch vollständige Resorption im Dünndarm, die biologische Verfügbarkeit beträgt nach oraler Gabe 82%; bei einer Dosis von 2,6 mg wird nach einer Stunde die maximale Plasmakonzentration von 22,1 ng/ml erreicht, nach 4 Stunden beträgt sie noch 12–13 ng/ml; die Eiweißbindung liegt bei 80%.

*Metabolismus:* Entsprechend wie bei anderen 7-Nitro-Benzodiazepinen Reduktion der Nitrogruppe zur Aminogruppe und N-Glukuronidbildung (dominierender Metabolit im Urin), ferner N-Demethylierung und 3-Hydroxylierung mit O-Glukuronidbildung. Die Metabolite haben keinen wesentlichen Anteil an der pharmakodynamischen Wirkung.

*Elimination:*

Eliminationshalbwertszeit 33–34 Stunden, Halbwertszeit des unveränderten Flunitrazepam ca. 19 Stunden; die klinischen Wirkungen korrelieren nicht mit Plasmakonzentrationen und Halbwertszeiten. Die Halbwertszeit beträgt ca. 3–4 Stunden. Die Ausscheidung erfolgt zu 84% über die Nieren und zu 11% über den Stuhl. 11 Metaboliten finden sich im Urin.

**Toxizität:**

Therapeutische Konzentration: 0,006–0,05 mg/l im Plasma (CANO 1977)

*Akute Toxizität:*

LD<sub>50</sub> (mg/kg KG)

Maus oral 1380–2000 intraperitoneal 1100–1600

Ratte oral 480–1860

Kaninchen oral 1000

Ratte, neugeb. oral 58

Die orale ED<sub>50</sub> beträgt vergleichsweise bei der Maus (bezogen auf das aggressive Verhalten) 0,8 mg/kg KG.

Die therapeutische Breite wird für die parenterale Anwendung mit 2500 angegeben (KANTO 1975).

*Chronische Toxizität:*

Im Langzeitversuch war Flunitrazepam untoxisch bei Ratten in einer Dosierung von bis zu 200 mg p.o., bei Hunden von bis zu 50 mg/kg/die parenteral.

Therapeutische Konzentration im Serum: 5–20 ng/ml (KANTO 1975)

**Nachweis:**

Dünnschichtchromatographie (qualitativ)

Gaschromatographie (quantitativ) (KANGAS 1977)

Hochdruckflüssigkeitschromatographie

Radioimmunoassay

**Symptome:**

ZNS:

Benommenheit, Müdigkeit, ataktische Erscheinungen, Sehstörungen; bei höheren Dosen Tiefschlaf bis zur Bewusstlosigkeit, Atemdepression und Kreislaufkollaps; gelegentlich paradoxe Reaktionen mit Erregung und Schlaflosigkeit.

*Kardiovaskulär:*

Schock, Tachykardie.

**Therapie:**

Primäre Giftentfernung durch Kohle-Pulvis-Gabe oder Magenspülung, Gabe von Glaubersalz und Medizi-

nalkohle; Freihalten der Atemwege und ggf. künstliche Beatmung; intravenöse Flüssigkeitszufuhr. Bei anticholinergem Wirkung Physostigmin als Antidot. Bei leichteren Intoxikationserscheinungen unter Kontrolle ausschlafen lassen.

Bei Benzodiazepinabhängigkeit sofortiger Expositionsstopp. Jeden zweiten Tag Gegengift Flumazenil (0,1 mg Anexate i.m.), danach Fortsetzung in kleinsten Dosen, wenn die Entzugerscheinungen wieder auftreten (Angst, Halluzinationen). Die quälende Schlaflosigkeit als Entzugssymptom kann bis zu 6 Monaten dauern; verhaltenstherapeutische Empfehlungen (Wasseranwendungen, aufstehen, ablenken, keinerlei Chemie), Amalgamentgiftung mit DMPS.

**Besonderheit:**

Spezifischer Benzodiazepin-Antagonist in klinischer Prüfung.

**Kasuistik:\***

H.S., 43 Jahre, w.

*Befindlichkeitsstörungen:*

Allgemeine Erregung, Schlaflosigkeit, Wahrnehmungs- und Sprachstörungen.

*Anamnese:*

Die 43-jährige Hausfrau wird wegen hartnäckiger Schlafstörungen bei Überlastung durch Haushalt, zwei Kinder und Beruf seit drei Jahren mit 2 mg Flunitrazepam täglich behandelt. In den letzten Monaten hat sie eine vermehrte Ängstlichkeit und Müdigkeit sowie Gedächtnisschwierigkeiten und ungewohnte innere Ziellosigkeit bemerkt. Vor 14 Tagen wurde die Dosis auf 4 mg Flunitrazepam erhöht. Bei anhaltenden Beschwerden wurde die Medikation auf Levomepromazin 25 Milligramm umgestellt und das Flunitrazepam abgesetzt. Zwei Tage später kommt es zu einem massiven ängstlichen Erregungszustand. Die Patientin befürchtete selbst, „verrückt zu werden“. Die Gegenstände bewegten sich um sie herum. Die Wahrnehmung der Position des Körpers ging verloren: Nach einer raschen Bewegung des Armes „bleibt das Gefühl am alten Platz“. Der sprachliche Ausdruck ist gestört.

*Befund:*

Bei einer Körpergröße von 169 Zentimeter wiegt die Patientin 63 Kilogramm. Bei der körperlichen Untersuchung lässt sich kein krankhafter Befund nachweisen. Die Psyche jedoch ist stark verändert: depressiv-apatich, teils aber auch manisch angetrieben, zeitlich nicht immer voll orientiert. Sprach- und Sprechstörungen sind auffällig; auch eine motorische Ungeschicklichkeit kommt zur Beobachtung. Die Patientin kann weder lesen noch kann sie Zahlen erkennen. Außerdem finden sich vegetative Symptome: Zittern, Schwitzen, Hitzewallungen, Übelkeit, Muskelzuckungen und eine besonders quälende absolute Schlaflosigkeit, keine manifesten neurologischen pathologischen Symptome.

*Diagnose:*

Entzugssymptomatik nach Benzodiazepin-Langzeitbehandlung.

*Differentialdiagnose:*

Endogene oder andere exogene Psychosen.

*Therapie:*

Zunächst Besserung nach erneuter Verabreichung vom 2 mg Flunitrazepam und anschließendem Ausschleichen innerhalb von 15 Tagen. Seitdem werden keine Diazepam-Präparate mehr verwendet. Die Symptomatik hält aber noch drei Wochen, allmählich abklingend, in der beschriebenen Form an.

\* Quelle: Prof. Felix Anshütz

*Resümee und Verlauf:*

Die auch in anderen Verlaufsformen nicht selten zu beobachtende Entzugssymptomatik mit nur geringen Erscheinungen nach Absetzen von Benzodiazepinen ist hier ungewöhnlich stark ausgefallen. Die Entzugssymptomatik entwickelt sich in der Regel rasch, aber ein Intervall von 2 bis 3 Wochen ist dabei möglich. Eine psychische Abhängigkeit konnte beschrieben werden. Bei Dauermedikation derartiger Präparate mit langer Halbwertszeit ist größte Vorsicht geboten.

**Literatur:**

NATTEL, S. et al: Physostigmine in coma due to drug overdose. Clin. Pharmacol. Ther. 25: 96-102 (1979)

SILBERSCHMIDT, U. : Das klin. Erscheinungsbild akuter peroraler Vergiftungen mit medikamentös verwendeten Benzodiazepinen. Diss. 1979, Zürich