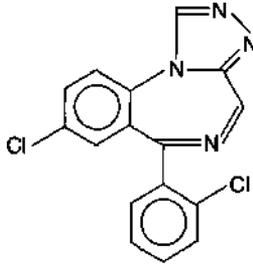


Triazolam

Synonym:

8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-1-methyl-4H-1,2,4-triazolo(4,3-a)-(1,4)benzodiazepin

Chemische Formel:



Beschaffenheit:

Geruchloses, weißes kristallines Pulver; gut löslich in Chloroform (35-55 g/l), weniger Ethanol (1-2 g/l) und Wasser (unter 1 g/l); Molekulargewicht 343,2; Schmelzbereich 238-241 °C.

Vorkommen:

Halcion® (Pharmacia & Upjohn)

Verwendung:

Schlafstörungen.

Wirkungscharakter:

1980 eingeführtes kurz wirkendes Benzodiazepinderivat zur Behandlung von Schlafstörungen. Mit relativ hoher Affinität zu benzodiazepinspezifischen Rezeptoren im ZNS verstärkt es die Wirkung inhibitorischer Neurone, bei denen Gamma-Amino-Buttersäure (GABA) als Transmitter dient.

Halbwertszeit 2-5 Std.; totale Clearance 280 ml/min. Eiweißbindung 89 %.

Hypnotikum mit zwei aktiven Metaboliten von kurzer Halbwertszeit (3-8 Std.). (PAKES).

Verstärkt die Wirkung von anderen Psychopharmaka, von Alkohol, Schmerz- und Schlafmitteln.

*Angstzustände statt Schlafstörungen?**

120 Schlafgestörten (82 Frauen, 83 Männern) wurde nach einer 15tägigen Anpassungsphase unter Placebo an 25 aufeinanderfolgenden Abenden in Gruppen à 40 Personen jeweils 0,5 mg Triazolam, 2 mg Lormetazepam und Placebo verabreicht. Für die letzten fünf Nächte der insgesamt 45tägigen Studie erhielten alle Patienten wiederum Placebo.

Beide Medikamente bewirkten eine subjektive Verbesserung des Schlafes, die triazolambehandelten Patienten gaben jedoch tagsüber vermehrt Angst, unangenehme somatische Empfindungen, nach zehn Tagen unter Triazolam auch psychotisch anmutende Symptome einschließlich Derealisations- und Depersonalisationsempfindungen an. Von den Untersuchungen wurde der seelische Zustand triazolambehandelter Patienten am Ende der Studie deutlich häufiger als „sehr schlecht“ eingestuft (ADAM 1989). Hatten die Autoren ähnliche Bilder bislang als reine Entzugseffekte aufgefaßt, so stellen sie nunmehr drei andere Mechanismen zur Diskussion: Akkumulation eines nicht identifizierten toxischen Metaboliten von Alpra-

* Quelle: OEMLING, J.: Fortschritt!. Med. 29 (1989), 9

zolam, eine Überschneidung von Wirk- und Entzugssymptomen sowie die Induktion eines endogenen inversen Benzodiazepinantagonisten durch das Pharmakon.

Die Entwicklung von Benzodiazepinhypnotika zielt auf Präparate mit kürzerer Serumhalbwertszeit (HWZ) und inaktiven Metabiliten. Unerwünschte Wirkungen von Benzodiazepinderivaten mit ultrakurzer HWZ (Triazolam: 1,5 bis 3 Stunden) im Sinne vermehrter Angst und Schlafstörungen sind bekannt. Die vorliegende Arbeit untersucht erstmals im direkten Vergleich das Auftreten derartiger Effekte unter einer längerdauernden Behandlung mit Triazolam gegenüber einem anderen Benzodiazepinhypnotikum, das mit Ausnahme der längeren HWZ (8 bis 13 Stunden) sehr ähnliche Eigenschaften aufweist. Insofern dürften die beobachteten, bereits früher als „Halcion-Syndrom“ bezeichneten Symptome auf die ultrakurze Plasma-HWZ dieser Verbindung zurückzuführen und als Entzugsphänomen zu deuten sein.

Die von einigen Triazolam-Probanden geklagte innere Unruhe bei äußerlich auffälliger Müdigkeit könnte auf unterschiedliche Affinitäten von Triazolam zu den Benzodiazepinrezeptoren in den funktionell unterschiedlichen Wirkregionen zurückzuführen sein. Für die Verordnungspraxis von Benzodiazepinen ist zu beachten, daß die Verstärkung einer Angstsymptomatik unter dieser Medikation auch vom Pharmakon selbst herrühren kann und, sofern eine weitere medikamentöse Anxiolyse angezeigt ist, ein Benzodiazepin mit längerer HWZ erwogen werden sollte. Auch hat sich bewährt, bei Entzugssymptomen nach Absetzen eines kurzwirksamen Benzodiazepins auf eine Verbindung mit geringerer Eliminationsgeschwindigkeit überzugehen und diese dann auszuschleichen.

Der Gedanke, daß Benzodiazepinderivate in der Lage sein könnten, im Sinne einer Gegenregulation die Bildung eines endogenen inversen Benzodiazepinagonisten (mit entgegengesetztem Wirkungsspektrum, also anxiogen, epileptogen usw.) zu induzieren, ist überaus interessant und liefert für die zu den gewünschten Benzodiazepineffekten „spiegelbildliche“ Entzugssymptomatik eine plausible Erklärung. Allerdings ist diese Möglichkeit noch sehr spekulativ (LITTLE, 1987).

Mit 1,8 Millionen Packungen im Jahr 1990 im Wert von 21 Millionen DM (Apotheken-Abgabepreis) nahm Triazolam (HALCION) hinter Flunitrazepam (2,7 Millionen Packungen ROHYPNOL für 32 Millionen DM) Rang zwei unter den meist verordneten Benzodiazepinen ein, die ausschließlich als Schlafmittel angeboten wurden. Das Temazepam-haltige PLANUM erreichte nur ein Drittel der HALCION-Verkaufszahlen.

Mehrfach wurde vor schwerwiegenden ZNS-Störwirkungen unter Triazolam gewarnt. Innerhalb von acht Jahren erhielt die US-amerikanische FDA fast 200 Berichte über unerwünschte Wirkungen in Verbindung mit Triazolam - bezogen auf die Zahl der Verordnungen mehr als fünfmal häufiger als für andere Benzodiazepin-Hypnotika wie Temazepam (PLANUM, REMESTAN).

Bezogen auf 1 Million Verordnungen ruft das kurz wirkende (etwa 3 Stunden) Triazolam über 45fach häufiger anterograde Amnesien hervor als Temazepam, das wir wegen seiner günstigen Halbwertszeit von 5-12 Stunden neben Oxazepam (ADUMBRAN u.a.) als Standardtherapeutikum einstufen. Ein Arbeitsmediziner berichtet beispielsweise über einen Geschäftsreisenden, der sich nach der HALCION-Einnahme nicht daran erinnern kann, wie er durch die Flughafenkontrolle in das Hotel gekommen ist. Mit Agitiertheit, Psychose, Verwirrtheit, aggressiven Reaktionen und Krampfanfällen bei Entzug ist nach FDA-Daten unter Triazolam 8-34mal häufiger zu rechnen als nach Temazepam.

Wegen der nicht vertretbaren hohen Risiken von Abhängigkeit und erhöhter Nebenwirkungshäufigkeit wurden 1987/88 in Deutschland, Frankreich und Italien Zubereitungen mit 0,5 mg Triazolam vom Markt genommen. Die in der Bundesrepublik erhältlichen Tabletten zu 0,25 mg wurden in Australien wegen des Risikos unerwünschter Wirkungen nicht zugelassen. Dort ist lediglich eine 0,125 mg-Dosis auf dem Markt, die wahrscheinlich der therapeutisch vertretbaren Höchstdosis entspricht.

Häufigkeit und Schwere der zum Teil „paradoxen“ und daher von Arzt und Patienten nicht erwarteten Störwirkungen erfordern in den Triazolam-Produktinformationen auffällige Warnhinweise mit Erläuterung der ZNS-Effekte: „Anterograde Amnesie“ (Erinnerungsstörungen für Ereignisse nach Einnahme von Triazolam), „Travellers Amnesia“ und die folgenden ZNS-Reaktionen verschiedener Schwere werden nach therapeutischen Dosen von Triazolam auffällig häufiger als nach anderen Benzodiazepin-Hypnotika beschrieben: Angstzustand, Agitiertheit, auffälliges und aggressives Verhalten, Verwirrtheit, Delirium, Depression, Halluzination, Übererregbarkeit, Paranoia und Krampfanfälle beim Entzug. Treten solche Symptome bei einem HALCION-Patienten auf, ist die Indikation für die Anwendung des Benzodiazepins sorgfältig zu prüfen... Nach zwei Wochen andauernder Einnahme von Triazolam nimmt dessen Wirksamkeit deutlich ab. Es sollte daher maximal ein Bedarf für zwei Wochen verordnet werden.

(Quelle: HELLANDER F., WOLFE J.S.M.; at, 5 (1990), 49-50)

Stoffwechselverhalten:*Aufnahme:*

Rasche gastrointestinale Resorption, maximale Blutspiegel werden nach ca. 1,5 Stunden erreicht, bei einer Dosis von 0,88 mg ca. 5 mg/l.

Metabolism us:

Wegen des Triazolringes erfolgt nicht die für Benzodiazepine übliche N-Demethylierung, Oxidation in 2-Stellung und Hydroxylierung in 3 (neben Öffnung des Diazepinringes); die Hauptmetaboliten von Triazolam sind 4- und 1'-Hydroxytriazolam mit 11 bzw. 69 %. Die Plasmaproteinbindung beträgt 89 %; sie ist jedoch leicht reversibel (EBERTS).

Die bisherigen Untersuchungen lassen darauf schließen, daß die Clearance von Triazolam bei älteren im Vergleich zu jüngeren Individuen vermindert ist (GREENBLATT). Dies dürfte vorwiegend auf die bei betagten Personen verminderte Oxydationskapazität der Leber zurückzuführen sein, wobei zusätzlich eine bei älteren Menschen verminderte Leberdurchblutung eine Rolle spielen dürfte. Die bei älteren Patienten verminderte Triazolam-Clearance manifestiert sich vorwiegend in Form einer größeren Fläche unter der Serum-Konzentrationszeitkurve (= höhere biologische Verfügbarkeit), weniger in Form einer verlängerten Halbwertszeit.

Von Cimetidin ist bekannt, daß es die Oxydationskapazität der Leber beeinträchtigt und die Leberdurchblutung vermindert (FEELY). Die gleichzeitige Verabreichung von Triazolam und Cimetidin führt daher zu einer Erhöhung der biologischen Verfügbarkeit von Triazolam, ohne jedoch eine Änderung der Eliminationshalbwertszeit nach sich zu ziehen (ABERNETHY). Ähnliche Wirkungen lassen sich feststellen, wenn Triazolam gleichzeitig mit INH verabreicht wird. Obwohl bisher nicht untersucht, dürfte auch bei Patienten mit Leberzirrhose aus den genannten Gründen die biologische Verfügbarkeit von Triazolam nach oraler Gabe erhöht sein.

Ausscheidung:

Fast ausschließlich renal und in Form der Hydroxylierungsprodukte. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt für Triazolam 2,7 Stunden, für die Metaboliten 3,4 Stunden in der Initialphase und 7,8 Stunden in der Terminalphase.

Toxizität:*Akute Toxizität:*

Tab. 1: LD₅₀ (mg/kg KG) von Triazolam

Ratte	oral über 5000 mg/kg	intraperitoneal über 2000 mg/kg
Maus	oral über 2500 mg/kg	intraperitoneal über 1100 mg/kg

Chronische Toxizität:

im Langzeitversuch war Triazolam untoxisch in Dosen von 10-30 mg/kg bei Hunden und 30-100 mg/kg bei Ratten.

Nachweis:

qual.: Dünnschichtchromatografie

quant.: Gaschromatografie (GREENBLATT; JOCHEMSEN; ADAMS; BELVEDERE).

Symptome:*ZNS:*

Benommenheit, Schwindelgefühl, Koordinationsstörungen; Somnolenz und andere Zeichen zentraler Dämpfung (Atemdepression), Kopfschmerzen, Sehstörungen, Geschmacksalterationen; Amnesie; selten Verhaltensstörungen wie depressive Stimmungslage, plötzlich aggressive Anwandlungen, Verwirrung und suizidale Neigungen

gastrointestinal:

Oberbauchbeschwerden, Diarrhoe

allergisch:

Pruritis, Urtikaria

Therapie:

Primäre Giftentfernung durch Kohle-Pulvis-Gabe oder Magenspülung, Gabe von Medizinalkohle und Glaubersalz; Freihalten der Atemwege und ggf. künstliche Beatmung; bei Atemdepression Antidot Flumazenil (Anexate® 0,2 mg i.V., Wiederholung bei Bedarf); intravenöse Flüssigkeitszufuhr. In weniger schweren Fällen unter engmaschiger Kontrolle der Vitalfunktionen ausschlafen lassen.

Bei Überdosierung sofort Kohle-Pulvis, Klinikeinweisung unter Monitorkontrolle, Magenspülung, Kohle, Monitorkontrolle.

Plasmaexpander

Literatur:

- ABERNETHY, D.R., GREENBLATT, D.J., DIVOLL, M., MOSCHITTO, L.J., HARMATZ, J.S., SHADER, R.I.: Interactin of Cimetidine with the triazolo Benzodiazepines alprazolam and triazolam. Submitted for publication (1982c).
- ADAM, K., OSWALD, I.: Can a Rapidly-eliminated Hypnotic Cause Daytime Anxiety? *Pharmacopsychiatry* 22 (3), 115-119(1989).
- ADAMS, W.J.: *Analytical Letters* 12: 657-671 (1979).
- ADAMS, W.J., RYKERT, U.M., BOMBARDT, P.A.: *Analytical letters* 13: 149-161 (1980).
- BELVEDERE, G., TOGNONI, G., FRIGERIO, A., MORSELLI, P.L.: *Analyt. Letters* 5: 531-541 (1972).
- EBERTS, F.S., PHILOPOULOS, Y., REINEKE, L.M., VLIEK, R.W.: *Clin. Pharmacol. Ther.* 29: 81-93 (1981).
- FEELY, J., WILKINSON, G.R., WOOD, A.J.: *New Engl. J. Med.* 304: 692-695 (1981).
- GALL, M. et al.: Synthesis and Pharmacology of Nocel Anxiolytic Agents derived from 2-(Dialkylamino)-methyl-4H-triazol-4-yl)-benzophenones and related Heterocyclic Benzophenones. *J. Med. Chem.* 19 (1976) 1057.
- GREENBLATT, D.J., DIVOLL M., MOSCHITTO, L.J., SHADER, R.I.: *J. Chromatography* 225: 202-207 (1981a).
- GREENBLATT, D.J., DIVOLL, M., ABERNETHY, D.R., MOSCHITTO, L.J., SMITH, R.B., SHADER, R.I.: Reduced clearance of triazolam in old age: Relation to antipyrine oxidizing capacity. Submitted for publication (1982b).
- JOICHEMSEN, R., BREIMER, D.D.: *J. Chromatography* 223: 438-444 (1981).
- Ko, H. et al.: Radioimmunoassay of Triazolam. *Analytical Letters* 10 (1977) 1019.
- LITTLE, H., Nun, D.J., TAYLOR, S.C.: *J. Psychopharmac.* 1: 35^6 (1987).
- PAKES, G.E., BRODGEN, R.N., HEEL, R.C., SPEIGHT, T.M., AVERY, G.S.: *Drugs* 22: 81-110 (1981).
- WANG, R. et al.: Determining Optimum Dose and Acute Tolerance of Triazolam. *J. Int. Med. Res.* 5 (1977) 184.