

Alkoholdelir

Was gibt es Neues?

Seit dem Erscheinen der letzten Auflage haben sich für die Therapie des Alkoholdelirs keine grundlegenden Neuigkeiten ergeben. Clomethiazol ist weiterhin das in Deutschland zumindest in psychiatrischen und neurologischen Einrichtungen am häufigsten verwendete Medikament zur Behandlung des Alkoholdelirs. Benzodiazepine werden vor allem in der intensivmedizinischen Behandlung auf anästhesiologischen und interdisziplinären Stationen verwendet, wobei die Möglichkeit der intravenösen Gabe der entscheidende Vorteil ist. Die vorliegende Leitlinie wurde aktualisiert und hinsichtlich der Evidenzklassen und Empfehlungsstärken auch im Hinblick auf die Gegebenheiten in der Schweiz und Österreich vervollständigt. So sind z. B. Clomethiazol und Chlordiazepoxid in Österreich nicht zugelassen.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Die Diagnose Alkoholdelir setzt eine genaue klinische und ggf. apparative Diagnostik voraus, damit organische Hirnerkrankungen, die ebenso das Bild des deliranten Syndroms bieten, nicht verkannt werden (**A**).
- Das unvollständige Delir, das sog. Prädelir (vegetative Symptomatik oder Halluzinationen), ist mit oralen GABA-ergen Substanzen zu behandeln: Clomethiazol, Benzodiazepine (**A**). Bei milder Ausprägung ist ein 6-tägiges Regime mit Carbamazepin möglich (**B**).
- Beim Vollbild des Delirs sind Benzodiazepine und Clomethiazol, bevorzugt in symptomgetriggelter Dosis (d. h. entweder nach etablierten Skalen wie CIWA-Ar oder anhand von Herzfrequenz, Blutdruck, Tremor), gut wirksam (**A**), die Kombination mit einem Neuroleptikum, z. B. Haloperidol, ist zu empfehlen (**A**).
- Sehr schwere Verläufe machen eine parenterale Therapie auf der Intensivstation notwendig. Untersucht sind die Kombinationen Diazepam/Haloperidol und Midazolam/Haloperidol (**A**). Zusätzlich kann Clonidin gegeben werden (**B**).
- Adjuvante Therapie des vollständigen Delirs mit einer adäquaten Flüssigkeitszufuhr (bis 4000 ml unter ZVD-Kontrolle) (**B**), Magnesium (Magnesiumcitrat oder Magnesiumaspartathydrochlorid 3 × 100 mg) (**B**) sowie Vitamin B₁ (initial 100 mg i. v. oder i. m., danach 1– 3 × 100 mg p. o.) (**B**).
- Behandlungsversuche des Delirs mit Alkohol sind kontraindiziert (**A**).

Definition

Das Alkoholdelir (Synonym: Delirium tremens [DT], Entzugsdelir) ist eine potenziell lebensbedrohliche akute Folge des chronischen Alkoholismus mit psychotischer und neurovegetativer Symptomatik. 3% der Bevölkerung sind alkoholkrank, 5% (3– 15%) der Alkoholkranken erleiden Delirien, 12– 23% der Delirkranken machen Rezidive durch. Der Spontanverlauf des unbehandelten Delirs ist

selbstlimitierend mit einer spontanen Erholung nach 5– 7 Tagen, die Letalität des unbehandelten Delirs liegt bei 15%, unter optimaler Therapie bei 2%.

Klinik

Die klinische Symptomatik setzt sich aus psychischen, neurologischen und autonomen Symptomen zusammen. (Die Symptombeschreibung des ICD-10-GM 2005 unter F 10.4 und F 05 ist für den klinischen Gebrauch wenig hilfreich.)

Symptomgruppe des exogenen Reaktionstyps

- Gedächtnisstörungen und Desorientiertheit
- Motorische Unruhe, Übererregbarkeit und Schlafstörungen; bei schweren Verläufen Bewusstseinsstörungen, selten Koma
- Affektive Störungen mit Heiterkeit oder Angst (Selbst- und Fremdgefährdung!)
- Epileptische Anfälle bei 20%, bevorzugt im anlaufenden Delir („ Prädelir“)

Symptomgruppe der halluzinatorischen Psychose

- Illusionäre Verkennungen mit Beziehung zum Alkohol (Pfleger wäre der Kellner)
- Optische und taktile Halluzinationen (Würmer, Käfer, kleine Elefanten auf der Haut)
- Suggestibilität (Patient liest von einem leeren Blatt ab, trinkt aus dem imaginären Glas, bindet Knoten ohne Faden)

Symptomgruppe der neurovegetativen Entgleisung

- Fieber bis 38,5 °C
- Hypertonie bis 180/110 mmHg
- Tachykardie
- Profuse Hyperhidrose
- Tremor

Schweregrade

Das **unvollständige Delir** (sog. „ Prädelir“ , synonym Entzugssyndrom) bietet flüchtige, zumal abendliche Halluzinationen **oder** eine leichte und flüchtige vegetative Symptomatik mit Schreckhaftigkeit, Schlafstörungen, Schwitzen und morgendlichem Tremor, zudem fakultativ epileptische Anfälle vom Grand-mal-Typ.

Das **vollständige Delir** (Delirium tremens) zeigt Symptome des exogenen Reaktionstyps mit Bewusstseins-, affektiven und Orientierungsstörungen, Übererregbarkeit **und** Symptome der halluzinatorischen Psychose (illusionäre Verkennungen, optische und taktile Halluzinationen, Suggestibilität) **und** eine vegetative Entgleisung (Fieber, Hypertonie, Tachykardie, Hyperhidrose, Tremor).

Das **lebensbedrohliche Delir** macht 7% aller Delirien aus mit der Symptomatik des vollständigen Delirs und ist bestimmt von schweren, vor allem kardialen und pulmonalen Komplikationen und schweren Bewusstseinsstörungen.

Eine andere Schweregradeinteilung ist der CIWA-Ar (Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol; Sullivan et al. 1989, <http://images2.clinicaltools.com/images/pdf/ciwa-ar.pdf>).

Diagnostik

Die Diagnose des DT ist eine klinische, sie stützt sich auf Eigen- und Fremdanamnese, die exakte internistische, neurologische und psychiatrische Untersuchung und eine begrenzte Zusatzdiagnostik.

Anamnese

- Vorausgegangene Entzüge, Delirien?
- Manchmal korrekte Angabe des Alkoholkonsums, häufig Dissimulation durch Patient und Angehörige
- Verkehrsdelikte (Führerschein)?
- Lebenssituation (Arbeitslosigkeit), berufliche Alkoholexposition?

Klinische Untersuchung

- Delirantes Syndrom (s. o.)
- Foetor alcoholicus
- Zeichen der Leberdysfunktion: Lebervergrößerung, Gerinnungsstörung, Ikterus u. a.
- Globale Muskelverschmächigung und Stammfettsucht, faziale Teleangiektasien

Labor

- Hyperchrome Anämie
- Erhöhte Werte für Blutalkohol, Gamma-GT, S-GOT, S-GPT, alkalische Phosphatase, Gesamtstickstoff, Natrium, Kalium, Chlorid, Bilirubin, Kreatinin
- pCO₂-Erniedrigung

Zusatzdiagnostik

- Röntgen-Thorax
- EKG
- Entzündungsparameter

Im Einzelfall erforderlich

Bei initialen Anfällen, neurologischen Herdzeichen, Bewusstseinsstörungen (**A**):

- CCT (Trauma?)
- MRT (Wernicke-Enzephalopathie?)
- Blutkultur, Liquor (Meningoenzephalitis?)
- EEG (nach Anfall, nichtkonvulsiver Status epilepticus?)

Pathogenese

Das Alkoholdelir (DT) folgt der jahrelangen Aufnahme von 80– 120 g reinem Alkohol täglich oder regelmäßigen Alkoholexzessen (sog. Quartalstrinken). Auslöser des DT ist in der Regel ein abrupter Alkoholentzug, gelegentlich ein nur milder Abfall des Alkoholspiegels, selten ein Alkoholexzess. Es wird also nicht jedes Alkoholdelir durch einen Alkoholentzug ausgelöst (**A**)!

Cave

20– 100% der Delirkranken bieten einen erhöhten Blutalkohol, meist Zeichen einer erfolglosen Selbstbehandlung mit Alkohol.

Die chronische Alkoholzufuhr führt im Organismus zu Kompensationsmechanismen, die im Alkoholentzug schädlich sind und die klinische Symptomatik erklären. Vereinfacht nach Rommelspacher et al. (1991) und Heinz und Mann (2001) sind im Entzug die wichtigsten Mechanismen:

- Überaktivität des Glutamat-ergen Systems (symptomatische epileptische Anfälle)
- Herunterregulierte GABA-erge Hemmung (Unruhe, Agitiertheit, epileptische Anfälle)
- Reduktion der Alpha-2-Rezeptoren (sympathische Überaktivität – „ Noradrenalinsturm“ – mit Tachykardie, Hypertension, Tremor und Hyperhidrose)
- Verzögert Vermehrung der Dopamin-ergen Rezeptoren (verzögert auftretende produktiv psychotische Symptomatik)
- Cholinerge Insuffizienz (kognitive Defizite), vermehrte ADH-Sekretion (Flüssigkeitsretention, Hirnödem)

Differenzialdiagnose

Die Differenzialdiagnose des Alkoholdelirs umfasst Zustände mit „ deliranter“ Unruhe, produktiv-psychotischen Phänomenen und vegetativer Entgleisung:

- Medikamentenentzugsdelir, Drogenentzug
- Pharmakogene (L-Dopa) und toxische Psychosen, anticholinerges Syndrom
- Floride schizophrene Psychose, Manie
- Alkoholfolgeerkrankungen: Wernicke-Korsakow-Syndrom, Alkoholhalluzinose
- Verwirrheitszustände bei vorbestehender kognitiver Störung oder Demenz
- Posttraumatische Durchgangssyndrome (Hirnkontusion, subdurales Hämatom nach initialem Anfall oder Sturz in der Alkoholintoxikation)
- Posthypoxische, posthypoglykämische Durchgangssyndrome
- Metabolische (hepatische) und endokrine (hyperthyreote) Enzephalopathien
- Epileptisches Durchgangssyndrom, nichtkonvulsiver Status epilepticus
- Septische Enzephalopathie
- Entzündungen des ZNS: bakterielle Meningitis und Enzephalitis

Cave

Verminderte Infektabwehr des Alkoholkranken mit atypischen Verläufen, z. B. apurulente Pneumokokkenmeningitis, Listerienmeningoenzephalitis.

Komplikationen

Die Multimorbidität des Alkoholkranken bedingt eine hohe Rate von Komplikationen:

- Bakterielle Entzündungen: Pneumonie, Sepsis
- Herzrhythmusstörungen
- Elektrolytstörungen, insbesondere Natrium, Magnesium und Kalium
- Kreislaufschock
- Hypertonus
- Hepatisches Koma
- Niereninsuffizienz
- Pankreatitis
- Rhabdomyolyse
- Multiorganversagen

Vorbestehende Leberschäden sind besonders zu beachten mit Gerinnungsstörungen, portalen Hypertension. Es besteht die Gefahr der Entgleisung einer portalen Hypertension mit Aszitesbildung und metabolischer Alkalose, Ösophagus- und Fundusvarizenblutung. Eine akute Pankreatitis ist bei chronischer Vorschädigung im Delir leicht zu übersehen, es drohen Schock und Multiorganversagen. Darüber hinaus erhöht der Alkoholentzug die Exkretion von Magnesium um 160– 200%. Meistens ist eine Hypomagnesiämie mit einer Hypokaliämie kombiniert, was zusammen das Risiko des Auftretens von Herzrhythmusstörungen deutlich erhöht (insbesondere ventrikuläre Tachykardien mit Torsade de pointes). Zudem bergen die häufigen Hyponatriämien die Gefahr der zentralen pontinen oder extrapontinen Myelinolyse bei zu raschem Ausgleich.

Therapie**Ambulant/stationär**

Die Mehrzahl der Alkoholentzüge erfolgt ambulant, zum großen Teil ohne ärztliche Hilfe. Patienten mit manifesten Entzugssymptomen (unvollständiges Delir, „Prädelir“) sind stationär zu behandeln, Kranke mit manifesten vollständigen Delirien auf der Intensivstation.

Vorgehen bei der Aufnahme (A):

- Kontrolle und Stabilisierung der Vitalfunktionen
- Sicherer venöser Zugang, Blutentnahme, ggf. Drogen-Screening aus dem Urin
- Internistische und exakte neurologische Untersuchung
- Eigenanamnese – soweit möglich, Fremdanamnese

Cave

Dissimulation.

- Vitamin B₁ 50– 100 mg i. v., erst dann glukosehaltige Infusionslösungen

Bei besonderer Indikation: Initiale Sedierung**Cave**

Kumulative Sedierung bei erhöhtem Blutalkohol.

Allgemeine Therapiemaßnahmen (A)

- Adäquate Überwachung und Patientensicherung, ggf. richterliche Unterbringung (in Deutschland nach PsychKG oder Betreuungsgesetz)
- Fixierungszeiträume auf ein Minimum beschränken, technisch sicher durchführen (5-Punkt-Fixierung: Extremitäten, Bauchgurt), Fixierungsprotokoll anfertigen
- Flüssigkeitszufuhr je nach individuellem Bedarf unter ZVD-Kontrolle
- Exakte Bilanzierung, ZVD, Bettwaage hilfreich (inadäquate ADH-Sekretion möglich)
- Zufuhr von Magnesium (100 mg Magnesiumcitrat oder Magnesiumaspartathydrochlorid einmal täglich) und Spurenelementen
- Hypokaliämie häufig, wohl nur Epiphänomen, adäquate Kaliumzufuhr
- Hyponatriämie, falls vorhanden, nur langsam ausgleichen wegen Gefahr der zentralen pontinen Myelinolyse (Steigerung des Na-Spiegels maximal um 0,6 mmol/h, Berechnung des Natriumdefizits: $\text{Na}^+\text{-Defizit} = [135 \text{ mmol/l} - \text{Na}^+_{\text{ist}}] \times 0,3 \times \text{kg KG}$; Infusion von 2– 5%iger NaCl-Lösung unter stündlicher Kontrolle von Natrium)
- Ruhige, gut beleuchtete Umgebung wegen Unruhe, Desorientierung und Angst
- Vitamin-B₁-Mangel bei 50% der Alkoholkranken (Gefahr der Wernicke-Enzephalopathie), nach initialer Vitamin-B₁-Gabe i. v. (s. o.) 50– 100 mg/d p. o., zusätzlich Vitamin B₆

Medikamentöse Therapie

Die Medikation zur Behandlung des Alkoholdelirs sollte sedieren, ohne die vitalen Schutzreflexe zu beeinträchtigen, die epileptische Krampfschwelle erhöhen, die autonome Überaktivität dämpfen und antipsychotisch wirksam sein, ohne wesentliche Nebenwirkungen zu entwickeln. Da keine Einzelsubstanz alle Anforderungen erfüllt, sind Kombinationstherapien möglich (**B**).

Verschiedene Individuen benötigen höchst unterschiedliche Dosen. Die Behandlung des unvollständigen Delirs (synonym Entzugssyndrom) ist mit oralen Gaben von Benzodiazepinen oder Clomethiazol leicht durchzuführen. Letzteres ist bei Patienten mit schweren pulmonalen Erkrankungen vor allem wegen der Hypersekretion nicht anzuwenden. Das manifeste (vollständige) DT kann p. o. mit einem Benzodiazepin oder mit Clomethiazol allein behandelt werden. Wir empfehlen die orale Kombinationstherapie einer GABA-ergen Substanz (Benzodiazepin oder Clomethiazol) mit einem Neuroleptikum (**A**).

Die Behandlung des unvollständigen Delirs kann alternativ zu Benzodiazepinen oder Clomethiazol auch mit Antikonvulsiva (Carbamazepin) durchgeführt werden, wobei die Studienergebnisse hinsichtlich einer Gleichwertigkeit oder gar Überlegenheit gegenüber Clomethiazol oder Benzodiazepinen sehr heterogen sind. Eine neuere Metaanalyse von Polycarpou et al. (2005) kommt zu keinem eindeutigen Schluss (C).

Beim sehr schweren, lebensbedrohlichen Delir reicht die orale Behandlung nicht aus, eine intravenöse Kombinationstherapie ist sinnvoll (A). Intravenöses Diazepam oder Midazolam kann mit Haloperidol kombiniert werden (B). Die parenterale Delirtherapie ist obligatorisch auf der Intensivstation durchzuführen (A). Supplementär wird Clonidin i. v. eingesetzt, um die sympathikotone Überaktivität zu dämpfen.

Die in **Tabelle 1** dargestellte Eskalationstherapie des Alkoholdelirs ist aus der täglichen Praxis der Autoren erwachsen. Kontrollierte Studien liegen vor für Benzodiazepine (↑↑), Clomethiazol (↑↑), Carbamazepin (↔), Clonidin (↑↑) und die Kombination von Benzodiazepinen mit Neuroleptika (↑). In der Mehrzahl der Studien werden allerdings Patienten allein mit Alkoholentzugssyndromen (vegetativer Entzugssymptomatik/unvollständigem Delir) beschrieben oder es werden solche mit Entzugssyndrom oder manifestem Delir gemischt. Dies ist hinsichtlich der Aussagekraft der Studien zum voll ausgebildeten, manifesten Delir zu berücksichtigen. Deshalb sind alte retrospektive Studien, die sich allein dem Krankheitsbild **manifestes Delir** widmen, durchaus noch wertvoll.

Tabelle 1 Pragmatische Behandlung von Alkoholentzugssyndrom und Alkoholdelir (nach Schuchardt u. Hacke 2000)

I. Unvollständiges Delir/Alkoholentzugssyndrom

Klinische Überwachung und Allgemeintherapie bei sehr milden Verläufen oder Clomethiazol	4x tägl. 2 Kapseln à 192 mg p. o. (oder 4x tägl. 10 ml Saft), Reduktion nach Klinik oder bedarfsadaptierte Gabe nach CIWA-Ar
oder Diazepam	4– 6x tägl. 10 mg p. o., Reduktion um 10% pro Tag <i>oder</i> 3 × 20 mg im Abstand von 2 Stunden als Loading dose <i>oder</i> bedarfsadaptierte Gabe nach CIWA-Ar
oder Lorazepam	4– 6x tägl. 1 mg p. o., Reduktion um 10% pro Tag <i>oder</i> bedarfsadaptierte Gabe nach CIWA-Ar
oder Chlordiazepoxid	4– 6x tägl. 25– 50 mg, Reduktion um 20% pro Tag <i>oder</i> 3 × 100 mg im Abstand von 2 Stunden als Loading dose

II. Vollständiges Delir

I. Unvollständiges Delir/Alkoholentzugssyndrom

Clomethiazol	4– 8x tägl. 2 Kapseln à 192 mg p. o. (oder jeweils 10 ml Saft), Reduktion nach Klinik
oder Clomethiazol <i>plus</i> Haloperidol	6– 8 (max. 12)x tägl. 2 Kapseln à 192 mg p. o. (oder jeweils 10 ml Saft) 3– 6x tägl. 5– 10 mg p. o. oder i. v.
oder Diazepam <i>plus</i> Haloperidol	6x tägl. 10 mg p. o. 3– 6x tägl. 5– 10 mg p. o. oder i. v.
oder Lorazepam <i>plus</i> Haloperidol	6x tägl. 1 mg p. o. 3– 6x tägl. 5– 10 mg p. o. oder i. v.

III. Lebensbedrohliches Delir (vollständiges Delir, orale Therapie unzureichend)

Diazepam <i>plus</i> Haloperidol	120– 240 mg i. v. pro Tag (kontinuierlich oder als Boli) 3– 6x tägl. 5 (in Ausnahmen 10) mg i. v.
oder Midazolam <i>plus</i> Haloperidol	Bis zu 20 mg pro Stunde, nach Wirkung 3– 6x tägl. 5 (in Ausnahmen 10) mg i. v.
Fakultativ zusätzlich Clonidin	Initial 0,025 mg i. v. pro Stunde, Dosis bei Bedarf erhöhen

Die Wirkung von **Benzodiazepinen** gegen Plazebo oder gegen ein Verum wurde in einer Metaanalyse mit 11 Studien und 1286 Patienten beschrieben (Holbrook et al. 1999): Benzodiazepine sind Plazebo überlegen und keine andere Substanz einschließlich Betablockern, Carbamazepin und Clonidin ist günstiger (↑↑). Mayo-Smith kam 1997 in seiner Metaanalyse zu dem Ergebnis, dass Benzodiazepine die Schwere des Entzugs, die Häufigkeit von manifesten Delirien und von epileptischen Anfällen reduzieren (↑↑). Eine neuere Metaanalyse von Ntais et al. (2005) zeigt ebenfalls eine eindeutige Wirkung der Benzodiazepine (↑↑), wobei jedoch eine eindeutige Überlegenheit gegenüber anderen Medikamenten nicht nachgewiesen werden konnte. Aus zahlreichen Studien zusammengefasst (Schuchardt u. Hacke 2000), sind die folgenden Punkte bedeutsam: Benzodiazepine sind wegen der Sättigung der GABA-Benzodiazepin-Rezeptoren sicherer als Clomethiazol, in der Monotherapie aber weniger effektiv. Alle Benzodiazepine sind als äquivalent anzusehen. Lang wirksame Substanzen wie Diazepam und Chlordiazepoxid (in Österreich nicht zugelassen) bieten Vorteile, können jedoch bei alten Menschen und Leberkranken zur Kumulation führen. Dieses Risiko bietet Lorazepam (z. B. Tavor) wegen seiner mittellangen Halbwertszeit und des Abbaus durch Glukuronidierung nicht. Einer streng symptomgetriggerten Dosierung ist der Vorzug vor festen Schemata zu geben (z. B. mittels Monitoring anhand CIWA-Ar [<http://images2.clinicaltools.com/images/pdf/ciwa-ar.pdf>] oder Gabe nach

semi-quantifizierbaren vegetativen und neurologischen Zielsymptomen, wie z. B. RR und Tremor). Benzodiazepine bieten mit Alkohol (und Clomethiazol) das Risiko der Kumulation und sekundären Abhängigkeit.

Clomethiazol ist als GABA-erge Substanz sedierend, vegetativ stabilisierend, antikonvulsiv und anxiolytisch wirksam, nach Mc Grath (1975) ist es potenter als Benzodiazepine (↑) und nach Ritola u. Malinen (1981) dem Carbamazepin überlegen (↑). Majundar (1991) betont die Überlegenheit von Clomethiazol gegenüber anderen Substanzen bei frühem Einsatz. Überdosierungen kommen dafür leichter vor. Hauptnebenwirkungen sind Bronchorrhö (kontraindiziert bei Lungenerkrankungen), Atemdepression und Kreislaufhypotonie. Die parenterale Applikationsform ist nicht mehr verfügbar. Auch Clomethiazol ist mit Alkohol und anderen GABA-ergen Substanzen (Benzodiazepine) kumulativ wirksam. Wegen seines Abhängigkeitspotenzials soll es nur stationär verabreicht und vor der Entlassung ausgeschlichen werden (**A**) (Schuchardt u. Hacke 2000).

Carbamazepin ist beim Entzugssyndrom (unvollständiges Delir) in einem 6-Tage-Schema (siehe **Tab. 1**) nach Ritola u. Malinen (1981) wirksam (↑) und Phenobarbital und Oxazepam ebenbürtig (↑↑) (Bjorkqvist et al. 1976, Malcolm et al. 1989). Nach einer kleinen randomisierten, einfach-blinden Untersuchung von Seifert et al. (2004) mit 37 Patienten im Entzugssyndrom hat es gegenüber Clomethiazol den Vorteil der geringeren kognitiven Beeinträchtigung (↑). Zum Einsatz von Carbamazepin beim voll ausgebildeten Delir liegen keine Studien vor (↔), die Autoren gehen nach eigener Erfahrung hier eher von einer unzureichenden Wirkung aus (**C**). Inwieweit Antikonvulsiva insgesamt eine gute Alternative zu Clomethiazol oder Benzodiazepinen darstellen, bleibt nach einer neueren Metaanalyse weiterhin unklar (Polycarpou et al. 2005).

Clonidin ist als Alpha-2-Rezeptor-Agonist bei milden Entzugssyndromen p. o. zur Kontrolle von Hypertension und Tachykardie geeignet (Baumgärtner 1988). Clomethiazol ist es aufgrund unzureichender Beeinflussung von Halluzinationen und epileptischen Anfällen dagegen unterlegen (Heuzeroth u. Grünklee 1988). Es eignet sich zur ergänzenden Beeinflussung der vegetativen Entgleisung mit einer Initialdosis von 0,025 mg/h i. v. und Tagesdosen von 0,29– 2,37 mg (Fauler u. Verner 1993).

Kombinationstherapien werden seit 1980 empfohlen (**A**). Spies et al. (1996) verglichen in einer prospektiven kontrollierten Studie an 156 Patienten die Kombinationen Flunitrazepam/Clonidin vs. Clomethiazol/Haloperidol vs. Flunitrazepam/Haloperidol. Es ließen sich keine signifikanten Unterschiede erkennen (↑). Flunitrazepam/Clonidin dürfte hinsichtlich der Pneumoniehäufigkeit und Beatmungsbedürftigkeit Vorteile bieten, allerdings war die Wirkung auf Halluzinationen schlechter und kardiale Komplikationen kamen vermehrt vor. Dieselbe Arbeitsgruppe wies bei 44 chirurgischen Patienten nach, dass die Kombinationstherapie mit Flunitrazepam plus Clonidin plus (bei Halluzinationen) Haloperidol bedarfsadaptiert mit Boli günstiger ist als die Dauerinfusion mit Flunitrazepam (↑): leichteres Alkoholentzugssyndrom, Medikation niedriger, Pneumonien seltener, Aufenthalt auf der Intensivstation kürzer (Spies et al. 2003).

Wahrscheinlich unzureichende oder gefährliche Therapien

Alkohol selbst ist unwirksam, wenn ein manifestes Delir erst einmal ausgebrochen ist: „point of no return“. Von seinem Einsatz wird dringend abgeraten (**A**).

Besonders in chirurgischen Abteilungen wird Alkohol prophylaktisch oral oder parenteral eingesetzt. So verwendeten Hansbrough et al. (1984) 50– 100 ml/h einer 5%igen Alkohollösung parenteral. Hell et al. (1990) verhinderten in einer kleinen prospektiven Studie an 18 Alkoholkranken, die an einem Hypo/Oropharynx- oder Larynxkarzinom operiert waren, mit intravenösem Alkohol den Ausbruch eines Alkoholentzugssyndroms oder eines Delirs (↑). Eine solche Therapie wird überwiegend abgelehnt wegen des engen therapeutischen Fensters des intravenösen Äthanol, der unzuverlässigen Wirkung und des Fehlens adäquater klinischer Studien (z. B. Hodges u. Mazur 2004) und weil nicht alle Alkoholdelirien durch einen Entzug selbst ausgelöst sind. Auch aus Gründen der Patientenführung ist Alkohol nicht vertretbar, da möglicherweise zum Alkoholentzug bereite Kranke demotiviert und all die Prozesse unterhalten werden, die schließlich in ein Delir einmünden.

Phenytoin ist nicht antidelirant wirksam (Mayo-Smith 1997, Alldredge et al. 1989), **Valproat** wurde bisher nur beim Alkoholentzugssyndrom untersucht, beim Delir fehlen Untersuchungen. Über die Wirkung von **Topiramate**, **Vigabatrin** oder **Gabapentin** beim Delir sind Aussagen noch nicht möglich. Epileptische Anfälle werden nach der Erfahrung der Autoren durch Benzodiazepine und Clomethiazol, im Prädelir mit Carbamazepin, in der Regel ausreichend kontrolliert.

Zur Monotherapie sind **Neuroleptika** wegen der Erniedrigung der Krampfschwelle, extrapyramidaler Nebenwirkungen, Verlängerung des Delirs und einer erhöhten Letalität nach Athen et al. (1986) nicht vertretbar (**B**). Sie sind nach einer aktuellen Metaanalyse (Mayo-Smith et al. 2004) sedierend-hypnotischen Substanzen wie Benzodiazepinen unterlegen (↑↑). In der Kombination mit Clomethiazol oder einem Benzodiazepin dürften die negativen Aspekte der Neuroleptika allerdings nicht von Bedeutung sein. Unzureichend ist eine Monotherapie mit Betablockern und Kalziumantagonisten; Paraldehyd und Barbiturate dürften obsolet sein.

Einzelne Mitteilungen liegen vor für Tiaprid, Propofol, Gamma-Hydroxy-Buttersäure, Dexamethason, Nimodipin, Alprazolam, den Benzodiazepinrezeptor-Agonisten Abencarnil sowie für Akupunktur (**C**).

Prophylaxe des Delirs

Einheitliche Empfehlungen zur Prophylaxe eines Alkoholdelirs sind schwer abzuleiten, da in zahlreichen Publikationen nicht eindeutig zwischen der Vorbeugung und der Behandlung des Alkoholentzugssyndroms unterschieden wird. Risikofaktoren für den Ausbruch eines Alkoholentzugsdeliriums sind nach Palmstierna (2001): Infektionen, Tachykardie, Entzugssymptome und ein Alkoholspiegel über 1 Promille, epileptische Anfälle in der Vorgeschichte sowie vorausgegangene delirante Episoden.

Nach einer repräsentativen Umfrage an 176 teilnehmenden US-amerikanischen Suchtkliniken sind die am häufigsten zum Entzug (Entgiftung) verwendeten Substanzen: Chlordiazepoxid (33%), Diazepam

(16%), Magnesium (16%), Barbiturate (11%, s. u.), Phenytoin (10%, s. u.), Clonidin (7%), Oxazepam (7%) und Lorazepam (4%; Saitz et al. 1995). Clomethiazol ist nach einer großen retrospektiven Studie von Palsson (1986) an 476 Patienten besser als Carbamazepin oder Neuroleptika geeignet, bei stark gefährdeten Personen den Ausbruch eines Delirium tremens zu verhindern. Clonidin war in einer kleinen randomisierten Studie an 44 stationär aufgenommenen Patienten Placebo überlegen (↑) (Mondavio u. Ghiazza 1989). Verner et al. (1990) konnten in einer offenen prospektiven Studie mit 40 operierten Alkoholkranken durch die Erweiterung der Analgosedierung mit Clonidin die Entwicklung von Entzugssyndromen „nahezu vollkommen“ unterdrücken. Die Leitlinienautoren empfehlen bei alkoholabhängigen Patienten, die aus anderen Gründen als zum Entzug stationär aufgenommen wurden, die klinische Beobachtung und erst beim Auftreten von Entzugserscheinungen den Einsatz einer antideliranten Medikation nach **Tabelle 1 (B)**.

Weiteres Vorgehen

Die medizinische Prognose des DT ist mit einer Letalität von ca. 2% relativ günstig. Nur 10–20% aller Delirpatienten bleiben nach dem Delir alkoholabstinent. Eine längerfristige Entwöhnung ist immer anzustreben. Der Einsatz einer Anti-Craving-Substanz, z. B. Acamprosat, Disulfiram oder Naltrexon, ist bei glaubhaft zur Abstinenz bereiten Patienten zu erwägen (Schaffer u. Naranjo 1998).

Besonderheiten in der Schweiz und Österreich

Clomethiazol und Chlordiazepoxid sind in Österreich nicht zugelassen. Die rechtlichen Voraussetzungen für Unterbringungen sind landesspezifisch.

Expertengruppe

Prof. Dr. H.-C. Hansen, Klinik für Neurologie und Psychiatrie, Friedrich-Ebert-Krankenhaus Neumünster

PD Dr. M. Maschke, Abteilung für Neurologie und Neurophysiologie, Brüderkrankenhaus Trier

PD Dr. Th. Müller, Universitätsklinik und Poliklinik für Psychiatrie, Bern

PD Dr. B. Pfausler, Universitätsklinik für Neurologie, Innsbruck

Prof. Dr. V. Schuchardt, Neurologische Klinik, Klinikum Lahr

Dr. F. Tiecks, Neurologische Klinik Bad Aibling

Federführend: *PD Dr. Matthias Maschke, Abteilung für Neurologie und Neurophysiologie, Brüderkrankenhaus Trier, Nordallee 1, 54292 Trier*

Tel. 0651/208–2741, Fax 0651/208–2749

E-Mail: m.maschke@bk-trier.de

Bei dieser Leitlinie handelt es sich um eine Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN). Diese Leitlinie entstand ohne Unterstützung oder Einflussnahme durch die Industrie. Die Kosten wurden von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie getragen.

Korrigiert durch die Kommission Leitlinien der DGN und den Vorstand der DGN. Endgültig verabschiedet durch die Expertengruppe im Umlaufverfahren im Juli 2007.

Literatur

- Allredge BK, Lowenstein DH, Simon RP: Placebo-controlled trial of intravenous diphenylhydantoin for short-term treatment of alcohol withdrawal seizures. *Am J Med* 1989;87:645– 648.
- Athen D. Comparative investigation of clomethiazole and neuroleptic agents in the treatment of alcoholic delirium. *Acta Psychiatr Scand* 1986;329(Suppl):167– 170.
- Athen D, Hippus H, Meyendorf R, Riemer C, Steiner C: Ein Vergleich der Wirksamkeit von Neuroleptika und Clomethiazol bei der Behandlung des Alkoholdelirs. *Nervenarzt* 1977;48:528– 532.
- Baumgärtner GR. Clonidine vs. chlordiazepoxide in the management of acute alcohol withdrawal: a preliminary report. *Southern Med J* 1988;81:56– 60.
- Bird RD, Makela EH. Alcohol withdrawal: What is the benzodiazepine of choice? *Ann Pharmacother* 1994;28:67– 71.
- Bjorkqvist SE, Isohanni M, Makela R, Malinen L. Ambulant treatment of alcohol withdrawal symptoms with carbamazepine: a formal multicentre double-blind comparison with placebo. *Acta Psychiatr Scand* 1976;53:333– 342.
- Bonnet U, Banger M, Leweke FM, Specka M, Muller BW, Hashem T, et al. Treatment of acute alcohol withdrawal with gabapentin: results from a controlled two-center trial. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:514– 519.
- Busch H, Frings A. Pharmacotherapy of alcohol-withdrawal syndrome in hospitalized patients. *Pharmacopsychiat* 1998;21:232 – 237.
- Chick J. Delirium tremens. *Brit Med J* 1998;298:3– 4.
- Fauler J, Verner L. The pharmacokinetics of clonidine in high dosage. *Eur J Pharmacol* 1993;45:165– 167.
- Finzen C, Kruse G. Kombinationstherapie des Alkoholdelirs mit Haloperidol und Clomethiazol. *Psychiat Prax* 1980;7:50– 56.
- Hansbrough JF, Zapata-Sirvent RL, Carroll WJ, et al. Administration of intravenous alcohol for prevention of withdrawal in alcoholic burn patients. *Am J Surg* 1984;148:266– 269.
- Heinz A, Mann K. Neurobiologie der Alkoholabhängigkeit. *Dtsch Ärztebl* 2001;98:2279– 2283.
- Hell T, Martens D, Eyrich K. Postoperative alcohol withdrawal syndrome – prophylaxis versus therapy. *Anaesthesiol* 1990;102:A254.
- Heuzeroth L, Grünke D. Clonidine – alternative therapy in the treatment of delirium tremens. *Med Klin* 1988;83:783– 789.
- Hodges B, Mazur JE. Intravenous ethanol for the treatment of alcohol withdrawal syndrome in critically ill patients. *Pharmacother* 2004;24:1578– 1585.
- Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, Cheng C, King D. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of acute alcohol withdrawal. *CMAJ* 1999;160:649– 655.
- Koethe D, Juelicher A, Nolden BM, Braunwarth WD, Klosterkötter J, Niklewski G, et al. Oxcarbazepine-efficacy and tolerability during treatment of alcohol withdrawal: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter pilot study. *Alcohol Clin Exp Res* 2007;31(7):1188– 1194.
- Lineaweaver WC, Anderson K, Hing DN. Massive doses of midazolam infusion for delirium tremens without respiratory depression. *Crit Care Med* 1988;16:294– 295.

- Litten RZ., Allen J, Fertig J. Pharmacotherapies for alcohol problems: A review of research with focus on developments since 1991. *Alcohol Clin Exp Res* 1996;20:859– 876.
- Majundar SK. Chlormethiazole: current status in the treatment of the acute ethanol withdrawal syndrome. *Drug Alcohol Depend* 1991; 3:201– 207.
- Malcolm R, Ballenger JC, Sturgis ET, Anton R. Double-blind controlled trial comparing carbamazepine to oxacepam treatment of alcohol withdrawal. *Am J Psychiat* 1989;146:617– 621.
- Mayo-Smith MF, et al. Pharmacological management of alcohol withdrawal: *JAMA* 1997;278:144– 151.
- Mayo-Smith MF, Beecher LH, Fischer TL, et al. Management of alcohol withdrawal delirium. An evidence-based practice guideline. *Arch Intern Med* 2004;164:1405– 1412.
- Mc Grath SD. A controlled trial of clomethiazole and chlordiazepoxide in the treatment of the acute withdrawal phase of alcoholism. Conference on alcoholism. London: Longman, 1975:81– 90.
- Mondavio M, Ghiazza GF. Use of clonidine in the prevention of alcohol withdrawal syndrome. *Minerva Med* 1989;80:1233– 1235.
- Ntais C, Pakos E, Kyzas P, Ioannidis JP. Benzodiazepines for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;20:CD 005063.
- Palmstierna T. A model predicting alcohol withdrawal delirium. *Psychiat Serv* 2001;52:820– 823.
- Palsson A. The efficacy of early chlormethiazole medication in the prevention of delirium tremens. A retrospective study of the outcome of different drug treatment strategies at the Helsingborg psychiatry clinics, 1975– 1980. *Acta Psychiatr Scand* 2001;Suppl 329:140– 145.
- Polycarpou A, Papanikolaou P, Ioannidis JP, Contopoulos-Ioannidis DG. Anticonvulsants for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;20:CD 005064.
- Pfitzer F, Schuchardt V, Heitmann R. Die Behandlung schwerer Alkoholdelirien. *Nervenarzt* 1988;59:229– 236.
- Ritola E, Malinen L. A double-blind comparison of carbamazepine and clomethiazole in the treatment of alcohol withdrawal syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 1981;64:254– 259.
- Rommelspacher H, Schmidt LG, Helmchen H. Pathobiochemistry and pharmacotherapy of alcohol withdrawal. *Nervenarzt* 1991;62: 649– 657.
- Saitz R, Lawrence S, Friedman MD, et al. Alcohol withdrawal: A nationwide survey of inpatient treatment practices. *J Gen Intern Med* 1995;10:479– 487.
- Schaffer A, Naranjo CA. Recommended drug treatment strategies for the alcoholic patient. *Drug* 1998;56:571– 585.
- Schik G, Wedegaertner FR, Liersch J, Hoy L, Emrich HM, Schneider U. Oxcarbazepine versus carbamazepine in the treatment of alcohol withdrawal. *Addict Biol* 2005;10:283– 288.
- Schuchardt V, Hacke W. Klinik und Therapie alkoholassoziierter neurologischer Störungen. In: Seitz HK, Lieber CS, Simanowski UA, Hrsg. *Handbuch Alkohol, Alkoholismus, alkoholbedingte Organschäden*. Heidelberg: Johann Ambrosius Barth, 2000.
- Seifert J, Peter E, Jahn K, et al. Treatment of alcohol withdrawal: Chlormethiazole vs. carbamazepine and the effect on memory performance – a pilot study. *Addict Biol* 2004;9:43– 51.
- Sellers EM, Naranjo CA. New strategies for the treatment of alcohol withdrawal. *Psychopharmacol Bull* 1986;22:88– 92.
- Soyka M, Schmidt F, Schmidt P. Efficacy and safety of outpatient alcohol detoxification with a combination of tiapride/carbamazepine: additional evidence. *Pharmacopsychiat* 2006;39:30– 34.
- Spies CD, Dubicz N, Neumann T, et al. Therapy of alcohol withdrawal syndrome in intensive care unit patients following trauma: results of a prospective, randomized trial. *Crit Care Med* 1996;24: 414– 422.
- Spies CD, Otter HE, Huske B, et al. Alcohol withdrawal severity is decreased by symptom-orientated adjusted bolus therapy in

the ICU. Intensive Care Med 2003;29:2230– 2238.

Spies CD, Rommelspacher H. Alcohol withdrawal in the surgical patient: prevention and treatment. Anaesth Analg 1999;88:946 – 954.

Sullivan JT, Sykora K, Schneidermann J, Naranjo CA, Sellers EM. Assessment of alcohol withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA-Ar). Br J Addict 1989;84:1353– 1357.

Verner L, Hartmann M, Seitz W. Clonidinsupplementierte Analgosedierung zur postoperativen Delirprophylaxe. Anästh Intensivther Notfallmed 1990;25:274– 280.

Williams D, McBride AJ. The drug treatment of alcohol withdrawal symptoms: a systematic review. Alcohol and Alcoholism 1998;33: 103– 115.

Archiv - alte Auflage