

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

Alkoholdelir und Verwirrtheitszustände



Entwicklungsstufe: S1

Federführend: Prof. Dr. Matthias Maschke, Trier

Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der
Deutschen Gesellschaft für Neurologie

Version

Vollständig überarbeitet: 21. Dezember 2014

Online auf www.dgn.org seit: 20. Mai 2015

Gültig bis: 31. Dezember 2017

Kapitel: Verschiedenes

lt. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*, Aufl. 5, 2012

Korrespondenz

m.maschke@bk-trier.de

Im Internet

www.dgn.org

www.awmf.de

Was gibt es Neues?

Seit dem Erscheinen der letzten Auflage im Jahr 2012 haben sich für die Therapie des Alkoholdelirs keine grundlegenden Neuigkeiten ergeben. Randomisierte Studien sind lediglich zum Thema Antikonvulsiva veröffentlicht worden, ohne dass dies die Therapieleitlinien wesentlich beeinflussen würde. Dagegen wurden Metaanalysen in der Cochrane Library publiziert, die das bisherige Vorgehen unterstützen. 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. Wichtige Neuerung ist, dass die Gabe von Haloperidol aufgrund der möglichen Nebenwirkungen, insbesondere der Induktion von Herzrhythmusstörungen, sehr restriktiv gehandhabt werden sollte. Wenn notwendig, sollte sie nur unter Monitorbedingungen erfolgen (alternativ i.m.). Die vorliegende Leitlinie wurde aktualisiert und auch im Hinblick auf die Gegebenheiten in der Schweiz und Österreich vervollständigt. Clomethiazol und Chlordiazepoxid sind beispielsweise in Österreich nicht zugelassen. Darüber hinaus wurde auf Verwirrheitszustände anderer Genese eingegangen.

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 zeigen, nicht verkannt werden.
- [Das unvollständige Delir, das sog. Prädelir (vegetative Symptomatik oder Halluzinationen), ist mit oralen GABA-ergen Substanzen zu behandeln: Clomethiazol, Benzodiazepine. Bei milder Ausprägung ist ein 6-tägiges Regime mit Carbamazepin möglich.
- [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. Die Kombination mit einem i.v. Neuroleptikum, z.B. Haloperidol, ist nur unter Monitorbedingen bei ausgeprägten Halluzinationen und Erregungszuständen im Rahmen eines vollständigen Delirs zu empfehlen. Haloperidol ist bei Hypokaliämie und/oder Hypomagnesämie oder gemeinsam mit Flunitrazepam besonders arrhythmieträchtig. In therapierefraktären Fällen gibt es erste Erfolge mit Propofol und Dexmedetomidin.
- [Sehr schwere Verläufe machen eine parenterale Therapie auf der Intensivstation notwendig. Untersucht sind die Kombinationen Diazepam/Haloperidol und Midazolam/Haloperidol. Zusätzlich kann Clonidin gegeben werden.

- [Adjuvante Therapie des vollständigen Delirs mit einer adäquaten Flüssigkeitszufuhr (bis 4000 ml unter ZVD-Kontrolle) , Magnesium (Magnesiumcitrat oder Magnesiumaspartathydrochlorid 3 × 100 mg), Elektrolytausgleich sowie Vitamin B1 (initial 100 mg i.v. oder i.m., danach 1–3 × 100 mg p.o.) . Bei geringsten Hinweisen auf eine Wernicke-Enzephalopathie (Bewusstseinstrübung/ Verwirrtheit, Ataxie, komplexere Augenmotilitätsstörung), die auch inkomplett vorliegen kann: Thiamin über 7 Tage in hoher Dosis (täglich 3x250–500 mg i.v. über 30 min. in jeweils 50–100 ml Ringer oder 0,9% NaCl-Lsg), CAVE: Tachyphylaxie bei der ersten Thiamin-Infusion.
- [Behandlungsversuche des Delirs mit Alkohol sind kontraindiziert.

Einführung

[**Begründung der Notwendigkeit einer Leitlinie**

Alkoholdelir und akute Verwirrheitszustände zählen zu den häufigsten Ursachen für eine Krankenhausaufnahme und verlängern die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus und auf Intensivstationen. Insbesondere bei älteren Patienten ist die Dauer des Delirs ein positiver Prädiktor für kognitive Langzeitschäden, weshalb die frühzeitige Erkennung und Behandlung des Delirs eine wesentliche prognostische Bedeutung besitzt (Alexander et al. 2013). Das Alkoholdelir hat unbehandelt eine hohe Letalität von bis zu 15%. Vor diesem Hintergrund und der Tatsache, dass die Behandlung des Alkoholdelirs und der Verwirrheitszustände sehr uneinheitlich gehandhabt wird, ist die vorliegende Leitlinie notwendig.

[**Ziele der Leitlinie**

Die Leitlinie gibt Anhaltspunkte für die korrekte Diagnose eines Alkoholdelirs und akuten Verwirrheitszustandes. Die Leitlinie soll die Akuttherapie und die adjuvante Therapie des Delirs darstellen.

[**Patientenzielgruppe**

Alle erwachsenen Patienten mit Alkoholdelir und akutem Verwirrheitszustand.

[**Versorgungsbereich**

Stationäre Versorgung in Akutkrankenhäusern.

[**Adressaten der Leitlinie**

Neurologen in Akutkrankenhäusern.

[**Schlüsselwörter:**

F05.01, F05.1, F05.8, F05.8, F10.4

Definition und Klassifikation

Begriffsdefinition

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 akute Verwirrheitszustand wird synonym zum Begriff Delir verwandt und meint dabei vornehmlich delirante Zustände, die nicht durch Alkohol oder Drogen ausgelöst werden. Er tritt sehr häufig postoperativ bei bis zu 30% der Patienten auf Intensivstationen auf - insbesondere bei älteren Menschen. 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). Die Kernsymptome des Delirs umfassen vorübergehende qualitative und quantitative Bewusstseinsstörungen und kognitive Defizite. Alle anderen im Folgenden genannten Symptome sind zwar häufig, aber fakultativ.

Symptomgruppe des exogenen Reaktionstyps

- [Gedächtnisstörungen, Desorientiertheit und Denkstörungen (oft verworren, vorbeiredend und weitschweifig)
- [Psychomotorische Unruhe mit Jaktationen der Extremitäten oder des Kopfes und Antriebssteigerung mit Bettflucht, Übererregbarkeit, Schreckhaftigkeit 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)
- [Szenisch-optische und taktile Halluzinationen (Würmer, Käfer, kleine Elefanten laufen auf der Haut, häufig haben die Halluzinationen einen Bezug zu Szenen aus dem Alltagsleben des Patienten), seltener akustische (z.B. Marschmusik, Akoasmen,) und andere Halluzinationen
- [Suggestibilität (Patient liest von einem leeren Blatt ab, trinkt aus dem imaginären Glas, bindet Knoten ohne Faden)
- [Bisweilen Paranoia und andere Wahnformen

Symptomgruppe der neurovegetativen Entgleisung

- [Hyperthermie bis 38,5 °C
- [Hypertonie bis 180/110 mmHg (teilweise auch Hypotonie)
- [Tachykardie
- [Bisweilen Hyperventilation
- [Profuse Hyperhidrose
- [Grobschlägiger Tremor (8–9 Hz)
- [Hyperreflexie, bisweilen Mydriasis

Diagnostik

Präambel

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. Es muss v.a. auf Co-Faktoren für die Entwicklung eines nicht-alkoholbedingten Delirs geachtet werden (z.B. Einnahme von Psychopharmaka, Sedativa Entzug, Infektionen, operativer Eingriff, Fixierung, Seh- und Hörbehinderung etc.).

Anamnese

- [Vorausgegangene Entzüge, Delirien?
- [Manchmal korrekte Angabe des Alkoholkonsums, häufig Dissimulation durch Patient und Angehörige
- [Verwendung von Psychopharmaka, Drogen, psychiatrische Vorgeschichte
- [Verkehrsdelikte (Führerschein)?
- [Lebenssituation (Arbeitslosigkeit), berufliche Alkoholexposition?

Klinische Untersuchung

- [Delirantes Syndrom (s. o.)
- [Häufig Zeichen der Mangelernährung und Exsikkose
- [Häufig Sturz- und Stoßverletzungen
- [Manchmal noch Foetor alcoholicus
- [Zeichen der Leberdysfunktion: Lebervergrößerung, Gerinnungsstörung, Ikterus u. a.
- [Globale Muskelverschwächung und Stammfettsucht, faziale Teleangiektasien
- [Häufig Polyneuropathie und zerebelläre Ataxie

Labor

- [Bisweilen noch erhöhte Werte für Blutalkohol
- [Sehr häufig erhöhte Transaminasen und erhöhtes Bilirubin sowie CDT (Carboanhydrase defizientes Transferrin)
- [Im Blutbild häufig erhöhtes MCV, Anämie und Thrombozytopenie
- [Plasmatische Gerinnungsstörungen
- [Häufig erhöhte CK und erhöhtes Myoglobin (z.B. durch Stürze oder toxische Myopathie, Cave: Rhabdomyolyse, CK kann aber auch auf stattgefundene Anfälle hinweisen)
- [Häufig erhöhte Harnsäure und erhöhte Triglyzeride
- [Häufig erniedrigtes Kalium, Natrium und Magnesium
- [Häufiger pCO₂-Erniedrigung bzw. respiratorische Alkalose
- [Bisweilen erhöhte Lipase und Alpha-Amylase
- [Seltener erhöhte alkalische Phosphatase

- [Seltener erhöhter Gesamtstickstoff und erhöhtes Kreatinin

Zusatzdiagnostik

- [Röntgen-Thorax
- [EKG
- [Entzündungsparameter

Im Einzelfall erforderlich

- [Bei initialen Anfällen, neurologischen Herdzeichen, Bewusstseinsstörungen **(A)**:
- [CCT (Trauma? z.B. Subdurales Hämatom)
- [MRT (Wernicke-Enzephalopathie? Marchiafava-Bignami-Syndrom)
- [Blutkultur, Liquor (Meningoenzephalitis?)
- [EEG (nach Anfall, nichtkonvulsiver Status epilepticus?)
- [Antikörperdiagnostik bei V.a. limbische Enzephalitis (z.B. Anti-Hu, Kalium-Kanal-Antikörper etc.)
- [Endokrine Diagnostik (Steroid-responsive Enzephalopathie bei Autoimmunthyroiditis (SREAT, syn.: Hashimoto Enzephalopathie)? Erhöhtes Parathormon bei primären Hyperparathyreoidismus?)

Im EEG findet sich, soweit bei psychomotorischer Unruhe ableitbar, oft eine Verlangsamung der Grundaktivität und im Liquor eine leichte Zellzahlerhöhung. Pathognomonische Laborwertveränderungen oder Befunde in der zerebralen Bildgebung existieren nicht. Nicht selten findet sich allerdings eine frontal und infratentoriell betonte globale Atrophie.

Die Differenzialdiagnose des Alkoholdelirs und des akuten Verwirrheitszustandes umfasst Bewusstseinsstörungen und Enzephalopathien mit und ohne deliranter Unruhe, produktiv-psychotischen Phänomenen und vegetativer Entgleisung (Hansen 2013):

- [Andere Entzugsdelirien (z.B. bei Benzodiazepin- oder Drogen-/Barbituratabhängigkeit) Intoxikationsdelirien (z.B. bei Kokain-, Stimulantien-, Cannabis-, Lösungsmittel- oder Halluzinogenmissbrauch), Pharmakogene (L-Dopa) und toxische Psychosen, anticholinerges und serotonerges Syndrom
- [Floride schizophrene Psychose, Manie. Alkoholfolgeerkrankungen: Wernicke-Korsakow-Syndrom, Alkoholhalluzinose
- [Verwirrheitszustände bei vorbestehender kognitiver Störung oder Demenz
- [Posttraumatische Syndrome (Hirnkontusion, subdurales Hämatom nach initialem Anfall oder Sturz in der Alkoholintoxikation)
- [Posthypoxische, posthypoglykämische Enzephalopathien
- [Metabolische (hepatische, urämische) und endokrine (hyperthyreote) Enzephalopathien
- [Epileptische postiktale Syndrome, nichtkonvulsiver Status epilepticus
- [Septische Enzephalopathie
- [Entzündungen des ZNS: bakterielle Meningitis und Enzephalitis

- [Limbische Enzephalitis (v.a. durch NMDA-Antikörper, z.B. paraneoplastisch oder autoimmunbedingt)
- [Schmerzhaft Zustände (z.B. Harnverhalt, Gallenkoliken)
- [Dissoziative Zustände

Therapie

Allgemeine Empfehlungen zur Therapie

Die Mehrzahl der Alkoholentzüge erfolgt ambulant, zum großen Teil ohne ärztliche Hilfe. Patienten mit ausgeprägten Entzugssymptomen (mindestens ab dem unvollständigen Delir, „Prädelir“) sind stationär zu behandeln, ebenso Patienten mit komplizierten Verläufen in der Vorgeschichte (z.B. Entzugsanfälle oder Delirien). Kranke mit einem lebensbedrohlichen Delir (s.o.) gehören auf die Intensivstation. Jeglicher akute Verwirrheitszustand ist stationär zu behandeln.

Pharmakotherapie

Vorgehen bei der Aufnahme:

- [Kontrolle und Stabilisierung der Vitalfunktionen
- [Sicherer venöser Zugang, Blutentnahme, ggf. Drogen-Screening aus dem Urin
- [Internistische und neurologische Untersuchung
- [Eigenanamnese – soweit möglich, Fremdanamnese
- [Bei jedem Patienten Vitamin B1 50–100 mg i.v. oder 3 x 100 mg p.o., bei Verdacht auf eine Wernicke-Enzephalopathie sogar höhere Dosen bis 3 x 100 mg i.v., erst dann glukosehaltige Infusionslösungen

Bei besonderer Indikation: Initiale Sedierung

Allgemeine Therapiemaßnahmen

- [Adäquate Überwachung und Patientensicherung, ggf. richterliche Unterbringung (in Deutschland nach PsychKG oder Betreuungsgesetz)
- [Fixierungszeiträume auf ein Minimum beschränken, technisch sicher durchführen (5-Punkt-Fixierung oder diagonale 3-Punkt-Fixierung: Extremitäten, Bauchgurt), Fixierungsprotokoll anfertigen, adäquate Beobachtung des Fixierten ggf. durch eine Sitzwache oder im Überwachungsraum, hochfrequente Kontrolle der Fixierung dokumentieren
- [Flüssigkeitszufuhr je nach individuellem Bedarf, ggf. 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, 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, Verwendung von Seh- und Hörhilfen, Zuwendung und verbale Orientierung, Schaffung eines Tag-Nacht-Rhythmus
- [Vitamin-B1-Mangel bei 50% der Alkoholkranken (Gefahr der Wernicke-Enzephalopathie, WE), Prophylaxe der WE mit Thiamin 3 x 50–100mg/d p.o. über 7–14 Tage (bei Erbrechen, Dysphagie oder Malabsorption i.v. oder i.m.). Präventiv sollten bei Alkoholkranken erforderlich werdende parenterale Glukosegaben mit einer parenteralen Thiamin-Applikation kombiniert werden.

Verlaufsbeurteilung:

- [Die Remission des Delirs sollte spätestens innerhalb von 2 Wochen erkennbar sein. Anderenfalls ist nach weiteren deliriogenen Ursachen zu fahnden.
- [Übersehene 2. Ursache (aus Hansen und Förstl 2013)
- [Adjuvante Pharmakotherapie (z.B. Opiode)
- [Entzug unbekannter Substanzen
- [Intoxikation (z.B. Digitalis, Lithium)
- [Non-convulsiver Status epilepticus
- [Meningo-Enzephalitis, Neurotrauma (SDH), zerebrovaskuläre Erkrankungen
- [Enzephalopathien (z.B. endokrin / Elektrolytstörung - osmotische Demyelinisierung)

Spezielle Pharmakotherapie

Die Medikation zur Behandlung des Alkoholdelirs und akuten Verwirrheitszustandes anderer Ätiologie sollte sedieren, ohne die vitalen Schutzreflexe zu beeinträchtigen. Außerdem sollte die Medikation 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.

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.

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

Amato et al. (2010), in ihrer Wirksamkeit sehr gut bewiesen. Am häufigsten wurden in randomisierten Studien Diazepam, Lorazepam und Chlordiazepoxid untersucht.

Beim sehr schwerem, lebensbedrohlichen Delir reicht die orale Behandlung nicht aus, eine intravenöse Kombinationstherapie ist sinnvoll. Intravenöses Diazepam oder Midazolam kann mit Haloperidol kombiniert werden, alternativ auch mit i.m. Haloperidol. Die intravenöse Delirtherapie ist obligatorisch auf der Intensivstation unter Monitorkontrolle durchzuführen. Supplementär wird Clonidin i.v. eingesetzt, um die sympathikotone Überaktivität zu dämpfen. Dexmedetomidin war in Einzelfällen und kleineren Fallserien zur Einsparung von Benzodiazepinen hilfreich (Awissi et al. 2013). Therapierefraktäre Delirien können mit Propofol gebessert werden.

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 **vollständigen Delirs** widmen, durchaus noch wertvoll.

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 sowie die Häufigkeit von manifesten Delirien und epileptischen Anfällen reduzieren. Metaanalysen von Ntais et al. (2005) und Awissi et al. (2013) zeigten ebenfalls eine eindeutige Wirkung der Benzodiazepine, wobei jedoch eine eindeutige Überlegenheit gegenüber anderen Medikamenten nicht nachgewiesen werden konnte. Die letzte Metaanalyse von Amato et al. (2010) fasst 64 Studien zusammen. Dabei haben Benzodiazepine eine bessere Wirksamkeit als andere Substanzen wie etwa Antikonvulsiva, v.a. in der Kontrolle von Anfällen und in der Vermeidung eines Delirs. Chlordiazepoxid zeigte einen Trend für die beste Wirksamkeit, jedoch war dies gegenüber anderen Benzodiazepinen nicht signifikant. Aus zahlreichen Studien zusammengefasst (Schuchardt u. Hacke 2000) sind die folgenden Punkte bedeutsam: Benzodiazepine sind wegen der Sättigung der GABA-A-Rezeptoren sicherer als Clomethiazol, in der Monotherapie aber weniger effektiv. Wenn man alle Studien und Metanalysen zusammenfasst, sind alle Benzodiazepine 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

Tabelle 1

Pragmatische Behandlung von ausgeprägterem Alkoholentzugssyndrom und Alkoholdelir (adaptiert nach Schuchardt u. Hacke 2000)

I. Ausgeprägteres Alkoholentzugssyndrom (CIWA-Ar>10 Punkte) bis unvollständiges Delir	
Klinische Überwachung und Allgemeintherapie sowie Clomethiazol <i>oder</i> Diazepam	4x tägl. 2 Kapseln à 192 mg p. o. (oder 4x tägl. 10 ml Saft), Reduktion nach Klinik (z.B. 2 Kapseln pro Tag) <i>oder</i> bedarfsadaptierte Gabe nach CIWA-Ar 4–6x tägl. 10 mg p. o., Reduktion um 10% pro Tag oder 3 × 20 mg im Abstand von 2 Stunden als Loading dose <i>oder</i> bedarfsadaptierte Gabe nach CIWA-Ar
<i>oder</i> Lorazepam oder Clonazepam	4–6x tägl. 1 mg p. o., Reduktion um 10% pro Tag <i>oder</i> bedarfsadaptierte Gabe nach CIWA-Ar
<i>oder</i> 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	
Clomethiazol <i>oder</i> Clomethiazol plus Haloperidol	4–8x tägl. 2 Kapseln à 192 mg p. o. (oder jeweils 10 ml Saft), Reduktion nach Klinik, bis zu 24 Kapseln pro 24 Stunden möglich 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./i. m.
<i>oder</i> Diazepam plus Haloperidol*	6x tägl. 10 mg p. o. 3–6x tägl. 5–10 mg p. o. oder i. v. /i. m.
<i>oder</i> Lorazepam plus Haloperidol	6x tägl. 1 mg p. o. 3–6x tägl. 5–10 mg p. o. oder i. v. /i. m.
III. Lebensbedrohliches Delir (vollständiges Delir, orale Therapie unzureichend)	
Diazepam plus Haloperidol	120–240 mg i. v. pro Tag (kontinuierlich oder als Boli) 3–6x tägl. 5 (in Ausnahmen 10) mg i. v.
<i>oder</i> Midazolam plus 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
Fakultativ zusätzlich Dexmedetomidin [§]	Initiale Infusionsgeschwindigkeit 0,7 µg/kg/h, schrittweise Anpassung auf 0,2–1,4 µg/kg/h.
<i>oder</i> bei therapie-refraktären Patienten Propofol [§]	Langsame Titration, Dosierung an Alter u./od. KG anpassen. Aufrechterhaltung mittels Infusion 9–15 mg Propofol/kg KG/h.

* Hersteller Janssen-Cilag empfiehlt wegen der QT-Zeit-Verlängerung mittlerweile lediglich eine intramuskuläre Applikation; die intravenöse Applikation liegt somit im Ermessen des behandelnden Arztes; kontinuierliches EKG-Monitoring wird daher bei i. v. Gabe empfohlen

§ nur unter intensivmedizinischer Überwachung

Schemata zu geben (Amato et al. 2010, Awissi et al. 2013) (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 besitzen wie 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 Bronchorrhoe (kontraindiziert bei Lungenerkrankungen), Atemdepression und Kreislaufdepression. Die parenterale Applikationsform ist nicht mehr verfügbar. 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 (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 hier nach eigener Erfahrung eher von einer unzureichenden Wirkung aus. Inwieweit Antikonvulsiva insgesamt eine gute Alternative zu Clomethiazol oder Benzodiazepinen darstellen, bleibt nach einer neueren Metaanalysen weiterhin unklar (Polycarpou et al. 2005, Minozzi et al. 2010). Eine retrospektive Analyse zeigte eine bessere Verträglichkeit von Valproinsäure gegenüber Carbamazepin (Eyer et al. 2011). Diese Studie war aber retrospektiv und hatte unzureichend definierte Einschlusskriterien.

Clonidin und **Dexmedetomidin** sind als Alpha-2-Rezeptor-Agonisten zur Kontrolle von Hypertension und Tachykardie geeignet und beeinflussen die Atmung nahezu nicht (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). Bei geringer Erhöhung der Herzfrequenz oder des Blutdruckes im Rahmen des Delirs können auch Betablocker wie Bisoprolol (2 x 2,5–2 x 5 mg) oder Metoprolol (25–200 mg) nach Ausschluss einer relevanten AV-Blockierung sinnvoll sein. Dexmedetomidin ist 8-mal stärker alpha-2 agonistisch wirksam und durch eine niedrigere Halbwertszeit (2 Stunden) leichter i.v. zu titrieren (0,2 - 1,4 µg/kgKG/h). Es ist auch anxiolytisch wirksam (Coursin et al. 2001) und zur intensivmedizinischen Kurz- und Langzeitsedierung zugelassen, es wird speziell zum Weaning eingesetzt. Aus kleinen Fallserien liegen erste positive Berichte zum Alkoholentzug als

Zusatzmedikation zur Einsparung von Benzodiazepinen vor (Übersicht bei Awissi et al. 2013). Es liegen jedoch bislang keine Empfehlungen mangels kontrollierter Studien vor. Kontraindikationen sind kardiale Leitungsstörungen, Hypotonie und akute zerebrovaskuläre Erkrankungen.

Kombinationstherapien werden seit 1980 empfohlen. 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).

Besonderheiten in der Schweiz und Österreich

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

Wahrscheinlich unzureichende oder gefährliche Therapien

Phenytoin ist nicht antidelirant wirksam (Mayo-Smith 1997, Alldredge et al. 1989, Eyer et al. 2011). **Valproat** wurde bisher nur beim Alkoholentzugssyndrom untersucht, beim Delir fehlen prospektive Studien 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. Sie sind nach einer 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 gelten als obsolet.

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

Versorgungskoordination

Nur 10–20% aller Delirpatienten bleiben nach dem alkoholbedingten Delir alkoholabstinent. Eine längerfristige Entwöhnung ist immer anzustreben. Der Einsatz von Anti-Craving-Substanzen, z.B. Acamprosat oder Naltrexon, ist bei glaubhaft zur Abstinenz bereiten Patienten zu erwägen (Schaffer u. Naranjo 1998, Mann et al. 2009). Diese Substanzen werden gegenwärtig hinsichtlich ihrer differenzierten Indikationsstellung untersucht. Ihre Verabreichung sollte aber in einem suchtmmedizinischen Gesamtkonzept mit suchtmmedizinisch ausgebildeten Psychiatern abgestimmt werden.

Redaktionskomitee

Mitglieder

Prof. Dr. U. Bonnet, Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik im Evangelischen Krankenhaus Castrop-Rauxel

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

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

Prof. 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

Federführend

Prof. 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

Finanzierung der Leitlinie

Die Leitlinienerstellung erfolgte mit Unterstützung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Eine darüber hinausgehende Unterstützung durch Dritte erfolgte nicht.

Methodik der Leitlinienentwicklung

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 Januar 2014.

Literatur

- [Alldredge 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.
- [Alexander H, Flannery AH, Flynn JD. More questions than answers in ICU Delirium: pressing issues for future research. *Annals of Pharmacotherapy* 2013; 47:1558–1561
- [Amato L, Minozzi S, Vecchi S, Davoli M. Benzodiazepines for alcohol withdrawal *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 3:CD005063.
- [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.
- [Awissi DK, Lebrun G, Fagnan M, Skrobik Y Alcohol, nicotine, and iatrogenic withdrawals in the ICU. *Crit Care Med.* 2013;41(9 Suppl 1):S57–68.
- [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.
- [Bonnet U, Schäfer M, Richter C, Milkereit J, Wiltfang J, Scherbaum N, Lieb B. Antikonvulsiva in der Behandlung der Alkoholabhängigkeit. *Fortschr Neurol Psychiat* 2009; 77: 192–202
- [Bonnet U, Lensing M, Specka M, Scherbaum N. Comparison of Two Oral Symptom-triggered Pharmacological Inpatient Treatments of Acute Alcohol Withdrawal: Clomethiazole vs. Clonazepam. *Alcohol Alcohol* 2011 (epub)
- [Busch H, Frings A. Pharmacotherapy of alcohol-withdrawal syndrome in hospitalized patients. *Pharmacopsychiat* 1998;21:232–237.
- [Chick J. Delirium tremens. *Brit Med J* 1989;298:3–4.
- [Coursin DB, Coursin DB, Maccioli GA. Dexmedetomidine. *Curr Opin Crit Care.* 2001;7:221-6. De Bellis R, Smith BS, Choi S, Malloy M. Management of Delirium tremens. *J Intensive Care Med* 2005;20:164–173.

- [Eyer F, Schreckenberger M, Hecht D, Adorjan K, Schuster T, Felgenhauer N, Pfab R, Strubel T, Zilker T. Carbamazepine and Valproate as Adjuncts in the Treatment of Alcohol Withdrawal Syndrome: A Retrospective Cohort Study. *Alcohol and Alcoholism* 2011;46:177–184.
- [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.
- [Hansen HC (2013) *Bewusstseinsstörungen und Enzephalopathien*, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg.
- [Hansen HC und Förstl H. Qualitative Bewusstseinsstörungen. In: Hansen HC (2013) *Bewusstseinsstörungen und Enzephalopathien*, Kap. 1.3 Springer Verlag, Berlin, Heidelberg
- [Heinz A, Mann K. Neurobiologie der Alkoholabhängigkeit. *Dtsch Ärztebl* 2001;98:2279–2283.
- [Heuzeroth L, Grünklee D. Clonidine – alternative therapy in the treatment of delirium tremens. *Med Klin* 1988;83:783–789.
- [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.
- [Majumdar 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.
- [Mann K, Kiefer F, Smolka M, Gann H, Wellek S, Heinz A and the PREDICT Study research team: Searching for Responders to Acamprosate and Naltrexone in Alcoholism Treatment: Rationale and Design of the Predict Study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2009;33:674–83
- [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.
- [McCowan C, Marik P. Refractory delirium tremens treated with propofol: a case series. *Crit Care Med* 2000; 28: 1781–1784.
- [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.
- [Minozzi S, Amato L, Vecchi S, Davoli M. Anticonvulsants for alcohol withdrawal. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010;3:CD005064.
- [Ntais C, Pakos E, Kyzas P, Ioannidis JP. Benzodiazepines for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;20:CD 005063.

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

Impressum

© 2015 Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Reinhardstr. 27 C, 10117 Berlin

Kommission Leitlinien der DGN

Vorsitzende

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener
Prof. Dr. med. Christian Gerloff (stellv.)

Redaktionsleitung

Prof. Dr. med. Christian Weimar

Mitglieder (alphabetisch)

Prof. Dr. med. Peter Berlit (Vertreter der Chefärzte), Prof. Dr. med. Günther Deuschl, Prof. Dr. med. Christian Elger, Prof. Dr. med. Matthias Endres, Prof. Dr. med. Ralf Gold, Prof. Dr. med. Peter U. Heuschmann, Prof. Dr. med. Andreas Hufschmidt, Prof. Dr. med. Thomas Lempert, Prof. Dr. med. Heinrich Mattle (Vertreter der SNG), Dr. med. Uwe Meier (Vertreter der Niedergelassenen), Prof. Dr. med. Dr. h. c. Wolfgang H. Oertel, Prof. Dr. med. Hans Walter Pfister, Prof. Dr. med. Heinz Reichmann, PD Dr. Christiane Schneider-Gold, Prof. Dr. med. Bernhard J. Steinhoff, Prof. Dr. med. Claus W. Wallesch, Prof. Dr. med. Jörg R. Weber (Vertreter der ÖGN), Prof. Dr. med. Christian Weimar, Prof. Dr. med. Michael Weller

Editorial Office der DGN

Leitlinienbeauftragter der DGN: Christian Weimar, Essen
Redaktion: Frank Miltner, Katja Ziegler, Ingrid Müller,
albertZWEI media GmbH, Englmannstr. 2, 81673 München
Clinical Pathways: Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Hufschmidt

Kontakt: leitlinien@dgn.org