

KAPITEL
Verschiedenes

Alkoholdelir und Verwirrheitszustände

Entwicklungsstufe: S1

Stand: September 2012

[PDF Download](#)

AWMF-Registernummer: 030/006

[COI-Erklärung](#)[Clinical Pathway](#)

Federführend

Prof. Dr. Matthias Maschke, Trier

m.maschke@bk-trier.de

Was gibt es Neues?

Seit dem Erscheinen der letzten Auflage 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. 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 wird 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 bieten, 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 Neuroleptikum, z. B. Haloperidol, ist zu empfehlen. In therapierefraktären Fällen gibt es erste Erfolge mit Propofol.
- 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) sowie Vitamin B1 (initial 100 mg i.v. oder i.m., danach 1–3 × 100 mg p.o.).
- Behandlungsversuche des Delirs mit Alkohol sind kontraindiziert.

Einführung

Alkoholdelir und akute Verwirrheitszustände gehören zu den häufigsten Ursachen für eine Krankenhausaufnahme

und verlängern die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus und auf Intensivstationen. 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.

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 insbesondere bei älteren Menschen auf. 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 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, vorbeirend 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

- Fieber 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

Klassifikation

Das unvollständige Delir (sog. „Prädelir“, synonym kompliziertes 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, Hyperthermie und schweren quantitativen Bewusstseinsstörungen.

Die CIWA-Ar (Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol) ist die international geläufigste Skala zur Abbildung der Schwere des Alkoholentzugssyndroms und bildet auch das Delirium tremens als dessen schwerste Verlaufsform ab (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. Es muss vor allem auf Kofaktoren für die Entwicklung eines nicht alkoholbedingten Delirs geachtet werden (z. B. Einnahme von Psychopharmaka, akuter Eingriff nach Fraktur, Seh- und Hörbehinderung etc.).

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.)
- häufig Zeichen der Mangelernährung und Eksikose
- häufig Sturz- und Stoßverletzungen
- manchmal noch Foetor alcoholicus
- Zeichen der Leberdysfunktion: Lebervergrößerung, Gerinnungsstörung, Ikterus u.a.
- globale Muskelverschwächung und Stammfettsucht, faziale Teleangiectasien
- 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
- häufig erhöhte Kreatinkinase (CK) und erhöhtes Myoglobin (z. B. durch Stürze oder toxische Myopathie; cave: Rhabdomyolyse, CK kann aber auch auf stattgehabte 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 erforderliche Untersuchungen: Bei initialen Anfällen, neurologischen Herdzeichen, Bewusstseinsstörungen:

- cCT (Trauma? Subdurales Hämatom)
- MRT (Wernicke-Enzephalopathie?)
- Blutkultur, Liquor (Meningoenzephalitis?)
- EEG (nach Anfall, nicht konvulsiver Status epilepticus?)
- Antikörperdiagnostik bei V.a. limbische Enzephalitis (z. B. Anti-Hu, Kalium-Kanal-Antikörper etc.)
- endokrine Diagnostik (Hashimoto-Enzephalopathie? Erhöhtes Parathormon bei primären Hyperparathyreoidismus?)

Im EEG findet sich, wenn überhaupt 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 infratentoriell betonte globale Atrophie.

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

- andere Entzugsdelirien (z. B. bei Benzodiazepin- oder Barbituratabhängigkeit)
- andere Intoxikationsdelirien (z. B. bei Kokain-, Stimulanzien-, Cannabis-, Lösungsmittel-, oder Halluzinogenmissbrauch)
- 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, nicht konvulsiver Status epilepticus
- septische Enzephalopathie
- Entzündungen des ZNS: bakterielle Meningitis und Enzephalitis
- limbische Enzephalitis (z. B. paraneoplastisch oder autoimmunbedingt)
- 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.

Vorgehen bei der Aufnahme

- Kontrolle und Stabilisierung der Vitalfunktionen
- sicherer venöser Zugang, Blutentnahme, ggf. Drogen-Screening aus dem Urin
- internistische und exakte neurologische Untersuchung
- Eigenanamnese – soweit möglich, Fremdanamnese
- Vitamin B₁ 50–100 mg i.v., bei Verdacht auf eine Wernicke-Enzephalopathie sogar höhere Dosen bis 3 × 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: Extremitäten, Bauchgurt), Fixierungsprotokoll anfertigen, adäquate Beobachtung des Fixierten ggf. durch eine Sitzwache oder im Überwachungsraum, hochfrequente Kontrolle der Fixierung
- 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, 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: Na^+ -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.) 3 × 50–100 mg/d p.o.

Spezielle Pharmakotherapie

Die Medikation zur Behandlung des Alkoholdelirs und akuten Verwirrheitszustandes anderer Ätiologie 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.

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, 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. Die Wirksamkeit von Benzodiazepinen wurde in Metaanalysen, zuletzt von Amato et al. (2010), sehr gut nachgewiesen. Am häufigsten wurden in randomisierten Studien Diazepam, Lorazepam und Chlordiazepoxid untersucht.

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

Die in ► Tab. 85.1 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.

Tab. 85.1 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	4 × tägl. 2 Kapseln à 192 mg p.o. (oder 4 × tägl. 10 ml Saft), Reduktion nach Klinik (z. B. 2 Kapseln pro Tag) oder bedarfsadaptierte Gabe nach CIWA-Ar
oder Diazepam	4–6 × tägl. 10 mg p.o., Reduktion um 10 % pro Tag oder 3 × 20 mg im Abstand von 2 Stunden als Loading Dose oder bedarfsadaptierte Gabe nach CIWA-Ar
oder Lorazepam oder Clonazepam	4–6 × tägl. 1 mg p.o., Reduktion um 10 % pro Tag oder bedarfsadaptierte Gabe nach CIWA-Ar
oder Chlordiazepoxid	4–6 × tägl. 25–50 mg, Reduktion um 20 % pro Tag oder 3 × 100 mg im Abstand von 2 Stunden als Loading Dose
II. Vollständiges Delir	
Clomethiazol	4–8 × tägl. 2 Kapseln à 192 mg p.o. (oder jeweils 10 ml Saft), Reduktion nach Klinik, bis zu 24 Kapseln pro 24 Stunden möglich
oder Clomethiazol plus Haloperidol	6–8 (max. 12) × tägl. 2 Kapseln à 192 mg p.o. (oder jeweils 10 ml Saft) 3–6 × tägl. 5–10 mg p.o. oder i.v.
oder Diazepam plus Haloperidol*	6 × tägl. 10 mg p.o. 3–6 × tägl. 5–10 mg p.o. oder i.v.
oder Lorazepam plus Haloperidol	6 × tägl. 1 mg p.o. 3–6 × tägl. 5–10 mg p.o. oder i.v.
III. Lebensbedrohliches Delir (vollständiges Delir, orale Therapie unzureichend)	
Diazepam plus Haloperidol	120–240 mg i.v. pro Tag (kontinuierlich oder als Boli) 3–6 × tägl. 5 (in Ausnahmen 10) mg i.v.
oder Midazolam plus Haloperidol	bis zu 20 mg pro Stunde, nach Wirkung 3–6 × tägl. 5 (in Ausnahmen 10) mg i.v.
fakultativ zusätzlich Clonidin	initial 0,025 mg i.v. pro Stunde, Dosis bei Bedarf erhöhen
* Der Hersteller Janssen-Cilag empfiehlt wegen der QT-Zeit-Verlängerung mittlerweile lediglich eine intramuskuläre Applikation (Beipackzettel); die intravenöse Applikation liegt somit im Ermessen des behandelnden Arztes; ein kontinuierliches EKG-Monitoring ist daher bei i.v. Gabe zu empfehlen.	

Die Wirkung von Benzodiazepinen gegen Placebo oder gegen ein Verum wurde in einer Metaanalyse mit 11 Studien und 1286 Patienten beschrieben (Holbrook et al. 1999): Benzodiazepine sind Placebo 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 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. Die aktuellste Metaanalyse von Amato et al. (2010) fasst 64 Studien zusammen. Dabei haben Benzodiazepine eine bessere Wirksamkeit als andere Substanzen wie Antikonvulsiva vor allem 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-Benzodiazepin-Rezeptoren sicherer als Clomethiazol, in der Monotherapie aber weniger effektiv. Fasst man alle Studien und Metaanalysen zusammen, 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 Schemata zu geben (Amato et al. 2010) (z. B. mittels Monitoring anhand CIWA-Ar [<http://images2.clinicaltools.com/images/pdf/ciwa-ar.pdf>] oder Gabe nach semiquantifizierbaren 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 und 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 (Schuchardt u. Hacke 2000).

Carbamazepin ist beim Entzugssyndrom (unvollständiges Delir) in einem 6-Tage-Schema (► Tab. 85.1) nach Ritola und Malinen (1981) wirksam und Phenobarbital und Oxazepam ebenbürtig (Björkqvist 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. 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 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). Bei geringer Erhöhung der Herzfrequenz oder des Blutdrucks im Rahmen des Delirs können auch Betablocker wie Bisoprolol (2 × 2,5 – 2 × 5 mg) oder Metoprolol (25–200 mg) nach Ausschluss einer relevanten AV-Blockierung sinnvoll sein.

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).

Wahrscheinlich unzureichende oder gefährliche Therapien

Phenytoin ist nicht antidelirant wirksam (Aldredge et al. 1989, Mayo-Smith 1997, Eyer et al. 2011), Valproat wurde bisher nur beim Alkoholentzugssyndrom untersucht, beim Delir fehlen prospektive Studien. Über die Wirkung von Topiramat, 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, extrapyramidalen Nebenwirkungen, Verlängerung des Delirs und einer erhöhten Letalität nach Athen et al. (1986) nicht

vertretbar. 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.

Versorgungskoordination

Nur 10–20 % aller Delirpatienten bleiben nach dem alkoholbedingten 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). Dies sollte aber in einem Gesamtkonzept mit suchtmmedizinisch ausgebildeten Psychiatern abgestimmt werden.

Besonderheiten in der Schweiz und Österreich

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

Redaktionskomitee

Prof. Dr. Udo Bonnet, LVR-Klinikum Essen, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie & Klinik für abhängiges Verhalten und Suchtmedizin, Universität Duisburg/Essen
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
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

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

Entwicklungsstufe der Leitlinie: S1

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 Juni 2011.

Literatur

- Aldredge 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
- Amato L, Minozzi S, Vecchi S et al. 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 et al. 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 et al. 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 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, Lensing M, Specka M et al. Comparison of two oral symptom-triggered pharmacological inpatient treatments of acute alcohol withdrawal: clomethiazole vs. clonazepam. *Alcohol and Alcoholism* 2011; 46: 68–73
- Bonnet U, Schäfer M, Richter C et al. Antikonvulsiva in der Behandlung der Alkoholabhängigkeit. *Fortschr Neurol Psychiat* 2009; 77: 192–202
- 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
- De Bellis R, Smith BS, Choi S et al. Management of Delirium tremens. *J Intensive Care Med* 2005; 20: 164–173
- Eyer F, Schreckenberger M, Hecht D et al. 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
- Heinz A, Mann K. Neurobiologie der Alkoholabhängigkeit. *Dtsch Ärztebl* 2001; 98: 2279–2283
- Heuzeroth L, Grünlee D. Clonidine – alternative therapy in the treatment of delirium tremens. *Med Klin* 1988; 83: 783–789
- Holbrook AM, Crowther R, Lotter A et al. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of acute alcohol withdrawal. *Can Med Ass J* 1999; 160: 649–655
- Koethe D, Juelicher A, Nolden BM 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: 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 et al. Double-blind controlled trial comparing carbamazepine to oxacepam treatment of alcohol withdrawal. *Am J Psychiat* 1989; 146: 617–621
- Mayo-Smith MF. Pharmacological management of alcohol withdrawal. *J Am Med Ass* 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 et al. Anticonvulsants for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 3: CD005064
- Ntais C, Pakos E, Kyzas P et al. Benzodiazepines for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 20: CD005063
- 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 et al. Anticonvulsants for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 20: CD005064
- 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. Pathobiochemie und Pharmakotherapie des Alkoholentzugssyndroms. *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 et al. 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 et al. 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

Aus: Hans-Christoph Diener, Christian Weimar (Hrsg.)
Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie
Herausgegeben von der Kommission "Leitlinien" der Deutschen Gesellschaft für
Neurologie
Thieme Verlag, Stuttgart, September 2012

© Deutsche Gesellschaft für Neurologie