

Aus der Klinik für  
Psychiatrie und Psychotherapie des  
Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf  
Direktor: Prof. Dr. Dieter Naber

---

# **Vergleich zwischen Oxazepam und Clomethiazol in der medikamentösen Behandlung des Alkoholentzugs**

D i s s e r t a t i o n  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg vorgelegt von

Florian Ganzer  
aus Neustadt an der Aisch

Hamburg 2008

Angenommen von der Medizinischen Fakultät  
der Universität Hamburg am: 09.06.2009

Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. C. Haasen

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter: Prof. Dr. D. Naber

Prüfungsausschuss, 3. Gutachter: PD Dr. D. Schwoon

# INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Einführung in die Thematik	1
1.2 Übersicht über die Arbeit	2
<b>2 Theoretischer Hintergrund und aktueller Forschungsstand</b>	<b>3</b>
2.1 Definition der Entgiftung	3
2.2 Definition des qualifizierten Entzugs	3
2.3 Definition der Entwöhnung	3
2.4 Das Entzugssyndrom	4
2.4.1 Pathophysiologie des Entzugssyndroms	4
2.4.2 Das einfache Entzugssyndrom	5
2.4.3 Das schwere Entzugssyndrom	6
2.5 Ambulanter und stationärer Entzug	9
2.6 Physische Begleiterkrankungen des Alkoholismus	10
2.6.1 Neurologische Schäden	10
2.6.2 Hepatopankreatische Schäden	10
2.6.3 Gastroenterologische Schäden	10
2.6.4 Kardiovaskuläre Begleiterkrankungen	11
2.6.5 Maligne Neubildungen	11
2.7 Psychiatrische Komorbidität	11
2.7.1 Angststörungen	12
2.7.2 Affektive Störungen	12
2.7.3 Suizidalität	12
2.7.4 Persönlichkeitsstörungen	13
2.7.5 Schizophrenie	13
2.8 Diagnostik am Patienten	13
2.9 Medikamentöse Entzugsbehandlung	15
2.9.1 Fixes Applikationsschema	15
2.9.2 Symptomorientiertes Applikationsschema	16
2.9.3 Medikamentenapplikation am Universitätsklinikum Hamburg	16
2.10 Entzugsmedikation	17
2.10.1 Clomethiazol	17
2.10.2 Benzodiazepine	20

	Seite
2.10.3 Antikonvulsiva	26
2.10.4 Tiaprid	30
2.10.5 Neuroleptika	31
2.10.6 Alpha-Adrenorezeptor-Agonisten	31
2.10.7 Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten	32
2.10.8 Calcium-Kanal-Blocker	33
2.10.9 Sonstige Medikamente	33
<b>3 Fragestellung</b>	<b>37</b>
<b>4 Material und Methoden</b>	<b>39</b>
4.1 Stichprobenselektion	39
4.2 Datengewinnung	40
4.2.1 Patientenbezogene Daten	40
4.2.2 Daten zur Komorbidität	40
4.2.3 Angaben bei Aufnahme	41
4.2.4 Daten des aktuellen Entzugs	42
4.3 Statistische Auswertung	43
<b>5 Ergebnisse</b>	<b>44</b>
5.1 Gesamtes Patientenkollektiv	44
5.2 Kombiniertes Alkohol- und Benzodiazepinentzug	44
5.3 Entzüge ohne spezifische Medikation	45
5.4 Vergleich zwischen Oxazepam und Clomethiazol	46
5.4.1 Soziographische Unterschiede	46
5.4.2 Daten zur stationären Aufnahme	46
5.4.3 Anamnestiche Angaben	47
5.4.4 Psychiatrische Komorbidität	49
5.4.5 Physische Komorbidität	50
5.4.6 Verlauf des Entzugs	51
5.4.7 Entzugskomplikationen	52
5.4.8 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	54
5.4.9 Medikamentöse Therapie	55
5.5 Medikationswechsler	63

	Seite	
5.5.1	Allgemeine Angaben zu den Medikationswechslern	63
5.5.2	Anamnestische Angaben der Medikationswechsler	63
5.5.3	Verlauf des Entzugs bei den Medikationswechslern	64
5.5.4	Gründe eines Medikationswechsels	64
5.5.5	Komplikationen bei den Medikationswechslern	67
5.6	Daten auf Patientenebene	67
5.6.1	Allgemeine Daten bei Aufnahme	68
5.6.2	Daten zum Entzugsverlauf	69
<b>6</b>	<b>Diskussion</b>	<b>70</b>
6.1	Methodenkritik	70
6.1.1	Auswahl der Patienten	70
6.1.2	Bestimmung der Entzugssymptome	71
6.1.3	Deutung der Patientenangaben	72
6.1.4	Deutung der Arzneimittelwirkung	72
6.2	Diskussion der Ergebnisse	73
6.2.1	Kombinierte Alkohol- und Benzodiazepinentzüge	73
6.2.2	Entzugsbehandlungen ohne spezifische Medikation	74
6.3	Vergleich zwischen Oxazepam- und Clomethiazol-Gruppe	75
6.3.1	Generelle Aspekte zwischen den Gruppen	75
6.3.2	Gesundheitlicher Zustand der Vergleichsgruppen	76
6.3.3	Vergleich der Entzugssymptomatik	76
6.3.4	Unterschiede bei den Komplikationen	78
6.3.5	Unterschiede bei den unerwünschten Arzneimittelwirkungen	80
6.3.6	Vergleich der Medikamentenapplikation	82
6.4	Vergleich der Medikationswechsler	83
6.5	Schlussfolgerungen und Ausblick	84
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>86</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>87</b>
<b>9</b>	<b>Anhang</b>	<b>103</b>
9.1	Auswertungsbogen	103
9.2	Lebenslauf	105

*„Mit der Auffassung vom Wesen des Deliriums haben natürlich auch die Anschauungen von der Therapie dieser Erkrankung gewechselt.*

*Ich betrachte es nicht als meine Aufgabe, die mannigfachen Mittel, die im Laufe der Jahre als Specifica gegolten haben und wieder verschwunden sind, aufzuzählen. Die Zeiten, in denen die Antiphlogose und der Aderlass eine Rolle in der Behandlung spielten, und die späteren, in denen Opiumtinktur bis zu 500 Tropfen im Verein mit grossen Spirituosenmengen im Verlaufe weniger Tage dem Kranken gegeben wurden, sind vorüber.“*

*Karl Bonhoeffer: „Die akuten Geisteskrankheiten der Gewohnheitstrinker.“ (1901)*

## **1 Einleitung**

### **1.1 Einführung in die Thematik**

Alkohol macht gesellig und einsam. Alkohol macht lustig und traurig. Alkohol macht sanftmütig und gewalttätig. Alkohol erweitert und verengt. Alkohol ist seit jeher Bestandteil der Zivilisation. Und Alkohol ist eine Droge. Seit es Suchtmittel wie Alkohol gibt, wurden Menschen suchtkrank. Die meisten heute verfügbaren Informationsquellen lassen den Schluss zu, dass übermäßiger Alkoholkonsum in den westlichen und östlichen Industrienationen ein enormes Problem darstellt. Dies lässt sich einerseits über den einfach zu errechnenden Pro-Kopf-Verbrauch von Alkohol innerhalb der Gesamtbevölkerung, andererseits indirekt über die mit dem Alkoholismus assoziierten Folgeschäden, zum Beispiel alkoholtoxische Polyneuropathie, Leberzirrhose oder Todesfälle im Straßenverkehr unter Alkoholeinfluss folgern. So stehen den riesigen Steuereinnahmen durch den Verkauf von Alkohol die volkswirtschaftlichen Schäden gegenüber, was die folgenden Zahlen aus dem „Jahrbuch Sucht 2007“ veranschaulichen sollen (Hüllinghorst et al., 2007):

Bei 3,1% der deutschen Erwachsenen besteht eine Alkoholabhängigkeit im international definierten Sinn (Männer 4,8%, Frauen 1,3%). Zusätzlich betreiben 15,6% einen riskanten beziehungsweise schädlichen Konsum. Jeder vierte Todesfall aller Todesfälle bei Männern zwischen 35 und 65 Jahren geht auf das Konto alkoholbedingter Ursachen, bei den Frauen sind es immerhin noch 13,0%. Die gleichen Schätzungen legen nahe, dass 2,0% (Männer 3,4%, Frauen 0,9%) aller stationären Klinikaufenthalte in Deutschland im Jahr 1997 direkt auf Alkoholkonsum zurückzuführen sind.

Die Kosten direkt alkoholbezogener Krankheiten, das heißt ohne Kriminalität et cetera belaufen sich in Deutschland schätzungsweise auf etwa 20,6 Milliarden Euro jährlich. Man geht davon aus, dass etwa ein Drittel davon auf die alkoholbezogene Mortalität entfällt, was wiederum bedeutet, dass etwa 42.000 Menschen im gleichen Zeitraum an den direkten Folgen, beispielsweise durch Alkoholsucht oder an den indirekten Konsequenzen, wie alkoholbedingte Verkehrsunfälle, sterben. Durch die alkoholassoziierten Diagnosen entstehen, wegen einer durchschnittlich höheren Liegedauer von einem Tag, in deutschen Kliniken zusätzliche Kosten.

Bei den genannten Zahlen ist nachvollziehbar, dass die medizinische Behandlung des Alkoholismus genauere Betrachtung verdient.

## **1.2 Übersicht über die Arbeit**

Im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, einem Klinikum der Maximalversorgung wurden über einen Zeitraum von anderthalb Jahren die Patientendaten der Alkoholentzugsstation ausgewertet. Zur Einordnung der vorliegenden Studie wird gleich zu Beginn der bisherige Forschungsstand im Bereich der medizinisch durchgeführten Alkoholentzüge abgebildet. Dabei soll der Schwerpunkt auf den pharmakologischen Aspekten im Alkoholentzug liegen. Kapitel drei begründet Ziel und Zweck der Untersuchung und führt die Aufstellung von Hypothesen mit sich. Welches Material mit welchen Methoden erfasst und wie diese Daten verarbeitet wurden, wird im vierten Kapitel erklärt. Die gewonnenen Ergebnisse werden im fünften Abschnitt dargestellt. Unter Punkt sechs findet der Leser die Diskussion und eine Methodenkritik. Im Kapitel sieben wird eine kurze Zusammenfassung die Arbeit abschließen.

## **2 Theoretischer Hintergrund und aktueller Forschungsstand**

### **2.1 Definition der Entgiftung**

Die Entgiftung beschränkt sich in der Behandlung suchtkranker Menschen auf die Beseitigung der physischen Abhängigkeit und die medizinische Behandlung der Entzugserscheinungen. Akute Intoxikationen erfordern die Überwachung des Patienten in einer sicheren und adäquaten Umgebung. Dies findet in Deutschland stationär oder ambulant unter ärztlicher Aufsicht statt und dauert je nach Schwere der Entzugserscheinungen einige Tage.

### **2.2 Definition des qualifizierten Entzugs**

An die Maßnahme der Entgiftung ist idealerweise die qualifizierte Entzugsbehandlung anzuschließen. Dabei ist das Erreichen von Krankheitseinsicht des Patienten, die Vermittlung erster Techniken im Umgang mit der Abhängigkeitserkrankung, die Motivierung zur Inanspruchnahme weiterführender Behandlungen der Abhängigkeit (Entwöhnung) und deren Planung Ziel. Es sollen zu dem in dieser Phase Folgeschäden behandelt, die Abstinenzsicherheit ausgebaut und erste Kontakte zum Suchtselbsthilfesystem hergestellt werden. Ein qualifizierter Alkoholentzug geht im Hamburger Universitätsklinikum von einer stationären Aufenthaltsdauer von 20 Tagen aus, die in dieser Dauer auch nachweislich wirksam und ökonomisch ist, wohingegen erfahrungsgemäß kürzere Entzugszeiten, die reine Entgiftung zu häufigerem Rückfall und häufigeren Wiederaufnahmen führt (Driessen et al., 1999; Schmidt et al., 2002). Bestehen psychiatrische, internistische, neurologische oder anderweitige Begleiterkrankungen kann sich die Behandlungsdauer entsprechend verlängern.

### **2.3 Definition der Entwöhnung**

Für die Dauer von einigen Monaten, in einer Klinik oder auch immer häufiger schon ambulant und mit psychotherapeutischer Begleitung soll der Patient in der Entwöhnungsbehandlung die dauerhafte Abstinenz und Stabilität erlernen. Ziel ist weiterhin langfristig das Erzielen einer Verhaltensänderung, die soziale Wiedereingliederung, die Herstellung der Erwerbstätigkeit und körperliches Wohlbefinden und eine Behandlung eventueller psychischer Störungen.

## 2.4 Das Entzugssyndrom

Art, Ausmaß und Schwere des vorangegangenen Alkoholkonsums bestimmen das Entzugssyndrom, dessen Anfang und dessen Schweregrad. Experimentelle Studien aus den 1950-er Jahren zeigten, dass Versuchspersonen, die an 7 bis 34 aufeinander folgenden Tagen Alkohol tranken, leichte Entzugssymptome entwickelten. Fünf von sechs Menschen, die in einem Zeitraum von 48 bis 87 Tagen täglich hochdosiert Alkohol konsumierten, wiesen eine schwere Entzugssymptomatik nach Absetzen der Alkoholzufuhr auf (Isbell et al., 1955). Praktisch jeder Mensch kann nach dauerhaftem Konsum eine Entzugssymptomatik entwickeln. Bei einem Entzugssyndrom sollte zu Beginn der Entzugsbehandlung eine generelle Einschätzung der Verfassung des Patienten stehen. Diese Bewertung beinhaltet eine Erfassung der physischen oder psychischen Komorbidität und die Anamnese vorangegangener Entzüge und Risikofaktoren für die Entwicklung eines komplizierten Entzugs. Die initialen Entzugssymptome sind dafür primär zu vernachlässigen, da sie relativ unspezifisch sind und die Diagnose anderer Begleiterkrankungen verschleiern können. Andererseits können die Entzugssymptome durch bestehende Erkrankungen, wie Infekte, Traumata, metabolische Störungen, Beikonsum anderer Drogen, hepatische, renale oder gastrointestinale Beeinträchtigungen imitiert werden.

### 2.4.1 Pathophysiologie des Entzugssyndroms

Das Verständnis über die Pathophysiologie des Entzugssyndroms ist noch relativ eng umschrieben. Alkohol interagiert nicht direkt mit den Neurotransmitter-Rezeptoren im zentralen Nervensystem, sondern verändert viel mehr deren Synthese, Metabolismus und greift in die Interaktion zwischen den Neurotransmittern ein. Sicher ist, dass Alkohol die inhibitorischen Wirkungen der Gamma-Amino-Buttersäure (GABA) im Zentralnervensystem verstärkt, wodurch die neuronale Aktivität gesenkt wird. Kompensatorisch nimmt die Zahl der GABA-Rezeptoren ab. Eine Toleranzentwicklung entsteht nach längerem Alkoholkonsum, weil die GABA-Rezeptoren fortdauernd eine geringere Stimulation erfahren, so dass höhere Alkoholdosen benötigt werden, um gleiche Effekte wie zu Beginn des Konsums zu erzielen. Bei einem plötzlichen Absetzen des Alkohols unterbleibt die stimulatorische Wirkung auf die hemmenden GABA-Rezeptoren, die Zahl der erregenden Glutamat-Rezeptoren jedoch bleibt konstant. Es entsteht ein relatives Übergewicht, was wiederum zu den Entzugssymptomen und zu Krampfanfällen führen kann (Turner et al., 1989; Saitz, 1998).

Alkohol hemmt zusätzlich N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA-)Rezeptoren im Bereich des in Lern- und Gedächtnisvorgänge integrierten Hippocampus. Die Rezeptoren sprechen wiederum auf den

exzitatorischen Neurotransmitter Glutamat an. Diese vorübergehende Hemmung ist wahrscheinlich für die "Filmrisse" nach Alkoholexzessen verantwortlich. Abrupter Alkoholentzug führt demgemäß zu einem übererregten Zustand, der bis zum Delirium und exzitatorischen neuronalen Zelltod gehen kann (Tsai et al., 1995; Davis und Wu, 2001; Krystal et al., 2003). Zu einer entsprechenden Situation kann es dadurch kommen, dass durch den Alkoholentzug die Anzahl von Calcium-Kanälen erhöht wird und damit der Calcium-Einstrom in die Zelle gefördert wird.

Erhöhte Spiegel von Norepinephrin und von 3-Methoxy-4-Hydroxyphenylglykol (Stoffwechselprodukt von Noradrenalin) fand man im Liquor bei Entzugspatienten. Diese wurden als Folge der sinkenden alpha-2-Rezeptor vermittelten Inhibition und somit einer erhöhten präsynaptischen Noradrenalin Abgabe gedeutet (Hawley et al., 1985).

Ebenso spielt der Überträgerstoff Serotonin eine noch relativ ungewisse Rolle bei Toleranzentwicklung und „Craving“ (unstillbares zwanghaftes Verlangen nach Alkohol). Serotonin-Rezeptoren, die in die Appetitregulation integriert sind, sprechen jedenfalls auf Alkohol an. Bei alkoholabhängigen Ratten spielt Serotonin eine Rolle bei der Präferenz von Alkohol, beziehungsweise beeinflussen serotonerge Substanzen die Alkoholaufnahme (Meert, 1993).

Alkoholaufnahme erhöht die Ausschüttung von Dopamin im Nucleus accumbens. Bei abhängigen Versuchstieren lässt sich ein sinkender Dopaminspiegel im mesolimbischen System im Alkoholentzug beobachten (Diana et al., 1993; Jiao et al., 2006). Die Dopamin-Rezeptoren nehmen unter Alkoholkonsum ab und steigen bei Abstinenz wieder an. Besonders im frühen Entzug steigen die Dopaminspiegel im peripheren Blut je nach Ausprägung der Entzugssymptomatik relativ stark an (Heinz et al., 1996). Es wird vermutet, dass dieser Mechanismus auch bei der Auslösung von Halluzinationen eine Rolle spielt.

Die Kindling-Hypothese, ein neurophysiologisches Phänomen beschreibt eine Sensibilisierung des zentralen Nervensystems, wobei nach einer vorangegangenen repetitiven unterschwelliger Reizung ein kleiner unterschwelliger Reiz genügt, um eine Kaskade von Aktionspotentialen auszulösen. Die Schwelle für diese Nachentladungen wird im Entzug herabgesetzt, wodurch Entzugssymptome und Krampfanfälle hervorgerufen werden sollen (Gonzalez et al., 2001). Häufige Entzüge erhöhen Stress, die Anzahl von Rückfällen und hinterlassen kognitive Schädigungen (Duka et al., 2004).

#### **2.4.2 Das einfache Entzugssyndrom**

Das einfache Entzugssyndrom stellt eine heterogene Gruppe von physischen und psychischen Symptomen dar, die nach Absetzen des Alkohols eintreten, wenn eine Abhängigkeit besteht. Dies kann Auftreten auch wenn noch ein höherer Blutalkoholspiegel vorhanden ist. Beginnende Symptome treten bereits nach etwa sechs bis acht Stunden Abstinenz auf, erreichen ihre volle

Ausprägung innerhalb von 48 Stunden und sind meist nach vier bis fünf Tagen weitgehend abgeklungen. Es kommt zu Blutdruckerhöhung, Tachykardie, Hyperhidrose, Tremor, psychomotorischer Unruhe, Muskelkrämpfen, Tinnitus, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Angst und anderen Symptomen (Victor und Adams, 1953; Lerner und Fallon, 1985).

### **2.4.3 Das schwere Entzugssyndrom**

Schwerwiegender ist das Entzugssyndrom in Kombination mit einem Alkoholentzugsdelir, einer Halluzinose oder einem Krampfanfall. Risikofaktoren für einen prolongierten oder komplizierten Alkoholentzug stellen die Dauer des Substanzmissbrauchs, die Zahl der bisherigen Entzüge, frühere Krampfanfälle und Delirien und das aktuelle Verlangen nach Alkohol dar (Mundle et al., 2003). Die Wahrscheinlichkeit eines schweren Entzugssyndroms vervierfacht sich von 7,3% auf 32%, wenn bereits Entzüge in der Anamnese zu finden sind (Shaw, 1995).

Die Aufenthaltsdauer bei schweren Entzugskomplikationen verlängert sich gewöhnlich. So stieg in einer Untersuchung an 539 Entzugsbehandlungen die durchschnittliche Behandlungsdauer von unkomplizierten Entzügen von fünf Tagen, bei Komplikationen auf neun Tage im Mittel an, insbesondere durch die Entwicklung eines Delirs (Foy et al., 1997). Diese Verlängerung erfolgt einerseits durch die eigentliche Komplikation, andererseits durch die medikamentöse Therapie, die diese Komplikationen behandeln soll, und deren unerwünschte Nebenwirkungen. Eine Differentialdiagnose zu anderen psychiatrischen Erkrankungen ist meist durch die Suchtanamnese oder durch die typische Symptomatik möglich.

#### **2.4.3.1 Delirium tremens**

Das alkoholische Delir ist relativ kurz andauernd, kann jedoch eine lebensbedrohende Situation darstellen. Etwa zwei bis vier Tage nach Abbruch der Alkoholzufuhr kommt es zu früh auftretender Insomnie, leichtem Tremor, innerer Unruhe, Tachykardie, Hypertonus und/oder leichtem Fieber. Später können zeitliche und örtliche Verwirrung, vor allem persistierende haptische, aber auch optische und akustische Sinnestäuschungen, deutlich schwerer Tremor und starke psychomotorische Unruhezustände hinzutreten. Die Dauer des Delirs wird üblicherweise mit 48 bis 72 Stunden angegeben (Mayo-Smith et al., 2004). Eine Fremd- oder Selbstgefährdung ist nicht auszuschließen. Ein Delirium stellt die schwerste Komplikation des Alkoholentzugs dar. In neueren Untersuchungen liegt die Mortalität bei der Entwicklung eines Delirs zwischen 0 und 1% (Mayo-Smith et al., 2004). Frühere Literaturangaben zeigen noch 15 bis 20% Mortalität (Shaw, 1986; Mayo-Smith, 1997). Diese Senkung kommt durch eine frühe Diagnosestellung und die pharmakologische und supportive

Therapie von Begleiterkrankungen zustande (Yost, 1996; Debellis et al., 2005). Beispielsweise begründeten Schied et al. in einer retrospektiven Studie über 35 Jahre (1948 bis 1983) eine Reduktion der tödlich verlaufenden Delirien von 15% auf 1,7% mit der Einführung des Clomethiazols. Die Unterschiede waren hoch signifikant und alters- beziehungsweise geschlechtsbereinigt. Die Dauer eines Delirs verkürzte sich von 3,95 auf durchschnittlich 3,30 Tage nach Clomethiazol-Gabe. Der Tod trat meist als Folge einer Tachyarrhythmie mit Herzversagen, inneren Blutungen oder einer weiter verkomplizierenden Erkrankung, beispielsweise einer Pneumonie ein (Schied et al., 1986a). Eine signifikante Senkung der Mortalität um 12% durch Clomethiazol im Delirium bestätigten Feuerlein und Reiser 1986.

Männer entwickeln 5,3-mal häufiger ein Delir als Frauen (Dvirskii, 1999), wobei oftmals Frauen insgesamt weniger Entzugssymptome zeigen, was die Diagnose erheblich erschweren kann (Trevisan et al., 1998). Das Delir kann nicht nur als Entzugserscheinung auftreten, sondern auch unter Alkoholeinfluss in Phasen des fortgesetzten exzessiven Alkoholkonsums und bezeichnet sich dann als Kontinuitätsdelir.

In einer retrospektiven Untersuchung an drei Kliniken in Bayern aus den Jahren 1969 bis 1972 wurden folgende Risikofaktoren identifiziert, die eine Delirentwicklung begünstigen: hohes Alter (über 55 Jahre), Übergewicht und Konsum von hochprozentigen Alkoholika (Feuerlein und Reiser, 1986). Weitere Risikofaktoren ein Delir zu entwickeln, bestehen bei Patienten, die lang andauernd tranken, mit erhöhten systolischen Blutdruckwerten aufgenommen wurden (über 145 mmHg), eine erhebliche Komorbidität oder ein Delir in der Vorgeschichte aufwiesen und Entzüge ohne Medikation durchführten (Ferguson et al., 1996; Fiellin et al., 2002). Eine andere Studie aus dem Jahr 2001 fand unter 334 Patienten im Alkoholentzug 23 delirante Patienten mit folgenden Risikofaktoren: aktuelle Infektionskrankheiten, Tachykardie mit einem Puls über 120 pro Minute bei Aufnahme, Entzugssymptome bei einer Blutalkoholkonzentration über einem Promille und frühere Delirien und Krampfanfälle (Palmstierna, 2001).

In einer Studie von Lukan et al. (2002) ergab sich eine längere stationäre Aufenthaltsdauer von 6,5 Tagen im Durchschnitt für Patienten mit Delir im Vergleich zu Patienten ohne Delir auf chirurgischen Stationen. Ähnliche Zahlen dürften erfahrungsgemäß auch im psychiatrischen Bereich zu finden sein. Außerdem verbrauchten 28 Patienten mit alkoholischem Delir laut einer Untersuchung aus dem Jahr 2006 im Vergleich zur gleichen Anzahl an Patienten ohne Delir mehr als dreifach höhere Medikationsdosen (Diazepam) und wiesen längere Medikationszeiten auf (Wright et al., 2006). Die Pathophysiologie des Delirs wird als eine Übererregbarkeit von zentralnervösen Bereichen angesehen, wobei noch nicht ganz klar ist, ob das gesamte Gehirn oder nur Teilbereiche betroffen sind. Es konnte jedenfalls mit dem Ausmaß des Delirs, der psychomotorischen Unruhe und den optischen Halluzinationen, eine beträchtliche Zunahme der

Hirndurchblutung in Korrelation gebracht werden (Hemmingsen et al., 1988). Die Behandlung besteht aus Clomethiazol oder Benzodiazepinen und einer symptomorientierten Therapie mit einem Antipsychotikum, beispielsweise Haloperidol. Dieses ist nach Abklingen des Delirs ausschleichend abzusetzen. Mit dem Terminalschlaf endet das Delirium, die Erinnerung daran bleibt meist unscharf beziehungsweise wird zusätzlich verdrängt.

#### **2.4.3.2 Alkoholische Halluzinose**

Vorübergehende halluzinatorische Ereignisse können innerhalb von 48 Stunden auch unabhängig von einem Delir auftreten. Die alkoholische Halluzinose definiert sich durch vorwiegend akustische Halluzinationen (dialogisierende, beschimpfende Stimmen) innerhalb der ersten 12 bis 24 Stunden der Abstinenz (Soyka, 1996). Charakteristisch sind zudem Angst und Verfolgungswahn. Ein Unterschied zum Delir ist, dass die Halluzinose nicht mit einer generellen Eintrübung des Bewusstseins und einem Verlust der Orientierung, sondern allein mit spezifischen Halluzinationen einhergeht. Starke vegetative Symptome fehlen meist ebenso. Die alkoholische Halluzinose ist äußerst selten. Das Mittel der Wahl zur Behandlung stellen hochdosierte Antipsychotika, Haloperidol 5 bis 10 mg oder alternativ Risperidon 2 bis 6 mg mehrmals pro Tag dar (de Millas und Haasen, 2007).

#### **2.4.3.3 Entzugskrampfanfall**

Alkohol an sich zeigt antikonvulsive Wirkung. Abzugrenzen von einer bestehenden genuinen Krampfneigung oder einer symptomatischen Epilepsie sind die eigentlichen Alkoholentzugsanfälle. Wenn im Folgenden von einem Krampfanfall die Rede ist, so ist der Krampfanfall im Rahmen eines Alkoholentzugs gemeint.

Gelegentlich wird das Delirium durch einen Krampfanfall eingeleitet, weshalb man als therapeutisches Prinzip ein Anheben der Krampfschwelle entwickelte (Brune, 1966). Einerseits ist die initial erhöhte Krampfschwelle durch den chronischen Alkoholkonsum erhöht, nach Absetzen sinkt diese gegenregulatorisch zu stark ab, was mit einer nun erhöhten Krampfbereitschaft einhergeht und somit die Kindling-Hypothese bestätigen würde (Booth und Blow, 1993). Andererseits ist eine neuronale Übererregbarkeit durch die Elektrolyt-Störungen (Meyer und Urban, 1977) und durch die alkoholbedingten Veränderungen, besonders am GABA- und NMDA-Rezeptor in einem komplexen Regelsystem zu erklären (Rogawski, 2005).

Grand-mal-Krampfanfälle treten meist als Komplikation innerhalb der ersten fünf Tage im Entzug auf (Myrick und Anton, 1998), ereignen sich jedoch auch noch Wochen später, besonders bei

gleichzeitigem Missbrauch weiterer Substanzen. Bei circa 1 bis 3% der Patienten kommt es im Verlauf des Alkoholentzugs laut gängigen Literaturangaben zu einem Entzugskampf (Mayo-Smith und Bernard, 1995; Schukit et al., 1995). Eine antikonvulsive Behandlung nach einmaligem Krampfanfall ist nach Soyka (1995) nicht zwingend erforderlich. Studien an Patienten mit bestehender Krampfanamnese, die im Rahmen eines Alkoholentzugs mit Benzodiazepinen prophylaktisch behandelt wurden, zeigten gute Ergebnisse (Devenyi und Harrison, 1985). Bei rekurrierenden oder prolongierten Krampfanfällen sollte eine infektiologische oder somatische Genese mittels bildgebender Diagnostik und Lumbalpunktion ausgeschlossen werden. Differentialdiagnostisch ist an einen metabolisch verursachten Anfall (zum Beispiel hypoglykämischer Anfall) oder eine Elektrolyt-Entgleisung zu denken.

## **2.5 Ambulanter und stationärer Entzug**

Die Entscheidung über eine ambulante oder stationäre Entzugsbehandlung wird vorwiegend durch die Entzugssymptomatik, die Anamnese und den aktuellen Gesundheitszustand bestimmt. Vergleichsstudien zeigten keine relevanten Unterschiede bei moderaten beziehungsweise milden Abhängigkeitssymptomen zwischen einer ambulanten und stationären Entzugsbehandlung in puncto der Sechs-Monats-Abstinenz (Hayashida et al., 1989).

Die Entscheidung über eine stationäre Behandlung und auch die Planung der Behandlung selbst muss individuell getroffen werden. Es sollten Patienten mit starken Entzugssymptomen, mit einer Delir- oder Krampfanamnese, mit einer ernsthaften psychischen oder physischen Begleiterkrankung eine stationäre Aufnahme erfahren. Die Vorteile eines Entzugs auf Station bestehen in erster Linie aus einer besseren medizinischen Überwachung und Behandlung, insbesondere im Hinblick möglicher Komplikationen. Unter einem erhöhten Kostendruck sprechen die niedrigeren Ausgaben für eine ambulante Therapie. Außerdem wird hier auch eine therapeutische Wertigkeit gesehen, wenn sich der Patient unmittelbar dem sozialen Umfeld aussetzt, das eventuell auch Ursache für den problematischen Alkoholkonsum ist. Dabei besteht weiterhin die Möglichkeit einer geregelten Beschäftigung nachzugehen.

Um letztlich die Entscheidung treffen zu können, muss die Motivation des Patienten, die Unterstützung im sozialen Umfeld, das Risiko eines Therapieabbruchs oder Rückfalls und die Fähigkeit zur aktiven Mitarbeit am Genesungsprozess bewertet werden. Zusätzlich muss Fremd- und Selbstgefährdung ausgeschlossen sein und eine kritische Bewertung früherer Entzugsbehandlungen vorgenommen werden. Eine regelmäßige Untersuchung der Atem-Alkohol-Konzentration ist hinsichtlich des Therapievorgehens und -erfolgs vorzunehmen.

## **2.6 Physische Begleiterkrankungen des Alkoholismus**

### **2.6.1 Neurologische Schäden**

Häufig findet man eine besonders distal betonte, sensomotorische Polyneuropathie (bei 20 bis 40% aller Alkoholkranken). Alkoholismus ist der häufigste Grund für diese Neuropathie, mit einer jedoch günstigen Prognose bei lang andauernder Abstinenz.

Bei etwa der Hälfte aller Alkoholkranken können atrophische Hirnveränderungen mit Störungen in Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Motorik und Persönlichkeitsveränderungen bis hin zur Demenz festgestellt werden. Die Wernicke-Enzephalopathie, eine spongiforme Gewebsauflockerung, zeigt die mittelbare Auswirkung eines durch Fehlernährung ausgelösten lang anhaltenden Vitamin B1-Mangels (Thiamin), einhergehend mit Bewusstseins- und Konzentrationsstörungen, Desorientierung und Konfabulation, Ataxie und ferner Augenmuskelparesen, vegetativer Dysregulation mit Hypotonie und Hypothermie (Herold, 2005).

### **2.6.2 Hepatopankreatische Schäden**

Der hauptsächliche Ethanolabbau zum lebertoxischen Acetaldehyd geschieht in der Leber und führt bei missbräuchlichem Konsum beginnend von einer alkoholischen Fettleber, zu einer alkoholischen Hepatitis und schließlich zur Leberzirrhose. Diese Diagnose betrifft circa ein viertel aller Alkoholabhängigen. Erwähnt sei eine portale Hypertension mit Ösophagusvarizen. Ösophagusvarizen verfügen über eine sehr starke Blutungsneigung mit hoher Mortalität um etwa 50%. Bei einer Leberfunktionsstörung besteht die Gefahr einer hepatischen Enzephalopathie. Alkoholexzesse bergen das Risiko einer akuten Pankreatitis, bei chronischem Abusus droht das Risiko einer chronisch kalzifizierenden Pankreatitis mit Ausfall der endo- und exokrinen Funktion (Herold, 2005).

### **2.6.3 Gastroenterologische Schäden**

Neben einer Refluxösophagitis und eventuell konsekutivem Barrett-Ösophagus, was wiederum mit erhöhtem Ösophaguskarzinom-Risiko einhergeht, sei als Begleiterkrankung im Gastrointestinaltrakt das Mallory-Weiss-Syndrom und die akute Gastritis genannt, mit möglicher Blutung und Resorptionsstörung zahlreicher Vitamine, welche die Fehl- und Mangelernährung verschlechtert. Der hauptsächlich alimentär bedingte Folsäure- und Vitamin B 12-Mangel bewirkt eine hyperchrome, makrozelluläre Anämie durch den verminderten Zellumsatz (Herold, 2005).

#### **2.6.4 Kardiovaskuläre Begleiterkrankungen**

Alkoholtoxische Herzrhythmusstörungen sind gekennzeichnet durch paroxysmales Vorhofflimmern auf Grund vermehrter Katecholaminsekretion nach starkem Alkoholkonsum. Zusätzlich ermittelt man die alkoholtoxische dilatative Kardiomyopathie bei etwa 1% der Patienten. Schwerwiegende Konsequenzen sind auch eine arterielle Hypertonie und eine höhere Inzidenz an Schlaganfällen. Alkoholmissbrauch korreliert mit Stoffwechselstörungen, insbesondere einer Hypertriglyzeridämie und Hypercholesterinämie. Bei einer Hyperurikämie kann exzessiver Alkoholkonsum einen Gichtanfall provozieren (Herold, 2005).

#### **2.6.5 Maligne Neubildungen**

Ein hohes Risiko einer malignen Neubildung verursacht durch Alkohol betrifft Mundhöhle, Pharynx, Kehlkopf und Speiseröhre. Eine mittlere Risikowahrscheinlichkeit bezieht sich auf das hepatozelluläre Karzinom. Gering gesteigerte Inzidenz beobachtet man beim Brustkrebs der Frau und beim Kolorektalkarzinom.

#### **2.7 Psychiatrische Komorbidität**

Mehr als jeder Dritte aller Alkoholabhängigen entwickelt eine zusätzliche psychische Störung (Regier et al., 1990; Arolt et al., 1996). Wobei hier bedacht werden muss, dass Alkoholkonsum die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer psychischen Störung erhöht, gleichzeitig eine psychische Störung den Einsatz von Alkohol im Sinne einer „Selbstmedikation“ begünstigt. So ist es bei psychiatrischer Komorbidität oft nicht möglich zwischen einer primären Störung, das heißt einer psychischen Erkrankung, die vor dem missbräuchlichen Konsum bereits bestand, und einer sich erst daraus entwickelten (sekundären) Beeinträchtigung zu differenzieren. Alkoholismus kann ebenso praktisch psychische Störungen auslösen beziehungsweise verstärken, als auch fast jede andere psychische Störung den Alkoholkonsum fördern kann. Die Diagnosestellung einer zusätzlichen psychischen Erkrankung, neben der Alkoholkrankheit, sollte frühestens mit vollständigem Abklingen der Entzugssymptomatik erfolgen.

### **2.7.1 Angststörungen**

Eine erhöhte Inzidenz konnte für die soziale Phobie im Zusammenhang mit alkoholischer Komorbidität festgestellt werden. Aber auch Agoraphobien oder spezifische Phobien treten bei Süchtigen gehäuft auf. Bei der episodisch paroxysmalen Angst (Panikstörung) sowie der generalisierten Angststörung konnte ein bedeutender Zusammenhang mit einer Alkoholabhängigkeit hergestellt werden (Lepola, 1994). Auch posttraumatische Belastungsstörungen, zum Beispiel als Folge eines sexuellen Missbrauchs oder häufige Gewaltanwendung in der Kindheit, finden sich gehäuft bei Abhängigen. So fanden Schneider et al. insgesamt bei über 42,3% aller Alkoholabhängigen eine Angststörung jeglicher Form, bei 6,1% beispielsweise eine posttraumatische Belastungsstörung (2001). Schäfer und Krausz untersuchten den Zusammenhang zwischen Traumatisierungen und Lebensalter, den resultierenden psychiatrischen Störungen und deren Bedeutung für die weitere Behandlung. Sie bestätigten einen bedeutsamen Zusammenhang zwischen Traumaerfahrungen und Suchterkrankung (2006).

### **2.7.2 Affektive Störungen**

Im Vergleich zu Kontrollgruppen fand sich, was sowohl die Lebenszeitprävalenz, als auch die Inzidenz betraf eine deutlich erhöhte Zahl von unipolaren Depressionen unter den Alkoholabhängigen, wobei beide Geschlechter gleich häufig betroffen waren (Gratzer et al., 2004). Gleichfalls lässt sich behaupten, dass Phasen exzessiven Trinkens auslösende Faktoren einer depressiven Episode darstellen können. Dies bestätigten Winokur et al. (1998), räumten jedoch den bipolaren Störungen einen höheren Rang ein. Bei einer bipolaren Störung ist umgekehrt als häufigste Komorbidität der Substanzmissbrauch zu finden (Regier et al., 1990).

### **2.7.3 Suizidalität**

Erwiesenermaßen stehen Suizidalität und Alkoholkonsum in einem bedeutenden Zusammenhang. Nicht nur die akuten Folgen des Alkoholkonsums beziehungsweise des Rauschzustandes, sondern auch die Folgen bei Langzeitkonsum lassen einen gesicherten Zusammenhang zwischen der Rate der versuchten, als auch der tatsächlich begangenen Suizide und Alkoholabhängigkeit zu. So ist laut Murphy und Wetzell (1990) die Wahrscheinlichkeit für Alkoholabhängige Suizid zu begehen, im Vergleich zu nicht psychisch Erkrankten um das 60 bis 120-fache erhöht und 25% aller Selbstmorde sind auf schweren Alkoholismus zurückzuführen. Sher stützte 2006 diese Zahlen: Bis zu 40% aller Alkoholiker begehen im Laufe ihres Lebens Suizidversuche und 7% beenden ihr Leben durch

Suizid. Unter anderem scheinen Aggressivität und Impulsivität, negative Affektivität, Hoffnungslosigkeit und Lebenskrisen mit schwerem Alkoholismus und damit einhergehenden intrapersonellen Schwierigkeiten, eine Suizidalität stark zu beeinflussen (Conner und Duberstein, 2004).

#### **2.7.4 Persönlichkeitsstörungen**

Abgesehen von einem Hinweis darauf, dass Alkoholiker häufiger eine so genannte antisoziale Persönlichkeitsstruktur aufweisen, konnte bisher keine Persönlichkeitsstruktur als Prognoseparameter für Alkoholismus gefunden werden (Schuckit et al., 1994). Dabei muss beachtet werden, dass Persönlichkeitstests stark variieren und die Diagnose einer Persönlichkeitsstörung oftmals durch eine Intoxikation oder das Entzugssyndrom verfälscht sein kann. Umgekehrt lässt sich auf jeden Fall ein höheres Auftreten von Substanzmissbrauch bei Borderline-Persönlichkeitsstörungen finden (Skodol et al., 1999; Hatzitaskos et al., 1999).

#### **2.7.5 Schizophrenie**

Neben dem Missbrauch anderer Substanzen besteht ein höherer Anteil an Alkoholmissbrauch unter Patienten mit der Diagnose einer Schizophrenie im Vergleich zur Normalbevölkerung (McCreadie, 2002). Studien gaben eine vierfach erhöhte Wahrscheinlichkeit eines Alkoholmissbrauchs bei Schizophrenen an (Soyka, 1994; Soyka und Sand, 1995).

### **2.8 Diagnostik am Patienten**

Nach Überwachung der Vitalparameter sollte der Patient stabilisiert werden, in dem der Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Vitaminhaushalt korrigiert und die Ernährungssituation normalisiert wird (Mundle et al., 2003).

Manchmal ist es notwendig, dies durch intravenöse Verabreichung zu gewährleisten, so zum Beispiel mit einer täglichen Gabe Vitamin B1 (Thiamin), besonders bei Verdacht auf eine Wernicke-Enzephalopathie. Zusätzlich ist auf eine ausreichende Folatezufuhr zu achten.

Eine Blutentnahme, die Blutbild, Gerinnungsstatus und Enzyme im Serum erfasst, wird meist an den ersten Tagen vorgenommen. Sind hierbei besondere Auffälligkeiten zu verzeichnen, wird engmaschig kontrolliert und gegebenenfalls weitere Diagnostik eingeleitet.

Am häufigsten zur spezifischen Diagnose von Alkoholmissbrauch verwendet und in einem vernünftigen Kosten-Nutzen-Verhältnis stehen folgende Parameter:

- GOT (=ASAT): Erhöhte Werte der zytosolischen Glutamat-Oxalacetat-Transaminase sind Anzeichen für eine bereits stattgefundenene Leberzellschädigung.
- GPT (=ALAT): Auch hier spricht eine gesteigerte Menge an Glutamat-Pyruvat-Transaminase im Serum für einen unspezifischen, hepatozellulären Schaden.
- MCV (mean corpuscular volume): Das mittlere Volumen der Erythrozyten in fl gehört zu den am leichtesten bestimmbaren und aussagekräftigsten Parametern für eine alkoholbedingte Schädigung.
- Gamma-GT: Wird als Gamma-Glutamyltransferase hauptsächlich in den Mitochondrien von Niere und Leber hergestellt. Es gilt als eines der wichtigsten Leitenzyme für Screening und Diagnostik von Alkoholmissbrauch. Eine Erhöhung der Serumwerte scheint hier auf einer Enzyminduktion, statt auf einer Freisetzung durch Zellschädigung zurückzuführen sein.

Daneben bestehen noch zahlreiche weitere biologische, biochemische und klinisch-chemische Marker, wie unter anderem GLDH, Acetaldehyd, Acetat, Methanol, Dolichol oder Beta-Hexosaminidase (Soyka, 1995). Das Carbohydrate-Deficient-Transferrin (CDT) hat sich als sehr spezifischen und hoch sensitiven Indikator für einen regelmäßigen Alkoholmissbrauch erwiesen.

In Tabelle 1 entspricht die Sensitivität dem prozentualen Anteil positiver Befunde bei Alkoholikern, die Spezifität zeigt den prozentualen Anteil negativer Befunde bei Nichtalkoholikern. Darin sind die Eigenschaften der gängigen Parameter ersichtlich.

Tabelle 1: Übersicht über die gängigen Diagnoseparameter (modifiziert nach Soyka, 1995)

	Normbereich	Diagnostische Sensitivität (%)	Diagnostische Spezifität (%)	Praktikabilität	Normalisierung nach
Gamma-GT	<28 U/l	50-90	ca. 70	Routine	2 – 5 Wochen
GOT	<18 U/l	30-50	ca. 90	Routine	1 – 3 Wochen
GPT	<22 U/l	20-45	ca. 70	Routine	1 – 4 Wochen
MCV	<92/100 fl	40/70-96	ca. 60-90	Routine	1 – 3 Monate
CDT	<20/26 U/l	ca. 50-90	ca. 90-100	Keine Routine	ca. 2 Wochen

Eine starke Alkoholzufuhr, besonders über kürzere Perioden führt oft zu erhöhten Werten, kann jedoch noch innerhalb des Normbereichs liegen. Andererseits lässt sich auch erfahrungsgemäß ein exzessiver Konsum über einen langen Zeitraum mit einem unauffälligen Laborergebnis beobachten. Im Laufe des Entzuges sinken die Werte von Gamma-GT, GOT und GPT relativ zügig ab, wohingegen das MCV auch nach Wochen relativ erhöht bleiben kann. Bei Wiederaufnahme des

Alkoholmissbrauchs kommt es innerhalb von Tagen erneut zu einem Anstieg der Werte (Haffner et al., 1989). Laborparameter können zur Einschätzung des aktuellen Status des Patienten beitragen, ersetzen jedoch eine genaue Diagnose der Alkoholkrankheit nicht.

## **2.9 Medikamentöse Entzugsbehandlung**

Eine medikamentöse Therapie ist meist nicht notwendig bei geringem Alkoholkonsum, wenn Entzugssymptome nicht mit Alkohol gemildert werden mussten oder bei periodischem Trinken, wenn eine gegenwärtige Abstinenz vorliegt. Eine kurzfristige und leichte Anspannung, Ängstlichkeit oder innere Unruhe ist dabei möglich.

Das entscheidende Kriterium für die Zuhilfenahme einer Entzugsmedikation stellt die aktuelle Entzugssymptomatik des Patienten dar. Pharmaka sind indiziert bei schwerer Entzugssymptomatik, jedoch auch bei mäßiger Entzugssymptomatik wird diese durch Medikamente verbessert (Mayo-Smith, 1997). Auch frühere Entzugsbehandlungen und eventuell aufgetretene Komplikationen sind bei diesen Erwägungen von Bedeutung. Der Bedarf an Pharmaka kann bei einzelnen Patienten sehr unterschiedlich sein, die Therapie ist für jeden Patienten zu individualisieren. Da bis heute keine effektiven Prognoseparameter existieren, die die Schwere und das Ausmaß des Entzugssyndroms zuverlässig voraussagen können, müssen Pharmaka eingesetzt werden, die ein möglichst großes Wirkungsspektrum aufweisen (Rommelspacher et al., 1991).

Mehrere hundert verschiedene Medikamente und Kombinationen von Medikamenten wurden in den letzten hundert Jahren im Alkoholentzug angewendet. Ein optimales Ziel dieser Therapie ist die Reduktion psychomotorischer Unruhe und der vegetativen Entzugssymptome, gleichzeitig eine Anhebung der Krampfschwelle und eine antipsychotische Wirksamkeit, ohne nennenswerte Nebenwirkungen oder Toxizität zu entwickeln. Außerdem wären ein rascher Wirkungseintritt, eine leicht an die individuellen Bedürfnisse anzupassende Dosierung und eine verschiedenartige Applikationsform wünschenswert. Missbrauch sollte nicht möglich und eine Interaktion mit anderen Stoffen, insbesondere Alkohol sollte nicht vorhanden sein. Dies alles wird allerdings von keinem bisher bekannten Medikament gänzlich erfüllt und es müssen Nutzen-Risiko-Abwägungen getätigt werden.

### **2.9.1 Fixes Applikationsschema**

Ein vorab festgelegtes Schema bei dem eine bestimmte Dosis angesetzt und ohne individuelle Abweichung zu fixen Intervallen angewendet wird, ist heute immer weniger in Gebrauch. Die Patienten sollten engmaschig überwacht werden und zusätzliche Medikation erfahren, falls

Entzugserscheinungen mit vorab festgelegter Dosis dennoch nicht zu mildern sind. Die Gefahr einer Kumulation durch oftmals individuell unterschiedliche Metabolisierungs-Geschwindigkeiten besteht und sollte Korrekturen nach sich ziehen.

### **2.9.2 Symptomorientiertes Applikationsschema**

Bevorzugt wird inzwischen ein an Entzugssymptomen orientiertes Medikationsschema, das erst bei Überschreiten einer vorher festgelegten Entzugssymptomatik medikamentöse Therapie verlangt (Jaeger et al., 2001; Spies et al., 2003). So wurden 117 Patienten in einer kontrollierten Studie zum Alkoholentzug, entweder in einem symptomorientierten oder in einem fixen Schema mit Oxazepam behandelt. In beiden Gruppen ergaben sich weder Unterschiede in Hinsicht des Auftretens von Krampfanfällen oder eines Delirs, noch im Vergleich der Schwere der Entzugssymptomatik. Die verabreichte Dosis verringerte sich allerdings beträchtlich in der symptomorientierten Applikation (38 mg versus 231 mg) und die durchschnittliche Behandlungsdauer war um 43 Stunden verkürzt. Außerdem verlangten in einer weiteren Studie 60% der Patienten im symptomorientierten Behandlungsschema keine weitere Zusatzmedikation (Daepfen et al., 2002). Auf ähnliche Ergebnisse verwiesen 1994 Saitz et al.: Patienten im fixen Medikationsschema bekamen etwa die vierfache Menge an Benzodiazepinen im Vergleich zu Patienten im symptomorientierten Schema, bei ähnlicher Milderung der Entzugssymptome. Die Dauer der Applikation war mit 9 zu 68 Stunden im symptomorientierten Schema wiederum erheblich kürzer. Manikant et al. (1993) unterstützt ebenfalls die symptomorientierte Applikation von Entzugsmedikamenten. In der fixen Applikationsgruppe verabreichte man 200 mg Diazepam, wohingegen in der symptomorientierten Gruppe 67 mg Diazepam bei gleicher Milderung der Symptome ausreichte.

### **2.9.3 Medikamentenapplikation am Universitätsklinikum Hamburg**

Auf der psychiatrischen Entzugsstation PS 5 des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf erfolgt die medikamentöse Therapie vorrangig entweder mittels Clomethiazol oder Benzodiazepinen.

Der Aufnahmetag des Entzugspatienten zählt unabhängig vom Aufnahmezeitpunkt als erster Tag. Die ersten 24 Stunden nach Aufnahme wird tagsüber im zweistündlichen Abstand Blutdruck und Puls gemessen, in der Nacht um 22 Uhr, 3 Uhr und 7 Uhr. Am zweiten Tag der Überwachung geschieht dies je nach Entzugsverlauf alle zwei bis fünf Stunden. Der Abstand zwischen zwei Medikamentengaben sollte vier bis sechs Stunden nicht überschreiten, allerdings gilt als richtungweisend die Entzugssymptomatik. Eine rechtzeitige Applikation ist anzustreben. Eine Verabreichung der Medikation bei einer Atem-Alkohol-Konzentration über 1,5 Promille ist nur in

Ausnahmefällen vorzunehmen.

Im Medikationsschema dienen die ersten zwei Tage der Einschätzung der Schwere des Entzugs und der Dosisfindung. Erhält der Patient am zweiten Tag mehr Medikation als am ersten Tag, so muss entschieden werden, ob der dritte Tag noch zur Dosisfindung benötigt wird. Anderweitig greift das Reduktionsschema ab dem dritten Tag. Möglich ist eine individuelle Anpassung, falls zum Beispiel anfänglich (zu) hoch dosiert wurde, bei nur kurzzeitiger Trinkphase oder bei einer vorliegenden Leberfunktionsstörung.

Risikopatienten sind Patienten, die vor Erreichen der Null-Promille-Konzentration eine Medikation benötigen, einen Krampfanfall unmittelbar vor oder während des Entzugs erlitten, ein (beginnendes) Delir entwickeln oder initial zweistündig Medikamente benötigen. Hier sollte eine stündliche, von 22 bis 6 Uhr zweistündliche Kontrolle der Entzugsparameter erfolgen, bis eine Dosisreduktion einsetzen kann. In der Reduktionsphase wird die Überwachung der Entzugsparameter fortgesetzt.

## **2.10 Entzugsmedikation**

### **2.10.1 Clomethiazol**

Clomethiazol ist ein Hypnotikum, wobei es sich um eine Thiazolverbindung, ein Bruchstück vom Vitamin B1 handelt. Es findet seit etwa Anfang der 1960-er Jahre in der Alkoholentzugsbehandlung breiten Einsatz. Es kann parenteral verabreicht werden, in Deutschland wird es allerdings nur oral als Kapsel (192 mg entspricht 300 mg des Salzes Clomethiazol-Ethandisulfonat) oder Mixtur (5 g je 100 ml) angewendet. Intravenös appliziertes Clomethiazol verlangt, wegen der mehrfach berichteten tödlich verlaufenden Atemdepression mit Herzkreislaufversagen, Hypotonie und Hypothermie, eine intensivmedizinische Überwachung. Das ist auf psychiatrischen Stationen meist nicht möglich (Pentikäinen et al., 1976; McInnes und Young, 1980; Illingworth et al., 1980). Bei Applikation in Tablettenform (500 mg Clomethiazol) sind Fälle von ösophagealen Ulzerationen aufgetreten (Rohner et al., 1982). Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

Clomethiazol verfügt über ein breites Wirkungsspektrum und zeigt sich bei Einnahme sedierend durch die verstärkte GABA-Wirkung (Cross et al., 1989) und die Interaktion am GABA-A-Rezeptor-Chlorid-Kanal-Komplex (Hedlund und Ögren, 1987; Vincens et al., 1989). Es wirkt antiadrenerg und gut antikonvulsiv. Außerdem verstärkt es die inhibitorische Wirkung des Neurotransmitters Glycin (Moody und Skolnik, 1989). Zusätzlich sind delirpräventive Effekte zu verzeichnen, eine antipsychotische Potenz im Delir besteht nicht, es ist aber gut mit Neuroleptika kombinierbar (Majumdar, 1991). Durch die relativ kurze Halbwertszeit von circa zwei bis fünf

Stunden ist es vorteilhaft in der Steuerbarkeit. Intoxikationen sind unter ärztlicher Aufsicht und oraler Applikation selten. Die Metabolisierung findet fast ausschließlich in der Leber statt, wobei die Metaboliten pharmakologisch inaktiv sind. Eine bestehende Leberinsuffizienz kann die Halbwertszeit bis auf das Doppelte verlängern (Centerholt et al., 2003). Die Elimination erfolgt durch die Nieren, die orale Bioverfügbarkeit beträgt etwa 10 bis 40%.

Indikationen sind Prädelir und Delirium tremens und die akute Entzugssymptomatik, jedoch wegen des Missbrauchspotentials nur bei stationärer Behandlung. Vor Entlassung sollte aus forensischen Gründen Clomethiazol ausgeschlichen werden. Bei mehrtägiger Anwendung besteht ein erhebliches Risiko der Entwicklung einer Abhängigkeit von Clomethiazol (Hession et al., 1979). Deshalb darf eine länger als 14-tägige Applikation nur bei fortwährendem Delir unter Abwägung des therapeutischen Nutzens gegen das Risiko einer Clomethiazol-Abhängigkeit erfolgen (Andritsch und Reimer, 1976). Gerade Alkoholiker sind der erhöhten Gefahr ausgesetzt, eine sekundäre Clomethiazol-Abhängigkeit zu entwickeln (Stille, 1986).

Eine absolute Kontraindikation besteht bei einer akuten Alkohol- beziehungsweise einer anderen Substanzintoxikation. Weiterhin sind relative Kontraindikationen unter anderem eine limitierte Leber- oder Nierenfunktion, portokavaler Shunt, restriktive und obstruktive Ventilationsstörungen, akute Bronchial- oder Lungenerkrankungen, dauerhaft geschwächte Leistung der Atmung oder Schlafapnoesyndrom (Rote Liste, 2007). Eine Dosisreduktion ist bei gleichzeitiger Anwendung von Medikamenten indiziert, die dämpfend auf das zentrale Nervensystem wirken, einschließlich Alkohol und Benzodiazepinen, so dass es zu einer Wirkungsverstärkung mit kardiorespiratorischer Depression kommen kann. Patienten die während der Behandlung mit Clomethiazol den Alkoholmissbrauch fortsetzen, setzen sich dem erhöhten Risiko einer Leberzirrhose oder bei kurzzeitiger Anwendung der Gefahr einer Atemdepression mit Todesfolge aus. Mittelstarke alkoholbedingte Lebererkrankungen schließen die Behandlung mit Clomethiazol nicht aus, jedoch sollten die erhöhte Bioverfügbarkeit und die verringerte Ausscheidung berücksichtigt werden. Bei Patienten mit schwerer Leberstörung und eingeschränkter Leberfunktion kann eine Sedierung das Eintreten eines Leberkomas verschleiern, eine Lebertoxizität von Clomethiazol ist nicht gegeben (Shaw, 1986), aber bei älteren Patienten sind regelmäßige Kontrollen bei chronischen Nierenleiden notwendig.

Nebenwirkungen sind zu erwarten, bei Patienten mit bereits bestehender respiratorischer Insuffizienz oder anderen Atemwegserkrankungen. In der Folge sind gehäuft Infektionen der oberen Atemwege zu finden. Bei hohen Dosen steigt die Speichel- und Bronchialsekretion an (Seow et al., 1981). Bei niedriger Dosierung sind starke Müdigkeit, Benommenheit, Kopfschmerzen, Herzklopfen, Missempfindungen sowie Taubheit, Kribbelgefühl, Juckreiz, Hautausschläge oder Bindehautentzündungen zu beobachten. Seltener kommt es zu Blutdruckabfällen, Exanthenen,

Augentränen, gastrointestinalen Beschwerden, Brennen in Hals und Nase, Hustenreiz und Übelkeit. Nach abruptem Absetzen von Clomethiazol ist, auch bereits nach kurzer Verabreichung, mit Entzugssymptomen wie innerer Unruhe, Angstzuständen, Schlafstörungen, Halluzinationen und Krampfanfällen zu rechnen (Rote Liste, 2007). Eine gleichzeitige Verabreichung mit Barbituraten oder anderen sedierenden Substanzen sollte kritisch bewertet werden, da mit einer nicht einschätzbaren Wirkungsverstärkung zu rechnen ist. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, die den Leberstoffwechsel beeinflussen, sind möglich.

#### **2.10.1.1 Applikationsschema bei Clomethiazol**

Es hat sich gezeigt, dass eine an den Entzugssymptomen orientierte Applikation von Clomethiazol ebenso sicher und noch effizienter ist, als ein fixes Applikationsschema (Lange-Asschenfeldt et al., 2003). Die Dosierung (siehe Tabelle 2) richtet sich nach der bestehenden Entzugssymptomatik und wird mit zwei bis vier Kapseln initial, dann alle zwei Stunden zwei Kapseln fortlaufend angegeben (Morgan, 1995). Der Patient sollte stets erweckbar sein, nach der Aufdosierung wird die Behandlung unter reduzierender Dosierung von zwei bis drei Kapseln pro Tag nach spätestens 10 bis 14 Tagen abgeschlossen. Manchmal ist bei ausgeprägter Symptomatik eine Plateauphase von zwei bis vier Tagen zu Beginn des Entzugs sinnvoll. Zwei häufig zu findende Fehler sind nach Mann et al. (2006) „eine zu vorsichtige Aufdosierung mit der Gefahr einer Delirentwicklung und eine zu zögerliche Dosisreduktion, die dem Abhängigkeitspotential der Substanz nicht gerecht wird“.

Nach einem Krampfanfall und sobald der Patient kooperationsfähig ist, wird dem Patienten eine bis zwei Kapseln Clomethiazol gegeben. Bei einem (beginnenden) Delir muss unter Beachtung der Höchstdosis Clomethiazol in 30 bis 60 Minuten Abstand appliziert werden, bis der Patient sediert ist, aber gut erweckbar bleibt (Huffmann und Becker, 1986).

Tabelle 2: Applikationsschema von Clomethiazol

Clomethiazol Kapseln pro Tag	Uhrzeit									
	00:00	02:00	04:00	07:00	09:00	11:30	15:00	17:30	20.30	22:00
20	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
16	2	2	0	2	0	2	2	2	2	2
14	2	2	0	2	0	2	1	2	1	2
12	0	2	0	2	0	2	1	2	1	2
10	0	2	0	2	0	2	0	2	0	2
8	0	0	0	2	0	2	0	2	0	2
6	0	0	0	2	0	1	0	1	0	2
4	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1
2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1

### 2.10.2 Benzodiazepine

Benzodiazepine stellen heute die wichtigste Gruppe der Tranquilizer dar. Seit Einführung des Diazepams 1957, haben Benzodiazepine die anderen Hypnotika und Sedativa zunehmend verdrängt. Indikationen sind neben neurotischen Ängsten, Spannungszustände, Schlafstörungen, die Prämedikation bei Narkosen und die Muskelrelaxation.

Der Nutzen der Benzodiazepine im Alkoholzug hat sich in zahlreichen randomisierten Doppelblindstudien bewiesen: Diazepam versus Placebo (Sellers et al., 1983), Chlordiazepoxid versus Placebo (Burroughs et al., 1985), Alprazolam versus Diazepam versus Placebo (Adinoff, 1994) und Lorazepam versus Placebo (Naranjo et al., 1983). Auch beim akuten Krampfanfall sind Benzodiazepine dienlich (Devenji und Harrison, 1985). Diese Stoffgruppe wird überwiegend in der Leber metabolisiert und renal ausgeschieden. Hierbei werden die Benzodiazepine in beachtlichen Mengen der Galle beigemischt und über den enterohepatischen Kreislauf wiederaufgenommen. Sie sind gut antikonvulsiv, muskelrelaxierend und mäßig antiadrenerg wirksam, besitzen anxiolytische Effekte, zeigen allerdings keine antipsychotische Wirkung. Eine Prophylaxe von Delir, Halluzinationen und Krampfanfällen haben Sellers et al. (1983) nachgewiesen.

Benzodiazepine verstärken die Empfindlichkeit der GABA-A-Rezeptoren für GABA ebenso wie Alkohol, weswegen eine Kreuztoleranz zu Alkohol besteht, was wiederum die Gefahr einer Suchtverlagerung in sich birgt. Bei der Benzodiazepinabhängigkeit ist zwischen einer „high dose dependence“, mit zunehmendem Toleranzphänomen und Dosissteigerungen, und einer Niedrigdosisabhängigkeit („low dose dependence“), gekennzeichnet durch kontinuierliche Einnahme die im therapeutischen Dosierungsbereich liegt, zu differenzieren.

Es besteht Kumulationsgefahr bei fortwährender Überdosierung, verzögertem Abbau oder mangelnder Ausscheidungsfähigkeit, was die Steuerbarkeit einschränkt. Da es jedoch ab einer gewissen Dosis nicht zu einer dosislinearen Stimulation der GABA-Rezeptoren und somit Dämpfung kommt, besteht die Gefahr einer gefährlichen Atemdepression im Gegensatz zu Barbituraten kaum. Auch bei Einnahme der 20-fachen Normaldosis ist die Gefahr eines tödlichen Atemstillstands gering, es kommt eher zu verlängertem Schlaf oder zu einem organischen Psychosyndrom. Dies gilt jedoch nur eingeschränkt bei gleichzeitiger Präsenz anderer kardiorespiratorisch depressiv wirksamer Substanzen (van Steveninck et al., 1996). Ferner steht mit dem Antagonisten Flumazenil (Wirkungsdauer circa zwei Stunden) ein rasch wirkendes und effektives Antidot zur Verfügung, das intravenös verabreicht werden kann (Klotz und Kanto, 1988). Benzodiazepine induzieren weder ihren eigenen beschleunigten Abbau, noch den Abbau anderer Stoffe, was Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten berechenbarer macht. Benzodiazepine beschleunigen das Einschlafen und verlängern die Gesamtschlafzeit, allerdings ist dabei die Rapid-Eye-Movement-(REM-)Schlafphase relativ verkürzt.

Häufigste Nebenwirkungen der Benzodiazepine sind Schläfrigkeit, Konzentrationsschwächen, Benommenheit und ein vermindertes Reaktionsvermögen. Bei älteren Patienten können die Beeinträchtigung des Muskeltonus und paradoxe Reaktionen (zum Beispiel akute Erregungszustände, Wutanfälle) bedeutsam sein. Weiterhin findet man unter anderem Bewegungs- und Gangunsicherheit, Libidoverlust, Appetitsteigerung, Gefühlsabflachung, Interesselosigkeit, Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Artikulationsstörungen, Schwindel (besonders in hohen Dosen und Langzeitbehandlung), unerwünschte anterograde Amnesie, Sehstörungen, Doppelbilder, Nystagmus, Magen-Darm-Beschwerden und einen passageren Anstieg der Leberwerte. Ein Reboundphänomen (zum Beispiel Schlaflosigkeit), nach direktem Absetzen bei längerer Verabreichung oder ein „floppy infant Syndrom“ beim Neugeborenen, bei Einnahme der Mutter während der Schwangerschaft, sind manchmal zu beobachten.

Kontraindikationen sind die Myasthenia gravis (wegen der Muskelrelaxation), zerebrale Ataxie, Engwinkelglaukom, multiple Substanzabhängigkeit, Schlafapnoesyndrom und die akute Intoxikation mit Alkohol, Schlaf- und Schmerzmitteln (Rote Liste, 2007). Im ersten Trimenon der Schwangerschaft sollte auf eine Anwendung von Benzodiazepinen verzichtet werden, da die Plazentaschranke überwunden wird. Benzodiazepine werden auch in die Muttermilch sezerniert.

Bestehen Anwendungsbeschränkungen gegen Clomethiazol wird ein Benzodiazepin verwendet. Weiterhin kann nach klinischem Ermessen oder bei Unverträglichkeit von Clomethiazol auf diese Medikation zurückgegriffen werden.

### 2.10.2.1 Wahl des Benzodiazepins

In einer kontrollierten Doppelblindstudie mit 23 Entzugsbehandlungen verabreichten Jauhar und Anderson entweder einmal pro Tag 40 mg Diazepam oder viermalig je 20 mg Chlordiazepoxid über einen Zeitraum von acht Tagen. Die Entzugssymptomatik war in beiden Gruppen als äquivalent zu beurteilen, in keiner Gruppe wurde eine Zusatzmedikation verlangt und deshalb werteten sie die beiden Medikationen als ebenbürtig (2000). Mendels et al. stellten Halazepam und Chlordiazepoxid als Entzugsmedikation gegenüber und schlossen, dass beide Substanzen gleichwertig sind, was Milderung der Entzugssymptomatik und Nebenwirkungen betrifft (1985). Während alle Benzodiazepine ein relativ einheitliches pharmakodynamisches Wirkungsprofil aufzeigen, bestehen doch wesentliche Differenzen in der Pharmakokinetik.

Es spricht vieles dafür, bei der Wahl des Benzodiazepins vorab einige Überlegungen anzustellen: In ihrer Halbwertszeit (HWZ) unterschiedlich, lindern sie alle die Entzugssymptomatik nachgewiesenermaßen (Mukherjee, 1983; Bird und Makela, 1994; Ntais et al., 2005). Die meisten Benzodiazepine haben mit circa 8 bis 48 Stunden Halbwertszeit relativ lange Wirkphasen. Selbst kurz wirksame Vertreter dieser Klasse können durch die Ausbildung ihrer Metaboliten langfristige Effekte erzielen (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Eigenschaften einiger exemplarischer Benzodiazepine (modifiziert nach Burgis, 2005) (Halbwertszeit=HWZ)

Benzodiazepin	HWZ in Stunden	Bildung aktiver Metaboliten	Resorptionsgeschwindigkeit	HWZ der Metaboliten in Stunden
Midazolam	1,5 – 4	Ja	Mittel	1,5 – 4
Triazolam	3 – 5	Ja	Mittel	3 – 8
Oxazepam	5 – 6	Nein	Langsam	
Bentazepam	2,8 – 4,5	Nein	Mittel	
Alprazolam	12	Gering	Schnell	
Lorazepam	10 – 12	Nein	Schnell	
Lormetazepam	10 – 12	Nein	Mittel	
Bromazepam	12 – 20	Nein	Mittel	
Flunitrazepam	10 – 24	Ja	Schnell	20 – 30
Chlordiazepoxid	10 – 18	Ja	Mittel	20 – 80
Diazepam	20 – 50	Ja	Schnell	50 – 80

Die Metabolisierung (Phase-I) der Substanzen durch Demethylierung sowie Hydroxylierung in der Leber geschieht relativ langsam und bringt bei den meisten Benzodiazepinen (beispielsweise Diazepam, Chlordiazepoxid) pharmakologisch neue, ebenso wirksame Metaboliten hervor, die wieder lange Halbwertszeiten haben können, wie beispielsweise Norazepam. Da bei Alkoholikern, insbesondere bei älteren Alkoholikern, die Leberfunktion durch den chronischen Alkoholkonsum oftmals bereits eingeschränkt ist, besteht bei den Benzodiazepinen die einer Phase-I-Metabolisierung unterliegen, die Gefahr einer Kumulation. Dies ist auch der Fall bei gleichzeitiger Verabreichung enzyminduzierender Pharmaka. In der Phase-II-Metabolisierung, einer Konjugation mit Glukuronsäure, werden die Arzneistoffe meist unmittelbar zu renal eliminierbaren Produkten verstoffwechselt. Hier ist die Kumulationsgefahr kaum gegeben. Benzodiazepine wie zum Beispiel Lorazepam oder Oxazepam, die bereits eine Hydroxylgruppe besitzen, werden sofort in Phase-II metabolisiert, deshalb verfügen sie auch über eine relativ geringe Halbwertszeit (Peppers, 1996). Aus dem gleichen Grund wird Lorazepam bevorzugt, weil es wie Oxazepam im Gegensatz zu Chlordiazepoxid (Solomon et al., 1983) oder im Vergleich zu Diazepam (Miller und McCurdy, 1984) keine aktiv wirksamen Metaboliten erzeugt. Zudem ist seine intramuskuläre Absorption zuverlässiger gewährleistet.

Neben der Halbwertszeit sind die Dauer und das Maß der Verteilung des Stoffes im Organismus wichtig. So hat Diazepam oder Norazepam ein größeres Verteilungsvolumen als Oxazepam oder Lorazepam. Diazepam verfügt selbst nach einmaliger Applikation und trotz langer Halbwertszeit über eine relativ kurze Wirkungsdauer, da durch Rückstrom des Stoffes aus dem zentralen Kompartiment in die Peripherie die eigentlich wirksamen Konzentrationen im Gehirn nur kurze Zeit erhalten bleiben (Benkert und Hippus, 2007).

Dennoch konnte ein milderer Entzug mit weniger Reboundeffekten bei Substanzen, die über eine längere Halbwertszeit verfügen, zum Beispiel Diazepam oder Chlordiazepoxid erreicht werden (Ritson, 1986; Bates, 1997). Bei kurz wirksamen Benzodiazepinen soll es zu größerem Unbehagen und häufigeren Therapieabbrüchen kommen, wenn die Serumwerte des Benzodiazepins allzu rasch sinken (Shaw, 1995). Es besteht die Notwendigkeit einer häufigeren Applikation, dafür ist die Gefahr einer Kumulation weniger gegeben und die damit verbundenen aversiven Effekte und Nebenwirkungen scheinen geringer ausgeprägt zu sein (Mann et al., 2006).

Oxazepam und Lorazepam werden nicht über das Cytochrom-P450-System (CYP2C19) abgebaut und verändern daher auch bei einer CYP2C19 Mutation (2 bis 5% der deutschen Bevölkerung) ihre Wirkungsdauer nicht. Das ist ein erheblicher Vorteil dieser Substanzen im Vergleich zu anderen Benzodiazepinen. Die orale Bioverfügbarkeit der Benzodiazepine beträgt im Schnitt 85 bis 95% (Burgis, 2005). Hill und Williams (1993) postulierten, dass lang wirksame Benzodiazepine effektiver in der Anfallsprophylaxe sein sollen, was Serfaty und Masterton 1993 bekräftigten. Dem

widersprach Ayd, indem er mit dem kürzer wirksamen Oxazepam im Vergleich zu Lorazepam oder Alprazolam eine niedrigere Häufigkeit an Krampfanfällen assoziierte (1990).

In einer Doppelblindstudie konnte kein bedeutender Unterschied zwischen Alprazolam und Chlordiazepoxid bezüglich Milderung der Entzugssymptomatik oder der Entwicklung eines Delirs festgestellt werden (Wilson und Vulcano, 1985). Allerdings traten mehr Krampfanfälle in der Alprazolam-Gruppe auf. Die Autoren empfahlen andere Kriterien, wie beispielsweise antidepressive Nebeneffekte und die pharmakokinetischen Eigenschaften, bei der Wahl des Benzodiazepins mit zu berücksichtigen.

Die Wahl des Benzodiazepins sollte auch ein mögliches Missbrauchspotential berücksichtigen. Der Wirkungseintritt erfolgt bei Oxazepam langsamer als bei den meisten anderen Benzodiazepinen, so dass es für akute Situationen etwas schlechter geeignet ist. Dies rührt daher, dass Oxazepam weniger lipophil ist und stärker an Plasmaeiweiße bindet, aber sich auch weniger im Fettgewebe anreichert. Daher besteht ein sanfteres Anfluten des Wirkstoffs.

Es hat sich in kontrollierten Doppelblindstudien gezeigt, dass meist schnell anflutende Benzodiazepine, wie Diazepam, Alprazolam oder Lorazepam auf Grund einer oftmals initialen Euphorie eine größere Rate eines riskanten Substanzkonsums aufwiesen, als im Vergleich dazu die langsamer anflutenden Benzodiazepine Chlordiazepoxid, Oxazepam oder Halazepam (Griffiths und Wolf, 1990; Ayd, 1990). Dieser Aspekt findet besondere Berücksichtigung im ambulanten Entzug oder bei gleichzeitiger Benzodiazepinabhängigkeit. Liegt ein gleichzeitiger Alkoholmissbrauch oder eine Überdosierung von Benzodiazepinen vor, so scheinen die lang wirksamen Benzodiazepine (Diazepam, Temazepam) toxischer als die kurz wirksamen zu sein (Serfaty und Masterton, 1993). Dem zu Folge bewirkte bei einer Überdosierung von Benzodiazepinen, mit oder ohne eine gleichzeitige Alkoholeinnahme, Oxazepam die geringste Hypersedierung im Vergleich zu allen anderen Benzodiazepinen (vor allem Temazepam). Es wurde unter diesen Umständen als sicherstes Benzodiazepin bewertet (Buckley et al., 1995).

Aus den oben beschriebenen Abwägungen wurde Oxazepam zum Alkoholentzug im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf gewählt (siehe Tabelle 4). Es kommt auf Grund der mittellangen Halbwertszeit seltener zu Akkumulation, die Halbwertszeit entspricht der des Clomethiazols und somit sind die Applikationsintervalle ähnlich zu handhaben. Wegen der Umgehung der Phase-I-Metabolisierung in der Leber und der fehlenden aktiven Stoffwechsel-Zwischenprodukte kann Oxazepam auch an Patienten mit Leberfunktionsstörung und an ältere Patienten verabreicht werden (Frances und Borg, 1993; Guglielminotti et al., 1999).

Tabelle 4: Eigenschaften von Oxazepam und Clomethiazol (modifiziert nach Soyka, 1995); (a) nur bei oraler Therapie

	Oxazepam	Clomethiazol
Entzugssymptomatik mildernd	+++	+++
Antiepileptisch	+++	+++
Antidelirant	+++	++
Kaum UAWs, gute Verträglichkeit	++	++
Hohe therapeutische Breite	++	+ (a)
Kostengünstig	+++	++
Kombination mit anderen Medikamenten möglich	+++	+++
Rascher Wirkungseintritt	++	+++
Keine Hepatotoxizität	+++	+++
Kurze Halbwertszeit	++	++
Hohes Suchtpotential	+++	+++

### 2.10.2.2 Applikationsschema bei Oxazepam

Bei Oxazepam wird die Dosisfindung gemäß der objektiven Entzugssymptomatik (Blutdruck, Puls, Vegetativum) vorgenommen. Am ersten Tag findet eine Entzugsüberwachung ebenfalls zweistündlich statt. Bei Einsetzen des Entzugssyndroms wird Oxazepam mit jeweils 25 mg aufdosiert. Hier entspricht etwa 25 mg Oxazepam einer Dosis von circa zwei Kapseln Clomethiazol. Eine Gesamtdosis von maximal 300 bis 350 mg Oxazepam sollte nur in medizinisch indizierten Ausnahmefällen überschritten werden. Wenn nötig, wird sogleich mit 50 mg als Einstiegsdosis begonnen. Am zweiten Tag wird die Tagesdosis auf vier Einzeldosen verteilt gegeben. In dieser Phase wird nach Entzugssymptomatik bei Bedarf noch adaptiert, eventuell wird man bei prolongierter Entzugssymptomatik eine Plateauphase mit konstanter Dosis einschleichen. Anderweitig reduziert man in der Regel ab dem dritten Tag die tägliche Medikation. Bei einer täglich applizierten Menge über 100 mg Oxazepam wird pro Tag um 50 mg Oxazepam reduziert. Ab einer täglichen Menge von 100 mg geschieht eine Reduktion um 25 mg Oxazepam pro Tag.

Anzustreben sind schließlich mindestens zwei Einzeldosen pro Tag, bis die Gesamtdosis von Null erreicht ist.

### **2.10.3 Antikonvulsiva**

#### **2.10.3.1 Carbamazepin**

Carbamazepin wird vorwiegend in der Leber verstoffwechselt und verzögert die Aktivierung von spannungsabhängigen Natrium-Kanälen durch Bindung an die inaktiven Kanäle. Zudem wirkt es an den spannungsabhängigen Calcium-Kanälen mit nachfolgender verminderter Glutamatfreisetzung. Eingesetzt wird Carbamazepin bei psychomotorischen Anfällen und bei Neuralgien und seit langer Zeit als Antikonvulsivum zur Prävention von Krampfanfällen. Dazu ist es auch vom Bundesgesundheitsamt als „Anfallsprophylaxe unter stationären Bedingungen“ zugelassen. In den USA besteht hierzu keine Empfehlung für Carbamazepin, dort wird auf Benzodiazepine zurückgegriffen. Es gibt durch die Ergebnisse einer Metaanalyse begründet, keine ausdrückliche Empfehlung für eine Präventionsbehandlung des Alkoholentzugskrampfs (Polycarpou et al., 2005). Nebenwirkungen sind zentralnervöse Störungen (Nausea, Ataxie, Tremor, Schlafstörungen, Benommenheit, Schwindel, Müdigkeit), Cholestase oder allergische Reaktionen an Haut und Knochenmark (Rote Liste, 2007). Carbamazepin soll nicht gleichzeitig mit MAO-Hemmern und nicht bei Vorliegen einer Knochenmarksschädigung, eines AV-Blocks oder einer akuten intermittierenden Porphyrie verabreicht werden und ist potentiell lebertoxisch.

In Anbetracht der möglichen Nebenwirkungen muss ein Einsatz deshalb restriktiv gehandhabt werden.

Dennoch existieren Vorteile dieses Antikonvulsivums in der geringeren Gefahr einer Hypersedierung und einem geringen Missbrauchs- beziehungsweise Abhängigkeitspotential (Malcolm et al., 2001), was für eine Anwendung in der ambulanten Therapie spricht (Bjorkqvist et al., 1976). Es verstärkt zudem auch nicht die zentralnervöse und respiratorische Dämpfung des Alkohols und erfahrungsgemäß senkt Carbamazepin die Wahrscheinlichkeit eines Krampfanfalls, jedoch ist die Datenlage hier sehr spärlich und nur in Tierversuchen eindeutig belegt (Chu, 1979).

Carbamazepin kann bei milder bis mäßiger Entzugssymptomatik (Mayo-Smith, 1997) zur Anfallsprophylaxe in den beiden ersten Entzugstagen mit etwa 400 bis 1200 mg pro Tag aufdosiert, dann täglich um 200 mg reduziert werden. Falls Carbamazepin als alleinige Entzugsmedikation benutzt werden soll, hat sich die Dosierung auf ähnlichem Niveau bewährt.

Beachtung sollte eine mögliche Leukozytenreduktion im Hinblick einer erhöhten Infektanfälligkeit finden. Bei einmaliger Gabe verfügt Carbamazepin über eine Halbwertszeit von 20 bis 60 Stunden,

diese pendelt sich dann bei mehrmaliger Gabe bei etwa 5 bis 25 Stunden ein. Die orale Bioverfügbarkeit ist wegen eines ausgeprägten „First-Pass-Effekts“ individuell von der Leberfunktion abhängig.

Im Vergleich zu Oxazepam verringert Carbamazepin Stress, Aggression und Angst im fortgeschrittenen Entzug (Malcolm et al., 1989) und senkt signifikant die Entzugssymptomatik bei milderem Entzügen mit einer Dauer von mehr als fünf Tagen (Stuppaeck et al., 1992). Carbamazepin weist im Gegensatz zu Benzodiazepinen (Lorazepam) mehr Vorteile auf, wenn es um die Prävention von Reboundeffekten der Entzugssymptomatik geht und verringert die Rückfallquote um das dreifache, besonders bei Patienten mit einer längeren Entzugsanamnese (Malcolm et al., 2002). Falls es dennoch zum Rückfall kam, lag die Gruppe der mit Carbamazepin Behandelten bei einer niedrigeren Trinkmenge. Die Anwendung von Carbamazepin wird allerdings durch die hepatische Metabolisierung beschränkt, besonders wenn zusätzlich andere lebertrope Substanzen verabreicht werden, aber auch bei älteren Patienten oder bei hepatischer Vorschädigung. Auf dem Anwendungsgebiet zur Anfallsprophylaxe im Alkoholentzugssyndrom sollte Carbamazepin, auch unter Berücksichtigung der Halbwertszeit, nur unter stationären Bedingungen angewendet werden. Nach Ritola und Malinen (1981) ist Carbamazepin bei Behandlung der Entzugssymptome, bei der Besserung des subjektiven Wohlbefindens und in Hinsicht der unerwünschten Nebenwirkungen dem Clomethiazol ebenbürtig. Man wertete Carbamazepin somit als gleichwertige Alternative zu Clomethiazol. Bei Clomethiazol waren mehr Therapieabbrüche festzustellen. Eine nicht einschätzbare Wirkungsverstärkung durch andere zentral dämpfende Arzneistoffe, bei begleitender Anwendung von Carbamazepin ist zu beachten. Dann sind etwaige Dosissteigerungen erforderlich, wahrscheinlich auf Grund einer verstärkten Ausscheidung. Carbamazepin wird als Phasenprophylaxe affektiver und schizoaffektiver Psychosen eingesetzt und kann dadurch eine eventuelle psychische Begleiterkrankung zusätzlich günstig beeinflussen. Gerade bei älteren Patienten oder Patienten mit Leberfunktionsstörungen hat sich als Alternative dazu das neuere Antiepileptikum Oxcarbazepin empfohlen, dessen Elimination vorrangig ohne hepatische Metabolisierung geschieht (Schick et al., 2005; Koethe et al., 2007).

### **2.10.3.2 Valproinsäure**

Das Antikonvulsivum Valproat wird bei generalisierten und fokalen Krampfanfällen verwendet, bei Kindern auch zur Behandlung von pyknoleptischen Absencen und Aufwachepilepsien. Es ist auch ein häufig eingesetztes Medikament zur Vorbeugung eines Krampfanfalls (Myrick et al., 2000; Malcolm et al., 2001). Die Wirksamkeit belegt eine Studie von Reoux et al. (2001): So verzeichnete man weniger Anfälle, weniger Therapieabbrüche, eine schwächere Entzugssymptomatik und es

wurde weniger Oxazepam benötigt, im Gegensatz zu Patienten, denen über den gleichen Zeitraum (vier bis sieben Tage) ein Placebo oder Carbamazepin gegeben wurde. Bei Entzugspatienten, die gleichzeitig eine bipolare Störung aufweisen, kann Valproinsäure auch eine phasenprophylaktische Wirkung zeigen.

Die Halbwertszeit der Valproinsäure beläuft sich auf circa 8 bis 15 Stunden und die Metabolisierung findet zu fast 100% in der Leber statt. Hier besteht der Wirkmechanismus aus der Hemmung des GABA-Abbaus im Gehirn durch die Hemmung der GABA-Transaminase und aus der Verlängerung der Refraktärzeit spannungsabhängiger Natrium-Kanäle. Der Wirkstoffspiegel wird mit etwa 1000 bis 1200 mg pro Tag in den ersten Tagen aufdosiert, anschließend wird um circa 200 mg täglich reduziert. Der Einsatz von Valproat wird beschnitten durch eventuelle Nebenwirkungen, wie Schlafstörungen, Magen-Darm-Beschwerden, Verwirrtheit und Tremor. Weiterhin kann es zu Thrombopenie, Verhaltensstörungen, Aggressionen, Sedierung und Anstieg der Leberenzyme kommen (Rote Liste, 2007).

Hillbom et al. lehnten den standardmäßigen Einsatz im Alkoholentzug von Valproat und Carbamazepin auf Grund des beträchtlichen Nebenwirkungspotentials und der konsekutiven Therapieabbrüche ab. Zu dem kam es bei 4,7% (n=2) der mit Carbamazepin- und bei 2,2% (n=1) der mit Valproat-Behandelten in dieser Studie zu Krampfanfällen (1989 und 2003).

### **2.10.3.3 Levetiracetam**

Levetiracetam ist ein Pyrrolidon-Derivat, in Deutschland seit 2000 auf dem Markt und findet Einsatz vorrangig bei Behandlung der Epilepsie. Chemisch ist es nicht mit anderen Antiepileptika verwandt, sein Wirkmechanismus bleibt bisher weitgehend unbekannt. Sicher ist, dass die Substanz kaum in der Leber verstoffwechselt wird und somit mit allen anderen Antiepileptika kombiniert werden kann, ohne dass diese sich gegenseitig allzu sehr beeinflussen. Charakteristisch ist die gute Verträglichkeit. Nebenwirkungen wie Somnolenz, Asthenie, Schwindel, Kopfschmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie treten selten auf. Experimentelle Studien ließen auf eine Wirksamkeit im Benzodiazepinentzug schließen (Lamberty et al., 2002). Eine Veröffentlichung aus dem Jahr 2006 bekräftigte die Wirksamkeit im Entzug bei Alkoholabhängigen (Krebs et al., 2006). Ein breiter Einsatz als Monotherapeutikum ist allerdings bei derzeitigem Stand nicht zu befürworten. Die Dosis von 1000 bis 3000 mg pro Tag wird auf zwei Dosen verteilt. Die Startdosis bei Monotherapie wird bei zweimal 250 mg täglich empfohlen.

#### 2.10.3.4 Weitere Antikonvulsiva

Das Antikonvulsivum Gabapentin ist ein Analogon von GABA, dessen antikonvulsive Wirkung nicht mit einer direkten Aktivierung von GABA-Rezeptoren in Verbindung gebracht wird (Burgis, 2005). Nach oraler Aufnahme bietet es eine Bioverfügbarkeit zwischen 35 und 60%. Eine Metabolisierung findet nicht statt, ebenso besteht keine Eiweißbindung im Plasma. Die Indikation sind meist fokale Anfälle, es wurde jedoch zum Alkoholentzug bereits in zahlreichen Studien untersucht (Voris et al., 2003; Myrick et al., 2007). Häufige Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Übelkeit, Schwindel, Gleichgewichtsstörungen, Kopfschmerzen, Erbrechen, Gewichtszunahme, Nervosität, Schlaflosigkeit, Ataxie, Augenzittern, Parästhesien und Appetitlosigkeit (Rote Liste, 2007). Wichtig ist noch, dass die Resorption von Gabapentin durch gleichzeitige Einnahme von calcium- oder magnesiumhaltigen Antacida beeinflusst wird. Zentral wirksame Substanzen wie Morphin oder Alkohol können die Wirkungen und Nebenwirkungen von Gabapentin, wie bei fast allen bislang angeführten Medikamenten verstärken.

Topiramat inaktiviert spannungsabhängige Natrium-Kanäle und verstärkt gleichzeitig die GABA-erge Erregungsübertragung durch Bindung an GABA-Rezeptoren (Burgis, 2005). Zudem blockiert es die Glycin-Bindungsstelle am erregenden, glutamatergen Alpha-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-propionsäure-(AMPA)-Rezeptor. Das übliche Einsatzgebiet sind fokale Anfälle und die Prophylaxe von Migräne-Anfällen. Topiramat wurde bisher nur in einigen wenigen Studien zum Entzugssyndrom getestet (Rustembegovic et al., 2002). Unerwünschte Wirkungen machen sich durch Müdigkeit, Parästhesien, Schwindel, Ataxie, Konzentrationsstörungen und Gewichtsabnahme bemerkbar. Die Halbwertszeit beläuft sich auf etwa 18 bis 24 Stunden. Zu beachten sind häufig auftretende Wechselwirkungen mit anderen Antikonvulsiva (beispielsweise Carbamazepin und Phenytoin), so dass der Topiramatspiegel im Blut gesenkt werden sollte.

Dies ist ebenso der Fall bei Tiagabin, das selektiv die Wiederaufnahme von GABA aus dem synaptischen Spalt hemmt und damit zu dessen verstärkter Wirkung führt. Chemisch handelt es sich um ein Derivat der Nipecotsäure. Die Bioverfügbarkeit beträgt über 90%, so dass eine Halbwertszeit im Plasma von sieben bis neun Stunden entstehen kann. In der Leber wird Tiagabin über das CYP3A4-System metabolisiert. Dosisabhängig treten Schwindelgefühl, Müdigkeit, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, Zittern, Gleichgewichtsstörungen, Konzentrationsschwierigkeiten, geistige Verlangsamung und Übelkeit auf. Dosisunabhängige allergische Nebenwirkungen treten bei Tiagabin kaum auf. Bei Lebererkrankungen ist dieses Medikament kontraindiziert (Burgis, 2005). Die Studien im Alkoholentzug sind wie bei den vorangegangenen Antikonvulsiva bisher in geringer Anzahl zu finden (Myrick et al., 2005) und die Erkenntnisse bedürfen weiterer Vertiefung.

#### 2.10.4 Tiaprid

Das Parkinsonmittel Tiaprid wird in Kombination mit einem Antikonvulsivum ebenfalls zum Entzug gebraucht. Tiaprid blockiert die Dopamin-2-Rezeptoren im Nucleus caudatus, im Putamen und im Striatum und hilft auch bei der Behandlung von Dyskinesien und der Chorea. Tiaprid wirkt psychomotorisch beruhigend und anxiolytisch, hat jedoch keinen antikonvulsiven Effekt. Als Nebenwirkungen treten auf: erhöhte Prolaktinspiegel, Schwäche, Müdigkeit, Agitation, Schwindel, Kopfschmerz, Gleichgültigkeit, Schlaflosigkeit, Muskelrigidität, Ameno- und Galaktorrhoe, extrapyramidal-motorische Störungen. Als Kontraindikationen sind kurz genannt: Prolaktinom und Mammakarzinom, Phäochromozytom und die gleichzeitige Applikation von L-Dopa. Zu beachten ist die Interaktion mit anderen zentral wirksamen Arzneimitteln.

Die Wirksamkeit einer Kombination von Tiaprid und Carbamazepin im Alkoholentzug zeigten Franz et al. (2001) im Vergleich mit Clomethiazol. Sie strichen das breite Nebenwirkungsspektrum von Clomethiazol hervor und kamen zu dem Schluss, dass eine Kombination von Tiaprid und Carbamazepin gleich wirksam sei, besonders bei Betrachtung der psychischen und vegetativen Entzugssymptomatik. Tiaprid wurde in randomisierten Doppelblindstudien auch mit Carbamazepin (Agricola et al., 1982) und mit Chlordiazepoxid (Lepola et al., 1984) verglichen und jeweils für effektiv und sicher im Alkoholentzug bewertet. In einer anderen Untersuchung fanden sich ähnliche Resultate (Lucht et al., 2003): In puncto Sicherheit bezüglich Delir und Krampfanfall im Vergleich Clomethiazol oder Diazepam zu einer Kombination aus Tiaprid und Carbamazepin fanden sich kaum Unterschiede. Die Effektivität bei der Bewältigung der Entzugssymptomatik ließ allerdings bei 18% der alkoholisierten Patienten (Alkohol-Atem-Konzentration über ein Promille) in der Tiaprid/Carbamazepin-Gruppe weniger befriedigende Ergebnisse erkennen. Hier musste auf ein anderes Medikationsschema zurückgegriffen werden. Die Effektivität und Sicherheit dieser Medikation im Alkoholentzug bestätigten Soyka et al. (2006a) in einer retrospektiven Studie mit 540 Patienten. Als Standard in der Entzugsbehandlung hat es sich jedoch bisher nicht durchsetzen können. Was zweifellos für eine Behandlung mit Tiaprid spricht ist, dass es kein Missbrauchspotential besitzt, nicht zu Atemdepression führt und somit auch bei höheren Alkoholkonzentrationen eingesetzt werden kann. Mit Carbamazepin in Kombination (im Verhältnis Tiaprid zu Carbamazepin von 1,5) werden zusätzlich auch antikonvulsive Maßnahmen unternommen (Franz et al., 2001). Wie bereits oben beschrieben, hat Carbamazepin zusätzlich mildernde Eigenschaften auf die Entzugssymptomatik. Die Dosis liegt bei 1200 mg die ersten drei Tage, 800 mg Tag vier bis sechs, dann langsam reduzierend. Einige sich widersprechende Studien legten die Vermutung einer erhöhten (Walter et al., 2001) beziehungsweise einer verminderten (Shaw et al., 1994) Rückfallquote unter Tiaprid nahe.

### **2.10.5 Neuroleptika**

Um psychomotorische und delirante Erregungszustände oder psychotische Syndrome mit Wahn, Halluzinationen, Denk- und Ich-Störungen oder dyskinetische Syndrome und Tic-Erkrankungen zu mildern beziehungsweise zu behandeln, kann mehrmals pro Tag ein Neuroleptikum, wie das Butyrophenon Haloperidol zu 5 bis 20 mg verabreicht werden. Haloperidol hemmt Dopamin-2-Rezeptoren im limbischen System, wirkt stark antipsychotisch bei geringer Sedierung und geringen anticholinergen Effekten, besitzt eine große therapeutische Breite und ist gut steuerbar. Zudem ist es stark antiemetisch wirksam und bietet kein Suchtpotential, aber auch keine antiadrenerge Wirkung. Nebenwirkungen sind unter anderem extrapyramidal-motorische Störungen, Früh- und Spätdyskinesien, Müdigkeit, Benommenheit, Regulationsstörungen der Körpertemperatur, sowie Sprach-, Gedächtnis- und Schlafstörungen. Haloperidol erniedrigt die Krampfschwelle und provoziert eventuell dadurch auch Grand-mal-Anfälle (Rote Liste, 2007).

Kontraindikationen sind vor allem akute Intoxikationen durch Alkohol, Opioide, Hypnotika oder zentral dämpfende Psychopharmaka, Erkrankungen des hämatopoetischen Systems oder ein früheres malignes neuroleptisches Syndrom beziehungsweise hirnorganische Vorerkrankungen und Epilepsien.

Neuroleptika haben keine prophylaktische Effektivität. Sie verhindern nicht das Auftreten eines Delirs und werden erst bei Eintritt des Delirs eingesetzt. Retrospektiv konnte die Behandlung im Alkoholentzug mit Clomethiazol bei 81 Patienten eine Mortalität von 0% aufweisen, wohingegen die alleinige Behandlung mit einem Neuroleptikum bei 67 Patienten mit einer Sterblichkeitsrate von 6% aufwartete. Ebenso verkürzte sich die durchschnittliche Zeit des Delirs von 90 Stunden in der Neuroleptika-, auf 70 Stunden in der Clomethiazol-Kohorte, was einer Reduktion von 22% entsprach. Die Unterschiede waren signifikant (Athen, 1986). Neuroleptika sollten also nicht als Monotherapie, sondern nur in Kombination mit Benzodiazepinen oder Clomethiazol verwendet werden, wodurch sich eine Einsparung dieser Sedativa erzielen lässt (Finzen und Kruse, 1980). Alternativ hat sich auch Risperidon in analoger Verfahrensweise und mit ähnlichem Wirkprofil in der Behandlung des Delirs als hilfreich erwiesen.

### **2.10.6 Alpha-Adrenorezeptor-Agonisten**

Zur unterstützenden Medikation im Entzug zählt auch der zentral wirksame Alpha-2-Adrenorezeptor-Agonist Clonidin zur Behandlung einer arteriellen Hypertonie oder einer hypertensiven Krise, welcher die Ausschüttung von Noradrenalin mindert. Dies geschieht unter anderem durch eine Hemmung präsynaptischer und inhibitorischer noradrenerger Neurone im Locus coeruleus.

Clonidin wird fast vollständig resorbiert und renal eliminiert. Die Halbwertszeit beträgt circa 10 bis 20 Stunden. Die orale Bioverfügbarkeit beläuft sich auf circa 75%.

Im Rahmen eines Entzugssyndroms reduziert Clonidin die Entzugssymptome, besonders Blutdruck und Puls beträchtlich und zeigte sich dem Clomethiazol in diesen Punkten sogar überlegen (Wadstein et al., 1986; Baumgartner und Rowen, 1991). Clonidin wirkt sehr gut antiadrenerg, reduziert Angst, Agitation, Muskelverspannung und wird teilweise hepatisch, teilweise renal metabolisiert. Es ist gut steuerbar und beinhaltet kein Suchtpotential. Laut Manhem et al. (1985) ist Clonidin dem Clomethiazol bei Milderung der Entzugssymptome ebenbürtig und die Werte der Katecholamine im Plasma, der Blutdruck und die Herzfrequenz sanken durch Clonidin schneller ab. Leider finden sich jedoch keine Studien in ausreichender Fallzahl, die die Auswirkungen von Clonidin auf Krampfanfälle und Delir befriedigend klären, es scheint jedoch relativ ungeeignet um diese zu verhindern (Robinson et al., 1989).

Nebenwirkungen sind Sedierung, Benommenheit, Bradykardie, Hypotension, bei zu raschem Absetzen ein Reboundeffekt durch eine reaktive Noradrenalinfreisetzung und bei zu hoher Dosierung eine mögliche Synkope. Weiterhin zu erwähnen sind eine Verminderung des Tränenflusses, eine initiale Natrium- und Wasserretention und gastrointestinale Beschwerden. Peripher kommt es bei Therapiebeginn zu einer Vasokonstriktion durch vermehrt zirkulierendes Noradrenalin und zu einer reaktiven Blutdrucksteigerung. Erst später fällt der Blutdruck durch den Barorezeptorenreflex. Zentral dämpfende Pharmaka und Alkohol verursachen eine Wirkungsverstärkung von Clonidin. Es besteht eine erhöhte Gefahr von Herzrhythmusstörungen bei gleichzeitiger Verabreichung von Herzglycosiden oder Betablockern und die Möglichkeit einer Verstärkung der Effekte von Antihypertonika. Kontraindikationen sind unter anderem AV-Block zweiten und dritten Grades, Sick-Sinus-Syndrom und Phäochromozytom, extreme Hypotonie und Depression.

Die Dosierung ergibt sich aus der bestehenden Entzugssymptomatik mit mehrmaliger Gabe von 0,075 bis 0,15 mg Clonidin. Clonidin ist ein wichtiges Instrument im Alkoholentzug und hilft den Einsatz von sedierenden Arzneimitteln zu reduzieren.

### **2.10.7 Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten**

Betablocker reduzieren die Entzugssymptomatik, indem sie vorrangig in das autonome Nervensystem eingreifen. Die Entzugssymptome mildernd, werden sie als Komedikation eingesetzt und ihre Wirksamkeit (kürzere Behandlungsdauer, geringeres Craving und geringere Sedativa-Mengen gegenüber der Placebogruppe) wurde in Studien mit jeweils über 100 Teilnehmern hinreichend belegt (Kraus et al., 1986; Gottlieb, 1988; Horwitz et al., 1989). Jedoch gibt es auch

hier keine Hinweise darauf, dass Betablocker Delirien beziehungsweise Krampfanfälle eigenständig verhindern könnten (Worner, 1994). Zur Monotherapie sind sie nicht einzusetzen, da sie zwar Herzfrequenz und Blutdruck senken und Tremor mildern, allerdings kaum Begleitsymptome wie Angst, Schlafstörungen oder Nausea lindern (Holbrook et al., 1999). Besonders bei Patienten mit bestehender koronarer Herzkrankheit und arterieller Hypertonie ist eine Kombination mit Betablockern anzuraten. Die Dosierung richtet sich nach der angestrebten Herzfrequenz. Kontraindikationen sind Asthma bronchiale, Herzinsuffizienz oder AV-Blockierungen.

### **2.10.8 Calcium-Kanal-Blocker**

Calcium-Kanal-Blocker (wie Nifedipin oder Nimodipin) werden eingesetzt um Blutdruckentgleisungen im Rahmen des Entzugs zu beherrschen und mildere Entzugssymptome zu reduzieren (Altamura et al., 1990). Sie haben allerdings keinen Einfluss auf die Vorbeugung eines Delirs oder eines Krampfanfalls. Banger et al. (1992) verglichen an 32 Patienten im Alkoholentzug zwei Clomethiazol-Gruppen: Eine Kohorte erhielt zusätzlich den Calcium-Antagonisten Nimodipin. In den ersten 48 bis 72 Stunden des Entzugs verlangten beide Gruppen ähnliche Mengen an zusätzlichem Clomethiazol. Nimodipin hatte demnach keine Verringerung der Entzugsmedikation zur Folge. Es stellt also in ausgewählten Fällen eine mögliche Beimedikation dar. Die Dosierung sollte sich nach der Schwere der Symptome richten und beläuft sich auf circa 5 bis 10 mg mehrmals pro Tag.

### **2.10.9 Sonstige Medikamente**

#### **2.10.9.1 Barbiturate**

In den USA wurden laut einer Erhebung von 1995 bei circa 11% aller Entgiftungen Barbiturate als Entzugsmedikation gewählt (Saitz et al., 1995; Matz, 1995). Die Wirksamkeit im Alkoholentzug von beispielsweise intravenös appliziertem Phenobarbital wurde in einer Studie von 1987 bestätigt (Young et al., 1987). Doch wegen dem breiten Nebenwirkungsspektrum und der potentiell tödlichen Überdosierungen werden Barbiturate in Deutschland kaum mehr als Entzugsmedikation eingesetzt. Stattdessen finden sie Verwendung bei der Behandlung von Grand-mal-Anfällen und als Narkotikum.

### **2.10.9.2 Propofol**

Propofol ist ein Narkotikum das Chlorid-Kanäle in Abwesenheit von GABA öffnet und wirkt den exzitatorischen Aminosäuren, die während des Alkoholentzugs noch relativ überreguliert sind, entgegen. Es kann in einem Delir als Beimedikation gegeben werden (Coomes und Smith, 1997; McCowan und Marik, 2000).

### **2.10.9.3 Gamma-Amino-Buttersäure (GABA)**

Auch GABA wurde in einigen Studien mit Clomethiazol (Nimmerrichter et al., 2002) oder mit Benzodiazepinen (Addolorato et al., 1999) verglichen und als gleichwertiges Mittel interpretiert. Jedoch verfügt auch GABA über ein beträchtliches Missbrauchspotential und sollte nur sehr kurzfristig eingesetzt werden (Miotto et al., 2001). Es fehlen die praktischen Erfahrungen im Alkoholentzug, daher spielt bis heute GABA als Entzugsmedikament keine Rolle.

### **2.10.9.4 Ethylalkohol**

Obwohl es zahlreiche Publikationen besonders im Bereich der Chirurgie gibt, die sich für den Einsatz von Alkohol aussprechen (Hansbrough et al., 1984; Craft et al., 1994; Dissanaik et al., 2006), sollte Ethylalkohol weder zur Prävention, noch zur Behandlung des Entzugssyndroms eingesetzt werden. Es existieren keine kontrollierten Studien, die eine Alkoholgabe im Vergleich mit anderen Entzugsmedikamenten, bezüglich Sicherheit und relativer Wirksamkeit sehen (Hensel und Kox, 2003; Hodges und Mazur, 2004). Intravenöse Applikation von Alkohol verlangt engmaschige Überwachung auf Grund der Toxizität in höheren Dosen, beinhaltet höhere Kosten für Zubereitung und Anwendung und kann Gewebeschädigungen an der Infusionsstelle bewirken. Zudem schädigt Ethylalkohol wie bereits oben geschildert Leber, Blutbildung, neurologisches und gastrointestinales System. Bei Ausbruch eines Delirs ist Alkohol gleichfalls unwirksam.

### **2.10.9.5 Acamprosat**

Ein Medikament zur Abstinenzhaltung ist Acamprosat, das bei motivierten Patienten mit Abstinenzwunsch nach Entzug verwendet werden kann und für diese Indikation auch zugelassen ist (Saitz und O'Malley, 1997). Acamprosat fungiert als NMDA-Rezeptormodulator. Dadurch entfaltet es einen indirekten antagonistischen Effekt auf die postsynaptischen Wirkungen exzitatorischer Aminosäuren, vor allem auf das glutamaterge System. Die Elimination geschieht renal und es

erfolgt keine Metabolisierung in der Leber. Es zeigten sich in kontrollierten Doppelblindstudien höhere Abstinenzraten bei mit Acamprosat Behandelten im Vergleich zu Placebo Empfängern (Sass et al., 1996; Mason, 2001). Es ist ein gut verträglicher Wirkstoff mit relativ geringer Nebenwirkungsrate und ohne Missbrauchspotential. Allerdings zeigt es sich nicht bei allen Patienten effektiv und sollte daher regelmäßig auf Wirksamkeit kontrolliert werden, wobei die durchschnittliche Behandlungsdauer zwölf Monate beträgt. Falls es zu einem Rückfall kommt, sollte die Behandlung vorerst nicht abgebrochen werden. Die Dosierung wird mit circa drei Tabletten zu je 666 mg pro Tag angegeben. Häufige Nebenwirkungen sind Diarrhö, Übelkeit oder Erbrechen (Rote Liste, 2007).

#### **2.10.9.6 Disulfiram**

Disulfiram erzeugt eine Alkoholunverträglichkeit durch eine Hemmung der Alkohol-Dehydrogenase, so dass Alkohol nur bis zum Acetaldehyd oxidiert wird. Dieser Metabolit ist giftig und verursacht ein so genanntes „Flush-Syndrom“, das heißt heftige Übelkeit, Hautrötungen, Erbrechen, Schweißausbruch, Hyperventilation, Blutdruckabfall und Kollaps (Burgis, 2005). Somit wird Alkoholenuss mit stark negativen vegetativen Reaktionen gekoppelt. Der Einsatz empfiehlt sich bei zuverlässigen und kooperativen Patienten, die bei einem kurzzeitigen Rückfall am Weitertrinken gehindert werden wollen. Allerdings gibt es keine kontrollierten Studien über die eindeutige Wirksamkeit von Disulfiram in Bezug auf Abstinenzhalt (Mann, 2004; Williams, 2005). Auf Grund einer langen Halbwertszeit und einer vorherigen Aufdosierung genügt in der Regel eine zweimalige Einnahme (1 bis 2 g) pro Woche um eine Unverträglichkeit herzustellen. Es sollte bei vorliegenden Lebererkrankungen, peripherer Polyneuropathie, bestehender Schwangerschaft, Nieren- oder Herzerkrankungen nicht eingesetzt werden. Wegen der starken Nebenwirkungen mit potentiell tödlich verlaufenden Komplikationen (Atemdepression, Hypotonie, Arrhythmien, Krampf, Exitus) und seiner Toxizität, sollte Disulfiram nur sehr restriktiv eingesetzt werden. Häufige Nebenwirkungen, ohne gleichzeitigen Alkoholkonsum, sind Sedation, Hypotonie, Mund- und Körpergeruch, Bauch- und Kopfschmerzen, Obstipation, Durchfall (Rote Liste, 2007).

#### **2.10.9.7 Naltrexon**

Zur unterstützenden Behandlung im Alkoholentzug und vor allem zur Abstinenzhaltung ist der Opioid-Antagonist Naltrexon eine Möglichkeit in Erprobung, wofür jedoch in Deutschland für diese Indikation keine Zulassung besteht. Man belegte Naltrexon eine Verminderung von Rückfällen und/oder eine Trinkmengenreduzierung wegen einer Abschwächung der belohnenden

Effekte von Alkohol (Srisurapanont und Jarusuraisin, 2002 und 2005; Kiefer et al., 2003). Die Halbwertszeit beträgt etwa vier Stunden. Naltrexon unterliegt einem sehr hohen First-Pass-Effekt, deshalb beträgt die orale Bioverfügbarkeit nur circa 20%.

Kontraindikationen sind eine bestehende oder abklingende Opiatintoxikation, eine Opiatabhängigkeit, da dadurch ein Entzugssyndrom ausgelöst werden kann, eine Einnahme von Opiaten zur Schmerzbehandlung oder schwere Lebererkrankungen. Die Behandlungsdauer sollte mindestens zwölf Monate nach Abschluss einer Entgiftung fortgeführt werden. Die übliche Tagesdosis beläuft sich auf 50 mg. Nebenwirkungen können dem Bild eines Opiatentzugs entsprechen: Erbrechen, Übelkeit, Schlafstörungen, Angstzustände, Antriebsschwäche oder Schmerzen aller Art (Rote Liste, 2007).

### 3 Fragestellung

In Deutschland wird heute in den Leitlinien „Akutbehandlung alkoholbezogener Störungen“ der Deutschen Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie und der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) und in den Leitlinien „Alkoholdelir“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie Clomethiazol als Medikament der ersten Wahl für die Behandlung des Entzugssyndroms genannt (Mundle et al., 2003). Dies trifft sowohl auf die Behandlung des schweren Entzugssyndroms, als auch auf die Therapie des Delirs zu (Diener und Ackermann, 2005). Diese Empfehlungen beruhen hauptsächlich auf Studien aus dem Jahr 1964 und 1966. Glatt und George verglichen 1964 Clomethiazol mit Placebo in einer 6-tägigen Behandlung und bewiesen eine deutliche Besserung der Entzugssymptome in der Clomethiazol-Gruppe. 1966 bewerteten Glatt et al. Clomethiazol als das Mittel der ersten Wahl im Alkoholentzug.

Eine Erhebung mittels Fragebogen, welcher in alle westdeutschen psychiatrischen Kliniken im Jahr 1983 entsendet wurde ergab, dass Clomethiazol das am häufigsten verwendete Medikament zur Behandlung des Delirs war und in nahezu 90% aller Kliniken Verwendung fand. Benzodiazepine kamen selten zum Einsatz (Schied et al., 1986b). Auch auf europäischer Ebene wird Clomethiazol weit verbreitet eingesetzt (Herran und Vazquez-Barquero, 1997).

In den USA hingegen werden Benzodiazepine als die wichtigste Möglichkeit erachtet, Entzugssymptome zu mildern und daher als Methode der ersten Wahl genannt (Guthrie, 1989; Foy et al., 1997; Mayo-Smith, 1997; Holbrook et al., 1999). Diese deutlichen Präferenzen im Einsatz erklären sich teilweise damit, dass für Clomethiazol keine Zulassung auf dem US-amerikanischen Markt besteht und umgekehrt Benzodiazepine in Deutschland für diese Indikation nicht zugelassen sind.

Auch in „Alkoholismus-Therapie“ von Schlüter-Dupont (1990) und im aktuellen „Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie“ von Benkert und Hippus aus dem Jahr 2007 wird Clomethiazol als Mittel der ersten Wahl betrachtet, wenn auch Benzodiazepine als gleichwertige Option vorgeschlagen werden.

Auf Grund des breiten Spektrums an Nebenwirkungen über die Clomethiazol verfügt, wäre es wünschenswert, trotz dieser relativ eindeutigen Empfehlung, auf Alternativen zurückgreifen zu können. Weiterhin besteht für Clomethiazol in der ambulanten Entzugsbehandlung eine ausdrückliche Kontraindikation wegen des beträchtlichen Missbrauchsrisikos. Bisher gibt es keine Studien die das Nutzen-Risiko-Profil von Oxazepam im Vergleich mit Clomethiazol untersucht haben.

Durch den täglichen Einsatz dieser Medikamente im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf stellten sich folgende Fragen:

- Welches Entzugsmedikament mildert die Schwere des Entzugssyndroms auf effektivere Art, beziehungsweise gibt es überhaupt Unterschiede?
- Wie lange ist die Behandlungsdauer der verschiedenen Gruppen, also einer Clomethiazol- und einer Benzodiazepin-Gruppe?
- Wie sehen die Ausgangsbedingungen der Vergleichsgruppen aus?
- In welcher Behandlungsgruppe ergeben sich häufiger Entzugskomplikationen, wie beispielsweise ein Entzugskampf oder ein Delirium?
- Welche Mengen an Medikamenten brauchen die unterschiedlichen Gruppen?
- Welche zusätzlichen Medikamente werden gegeben?
- Gibt es unerwünschte Arzneimittelwirkungen und falls ja, welche?
- Haben Patienten das Entzugsschema gewechselt?

## 4 Material und Methoden

In der psychiatrischen Abteilung des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf mit Versorgungsauftrag für ein definiertes Einzugsgebiet in Hamburgs Mitte bis Westen, besteht für Alkoholabhängige die Möglichkeit eines qualifizierten Entzugs, auf einer eigens dafür eingerichteten Entzugsstation. Diese befindet sich im fünften Stock des Abteilungshochhauses und umfasst 21 Betten in Ein- und Zwei-Bettzimmern. Die meisten Patienten kommen über eine Warteliste. Vorbedingung ist eine Krankenhauseinweisung und eine telefonische Anmeldung auf der Station, danach tägliche Rückmeldung zur Frage des Aufnahmetermins. Dabei ergibt sich die Möglichkeit, Patienten auf die Entgiftung vorzubereiten und bereits zu einer Konsumeinschränkung zu raten. Wartezeiten entstehen bis längstens zwei Wochen. Seltener kommen Notfallpatienten über die Zentralaufnahme der Universitätskliniken oder als Verlegungen von anderen psychiatrischen Stationen der Abteilung. Der Wochenplan sieht vier 90-minütige Gruppentherapiesitzungen vor. Therapieanfänger und Therapieerfahrene werden dabei in zwei Gruppen getrennt behandelt. Ein- bis zweimal wöchentlich (je nach Gruppeneinteilung) wird Gestaltungstherapie angeboten, zwei- bis viermal Entspannungstraining (beispielsweise Akupunktur), drei- bis viermal Sport, dreimal selbstorganisierte Treffen. Je einmal pro Woche findet eine Vollversammlung, eine medizinische Informationsgruppe und eine Frauengruppe statt. Außerdem stehen Besuche bei den sich wöchentlich im Haus treffenden Anonymen Alkoholikern und den Guttemplern zum Angebot. Von jedem Patienten wird eine Krankenakte angelegt, die bei einem erneuten Aufenthalt des Patienten auf der Station fortgeführt wird (modifiziert nach Schulz, 2000).

### 4.1 Stichprobenselektion

Die Patienten mit folgender ICD-10-Hauptdiagnose (World Health Organization, 2000) wurden in die Untersuchung mit eingeschlossen:

- Alkoholentzugssyndrom ohne Komplikationen (ICD-10 F10.30)
- Alkoholentzugssyndrom mit Krampfanfall (ICD-10 F10.31)
- Alkoholentzugssyndrom mit Delir (ICD-10 F10.40)
- Alkoholentzugssyndrom mit Delir und Krampfanfall (ICD-10 F10.41)

Diese Behandlungen wurden retrospektiv an Hand der Aufnahmebögen, der Entzugsprotokolle, der Laborresultate, der Medikamentengaben, der Entlassungsbriefe und sonstiger gesammelter Informationen für den Zeitraum vom 1. Januar 2005 bis einschließlich 30. September 2006

ausgewertet. Weiterhin wurden 88 Patientenakten aus dem Jahr 2004 stichprobenartig ausgewählt und auf die gleiche Art analysiert. Ausgeschlossen wurden alle Entzugsbehandlungen, die sich nicht unter den angeführten Hauptdiagnosen fanden, beispielsweise reine Benzodiazepinentzüge oder andere Entzugsbehandlungen, in denen nicht der Alkoholentzug im Vordergrund stand. Eine psychiatrische oder physische Komorbidität beziehungsweise ein Beikonsum anderer Suchtmittel war kein Ausschlussgrund, solange der Alkoholentzug im Vordergrund stand.

## **4.2 Datengewinnung**

### **4.2.1 Patientenbezogene Daten**

Durch Ausfüllen eines für diese Untersuchung entwickelten Auswertungsbogens (siehe Anhang), wurden die Daten gesammelt. Die Protokolle wurden verschlüsselt und die Daten unter der jeweiligen Codenummer gespeichert. Name und Anschrift des Patienten wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt. An patientenbezogenen Informationen waren relevant das Aufnahmedatum, das Alter bei Aufnahme und das Geschlecht.

### **4.2.2 Daten zur Komorbidität**

Für die psychiatrische Komorbidität wurden fünf verschiedene Kategorien gebildet. Als Angstbeziehungsweise Panikstörung wertete man alle phobischen Störungen (Agoraphobie, soziale Phobien, sonstige Phobien), alle Arten von Panikstörungen und generalisierte Angststörungen, Zwangsstörungen und Reaktionen auf schwere Belastungen und Anpassungsstörungen. Als affektive Störungen galten alle diagnostizierten manischen und/oder depressiven Episoden, bipolare affektive Störungen, rezidivierende depressive Störungen, anhaltende und andere affektive Störungen. Als Suizidalität wurde ein akuter Suizidversuch beziehungsweise eine nicht auszuschließende suizidale Gefährdung gewertet. Alle diagnostizierten spezifischen Persönlichkeitsstörungen (paranoide, schizoide, dissoziale oder emotional instabile Persönlichkeitsstörungen, besonders Persönlichkeitsstörungen des Borderline-Typus), alle kombinierten und anderen Persönlichkeitsstörungen wurden als Persönlichkeitsstörung eingestuft. Es wurden alle paranoiden, hebephrenen und sonstigen Schizophrenien als Komorbidität Schizophrenie subsumiert.

Im Bereich der somatischen Komorbidität bildete man drei Rubriken, nämlich die der neurologischen, internistischen und sonstigen somatischen Begleiterkrankungen. Zu beachten ist, dass eine physische oder psychiatrische Komorbidität nur dann als tatsächliche Begleiterkrankung

gewertet wurde, falls sie mittels ICD-10-Code auch eindeutig unter den Diagnosen, neben der Alkoholabhängigkeit mit aufgeführt wurde. Zudem war es selbstverständlich möglich, mehrere verschiedene Begleiterkrankungen aufzuweisen.

### **4.2.3 Angaben bei Aufnahme**

Bezüglich des aktuellen Alkoholentzugs wurde die Aufenthaltsdauer in Tagen errechnet und die Anzahl der Aufenthalte im oben genannten Erfassungszeitraum, da es vorkam, dass ein Patient mehrmals stationäre Aufnahme erfuhr. Ferner war wichtig die Alkoholkonzentration einerseits bei Aufnahme und andererseits bei medikamentösem Therapiebeginn. Da es nicht von forensischer Bedeutung war, begnügte man sich bei der Messung der Alkoholkonzentration mit der Bestimmung des Alkoholgehalts in der Atemluft mittels eines handelsüblichen Gerätes. Die Angabe des Alkoholgehalts wurde auf zweistellige Dezimalwerte angegeben. Des Weiteren ermittelte die Auswertung einen eventuellen Beikonsum anderer Substanzen, wenn während des Aufnahmegesprächs entsprechende Angaben gemacht wurden oder ein positives Testergebnis im Drogenscreening des Urins vorlag. Dabei wurde ein Substanzkonsum als positiv gewertet, solange der letztmalige Konsum die Zeitspanne von 30 Tagen nicht überschritt. So gelangte man zu den folgenden Kategorien von Beikonsum: Nikotin, Benzodiazepine, Cannabis, Kokain, Opiate, Weckamine (Amphetamine) oder sonstige Sedativa (zum Beispiel Zopiclon).

Zusätzlich resultierte aus den anamnestischen Angaben des Patienten die Dauer des regelmäßigen und problematischen Alkoholkonsums in Jahren. Auf diesem Weg wurden auch die vom Patienten angegebenen Informationen über die Art und die geschätzte Menge der konsumierten alkoholischen Getränke pro Tag erfasst. Um einen Bezugsrahmen herzustellen, konzentrierte man sich auf die letzten 30 Tage des Konsums. Dabei waren die Angaben in Getränken und Flaschen, Gläsern oder sonstigen handelsüblichen Konsumeinheiten in den Akten angegeben. Diese wurden dann umgerechnet, wobei ein Liter Bier mit 40 g, ein Liter Wein mit 100 g und ein Liter Spirituosen mit 300 g reinem Alkohol vereinheitlicht wurde.

Es wurde noch die Anzahl der stationären Entzüge des Patienten festgehalten, die vor Aufnahme stattgefunden haben und es wurde ermittelt, ob es bei früheren Entzugsverläufen zu schwerwiegenden Komplikationen, also entweder zu einem Krampfanfall oder zur Entwicklung eines Delirs kam. Entwickelte ein Patient Symptome eines Delirs oder erlitt der Patient einen Krampfanfall noch vor Aufnahme, so wurde dies als frühere Komplikation gewertet, nicht als Komplikation im Sinne des aktuellen Entzugs.

#### 4.2.4 Daten des aktuellen Entzugs

Für den aktuellen Entzugsverlauf waren die Laborparameter MCV in fl, die Transaminasen GPT und GOT und das Enzym Gamma-GT in U/l relevant. Diese Werte wurden mittels Venenpunktion ermittelt und im Serum bestimmt. Festgehalten wurde zudem der Tag der Blutbestimmung im Aufenthaltszeitraum.

Von zentralem Wert war die Bestimmung der Entzugssymptomatik. Hierzu wurden vier Parameter ausgewählt. Solange ein Entzugsmedikament appliziert wurde, ermittelte das Personal der Entzugsstation innerhalb festgelegter Intervalle den systolischen und diastolischen Blutdruck nach Riva-Rocci (RR) in mmHg und den Puls pro Minute. Als weitere Größe wurde die vegetative Entzugssymptomatik anhand von Tremor, Schwitzen, Übelkeit oder sonstiger Beschwerden protokolliert. Die Einschätzung der vegetativen Symptomatik wurde mittels eines internen Bewertungssystems in leicht, mittel oder schwer eingeteilt.

Sobald nun an einem Tag der systolische Blutdruck über 160 mmHg, der diastolische Wert über 100 mmHg, der Puls über 100 Schläge pro Minute oder eine schwere vegetative Entzugssymptomatik bestimmt wurde, war an diesem Entzugstag der jeweilige Entzugsparameter als einfach positiv gewertet worden. Die Anzahl der Tage, an denen eine positive Entzugssymptomatik gemessen wurde, spiegelte also die Schwere des Entzugsverlaufs wider. Natürlich wurden etwaige schwere Komplikationen (Delir und Krampfanfall) während der aktuellen stationären Behandlung und der Entzugstag bei Auftreten der Komplikation notiert.

An Entzugsmedikation konzentrierte sich die Auswertung auf die Gabe von Clomethiazol, Oxazepam oder einem anderen Benzodiazepin, Antikonvulsiva (zum Beispiel Carbamazepin oder Valproat), Neuroleptika wie Haloperidol oder Risperidon und auf weitere den Entzug direkt unterstützende Medikamente wie beispielsweise Clonidin oder Nifedipin innerhalb der ersten 14 Entzugstage. Eine darüber hinaus gehende Verabreichung von Entzugsmedikamenten wurde nicht weiter erfasst. Die Dosis der Präparate wurde für die einzelnen Entzugstage subsumiert.

Es konzentrierte sich die Auswertung weiterhin auf eventuelle unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die in die folgenden Kategorien eingeteilt wurden: Atem-/Kreislaufdepression, Steigerung der Speichel-, Tränen- und Bronchialsekretion, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Herzrasen, Benommenheit, Missempfindungen, Juckreiz und Hauterscheinungen, gastrointestinale Beschwerden, Atemwegsbeschwerden, allergische Reaktionen und letztlich noch sonstige Beschwerden. Es wurde genügend Raum für weitere Bemerkungen eingeräumt.

### 4.3 Statistische Auswertung

Nominalskalierte Daten wurden mittels Chi-Quadrat-Test auf signifikante Unterschiede untersucht. Intervallskalierte Daten wurden im Zweifelsfall mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung überprüft, danach wurde zum Mittelwertsvergleich ein T-Test oder eine ANOVA herangezogen. Das Signifikanzniveau wurde bei  $p < 0,05$  festgelegt.

Es war nicht immer möglich in allen Akten vollständige Angaben zu finden. Auch kam es vor, dass Patienten die Auskunft verweigerten. Dadurch blieben gelegentlich Fragen unbeantwortet, beziehungsweise es fehlten Informationen, die sich dann mit "missing data" in der statistischen Auswertung fanden. Die Berechnungen wurden dann mit der reduzierten Gesamtzahl durchgeführt. Damit sind auch die unterschiedlichen Bezugswahlen zu erklären, auf die sich die Berechnungen beziehen. Alle Berechnungen erfolgten mit dem Programm SPSS 10.0 im Zentrum für Interdisziplinäre Suchtforschung in Hamburg-Eppendorf.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Gesamtes Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 786 Entzugsbehandlungen im Zeitraum vom 01.01.2005 bis 30.09.2006 ausgewertet, darin enthalten sind 88 Entzüge aus dem Jahr 2004, die stichprobenartig ausgewählt und mit erfasst wurden. Im weiteren Verlauf soll von der Ebene der Patienten abgewichen werden und alle natürlichen Zahlenangaben, so nicht anders vermerkt, werden auf die Anzahl der Alkoholentzüge ( $n=786$ ) bezogen sein. In späteren Kapiteln soll dann noch einmal auf die Patientenebene eingegangen werden.

Diese 786 Entzüge absolvierten 555 Patienten, da insgesamt 231 Entzugsbehandlungen Mehrfachaufnahmen waren. In diesem Zeitraum verstarb kein Patient während der stationären Entzugsbehandlung.

Das durchschnittliche Alter aller Patienten bei Entzugsbeginn betrug 45,02 ( $SD=11,21$ ;  $n=786$ ) Lebensjahre, wobei alle Altersgruppen zwischen 18 und 77 Jahren vertreten waren ( $F=3,891$ ;  $df=3$ ;  $p=0,009$ ). Der Anteil aller männlichen Teilnehmer belief sich auf 68,4% ( $n=538$  Entzüge), der Anteil der Frauen ( $n=248$  Entzüge) dementsprechend auf 31,6% ( $\chi^2=13,23$ ;  $df=3$ ;  $p=0,004$ ).

Im Mittel war die Gesamtzahl der Patienten 16,44 ( $SD=8,67$ ;  $n=786$ ) Tage auf Station, wobei Werte von nur einem Tag bis zu mehreren Wochen zu finden waren ( $F=3,413$ ;  $df=3$ ;  $p=0,017$ ). Der längste stationäre Aufenthalt belief sich auf 66 Tage.

Im Schnitt betrieben die Patienten 24,11 ( $SD=10,40$ ;  $n=680$ ;  $F=1,076$ ;  $df=3$ ;  $p=0,358$ ) Jahre einen regelmäßigen und 13,58 ( $SD=9,83$ ;  $n=696$ ;  $F=1,331$ ;  $df=3$ ;  $p=0,263$ ) Jahre einen problematischen Alkoholkonsum. Weiter ist ermittelt worden, dass in der Gesamtheit aller Entzugsbehandlungen bereits 3,70 ( $SD=5,59$ ;  $n=756$ ) stationäre Entzüge, vor dem aktuellen Aufenthalt, anamnestisch angegeben wurden ( $F=7,470$ ;  $df=3$ ;  $p=0,000$ ).

Erst im späteren Verlauf sollen 28 Entzugsbehandlungen genauer untersucht werden, die auf Grund von Nebenwirkungen oder aus anderen Gründen von Clomethiazol auf Oxazepam, beziehungsweise umgekehrt das Medikationsschema gewechselt haben. Diese werden vorerst aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen.

### 5.2 Kombierter Alkohol- und Benzodiazepinentzug

Insgesamt 19 Patienten durchliefen einen kombinierten Alkohol- und Benzodiazepinentzug, so dass im weiteren Verlauf 34 Entzugsbehandlungen nicht weiter berücksichtigt wurden. Was hierzu noch nennenswert erscheint ist, dass diese Patienten im Mittel 47,44 ( $SD=9,74$ ;  $n=34$ ) Jahre alt und mit

einem Anteil von 47,1% (n=16 Entzüge), im Vergleich zur Gesamtpatientengruppe (31,6%) überdurchschnittlich viele Frauen enthalten waren. Die mittlere Aufenthaltsdauer dieser Gruppe war mit 20,71 Tagen (SD=11,41; n=34) länger als beim gesamten Patientenkollektiv (F=3,413; df=3; p=0,017).

Eine 42-jährige Patientin, die einen kombinierten Alkohol- und Benzodiazepinentzug durchlief, erlitt am 20. Entzugstag einen Krampfanfall, obwohl größere Mengen an Oxazepam gegeben wurden (bis Tag elf 65 mg täglich, dann bis Tag 26 schrittweise reduzierend). Eine Anfallsprophylaxe war nicht appliziert worden, da die entsprechende Anamnese nichts aufwies.

Ein weiterer 56-jähriger männlicher Patient zeigte am ersten Tag des Entzugs delirante Symptome. Eine affektive Störung und ein Delir in der Vorgeschichte waren bekannt. Der kombinierte Alkohol- und Benzodiazepinentzug wurde mit Oxazepam durchgeführt, die psychotischen Symptome behandelte man mit Haloperidol, so dass der Patient am 20. Tag entlassen werden konnte.

### **5.3 Entzüge ohne spezifische Medikation**

Es kamen 226 Entzugsbehandlungen ohne spezifische Medikation, das heißt ohne Clomethiazol oder Oxazepam aus.

Bei den Entzügen, die ohne spezifische Medikation durchgeführt wurden, lag die Atem-Alkohol-Konzentration bei Aufnahme mit 0,48 (SD=0,88; n=224) Promille relativ niedrig. Beim gesamten Patientenkollektiv waren dies durchschnittlich 1,05 (SD=1,15; n=781) Promille bei Aufnahme. Die Dauer des regelmäßigen Alkoholkonsums belief sich auf 23,10 Jahre (SD=10,72; n=193) und die Dauer des problematischen Konsums auf 12,48 Jahre (SD=10,05; n=194). Bei der täglich aufgenommenen Alkoholmenge ließen sich 275,13 (SD=153,86; n=195) g eruieren. 67,7% der Teilnehmer dieser Gruppe waren männliche Patienten (n=153).

Sowohl die Anzahl der Tage mit 0,41 Tagen (SD=1,03; n=226), an denen der systolische Blutdruck Werte von 160 mmHg überschritt, als auch die Anzahl der Tage, an welchen der diastolische Blutdruck Werte über 100 mmHg überstieg, mit 0,19 Tagen (SD=0,71; n=226) waren im Durchschnitt relativ niedrig ausgeprägt. Gleiches Bild findet sich beim Kriterium „Puls“ mit 0,41 Tagen (SD=1,01; n=226) und bei der vegetativen Entzugssymptomatik mit 0,18 Tagen (SD=0,45; n=226).

Auf die Behandlungen der kombinierten Alkohol- und Benzodiazepin-Entzüge und die Entzüge ohne spezifische Entzugsmedikation soll im weiteren Ergebnisteil nicht näher eingegangen werden. In allen folgenden Entzugsbehandlungen wurde mindestens einmalig Oxazepam oder Clomethiazol im Laufe des stationären Aufenthalts appliziert.

## 5.4 Vergleich zwischen Oxazepam und Clomethiazol

### 5.4.1 Soziographische Unterschiede

Von den verbleibenden 498 medikamentös-gestützten Alkoholentzügen, wurde als spezifische Medikation in 28,3% (n=141) der Entzüge Oxazepam und in 71,7% (n=357) Clomethiazol appliziert. Im Folgenden sollen die beiden Vergleichsgruppen mit Oxazepam-Gruppe und Clomethiazol-Gruppe bezeichnet werden.

Diese 498 Entzugsbehandlungen traten insgesamt 302 Patienten an. Davon waren 71 Entzüge die zweite, und 36 Entzüge die dritte Aufnahme eines jeweiligen Patienten. Ein Patient absolvierte im Erfassungszeitraum insgesamt elf Entzugsbehandlungen. So waren es 99 Patienten, die 141 Oxazepam-gestützte Entzüge und 203 Patienten, die 357 Clomethiazol-gestützte Alkoholentzüge machten.

Es wurden 44 von 498 Entzugsbehandlungen vorzeitig auf Wunsch des Patienten oder als Sanktionsmaßnahme durch das ärztliche Personal abgebrochen. Hierbei war es unerheblich, ob die Behandlung am ersten Behandlungstag oder zu einem späteren Zeitpunkt beendet wurde. In der Oxazepam-Gruppe waren 14,9% (n=21), in der Clomethiazol-Gruppe 6,4% (n=23) Behandlungsabbrüche zu finden ( $\chi^2=8,962$ ;  $df=1$ ;  $p=0,003$ ).

Im Schnitt waren die Patienten der Oxazepam-Gruppe 47,35 (SD=10,41; n=141) Jahre alt, das Alter der Patienten in der Clomethiazol-Gruppe war durchschnittlich 44,68 (SD=10,71; n=357) Lebensjahre ( $T=2,568$ ;  $df=263$ ;  $p=0,11$ ).

In der Oxazepam-Gruppe fanden sich 60,3% (n=85), und in der Clomethiazol-Gruppe fanden sich 74,0% (n=264) männliche Patienten ( $\chi^2=9,00$ ;  $df=1$ ;  $p=0,003$ ).

### 5.4.2 Daten zur stationären Aufnahme

Bei der mittleren Aufenthaltsdauer ließen sich keine Unterschiede aufdecken, weil die Oxazepam-Gruppe mit 16,57 (SD=9,12; n=141) Tagen im Vergleich zur Bezugsgruppe mit 16,38 (SD=7,45; n=357) Tagen, gleich lange stationär aufgenommen war ( $T=0,245$ ;  $df=496$ ;  $p=0,807$ ). Die Teilnehmer der Oxazepam-Gruppe waren mit durchschnittlich 1,10 (SD=1,06; n=140) Promille Alkohol-Atem-Konzentration bei Aufnahme weniger alkoholisiert als die Patienten der Clomethiazol-Gruppe mit 1,34 (SD=1,20; n=356) Promille ( $T=2,232$ ;  $df=287$ ;  $p=0,026$ ).

Die Laborparameter (siehe Tabelle 5, Abbildung 1) waren im Vergleich zwischen Oxazepam- und Clomethiazol-Gruppe in allen vier Messparametern nicht signifikant unterschiedlich.

Tabelle 5: Serumwerte der Oxazepam- und Clomethiazol-Gruppe (SD=Standardabweichung; n=Anzahl der Entzugsbehandlungen)

	Oxazepam	SD	n	Clomethiazol	SD	n
MCV (fl)	95,57	6,21	137	97,02	6,36	351
Gamma-GT (U/l)	253,10	457,07	135	292,86	512,58	343
GPT (U/l)	73,70	65,86	138	75,73	64,58	351
GOT (U/l)	93,00	78,81	138	103,14	105,69	351

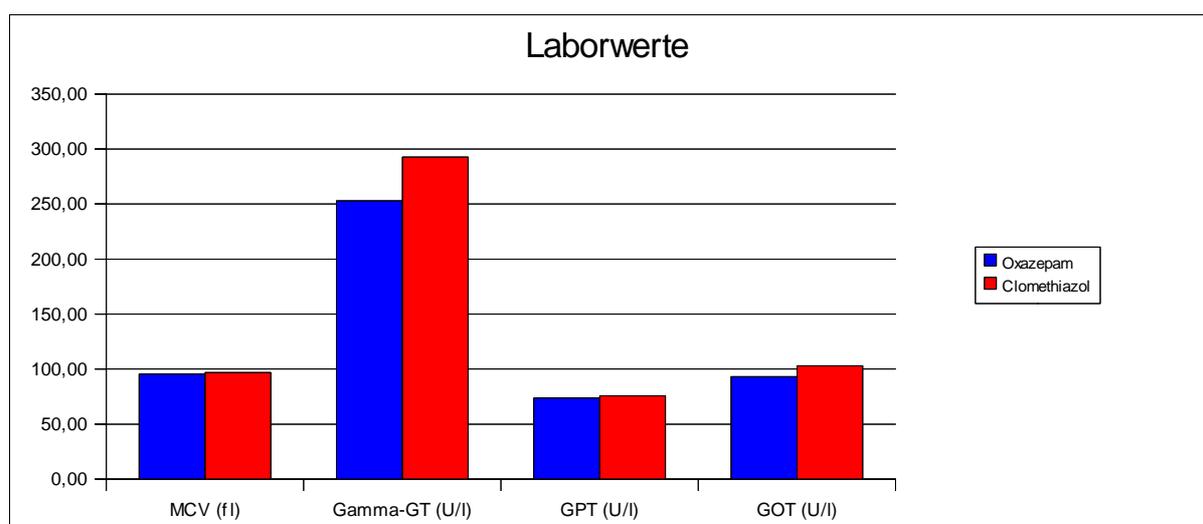


Abbildung 1: Vergleich der Serumwerte bei Clomethiazol und Oxazepam

### 5.4.3 Anamnestic Angaben

#### 5.4.3.1 Suchtspezifische Anamnese

In der Anzahl der Jahre des regelmäßigen Alkoholkonsums mit 25,21 (SD=9,35; n=115) versus 24,30 (SD=10,44; n=343) Jahren, konnte die Oxazepam-Gruppe keine signifikant längeren Konsumzeiten aufweisen ( $T=1,605$ ;  $df=171$ ;  $p=0,110$ ). Gleiches Ergebnis lag bei der Dauer des problematischen Alkoholkonsums mit 14,41 (SD=9,77; n=120) versus 13,78 (SD=9,63; n=353) Jahren vor ( $T=1,158$ ;  $df=177$ ;  $p=0,249$ ). Bei Ermittlung des täglichen Alkoholkonsums zeigte die Oxazepam-Gruppe signifikant geringere Mengen: 290,79 (SD=169,47; n=126) g versus 326,76 (SD=160,68; n=323) g täglich ( $T=2,050$ ;  $df=217$ ;  $p=0,042$ ).

Die Patienten der Oxazepam-Gruppe waren vor Aufnahme im Mittel 2,86-mal (SD=3,27; n=137), die Patienten der Clomethiazol-Gruppe 4,60-mal (SD=6,95; n=365) in stationärer Entzugsbehandlung gewesen ( $T=0,805$ ;  $df=221$ ;  $p=0,422$ ).

### 5.4.3.2 Beikonsum anderer Drogen

92,2% (n=130) aller Patienten der Oxazepam- und 69,7% (n=249) aller Patienten in der Clomethiazol-Gruppe gaben einen Konsum anderer Suchtmittel anamnestisch an ( $\chi^2=28,02$ ;  $df=1$ ;  $p=0,000$ ).

Hierbei rauchten 62,4% (n=88) der Oxazepam- und 53,8% (n=192) der Clomethiazol-Patienten Tabak ( $\chi^2=3,06$ ;  $df=1$ ;  $p=0,080$ ). Einen Konsum von Benzodiazepinen in den letzten 30 Tagen, gaben 64,5% (n=91) in der Oxazepam-, jedoch nur 14,3% (n=51) in der Clomethiazol-Gruppe an. Dieser Unterschied war signifikant ( $\chi^2=125,23$ ;  $df=1$ ;  $p=0,000$ ).

Bei 19,1% (n=27) der Oxazepam- und bei 18,5% (n=66) der Clomethiazol-gestützten Entzüge wurden positive Testergebnisse bezüglich des Cannabiskonsums ermittelt ( $\chi^2=0,029$ ;  $df=1$ ;  $p=0,864$ ). Auf niedrigem Niveau wurde die Frage nach einem Konsum von Kokain innerhalb des letzten Monats mit 2,1% in der Oxazepam- (n=3) beziehungsweise mit 3,1% (n=11) in der Clomethiazol-Gruppe beantwortet ( $\chi^2=0,336$ ;  $df=1$ ;  $p=0,562$ ). Einen Opiatkonsum betrieben 4,3% der Patienten (n=6) in der Oxazepam- und 3,1% der Patienten (n=11) in der Clomethiazol-Gruppe ( $\chi^2=0,423$ ;  $df=1$ ;  $p=0,516$ ). In der Oxazepam-Gruppe gaben 2,8% (n=4) einen Sedativa-Beikonsum (zum Beispiel Zopiclon) und 0,7% (n=1) einen Weckaminkonsum an. Bei der Clomethiazol-Gruppe waren dies 2,5% (n=9), beziehungsweise 1,4% (n=5). Sowohl für den Sedativa-Beikonsum ( $\chi^2=0,040$ ;  $df=1$ ;  $p=0,842$ ), als auch für den Weckaminkonsum ( $\chi^2=0,406$ ;  $df=1$ ;  $p=0,524$ ) bestanden keine signifikanten Unterschiede (siehe Abbildung 2).

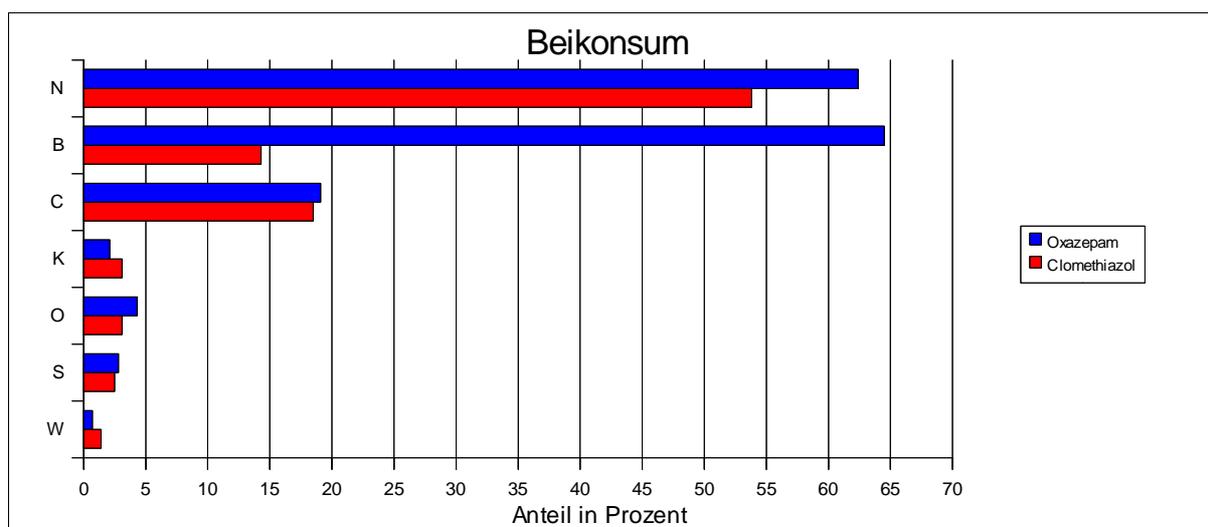


Abbildung 2: Beikonsum weiterer Drogen; N=Nikotin, B=Benzodiazepine, C=Cannabis, K=Kokain, O=Opiate, S=Sedativa, W=Weckamine

### 5.4.3.3 Entzugskomplikationen in der Vorgeschichte

Innerhalb der Oxazepam-Gruppe hatten 22,7% der Teilnehmer (n=32) bereits einen oder mehrere Krampfanfälle im Rahmen eines früheren Alkoholentzugs (siehe Tabelle 6). Im Vergleich dazu, lag dieser Wert in der Clomethiazol-Gruppe (n=118) bei 33,1% und somit deutlich höher ( $\chi^2=5,235$ ;  $df=1$ ;  $p=0,022$ ).

Bezüglich der Deliranamnese belief sich der Anteil der Patienten, die bereits ein Delir in der Vorgeschichte aufzeigten, in der Oxazepam-Gruppe auf 23,4% (n=33). In der Clomethiazol-Gruppe entsprach dieser Anteil 27,5% (n=98). Hier waren die Unterschiede nicht signifikant ( $\chi^2=0,885$ ;  $df=1$ ;  $p=0,347$ ).

Tabelle 6: Vergleich der früheren Entzugskomplikationen zwischen Oxazepam und Clomethiazol

Anamnese	Krampfanfall	Delir
Oxazepam-Gruppe	22,7%	23,4%
Clomethiazol-Gruppe	33,1%	27,5%

### 5.4.4 Psychiatrische Komorbidität

Auf dem Gebiet der psychiatrischen Begleiterkrankungen ließen sich, bis auf eine höhere Prävalenz von affektiven Störungen in der Oxazepam-Gruppe, keine signifikanten Unterschiede feststellen (siehe Abbildung 3). Man diagnostizierte in der Oxazepam-Gruppe bei 34,8% der Patienten (n=49) eine affektive Erkrankung. In der Gruppe der Clomethiazol-Patienten lag dieser Anteil (n=79) bei 22,1% ( $\chi^2=8,434$ ;  $df=1$ ;  $p=0,004$ ).

Bei den Angst- und Panikstörungen (12,1% Oxazepam- versus 15,7% Clomethiazol-Gruppe), sowie bei Persönlichkeitsstörungen (3,5% versus 3,6%) waren die Unterschiede nicht signifikant: ( $\chi^2=1,064$ ;  $df=1$ ;  $p=0,302$ ) für Angststörungen und ( $\chi^2=0,003$ ;  $df=1$ ;  $p=0,959$ ) für Persönlichkeitsstörungen. Bei einer akuten Suizidalität (2,1% Oxazepam versus 3,9% Clomethiazol) und einer schizophrenen Störung (2,8% versus 5,3%) waren jeweils keine signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen feststellbar: ( $\chi^2=0,987$ ;  $df=1$ ;  $p=0,321$ ) für Suizidalität und ( $\chi^2=1,417$ ;  $df=1$ ;  $p=0,234$ ) für Schizophrenie.

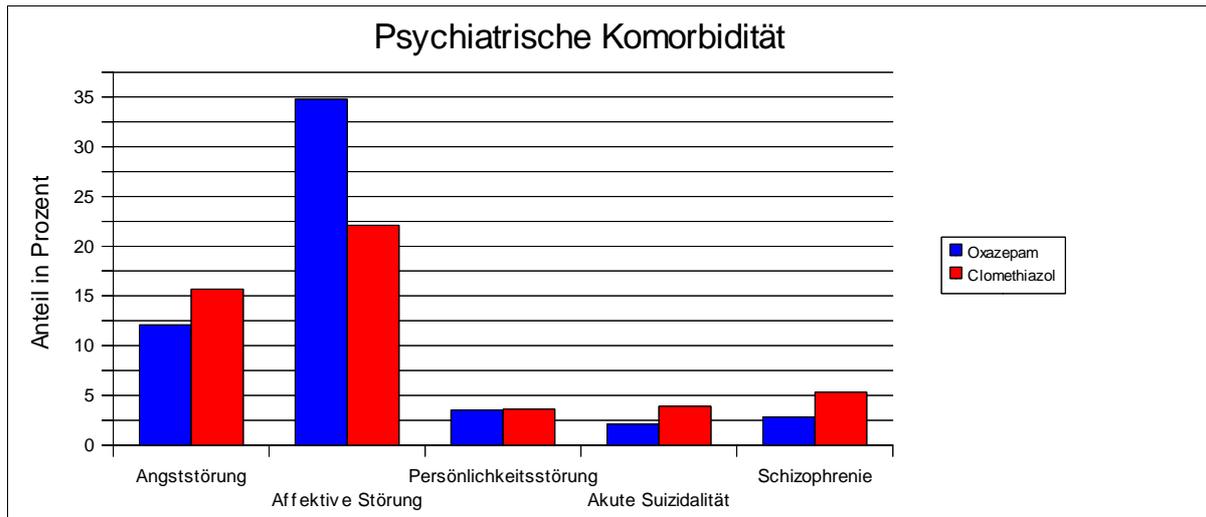


Abbildung 3: Anteil der psychiatrischen Begleiterkrankungen bei Oxazepam und Clomethiazol

#### 5.4.5 Physische Komorbidität

Es ergaben sich keine Abweichungen in Bezug auf die internistische Komorbidität, die sich bei 45,4% (n=64) der Teilnehmer in der Oxazepam- und bei 41,5% (n=148) der Teilnehmer in der Clomethiazol-Gruppe finden ließ ( $\chi^2=0,640$ ;  $df=1$ ;  $p=0,424$ ). Das gleiche Bild spiegelt der Bereich der sonstigen somatischen Begleiterkrankungen wider (siehe Abbildung 4): 15,6% in der Oxazepam- (n=22) und 14,0% in der Clomethiazol-Gruppe (n=50) zeigten eine nicht-internistische und nicht-neurologische somatische Erkrankung ( $\chi^2=0,209$ ;  $df=1$ ;  $p=0,648$ ). In Bezug auf eine neurologische Komorbidität fanden sich in der Clomethiazol-Gruppe mit 14,6% (n=52) nicht signifikant mehr Schädigungen als in der Vergleichsgruppe mit 9,9% (n=14) ( $\chi^2=1,890$ ;  $df=1$ ;  $p=0,169$ ).

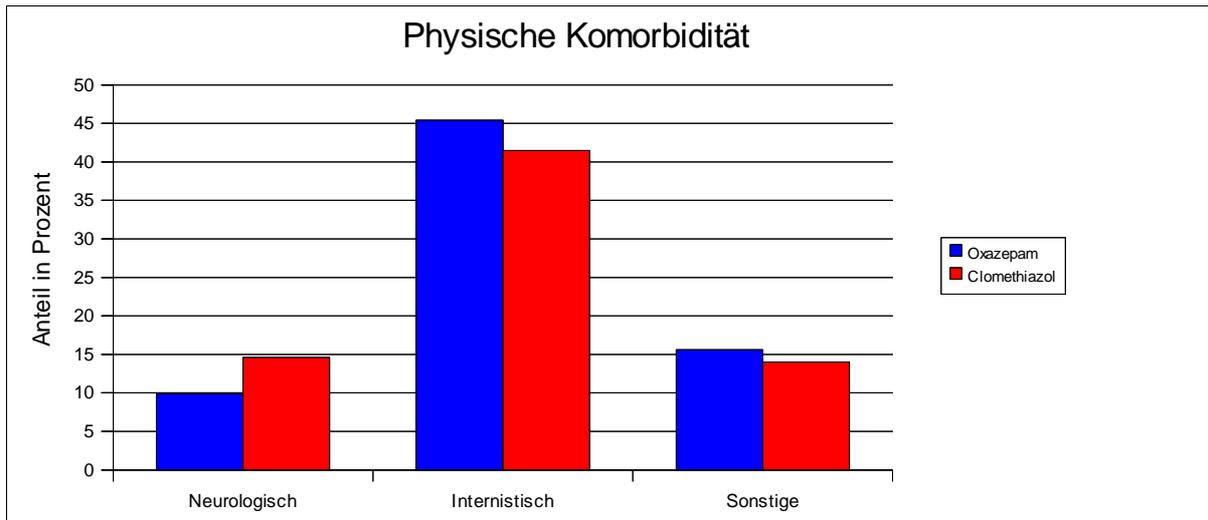


Abbildung 4: Anteil der physischen Begleiterkrankungen bei Oxazepam und Clomethiazol

#### 5.4.6 Verlauf des Entzugs

Die Oxazepam-Gruppe begann die medikamentöse Therapie im Schnitt bei einer Alkohol-Atem-Konzentration von 0,48 (SD=0,55; n=135) Promille, die Vergleichsgruppe bei 0,52 Promille (SD=0,56; n=348). Das Resultat war nicht signifikant (T=0,733; df=250; p=0,465).

Die Entzugssymptomatik, die am systolischen und diastolischen Blutdruck, am Puls und am Vegetativum objektiviert werden sollte, demonstriert einen deutlichen Unterschied zwischen den Gruppen (siehe Tabelle 7, Abbildung 5):

Tabelle 7: Anzahl der Tage der Entzugssymptomatik

	Oxazepam	Clomethiazol	p
Systolischer RR > 160 mmHg	1,03	1,76	0,000
Diastolischer RR > 100 mmHg	0,50	1,03	0,000
Puls > 100 pro Minute	1,67	2,32	0,001
Vegetativum „stark“	1,55	1,88	0,044

Die Oxazepam-Gruppe bot an durchschnittlich 1,03 (SD=1,87; n=141) Tagen, die Clomethiazol-Gruppe an durchschnittlich 1,76 (SD=2,42; n=357) Tagen systolische Blutdruckwerte über 160 mmHg (T=3,589; df=331; p=0,000).

Ebenso zeigten sich diastolische Werte über 100 mmHg in der Oxazepam-Gruppe mit 0,50 (SD=1,00; n=141) Tagen versus 1,03 (SD=1,78; n=357) Tagen, vergleichsweise weniger lange (T=4,156; df=440; p=0,000).

Ein ähnlich auffälliges Bild zeigte sich bei den Resultaten der Pulsmessung. Es waren an insgesamt 1,67 (SD=1,80; n=141) Tagen Werte über 100 pro Minute in der Oxazepam-Gruppe erreicht worden. Bei der Clomethiazol-Gruppe waren es 2,32 (SD=2,28; n=357) Tage im Schnitt (T=3,343; df=322; p=0,001).

Auch die Ausprägung der vegetativen Entzugssymptomatik sollte zwischen den Gruppen abweichen. An durchschnittlich 1,55 (SD=1,43; n=141) Tagen in der Oxazepam-Gruppe und an 1,88 (SD=1,99; n=356) Tagen in der Clomethiazol-Gruppe war die Symptomatik stark ausgeprägt (T=2,020; df=356; p=0,044).

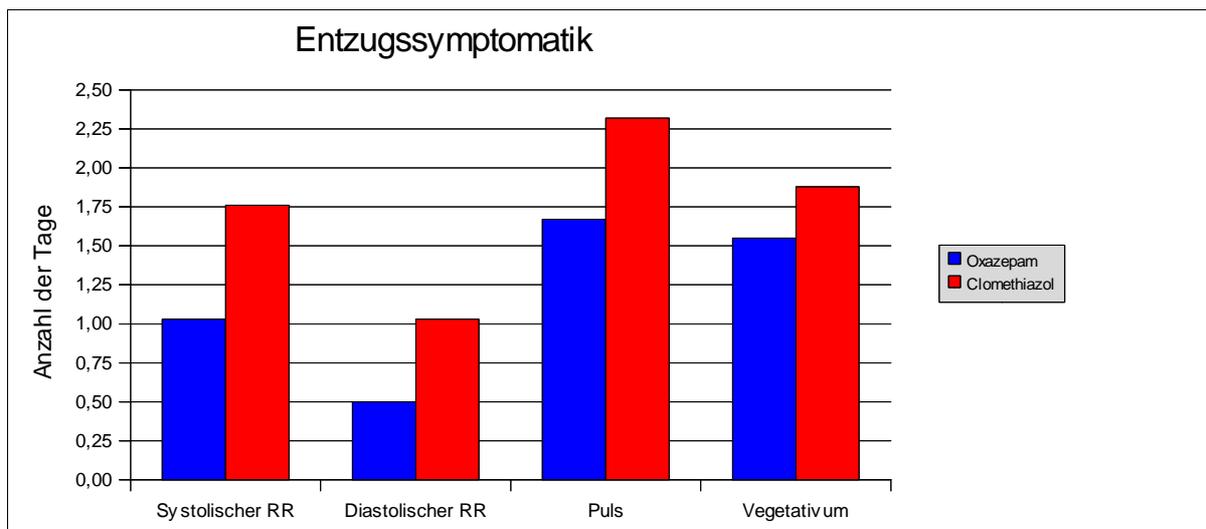


Abbildung 5: Vergleich der Entzugssymptomatik zwischen Oxazepam und Clomethiazol

#### 5.4.7 Entzugskomplikationen

Von insgesamt 141 Entzugsbehandlungen der Oxazepam-Gruppe entwickelte kein Patient einen Krampfanfall und nur ein Patient ein Delirium (0,7%). Bei der Clomethiazol-Gruppe hingegen, entwickelte sich in 0,6% (n=2) der Behandlungen ein Krampfanfall und bei 3,9% (n=14) ein Delir (siehe Tabelle 8).

Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf einen Krampfanfall ( $\chi^2=0,793$ ; df=1; p=0,373). Bei der Entwicklung eines Delirs gab es eine relative Differenz von 3,2% zu Gunsten der Oxazepam-Gruppe, die gerade nicht mehr signifikant war ( $\chi^2=3,570$ ; df=1; p=0,059). Ein Patient in der Clomethiazol-Gruppe zeigte in der gleichen Entzugsbehandlung ein Delirium und einen Krampfanfall. Das bedeutete eine Gesamtsumme der komplikationsbehafteten Behandlungen von n=15. Insgesamt traten damit signifikant häufiger schwere Entzugskomplikationen (Summe aus Delir und Krampfanfall) in der Clomethiazol-Gruppe auf ( $\chi^2=3,965$ ; df=1; p=0,046).

Tabelle 8: Aufgetretene Entzugskomplikationen bei Oxazepam und Clomethiazol

	Krampfanfall		Delirium		Summe	Gesamt p
Oxazepam-Gruppe	(n=0)	0,0%	(n=1)	0,7%	(n=1)	
Clomethiazol-Gruppe	(n=2)	0,6%	(n=14)	3,9%	(n=15)	

#### 5.4.7.1 Entzugskrampfanfall

Die beiden Krampfanfälle in der Clomethiazol-Gruppe ereigneten sich am ersten beziehungsweise am sechsten Entzugstag.

Der 41-jährige männliche Patient, der am sechsten Tag einen Krampfanfall erlitt, wurde mit acht Kapseln am ersten und mit zehn Kapseln Clomethiazol am zweiten Tag behandelt und erhielt noch am Tag des Krampfanfalls zwei Kapseln. Zusätzlich applizierte man täglich 1200 mg Valproinsäure, doch bei einer Blutspiegel-Kontrolle am Tag des Anfalls waren die Werte nicht im therapeutischen Bereich. Der Patient gab anamnestisch ein symptomatisches Anfallsleiden und frühere Krampfanfälle an. Die Entzugssymptomatik war an keinem Tag stark ausgeprägt.

Der andere männliche Patient war bei Aufnahme 45 Jahre alt. Er wies trotz hoher Dosen Clomethiazol (Spitzenwerte von zehn Kapseln an Tag vier und fünf, dann langsam alle zwei Tage zwei Kapseln reduzierend, letzte Gabe von zwei Kapseln an Tag elf) und trotz einer Anfallsprophylaxe mittels Carbamazepin (täglich bis zu 800 mg), einen Krampfanfall am ersten Entzugstag auf. Außerdem ereignete sich bei diesem Patienten ab dem vierten Tag ein Delir, das mit bis zu 10 mg Haloperidol pro Tag (bis Tag elf) behandelt werden musste. Die Entzugssymptome waren äußerst schwer und lang andauernd ausgeprägt. Besonders die vegetativen Entzugserscheinungen waren 14 Tage lang als „stark“ eingeschätzt worden. Bei diesem Patienten waren kein Anfall in der Vorgeschichte, aber eine alkoholtoxische Polyneuropathie und eine arterielle Hypertonie bekannt gewesen. Beide Patienten zeigten einen langjährigen und schweren Alkoholmissbrauch und konsumierten zusätzlich Benzodiazepine.

#### 5.4.7.2 Entzugsdelir

Das einzige Delir in der Oxazepam-Gruppe begann am zweiten Entzugstag. Der 46-jährige männliche Patient wurde mit Haloperidol behandelt und konnte nach 21 Tagen die Behandlung abschließen. Bei diesem Patienten konnte ein gleichzeitiger Benzodiazepinkonsum nachgewiesen werden, an Vorerkrankungen waren eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung und eine periphere arterielle Verschlusskrankheit festzustellen. Eine Woche vor Aufnahme ereignete sich bereits ein Delir in einem eigenständigen Entzugsversuch.

Von den 14 Delirien in der Clomethiazol-Gruppe entwickelten sich acht am ersten Tag, drei am zweiten und drei am vierten Entzugstag. Alle Patienten waren bis auf einen 24-Jährigen über 30 Jahre alt. Diese Patientengruppe wies im Durchschnitt einen langjährig bestehenden Alkoholkonsum auf und zeigte eine erhebliche psychiatrische und physische Multimorbidität, vor allem Angst- und Panikstörungen. Zudem war bei 11 der 14 Patienten ein Entzugsdelir in der Vorgeschichte zu eruieren. Es wurden alle Behandlungen mit Clomethiazol ab dem ersten Entzugstag behandelt. Sobald sich die psychotische Symptomatik bemerkbar machte, erfolgte die Medikation mit einem Antipsychotikum, vorzugsweise Haloperidol.

### 5.4.7.3 Sonstige Komplikationen

Während des Erfassungszeitraums konnte eine Alkoholhalluzinose bei einem 58-jährigen männlichen Patienten diagnostiziert werden. Aufgrund der geringen Entzugssymptomatik wurde die Oxazepam-Behandlung (25 mg täglich) am zweiten Tag beendet. Die Halluzinose wurde antipsychotisch mit Risperidon 4 mg pro Tag angegangen.

### 5.4.8 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Bei 5,0% (n=7) der Teilnehmer in der Oxazepam-Gruppe wurden definierte Nebenwirkungen beobachtet. Im Vergleich dazu, waren unerwünschte Arzneimittelwirkungen in 3,1% (n=11) der Fälle in der Clomethiazol-Gruppe registriert worden. Die Häufigkeit der Arzneimittelnebenwirkungen unterschied sich nicht zwischen den Gruppen ( $\chi^2=1,029$ ;  $df=1$ ;  $p=0,310$ ). Eine detaillierte Aufstellung der Nebenwirkungen ergab, dass in einigen Entzugsbehandlungen mehrere Nebenwirkungen gleichzeitig zu finden waren (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) bei Oxazepam und Clomethiazol

UAWs	Oxazepam (n=7)	Clomethiazol (n=11)
Atem- und Kreislaufdepression	2	0
Müdigkeit	4	0
Missempfindungen	0	2
Gastrointestinale Beschwerden	0	2
Hypersekretion	0	3
Kopfschmerzen	2	2
Hauterscheinungen	1	3
Atemwegsbeschwerden	0	3

Bei einem Oxazepam-gestützten Entzug entwickelten sich parallel Kopfschmerzen, Hauterscheinungen und Müdigkeit. Bei einem Entzug der Clomethiazol-Gruppe bildeten sich gleichzeitig Missempfindungen, gastrointestinale Beschwerden und Kopfschmerzen. In einem anderen Clomethiazol-gestützten Entzug zeigten sich simultan Missempfindungen, Hauterscheinungen und Atemwegsbeschwerden. Allergische Reaktionen, Herzrasen oder Benommenheit traten bei keiner der 498 Entzugsbehandlungen auf.

## 5.4.9 Medikamentöse Therapie

### 5.4.9.1 Clomethiazol und Oxazepam

Nur ein Patient in der Oxazepam-Gruppe erhielt an Tag neun und zehn noch Oxazepam. Alle anderen Oxazepam-gestützten Behandlungen waren mit dem achten Tag abgeschlossen.

Bei einem Clomethiazol-gestützten Entzug war das Ende der Applikation erst am zwölften Tag erreicht. Tabelle 10 zeigt die mittlere Medikamentendosis pro Tag für alle Patienten einer Gruppe, die am jeweiligen Entzugstag Medikation erhielten.

In 28 der 498 Entzugsbehandlungen wurde Medikation appliziert, obwohl an keinem der Entzugstage eine Entzugssymptomatik die Kriterien erfüllt hatte. Dies geschah aus Gründen der Erfahrung, weil entweder frühere Aufenthalte des gleichen Patienten bereits mit Medikation durchgeführt wurden, vor Messung eine Applikation im Sinne einer Prävention von Komplikationen erfolgt war oder die psychische Verfassung des Patienten eine medikamentöse Sedierung rechtfertigte.

Tabelle 10: Vergleich der Medikationsdosis zwischen Oxazepam und Clomethiazol (MW=Mittelwert)

Tag	Oxazepam-Gruppe (n = 141)			Clomethiazol-Gruppe (n = 357)		
	MW in mg	SD	n	MW in Kps.	SD	n
1	81,47	40,97	116	6,77	3,59	342
2	96,19	45,13	116	9,76	4,08	340
3	77,96	37,25	104	8,05	3,67	323
4	57,69	29,61	93	6,45	3,39	305
5	44,66	24,09	73	5,37	2,99	252
6	31,13	19,63	53	4,27	2,56	198
7	26,11	16,94	18	3,65	2,26	127
8	21,43	7,48	7	3,20	2,01	70
9	10,00		1	2,89	1,73	35
10	5,00		1	2,60	1,35	15

Es ist zu erkennen (siehe Abbildung 6 und 7), dass es im Mittel in der Oxazepam- und in der Clomethiazol-Gruppe zu einem Spitzenwert der applizierten Dosis am zweiten Tagen kam, anschließend sank die durchschnittliche Dosis kontinuierlich ab.

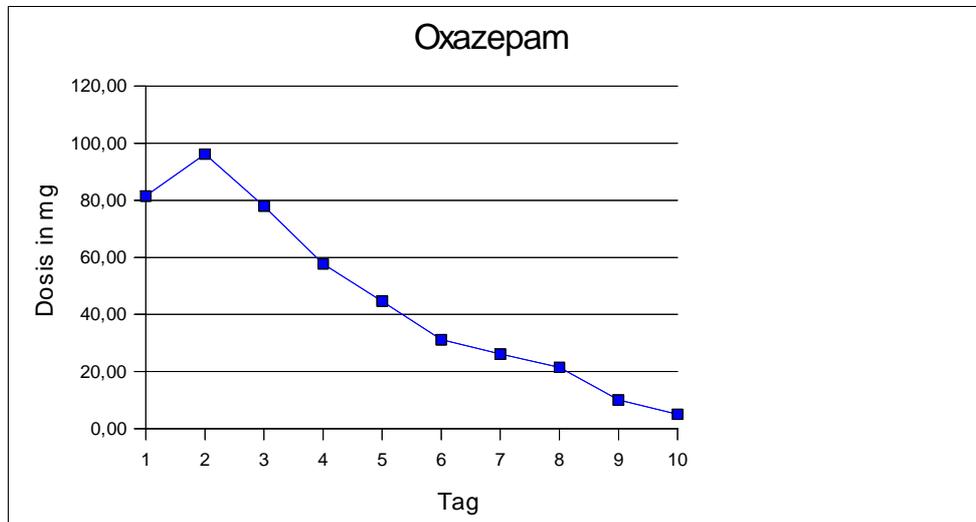


Abbildung 6: Durchschnittliche Medikationsdosis von Oxazepam in mg

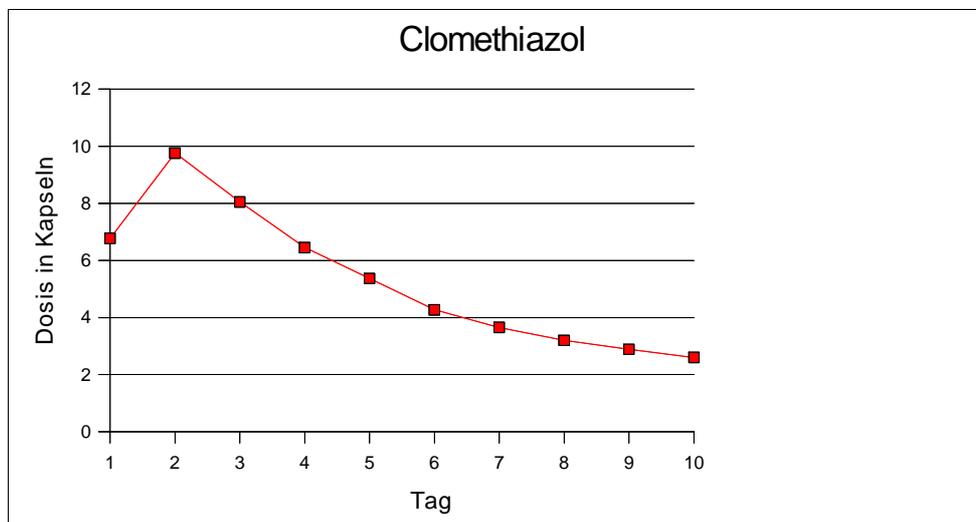


Abbildung 7: Durchschnittliche Medikationsdosis von Clomethiazol in Kapseln

In der Clomethiazol-Gruppe waren von 357 Entzugsbehandlungen bereits 342 Behandlungen am ersten Entzugstag mit Medikation durchgeführt worden (95,8%). Bei der Oxazepam-Gruppe waren es 116 von 141 Entzugsbehandlungen (82,3%). Am achten Entzugstag beispielsweise, mussten 5,0% (n=7) der Behandlungen aus der Oxazepam-Gruppe und 19,6% (n=70) der Entzüge aus der Clomethiazol-Gruppe mit Medikation durchgeführt werden (siehe Abbildung 8).

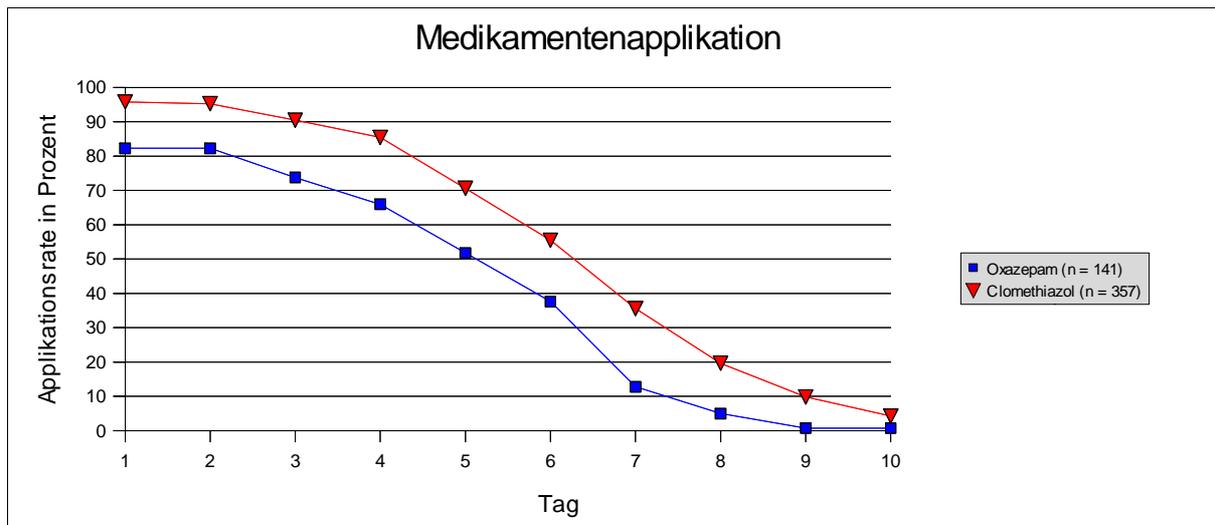


Abbildung 8: Applikationsrate von Oxazepam (n=141=100%) und Clomethiazol (n=357=100%)

#### 5.4.9.2 Antikonvulsivum

Von den 498 Entzugsbehandlungen, die entweder mit Oxazepam oder Clomethiazol durchgeführt wurden, verabreichte man in 26,7% (n=133) der Fälle zusätzlich ein Antikonvulsivum. Dabei belief sich der Anteil in der Oxazepam-Gruppe auf 23,4% (n=33) und in der Clomethiazol-Gruppe auf 28,0% ( $\chi^2=1,227$ ;  $df=1$ ;  $p=0,268$ ). Die Analyse ergab, dass von diesen 33 Oxazepam-gestützten Behandlungen zwölf mit Carbamazepin und 21 mit Valproinsäure durchgeführt wurden (siehe Abbildung 9). Die 100 Clomethiazol-gestützten Behandlungen führte man in 80 Fällen mit Carbamazepin und in 20 Behandlungen mit Valproinsäure durch ( $\chi^2=22,156$ ;  $df=1$ ;  $p=0,000$ ).

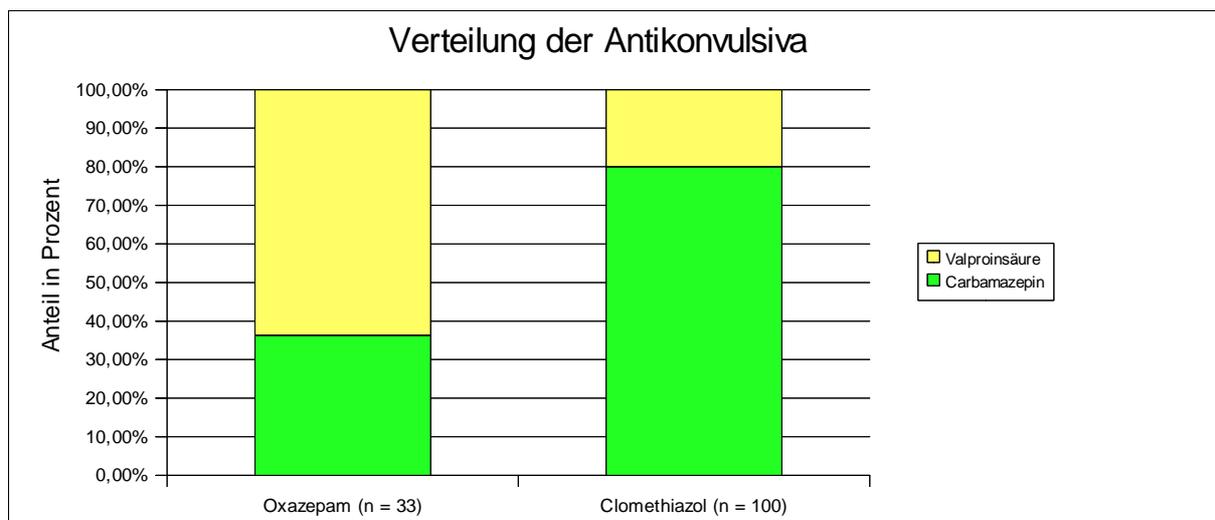


Abbildung 9: Anteil von Carbamazepin und Valproinsäure bei Oxazepam und bei Clomethiazol

Bei der mittleren Dosismenge der Antikonvulsiva stellte sich weder für Carbamazepin, noch für Valproat ein signifikanter Unterschied dar (siehe Tabelle 11 und 12).

Tabelle 11: Vergleich der mittleren Medikationsdosis von Valproat

Tag	Oxazepam			Clomethiazol		
	Valproat mg	SD	n	Valproat mg	SD	n
1	566	267,1	21	489	244,7	18
2	860	292,2	21	732	213,6	19
3	974	251,8	21	890	229,2	20
4	1017	243,6	21	939	175,4	18
5	1014	292,0	21	956	154,2	18
6	1020	282,1	20	889	219,3	18
7	1011	334,8	19	807	296,3	15
8	1050	295,6	18	792	361,6	13
9	925	399,4	18	800	389,9	11
10	1093	302,5	14	950	297,6	8

Tabelle 12: Vergleich der mittleren Medikationsdosis von Carbamazepin

Tag	Oxazepam			Clomethiazol		
	Carbamazepin mg	SD	n	Carbamazepin mg	SD	n
1	418	239,0	11	340	174,6	73
2	542	160,7	12	536	255,5	76
3	642	114,5	12	583	133,2	77
4	650	156,3	10	622	153,7	76
5	678	169,8	9	612	157,0	74
6	678	169,8	9	588	190,9	73
7	688	178,8	8	556	222,4	71
8	667	206,6	6	558	228,5	65
9	667	206,6	6	536	224,8	57
10	640	219,1	5	529	238,4	51

### 5.4.9.3 Betablocker (Dociton)

Bei der Applikationsrate des Betablockers Dociton verzeichneten sich keine signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 13). Man setzte am ersten Tag in fast 11,5%, am zweiten Tag noch in knapp 9,0% und am dritten Tag in etwa 4,2% der Clomethiazol-gestützten Entzüge Dociton zusätzlich ein. In der Oxazepam-Gruppe pendelte sich die Applikationsrate auf gleich bleibendem Niveau um etwa 1 bis 2% ein (siehe Abbildung 10).

Tabelle 13: Absolute Anzahl der Dociton-Applizierten

Tag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Oxazepam (n = 141)	4	2	1	3	3	1	2	1	1	2
Clomethiazol (n = 357)	41	32	15	6	5	4	4	3	1	2

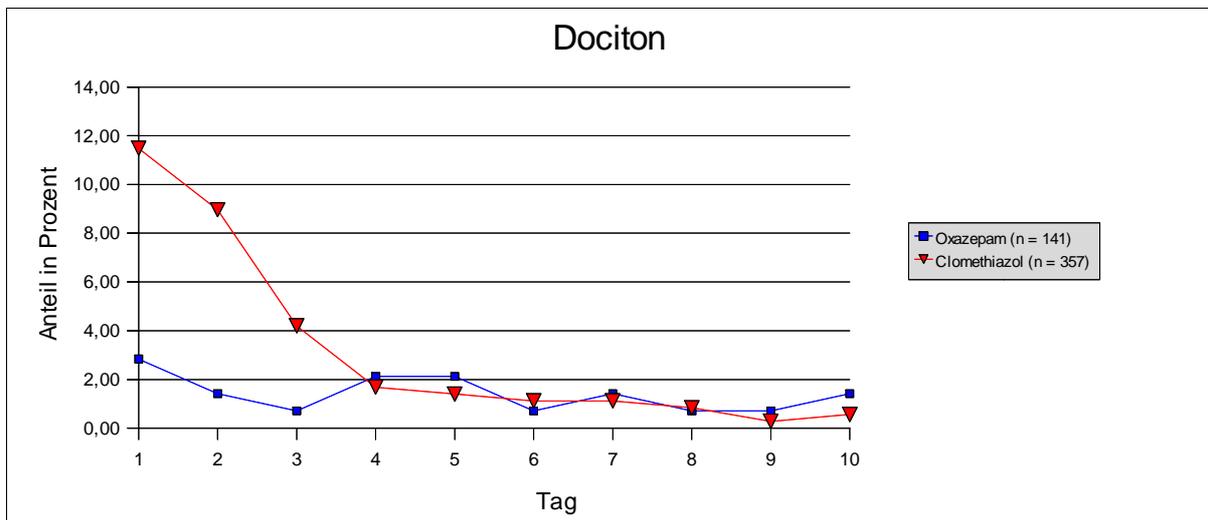


Abbildung 10: Relativer Anteil der Dociton-Applizierten

### 5.4.9.4 Calcium-Antagonisten (Nifedipin)

Ein ähnliches Bild ergab sich bei der Komedikation vom Calcium-Kanal-Blocker Nifedipin (siehe Tabelle 14). Am ersten Entzugstag wurde in 8,4%, am zweiten Tag in 10,1% und am dritten Tag noch in 4,8% der 357 Clomethiazol-gestützten Entzüge das Antihypertensivum verabreicht. Bei den Oxazepam-gestützten Behandlungen, in denen Nifedipin zusätzlich gegeben wurde, verzeichnete sich eine Rate von etwa 1 bis 3% (siehe Abbildung 11). Auch hier waren die Mittelwertdifferenzen nicht signifikant.

Tabelle 14: Absolute Anzahl der Nifedipin-Applizierten

Tag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Oxazepam (n = 141)	4	3	2	4	2	3	4	2	2	1
Clomethiazol (n = 357)	30	36	17	9	11	9	7	4	0	5

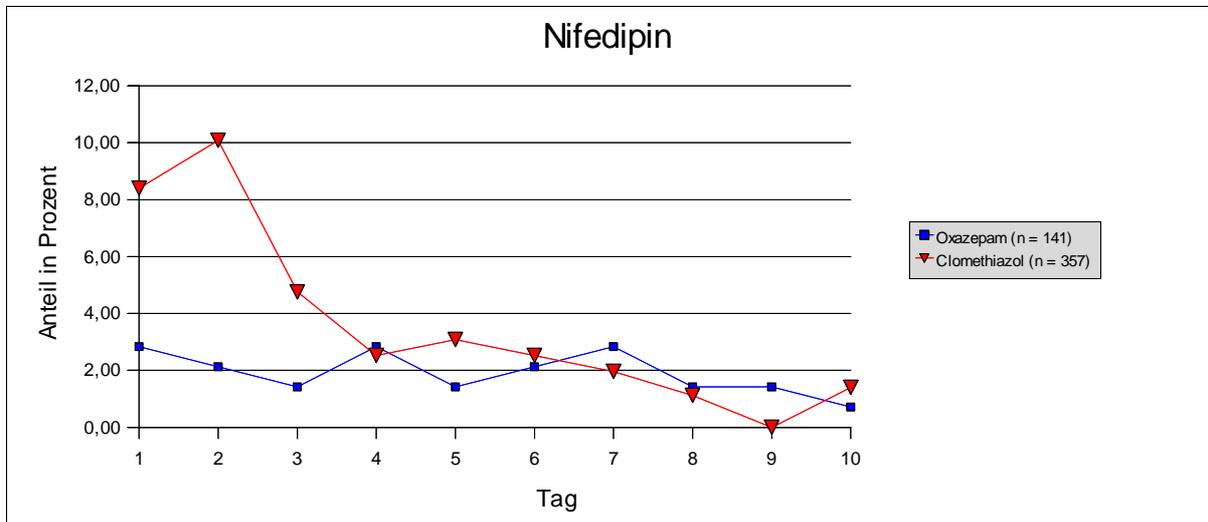


Abbildung 11: Relativer Anteil der Nifedipin-Applizierten

#### 5.4.9.5 Sympathikomimetika (Clonidin)

Bei der zusätzlichen Medikation von Clonidin rangierte der Anteil der Clonidin-Applizierten in der Oxazepam-Gruppe am ersten Tag bei etwa 2,8%, am zweiten Tag bei über 3,5% und sank am dritten Tag auf 2,1%. Die Werte pendelten sich bei 1 bis 2% in den folgenden Tagen ein (siehe Tabelle 15, Abbildung 12). Dagegen sank der Applikationsanteil in der Clomethiazol-Gruppe von 2,2% am ersten Tag auf 1,7% am zweiten Tag. Ab dem fünften Tag gab es kaum einen Clonidin-Applizierten in der Clomethiazol-Gruppe.

Tabelle 15: Absolute Anzahl der Clonidin-Applizierten

Tag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Oxazepam (n = 141)	4	5	3	1	1	2	2	1	1	1
Clomethiazol (n = 357)	8	6	4	2	0	1	0	0	0	0

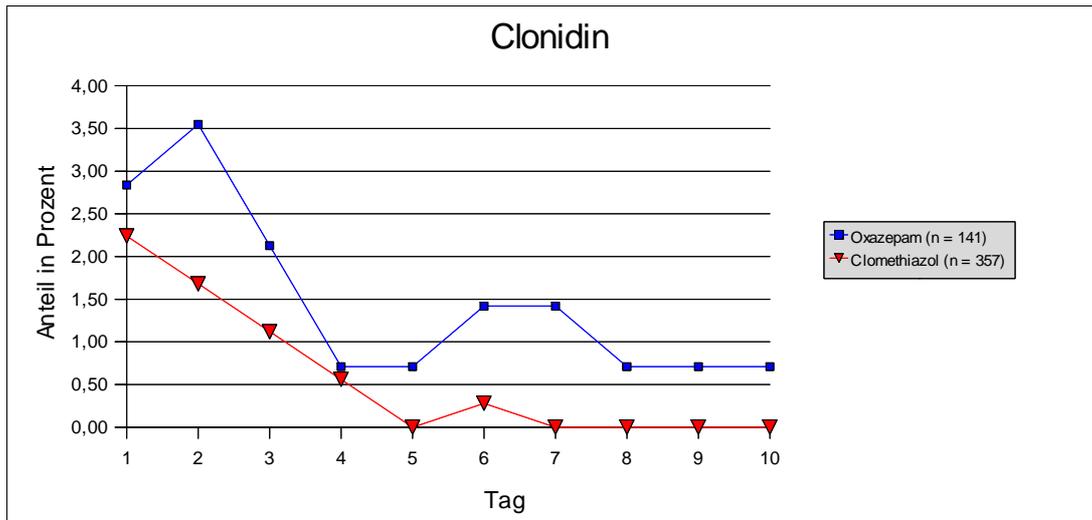


Abbildung 12: Relativer Anteil der Clonidin-Appizzierten

#### 5.4.9.6 Antipsychotika

Bei den Antipsychotika bewegte sich der Anteil der Applikation in der Oxazepam-Gruppe kontinuierlich um etwa 1 bis 1,5%. In der Clomethiazol-Gruppe stieg der relative Anteil des Antipsychotika-Einsatzes ab dem vierten Entzugstag auf knapp 2,0% und erreichte am sechsten und siebten Tag einen Anteil von etwa 2,5% aller Clomethiazol-gestützten Entzüge (siehe Tabelle 16, Abbildung 13).

Tabelle 16: Absolute Anzahl der Antipsychotika-Appizzierten

Tag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Oxazepam (n = 141)	2	2	2	2	2	1	2	2	1	0
Clomethiazol (n = 357)	6	4	5	7	8	9	9	7	7	6

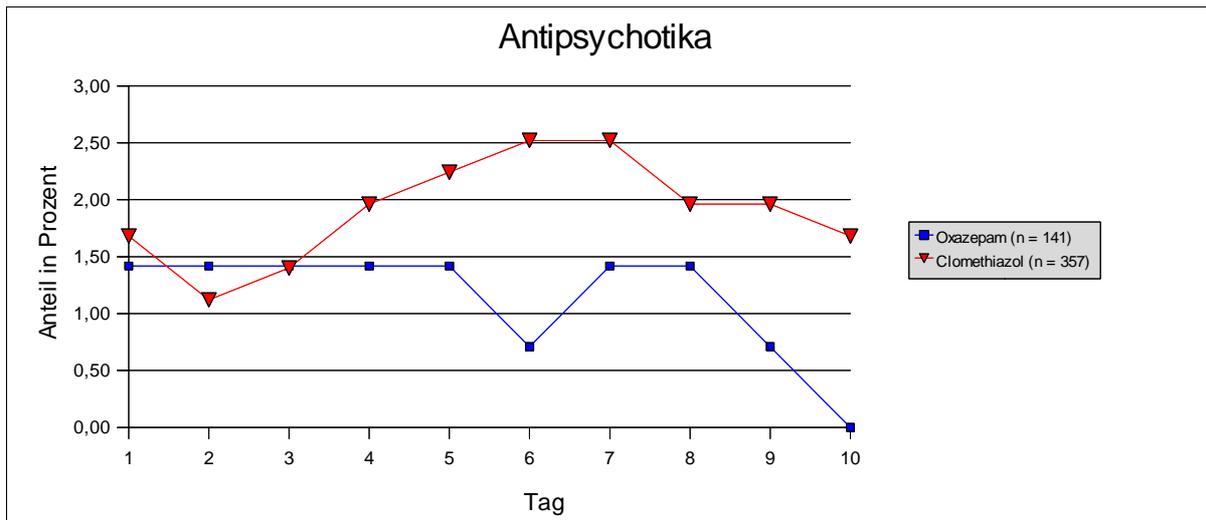


Abbildung 13: Relativer Anteil der Antipsychotika-Applizierten

Bezüglich der mittleren Dosismengen ergab sich zwischen Oxazepam- und Clomethiazol-Gruppe weder für Dociton, Nifedipin oder Clonidin, noch für die Antipsychotika ein signifikanter Unterschied ( $p > 0,05$ ).

#### 5.4.9.7 Tiaprid

In sechs Entzugsbehandlungen wurde Tiaprid in Kombination mit Carbamazepin eingesetzt. Dies geschah jeweils am ersten Entzugstag und bei relativ hohen Atem-Alkohol-Konzentrationen zwischen 1,90 und 2,99 Promille. Die Dosierungen von Tiaprid fanden sich zwischen 100 und 300 mg, worunter fünf Entzugsbehandlungen ohne Komplikationen oder Nebenwirkungen mit Clomethiazol fortgesetzt werden konnten.

In einer Behandlung ereignete sich bei einem 49-jährigen männlichen Patienten mit Atem-Alkohol-Konzentration von 1,93 Promille am ersten Tag ein Entzugsdelir. Die Behandlung erfolgte mit einer Dosierung von 300 mg Tiaprid und additiv Carbamazepin. Die vegetative Entzugssymptomatik war über sechs Tage stark ausgeprägt und konnte trotz Clomethiazol- und Antipsychotikum-Gabe nur langsam gemildert werden.

## 5.5 Medikationswechsler

### 5.5.1 Allgemeine Angaben zu den Medikationswechslern

In 28 Behandlungen mussten die Patienten aus verschiedenen Gründen das Medikationsschema wechseln. Diese fanden bisher keine Berücksichtigung. Die Patienten werden im Folgenden Medikationswechsler genannt. Darunter fanden sich in 18 Entzügen (64,3%) Männer.

Die Gründe für einen Schemawechsel der Medikation waren im überwiegenden Teil auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen zurückzuführen. Eine genaue Ursachenanalyse soll im Kapitel 5.5.4 folgen. Das durchschnittliche Alter der Medikationswechsler belief sich auf 45,93 (SD=12,25; n=28) Lebensjahre und die mittlere Aufenthaltsdauer entsprach 17,32 (SD=10,44; n=28) Tage.

Die mittlere Alkohol-Atem-Konzentration bei Aufnahme lag bei durchschnittlich 1,66 (SD=1,13; n=28) Promille.

### 5.5.2 Anamnestische Angaben der Medikationswechsler

In 22 dieser 28 Entzugsbehandlungen betrieben die Patienten einen Beikonsum anderer Suchtmittel. Das waren in 15 Behandlungen ein Nikotin- und in 14 Fällen ein zusätzlicher Benzodiazepinkonsum. Siebenmal fand sich ein Cannabiskonsum. Anamnestisch fand sich ein Opiatmissbrauch. Ein Kokain-, Sedativa- oder Weckaminkonsum wurde nicht festgestellt.

Ein Krampfanfall in der Vorgeschichte konnte bei 46,4% (n=13), ein Delir in der Anamnese konnte in 28,6% der Fälle (n=8) aller Medikationswechsler angegeben werden.

Die Diagnose Angst- und Panikstörung traf auf 17,9% (n=5) der Entzugsbehandlungen zu. 32,1% (n=9) der Medikationswechsler zeigten die Diagnose einer affektiven Störung. Es lag je zweimal eine akute Suizidalität (7,1%) und Persönlichkeitsstörung (7,1%) vor. Die Diagnose Schizophrenie (3,6%) fand sich in dieser Gruppe einmal.

Eine neurologische Begleiterkrankung wurde bei drei Entzugsbehandlungen (10,7%), eine internistische bei 13 Medikationswechslern diagnostiziert (46,4%). Eine nicht-internistische und nicht-neurologische Komorbidität zeigte sich in 17,9% (n=5) der Behandlungen.

Die Dauer des regelmäßigen Alkoholkonsums belief sich auf 27,52 (SD=13,49; n=21) Jahre. Die Anamnese ermittelte 13,53 (SD=9,06; n=24) Jahre problematischen Konsum. Mit 353,64 (SD=179,59; n=22) g aufgenommener reiner Alkoholmenge pro Tag war der Konsum der Medikationswechsler durchschnittlich relativ hoch.

### 5.5.3 Verlauf des Entzugs bei den Medikationswechslern

Die mittlere Atem-Alkohol-Konzentration der Medikationswechsler lag bei Therapiebeginn bei 0,70 (SD=0,59; n=25) Promille.

Die Entzugssymptomatik der Medikationswechsler unterschied sich in ihrer Intensität nicht signifikant von der Symptomatik in den beiden Vergleichsgruppen (siehe Abbildung 14).

Die Anzahl der Tage, die der systolische Blutdruck Werte über 160 mmHg überschritt, belief sich auf 1,61 (SD=2,53; n=28) Tage. Die Dauer, die der diastolische Blutdruck Werte über 100 mmHg überschritt, belief sich auf 1,11 (SD=1,93; n=28) Tage. Das Kriterium „Puls“ war im Schnitt 2,33 (SD=1,88; n=27) Tage erfüllt und eine starke vegetative Entzugssymptomatik beobachtete man an durchschnittlich 2,48 (SD=2,81; n=27) Tagen.

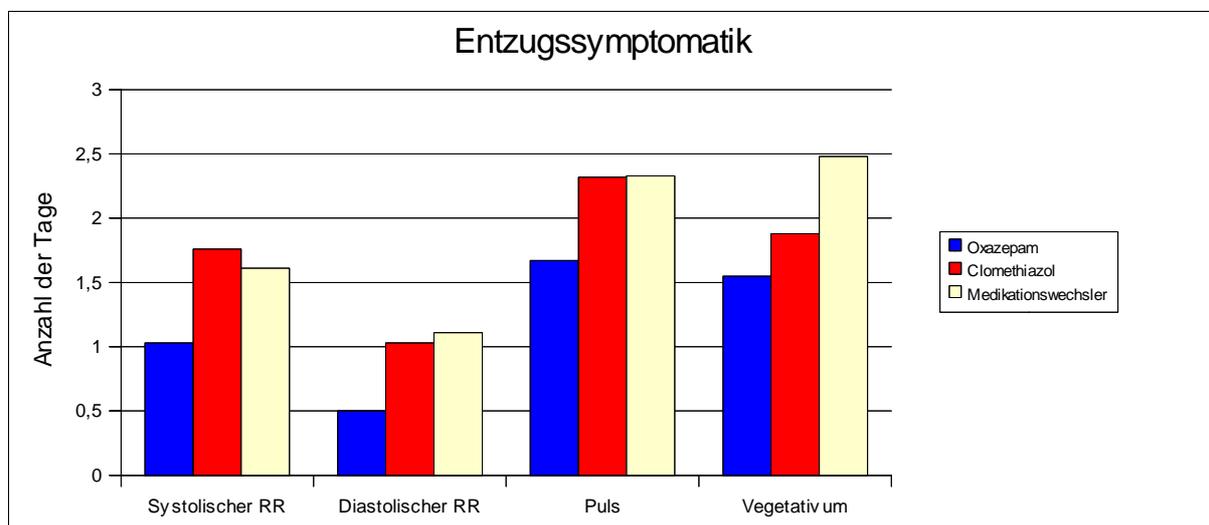


Abbildung 14: Vergleich der Entzugssymptomatik zwischen den Medikationswechslern und Oxazepam- und Clomethiazol-Gruppe

### 5.5.4 Gründe eines Medikationswechsels

An Komplikationen ließen sich in der Gruppe der Medikationswechsler ein Krampfanfall (3,6%), sowie viermal ein Delir beschreiben (14,3%). Dies führte jedoch nicht zu einem Übergang zum anderen Medikationsschema. Der überwiegende Teil der Medikationswechsel geschah auf Grund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (siehe Tabelle 17). Über unerwünschte Arzneimittelwirkungen klagten 35,7% der Patienten (n=10).

Bei einem Entzug wurden gleichzeitig Hauterscheinungen und gastrointestinale Beschwerden angegeben. Bei einer weiteren Behandlung fanden sich Hauterscheinungen und zusätzlich

Missemphindungen. Ein Patient beklagte gleichzeitig Hauterscheinungen und Müdigkeit, bei einem anderen Patienten waren es gleichzeitig Herzrasen und Benommenheit.

Tabelle 17: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) bei den Medikationswechslern

UAWs	Häufigkeit (n=10)
Atem- und Kreislaufdepression	0
Müdigkeit	2
Herzrasen	1
Missemphindungen	4
Gastrointestinale Beschwerden	1
Allergische Beschwerden	0
Hypersekretion	0
Benommenheit	1
Kopfschmerzen	0
Hauterscheinungen	3
Atemwegsbeschwerden	2

Drei Entzüge waren kombinierte Alkohol- und Benzodiazepinentzüge. Dabei war bei einem Entzug vor Beginn der Behandlung eine Doppelabhängigkeit nicht bekannt und deshalb mit Clomethiazol begonnen worden. Clomethiazol führte allerdings zu Hauterscheinungen. Am zweiten Tag wurde auf Oxazepam gewechselt, woraufhin der Patient eine starke Sedierung angab. Bei einem weiteren Entzug kam es nicht zu unerwünschten Nebenwirkungen, doch auch hier wurde initial mit Clomethiazol begonnen und erst daraufhin erkannte man eine weitere Benzodiazepinabhängigkeit. Man stellte ab dem zweiten Tag auf Oxazepam um. Aus gleichem Grund wurde ein Entzug ab dem vierten Entzugstag auf Oxazepam umgestellt. Hier gab der Behandelte unter Clomethiazol Unruhe, Anspannung und Schlafstörungen an und berichtete erst dann über eine Benzodiazepinabhängigkeit. In fünf Entzugsbehandlungen stellte der behandelnde Arzt die Medikation vom Benzodiazepin auf Clomethiazol um. Beim ersten Patienten wurde initial bei 1,94 Promille mit 25 mg Oxazepam begonnen, ab 1,34 Promille Atem-Alkohol-Konzentration wurde die Behandlung mit Clomethiazol fortgeführt. Als Begründung war eine gleich zu Beginn eingetretene starke Entzugssymptomatik und die starke Alkoholisierung angegeben worden, wobei man Oxazepam für sicherer hielt. Der Wechsel zu Clomethiazol wurde nicht begründet.

Ein weiterer Patient wechselte das Schema, weil sich ab dem zweiten Tag Halluzinationen bemerkbar machten und eine Behandlung mit Clomethiazol und Haloperidol günstiger erschien.

Eine dritte Patientin erhielt einmalig ein Benzodiazepin (Diazepam 20 mg) und am zweiten Tag vier Kapseln Clomethiazol. Daraufhin wurde aus Mangel an Entzugserscheinungen die Medikation eingestellt. Ein Grund für den Wechsel war nicht ersichtlich. Nebenbei sei noch eine Beimedikation von 50 mg Naltrexon pro Tag bei diesem Entzug erwähnt. Ebenso unbegründet verlief der Übergang eines weiteren Patienten von Benzodiazepinen (Diazepam) zu einer Monotherapie mit Clomethiazol. Auf Grund von starken Missempfindungen und einer mangelnden subjektiven Wirksamkeit wurde die letzte der fünf Entzugsbehandlungen, die von Benzodiazepinen auf Clomethiazol wechselten, umgestellt. Die Patientin nahm am ersten Tag noch 50 mg Oxazepam ein, doch bereits ab Tag zwei waren bereits zwölf Kapseln Clomethiazol verabreicht worden. Die Applikation war am neunten Entzugstag beendet.

Eine zahlenmäßig größere Gruppe wechselte von Clomethiazol zu Oxazepam. Dies waren 15 Entzugsbehandlungen. So war wegen der unerwünschten Arzneimittelwirkungen „gastrointestinale Beschwerden“, „Hauterscheinungen“ (Blasenbildung), „Müdigkeit“ und „Benommenheit“ (Schwindelgefühl) jeweils ein Entzug am zweiten Tag auf Oxazepam umgestellt worden.

Zwei weitere Entzüge wurden bereits am ersten Tag wegen Atemwegsbeschwerden unter zwei Kapseln beziehungsweise sechs Kapseln Clomethiazol auf Oxazepam umgestellt. Ein weiterer Entzug einer Patientin wurde am dritten Tag mit Oxazepam unterstützt, da unter Clomethiazol „Übelkeit, Durchfall und Magenschmerzen“ auftraten. In einer anderen Entzugsbehandlung reduzierten selbst 15 und 11 Clomethiazol-Kapseln an den ersten beiden Tagen die starke vegetative Symptomatik nicht, somit wurde versuchsweise auf Oxazepam gewechselt. Die vegetative Entzugssymptomatik hielt dennoch bis zum achten Tag an, doch fühlte sich der Patient unter Oxazepam-Behandlung insgesamt besser.

Ein Patient wechselte von der neurologischen Intensivstation auf die Entzugsstation. Hier hatte er ein Delir entwickelt und man stellte von Clomethiazol am zweiten Entzugstag auf Benzodiazepine (Lorazepam) um. Bei einem weiteren Patienten entwickelte sich selbst unter hochdosierter Clomethiazol-Gabe von 18 Kapseln am zweiten Tag ein Delirium. Die körperlichen Entzugserscheinungen waren bereits am Abklingen. Dennoch wechselte man am dritten Tag auf Benzodiazepine (Lorazepam). Simultan wurde hochdosiert 14 Tage lang Haloperidol gegeben. Eine Begründung, warum bei vier weiteren Entzügen bereits nach abgeklungener Entzugssymptomatik von Clomethiazol am dritten, vierten, fünften beziehungsweise am achten Tag noch einmal Benzodiazepine (einmal Oxazepam, dreimal Diazepam) appliziert, und somit ein Schemawechsel durchgeführt wurde, fand sich nicht. Einer Verbrennung durch eine Wärmflasche war es jedenfalls anzulasten, dass das ärztliche Personal an eine Hautreaktion unter Clomethiazol dachte, weswegen auf Oxazepam (ab Tag zwei) gewechselt wurde. Das Missverständnis klärte sich erst nach Umstellung auf, worauf ein erneuter Schemawechsel bei der Patientin nicht realisiert wurde.

Letztlich blieb in fünf Behandlungen unklar, weshalb gleichzeitig Benzodiazepine und Clomethiazol verwendet wurden. Bei einem Patienten wurden wegen einer bestehenden Opiatabhängigkeit zusätzlich Buprenorphin, Benzodiazepine und Clomethiazol appliziert. Eine Patientin erhielt abwechselnd Benzodiazepine (Lorazepam), zwischenzeitlich additiv Clomethiazol. Ein ähnliches Bild zeigte sich bei einem weiteren Entzug, auch hier waren unerwünschte Arzneimittelwirkungen oder allzu starke Entzugserscheinungen nicht angegeben worden. Ein anderer Entzug mit beginnenden Halluzinationen wurde aus nicht vollständig erkennbaren Gründen gleichzeitig mit Clomethiazol und Benzodiazepinen (Diazepam) behandelt. Schließlich war ein Patient mit 22 Kapseln Clomethiazol am ersten Tag behandelt worden. Am zweiten Tag bekam er zu 18 Kapseln Clomethiazol, niedrig dosiert Benzodiazepine (Lorazepam). Hier war die acht Tage dauernde, sehr starke vegetative Entzugssymptomatik als Begründung einer zusätzlichen Medikation angegeben worden.

### **5.5.5 Komplikationen bei den Medikationswechslern**

Bei 5 von 28 Entzugsbehandlungen ereigneten sich Komplikationen. Dies waren viermal ein Delirium tremens (14,3%) und ein Krampfanfall (3,6%). Alle Patienten (zwei männliche, zwei weibliche) mit Delir betrieben einen langjährigen schweren Alkoholkonsum, waren zwischen 33 und 49 Jahre alt und multimorbide. Alle vier Entzugsbehandlungen waren in ihrer Intensität deutlich stark und lang ausgeprägt. Die Komplikation entwickelte sich ab dem ersten, dem zweiten (zweimal) oder dem sechsten Tag des Entzugs. In zwei Behandlungen wurde von Clomethiazol auf Oxazepam umgestellt. Die Begründung war in einem Fall die unerwünschte Nebenwirkung „Hautreaktionen“, die man auf Clomethiazol zurückführte. Im anderen Fall war die mangelnde Wirksamkeit im Delir für einen Wechsel verantwortlich. In zwei Behandlungen wurden gleichzeitig an mindestens einem Tag Clomethiazol und Benzodiazepine verabreicht. Eine Begründung war aus den Unterlagen nicht ersichtlich. Die psychotischen Erlebnisse waren in allen Fällen mit Haloperidol behandelt worden.

## **5.6 Daten auf Patientenebene**

Von insgesamt 786 Entzugsbehandlungen im ausgewerteten Zeitraum sollen 88 Entzüge aus dem Jahr 2004 im folgenden Abschnitt nicht weiter berücksichtigt werden. Dies geschah aus dem Grund, da in diesem Jahr kaum Oxazepam-gestützte Entzugsbehandlungen durchgeführt wurden und somit ein Vergleich zwischen Oxazepam- und Clomethiazol-Gruppe verhältnismäßig schwer war. Ebenso ausgeklammert werden von den verbleibenden 698 Entzügen aus den Jahren 2005 und 2006 alle

Zweit- oder Mehrfachaufnahmen. Dies betraf 209 Entzugsbehandlungen. Damit wollte man eine neue Bezugsbasis schaffen, in der jeder Patient nur noch einmal enthalten ist.

Es verbleiben 489 Patienten. 18 Patienten wechselten das Entzugsschema und wurden ebenfalls nicht berücksichtigt. Die nachfolgenden Berechnungen haben also die Ebene der Entzugsbehandlungen verlassen und es wird von der Patientenebene die Rede sein. Von diesen 471 Patienten gehörten 99 Patienten der Oxazepam-, 203 der Clomethiazol-Gruppe an. 19 Patienten machten einen Alkohol- und Benzodiazepin-Entzug und 150 brauchten keine Medikation.

### 5.6.1 Allgemeine Daten bei Aufnahme

Von den 99 Patienten der Oxazepam-Gruppe waren 64 (64,6%) Männer. Von 203 Patienten der Clomethiazol-Gruppe waren 156 (76,9%) Männer ( $\chi^2=5,008$ ;  $df=1$ ;  $p=0,025$ ). Die Patienten der Oxazepam-Gruppe waren nicht signifikant älter als die Patienten der Clomethiazol-Gruppe.

Bei der Aufenthaltsdauer auf Station ließen sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen feststellen. Die Teilnehmer der Oxazepam-Gruppe waren 17,80 Tage auf Station, die Clomethiazol-Patienten waren 18,15 Tage in Behandlung. Auch bezüglich der Zeiten eines regelmäßigen und problematischen Alkoholkonsums waren keine signifikanten Unterschiede zu eruieren. Die Clomethiazol-Gruppe konsumierte anamnestisch mehr Alkohol pro Tag (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Daten bei Aufnahme auf Patientenebene (MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung)

		MW	SD	n	p
Alter in Jahren	Oxazepam	47,95	9,45	99	0,079
	Clomethiazol	45,80	10,88	203	
Aufenthaltsdauer in Tagen	Oxazepam	17,80	8,54	99	0,714
	Clomethiazol	18,15	7,40	203	
Regelmäßiger Konsum in Jahren	Oxazepam	29,59	19,64	87	0,156
	Clomethiazol	26,30	12,65	183	
Problematischer Konsum in Jahren	Oxazepam	17,84	20,18	89	0,377
	Clomethiazol	15,75	13,59	183	
Alkoholmenge g/Tag	Oxazepam	277,22	155,09	90	0,017
	Clomethiazol	326,42	167,73	186	

### 5.6.2 Daten zum Entzugsverlauf

Die Resultate bezüglich des Entzugsverlaufs aus den vorangegangenen Kapiteln werden weitgehend auf der Patientenebene bestätigt (siehe Tabelle 19).

Die Entzugssymptomatik demonstriert auch auf Patientenebene einen Unterschied zwischen den Gruppen. Nur bei den systolischen Blutdruckwerten über 160 mmHg waren die Ergebnisse zwischen Oxazepam-Gruppe mit durchschnittlich 1,06 (SD=2,02; n=99) Tagen und Clomethiazol-Gruppe mit 1,57 (SD=2,34; n=203) Tagen gerade nicht mehr signifikant (T=1,939; df=221; p=0,054). Es zeigten sich beim diastolischen Blutdruck in der Oxazepam-Gruppe mit 0,40 (SD=0,88; n=99) Tagen niedrigere Werte als in der Clomethiazol-Gruppe mit 0,82 (SD=1,55; n=203) Tagen (T=2,989; df=293; p=0,003).

Die Unterschiede für das Kriterium „Puls über 100 pro Minute“ waren an durchschnittlich 1,46 (SD=1,60; n=99) Tagen bei der Oxazepam-Gruppe im Vergleich zur Clomethiazol-Gruppe mit 2,32 (SD=2,45; n=203) Tagen ebenfalls signifikant (T=3,616; df=275; p=0,000). Die Differenz der vegetativen Entzugssymptomatik bestätigte sich erneut. Bei Oxazepam mit 1,46 (SD=1,31; n=99) Tagen ermittelte man vergleichsweise geringere Werte als bei Clomethiazol mit durchschnittlich 2,02 (SD=2,19; n=202) Tagen (T=2,760; df=287; p=0,006).

Bei einem Patienten in der Oxazepam-Gruppe und bei acht Patienten in der Clomethiazol-Gruppe ereignete sich eine schwere Komplikation, das heißt ein Krampfanfall oder ein Delir ( $\chi^2=1,977$ ; df=1; p=0,160). Damit konnte kein statistisch signifikanter Unterschied bei den Komplikationen auf der Patientenebene festgestellt und der Unterschied auf Entzugsebene nicht bestätigt werden.

Tabelle 19: Entzugssymptomatik auf Patientenebene

		MW	SD	n	p
Anzahl Tage	Oxazepam	1,06	2,02	99	0,054
syst. RR > 160 mmHg	Clomethiazol	1,57	2,34	203	
Anzahl Tage	Oxazepam	0,40	0,88	99	0,003
diast. RR > 100 mmHg	Clomethiazol	0,82	1,55	203	
Anzahl Tage	Oxazepam	1,46	1,60	99	0,000
Puls > 100/min	Clomethiazol	2,32	2,45	203	
Anzahl Tage	Oxazepam	1,46	1,31	99	0,006
Vegetativum „stark“	Clomethiazol	2,02	2,19	202	

## 6 Diskussion

### 6.1 Methodenkritik

#### 6.1.1 Auswahl der Patienten

Einschluss- beziehungsweise Ausschlusskriterien waren eindeutig definiert worden. Alle Patienten mit der Diagnose „Alkoholentzugssyndrom“ wurden in die Untersuchung aufgenommen. Patienten deren Hauptdiagnose anderweitig lautete, fanden keine weitere Berücksichtigung.

Ein Kritikpunkt den Moskowitz et al. (1983) bereits in einer Reihe von 81 Studien (1954 bis 1983) über den medikamentösen Alkoholentzug anbrachten, waren die oft geringen Fallzahlen. Zudem forderten sie „rigidere Protokolle und Analysen“. Ein Vorteil im Vergleich zu anderen Studien darf hier in einer entsprechend hohen Anzahl an Entzugsbehandlungen gesehen werden. Es wurden über 780 Entzugsbehandlungen von 555 Patienten erfasst.

Bis Ende des Jahres 2005 wurde Oxazepam ausschließlich bei Kontraindikationen gegen Clomethiazol (wie chronisch obstruktive Lungenerkrankungen, Asthma bronchiale, pulmonale Infekte, gleichzeitiger Abusus von Benzodiazepinen, Unverträglichkeit gegen Clomethiazol) appliziert. Im weiteren Verlauf wurde jedoch verstärkt auf Benzodiazepine zurückgegriffen. So konnte auf Grund früherer negativer Entzugserfahrungen eines Patienten mit Clomethiazol, wie beispielsweise Schlafstörungen et cetera von Beginn auf Oxazepam eingestellt werden.

Im Laufe des Untersuchungszeitraums hat sich also die Auswahlstrategie von Clomethiazol und Oxazepam verändert. Striktere Entscheidungskriterien bei der Wahl zwischen Clomethiazol und Oxazepam wären hier besser vorab festgelegt worden. Da die vorliegende Untersuchung allerdings retrospektiv geschah, war dies naturgemäß nicht möglich. Dafür zeigt sich der Vorteil, dass gerade der Realität getreu ein exaktes Abbild des klinischen Alltags wiedergegeben wird.

Die Entzugsbehandlungen aus 2004 wurden in einer neuen Berechnung entfernt (siehe Kapitel 5.6). Dadurch sollte eine bessere Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen hergestellt werden. In 2004 waren nur wenige Entzüge mit Oxazepam durchgeführt worden und die Auswahl der Patientenakten geschah nach dem Zufallsprinzip. Um den Vorwurf einer Selektionsverzerrung zu entkräften, wurden diese Entzugsbehandlungen in einer neuen Berechnung nicht berücksichtigt. Außerdem wurden für diese Statistik zusätzlich die Mehrfachaufnahmen entfernt. Jeder Patient der sich im Zeitraum 01.01.2005 bis 30.09.2006 auf der Station 5 zum Alkoholentzug aufhielt, erschien danach nur noch ein einziges Mal im Ergebnis. Über 300 Patienten gingen in diese Berechnungen mit ein.

### 6.1.2 Bestimmung der Entzugssymptome

Ein weiterer Kritikpunkt betrifft die mangelnde Übertragbarkeit der Entzugssymptomatik. Die Einschätzung der Entzugsparameter ist untersucherabhängig. Zwar sind die Parameter systolischer und diastolischer Blutdruck und Puls an sich sehr zuverlässige Aussagekriterien über die Schwere des Entzugssyndroms, doch sind gegebenenfalls geringe individuelle Schwankungen bei der Beurteilung der einzelnen Untersucher zu berücksichtigen. Es sei aber darauf hingewiesen, dass diese Einschätzungen und Messungen von sorgfältig ausgebildetem Fach- und Pflegepersonal durchgeführt werden und somit standardisierte Prozesse darstellen.

Die äußerst große Heterogenität in Bezug auf die Messparameter der vegetativen Entzugssymptomatik fand sich im überwiegenden Teil der bisher zitierten Untersuchungen, was die Vergleichbarkeit und Übertragbarkeit auf die vorliegende Untersuchung erschwert.

Auf diese Problematik stießen beispielsweise auch Williams und McBride, als sie in einer Metaanalyse 40 Studien des medikamentös-gestützten Alkoholentzugs untersuchten (1998). So bemängelten sie die Heterogenität der Studien bezüglich einer Beimedikation verschiedenster Medikamente und den Einsatz von unterschiedlichen Beurteilungsskalen der Symptomatik. Hier wäre es im Hinblick einer besseren Vergleichbarkeit mit ähnlichen Studien von Vorteil gewesen, auf eine standardisierte Form der Einschätzung zurückgreifen zu können. Um die Schwere der Entzugssymptomatik feststellen zu können, bedient man sich deshalb oft differenzierterer Beurteilungsmethoden.

Eines der möglichen Werkzeuge stellt der „Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol-Revised“ (CIWA-Ar) dar, ein an Symptomen ausgerichteter Auswertungsbogen (Sullivan et al., 1989). Er beinhaltet die Einschätzung zehn verschiedener Entzugssymptome, welche in bestimmten Zeitintervallen wiederholt werden sollte. Es fließen hier nicht nur somatische Symptome, wie Übelkeit, Tremor, Schwitzen oder allgemeine Beschwerden, wie Kopfschmerzen mit ein. Auch psychische Phänomene (Angst, Agitation), Wahrnehmungsstörungen und Orientierung werden berücksichtigt. Der CIWA-Ar kann neben den diagnostischen Zwecken auch wegweisend für die Therapie sein und als Handlungsrichtlinie dienen. Punktwerte des CIWA-Ar kleiner oder gleich acht sind richtungweisend für einen milderen Entzugsverlauf, Werte über 25 indizieren ein erhöhtes Risiko für Komplikationen, wie Delir oder Entzugskrämpfe (Foy et al., 1988; Mayo-Smith et al., 1997).

Die Beurteilung des Patienten mittels CIWA-Ar wurde erst ab dem 01.04.2006 im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf eingeführt und ist deshalb aus Gründen der Vergleichbarkeit mit dem vorhergehenden Zeitraum nicht mit in diese Untersuchung eingeflossen.

In der vorliegenden Untersuchung wurden die Entzugssymptome tageweise erhoben. Dabei ist nachträglich nicht ersichtlich, ob die Messgrenzen (zum Beispiel des systolischen Blutdrucks) mehrfach am Tag überschritten wurden oder nur einmalig. Damit wurden eventuell unterschiedliche Ausprägungen der Symptomatik nivelliert. Allerdings war diese Erfassungsmethode aus pragmatischen Gründen geschehen und das Nutzen-Aufwand-Verhältnis als vernünftig bewertet worden.

### **6.1.3 Deutung der Patientendaten**

Aus verschiedenen Gründen kam es gelegentlich vor, dass Informationen in den Patientenakten nicht vollständig waren, zum Beispiel weil ein Patient die Auskunft verweigerte oder die Informationen nicht festgehalten wurden. Deshalb war es nicht immer möglich, vollständige Datensätze zu gewinnen. Bei einem Patienten (Codenummer 673) fehlten in der Akte sowohl das Entzugsprotokoll, als auch die Laborwerte und das Medikationsschema, so dass dieser Fall nachträglich entfernt wurde und keine Beachtung in der Berechnung fand.

Zudem sind alle Informationen, die im Rahmen des Anamnesegesprächs erhoben wurden, einer gewissen „Schwankungsbreite“ unterworfen. Es ergibt sich teilweise die Frage nach einer adäquaten und glaubwürdigen Angabe. Mit diesem Problem befassten sich bereits Studien vorher (Hesselbrock et al., 1983; Midanik, 1989). So kann im Einzelfall die genaue Dauer eines regelmäßigen oder problematischen Alkoholkonsums nicht überprüft werden, Informationen bezüglich der täglich konsumierten Alkoholmenge des Patienten müssen teilweise abgeschätzt werden und oftmals war eine exakte Bestimmung der bisher absolvierten Entzugsbehandlungen nicht möglich. Beispielsweise gaben in einer Studie von Ross 46% der Patienten mit positivem Benzodiazepin-Befund im Urin, diesen Konsum nicht an (1993). Das birgt naturgemäß eine potentielle Fehlerquelle und sollte besonders bei der Interpretation der anamnestischen Daten berücksichtigt werden.

### **6.1.4 Deutung der Arzneimittelwirkung**

Da in der vorliegenden Untersuchung nicht nur zwei verschiedene Arzneimittel miteinander verglichen, sondern auch eine ganze Reihe von Komedikationen verabreicht wurden, erschwert dies eine Interpretation erheblich. Einerseits kann die Milderung der Entzugssymptomatik nicht nur auf ein Medikament eindeutig zurückgeführt werden. So kann eine Komedikation mit Carbamazepin, welches selbst Entzugssymptome mildert, ein Störfaktor sein, wenn es um die Aussage der Effektivität eines Entzugsmedikaments geht. Andererseits kann diese Multimedikation natürlich

erheblich mehr unerwünschte Arzneimittelwirkungen mit sich führen. So potenzieren sich oft gewisse pharmakokinetische und pharmakodynamische Effekte oder heben sich gegenseitig auf. Selten zeigt sich sogar das Gegenteil der erwünschten Wirkung. So stieg in Studien durch die intravenöse Gabe von Clomethiazol die Herzfrequenz selbst beim gesunden Menschen um bis zu 50% (Seow et al., 1981; Scott, 1986; Gilmartin et al., 1988).

Es ist gelegentlich schwierig, genau abzugrenzen was Entzugssymptom und was unerwünschte Arzneimittelwirkung ist. Dabei sind die Übergänge oftmals fließend und beispielsweise eine Übelkeit oder ein gastrointestinales Missempfinden werden als Teil des Alkoholentzugs betrachtet, obwohl dies eigentlich auf eine Wirkung des Medikaments zurückzuführen wäre. Umgekehrte Schlussfolgerungen wären selbstverständlich auch denkbar. Diese Aspekte bewirken eine Einschränkung in der Interpretation über die Effektivität eines Medikationsschemas.

## **6.2 Diskussion der Ergebnisse**

### **6.2.1 Kombinierte Alkohol- und Benzodiazepinentzüge**

Bei stationärer Aufnahme gaben in einer Studie von 1987 20,2% der alkoholabhängigen Patienten eine Einnahme von psychotropen Substanzen an. Dagegen wurde nach der Aufnahme bereits bei 25,5% dieser Entzugspatienten ein Benzodiazepin im Urin nachgewiesen (Schmidt et al., 1987).

Aus der vorliegenden Studie ist ersichtlich, dass neben dem Nikotinmissbrauch besonders der Beikonsum von Benzodiazepinen bei Alkoholikern häufig vorkommt. Dies kann an der leichten Verfügbarkeit und dem erheblichen Suchtpotential der Benzodiazepine liegen. Diese Ergebnisse decken sich mit anderen Studien.

So erfasste man bei 906 Alkoholikern in 41,3% der Fälle einen zusätzlichen Medikamentenmissbrauch, darunter war ein Anteil von 78,4% an Benzodiazepinen zu finden (Soyka, 1995). Auch Milne et al. fanden unter den Entzugspatienten in 35,5% einen Beikonsum von anderen Suchtmitteln, das waren in 19,7% Benzodiazepine (1991). Falls ein Beikonsum von Benzodiazepinen im Anamnesegespräch offen gelegt und vom behandelnden Arzt das gleichzeitige Vorliegen einer Benzodiazepinabhängigkeit diagnostiziert wurde, ist im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf als Entzugsmedikament Oxazepam gewählt worden.

Es ist allerdings in jedem Fall zwischen einem Beikonsum von Benzodiazepinen und einer gleichzeitigen Benzodiazepinabhängigkeit zu unterscheiden. Bei Ross (1993) fanden sich unter 427 Entzugspatienten 40% die Benzodiazepine kürzlich konsumierten, 20% waren gleichzeitig benzodiazepinabhängig. Außerdem fanden sich unter ihnen verhältnismäßig mehr Frauen, was sich mit den Ergebnissen dieser Untersuchung, bei den kombinierten Alkohol- und

Benzodiazepinentzügen mit einem Anteil von 47,1% Frauen deckt. Das Entzugssyndrom von Benzodiazepinen und Alkohol ist nicht unbedingt schwerer, umfasst aber oft zusätzlich Perzeptionsstörungen. Die Aufenthaltsdauer der Patienten mit kombinierten Alkohol- und Benzodiazepin-Entzügen war mit durchschnittlich 20,71 Tagen deutlich länger als in den Vergleichsgruppen. Die Patienten erhielten anfänglich sehr hohe Dosen Oxazepam und die Behandlung mit Medikamenten war meist nach 10 bis 14 Tagen noch nicht abgeschlossen.

### **6.2.2 Entzugsbehandlungen ohne spezifische Medikation**

Die 226 Entzugsbehandlungen, die ohne eine spezifische Medikation durchgeführt wurden, zeigten sich in ihrer Intensität und Schwere relativ mild ausgeprägt. Auch was die suchtspezifische Anamnese betraf (täglicher Alkoholkonsum und Konsumzeiten), waren die Ausgangsbedingungen dieses Kollektivs als günstig einzuschätzen. Es lässt sich behaupten, dass diese Entzüge ohne spezifische Entzugsmedikation auskamen, weil die Applikation an den relativ schwach entwickelten Entzugsparametern symptomorientiert geschah und als unnötig erachtet wurde.

Dass der Alkoholentzug ohne spezifische Medikamente durchgeführt werden kann, zeigten Whitfield et al. in einer Studie von 1978 an 1024 von insgesamt 1114 Entzugsbehandlungen. Von diesen über tausend Entzügen ohne Medikation entwickelten sich ein Delirium tremens und zwölf Krampfanfälle. Die mittlere Aufenthaltsdauer betrug acht Tage. Die Behandlung bestand aus Reizabschirmung, Zuwendung, Hilfestellung und Gesprächen. Allerdings wurde nicht exakt definiert, ab wann eine Medikation erforderlich gewesen wäre (Entzugssymptomatik, Risikofaktoren), sondern die Patienten erhielten erst Medikation, sofern sie als „ernsthaft krank“ eingeschätzt wurden. So blieb die Frage nach einer präventiven Komponente bezüglich Delir und Krampfanfall unbeantwortet.

Ein Entzug ohne Medikation kann zudem verdeutlichen, dass im Alkoholentzug die Symptome selbstlimitierend sind. Auch ohne eine adäquate Behandlung schwinden die Symptome nach 48 bis 96 Stunden Abstinenz (Mundle et al., 2003). Dies sollte bei der Interpretation aller bisher genannten Untersuchungen bedacht werden. Andererseits stellt ein Delir oder ein Krampfanfall, eine zwar relativ seltene, aber gefährliche Komplikation dar, die vielleicht aus diesem Grunde schon Medikation verlangt.

## 6.3 Vergleich zwischen Oxazepam- und Clomethiazol-Gruppe

### 6.3.1 Generelle Aspekte zwischen den Gruppen

Es gingen alle Patienten, die den Entzug antraten, in die Berechnung auf der Entzugsebene mit ein. Das heißt, dass auch die Behandlungsabbrüche mit berücksichtigt wurden. Eine Interpretation der Gründe für diese Abbrüche ist schwierig. Meist waren die Patienten aus persönlichen Motiven dazu veranlasst, sich gegen ärztlichen Rat entlassen zu lassen, selten waren disziplinarische Maßnahmen der Grund, wie fortgesetzter Alkoholkonsum oder der Verstoß gegen grundlegende Prinzipien. Die Daten gingen in jedem Fall bis zum Entlassungstag in die Berechnungen mit ein, was bei den applizierten Medikationsmengen und der Entzugssymptomatik dann natürlicherweise zu einem abrupten Absinken auf Null führte. Der Vorwurf einer Verzerrung der Aufenthaltsdauer kann nicht vollkommen entkräftet werden. Dies war in beiden Vergleichsgruppen der Fall, doch waren das bei der Oxazepam-Gruppe deutlich mehr (14,9%) als bei der Clomethiazol-Gruppe mit 6,4%. Warum bei den Oxazepam-gestützten Entzügen häufiger Therapieabbrüche festzustellen waren, konnte nicht abschließend erklärt werden. Dennoch war die Aufenthaltsdauer mit durchschnittlich 16,4 Tagen in beiden Gruppen annähernd gleich.

Therapieabbrüche stellen rein zahlenmäßig keine Seltenheit und damit ein Problem dar. Die Patienten stehen bei vorzeitiger Entlassung zum überwiegenden Teil unter dem Einfluss von Medikation und die forensischen Aspekte (zum Beispiel Straßenverkehr) sollten nicht vernachlässigt werden. Da die Abbrüche jedoch nicht vollständig verhindert werden können, wäre es wünschenswert, wenn die Wirkstoffspiegel nach der letzten Applikation rasch sinken. Bei der Halbwertszeit von fünf bis sechs Stunden von Oxazepam und einer Halbwertszeit von zwei bis fünf Stunden von Clomethiazol ist dies normalerweise innerhalb eines halben Tages geschehen. Kommt es dennoch unmittelbar nach Entlassung zum gleichzeitigen Alkoholkonsum, so ist mit einer Wirkungsverstärkung beider Substanzen zu rechnen.

Die Patienten der Oxazepam-Gruppe waren durchschnittlich nicht älter. Es fanden sich hier mehr weibliche Patienten (39,7%) als in der Clomethiazol-Gruppe (26,5%).

Die suchbezogene Anamnese zeigte, dass zwischen den Patienten der Oxazepam- und der Clomethiazol-Gruppe weder ein Unterschied bezüglich des regelmäßigen, noch des problematischen Alkoholkonsums bestand. Die Patienten der Oxazepam-Gruppe konsumierten durchschnittlich circa 10% weniger Alkohol täglich (290,79 versus 326,76 g). Die Anzahl der bisherigen Entzugsbehandlungen war in der Oxazepam-Gruppe durchschnittlich niedriger (2,86 vs. 4,60), die Resultate aber nicht signifikant unterschiedlich.

### 6.3.2 Gesundheitlicher Zustand der Vergleichsgruppen

Der Gesundheitszustand der Patienten im Alkoholentzug ist oftmals als schlecht einzustufen. Wie Milne et al. (1991) zeigten, war unter den von ihnen untersuchten Patienten eine physische Komorbidität von 71,1% zu finden. Dieser Wert war in der vorliegenden Untersuchung vergleichsweise ähnlich hoch.

In dieser Untersuchung wurde allerdings eine Aufteilung der physischen Komorbidität unternommen. Es stellte sich die Frage, ob es Unterschiede zwischen der Oxazepam- und der Clomethiazol-Gruppe bei den gesundheitlichen Ausgangsbedingungen gab.

Die Laborparameter MCV, Gamma-GT, GOT und GPT zeigten sich in beiden Medikationsgruppen annähernd gleichwertig, beziehungsweise nicht signifikant unterschiedlich. Die höhere Trinkmenge an reinem Alkohol innerhalb der Clomethiazol-Gruppe schlug sich zumindest nicht in den Laborparametern nieder.

Die psychiatrische Komorbidität (Abbildung 3) deutete, bis auf einen höheren Anteil an affektiven Störungen in der Oxazepam-Gruppe, keinen Hinweis auf einen im Schnitt „schlechteren“ Gesundheitszustand in einer der beiden Vergleichsgruppen an.

Auch bei den physischen Begleiterkrankungen (Abbildung 4) war das Verhältnis ausgewogen. Es fand sich kein höherer Anteil an neurologischen, internistischen oder sonstigen somatischen Diagnosen in der Oxazepam- oder der Clomethiazol-Gruppe. Die relativen Unterschiede stellten sich hier als nicht signifikant heraus.

Ein Beikonsum von anderen Drogen, zusätzlich zu Alkohol, ist häufig und weit verbreitet (Kaufman, 1982) und bestimmt den gesundheitlichen Befund eines Patienten im Entzug erheblich. Bis auf die signifikante Abweichung hinsichtlich des zusätzlichen Benzodiazepinkonsums in der Oxazepam-Gruppe mit 64,5% unterschieden sich die Angaben nicht (siehe Abbildung 2).

Somit darf behauptet werden, dass die bestimmten, gesundheitlichen Parameter weder für die Patienten der Clomethiazol-, noch für die Patienten der Oxazepam-Gruppe eindeutige Hinweise auf einen schlechteren Gesundheitszustand lieferten. Die Ausgangsbedingungen wurden als gleichwertig angenommen.

### 6.3.3 Vergleich der Entzugssymptomatik

Über die Entzugssymptomatik vor Medikamentenapplikation kann in dieser Untersuchung nichts gesagt werden, da eine Messung der Symptome erst nach Zuteilung auf ein Medikationsschema und bei der ersten Applikation erfolgte.

Die Datenlage bezüglich eines Vergleichs zwischen Benzodiazepinen und Clomethiazol im

Alkoholentzug ist spärlich. Eine Untersuchung, die Oxazepam mit Clomethiazol vergleicht, wurde nicht gefunden. Zusätzlich wird ein direkter Vergleich mit anderen Studien durch deren große Heterogenität in Aufbau und Durchführung erschwert, wie die folgenden Beispiele zeigen sollen.

Es wurde an 40 Patienten zwischen Clomethiazol und Chlordiazepoxid eine Untersuchung angestellt. In beiden Gruppen wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt, was die unspezifischen Entzugssymptome und die Verträglichkeit anging (Lapierre et al., 1983).

In einer Doppelblindstudie von 1985 wurde Chlordiazepoxid und Clomethiazol als gleich wirksam in Bezug auf eine Milderung der Entzugssymptomatik bewertet. Jeweils 20 Patienten erhielten Chlordiazepoxid oder Clomethiazol, die Ausgangsbedingungen waren nicht signifikant unterschiedlich (Alter, Geschlecht, Laborwerte, körperlicher Status et cetera). Bezüglich der kürzeren Halbwertszeit und der damals, in dieser Studie möglichen intravenösen Applikationsmöglichkeit von Clomethiazol wurde es als das flexiblere Medikament beurteilt (Burroughs et al., 1985).

Dencker et al. (1978) verglichen Piracetam und Clomethiazol an 60 Patienten in einer kontrollierten Doppelblindstudie. Beide Medikamente reduzierten die Entzugssymptome, wobei die Symptome bei den Benzodiazepin-Patienten minimal schwächer ausgeprägt waren. In Bezug auf Schlafstörungen und einer anfänglich verminderten Libido zeigten sich jedoch Vorteile für die Clomethiazol-Patienten. Das Benzodiazepin wurde dem Clomethiazol als ebenbürtig bewertet.

In einer weiteren Doppelblindstudie mit 102 Entzugspatienten wurden das Benzodiazepin Alprazolam und Clomethiazol verglichen. Die Ergebnisse wurden so interpretiert, dass Alprazolam höhere „Response-Raten“ zeigte und den Tremor effektiver milderte. Ein mit Alprazolam behandelter Patient erlitt am dritten Entzugstag einen Krampfanfall und wurde mit Diazepam und Carbamazepin behandelt, konnte jedoch danach das Entzugsschema fortsetzen (Tubridy, 1988).

Zur vorliegenden Untersuchung darf behauptet werden, dass sich besonders in den objektiven Entzugsparametern systolischer und diastolischer Blutdruck, sowie Puls ausgeprägt niedrigere Ergebnisse in der Oxazepam-Gruppe fanden ließen ( $p \leq 0,001$ ). Gleichfalls zeigten sich die vegetativen Entzugssymptome weniger lange ( $p < 0,05$ ) in der Oxazepam-Gruppe (siehe Abbildung 5).

Diese signifikanten Unterschiede sollten sich dann letztlich auch auf der Patientenebene bestätigen. Die Grenzwerte bei diastolischem Blutdruck, Puls und vegetativer Symptomatik waren in der Clomethiazol-Gruppe signifikant ( $p \leq 0,006$ ) länger überschritten worden (siehe Tabelle 19). Nur die Werte für den systolischen Blutdruck waren auf der Patientenebene zwischen Oxazepam- (1,06 Tage) und Clomethiazol-Gruppe (1,57 Tage) gerade nicht mehr signifikant unterschiedlich ( $p = 0,054$ ). Ein Trend zu niedrigeren Werten des systolischen Blutdrucks auf Patientenebene in der Oxazepam-Gruppe darf aber behauptet werden.

### 6.3.4 Unterschiede bei den Komplikationen

Lassen die Entzugssymptome einen gewissen Interpretationsspielraum offen, so gilt das kaum für die Komplikationen im Entzug. Denn entweder ein Patient krampft oder nicht. Entweder ein Patient berichtet über delirante Ereignisse oder nicht. Somit können die Aussagen über die Wirksamkeit bei Auftreten von Komplikationen als „harte“ Kriterien angesehen werden.

Bei Milne et al. stellte sich bei 17,1% der Patienten ein Entzugskrampfanfall in der Vorgeschichte heraus (1991).

In der vorliegenden Untersuchung waren die Angaben in ähnlicher Höhe im Anamnesegespräch (Oxazepam-Gruppe 22,7%) gefunden worden. In der Clomethiazol-Gruppe gab jedoch jeder Dritte einen Krampfanfall in der suchtspezifischen Anamnese an (33,1%). Dieser Unterschied war signifikant ( $p=0,022$ ).

Ein Entzugskrampfanfall in der Anamnese stellt einen erheblichen Risikofaktor dar, in einem späteren Entzug erneut einen Krampfanfall zu erleiden. Das ist jedoch nicht mit einer stärkeren Entzugssymptomatik gekoppelt (Lechtenberg und Worner, 1990). Die Anamnese wies, daraus abgeleitet, beim Kriterium „Krampfanfall“ für die Clomethiazol-Gruppe eine höhere Wahrscheinlichkeit auf, erneut einen Anfall zu erleiden.

Im Hinblick auf ein früheres Delirium war kein signifikanter Unterschied zwischen Oxazepam-Gruppe (23,4%) und Clomethiazol-Gruppe (27,5%) zu eruieren.

Gerhardt et al. (2005) stellten Diazepam und Clomethiazol an insgesamt 63 Patienten im Alkoholentzug in einer prospektiven Studie mit einer Dauer von sechs Monaten gegenüber. Die Verteilung auf das Medikationsschema geschah bei strenger Indikationsstellung zu Gunsten des Benzodiazepins ( $n=47$ ). Sobald demnach durch zum Beispiel eine Raucheranamnese, eine Dyspnoe mit Auswurf oder durch den körperlichen Untersuchungsbefund der Verdacht auf eine chronisch obstruktive Lungenerkrankungen gestellt wurde, galt dies als Kontraindikation für den Einsatz von Clomethiazol ( $n=16$ ). Die Ergebnisse zeigten folgendes: In der Clomethiazol-Gruppe trat in 18,8% ( $n=3$ ) der Fälle eine schwere Komplikation auf. Dies war unter anderem ein Status epilepticus. Nach Umstellung auf Diazepam besserte sich in allen Fällen die Symptomatik. Nur bei 2,1% der Diazepam-Patienten ( $n=1$ ) diagnostizierte man ein Delir, welches daher rührte, dass auf Grund eines Leberschadens zu niedrig dosiert wurde.

Grundsätzlich sind beide Medikamente fähig die Komplikationen Krampfanfall und Delirium zu beeinflussen. In einer Metaanalyse von neun prospektiven Untersuchungen zeigte sich, dass Benzodiazepine im Vergleich zu Neuroleptika als Monotherapie effektiver in der Reduktion von Delirium und Sterblichkeit sind. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen verschiedenen Benzodiazepinen fanden sich in dieser Arbeit nicht (Mayo-Smith et al., 2004).

Benzodiazepine verringern die Wahrscheinlichkeit eines Delirs um das 7,7-fache und eines Krampfanfalls um das 4,9-fache im Vergleich zum Placebo ( $p=0,003$ ). Keine andere Substanz einschließlich Betablockern, Carbamazepin oder Clonidin war ihnen bei der Behandlung des akuten Alkoholentzugssyndroms überlegen (Holbrook et al., 1999). Allerdings war Clomethiazol nicht mit in dieser Studie eingeschlossen.

In einer Studie von 1994 mit einer symptomorientierten Medikationstherapie mit Benzodiazepinen konnte kein Krampfanfall gefunden werden (Saitz et al., 1994). Die Verfasser deuteten an, dass eine alleinige symptomorientierte Benzodiazepin-Gabe als Monotherapie ausreicht, um Entzugskrämpfen vorzubeugen.

Weiterhin senken Benzodiazepine laut D'Onofrio et al. im Vergleich zum Placebo die Wahrscheinlichkeit eines zweiten Krampfanfalls von 24 auf 3% (1999).

Caspari et al. (1992) fanden zwar keine Unterschiede in der Applikationsdauer von Clomethiazol im Vergleich zum Benzodiazepin Chlorazepat, doch senkte Chlorazepat die Herzrate effektiver im Vollbild des Delirs. Die Nebenwirkungsrate bezüglich kardiopulmonaler Komplikationen war bei Clomethiazol im Vergleich zum Benzodiazepin deutlich ausgeprägter. Die Autoren empfahlen das Benzodiazepin sogar bei schweren Verläufen des Delirs als wertvolle Alternative in Anbetracht der großen therapeutischen Breite und der geringen kardiopulmonalen Komplikationen.

In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich im Ergebnis, dass es zu keinem Krampfanfall und nur zu einem Delir (0,7%) in der Oxazepam-Gruppe kam. Somit bestätigt sich die Annahme einer guten antikonvulsiven und antideliranten Wirksamkeit des Oxazepams.

Bei Palsson (1986) ist zu lesen, dass Clomethiazol das Auftreten eines Alkoholentzugsdelirs signifikant verringert, wenn es als bevorzugtes Entzugsmedikament Einsatz findet. Über einen retrospektiv beobachteten Zeitraum von 1975 bis 1980 traten häufiger und schwerere Delirien auf, wenn alleinig Carbamazepin (mit oder ohne Neuroleptika) als vorrangiges Medikament benutzt wurde. Trotz konstanter Aufnahmezahlen stieg die Häufigkeit der Delirien von 26 (1975), als man Clomethiazol relativ großzügig einsetzte, auf 174 (1977) als nur Carbamazepin Verwendung fand. Die Zahlen sanken dann wieder auf 95 (1978) und 62 (1979) Delirien, nachdem man bei Hochrisiko-Patienten Clomethiazol, sonst Carbamazepin nahm. Anders ausgedrückt: Clomethiazol schützt vor dem Alkoholentzugsdelir sehr gut und mildert dessen Symptome äußerst effektiv.

Bei Eintreten eines Delirs und danach verabreichtem Clomethiazol konnte die Mortalität und die Dauer des Delirs signifikant gesenkt werden (Schied et al., 1986a).

McGrath (1975) hob die antidelirante Wirkung von Clomethiazol hervor: In einer kontrollierten Doppelblindstudie entwickelte keiner der 46 Patienten, die mit Clomethiazol mediziert wurden ein Delir. Bei 2 von 41 Patienten, die mit dem Benzodiazepin Chlordiazepoxid behandelt wurden, traten hingegen delirante Symptome auf.

In dieser Untersuchung war trotz der häufigeren Anfälle in der Vorgeschichte der Clomethiazol-Gruppe, ein dazu geringer Anteil von neu aufgetretenen Anfällen mit 0,6% zu beobachten. Es bestand kein signifikanter Unterschied zur Oxazepam-Gruppe. Dies könnte so interpretiert werden, dass Clomethiazol zuverlässig antikonvulsiv wirkt, obwohl eine höhere Wahrscheinlichkeit eines erneuten Krampfanfalls im Vergleich zur Oxazepam-Gruppe bestand (siehe Tabelle 8).

Anders bei der Komplikation des Delirs: In 14 Clomethiazol-gestützten Entzugsbehandlungen musste ein Delirium tremens festgestellt werden, was einem Anteil von 3,2% entsprach. Dieser Wert deckt sich mit anderen Angaben über das Auftreten eines Delirs, beziehungsweise liegt noch darunter. Die Angaben rangieren üblicherweise zwischen 5 bis 9% (Ferguson et al., 1996; Mayo-Smith, 1997; Trevisan et al., 1998). Im Vergleich zur Oxazepam-Gruppe ist ein Unterschied bemerkbar, der allerdings gerade nicht mehr Signifikanz zeigt ( $p=0,059$ ).

Zusammenfassend betrachtet, war ein Delir in der Oxazepam-Gruppe zu beobachten. 14 Delirien und zwei Krampfanfälle waren in der Clomethiazol-Gruppe festzustellen. Insgesamt traten damit signifikant häufiger schwere Entzugskomplikationen in der Clomethiazol-Gruppe auf ( $p=0,046$ ).

11 von 14 Delirien der Clomethiazol-Gruppe traten entweder am ersten oder zweiten Tag des Entzugs auf, wohingegen in der Literatur normalerweise der Beginn des Alkoholdelirs nicht vor 48 bis 72 Stunden nach Absetzen des Alkohols angegeben wird (Mayo-Smith, 2004). Grund mag sein, dass die Patienten bereits vor Aufnahme ein bis zwei Tage abstinent waren, allerdings konnte das nicht bestätigt werden.

Eine Korrelation zwischen Antiepileptikum-Gabe und Auftreten eines Krampfanfalls konnte nicht abgeleitet werden. In 23,4% der Oxazepam- und in 28,0% der Clomethiazol-gestützten Entzüge applizierte man Antikonvulsiva prophylaktisch, dabei erlitten nur zwei der Clomethiazol-Patienten einen Krampfanfall. Ein Zusammenhang zwischen Neuroleptika-Gabe und dem Auftreten eines Delirs ist nicht möglich, da diese erst bei beginnender Symptomatik eingesetzt werden.

### **6.3.5 Unterschiede bei den unerwünschten Arzneimittelwirkungen**

In einer bereits erwähnten Studie von Lucht et al. aus dem Jahr 2003 verglich man neben einer Medikamentenkombination von Tiaprid und Carbamazepin, Clomethiazol und Diazepam. Die soziographischen Daten (Alter, Geschlechterverteilung) waren innerhalb der Gruppen nahezu identisch. Bei den 31 Clomethiazol-Patienten fand sich in 12,9% eine positive Deliranamnese und in 19,4% ein Krampfanfall in der Vorgeschichte. Bei den 34 Patienten, die Diazepam erhielten war das in 8,6% (Delir) und in 26,5% (Krampfanfall) zutreffend. Vergleichbare Ausgangsbedingungen fanden sich ebenso in der Dauer der Alkoholabhängigkeit (9,59 und 11,07 Jahre) und der Blut-Alkohol-Werte bei Beginn der Entzugssymptomatik (0,24 und 0,20 Promille). Sowohl die

somatische, als auch die mentale Entzugssymptomatik, gemessen mit dem „Alcohol Withdrawal Scale“, war jeweils bei den Diazepam-Patienten etwas stärker ausgeprägt, die Unterschiede jedoch nicht signifikant. Das Auftreten eines Delirs war bei den Clomethiazol-gestützten Behandlungen mit 6,5%, im Vergleich zu 2,9% bei den Diazepam-Patienten höher. Es fand sich in beiden Gruppen kein Krampfanfall. Bei 12,9% der Clomethiazol-Gruppe wurde die Medikation umgestellt, bei Diazepam war das nur in einem Fall nötig (2,9%). Ein Fehlen der Wirksamkeit der Medikation war bei 6,5% der Clomethiazol-Patienten festzustellen (Lucht et al., 2003).

In der aktuellen Untersuchung traten bei 5,0% in der Oxazepam- und bei 3,1% in der Clomethiazol-Gruppe definierte Arzneimittelnebenwirkungen auf. Diese Zahlen sind auf die reinen Oxazepam- und Clomethiazol-gestützten Entzugsbehandlungen bezogen und schließen die Medikationswechsler nicht mit ein. Bei Oxazepam waren meist Atem- und Kreislaufdepression und vor allem Müdigkeit, bei Clomethiazol eher Hypersekretion von Bronchialsekret, Hauterscheinungen und Atemwegsbeschwerden genannt worden. Die Art der Nebenwirkungen in der Oxazepam-Gruppe deckte sich mit den Resultaten anderer Studien, wo sich Hypersedierung, Mundtrockenheit, Verwirrtheit, orthostatische Dysregulation oder Pruritus bemerkbar machten. Allerdings waren Nebenwirkungen in der Studie von Stuppaeck et al. (1992) bei circa 41% (n=12) der Oxazepam-Patienten festzustellen, so dass wohl eine sehr hohe Sensitivität für unerwünschte Nebenwirkungen angenommen werden kann.

Als Anmerkung sei noch gesagt, dass die Wirkung „Müdigkeit“, die in der Oxazepam-Gruppe mehrfach genannt wurde, nicht unbedingt als unerwünscht bewertet werden muss. Solange eine ständige Erweckbarkeit gegeben ist und der Patient die täglichen Aufgaben erledigen kann, ist eine Sedierung sogar erwünscht. So kann eine gute Sedierung einem Patienten helfen die ersten schweren Entzugstage zu überbrücken.

Mit Alkoholismus korreliert oft ein Nikotinabusus, wie die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigten (62,4% bei Oxazepam, 53,8% bei Clomethiazol).

Spies et al. (1995) verglichen in einer prospektiven kontrollierten Studie an 197 Patienten die Kombination Flunitrazepam/Clonidin versus Clomethiazol/Haloperidol versus Flunitrazepam/Haloperidol versus Applikation von Ethanol. Die Ergebnisse ließen keine signifikanten Unterschiede erkennen. Patienten der Clomethiazol/Haloperidol-Gruppe ließen jedoch ein signifikant erhöhtes Auftreten von Tracheobronchitis erkennen. Dies wurde der Hypersekretion des Clomethiazols angelastet. Ein starker Tabakkonsum und die erhöhte Bronchialsekretion durch Clomethiazol sprechen eher gegen eine Entzugsbehandlung mit Clomethiazol.

### 6.3.6 Vergleich der Medikamentenapplikation

Die Applikation der spezifischen Entzugsmedikation war in nahezu allen Behandlungen nach dem zehnten Entzugstag abgeschlossen. Somit wurde die Gefahr einer eventuellen Suchtverlagerung minimiert und die Patienten nicht unnötig lange mit Medikamenten versorgt. Es war das mittlere Dosismaximum sowohl in der Oxazepam-, als auch in der Clomethiazol-Gruppe am jeweils zweiten Entzugstag erreicht. Dies ist höchstwahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass bei Aufnahme nicht alle Patienten innerhalb des Aufnahmetages die erforderliche Unterschreitung der Alkohol-Atem-Konzentration erreicht hatten oder die Entzugssymptomatik noch wenig ausgeprägt war.

Ein höherer relativer Anteil der Patienten in der Clomethiazol-Gruppe erhielt längere Zeit Medikation, als das in der Oxazepam-Gruppe der Fall war. Es waren allerdings bereits vom ersten Tag an durchgehend anteilmäßig circa 10 bis 15% weniger Entzüge in der Oxazepam-Gruppe mit Medikation versorgt worden. Grund dafür könnte eine effektivere Senkung der Entzugssymptomatik bei Oxazepam sein, so dass rascher und früher die Applikation reduziert, beziehungsweise abgesetzt werden konnte.

Die ökonomischen Eigenschaften der Medikamente spielt zunehmend eine größere Rolle. Clomethiazol wird in der Bundesrepublik von einem einzigen Anbieter angeboten. Es finden sich in der Roten Liste (2007) folgende Preisangaben:

25 Kapseln kosten 18,91 Euro und 100 Kapseln entsprechen einem Preis von 43,97 Euro. 300 ml Mixtur wird für 26,75 Euro verkauft. Oxazepam im Gegensatz wird von einer Reihe von Firmen angeboten, wobei die Preise nicht allzu sehr differieren. So kosten 20 Tabletten zu jeweils 10 mg Oxazepam bei drei unterschiedlichen Anbietern 10,46 Euro, die 50 Tabletten-Packung wird zum Preis von 11,54 Euro verkauft.

Das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf bezieht, laut mündlicher Anfrage, über die Hausapotheke eine 192 mg Kapsel Clomethiazol für 0,21 Euro. Die Kosten für die Mixtur pro ml belaufen sich auf 0,04 Euro. Die 10 mg Tablette Oxazepam kostet 0,03 Euro, beziehungsweise die 50 mg Form 0,12 Euro pro Stück.

Damit kann man die täglichen Kosten pro Patient für Clomethiazol und Oxazepam berechnen. Exemplarisch werden die durchschnittlich applizierten Arzneimittelmengen pro Tag aus Tabelle 10 herangezogen und mit den Kosten (0,21 €/Kapsel Clomethiazol und 0,03 € für 10 mg Oxazepam) multipliziert. Im Schnitt wäre der Einsatz von Oxazepam pro Tag und pro Patient dementsprechend um das achtfache günstiger (siehe Tabelle 20).

Tabelle 20: Vergleichskalkulation der Medikationskosten in Euro mit den durchschnittlich verabreichten Medikationsmengen pro Entzugsbehandlung (Mittelwert=MW)

Tag	Oxazepam		Clomethiazol		Differenz
	MW in mg	Kosten/Tag	MW in Kps.	Kosten/Tag	
1	81,47	0,24 €	6,77	1,42 €	1,18 €
2	96,19	0,29 €	9,76	2,05 €	1,76 €
3	77,96	0,23 €	8,05	1,69 €	1,46 €
4	57,69	0,17 €	6,45	1,35 €	1,18 €
5	44,66	0,13 €	5,37	1,13 €	0,99 €
6	31,13	0,09 €	4,27	0,90 €	0,80 €
7	26,11	0,08 €	3,65	0,77 €	0,69 €
8	21,43	0,06 €	3,20	0,67 €	0,61 €
9	10,00	0,03 €	2,89	0,61 €	0,58 €
10	5,00	0,02 €	2,60	0,55 €	0,53 €
Summe/Behandlung		1,35 €		11,13 €	9,78 €

Über die Beimedikation kann nur soviel gesagt werden, dass die Unterschiede zwischen den verabreichten durchschnittlichen Mengen in der Oxazepam- und der Clomethiazol-Gruppe an allen Tagen nicht signifikant waren. Die Wahl des verwendeten Antiepileptikums wurde vom behandelnden Arzt ohne Angabe von Gründen getroffen. So ist die unterschiedliche Verteilung aus den Patientenunterlagen nicht zu erklären gewesen.

Schließlich kann Tiaprid in Kombination mit Carbamazepin als Alternative zu Clomethiazol oder Oxazepam bewertet werden. In der vorliegenden Studie wurde diese Medikation nur sechsmal eingesetzt. Dabei ereignete sich ein Delir, eine delirpräventive Wirkung besteht nicht. Eine antikonvulsive Wirkung wird durch Carbamazepin gewährleistet. Tiaprid ist vor allem als vorübergehende Medikation zu verwenden, bis die Alkoholkonzentration auf Werte gesunken ist, die die Verwendung der herkömmlichen Medikamente zulässt. Tiaprid ist in Kombination mit Carbamazepin effektiv und sicher (Peters und Faulds, 1994; Soyka et al., 2002 und 2006b).

#### 6.4 Vergleich der Medikationswechsler

In der gängigen Literatur lassen sich keine Daten über diese Thematik finden. Es waren insgesamt 28 Entzugsbehandlungen mit beiden spezifischen Entzugsmedikamenten behandelt worden. In den soziographischen Angaben (Alter, Geschlechterverteilung) ließen sich keine Unterschiede im Vergleich zu den beiden Hauptgruppen (Oxazepam und Clomethiazol) erkennen. Die Aufenthaltsdauer des Entzugs war bei den Medikationswechslern durchschnittlich 17,32 Tage.

Häufiger wechselte die Entzugsmedikation von Clomethiazol zu Oxazepam (n=15) als umgekehrt

(n=5). Dies geschah wegen unerwünschter Arzneimittelnebenwirkungen hauptsächlich bei Clomethiazol. Manchmal war eine Begründung für einen Wechsel des Schemas nachträglich nicht ersichtlich. So bleibt festzustellen, dass weder in der Oxazepam-, noch in der Clomethiazol-Gruppe signifikant häufiger Nebenwirkungen angegeben wurden.

Zusätzlich muss eingeräumt werden, dass bei den Medikationswechslern nicht nur Oxazepam als Benzodiazepin verwendet wurde, sondern teilweise auch andere Benzodiazepine. Dies lag hauptsächlich daran, dass diese Patienten über die zentrale Notaufnahme, über eine andere psychiatrische Station oder durch eine Krisenintervention bereits erste Medikation erhielten. Nach Verlegung auf die Entzugsstation erfolgte dann die reguläre Applikation nach Medikationsschema.

## **6.5 Schlussfolgerungen und Ausblick**

Die in den Leitlinien zur „Akutbehandlung alkoholbezogener Störungen“ der Deutschen Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie und der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) und die in den Leitlinien „Alkoholdelir“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie relativ deutliche Empfehlung zu Gunsten des Clomethiazols sollte hier untersucht werden.

Die Literaturrecherche fand keine Studie, die Clomethiazol mit Oxazepam bis dato verglichen hatte. Ein Nutzen-Risiko-Profil zwischen Oxazepam und Clomethiazol im Alkoholentzug wurde an Hand von 786 Entzugsbehandlungen retrospektiv angestellt. In der Clomethiazol-Gruppe waren 357 und in der Oxazepam-Gruppe 141 Entzugsbehandlungen enthalten.

Das durchschnittliche Alter war in der Oxazepam- und der Clomethiazol-Gruppe nicht signifikant unterschiedlich (47,35 versus 44,68 Jahre). Gleichfalls waren keine Unterschiede bei physischer Komorbidität, bei den Konsumzeiten, bei der Häufigkeit der bisher stattgefundenen Entzugsbehandlungen und bei den Laborparametern zwischen den Gruppen festzustellen. Die Patienten der Oxazepam-Gruppe zeigten mehr Diagnosen einer affektiven Störung (34,8% versus 22,1%) und einen häufigeren Beikonsum von Benzodiazepinen (64,5% versus 14,3%). In der Anamnese der Clomethiazol-Gruppe waren häufiger Krampfanfälle (33,1% versus 22,7%) zu finden. Die Patienten in der Clomethiazol-Gruppe konsumierten im Durchschnitt mehr Alkohol (326,76 versus 290,79 g). Insgesamt ergab sich kein eindeutiger Hinweis auf einen vergleichsweise schlechteren Gesundheitszustand in einer der beiden Gruppen. Damit wurden gleichwertige Ausgangsbedingungen angenommen. Die Behandlungsdauer war im Mittel in beiden Entzugsgruppen (16,57 versus 16,38 Tage) fast gleich.

Die Entzugssymptomatik (systolischer und diastolischer Blutdruck, Puls und vegetative Reaktionen) war in der Oxazepam-Gruppe im Durchschnitt in allen vier Parametern deutlich kürzer

ausgeprägt als in der Clomethiazol-Gruppe ( $p < 0,05$ ). Die Daten auf der Patientenebene, also nach Abzug der Mehrfachaufnahmen, bestätigten diese Behauptungen weitgehend.

Am achten Entzugstag nahm nur noch ein Anteil von 5,0% aller Patienten aus der Oxazepam-Gruppe Oxazepam. Am gleichen Tag benötigte aber noch ein Anteil von 19,6% aller Patienten aus der Clomethiazol-Gruppe Clomethiazol. Oxazepam reduzierte die Entzugssymptome effektiver und zügiger als Clomethiazol.

Oxazepam wirkt antidelirant und antikonvulsiv. Nur 0,7% ( $n=1$ ) der Patienten in der Oxazepam-Gruppe hatten ein Delir entwickelt, es fand sich kein Krampfanfall. Für Clomethiazol kann eine delirpräventive Wirkung nur eingeschränkt behauptet werden, da ein Delir in 3,9% der Entzüge diagnostiziert wurde ( $n=14$ ). Der Unterschied zur Oxazepam-Gruppe war gerade nicht mehr signifikant ( $p=0,059$ ). Es fanden sich zwei Krampfanfälle in der Clomethiazol-Gruppe, der Unterschied zu Oxazepam war nicht signifikant ( $p=0,373$ ). In der Gesamtheit der Komplikationen fanden sich signifikant mehr Komplikationen (15 versus 1) in der Clomethiazol-Gruppe ( $p=0,046$ ). Die Ergebnisse auf Patientenebene bestätigten diese Resultate nicht mehr ( $p=0,160$ ).

Unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen fanden sich in beiden Gruppen (5,0% versus 3,1%) nicht unterschiedlich häufig ( $p=0,310$ ). Hauptsächlich wegen Nebenwirkungen wechselten fünf Patienten der Oxazepam-Gruppe zu Clomethiazol, 15 Patienten der Clomethiazol-Gruppe wechselten zu Oxazepam. Bei Oxazepam waren meist Atem- und Kreislaufdepression und vor allem Müdigkeit, bei Clomethiazol eher Hypersekretion von Bronchialsekret, Hauterscheinungen und Atemwegsbeschwerden genannt worden.

Mit Alkoholismus korreliert oft ein Nikotinabusus, wie die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigten (62,4% Oxazepam, 53,8% Clomethiazol). Clomethiazol bewirkt häufig eine Hypersekretion der Bronchialschleimhaut, dadurch kommt es gehäuft zu Atemwegsinfekten. Ein starker Tabakkonsum und die erhöhte Bronchialsekretion sprechen eher gegen eine Behandlung mit Clomethiazol.

Abschließend kann der Einsatz von Oxazepam als nebenwirkungs- und komplikationsarm, effektiv und zuverlässig bewertet werden. Oxazepam verfügt über eine große therapeutische Breite und ist kostengünstiger als Clomethiazol.

Die eindeutige Empfehlung als Mittel der ersten Wahl im Alkoholentzug kann unter Betrachtung dieser Ergebnisse für Clomethiazol nicht bekräftigt werden. Bis Ende des Jahres 2005 wurde Oxazepam ausschließlich bei Vorliegen von Kontraindikationen gegen Clomethiazol (wie chronisch obstruktive Lungenerkrankungen, Asthma bronchiale, pulmonale Infekte, gleichzeitiger Abusus von Benzodiazepinen, Unverträglichkeit gegen Clomethiazol) appliziert. Im weiteren Verlauf wurde verstärkt auf Oxazepam zurückgegriffen. Die Resultate dieser Studie befürworten einen Einsatz von Oxazepam und eine strengere Indikationsstellung für Clomethiazol im Alkoholentzug.

## 7 Zusammenfassung

In Deutschland wird in den Leitlinien zur Alkoholentzugsbehandlung heute Clomethiazol als Medikament der ersten Wahl genannt. Dies trifft sowohl auf die Behandlung des schweren Entzugssyndroms, als auch auf die Therapie des Delirs zu. In den USA bevorzugt man Benzodiazepine. Diese Empfehlungen sollten durch die vorliegende Studie überprüft werden. Zweck der Untersuchung war ein Vergleich zwischen Oxazepam und Clomethiazol.

Retrospektiv wurden 786 Entzugsbehandlungen der psychiatrischen Abteilung des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf mit der Hauptdiagnose „Alkoholentzugssyndrom“ untersucht. Der Zeitraum vom 1. Januar 2005 bis einschließlich 30. September 2006 wurde abgedeckt. Darin enthalten waren 88 stichprobenartig ausgewählte Behandlungen aus dem Jahr 2004. Besondere Beachtung fanden die Entzugsparameter, systolischer und diastolischer Blutdruck, Puls und die vegetativen Reaktionen. Außerdem wurden aufgetretene Komplikationen und unerwünschte Arzneimittelwirkungen als wichtig erachtet.

Das Alter der Patienten, die suchtspezifische Anamnese, die physische und die psychiatrische Komorbidität zeigten, bis auf wenige Ausnahmen, keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Damit wurden gleichwertige Ausgangsbedingungen angenommen.

Die Behandlungsdauer war im Mittel in beiden Entzugsgruppen (16,57 versus 16,38 Tage) gleich. Die Entzüge in der Oxazepam-Gruppe zeigten eine deutlich geringere Anzahl an Tagen mit ausgeprägten Entzugssymptomen für alle vier Entzugsparameter ( $p < 0,05$ ).

Es war ein Delir in der Oxazepam-Gruppe zu beobachten. 14 Delirien und zwei Krampfanfälle waren in der Clomethiazol-Gruppe festzustellen. Insgesamt traten damit signifikant häufiger schwere Entzugskomplikationen in der Clomethiazol-Gruppe auf ( $p = 0,046$ ).

In 5,0% der Oxazepam- und in 3,1% der Clomethiazol-gestützten Entzüge traten definierte Arzneimittelnebenwirkungen auf, der Unterschied war nicht signifikant ( $p = 0,310$ ). Fünf Entzugsbehandlungen der Oxazepam-Gruppe wechselten zu Clomethiazol und 15 Behandlungen der Clomethiazol-Gruppe wechselten zu Oxazepam, hauptsächlich wegen Nebenwirkungen.

Oxazepam ist im Alkoholentzug ein effizientes und sicheres Medikament. Es verringert das Auftreten von Komplikationen im Vergleich zu Clomethiazol. Oxazepam verfügt über eine große therapeutische Breite und ist kostengünstiger als Clomethiazol.

Die eindeutige Empfehlung als Mittel der ersten Wahl im Alkoholentzug kann, durch die Ergebnisse dieser Untersuchung, für Clomethiazol nicht bekräftigt werden. Oxazepam sollte nicht nur im Falle von Kontraindikationen gegen Clomethiazol, sondern verstärkt zur medikamentösen Behandlung im Alkoholentzug verwendet werden.

## 8 Literaturverzeichnis

- Addolorato G, Balducci G, Capristo E, Attilia ML, Taggi F, Gasbarrini G, Ceccanti M (1999) Gamma-hydroxybutyric acid (GHB) in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a randomized comparative study versus benzodiazepine. *Alcohol Clin Exp Res* 23:1596–1604
- Adinoff B (1994) Double-blind study of alprazolam, diazepam, clonidine, and placebo in the alcohol withdrawal syndrome: preliminary findings. *Alcohol Clin Exp Res* 18:873–878
- Agricola R, Mazzarino M, Urani R, Gallo V, Grossi E (1982) Treatment of acute alcohol withdrawal syndrome with carbamazepine: a double-blind comparison with tiapride. *J Int Med Res* 10:160–165
- Altamura AC, Regazzetti MG, Porta M (1990) Nimodipine in human alcohol withdrawal syndrome--an open study. *Eur Neuropsychopharmacol* 1:37–40
- Andritsch F, Reimer F (1976) Distraneurin: not a therapeutic agent against alcoholism (author's transl). *Med Klin* 71:717–718
- Arolt V, Driessen M (1996) Alcoholism and psychiatric comorbidity in general hospital inpatients. *Gen Hosp Psychiatry* 18:271–277
- Athen D (1986) Comparative investigation of chlormethiazole and neuroleptic agents in the treatment of alcoholic delirium. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 329:167–170
- Ayd FJ Jr. (1990) Oxazepam: update 1989. *Int Clin Psychopharmacol* 5:1–15
- Banger M, Benkert O, Röschke J, Herth T, Hebenstreit M, Philipp M, Aldenhoff JB (1992) Nimodipine in acute alcohol withdrawal state. *J Psychiatr Res* 26:117–123
- Bates D (1997) Another perspective on management of withdrawal. *Can Fam Physician* 437:421–424
- Baumgartner GR, Rowen RC (1991) Transdermal clonidine versus chlordiazepoxide in alcohol withdrawal: a randomized, controlled clinical trial. *South Med J* 84:312–321
- Benkert O, Hippus H (2007) *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie* 6. Aufl. Springer Berlin Heidelberg
- Bird RD, Makela EH (1994) Alcohol withdrawal: what is the benzodiazepine of choice? *Ann Pharmacother* 28:67–71
- Bjorkqvist SE, Isohanni M, Makela R, Malinen L (1976) Ambulant treatment of alcohol withdrawal symptoms with carbamazepine: a formal multicentre doubleblind comparison with placebo. *Acta Psychiatr Scand* 53:333–342

- Bonhoeffer K (1901) Die akuten Geisteskrankheiten der Gewohnheitstrinker. Eine klinische Studie 1. Aufl. Gustav Fischer, Jena S 112–113
- Booth BM, Blow FC (1993) The kindling hypothesis: further evidence from a U.S. national study of alcoholic men. *Alcohol Alcohol* 28:593–598
- Brune F (1966) Anhebung der Krampfschwelle als therapeutisches Prinzip bei Behandlung von Alkoholikern. *Nervenarzt* 37:415–418
- Buckley NA, Dawson AH, Whyte IM, O'Connell DL (1995) Relative toxicity of benzodiazepines in overdose. *BMJ* 310:219–221
- Burgis E (2005) Intensivkurs Allgemeine und spezielle Pharmakologie. 3. Aufl. Elsevier, München
- Burroughs AK, Morgan MY, Sherlock S (1985) Double-blind controlled trial of bromocriptine, chlordiazepoxide and chlormethiazole for alcohol withdrawal symptoms. *Alcohol Alcohol* 20:263–271
- Caspari D, Wappler M, Bellaire W (1992) Treatment of delirium tremens--a comparison between clomethiazole and clorazepate with reference to effectiveness and rate of side effects. *Psychiatr Prax* 19:23–27
- Centerholt C, Ekblom M, Odergren T, Borgå O, Popescu G, Molz KH, Couturier A, Weil A (2003) Pharmacokinetics and sedative effects in healthy subjects and subjects with impaired liver function after continuous infusion of clomethiazole. *Eur J Clin Pharmacol* 59:117–122
- Chu NS (1979) Carbamazepine: prevention of alcohol withdrawal seizures. *Neurology* 29:1397–1401
- Conner KR, Duberstein PR (2004) Predisposing and precipitating factors for suicide among alcoholics: empirical review and conceptual integration. *Alcohol Clin Exp Res* 28:6–17
- Coomes TR, Smith SW (1997) Successful use of propofol in refractory delirium tremens. *Ann Emerg Med* 30:825–828
- Craft PP, Foil MB, Cunningham PR, Patselas PC, Long-Snyder BM, Collier MS (1994) Intravenous ethanol for alcohol detoxification in trauma patients. *South Med J* 87:47–54
- Cross AJ, Stirling JM, Robinson TN, Bowen DM, Francis PT, Green AR (1989) The modulation by chlormethiazole of the GABAA-receptor complex in rat brain. *Br J Pharmacol* 98:284–290
- Daeppen JB, Gache P, Landry U, Sekera E, Schweizer V, Gloor S, Yersin B (2002) Symptom-triggered vs fixed-schedule doses of benzodiazepine for alcohol withdrawal: a randomized treatment trial. *Arch Intern Med* 162:1117–1121

- Davis KM, Wu JY (2001) Role of glutamatergic and GABAergic systems in alcoholism. *J Biomed Sci* 8:7–19
- de Millas W, Haasen C (2007) Treatment of alcohol hallucinosis with risperidone. *Am J Addict* 16:249–250
- DeBellis R, Smith BS, Choi S, Malloy M (2005) Management of delirium tremens. *J Intensive Care Med* 20:164–173
- Dencker SJ, Wilhelmson G, Carlsson E, Bereen FJ (1978) Piracetam and chlormethiazole in acute alcohol withdrawal: a controlled clinical trial. *J Int Med Res* 6:395–400
- Devenyi P, Harrison ML (1985) Prevention of alcohol withdrawal seizures with oral diazepam loading. *Can Med Assoc J* 132:798–800
- Diana M, Pistis M, Carboni S, Gessa GL, Rossetti ZL (1993) Profound decrement of mesolimbic dopaminergic neuronal activity during ethanol withdrawal syndrome in rats: electrophysiological and biochemical evidence. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90:7966–7969
- Diener HC, Ackermann H (2005) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Alkoholdelir. 3. Aufl. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hg.) Thieme, Stuttgart New York
- Dissanaike S, Halldorsson A, Frezza EE, Griswold J (2006) An ethanol protocol to prevent alcohol withdrawal syndrome. *J Am Coll Surg* 203:186–191
- D'Onofrio G, Rathlev NK, Ulrich AS, Fish SS, Freedland ES (1999) Lorazepam for the prevention of recurrent seizures related to alcohol. *N Engl J Med* 340:915–919
- Driessen M, Veltrup C, Junghanns K, Przywara A, Dilling H (1999) Cost-efficacy analysis of clinically evaluated therapeutic programs. An expanded withdrawal therapy in alcohol dependence. *Nervenarzt* 70:463–470
- Duka T, Gentry J, Malcolm R, Ripley TL, Borlikova G, Stephens DN, Veatch LM, Becker HC, Crews FT (2004) Consequences of multiple withdrawals from alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 28:233–246
- Dvirskii AA (1999) The role of genetic factors in the manifestation of delirium tremens. [Article in Russian] *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 99:48–50
- Ferguson JA, Suelzer CJ, Eckert GJ, Zhou XH, Dittus RS (1996) Risk factors for delirium tremens development. *J Gen Intern Med* 11:410–414
- Feuerlein W, Reiser E (1986) Parameters affecting the course and results of delirium tremens treatment. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 329:120–123

- Fiellin DA, O'Connor PG, Holmboe ES, Horwitz RI (2002) Risk for delirium tremens in patients with alcohol withdrawal syndrome. *Subst Abus* 23:83–94
- Finzen C, Kruse G (1980) Combination therapy of delirium tremens with haloperidol and clomethiazol. *Psychiatr Prax* 7:50–56
- Foy A, Kay J, Taylor A (1997) The course of alcohol withdrawal in a general hospital. *QJM* 90:253–261
- Foy A, March S, Drinkwater V (1988) Use of an objective clinical scale in the assessment and management of alcohol withdrawal in a large general hospital. *Alcohol Clin Exp Res* 12:360–364
- Frances RJ, Borg L (1993) The treatment of anxiety in patients with alcoholism. *J Clin Psychiatry* 54:37–43
- Franz M, Dlabal H, Kunz S, Ulferts J, Gruppe H, Gallhofer B (2001) Treatment of alcohol withdrawal: tiapride and carbamazepine versus clomethiazole. A pilot study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 251:185–192
- Gerhardt U, Lindemann F, Rottmann F (2005) Diazepam versus Clomethiazol in der Behandlung des Alkoholentzugssyndroms. *Suchtmed* 7:253–256
- Gilmartin JJ, Corris PA, Stone TN, Veale D, Gibson GJ (1988) Effects of diazepam and chlormethiazole on ventilatory control in normal subjects. *Br J Clin Pharmacol* 25:766–770
- Glatt MM, George HR (1964) Chlormethiazole. *Br Med J* 2:445
- Glatt MM, George HR, Frisch EP (1966) Evaluation of chlormethiazole in treatment for alcohol withdrawal syndrome. Results of a controlled trial. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 192:121–137
- Gonzalez LP, Veatch LM, Ticku MK, Becker HC (2001) Alcohol withdrawal kindling: mechanisms and implications for treatment. *Alcohol Clin Exp Res* 25:197–201
- Gottlieb LD (1988) The role of beta blockers in alcohol withdrawal syndrome. *Postgrad Med Spec No*:169–174
- Gratzer D, Levitan RD, Sheldon T, Toneatto T, Rector NA, Goering P (2004) Lifetime rates of alcoholism in adults with anxiety, depression, or co-morbid depression/anxiety: a community survey of Ontario. *J Affect Disord* 79:209–215
- Griffiths RR, Wolf B (1990) Relative abuse liability of different benzodiazepines in drug abusers. *J Clin Psychopharmacol* 10:237–243
- Guglielminotti J, Maury E, Alzieu M, Delhotel Landes B, Becquemont L, Guidet B, Offenstadt G (1999) Prolonged sedation requiring mechanical ventilation and continuous flumazenil infusion

- after routine doses of clorazepam for alcohol withdrawal syndrome. *Intensive Care Med* 25:1435–1436
- Guthrie SK (1989) The treatment of alcohol withdrawal. *Pharmacotherapy* 9:131–143
- Haffner HT, Becker IS, Mann K (1989) The sensitivity of clinico-chemical markers of alcoholism following short-term motivated alcohol abstinence. *Blutalkohol* 26:114–122
- Hansbrough JF, Zapata-Sirvent RL, Carroll WJ, Johnson R, Saunders CE, Barton CA (1984) Administration of intravenous alcohol for prevention of withdrawal in alcoholic burn patients. *Am J Surg* 148:266–269
- Hatzitaskos P, Soldatos CR, Kokkevi A, Stefanis CN (1999) Substance abuse patterns and their association with psychopathology and type of hostility in male patients with borderline and antisocial personality disorder. *Compr Psychiatry* 40:278–282
- Hawley RJ, Major LF, Schulman EA, Linnoila M (1985) Cerebrospinal fluid 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol and norepinephrine levels in alcohol withdrawal. Correlations with clinical signs. *Arch Gen Psychiatry* 42:1056–1062
- Hayashida M, Alterman AI, McLellan AT, O'Brien CP, Purtil JJ, Volpicelli JR, Raphaelson AH, Hall CP (1989) Comparative effectiveness and costs of inpatient and outpatient detoxification of patients with mild-to-moderate alcohol withdrawal syndrome. *N Engl J Med* 320:358–365
- Hedlund B, Ogren SO (1987) Chlormethiazole acts on chloride channels in cultured spinal cord neurons. *Neurosci Lett* 78:217–221
- Heinz A, Schmidt K, Baum SS, Kuhn S, Dufeu P, Schmidt LG, Rommelspacher H (1996) Influence of dopaminergic transmission on severity of withdrawal syndrome in alcoholism. *J Stud Alcohol* 57:471–474
- Hemmingsen R, Vorstrup S, Clemmesen L, Holm S, Tfelt-Hansen P, Sørensen AS, Hansen C, Sommer W, Bolwig TG (1988) Cerebral blood flow during delirium tremens and related clinical states studied with xenon-133 inhalation tomography. *Am J Psychiatry* 145:1384–1390
- Hensel M, Kox WJ (2003) Can alcoholic withdrawal delirium be prevented? *Anaesthesiol Reanim* 28:13–20
- Herold G (2005) In: *Innere Medizin*. Herold, Köln
- Herran A, Vazquez-Barquero JL (1997) Treating alcohol dependence. Chlormethiazole is widely used in Europe. *BMJ* 315:1466
- Hesselbrock M, Babor TF, Hesselbrock V, Meyer RE, Workman K (1983) "Never believe an

- alcoholic"? On the validity of self-report measures of alcohol dependence and related constructs. *Int J Addict* 18:593–609
- Hession MA, Verma S, Bhakta KG (1979) Dependence on chlormethiazole and effects of its withdrawal. *Lancet* 1:953–954
- Hill A, Williams D (1993) Hazards associated with the use of benzodiazepines in alcohol detoxification. *J Subst Abuse Treat* 10:449–451
- Hillbom M, Pieninkeroinen I, Leone M (2003) Seizures in alcohol-dependent patients: epidemiology, pathophysiology and management. *CNS Drugs* 17:1013–1030
- Hillbom M, Tokola R, Kuusela V, Kärkkäinen P, Källi-Lemma L, Pilke A, Kaste M (1989) Prevention of alcohol withdrawal seizures with carbamazepine and valproic acid. *Alcohol* 6:223–226
- Hodges B, Mazur JE (2004) Intravenous ethanol for the treatment of alcohol withdrawal syndrome in critically ill patients. *Pharmacotherapy* 24:1578–1585
- Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, Cheng C, King D (1999) Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of acute alcohol withdrawal. *CMAJ* 160:649–655
- Horwitz RI, Gottlieb LD, Kraus ML (1989) The efficacy of atenolol in the outpatient management of the alcohol withdrawal syndrome. Results of a randomized clinical trial. *Arch Intern Med* 149:1089–1093
- Huffmann G, Becker T (1986) The treatment of delirium tremens and of incomplete alcoholic delirium--a brief history. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 329:136–139
- Hüllinghorst R, Kaldewei D, Lindemann F (2007) *Jahrbuch Sucht 2007*. Hrsg. v. d. Dtsc Hauptstelle f. Suchtfragen. Geesthacht: Neuland.
- Illingworth RN; Stewart MJ; Jarvie DR (1980) Poisoning with chlormethiazole. *Br Med J* 280:47–48
- Isbell H, Fraser HF, Wikler A, Belleville RE, Eisenman AJ (1955) An experimental study of the etiology of rum fits and delirium tremens. *Q J Stud Alcohol* 16:1–33
- Jaeger TM, Lohr RH, Pankratz VS (2001) Symptom-triggered therapy for alcohol withdrawal syndrome in medical inpatients. *Mayo Clin Proc* 76:695–701
- Jauhar P, Anderson J (2000) Is daily single dosage of diazepam as effective as chlordiazepoxide in divided doses in alcohol withdrawal--a pilot study. *Alcohol Alcohol* 35:212–214
- Jiao X, Paré WP, Tejani-Butt SM (2006) Alcohol consumption alters dopamine transporter sites in

Wistar-Kyoto rat brain. *Brain Res* 1073-1074:175–182

Kaufman E (1982) The relationship of alcoholism and alcohol abuse to the abuse of other drugs. *Am J Drug Alcohol Abuse* 9:1–17

Kiefer F, Jahn H, Tarnaske T, Helwig H, Briken P, Holzbach R, Kämpf P, Stracke R, Baehr M, Naber D, Wiedemann K (2003) Comparing and combining naltrexone and acamprosate in relapse prevention of alcoholism: a double-blind, placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 60:92–99

Klotz U, Kanto J (1988) Pharmacokinetics and clinical use of flumazenil (Ro 15-1788). *Clin Pharmacokinet* 14:1–12

Koethe D, Juelicher A, Nolden BM, Braunwarth WD, Klosterkötter J, Niklewski G, Wodarz N, Klatt J, Burtscheidt W, Gaebel W, Markus Leweke F (2007) Oxcarbazepine--efficacy and tolerability during treatment of alcohol withdrawal: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter pilot study. *Alcohol Clin Exp Res* 31:1188–1194

Kraus ML, Gottlieb LD, Horwitz RI, Anscher M (1985) Randomized clinical trial of atenolol in patients with alcohol withdrawal. *N Engl J Med* 313:905–909

Krebs M, Leopold K, Richter C, Kienast T, Hinzpeter A, Heinz A, Schaefer M (2006) Levetiracetam for the treatment of alcohol withdrawal syndrome: an open-label pilot trial. *J Clin Psychopharmacol* 26:347–349

Krystal JH, Petrakis IL, Krupitsky E, Schutz C, Trevisan L, D'Souza DC (2003) NMDA receptor antagonism and the ethanol intoxication signal: from alcoholism risk to pharmacotherapy. *Ann N Y Acad Sci* 1003:176–184

Lamberty Y, Gower AJ, Klitgaard H (2002) The new antiepileptic drug levetiracetam normalises chlordiazepoxide withdrawal-induced anxiety in mice. *Eur J Pharmacol* 439:101–106

Lange-Asschenfeldt C, Muller MJ, Szegedi A, Anghelescu I, Klawe C, Wetzel H (2003) Symptom-triggered versus standard chlormethiazole treatment of inpatient alcohol withdrawal: clinical implications from a chart analysis. *Eur Addict Res* 9:1–7

Lapierre YD, Bulmer DR, Oyewumi LK, Mauguin ML, Knott VJ (1983) Comparison of chlormethiazole (Heminevrin) and chlordiazepoxide (Librium) in the treatment of acute alcohol withdrawal. *Neuropsychobiology* 10:127–130

Lechtenberg R, Worner TM (1990) Seizure risk with recurrent alcohol detoxification. *Arch Neurol* 47:535–538

Lepola U (1994) Alcohol and depression in panic disorder. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 377:33–35

- Lepola U, Kokko S, Nuutila J, Gordin A (1984) Tiapride and chlordiazepoxide in acute alcohol withdrawal. A controlled clinical trial. *Int J Clin Pharmacol Res* 4:321–326
- Lerner WD, Fallon HJ (1985) The alcohol withdrawal syndrome. *N Engl J Med* 313:951–952
- Lucht M, Kuehn KU, Armbruster J, Abraham G, Gaensicke M, Barnow S, Tretzel H, Freyberger HJ (2003) Alcohol withdrawal treatment in intoxicated vs non-intoxicated patients: a controlled open-label study with tiapride/carbamazepine, clomethiazole and diazepam. *Alcohol Alcohol* 38:168–175
- Lukan JK, Reed DN Jr, Looney SW, Spain DA, Blondell RD (2002) Risk factors for delirium tremens in trauma patients. *J Trauma* 53:901–906
- Majumdar SK (1991) Chlormethiazole: current status in the treatment of the acute ethanol withdrawal syndrome. *Drug Alcohol Depend* 27:201–207
- Malcolm R, Ballenger JC, Sturgis ET, Anton R (1989) Double-blind controlled trial comparing carbamazepine to oxazepam treatment of alcohol withdrawal. *Am J Psychiatry* 146:617–621
- Malcolm R, Myrick H, Brady KT, Ballenger JC (2001) Update on anticonvulsants for the treatment of alcohol withdrawal. *Am J Addict* 10:16–23
- Malcolm R, Myrick H, Roberts J, Wang W, Anton RF, Ballenger JC (2002) The effects of carbamazepine and lorazepam on single versus multiple previous alcohol withdrawals in an outpatient randomized trial. *J Gen Intern Med* 17:349–355
- Manhem P, Nilsson LH, Moberg AL, Wadstein J, Hokfelt B (1985) Alcohol withdrawal: effects of clonidine treatment on sympathetic activity, the renin-aldosterone system and clinical symptoms. *Alcohol Clin Exp Res* 9:238–243
- Manikant S, Tripathi BM, Chavan BS (1993) Loading dose diazepam therapy for alcohol withdrawal state. *Indian J Med Res* 98:170–173
- Mann K (2004) Pharmacotherapy of alcohol dependence: a review of the clinical data. *CNS Drugs* 18:485–504
- Mann K, Loeber S, Croissant B, Kiefer F (2006) Qualifizierte Entzugsbehandlung von Alkoholabhängigen. Ein Manual zur Pharmako- und Psychotherapie. 1. Aufl. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln
- Mason BJ (2001) Treatment of alcohol-dependent outpatients with acamprosate: a clinical review. *J Clin Psychiatry* 62:42–48
- Matz R (1995) Barbiturates in alcohol withdrawal. *Hosp Pract (Minneap)* 30:26, 28

- Mayo-Smith MF (1997) Pharmacological management of alcohol withdrawal. A meta-analysis and evidence-based practice guideline. American Society of Addiction Medicine Working Group on Pharmacological Management of Alcohol Withdrawal. *JAMA* 278:144–151
- Mayo-Smith MF, Beecher LH, Fischer TL, Gorelick DA, Guillaume JL, Hill A, Jara G, Kasser C, Melbourne J,; Working Group on the Management of Alcohol Withdrawal Delirium, Practice Guidelines Committee American Society of Addiction Medicine. (2004) Management of alcohol withdrawal delirium. An evidence-based practice guideline. *Arch Intern Med* 164:1405–1412
- Mayo-Smith MF, Bernard D (1995) Late-onset seizures in alcohol withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res* 19:656–659
- McCowan C, Marik P (2000) Refractory delirium tremens treated with propofol: a case series. *Crit Care Med* 28:1781–1784
- McCreadie RG; Scottish Comorbidity Study Group. (2002) Use of drugs, alcohol and tobacco by people with schizophrenia: case-control study. *Br J Psychiatry* 181:321–325
- McGrath SD (1975) A controlled trial of chlormethiazole and chlordiazepoxide in the treatment of the acute withdrawal phase of alcoholism. *Br J Addict Alcohol Other Drugs* 70:81–90
- McInnes GT, Young RE (1980) Poisoning with chlormethiazole. *Br Med J* 280:47
- Meert TF (1993) Effects of various serotonergic agents on alcohol intake and alcohol preference in Wistar rats selected at two different levels of alcohol preference. *Alcohol Alcohol* 28:157–170
- Mendels J, Wasserman TW, Michals TJ, Fine EW (1985) Halazepam in the management of acute alcohol withdrawal syndrome. *J Clin Psychiatry* 46:172–174
- Meyer JG, Urban K (1977) Electrolyte changes and acid base balance after alcohol withdrawal, with special reference to rum fits and magnesium depletion. *J Neurol* 215:135–140
- Midanik LT (1989) Perspectives on the validity of self-reported alcohol use. *Br J Addict* 84:1419–1423
- Miller WC Jr, McCurdy L (1984) A double-blind comparison of the efficacy and safety of lorazepam and diazepam in the treatment of the acute alcohol withdrawal syndrome. *Clin Ther* 6:364–371
- Milne S, Gayford JJ, Wylie AS (1991) Physical morbidity in patients admitted for detoxification from alcohol. *Alcohol Alcohol* 26:495–498
- Miotto K, Darakjian J, Basch J, Murray S, Zogg J, Rawson R (2001) Gamma-hydroxybutyric acid: patterns of use, effects and withdrawal. *Am J Addict* 10:232–241

- Moody EJ, Skolnick P (1989) Chlormethiazole: neurochemical actions at the gamma-aminobutyric acid receptor complex. *Eur J Pharmacol* 164:153–158
- Morgan MY (1995) The management of alcohol withdrawal using chlormethiazole. *Alcohol Alcohol* 30:771–774
- Moskowitz G, Chalmers TC, Sacks HS, Fagerstrom RM, Smith H Jr (1983) Deficiencies of clinical trials of alcohol withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res* 7:42–46
- Mukherjee PK (1983) A comparison of the efficacy and tolerability of clobazam and chlordiazepoxide in the treatment of acute withdrawal from alcohol in patients with primary alcoholism. *J Int Med Res* 11:205–211
- Mundle G, Banger M, Mugele B, Stetter F, Soyka F, Veltrup C, Schmidt LG (2003) *Behandlungsleitlinie: Akutbehandlung alkoholbezogener Störungen*. Herausgegeben von Leitlinien der Dt. Ges. f. Suchtforschung und Suchttherapie (DG-Sucht). (Sucht 49). Online verfügbar unter <http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/II/076-001.htm>, zuletzt aktualisiert am 11. Februar 2003
- Murphy GE, Wetzel RD (1990) The lifetime risk of suicide in alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 47:383–392
- Myrick H, Anton RF (1998) Treatment of alcohol withdrawal. *Alcohol Health Res World* 22:38–43
- Myrick H, Anton RF, Voronin K, Wang W, Henderson S (2007) A double-blind evaluation of gabapentin on alcohol effects and drinking in a clinical laboratory paradigm. *Alcohol Clin Exp Res* 31:221–227
- Myrick H, Brady KT, Malcolm R (2000) Divalproex in the treatment of alcohol withdrawal. *Am J Drug Alcohol Abuse* 26:155–160
- Myrick H, Brady KT, Malcolm R, Myrick H, Brady KT, Malcolm R (2001) New developments in the pharmacotherapy of alcohol dependence. *Am J Addict* 10:3–15
- Myrick H, Taylor B, LaRowe S, Nguyen S, Boyle E, Cochran K, Malcolm R (2005) A retrospective chart review comparing tiagabine and benzodiazepines for the treatment of alcohol withdrawal. *J Psychoactive Drugs* 37:409–414
- Naranjo CA, Sellers EM, Chater K, Iversen P, Roach C, Sykora K (1983) Nonpharmacologic intervention in acute alcohol withdrawal. *Clin Pharmacol Ther* 34:214–219
- Nimmerrichter AA, Walter H, Gutierrez-Lobos KE, Lesch OM (2002) Double-blind controlled trial of gamma-hydroxybutyrate and clomethiazole in the treatment of alcohol withdrawal. *Alcohol Alcohol* 37:67–73

- Ntais C, Pakos E, Kyzas P, Ioannidis JP (2005) Benzodiazepines for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 20:CD005063
- Palmstierna T (2001) A model for predicting alcohol withdrawal delirium. *Psychiatr Serv* 52:820–823
- Palsson A (1986) 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 psychiatric clinics, 1975-1980. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 329:140–145
- Pentikäinen PJ, Valtonen VV, Miettinen TA (1976) Deaths in connection with chlormethiazole (heminevrin) therapy. *Int J Clin Pharmacol Biopharm* 14:225–230
- Peppers MP (1996) Benzodiazepines for alcohol withdrawal in the elderly and in patients with liver disease. *Pharmacotherapy* 16:49–57
- Peters DH, Faulds D (1994) Tiapride. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of alcohol dependence syndrome. *Drugs* 47:1010–1032
- Polycarpou A, Papanikolaou P, Ioannidis JP, Contopoulos-Ioannidis DG (2005) Anticonvulsants for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD005064
- Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, Goodwin FK (1990) Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA* 264:2511–2518
- Reoux JP, Saxon AJ, Malte CA, Baer JS, Sloan KL (2001) Divalproex sodium in alcohol withdrawal: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Alcohol Clin Exp Res* 25:1324–1329
- Ritola E, Malinen L (1981) A double-blind comparison of carbamazepine and clomethiazole in the treatment of alcohol withdrawal syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 64:254–259
- Ritson B, Chick J (1986) Comparison of two benzodiazepines in the treatment of alcohol withdrawal: effects on symptoms and cognitive recovery. *Drug Alcohol Depend* 18:329–334
- Robinson BJ, Robinson GM, Maling TJ, Johnson R (1989) Is clonidine useful in the treatment of alcohol withdrawal? *Alcohol Clin Exp Res* 13:95–98
- Rogawski MA (2005) Update on the neurobiology of alcohol withdrawal seizures. *Epilepsy Curr* 5:225–230
- Rohner HG, Berges W, Wienbeck M (1982) Clomethiazol tablets induce ulcers in the esophagus. *Z Gastroenterol* 20:469–473

- Rommelspacher H, Schmidt LG, Helmchen H (1991) Pathobiochemistry and pharmacotherapy of alcohol withdrawal delirium. *Nervenarzt* 62:649–657
- Ross HE (1993) Benzodiazepine use and anxiolytic abuse and dependence in treated alcoholics. *Addiction* 88:209–218
- Rote Liste (2007) In: Rote Liste 2007 - Arzneimittelverzeichnis für Deutschland. Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, Verband Forschender Arzneimittelhersteller, Bundesfachverband der Arzneimittel-Hersteller, Verband Aktiver Pharmaunternehmen, Deutscher Generikaverband (Hg) Rote Liste Service, Frankfurt
- Rustembegovic A, Sofic E, Kroyer G (2002) A pilot study of Topiramate (Topamax) in the treatment of tonic-clonic seizures of alcohol withdrawal syndromes. *Med Ar* 56:211–212
- Saitz R (1998) Introduction to alcohol withdrawal. *Alcohol Health Res World* 22:5–12
- Saitz R, Friedman LS, Mayo-Smith MF (1995) Alcohol withdrawal: a nationwide survey of inpatient treatment practices. *J Gen Intern Med* 10:479–487
- Saitz R, Mayo-Smith MF, Roberts MS, Redmond HA, Bernard Calkins (1994) Individualized treatment for alcohol withdrawal. A randomized double-blind controlled trial. *JAMA* 272:519–523
- Saitz R, O'Malley SS (1997) Pharmacotherapies for alcohol abuse. Withdrawal and treatment. *Med Clin North Am* 81:881–907
- Sass H, Soyka M, Mann K, Zieglgänsberger W (1996) Relapse prevention by acamprosate. Results from a placebo-controlled study on alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 53:673–680
- Schäfer I, Krausz M (2006) Die Bedeutung von Traumatisierungen für die Entwicklung und den Verlauf von Suchterkrankungen. In: *Trauma und Sucht – Konzepte, Diagnostik und Behandlung*. 1. Aufl. Klett-Cotta, Stuttgart S 11-32
- Schied HW, Braunschweiger M, Schupmann A (1986b) Treatment of delirium tremens in German psychiatric hospitals: results of a recent survey. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 329:153–156
- Schied HW, Kimmerle K, Braunschweiger M (1986a) A retrospective comparison of delirium tremens cases before and after the availability of chlormethiazole. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 329:157–161
- Schik G, Wedegaertner FR, Liersch J, Hoy L, Emrich HM, Schneider U (2005) Oxcarbazepine versus carbamazepine in the treatment of alcohol withdrawal. *Addict Biol* 10:283–288
- Schlüter-Dupont L (1990) *Alkoholismus-Therapie. Pathogenetische, psychodynamische, klinische und therapeutische Grundlagen*. 1. Aufl. Schattauer, Stuttgart New York

- Schmidt LG, Müller-Oerlinghausen B, Schlünder M, Seidel M, Platz WE (1987) Benzodiazepine und Barbiturate bei chronischen Alkoholikern und Opiatabhängigen. *Dtsch med Wochenschr* 112:1849–1854
- Schmidt LG, Mundle G, Banger M, Stetter F, Soyka M, Veltrup C, Mann K (2002) The qualified-detoxification-of-alcoholics procedure--in light of the development of guidelines for the treatment of substance-related disorders. *Z Arztl Fortbild Qualitätssic* 96:295–300
- Schneider U, Altmann A, Baumann M, Bernzen J, Bertz B, Bimber U, Broese T, Broocks A, Burtscheidt W, Cimander KF, Degkwitz P, Driessen M, Ehrenreich H, Fischbach E, Folkerts H, Frank H, Gurth D, Havemann-Reinecke U, Heber W, Heuer J, Hingsammer A, Jacobs S, Krampe H, Lange W, Lay T, Leimbach M, Lemke MR, Leweke M, Mangholz A, Massing W, Meyenberg R, Porzig J, Quattert T, Redner C, Ritzel G, Rollnik JD, Sauvageoll R, Schlafke D, Schmid G, Schroder H, Schwichtenberg U, Schwoon D, Seifert J, Sickelmann I, Sieveking CF, Spiess C, Stiegemann HH, Stracke R, Straetgen HD, Subkowski P, Thomasius R, Tretzel H, Verner LJ, Vitens J, Wagner T, Weirich S, Weiss I, Wendorff T, Wetterling T, Wiese B, Wittfoot J (2001) Comorbid anxiety and affective disorder in alcohol-dependent patients seeking treatment: the first Multicentre Study in Germany. *Alcohol Alcohol* 36:219–223
- Schuckit MA, Klein J, Twitchell G, Smith T (1994) Personality test scores as predictors of alcoholism almost a decade later. *Am J Psychiatry* 151:1038–1042
- Schuckit MA, Tipp JE, Reich T, Hesselbrock VM, Bucholz KK (1995) The histories of withdrawal convulsions and delirium tremens in 1648 alcohol dependent subjects. *Addiction* 90:1335–1347
- Schulz P (2000) Der qualifizierte Alkoholentzug in der Inneren Medizin: Vergleich mit zwei psychiatrischen Abteilungen. *Med. Dissertation. Universität Hamburg*
- Scott DB (1986) Circulatory and respiratory effects of chlormethiazole. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 329:28–31
- Sellers EM, Naranjo CA, Harrison M, Devenyi P, Roach C, Sykora K (1983) Diazepam loading: simplified treatment of alcohol withdrawal. *Clin Pharmacol Ther* 34:822–826
- Seow LT, Mather LE, Roberts JG (1981) An integrated study of pharmacokinetics and pharmacodynamics of chlormethiazole in healthy young volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 19:263–269
- Serfaty M, Masterton G (1993) Fatal poisonings attributed to benzodiazepines in Britain during the 1980s. *Br J Psychiatry* 163:386–393
- Shaw GK (1986) Chlormethiazole in the management of alcohol withdrawal. *Acta Psychiatr Scand*

Suppl 329:162–166

Shaw GK (1995) Detoxification: the use of benzodiazepines. *Alcohol Alcohol* 30:765–770

Shaw GK, Waller S, Majumdar SK, Alberts JL, Latham CJ, Dunn G (1994) Tiapride in the prevention of relapse in recently detoxified alcoholics. *Br J Psychiatry* 165:515–523

Sher L (2006) Risk and protective factors for suicide in patients with alcoholism. *ScientificWorldJournal* 6:1405–1411

Skodol AE, Oldham JM, Gallaher PE (1999) Axis II comorbidity of substance use disorders among patients referred for treatment of personality disorders. *Am J Psychiatry* 156:733–738

Solomon J, Rouck LA, Koepke H (1983) Double-blind comparison of lorazepam and chlordiazepoxide in the treatment of the acute alcohol abstinence syndrome. *Clin Ther* 6:52–58

Soyka M (1994) Addiction and schizophrenia. Nosological, clinical and therapeutic questions. *Alcoholism and schizophrenia. Fortschr Neurol Psychiatr* 62:71–87

Soyka M (1995) *Die Alkoholkrankheit - Diagnose und Therapie*. Unter Mitarbeit von Gilg T Chapman & Hall, London

Soyka M (1996) Alcohol-induced hallucinosis. Clinical aspects, pathophysiology and therapy. *Nervenarzt* 67:891–895

Soyka M, Morhart-Klute V, Horak M (2002) A combination of carbamazepine/tiapride in outpatient alcohol detoxification. Results from an open clinical study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 252:197–200

Soyka M, Sand P (1995) Successful treatment with flupenthixol decanoate of a patient with both schizophrenia and alcoholism. *Pharmacopsychiatry* 28:64–65

Soyka M, Schmidt P, Franz M, Barth T, Groot M, Kienast T, Reinert T, Richter C, de Sander G (2006a) Treatment of alcohol withdrawal syndrome with a combination of tiapride/carbamazepine: results of a pooled analysis in 540 patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 256:395–401

Soyka M, Schmidt F, Schmidt P (2006b) Efficacy and safety of outpatient alcohol detoxification with a combination of tiapride/carbamazepine: additional evidence. *Pharmacopsychiatry* 39:30–34

Spies CD, Dubisz N, Funk W, Blum S, Muller C, Rommelspacher H, Brummer G, Specht M, Hannemann L, Striebel HW (1995) Prophylaxis of alcohol withdrawal syndrome in alcohol-dependent patients admitted to the intensive care unit after tumour resection. *Br J Anaesth* 75:734–739

Spies CD, Otter HE, Huske B, Sinha P, Neumann T, Rettig J, Lenzenhuber E, Kox WJ, Sellers EM

- (2003) Alcohol withdrawal severity is decreased by symptom-orientated adjusted bolus therapy in the ICU. *Intensive Care Med* 29:2230–2238
- Srisurapanont M, Jarusuraisin N (2002) Opioid antagonists for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD001867
- Srisurapanont M, Jarusuraisin N (2005) Naltrexone for the treatment of alcoholism: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol* 8:267–280
- Stille G (1986) Experimental studies and clinical experiences on the dependency potential of chlormethiazole. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 329:129–135
- Stuppaeck CH, Pycha R, Miller C, Whitworth AB, Oberbauer H, Fleischhacker WW (1992) Carbamazepine versus oxazepam in the treatment of alcohol withdrawal: a double-blind study. *Alcohol Alcohol* 27:153–158
- Sullivan JT, Sykora K, Schneiderman J, Naranjo CA, Sellers EM (1989) Assessment of alcohol withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA-Ar). *Br J Addict* 84:1353–1357
- Trevisan LA, Boutros N, Petrakis IL, Krystal J (1998) Complications of alcohol withdrawal: pathophysiological insights. *Alcohol Health Res World* 22:61–66
- Tsai G, Gastfriend DR, Coyle JT (1995) The glutamatergic basis of human alcoholism. *Am J Psychiatry* 152:332–340
- Tubridy P (1988) Alprazolam versus chlormethiazole in acute alcohol withdrawal. *Br J Addict* 83:581–585
- Turner RC, Lichstein PR, Peden JG Jr, Busher JT, Waivers LE (1989) Alcohol withdrawal syndromes: a review of pathophysiology, clinical presentation, and treatment. *J Gen Intern Med* 4:432–444
- van Steveninck AL, Gieschke R, Schoemaker RC, Roncari G, Tuk B, Pieters MS, Breimer DD, Cohen AF (1996) Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of bretazenil and diazepam with alcohol. *Br J Clin Pharmacol* 41:565–573
- Victor M, Adams RD (1953) The effect of alcohol on the nervous system. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 32:526–573
- Vincens M, Enjalbert A, Lloyd KG, Paillard JJ, Thuret F, Kordon C, Lechat P (1989) Evidence that clomethiazole interacts with the macromolecular GABA A-receptor complex in the central nervous system and in the anterior pituitary gland. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 339:397–402

- Voris J, Smith NL, Rao SM, Thorne DL, Flowers QJ (2003) Gabapentin for the treatment of ethanol withdrawal. *Subst Abus* 24:129–132
- Wadstein J, Manhem P, Nilsson LH, Moberg AL, Hokfelt B (1986) Clonidine versus chlome-thiazole in alcohol withdrawal. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 327:144–148
- Walter H, Ramskogler K, Semler B, Lesch OM, Platz W (2001) Dopamine and alcohol relapse: D1 and D2 antagonists increase relapse rates in animal studies and in clinical trials. *J Biomed Sci* 8:83–88
- Whitfield CL, Thompson G, Lamb A, Spencer V, Pfeifer M, Browning-Ferrando M (1978) Detoxification of 1,024 alcoholic patients without psychoactive drugs. *JAMA* 239:1409–1410
- Williams D, McBride AJ (1998) The drug treatment of alcohol withdrawal symptoms: a systematic review. *Alcohol Alcohol* 33:103–115
- Williams S (2005) Medications for treating alcohol dependence. *Am Fam Physician* 72:1775–1780
- Wilson A, Vulcano BA (1985) Double-blind trial of alprazolam and chlordiazepoxide in the management of the acute ethanol withdrawal syndrome. *Alcohol Clin Exp Res* 9:23–27
- Winokur G, Turvey C, Akiskal H, Coryell W, Solomon D, Leon A, Mueller T, Endicott J, Maser J, Keller M (1998) Alcoholism and drug abuse in three groups--bipolar I, unipolars and their acquaintances. *J Affect Disord* 50:81–89
- World Health Organization (1992) International statistical classification of diseases and related health problems. 10. Aufl. World Health Organization, Geneva (Vol. 1).
- Worner TM (1994) Propranolol versus diazepam in the management of the alcohol withdrawal syndrome: double-blind controlled trial. *Am J Drug Alcohol Abuse* 20:115–124
- Wright T, Myrick H, Henderson S, Peters H, Malcolm R (2006) Risk factors for delirium tremens: a retrospective chart review. *Am J Addict* 15:213–219
- Yost DA (1996) Alcohol withdrawal syndrome. *Am Fam Physician* 54:657–64, 669
- Young GP, Rores C, Murphy C, Dailey R (1987) Intravenous phenobarbital for alcohol withdrawal and convulsions. *Ann Emerg Med* 16:847–850

## 9 Anhang

### 9.1 Auswertungsbogen

Patientencode: \_\_\_\_\_ Alter: \_\_\_\_\_ Jahre  
 Geschlecht:  männlich  weiblich

Aufenthaltsdauer \_\_\_\_\_ Tage Aufenthalt Nr. \_\_\_\_\_ im Erfass.Zeitraum

Diagnose:  Akute Alkoholintoxikation (AAK bei Aufnahme: \_\_\_\_\_ ‰)  
 Entzugssyndrom  
 Beikonsum weiterer Drogen \_\_\_\_\_

#### Anamnese

Suchtanamnese: Dauer des regelmäßigen Konsums \_\_\_\_\_ Jahre  
 Dauer des problematischen Konsums \_\_\_\_\_ Jahre  
 Menge des tägl. Alkoholkonsums \_\_\_\_\_ g/d

Entzugsanamnese: Anzahl der Entzüge lebenslang \_\_\_\_\_  
 Schwere Komplikationen bisher  Krampf  Delir

Psychiatr. Komorbidität:  Angst-/Panikstörung  
 Affektive Störungen  Suizidalität  
 Persönlichkeitsstörungen  Schizophrenie

Somatische Komorbidität:  Neurologisch \_\_\_\_\_  
 Internistisch \_\_\_\_\_  
 andere \_\_\_\_\_

**Aktuelle Behandlung** AAK bei Therapiebeginn \_\_\_\_\_ ‰

Laborparameter MCV \_\_\_\_\_ fl am \_\_\_\_\_ Tag  
 max. GGT \_\_\_\_\_ U/l am \_\_\_\_\_ Tag  
 max. ALT/GPT \_\_\_\_\_ U/l am \_\_\_\_\_ Tag  
 max. AST/GOT \_\_\_\_\_ U/l am \_\_\_\_\_ Tag

schwere Komplikationen Epileptischer Anfall am \_\_\_\_\_ Tag  
 Delirium tremens am \_\_\_\_\_ Tag

weitere Entzugserscheinungen

Blutdruck RR syst. >160 mmHG \_\_\_\_\_ Anzahl Tage  
 Blutdruck RR diast. >100 mmHG \_\_\_\_\_ Anzahl Tage  
 Puls pro Minute > 100 \_\_\_\_\_ Anzahl Tage  
 Vegetativum (++) \_\_\_\_\_ Anzahl Tage



## 9.2 Lebenslauf

## **Danksagung**

Herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Christian Haasen für die freundliche Überlassung des Themas und die gute Betreuung.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Walter de Millas für die fantastische Betreuung, die wertvollen Ratschläge zu jeder Zeit und seine hilfreiche Unterstützung auch aus der Ferne.

Ausdrücklich möchte ich mich auch bei Frau Dr. Silke Kuhn aus dem Zentrum für Interdisziplinäre Suchtforschung in Hamburg für die geduldige statistische Beratung und Auswertung bedanken.

Weiterhin möchte ich den Kollegen und Mitarbeitern der Station 5 der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf für die gute Zusammenarbeit während meiner Famulatur danken.

Herzlicher Dank gebührt meiner Familie für ihre uneingeschränkte und bedingungslose Unterstützung. Auch für meine Freunde und Freundinnen bin ich sehr dankbar.

Aber vor allem danke ich IHR.

## ERKLÄRUNG

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe, und dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

.....

Unterschrift