

Evidenzbasierte Therapie des Alkoholentzugssyndroms

Claus Aichmüller¹ und Michael Soyka^{1,2}

¹Privatklinik Meiringen, Postfach 612, CH-3860 Meiringen

²Psychiatrische Klinik, Universität München, Nussbaumstraße 7, 80336 München

Zusammenfassung

Die aktuelle Literatur über die medikamentöse Behandlung des Alkoholentzugssyndroms wird dargestellt. Neben den etablierten Substanzen Benzodiazepine und Clomethiazol wird die Effektivität von Antikonvulsiva wie Carbamazepin, Pregabalin, als auch von Substanzen wie Clonidin, Betablocker, Neuroleptika, Topiramate, Tiaprid, Baclofen, GBH und Valproinsäure geschildert. Die Verwendung einiger dieser Substanzen zur Behandlung des Alkoholdelirs wird diskutiert. Anhand von neueren Review-Artikeln, vorwiegend Cochrane-Analysen wird der Einsatz von Benzodiazepinen, Antikonvulsiva und sonstigen pharmakologischen Interventionen evaluiert. Schlussfolgend ist zu sagen, dass angesichts der bisherigen, teilweise methodisch sehr unbefriedigenden Studienlage, Benzodiazepine weiterhin die Mittel der ersten Wahl bei der Behandlung des Alkoholentzugssyndroms bleiben sollten. Es gibt aber auch Anstrengungen, alternative GABAerge Medikamente ohne Benzodiazepin-Struktur und fehlendem Suchtpotential zu finden.

Schlagerwörter: Alkoholentzugssyndrom, Alkoholentzugsdelir, Therapie

Abstract

The recent literature of the medical treatment of the alcohol withdrawal syndrome is represented. Beside the established substances benzodiazepine and clomethiazole the effectiveness of anticonvulsants like carbamazepine, pregabalin and of such substances as clonidine, beta blockers, neuroleptics, topiramate, tiapride, baclofen, GHB and valproate is illustrated. The use of some of this compounds for the treatment of the alcohol withdrawal delirium is discussed. Using newer articles mainly from the Cochrane collaboration the effectiveness of benzodiazepines, anticonvulsants and other pharmacological interventions is evaluated. Concluding is to say that in view of the previous, partly methodically very unsatisfactory data base benzodiazepines should be furthermore the first choice drugs in the treatment of alcohol withdrawal syndrome. There are also efforts to find out non-benzodiazepine GABAergic medication with missing addiction potential.

Keywords: Alcohol withdrawal syndrome, alcohol withdrawal delirium, therapy

1 Einleitung

Über die Akutbehandlung Alkohol-bezogener Störungen gibt es bereits eine sehr große Literatur (Übersicht in Soyka 2008, 2013). Weltweit haben zahlreiche Fachgesellschaften diesbezügliche Leitlinien erstellt. Auch unter der Federführung der Deutschen Gesellschaft für Suchtforschung (DG-Sucht) und der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) werden seit Herbst 2010 neue interdisziplinäre S3-Leitlinien zum Screening, der Diagnostik und der Therapie von Alkohol und Tabak bezogenen Störungen erarbeitet. Aktuell ist das Verfahren abgeschlossen, die detaillierte S3-Leitlinie wird in Kürze vorgestellt (pers. Mitteilung an Soyka).

In diesem Review-Artikel soll der Fokus auf der medikamentösen psychiatrisch suchtmmedizinischen Behandlung des Alkoholentzugssyndroms (AES) unter Einbeziehung neuerer Literatur liegen.

Korrespondenzautor:

Dr. Claus Aichmüller
Privatklinik Meiringen
Postfach 612
CH – 3860 Meiringen
E-Mail: claus.aichmueller@privatklinik-meiringen.ch

2 Klinik des Alkoholentzugssyndroms

Das Alkoholentzugssyndrom dürfte die häufigste neuropsychiatrische Folgestörung bei Alkoholabhängigkeit darstellen. Mindestens die Hälfte der Alkoholkranken dürfte unter Alkoholentzugerscheinungen leiden (Übersicht in Soyka et al. 2008). Es tritt typischerweise 6-24 Stunden nach der letzten Alkoholaufnahme auf, bei schweren Alkoholkranken auch schon bei noch bestehender Alkoholisierung (Soyka 2013).

2.1 Leitsymptome

Das Alkoholentzugssyndrom ist durch eine Vielzahl von Symptomen auf internistischer, vegetativer, neurologischer und psychischer Ebene gekennzeichnet, die alle nicht spezifisch sind, sondern auch beim Entzug von anderen Substanzen (z.B. Benzodiazepine, Barbiturate) auftreten können (Singer 2011).

Die Hauptsymptome des Alkoholentzugssyndroms bestehen aus Tremor, Hypertension, Agitation, Übelkeit, Erbrechen, Schlaflosigkeit, Tachykardie, Reizbarkeit, Schwitzen, Fieber und erhöhter Muskelaktivität (Soyka 2013). In schweren Fällen können auch epileptische Anfälle, Wahrnehmungsstörungen und Halluzinationen auftreten (Soyka 2013).

2.2 Internistische Symptome

Auf internistischem Gebiet bestehen beim Alkoholentzugssyndrom vor allem Magen- und Darmstörungen (Appetitmangel, Brechreiz, Erbrechen, Magenbeschwerden, Durchfälle); dazu kommen Tachykardie, Herzrhythmusstörungen, andere Herz-Kreislauf-Störungen und periphere Ödeme (Singer 2011).

2.3 Vegetative Symptome

Auf psychovegetativem Gebiet gehören vor allem Ein- und Durchschlafstörungen, Alpträume, Mundtrockenheit sowie eine vermehrte Neigung zum Schwitzen (Hyperhidrosis) zu den Leitsymptomen des Alkoholentzugssyndroms (Singer 2011).

2.4 Neurologische Symptome

Wegweisend sind häufig auch die neurologischen Symptome: Tremor (Hände, Zunge, Augenlider), Ataxie, Parästhesien, Artikulationsstörungen, gelegentlich Nystagmus, häufiger Muskel- und Kopfschmerzen. Epileptische Anfälle treten in ca. 10-15% der Fälle auf und sind typischerweise

immer vom Grand-mal-Typ. Jeder andere Anfallstyp muss Anlass geben für eine differenzierte neurologische und ggf. auch apparative Untersuchung (Singer 2011).

2.5 Psychische Symptome

Im Vordergrund stehen vor allem Angst, vermehrte Reizbarkeit, depressive Störungen, Gedächtnisstörungen, passagere Halluzinationen (häufig Marschmusik), gelegentlich auch Bewusstseinsstörungen, motorische und innere Unruhe. Für schwere Alkoholentzugssymptome wird klinisch häufig noch der Begriff des Prädelirs verwendet, der sich in den modernen Klassifikationssystemen wie ICD-10 und DSM-IV nicht findet und auch inhaltlich nicht gut operationalisiert ist. Das eigentliche Delirium tremens wird von den meisten Autoren heute als relativ selten und als Extremform des Alkoholentzugssyndroms gesehen (Singer 2011).

3 Pathophysiologie

Die Pathophysiologie des Alkoholentzugssyndroms ist komplex, da eine chronische Alkoholbelastung verschiedene Neurotransmitter-Systeme beeinflusst. Im Wesentlichen wird es auf eine Dysbalance zwischen hemmenden Neurotransmittern (insbesondere GABA) und erregenden Neurotransmittern (glutamaterge NMDA-Rezeptoren, Dopamin, Noradrenalin etc.) zurückgeführt. Bei Alkoholabstinenz führt die Herunterregulierung der GABA-Rezeptoren in der Regel zu einer vermehrten Erregbarkeit im ZNS. Indirekt tragen sie auch zu einer verstärkten Aktivität erregender Neurotransmitter bei (Soyka 2013).

4 Erfassung und Protokollierung

Es wird empfohlen Art und Verlauf des Entzugssyndroms aufgrund des oft raschen Wechsels der Symptomatik engmaschig zu dokumentieren und zur qualitativen und quantitativen Beurteilung Standardisierungen zu verwenden. In Deutschland wurde z.B. die AES (Alkoholentzugsskala) mit zwei Unterskalen für vegetative und psychische Symptome (Wetterling 1997) entwickelt. International am häufigsten verwendet wird die CIWA-A-Skala (Sullivan et al. 1989). Der Einsatz dieser Skalen ist vor allem zur Überprüfung der Medikation im Alkoholentzugssyndrom sinnvoll (Soyka 2013).

5 Allgemeine Therapieprinzipien

Sie richten sich nach dem Schweregrad des Alkoholentzugssyndroms sowie möglichen medizinischen Komplikationen (Soyka 2013). Die Entzugssyndrome bedürfen anfangs

einer sorgfältigen Überwachung, eine ambulante Entzugsbehandlung ist grundsätzlich möglich (Soyka et al. 2002, 2006). Voraussetzung dafür sind die Fähigkeit des Patienten zur aktiven Mitarbeit und/oder wenn eine unterstützende Bezugsperson im häuslichen Umfeld vorhanden ist. Auch soll die Bereitschaft des Patienten zur Abstinenz und zur Einhaltung eines Therapieplanes gegeben und die Risiken des Therapieabbruchs und des Rückfalls gering sein. Ebenfalls sollen bestimmte Kontraindikationen nicht vorliegen (Übersicht bei Schmid et al. 2006). Wichtig für die Durchführung einer ambulanten Entgiftung ist die vorherige Risikoabschätzung (Soyka 2013). Ein mögliches Untersuchungsinstrument zur Abschätzung des Entzugsrisikos ist die Lübecker Alkoholentzugs-Risiko-Skala (Wetterling 1997). Sie soll unter Berücksichtigung anamnestischer, somatischer und biologischer Parameter eine Entscheidung erleichtern, ob eine ambulante Entgiftung möglich ist. Bei Werten größer 5 ist nach Wetterling (1997) mit einem schweren Entzugssyndrom zu rechnen.

Bei schwerem Entzugssyndrom ist eine stationäre Behandlung notwendig. Sie bietet bessere Überwachungsmöglichkeiten. Auch bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen, anamnestisch bekannten epileptischen Anfällen, Delir oder anderen relevanten Folgestörungen bei Alkoholabhängigkeit sowie ungewöhnlich hohen Trinkmengen, schlechtem Allgemeinzustand oder Mehrfachabhängigkeiten ist eine stationäre Aufnahme in der Regel nicht zu umgehen.

Die Behandlung Alkoholkranker umfasst zum einen eine körperliche Untersuchung, die dem Ausschluss relevanter somatischer Begleiterkrankungen und Verletzungen dient. Insbesondere Blutungen, Infektionen (Cave: Pneumonie), schwere Leberfunktionsstörungen sowie neurologische Störungen (epileptische Anfälle, Polyneuropathie) dürfen nicht übersehen werden. Ein EKG dient dem Ausschluss von Herzrhythmusstörungen.

Große Bedeutung haben pflegerische Maßnahmen. Wichtig ist die Umgebung, die hell und freundlich sein sollte. Ausreichende Zuwendung und Ansprache sind selbstverständlich und können die Symptomatik des Entzugssyndroms vermindern. Im Übrigen soll die Umgebung ruhiger, aber nicht zu reizarm sein. Ein ausreichendes Flüssigkeits- und Nahrungsangebot ist selbstverständlich. Metabolische Entgleisungen, vor allem auch eine Hypoglykämie sowie Störung des Wasser-Elektrolyt- sowie Säure-Basen-Haushalts müssen ausgeglichen werden. Auf die Gefahr des zu forcierten Ausgleichs einer Hyponatriämie (Cave: zentrale pontine Myelinolyse) sei hingewiesen (Soyka 2013). Bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand oder mit neurologischer Symptomatik ist die Gabe von Multivitamin-Präparaten, einschließlich Vitamin B, D, F und Vitamin K bei Prothrombin-Defizit sinnvoll. Fiebersenkende Maßnahmen sind im Einzelfall notwendig, oft reichen physikalische Maßnahmen (Wadenwickel). Neben einer Hyponatriämie müssen auch eine Hypokaliämie (Cave: Herzrhythmusstörungen), evtl. eine Hypomagnesiämie sowie ein Zinkmangel ausgeglichen werden (Soyka 2013).

6 Pharmakotherapie

Das wichtigste Ziel der Pharmakotherapie bei der Behandlung des Alkoholentzugssyndroms ist die ausreichende Sedierung von Patienten, um die erhöhte Erregbarkeit und Agitation, Angst und kardiovaskuläre Komplikationen sowie Pulsbeschleunigung und hohen Blutdruck zu behandeln. Eine Reihe von Medikamenten sind im Alkoholentzug von Bedeutung, wobei zur Sedierung vor allem verschiedene Benzodiazepin-Präparate und Clomethiazol (Distranurin) eingesetzt werden. Außerdem spielt Clonidin vor allem in der Intensivtherapie eine Rolle. Andere Medikamente, insbesondere Anticonvulsiva wie Carbamazepin, stellen dagegen Substanzen zweiter Wahl dar (Soyka 2013). In der letzten Zeit gibt es verstärkte Anstrengungen, aufgrund gewisser Nachteile der Benzodiazepine, die international immer noch als "first-line" Medikation zur Behandlung des AES angesehen werden (Minozzi et al. 2010, Soyka 2013) nach alternativen Medikamenten (non-benzodiazepine GABAergic medications) zu suchen (Martinotti 2010, Minozzi et al. 2010).

Im Folgenden sollen angesichts neuerer Literaturergebnisse der Einsatz o.g. Medikamente zur Behandlung des Alkoholentzugssyndroms im Sinne der Evidenzbasierung dargestellt und diskutiert werden.

6.1 Clomethiazol

Clomethiazol (Distranurin) wird seit Anfang der 1960er Jahre zur Behandlung des Alkoholentzugssyndroms eingesetzt, wobei es in den deutschsprachigen Ländern überwiegend eingesetzt wird (Singer et al. 2011). Zahlreiche Untersuchungen haben eine gute Wirksamkeit beim Alkoholentzug und auch beim Alkoholdelir belegt (Soyka 2013). Es ist bei oraler Anwendung in der Regel gut verträglich, während es zur parenteralen Anwendung nicht mehr verfügbar ist. Ein hepatotoxischer Effekt ist unwahrscheinlich, im Gegenteil wurde zum Teil sogar ein hepatoprotektiver Effekt diskutiert. Wichtig ist die gute antikonvulsive Wirksamkeit von Clomethiazol. Deshalb wird es in amerikanischen Studien (Minozzi 2010) den Anticonvulsiva zugeordnet. Seine wesentlichen Nachteile sind zum einen die erhebliche Suchtpotenz, die einer ambulanten Entwendung entgegen stehen sowie bei Überdosierung, speziell bei parenteraler Anwendung, das Risiko für eine Atemdepression und Herz-Kreislauf-Stillstand (Soyka 2013). Häufig tritt auch eine vermehrte Bronchialsekretion unter der Therapie mit Clomethiazol auf, sodass Patienten mit pulmonalen Erkrankungen (z.B. St. n. Pneumonie) nicht mit Clomethiazol behandelt werden sollten. In diesen Fällen ist eher eine Therapie mit Benzodiazepinen (z.B. Diazepam, Oxazepam) vorzuziehen (Soyka 2013). Kontraindiziert ist Clomethiazol bei Patienten mit obstruktiven Lungenerkrankungen oder anderen schweren kardiopulmonalen Störungen. Allergische Reaktionen wie Exantheme treten gelegentlich auf, ebenso Husten und Niesreiz sowie Nasenbeschwerden. Wie bei allen Hypnotika ist auch bei Clomethiazol

das Reaktionsvermögen beeinträchtigt, seine Wirkung wird durch Alkohol potenziert, ambulante Clomethiazol-Behandlungen sind zu vermeiden. Clomethiazol wird in Kapselform (0,192 g) und als Mixtur (5 g/100 ml) angeboten. Clomethiazol wird nach oraler Gabe rasch resorbiert und erreicht nach ca. 15-30 min max. Serumkonzentration. Die Resorption in Tablettenform verläuft etwas langsamer als die der Clomethiazol-Kapseln. Die Halbwertszeit beträgt 4-6 Std., kann aber bei Patienten mit Hepatopathie deutlich verlängert werden. Clomethiazol wird in der Leber verstoffwechselt und über die Nieren ausgeschieden, es gibt keine pharmakologisch aktiven Metaboliten. Die Wirkung ist am ehesten über eine Verstärkung der inhibitorischen Wirkung des Neurotransmitters Glyzin zu erklären. Die Dosierung von Clomethiazol richtet sich nach der Klinik. Patienten mit leichteren Entzugssyndromen können bereits mit 2-4 Kapseln pro Tag oder 10-20 ml der Lösung behandelt werden. Bei mittelschweren Entzugssyndromen sollten initial 2-4 Kapseln oder entsprechend 10-20 ml verdünnte Lösung gegeben werden; es kann je nach Klinik nachdosiert werden. Als tägliche Höchstdosis werden 20-24 Kapseln pro Tag genannt, sind höhere Dosen notwendig, sollte die Kombination z.B. mit Haloperidol diskutiert werden (Soyka 2013).

Die parenterale Clomethiazol-Therapie sollte aufgrund der bereits o.g. Nachteile dieser Applikationsform nur auf speziell eingerichteten Intensivstationen mit der Möglichkeit einer ausreichenden Überwachung durchgeführt werden, keineswegs auf psychiatrischen Allgemeinstationen (Soyka 2013).

Während die Effektivität von Clomethiazol in der Behandlung des Alkoholentzugssyndroms unumstritten ist (Soyka 2013), gibt es keine Hinweise, dass es einer Benzodiazepin-Behandlung überlegen wäre (Chabria 2008, Amato et al. 2010, Amato et al. 2011, Singer et al. 2011).

In einem systematischen Review-Artikel über kontrollierte Studien zur Therapie des Alkoholentzugssyndroms auf Intensivstationen (Ungur et al. 2013) zeigte sich, dass Benzodiazepine dem Clomethiazol hinsichtlich Effektivität und Nebenwirkungsprofil – Clomethiazol war mit einer höheren Tracheobronchitis-Rate assoziiert – überlegen waren. Zudem empfahlen die Autoren eine symptomgesteuerte Benzodiazepin-Verabreichung.

Eine deutsche Beobachtungsstudie, die die Symptom-getriggerte Behandlung des Alkoholentzugssyndroms durch Clomethiazol vs. Clonazepam an jeweils 38 bzw. 36 Patienten untersuchte, fand allerdings keine signifikanten Unterschiede der beiden Substanzen hinsichtlich der Effektivität die anhand der Reduktion von Entzugssymptomen, der antikonvulsiven und delirprophylaktischen Wirkung gemessen wurde. Auch in den sekundären Beurteilungskriterien wie Sicherheit, Verträglichkeit oder Dauer der medikamentösen Behandlung unterschieden sie sich nicht (Bonnet et al. 2011).

6.2 Benzodiazepine

Sie stellen international das Mittel der Wahl dar (Soyka 2013). Benzodiazepine wirken über den GABA-Rezeptor, es besteht eine Kreuz-Toleranz mit Alkohol. Zahlreiche Meta-Analysen belegen eine exzellente Effizienz von Benzodiazepinen (Soyka 2013). Sie beeinflussen Angst, Agitation und Symptome der autonomen Hyperaktivität zuverlässig und reduzieren das Risiko für epileptische Anfälle und Delirien tremens. Es gibt keinen Konsensus darüber, welches Benzodiazepin-Präparat beim Alkoholentzugssyndrom bevorzugt eingesetzt werden sollte. Klinisch wird vor allem Diazepam (Valium), Chlordiazepoxid sowie Lorazepam eingesetzt, aber auch andere Benzodiazepine können gegeben werden (Soyka 2013). Besser wie Clomethiazol ist die Wirksamkeit von Benzodiazepinen im Alkoholentzugssyndrom vielfach belegt worden. Sie haben eine gute antiepileptische Potenz, wirken auch im Alkohol-Delir und haben eine anerkannte hohe therapeutische Breite. Allergische Reaktionen sind selten. Benzodiazepine haben einen raschen Wirkungseintritt. Auch ist die parenterale Gabe bei schweren Entzugssyndromen und im Alkohol-Delir möglich. Problematisch sind ähnlich wie bei Clomethiazol das Suchtpotential von Benzodiazepinen sowie die Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens. Kein Konsensus besteht darüber, ob eher Benzodiazepine mit langer oder kurzer Halbwertszeit eingesetzt werden sollten. Es ergeben sich einige Hinweise dafür, dass Benzodiazepine mit langer Halbwertszeit und pharmakologisch aktiven Metaboliten etwas günstiger sind, als kurz wirksame Benzodiazepine (Soyka 2013). Letztere haben aber den Vorteil einer besseren Steuerbarkeit. Grundsätzlich erfolgt auch hier die Dosierung nach Klinik. Es gibt verschiedene Dosier-Schemata wie das Benzodiazepin-Loading oder die Symptom-gesteuerte (engl.: symptom-triggered) Behandlung, wobei sich bisher keines als eindeutig überlegen erwiesen hat (Maldonado et al. 2012). Entsprechend dem Benzodiazepin-Loading-Schema werden im Alkoholentzug zunächst 20 mg Diazepam alle 1-2 Std. gegeben, bis eine ausreichende Sedierung eingetreten ist. Das Medikament wird dann zunächst abgesetzt, der therapeutische Effekt abgewartet, je nach Klinik können dann 5-10 mg Diazepam alle 4-6 Std. für ca. 1-3 Tage gegeben werden, mit einer weiteren Reduktion der Dosis innerhalb eines 4- bis 7-tägigen Zeitraums. Gegeben werden sollten Benzodiazepine ab einem Entzugssyndrom-Score in der CIWA-Skala von über 10. Bei dem Symptom-gesteuerten Dosierungsschema werden Benzodiazepine nur dann gegeben, wenn der Patient Entzugssymptome aufweist. Laut einer amerikanischen Meta-Analyse (Mayo-Smith et al. 1997) sollte bei der Symptom-gesteuerten Dosierung 10-20 mg Diazepam jede Stunde gegeben werden, wenn der CIWA-Wert größer 8-10 Punkte beträgt. Grundsätzlich sollte die anfängliche Dosierung von Benzodiazepinen ausreichend sein, um die Entzugssymptomatik zu mildern, der Patient sollte immer erweckbar bleiben. Es findet zunächst eine Aufdosierung über 24 Stunden statt, danach kann in den folgenden 3-5 Tagen eine allmähliche Reduktion erfolgen (Schmidt et al. 2006).

Bei ausgeprägter Hepatopathie sollten Benzodiazepin-Präparate eingesetzt werden, die nicht über eine hepatische Oxidation abgebaut werden. Hier bietet sich vor allem Oxazepam und Lorazepam an. Die intravenöse Gabe von Benzodiazepinen wird nur bei sehr schweren Entzugssyndromen, speziell dem Delirium tremens, notwendig sein. Kurz wirksame Benzodiazepine wie Lorazepam und Oxazepam werden in der Leber nicht oxidiert, sondern nur konjugiert, bevor sie ausgeschieden werden und können daher bevorzugt bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen eingesetzt werden, um eine Übersiedlung aufgrund zu starker Kumulation zu vermeiden. Eine Übersicht über die am häufigsten verwendeten Benzodiazepine im Alkoholentzug, mit entsprechenden Halbwertszeiten und empfohlenen Tagesdosierungen findet sich bei Soyka (2013).

Zu den Nebenwirkungen von Benzodiazepinen gehören vor allem eine starke Müdigkeit und Sedation, Konzentrations- und Aufmerksamkeitsstörungen, Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens, Libidominderung, sowie bei Überdosierung neurologische Symptome (Dysarthrie). Absolute Kontraindikation ist die Myasthenia gravis. Außerdem sollten Benzodiazepine bei akuten Engwinkel-Glaukom nicht gegeben werden. Schließlich ist auch auf das Missbrauchsrisiko von Benzodiazepinen hinzuweisen (Soyka 2013).

6.3 Antikonvulsiva

Ein gewisser Effekt von Carbamazepin (Tegretol, Finlepsin) auf Symptome des Alkoholentzugssyndroms ist gesichert (Soyka et al. 2008, 2013). Allerdings zeigte sich in einem kürzlich veröffentlichtem Cochrane-Review (Minozzi et al. 2010) nur in 3 Studien ein günstigeres Ergebnis für Carbamazepin gegenüber Benzodiazepinen (Oxazepam, Lorazepam) hinsichtlich der Reduktion von Entzugssymptomen.

Die Substanz ist nicht bei Delirien, aber bei einfachem bis mittelschwerem Entzugssyndrom wirksam und besitzt eine Indikation im Bereich Anfallsprophylaxe bei Alkoholentzug unter stationären Bedingungen. In der Regel werden Dosen von 600 mg bis 1.200 mg pro Tag mit langsamer Reduktion eingesetzt. Nebenwirkungen betreffen zum einen den Gastrointestinaltrakt in Form von Übelkeit und Erbrechen. Im übrigen können auch allergische Reaktionen, Schwindel, Sehstörungen, gelegentlich Tremor und Ataxie sowie Transaminase-Erhöhungen auftreten. Andere seltene Nebenwirkungen sind aplastische Anämien und Hepatiden. Carbamazepin beeinträchtigt auch den Folsäure-Stoffwechsel. Seit kurzem wird bei Einstellung auf Carbamazepin vor dem Auftreten schwerer Haut-/Hypersensitivitätsreaktionen und makulopapulösen Exanthenen gewarnt, die insbesondere bei Trägern des HLA-A-310-Allels auftreten, das bei Kaukasiern in ca. 6-7% der Fälle vorliegt (in Europa etwas seltener). Vor Neu-Einstellung soll daher auf das Vorliegen der Gen-Variante getestet werden. Das Problem limitiert die Dauertherapie bei Carbamazepin erheblich, bei Kurzzeitanwendungen sind diese aber weniger relevant (Soyka 2013). Zumindest in der Retard-Form sind

bei ambulanten Entzugsbehandlungen wiederholte Intoxikationen beschrieben worden. Deswegen hat die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft vor dieser Behandlung gewarnt. Hier ist die Behandlung mit Carbamazepin-Saft oder Carbamazepin-Suspension vorzuziehen.

Einige Autoren weisen darauf hin, dass durch eine Kombination von retardierten Carbamazepin und Tiaprid eine Entzugssymptomatik vermindert werden kann (Schmidt et al. 2006).

Laut Soyka (2002, 2006) deuten einige Befunde auf eine Effizienz der Kombination von Carbamazepin mit Tiaprid in der ambulanten Behandlung des AES hin, wobei sich insbesondere in der ambulanten Behandlung Tiaprid, Carbamazepin und Clonidin bewährt haben, da dies Substanzen sind, die kein eigenes Abhängigkeitspotential haben (Singer et al. 2011).

Pregabalin wurde auch schon als mögliche Alternative im Alkoholentzug diskutiert (Oulis et al. 2012), wobei die bisherige spärliche Datenlage uneinheitlich ist: In einer vor kurzem veröffentlichten randomisierten Multi-Center-Studie an 111 Patienten (Martinotti et al. 2010) zeigte sich, dass Pregabalin sogar dem bisherigen "Goldstandard" Lorazepam hinsichtlich der Reduktion von Entzugssymptomen überlegen war, während eine randomisierte placebo-kontrollierte Studie keinen günstigen Effekt zeigte (Förg et al. 2012). Allerdings deuten in der letzten Zeit einige kasuistische Berichte auf ein Abhängigkeitspotential von Pregabalin hin (Grosshans et al. 2010), sodass bereits die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft reagiert und eine entsprechende Mitteilung veröffentlicht hat (Deutsches Ärzteblatt 2011). Ursächlich dafür könnten die GABAergen Eigenschaften dieser Substanz sein.

Für Valproinsäure liegen kaum aussagekräftige Befunde vor und die Substanz wird heute wegen ihrer Hepatotoxizität zurückhaltend bei Alkoholkranken eingesetzt (Soyka 2013).

Topiramamat war in einer Vergleichsuntersuchung ähnlich effizient wie Lorazepam, auch eine offene Untersuchung zeigte einen guten Effekt, aussagekräftige Untersuchungen fehlen allerdings (Soyka 2013).

6.4 Clonidin

Große Bedeutung hat vor allem in der Intensivmedizin der Alpha-Rezeptor-Agonist Clonidin. Zahlreiche Untersuchungen haben einen guten Effekt von Clonidin, vor allem auf die Hypertonie (RR > 160/100 mmHg), Tachykardie sowie Symptome einer autonomen Dysregulation gezeigt. Als Monotherapie ist Clonidin in der Delir-Prophylaxe nicht ausreichend, es wirkt auch nicht antikonvulsiv (Soyka 2013). Auch eine amerikanische Meta-Analyse ergab keine Hinweise dafür, dass Clonidin das Risiko von Entzugsanfällen oder Delirien vermindert (Mayo Smith et al. 1997), wobei es aber die Entzugssymptomatik abmildern kann.

Nebenwirkungen sind vor allem Bradykardie, Herzrhythmusstörungen, Obstipation, Hypotonie und Mundtrockenheit. Wegen der relativ kurzen Halbwertszeit kann es bei nachlassender Wirkung von Clonidin auch zu Blutdruckspitzen kommen. Nicht eingesetzt werden sollte Clonidin – ebenso auch nicht Betablocker – bei stark dehydrierten Patienten mit Volumenverlust, bei Patienten mit Sick-Sinus-Syndrom oder bedeutsamen Überleitungsstörungen im Herzen (Soyka 2013).

6.5 Betablocker

Betablocker können im Einzelfall zur Therapie von Tremor und Tachykardie eingesetzt werden, sind aber bei schweren Entzugssyndromen nicht ausreichend und haben keine antikonvulsive bzw. delirprophylaktische Wirkung (Mayo-Smith 1997, Ungur 2013).

6.6 Gammahydroxybuttersäure (GHB)

Ein weiteres alternatives Medikament ist Gammahydroxybuttersäure (GHB), eine Substanz mit kurzer Halbwertszeit und ganz erheblichem Suchtpotential. GHB scheint einen gewissen Effekt auf die Suppression von Entzugssymptomen zu haben, der aber nicht dem von Benzodiazepinen oder Chlormethiazol gleichzusetzen ist (Leone 2010). Deshalb kann aufgrund der Datenlage diese Substanz bislang nicht empfohlen werden, insbesondere aufgrund von Sicherheitsbedenken (Soyka et al. 2008).

6.7 Neuroleptika

Die Monotherapie mit Neuroleptika ist in der Therapie des Alkoholentzugs eher ungünstig (Ungur 2013, Schmidt et al. 2006). Auch erniedrigten Phenothiazine und Butyrophenone die Krampfschwelle. Unter den neuen sogenannten Atypika haben sich im Tiermodell am ehesten Risperidon und Quetiapin bewährt (Uzby 2011).

6.8 Tiaprid

Ein Benzamid, welches eine D2- und D3-Rezeptor antagonistische Aktivität besitzt. Wegen seiner reduzierenden Effekte auf die dopaminerge Hyperaktivität, ist es auch für den Einsatz beim Alkoholentzugssyndrom vorgeschlagen worden. Es erscheint eher effektiv in der Beeinflussung von psychovegetativen Symptomen wie Hyperhidrosis und Tremor, aber nicht in der Verhütung von epileptischen Anfällen und Halluzinationen. In einer Studie von Martinotti (2010) zeigte es positive Effekte hinsichtlich der Suppression des Alkohol-Cravings während der ersten Entzugstage. Letztendlich schlussfolgern die Autoren, dass der Einsatz von Tiaprid auf nicht schwere und nicht komplizierte

Formen des Alkoholentzugssyndroms begrenzt werden sollte. Wegen seines fehlenden Abhängigkeitspotentials wird es auch für den ambulanten Gebrauch empfohlen (Martinotti 2010, Singer 2011, Soyka 2002, 2006).

6.9 Baclofen

Baclofen ist ein selektiver Agonist des GABA-B-Rezeptors. In einer Studie zeigte es sich gleichwertig zu Diazepam bei der Unterdrückung von Alkoholentzugssymptomen (Addolorato 2006). In einem neuen Cochrane-Review wurde aber geschlussfolgert dass seine Wirkung auf schwere Entzugssymptome bisher unbewiesen bleibt (Liu 2013). Baclofen wird derzeit intensiv als mögliche Anti-Craving-Substanz untersucht (Soyka 2013).

7 Alkohol-Delir

Das Alkohol-Delir wird heute als Teil oder Extremvariante des Alkoholentzugssyndroms angesehen. Bei ca. 5% der Patienten mit Entzugssymptomen tritt es auf (Soyka 2013).

Leitsymptome sind:

- Bewusstseinsstörungen,
- Verwirrtheit,
- kognitive Defizite,
- Angst,
- Halluzinationen,
- vegetative Symptome.

Ein Alkoholdelir ist in jedem Fall ein psychiatrischer Notfall. Leichtere Delire können auf einer psychiatrischen Station behandelt werden, beim Vorliegen schwerer Begleiterkrankungen oder in den Fällen, in denen eine parenterale Benzodiazepin- und Clomethiazol-Medikation notwendig ist, ist aber die Verlegung auf eine internistische oder neurologische Intensivstation unbedingt notwendig (Soyka 2013).

Die Pharmakotherapie des Alkohol-Delirs unterscheidet sich nicht grundsätzlich von der des Alkoholentzugssyndroms, sieht man von den in der Regel höheren Dosen ab, die gegeben werden. Benzodiazepine und Clomethiazol stellen auch hier das Mittel der Wahl dar. Benzodiazepine können zum Teil in Dosen bis über 1.000 mg Diazepam-äquivalent notwendig sein. Meist reichen aber auch deutlich geringere Dosen. Bei schweren Verläufen kann eine i.v.-Gabe notwendig sein. Grundsätzlich gilt: der Patient sollte ausreichend sediert sein, aber nicht so stark, dass er nicht auf Außenreize reagieren kann. Dies ist wichtig, um mögliche Bewusstseinsstörungen nicht zu übersehen.

Clonidin ist vor allem bei ausgeprägter autonomer Dysregulation und in der Intensivmedizin eine First-Line-Therapie (Soyka 2013, Ungur et al. 2013). Bei ausgeprägter psychotischer Symptomatik ist eine Zusatzmedikation mit

Neuroleptika vom Typ des Haloperidol indiziert (Soyka 2013), das antipsychotisch wirkt und weniger den Kreislauf belastet, als manche neuere Neuroleptika. Zudem senkt Haloperidol weniger die Krampfschwelle (Singer 2011). In einem systematischen Review-Artikel über kontrollierte Studien zur Therapie des Alkoholentzugssyndroms auf Intensivstationen empfahlen die Autoren Haloperidol als Zusatzmedikation bei produktiv-psychotischen Symptomen (Ungur et al. 2013). Eine neuroleptische Monotherapie ist jedoch nicht zu empfehlen, da sie mit einer höheren Mortalität, einer längeren Delirdauer und einer generell größeren Komplikationsrate verknüpft ist (Mayo-Smith et al. 2004).

Das National Institute for Health and Care Excellence (NICE) hat in seinen Leitlinien von 2014 vorgeschlagen, alternativ zu Haldol Olanzapin in der Alkoholentzugs-Delirbehandlung zu verwenden.

8 Diskussion und Ausblick

Es gibt inzwischen eine große Anzahl von Literatur über die Akutbehandlung alkoholbezogener Störungen (Soyka 2013). Zahlreiche Medikamente für die medizinische Behandlung des Alkoholentzugssyndroms wurden in einer Vielzahl von Studien untersucht, wobei meist im klinischen Alltag auf einige wenige bewährte Medikamente zurückgegriffen wird. Dabei haben sich insbesondere Benzodiazepine, Clomethiazol, Antikonvulsiva wie Carbamazepin, Pregabalin als auch Substanzen wie Clonidin, Betablocker und Neuroleptika in Monotherapie bzw. in Kombination als effektiv erwiesen (Soyka 2013). Hinsichtlich der Wirksamkeit von anderen Substanzen wie Topiramaten und Tiaprid gibt es bei bisher eher spärlicher Datenlage allenfalls erfolgsversprechende Hinweise (Martinotti 2010, Soyka 2013). Bei Baclofen gibt es eine widersprüchliche und geringe Datenlage. Von anderen untersuchten Substanzen wie GHB oder Valproinsäure ist bei ebenfalls geringer Datenlage schon wegen ihres erheblichen Nebenwirkungsprofils abzuraten (Soyka 2013). Bei der Behandlung des Alkoholdelirs, das als Extremvariante des Alkoholentzugssyndroms angesehen wird, stellen Benzodiazepine und Clomethiazol ebenfalls die Mittel der Wahl dar (Soyka 2013), während bei ausgeprägter autonomer Dysregulation Clonidin (Ungur 2013) und beim Vorhandensein von ausgeprägten psychotischen Symptomen Neuroleptika vom Butyrophenon-Typ (Singer 2011) bzw. Atypika wie Olanzapin (Nice Pathway 2014) empfohlen werden.

Da es bei den o.g. Medikamenten teilweise widersprüchliche Studienergebnisse als auch generell noch unbeantwortete Fragestellungen gibt, werden im Rahmen der Evidenzbasierung von verschiedenen Fachgesellschaften, aber auch durch Meta-Analysen große Anstrengungen unternommen, diesbezüglich klarere Ergebnisse herauszuarbeiten, um dem klinisch tätigen Arzt eine Richtschnur für sein Handeln zu bieten.

Im Rahmen von Cochrane-Analysen wurden deshalb drei große Arbeiten in den Jahren 2010 und 2011 erstellt. Die Outcome-Kriterien dieser 3 Review-Artikel wurden anhand folgender Beurteilungsaspekte vorgenommen:

Als primäres Outcome-Kriterium wurde die Effektivitätsbeurteilung betrachtet: dabei wurde evaluiert, ob die untersuchten Substanzen antikonvulsiv und Delir-prophylaktische Wirkungen hatten und wie ausgeprägt sie die auftretenden Alkoholentzugssymptome sowohl global als auch anhand von Alkoholentzugsskalen senken konnten. Die beiden anderen Outcome-Kriterien setzten sich aus Sicherheitsaspekten (möglichst geringe Nebenwirkungsrate) und Verträglichkeitskriterien wie möglichst geringe Drop-out-Zahlen zusammen.

Ein Review-Artikel beschäftigte sich mit der Rolle der Benzodiazepine beim Alkoholentzugssyndrom (Amato et al. 2010). Als Resümee der erfassten 64 Studien (4.309 Teilnehmer) wurde festgestellt, dass Benzodiazepine im Vergleich zu Antikonvulsiva etwas besser die Alkoholentzugssymptome unterdrücken konnten, aber weniger antikonvulsive Potenz besaßen. Auch zeigten sie eine bessere antikonvulsive Wirkung als nicht anti-convulsive Medikamente. Es ergaben sich keine Hinweise, welche Benzodiazepine effektiver als andere waren. Die Frage welches Benzodiazepin-Dosierungsschema (fixe Dosierungen vs. Symptom-gesteuerte Dosierungen) wirkungsvoller ist, konnte ebenfalls nicht hinreichend beantwortet werden. Auch das Nebenwirkungsprofil der Benzodiazepine konnte aufgrund methodischer Probleme (Ausschluss von Patienten mit schweren somatischen Problemen, nicht kontinuierliches Erfassen von Nebenwirkungen) nicht hinreichend eingeschätzt werden.

Ein Cochrane-Review aus dem selben Jahr, der den Einsatz von Antikonvulsiva beim Alkoholentzugssyndrom zu evaluieren versuchte (Minozzi et al. 2010) und dabei 56 Studien mit 4.076 Teilnehmern einschloss, bestätigte, dass die Antikonvulsiva – unter denen auch Chlormethiazol zu finden war – einen großen protektiven Effekt gegenüber dem Auftreten von epileptischen Anfällen hatten. Umgekehrt zeigten sich Antikonvulsiva weniger effektiv bei der Verhütung des Delirium tremens. Weiterhin stellte sich – allerdings in nur 3 Studien – heraus, dass Carbamazepin im Vergleich zu den Benzodiazepinen Oxazepam und Lorazepam ein günstigeres Ergebnis bei der Behandlung von Alkoholentzugssyndromen, gemessen anhand der CIWA-Skala, zeigte. Dabei wurde jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied erzielt.

Im direkten Vergleich Carbamazepin zu Clomethiazol wies Ersteres mehr Nebenwirkungen auf, bei wiederum besserer Unterdrückung der Alkoholentzugssymptomatik. Generell beeinträchtigend für die Beurteilung der Nebenwirkungsprofile der jeweiligen Substanzen waren methodische Probleme, da wiederum viele Studien, Patienten mit schweren somatischen Begleiterkrankungen von Anfang an ausschlossen.

Ein dritter Cochrane-Review-Artikel (114 Studien, 7.333 Teilnehmer) über die Effektivität und Sicherheit von

pharmakologischen Interventionen bei der Behandlung des Alkoholentzugssyndroms (Amato 2011) ergab allenfalls Hinweise für ein etwas günstigeres Abschneiden von Chlordiazepoxid in der Benzodiazepin-Gruppe. Weiterhin wurde aufgezeigt, dass Benzodiazepine einen protektiven Effekt bezüglich der Alkoholentzugssymptome und hinsichtlich der Prophylaxe von Krampfanfällen haben. Auch hier waren keine definitiven Schlussfolgerungen über die Effektivität und Sicherheit von Benzodiazepinen möglich, was die Autoren auf die Heterogenität der verschiedenen Studien zurückführten. Allerdings ergaben sich Hinweise, dass Antikonvulsiva generell weniger Nebenwirkungen aufwiesen.

Aufgrund der letztendlich nur begrenzten Aussagekraft aller 3 Cochrane-Review-Artikel wurde von den jeweiligen Autoren – auch angesichts der Heterogenität der bisher untersuchten Studien – vorgeschlagen, dass künftig neue Studien mit großen Teilnehmerzahlen durchgeführt werden sollten. Dabei sollten im Sinne einer besseren Vergleichbarkeit die Outcome-Kriterien und die dafür verwendeten Beurteilungsskalen vereinheitlicht werden. Zudem sollten Nebenwirkungsereignisse und Drop-Out-Raten künftig methodisch besser erfasst werden.

Schlussfolgernd ist zu sagen, dass die Evaluation der medikamentösen Behandlung des Alkoholentzugssyndroms bei weitem nicht abgeschlossen ist. Gerade bei Benzodiazepinen, die weiterhin international als die Mittel der ersten Wahl angesehen werden sollten (Minozzi et al. 2010, Martinotti et al. 2010) gibt es noch offene Fragen hinsichtlich der besten Substanz in dieser Gruppe und dem optimalen Dosierungsschema. Auch stellt sich die Frage nach alternativen GABAergen Medikamenten ohne Benzodiazepin-Struktur (non-benzodiazepine GABAergic medication) und fehlendem Suchtpotenzial (Martinotti et al. 2010).

Mit Spannung werden deshalb auch die von der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) neuen interdisziplinären S3-Leitlinien zum Screening, der Diagnostik und der Therapie von Alkohol und Tabak bezogenen Störungen erwartet, die voraussichtlich im Sommer 2014 publiziert werden sollen.

9 Literatur

- Addolorato G, Leggio L, Abenavoli L et al. (2006): Baclofen in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a comparative study vs. diazepam. *Am J Med* 119:276.e13.
- Amato L, Minozzi S, Vecchi S, Davoli M (2010): Benzodiazepines for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev*: CD005063.
- Amato L, Minozzi S, Davoli M (2011): Efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of the Alcohol Withdrawal Syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*: CD008537.
- Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (2011): Abhängigkeitspotential von Pregabalin (Lyrica). *Deutsches Ärzteblatt* 108 (4): A183.
- Bonnet U, Lensing M, Specka M, Scherbaum N (2011): Comparison of two oral symptom-triggered pharmacological inpatient treatment of acute alcohol withdrawal: clormethiazole vs. Clonazepam. *Alcohol Alcohol* 46 (1): 68-73.
- Cassidy EM, O'Sullivan I, Bradshaw P et al. (2012): Symptom-triggered benzodiazepine therapy for alcohol withdrawal syndrome in the emergency department: a comparison with the standard fixed dose benzodiazepine regimen. *Emerg Med J* 29: 802.
- Chabria SB (2008): Inpatient management of alcohol withdrawal: a practical approach. *SIGNA VITAE* 3 (1): 24-29.
- Daepfen JB, Gache P, Landry U et al. (2002): Symptom-triggered vs. fixed-schedule doses of benzodiazepine for alcohol withdrawal: a randomized treatment trial. *Arch Intern Med* 162: 1117.
- DeBellis R, Smith BS, Choi S, Malloy M (2005): Management of delirium tremens. *J Intensive Care Med* 20: 164.
- Duncan D, Taylor D (1996): Chlormethiazole or chlordiazepoxide in Alcohol detoxification. *Psychiatric Bulletin* (20):599-601.
- Etherington JM(1996): Emergency management of acute alcohol problems. Part 1: Uncomplicated withdrawal. *Can Fam Physician* 42:2186.
- Förg A, Hein J, Volkmar K et al. (2012): Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *Alcohol Alcohol* 47: 149-155.
- Grosshans M, Mutschler J, Hermann D et al. (2010): Pregabalin abuse, dependence and withdrawal: a case report. *Am J Psychiatry* 167: 869.
- Hecksel KA, Bostwick JM, Jaeger TM, Cha SS (2008): Inappropriate use of symptom-triggered therapy for alcohol withdrawal in the general hospital. *Mayo Clin Proc* 83:274.
- Holbrook AM, Crowther R, Lotter A et al. (1999): Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of acute alcohol withdrawal. *CMAJ* 160: 649.
- Jaeger TM, Lohr RH, Pankratz VS (2001): Symptom-triggered therapy for alcohol withdrawal syndrome in medical inpatients. *Mayo Clin Proc* 76: 695.
- Kosten TR, O'Connor PG (2003): Management of drug and alcohol withdrawal. *N Engl J Med* 348: 1786.
- Leone MA, Vigna-Taglianti F, Avanzi G, Faggiono F (2010): Gamma-hydroxybutyrate (GHB) for treatment of alcohol withdrawal and prevention of relapses *Cochrane Database Syst Rev* 17 (2): CD006266
- Liu J, Wang LN (2013): Baclofen for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2: CD008502.
- Maldonado JR, Nguyen LH, Schader EM, Brooks JO (2012): Benzodiazepine loading versus symptom triggered treatment of alcohol withdrawal: a prospective, randomized clinical trial. *Gen Hosp Psychiatry* 34 (6): 611-617.
- Martinotti G, Di Nicola M, Frustaci A et al. (2010): Pregabalin, tiapride and lorazepam in alcohol withdrawal syndrome : a multi-centre, randomized single-blind comparison trial. *Addiction* 105:288-299.
- 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.
- Mayo-Smith MF, Beecher LH, Fischer TL et al. (2004): Management of alcohol withdrawal delirium. An evidence-based practice guideline. *Arch Intern Med* 164 (13): 1405-1412.
- Minozzi S, Amato L, Vecchi S, Davoli M (2010): Anticonvulsants for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev*: CD005064.
- National Institute for Health and Care Excellence (2014): Acute alcohol withdrawal. <http://pathways.nice.org.uk/pathways/alcohol-use-disorders>.
- Oulis P, Konstantakopoulos G (2010): Pregabalin in the treatment of alcohol and benzodiazepines dependence. *CNS Neurosci Ther* Spring 16 (1): 45-50.
- Schmidt LG, Gastpar M, Falkai P, Gaebel W (Hrsg.) (2006): Evidenzbasierte Suchtmittelmedizin. Behandlungsleitlinie Substanzbezogener Störungen. Deutscher Ärzte Verlag, Köln.
- Singer MV, Batra A, Mann K (2011): Alkohol und Tabak – Grundlagen und Folgeerkrankungen. Thieme, Stuttgart.
- Soyka M, Küfner H (2008): Alkoholismus – Missbrauch und Abhängigkeit. 6. Aufl. Thieme, Stuttgart.
- Soyka M, Schmid F, Schmid P (2006): Efficacy and safety of outpatient alcohol detoxification with a combination of carbamazepine/tiapride: Additional evidence. *Pharmacopsychiatry* 39: 30-34.
- Soyka M, Morhart-Klute V, Horak M (2002): In outpatient alcohol detoxification – results from an open clinical study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 252: 197-200.
- Soyka M (2013): Update Alkoholabhängigkeit – Diagnostik und Therapie. 2. Aufl. UNI-MED, Bremen.
- Sullivan JT, Sykora K, Schneidermann J, Narjano CA et al. (1989): Assessment of alcohol withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA-Ar). *Br J Addict* 84: 1353-1357.
- Ungur LA, Neuner B, John S, Wernecke K, Spies C (2013): Prevention and therapy of alcohol withdrawal on intensive care units: systematic review of controlled trials. *Alcohol Clin Exp Res* 37 (4): 675-686.
- Uzbay TI (2012): Atypical antipsychotics drugs and ethanol withdrawal syndrome: a review. *Alcohol Alcohol* 47:33-41.
- Wetterling T, Veltrup C (1997): Diagnostik und Therapie von Alkoholproblemen. Springer, Berlin/Heidelberg/New York.