

E. Lenzenhuber¹ · C. Müller² · H. Rommelspacher³ · C. Spies⁴

¹ Klinik für Anaesthesiologie und operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Benjamin Franklin, Freie Universität Berlin

² Institut für Klinische Chemie/Biochemie, Universitätsklinikum Charité, Campus Virchow-Klinikum, Humboldt Universität zu Berlin

³ Institut für Klinische Neurobiologie, Universitätsklinikum Benjamin Franklin, Freie Universität Berlin

⁴ Klinik für Anaesthesiologie und operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Charité, Campus Mitte, Humboldt Universität zu Berlin

Gamma-Hydroxybuttersäure zur Therapie des Alkoholentzugssyndroms bei Intensivpatienten

Vergleich zweier symptomorientierter therapeutischer Konzepte

Zusammenfassung

Gamma-Hydroxybuttersäure (GHB) und Benzodiazepine interagieren beide mit dem gabaergen Transmittersystem. Vergleichend wurden sie zur intravenösen Therapie des Alkoholentzugssyndroms bei Patienten einer interdisziplinären operativen Intensivstation eingesetzt.

Methodik: 42 alkoholabhängige Patienten, die ein Alkoholentzugssyndrom entwickelten, wurden randomisiert entweder mit GHB oder Flunitrazepam behandelt. Additiv erhielten sie symptomorientiert Clonidin oder Haloperidol.

Ergebnis: Zwischen den Gruppen bestanden keine signifikanten Unterschiede in der Effektivität der Therapie und der Dauer der intensivstationären Behandlung. Die Patienten der GHB-Gruppe benötigten jedoch signifikant höhere Dosen von Haloperidol und signifikant niedrigere Dosen von Clonidin. Als Nebenwirkungen traten in der GHB-Gruppe signifikant häufiger eine Hypernatriämie (14 von 21 Patienten) bzw. eine metabolische Alkalose (15 von 21 Patienten) auf. **Schlußfolgerungen:** Die vegetative Symptomatik war mit GHB besser therapierbar als mit Benzodiazepinen. Als Erklärung für den erhöhten Haloperidolbedarf in der GHB-

Gruppe ist eine unzureichende Blockierung des dopaminergen Systems und damit die unzureichende Dämpfung der produktiv-psychotischen Symptomatik sowie ein halluzinogener Effekt der Substanz selbst denkbar. Deshalb kann GHB nur zur Therapie des Alkoholentzugssyndroms mit vegetativer Symptomatik, jedoch nicht bei Halluzinationen empfohlen werden.

Schlüsselwörter

Gamma-Hydroxybuttersäure · Alkoholentzugssyndrom · Intensivstation · Halluzinationen · Hypernatriämie · Metabolische Alkalose

Gamma-Hydroxybuttersäure (GHB) ist ein natürlicher Bestandteil des Säuger-Hirngewebes und findet sich in höchsten Konzentrationen im Hypothalamus und in den Basalganglien [16]. Für GHB wird neben der gabaergen Wirkung eine eigenständige Rolle als Neurotransmitter oder Neuromodulator beschrieben [30]. Experimentelle

Untersuchungen konnten zeigen, daß GHB ferner mit dem dopaminergen und dem cholinergen Transmittersystem interferiert [16, 30]. GHB wurde 1960 von Laborit et al. als intravenöses Anästhetikum in die klinische Praxis eingeführt, hatte sich aber wegen der im Einzelfall unzureichend kalkulierbaren Wirkdauer nicht durchsetzen können. Wegen des inhibitorischen Wirkmechanismus und der Modulation verschiedener Transmittersysteme wurde GHB in Italien in oraler Form bereits mehrfach erfolgreich bei alkoholabhängigen Patienten einer psychiatrischen Entzugsstation eingesetzt [5, 6]. Im Akutstadium konnten die vegetativen Symptome des Alkoholentzugssyndroms sowie Angst und Unruhe anhaltend reduziert werden [5].

In Anästhesie und Intensivmedizin ist die Prävalenz alkoholkranker Patienten hoch. 29–61% dieser Patienten

Priv.-Doz. Dr. Claudia Spies
Klinik für Anaesthesiologie und operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Charité, Campus Mitte, Humboldt Universität zu Berlin, Schumannstraße 20/21, 10117 Berlin

E. Lenzenhuber · C. Müller
H. Rommelspacher · C. Spies

Gamma-hydroxybutyrate for therapy of alcohol withdrawal syndrome in intensive care patients. A comparison between two symptom-triggered therapeutic regimens

Abstract

Seeing as gamma-hydroxybutyrate (GHB) and benzodiazepines interact with the GABA-transmitter system, we investigated whether GHB can replace the conventional therapy, which uses benzodiazepines in the treatment of alcohol withdrawal syndrome in ICU settings.

Methods: 42 chronic alcoholics were included in this prospective and randomized study. Following the development of alcohol withdrawal syndrome, the patients were randomly allocated to the GHB or to the flunitrazepam group. In addition to this, clonidine was administered in order to treat autonomic signs of withdrawal. In cases where hallucinations occurred, haloperidol was administered.

Results: There was no significant difference in the efficacy of treatment used in the duration of mechanical ventilation and intensive care unit stay between groups. The patients in the GHB-group required significantly higher dosages of haloperidol and significantly lower dosages of clonidine. 14 out of 21 patients from the GHB-group developed hypernatraemia and 15 out of 21 developed a metabolic alkalosis.

Conclusions: Symptoms of the autonomic nervous system were more effectively prevented by GHB as evident in the lower dosage requirement of clonidine. However, GHB may not sufficiently block the hyperactivity of the dopaminergic system or may have an hallucinogenic effect itself. This may be evident from the higher dosages of haloperidol which were necessary. Due to the latter fact, the administration of GHB cannot be recommended in all patients suffering from AWS in ICU settings.

Key words

Gamma-hydroxybutyrate · Alcohol withdrawal syndrome · Intensive care unit · Hallucinations · Hypernatraemia · Metabolic alkalosis

Originalien

entwickeln während der intensivstationären Behandlung ein Alkoholentzugssyndrom [24, 25]. Da intensivstationäre Patienten häufig hohe Dosierungen zur Kupierung der Symptome des Alkoholentzugssyndroms sowie zur adäquaten Ruhigstellung benötigen [12, 23], werden überwiegend Medikamentenkombinationen verwendet. Durch Kombination verschiedener selektiv angreifender Substanzen lassen sich synergistische Effekte erzielen, Dosierungen reduzieren und Nebenwirkungen limitieren [17, 21]. Eine individuelle symptomorientierte Therapie ist dabei fixen, standardisierten Medikamentenkombinationen überlegen [17, 21]. Benzodiazepine werden derzeit als Mittel der ersten Wahl in der Therapie des Alkoholentzugssyndroms eingesetzt [17]. Alpha₂-Rezeptoragonisten und Neuroleptika werden additiv und symptomorientiert zur Therapie vegetativer bzw. halluzinatorischer Entzugssyndrome empfohlen [9, 10, 17, 20, 21, 23, 29]. Trotz dieser Empfehlungen gestaltet sich die Therapie schwierig und führt zu weiteren Komplikationen wie Infektionen, kardialen Komplikationen und Nachblutungen [24, 25].

Wegen der unzureichenden Steuerung der Therapie mit etablierten Regimen wurde die ebenfalls gabaerg wirkende Substanz GHB im Vergleich mit Flunitrazepam in Kombination mit Clonidin bei vegetativen Symptomen und Haloperidol bei Halluzinationen auf seine Eignung zur symptomorientierten intravenösen Therapie des Alkoholentzugssyndroms bei intensivstationären Patienten untersucht.

Patienten und Methodik

43 alkoholabhängige Patienten mit Tumoren des Verdauungstrakts, die nach elektiver Tumorsektion auf unsere interdisziplinäre operative Intensivstation verlegt wurden und dort ein Alkoholentzugssyndrom entwickelten, wurden nach schriftlicher Zustimmung durch die Angehörigen oder einen Eilbetreuer in diese prospektive, randomisierte und von der örtlichen Ethikkommission genehmigte Studie aufgenommen. Alle Patienten konsumierten mehr als 60 g Alkohol/Tag, beantworteten 3 oder mehr Fragen des CAGE Fragenkataloges ([4], s. a. Anhang) positiv und erfüllten eindeutig die DSM-III-R

[Diagnostic and statistical manual of mental disorders] Kriterien ([1], s. a. Anhang) der Alkoholabhängigkeit. Bei der Aufnahme wurden die alkoholismusrelevanten Laborparameter MCV [Mittleres corpusculäres Volumen], γ GT [Gamma-Glutamyl-Transferase] und CDT [kohlenhydrat-defizientes Transferrin] bestimmt und spezifische Charakteristika wie Größe, Gewicht, Diagnosen, Medikamente, MOF [Multiple Organ Failure] [8] und APACHE II [Acute Physiology and Chronic Health] [14] Score erfaßt. Ein Patient mußte nach initialem Einschluß in die Studie wegen einer persistierenden Hypernaträmie (Serum-Natrium \geq 150 mmol/l) wieder ausgeschlossen werden.

Versuchsprotokoll

Zur Diagnostik und Schweregradeinteilung des Alkoholentzugssyndroms wurde die 10 Hauptentzugssymptome umfassende CIWA-Ar [Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol] Scale ([27] s. a. Anhang) verwendet. Bei einem CIWA-Ar Score $>$ 20 wurde die Diagnose eines Alkoholentzugssyndroms gestellt und die Patienten randomisiert einem der beiden Therapiekonzepte mit GHB (Somsanit[®]) oder Flunitrazepam (Rohypnol[®]) zugeteilt. Nach Verabreichung eines Bolus der entsprechenden Medikamente wurde die Therapie als kontinuierliche intravenöse Infusion fortgesetzt. Ziel war, mit der Bolusgabe bei allen Patienten einen CIWA-Ar Score \leq 20 zu erreichen. GHB wurde initial in einer Dosierung von 50 mg/kg KG i. v. über 20 min und anschließend kontinuierlich mit 10–20 mg/kg/h i. v. verabreicht. Flunitrazepam wurde primär mit einem Bolus zwischen 0,2–2 mg titriert, die Therapie dann mit 0,015–0,08 mg/kg/h i. v. weitergeführt. Additiv wurde bei beiden Regimen bei vegetativer Symptomatik Clonidin (Catapresan[®]) initial bis zu einer maximalen Dosis von 1,2 mg verabreicht, die kontinuierliche Gabe erfolgte zunächst in einer Dosierung von 2–6 μ g/kg/h i. v. Bei Halluzinationen wurde in beiden Gruppen zunächst bis zu 20 mg Haloperidol (Haldolperidol-GRY[®]) titriert und die Therapie dann mit 2,5–5 mg/h i. v. fortgesetzt. Persistierten die Symptome trotz dieser Behandlung, wurden erneute Boli gegeben bzw. die Infusionsrate erhöht. Die Therapie wurde so gesteu-

Tabelle 1
Basischarakteristika

	GHB-Gruppe n=21	FNZ-Gruppe n=21	
männlich/weiblich	18/3	19/2	p=0,64
Alter (Jahre)	58 (44–69)	56 (41–69)	p=0,54
Gewicht (kg)	72 (51–85)	80 (50–100)	p=0,09
Größe (cm)	168 (153–177)	175 (160–186)	p=0,07
Neben-Diagnosen:			BE (95% CI)
Herz-/Kreislaufkrankungen	15	14	4,8 (–23,2–+32,7)
Erkrankungen der Lunge	8	9	–4,8 (–34,4–+24,9)
Erkrankungen der Leber	6	6	0 (–27,3–+27,3)
Erkrankungen der Nieren	2	1	4,8 (–10,7–+20,3)
Nikotinabusus	12	10	9,5 (–20,6–+39,6)
Alkoholkonsum (g/Tag)	130 (60–300)	110 (70–380)	p=0,98
CAGE	4 (3–4)	4 (3–4)	p=0,76
CDT (mg/l) bei Aufnahme	25 (5–107)	24 (5–112)	p=0,96
GGT (U/l) bei Aufnahme	33 (8–89)	31 (17–287)	p=0,49
MOF (Aufn. IOP)	4 (0–6)	4 (0–7)	p=0,31
APACHE II (Aufn. IOP)	9 (0–21)	10 (3–22)	p=0,38

Median (Spannbreite); Frequenz; BE = *Attributales Risiko* (%); (95% CI) = 95% Konfidenzintervall; GHB = *Gamma-Hydroxybuttersäure*; FNZ = *Flunitrazepam*; CAGE = *Alkoholismus-relevanter Fragenkatalog*; CDT = *Kohlenhydrat-defizientes Transferrin*; GGT = *Gamma-Glutamyl-Transferase*; MOF = *Multiple Organ Failure-Score*; APACHE II = *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II-Score*; (Aufn. IOP) = *bei Aufnahme auf die interdisziplinäre operative Intensivstation*

pation sowie schwerwiegende interkurrente Komplikationen wie Pneumonie, Blutung, Herzinsuffizienz, Sepsis und Tod wurden dokumentiert [23, 24].

Bei Entstehung einer Hypernatriämie wurde auf alle zusätzlichen natriumhaltigen Medikamente und Infusionslösungen verzichtet und die Verdünnungen und Trägerlösungen auf 5%ige Glukose umgestellt. Als adjuvante Therapie wurde allen Patienten Vitamin B₁ in einer Dosierung von 100 mg/Tag i. v. verabreicht. Die Serumelektrolyte wurde täglich bestimmt und ggf. substituiert. Die perioperative Antibiotikaprophylaxe erfolgte mit Cefotiam und Metronidazol.

Alle beschreibenden Kennziffern wurden als Median und Spannbreite angegeben. Die statistische Analyse der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen erfolgte bei numerischen Variablen mittels Mann-Whitney-U-Test. Bei dichotomen Variablen wurden die Gruppenunterschiede in der Häufigkeitsverteilung mittels attributalem Risiko und 95% Konfidenzintervall [7] geprüft. Ein $p \leq 0,05$ wurde als stati-

ert, daß die Patienten erweckbar waren und der CIWA-Ar Score unter 10 lag. Der CIWA-Ar wurde in den ersten 24 h stündlich und während des weiteren Verlaufs alle 6 h von erfahrenen Untersuchern bestimmt. Falls der CIWA-Ar Score trotz Dosissteigerung nicht unter 20 gehalten werden konnte, erhielten die Patienten eine Dreifachtherapie. Die Therapiedauer richtete sich nach der Dauer der Symptomatik. Um erneute Entzugssymptome im Rahmen der Therapie zu vermeiden, wurden die Medikamente langsam über mehrere Tage ausgeschlichen [23].

Täglich wurden der Zustand des Patienten, Vitalparameter, Diagnosen, Therapieschemata und Laborparameter erfaßt sowie die „Multiple Organ Failure Score“ [8] bestimmt. Die medikamentenspezifischen Nebenwirkungen wie Hypernatriämie (Serum-Natrium ≥ 150 mmol/l bei Normovolämie), metabolische Alkalose (pH-Wert $> 7,45$, Basenüberschuß > 3 mmol/l bzw. Standardbikarbonat > 27 mmol/l), Krampfanfälle, Hypertonie (RR $> 160/90$ mm Hg), Hypotonie (RR $< 100/60$ mm Hg), Bradykardie (Herzfrequenz < 60 Schlägen/min), AV-Blockierung und Obsti-

Tabelle 2
Relevante Daten zum Alkoholentzugssyndrom

	GHB-Gruppe n=21	FNZ-Gruppe n=21	
AES-Dauer (Tage)	3 (1–35)	6 (2–31)	p=0,43
CIWA AES-Beginn	23 (21–53)	24 (21–58)	p=0,49
CIWA max.	38 (21–62)	43 (23–61)	p=0,44
Herzfrequenz max. (S/min)	121 (79–155)	131 (91–200)	p=0,36
RR syst. max. (mmHg)	192 (136–227)	191 (171–220)	p=0,46
GHB-Gesamtdosis (g)	45,6 (21,4–305,0)		
GB max. Tagesd. (g)	16,8 (10,2–42,4)		
FNZ-Gesamtdosis (mg)		158,1 (5,7–1022,0)	
FNZ max. Tagesd. (mg)		30,3 (2,1–104,0)	
	n=20	n=18	BE (95% CI) 9,5 (–8,0–+27,1)
Clonidin Gesamtdosis (mg)	3,5 (0,6–308,5)	30,5 (4,0–199,0)	p=0,02
Clonidin max. Tagesd. (mg)	1,9 (0,3–11,3)	5,1 (0,6–10,6)	p=0,07
	n=12	n=13	BE (95% CI) –4,8 (–34,4–+24,9)
Haloperidol-Gesamtdosis (mg)	1135 (35–2920)	280 (60–823)	p=0,04
Haloperidol max. Tagesd. (mg)	155 (10–240)	60 (20–120)	p=0,03

Median (Spannbreite); Frequenz; BE = *Attributales Risiko* (%); (95% CI) = 95% Konfidenzintervall; GHB = *Gamma-Hydroxybuttersäure*; FNZ = *Flunitrazepam*; CIWA = *Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol Scale (s.a. Anhang)*; AES = *Alkoholentzugssyndrom*; RR syst. = *systolischer arterieller Blutdruck*; Tagesd. = *Tagesdosis*; max. = *maximal*

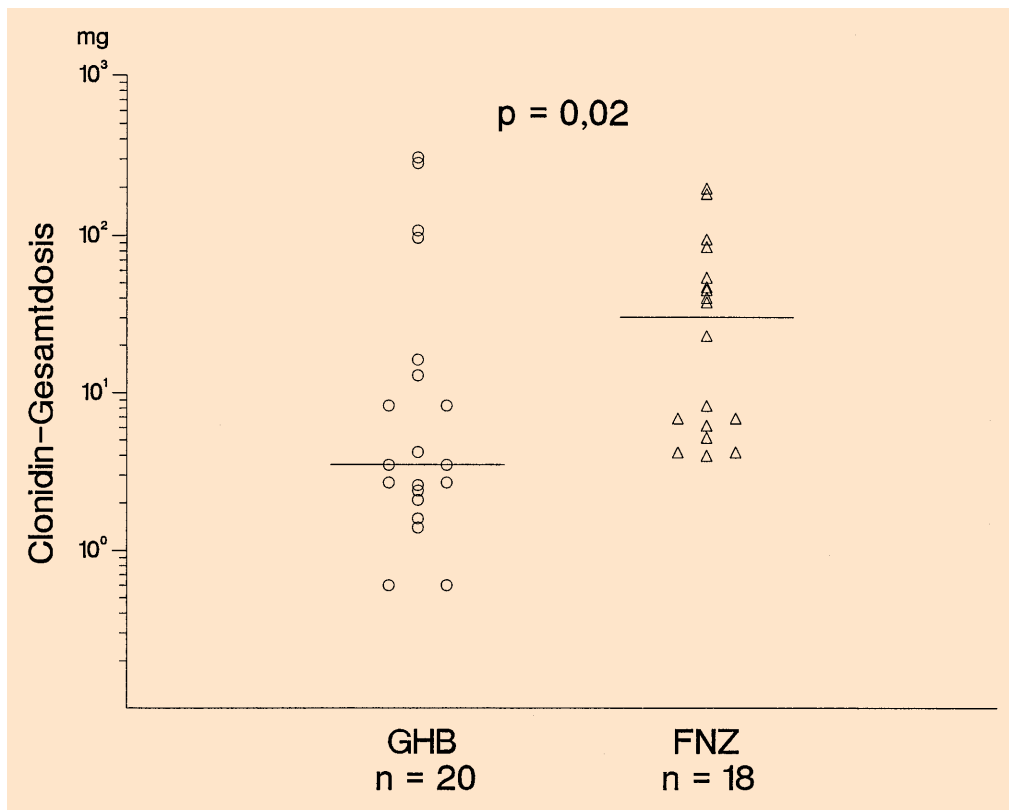


Abb. 1 ◀ Vergleich der Clonidin-Gesamtdosis zur Therapie des Alkoholentzugssyndroms in der Gamma-Hydroxybuttersäure(GHB)- und Flunitrazepam(FNZ)-Gruppe

stisch signifikant betrachtet. Powerkalkulationen mit $\alpha = 0,05$ und $\beta = 0,2$ wurden anhand der statistischen Tabellen von Machin und Campbell [15] durchgeführt.

Ergebnisse

Die Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich ihrer Basischarakteristika und der Art ihrer Vorerkrankung (Tabelle 1). Bei der Aufnahme zeigten sich nahezu identische MOF- und APACHE II-Werte. Die alkoholismusrelevante Anamnese sowie die alkoholismusrelevanten Laborparameter differierten nicht (Tabelle 1).

Die Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich des Schweregrads – beurteilt anhand des CIWA-Ar Scores – und der Dauer des Alkoholentzugssyndroms (Tabelle 2). 20 Patienten der GHB-Gruppe und 18 Patienten der Flunitrazepamgruppe erhielten Clonidin zur Kupierung der vegetativen Symptomatik (Tabelle 2). 12 Patienten der GHB-Gruppe und 13 Patienten der Flunitrazepamgruppe benötigten zur Reduzierung produktiv-psychotischer Symptome additiv Haloperidol (Tabelle 2). Dabei zeigten sich statistisch signifikante Unter-

schiede zwischen den Gruppen im Bedarf an Clonidin und Haloperidol. In der GHB-Gruppe wurden signifikant niedrigere Gesamtdosen von Clonidin (Abb. 1) und signifikant höhere Gesamtdosen von Haloperidol (Abb. 2) benötigt.

Bei zwei Patienten der GHB-Gruppe und einem Patient der Flunitrazepamgruppe konnte trotz Dreifachtherapie der CIWA-Ar Score nicht unter 20 gehalten werden [BE (95% CI) = 4,8 (–10,7 – + 20,3)].

In den Clonidin-spezifischen Nebenwirkungen wie Hypotonie, Bradykardie und Obstipation bestanden keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 3). Signifikant häufiger kamen in der GHB-Gruppe eine Hypernatriämie, eine metabolische Alkalose bzw. Myokloni vor (Tabelle 3). Bei einem Patienten ohne vorhergehende Anamnese trat erstmalig ein Krampfanfall auf (Tabelle 3). Bei 8 von 21 der GHB behandelten Patienten wurden während der Bolusgabe trotz langsamer Verabreichung über mindestens 15 min Myokloni beobachtet, die spontan sistierten und keiner zusätzlichen Therapie bedurften. Ein Patient mußte wegen persistierender Hypernatriämie aus der Studie ausgeschlossen werden.

Die Anzahl der Operationen, die Dauer der mechanischen Beatmung sowie die Dauer der intensivstationären Behandlung zeigten keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 4). Schwerwiegende interkurrente Komplikationen wie Pneumonie, Nachblutung, Herzinsuffizienz, Sepsis und Tod differierten nicht signifikant (Tabelle 4).

Diskussion

GHB konnte effektiv zur intravenösen Therapie des Alkoholentzugssyndrom bei intensivstationären Patienten eingesetzt werden. Gallimberti et al. führten diesen Effekt auf eine über GABA-Rezeptoren verstärkte Impulsübertragung mit Steigerung des Chloridtransports durch die Chloridionenkanäle der neuronalen Membran (ähnlich wie bei den Benzodiazepinen) sowie auf direkt über GHB-Rezeptoren vermittelte neuronale Inhibition zurück [5, 6]. Ebenso wurde aufgrund der Strukturähnlichkeit von GHB und Alkohol eine „alkoholimitierende“ Wirkung [6] vermutet sowie die Korrektur der beim Alkoholentzugssyndrom bestehenden Transmitterimbilanz durch Aufhebung der Dominanz exzitatori-

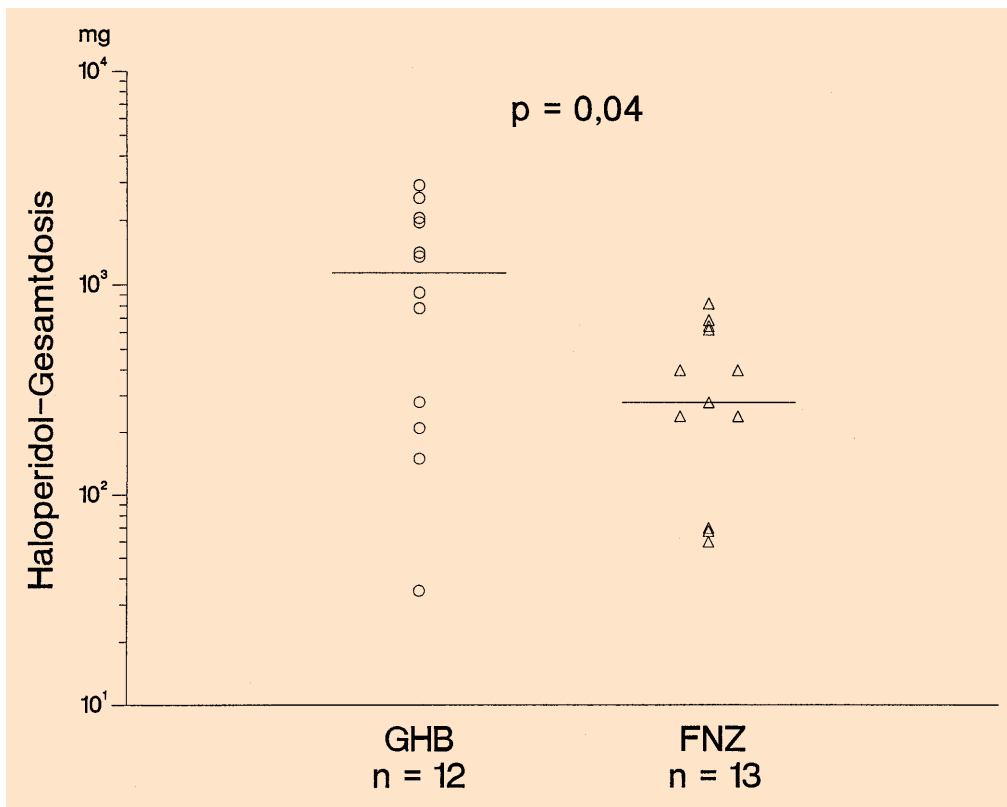


Abb. 2 ◀ Vergleich der Haloperidol-Gesamtdosis zur Therapie des Alkoholentzugssyndroms in der Gamma-Hydroxybuttersäure (GHB)- und Flunitrazepam (FNZ)-Gruppe — = Median

scher Transmitter wie der Glutaminsäure [13].

Wie in der 1989 von Gallimberti et al. [5] durchgeführten Untersuchung wirkte GHB auch bei unseren Patienten gut auf die vegetative Symptomatik mit Tachykardie, Tremor, Schwitzen, Übelkeit, Angst und Unruhe, was sich in der GHB-Gruppe durch signifikant niedrigere Dosen von Clonidin bemerkbar machte. Denkbar wäre eine sympathikolytische Eigenschaft der Substanz bzw. eine alpha2-agonistische in Analogie zu Clonidin. Gegen diese Vermutung spricht die in zwei Untersuchungen zum Einsatz von GHB als Basisdativum beobachtete leichte Blutdrucksteigerung [18, 19].

GHB ist nicht geeignet zur Therapie des Prädelirs mit Halluzinationen. Bei den prädeliranten Patienten der GHB-Gruppe traten Halluzinationen häufiger bzw. stärker ausgeprägt auf, so daß zur Reduzierung der persistierenden oder rezidivierenden produktiv-psychotischen Symptome signifikant höhere Dosen von Haloperidol benötigt wurden. Da sich Schweregrad und Dauer des Alkoholentzugssyndroms nicht signifikant zwischen den Gruppen unterschieden, dürfte die Ursache

für diese Beobachtungen in der Substanz GHB selbst liegen. Halluzinationen während des Alkoholentzugssyndroms werden u.a. durch Imbalancen des Dopaminsystems verursacht [20]. GHB interagiert mit dem dopaminergen System und besitzt möglicherweise neben der inhibitorischen auch eine stimulierende Funktion [11]. Dies könnte für die unzureichende Dämpfung produktiv-psychotischer Symptome verantwortlich sein. Außerdem muß ein

halluzinogener Effekt der Substanz selbst in Betracht gezogen werden. GHB beeinflusst, ähnlich wie Alkohol, verschiedene Neurotransmitter, die auch bei Nichtalkoholikern Halluzinationen auslösen können. Dies wurde in den USA durch den zunehmenden Mißbrauch von GHB als halluzinogene „Streetdrug“ zu einem sozialen Problem [26, 28].

Die Patienten unserer interdisziplinären operativen Intensivstation benö-

Tabelle 3 Nebenwirkungen

	GHB-Gruppe n=21	FNZ-Gruppe n=21	BE (95% CI)
Krampfanfall	1	0	4,8 (-4,4—+13,9)
Myoklonie	8	0	38,1 (+25,5—+50,7)
metabolische Alkalose	15	6	42,9 (+28,9—+56,8)
Hypernatriämie	14	6	38,1 (+10,2—+66,0)
- Na ⁺ max. (mmol/l)	151 (141–155)	141 (132–152)	p=0,03
Hypertonie	3	3	0 (-21,2—+21,2)
Hypotonie	19	17	9,5 (-11,4—+30,5)
Bradykardie	16	13	14,3 (-13,3—+41,9)
Obstipation	3	5	-9,5 (-33,1—+14,1)

Median (Spannbreite); Frequenz; BE = Attributales Risiko (%); (95% CI) = 95% Konfidenzintervall;

GHB = Gamma-Hydroxybuttersäure; FNZ = Flunitrazepam; Na⁺ = Natrium im Serum; max. = maximal

Tabelle 4
Schwerwiegende interkurrente Komplikationen und intensivmedizinische Behandlungsphase

	GHB-Gruppe n=21	FNZ-Gruppe n=21	
Operationen	1 (1–3)	1 (1–3)	p=0,44
Beatmungsdauer (Tage)	4 (1–44)	10 (1–25)	p=0,33
IOP-Behandlung (Tage)	12 (3–64)	13 (4–35)	p=0,16
			BE (95% CI)
Pneumonie	8	11	-14,3 (-44,1–+15,5)
Blutung	10	10	0 (-30,2–+30,2)
Herzinsuffizienz	8	14	-28,6 (-57,5–+0,4)
Sepsis	1	2	-4,8 (-20,3–+10,8)
Tod	0	2	-9,5 (-22,1–+3,0)

Median (Spannbreite); Frequenz; BE = Attributales Risiko (%); (95% CI) = 95% Konfidenzintervall;
 GHB = Gamma-Hydroxybuttersäure; FNZ = Flunitrazepam; IOP = interdisziplinäre operative Intensivstation

tigten 1,5–3-fach höhere Dosierungen zur Therapie des Alkoholentzugssyndroms als die 1989 von Gallimberti et al. [5] in einer psychiatrischen Entzugsstation therapierten Patienten. Effektiv lagen die Dosen 6–12fach höher, da GHB bei Gallimberti in oraler und bei uns in i. v. Form verabreicht wurde und bei oraler Verabreichung wegen des Firstpasseffekts der Leber lediglich eine Plasmakonzentration von ca. 27% der entsprechenden intravenösen Dosis erzielt wird [31]. Die im Vergleich zu psychiatrischen Patienten hohen Dosierungen könnten sich durch unterschiedliche Schweregrade des Alkoholentzugssyndroms erklären lassen. In einer 1994 von Saitz et al. auf einer psychiatrischen Entzugsstation durchgeführten Studie [21] erreichten deren Patienten CIWA-Ar Scores von 11 ± 5 im Vergleich zu im Median 38–43 bei den untersuchten Patienten. Möglicherweise sind Transmitterimbilanzen bei Intensivpatienten aufgrund von Streß durch Schmerzen, Intubation, Beatmung bzw. Entwöhnung, Infektionen etc. verstärkt und erfordern deshalb höhere Dosen. Außerdem können in psychiatrischen Abteilungen Symptome des Alkoholentzugssyndroms toleriert werden, die den Intensivpatienten bereits vital gefährden, z. B. durch das unkontrollierte Entfernen von Beatmungstubus, Kathetern oder Drainagen bei motorischer Unruhe.

Nebenwirkungen

Als Nebenwirkungen traten in der GHB-Gruppe signifikant vermehrt Hypernatriämie (14 Patienten = 67%) und metabolische Alkalose (15 Patienten = 71%) auf. Diese Nebenwirkungen sind bereits aus Untersuchungen zum Einsatz der GHB als Langzeitsedativum bei beatmeten Intensivpatienten [19] und in der Therapie des erhöhten Hirndrucks [2] bekannt und werden auf die H^+ -Ionen verbrauchte Metabolisierung zu Kohlendioxid und Wasser sowie aus der Zubereitung des GHB-Präparats als Natriumsalz zurückgeführt. Sie machen eine differenzierte Kalkulation der Natriumbelastung durch Medikamente und Infusionslösungen erforderlich und limitieren den Einsatz der GHB bei nieren- und leberinsuffizienten Intensivpatienten.

Bei einem Patienten der GHB-Gruppe wurde ein generalisierter Krampfanfall und bei 8 der mit GHB behandelten Patienten wurden während der anfänglichen Bolusgabe Myokloni beobachtet. Als Kontraindikation für das GHB-Präparat wird die Epilepsie angegeben, da GHB beim Tier in sehr hoher Dosierung (300 bis > 500 mg/kg) Krampfpotentiale auslösen kann und als Testsubstanz für Petit-Mal-Modelle eingesetzt wurde [3]. Entholzner et al. leiteten bei 31 Patienten, die zur postoperativen Nachbeatmung mit GHB initial in der auch bei uns üblichen Dosierung von 50 mg/kg sediert wurden, während der

Induktionsphase kontinuierlich ein Multikanal-EEG ab. Sie sahen eine rasche Zunahme langsamer Frequenzen als Ausdruck der Sedierung und fanden weder in der rechnergestützten noch in der visuellen Auswertung Hinweise auf die Ausbildung von Krampfpotentialen. Der bei uns beobachtete Krampfanfall war mit großer Wahrscheinlichkeit nicht kausal durch GHB bedingt, sondern auf eine akute Hypoxie im Rahmen eines Larynxödems nach Neck dissection zurückzuführen.

Schlußbemerkung

Zusammenfassend ist zu sagen, daß mit GHB ein Medikament zur Therapie der vegetativen Form des Alkoholentzugssyndroms zur Verfügung steht. Die vegetative Symptomatik war mit GHB besser therapierbar als mit Benzodiazepinen, was durch den signifikant niedrigeren Clonidinbedarf belegt wird. Als Erklärung für den erhöhten Haloperidolbedarf in der GHB Gruppe ist eine unzureichende Blockierung des dopaminergen Systems und damit die unzureichende Dämpfung der produktiv-psychotischen Symptomatik denkbar. Ein halluzinogener Effekt der Substanz selbst muß ebenfalls in Betracht gezogen werden. Deshalb ist GHB zur Therapie der produktiv-psychotischen Form des Alkoholentzugssyndroms kontraindiziert.

Fazit für die Praxis

In einer randomisierten Studie an 42 alkoholabhängigen Intensivpatienten verglichen die Autoren Gamma-Hydroxybuttersäure vs. Flunitrazepam zur Therapie des Alkoholentzugssyndroms. Additiv wurden die Patienten symptomorientiert mit Clonidin oder Haloperidol behandelt.

Schlußfolgerungen:

- Gamma-Hydroxybuttersäure kann zur Therapie des Alkoholentzugssyndroms mit vegetativer Symptomatik empfohlen werden.
- Gamma-Hydroxybuttersäure eignet sich jedoch nicht zur Therapie des Prädelirs mit Halluzinationen.

Literatur

1. American Psychiatric Association, Committee on Nomenclature and Statistics (1987) **Diagnostic and statistical manual of mental disorders** (3rd edn-revised). DSM-III-R. Am Psychiatric Assoc, Washington, DC, pp173–177
2. Diedrich U, Bitsch A, Eicke M, Rathgeber J, Prange HW (1996) **Einsatz von Gamma-Hydroxybuttersäure in der Therapie des erhöhten Hirndrucks und des Vasospasmus**. Akt Neurologie 23:63–67
3. Entholzner E, Hargasser S, Mielke L, Weber F (1993) **Tritt die im Tierversuch nachgewiesene Steigerung des Krampfpotentials durch GHB auch beim Menschen auf?** Anaesthesist 42:187
4. Ewing JA (1984) **Detecting alcoholism, The CAGE Questionnaire**. JAMA 252:1905–1907
5. Gallimberti L, Gentile N, Cibirin M, Fadda F, Canton G, Ferri M, Ferrara SD, Gessa GL (1989) **Gamma-Hydroxybuttersäure in der Behandlung des Alkoholentzugssyndroms**. The Lancet – Deutsche Ausgabe 3:726–728
6. Gallimberti L, Ferri M, Ferrara SD, Fadda F, Gessa GL (1992) **Gamma-hydroxybutyric acid in the treatment of alcohol dependence: a double-blind study**. Alcohol Clin Exp Res 16:673–676
7. Gardner MJ, Altman DG (1992) **Calculating confidence intervals for proportions and their differences**. In: Gardner MJ, Altman DG (eds) Statistics with confidence. Confidence intervals and statistical guidelines. Br Med J, Univ Press, Belfast, pp 29–30
8. Goris RJ, TeBoekhorst TPA, Nuytinek JKS, Gimbrère JSR (1985) **Multiple-organ failure**. Arch Surg 120:1109–1115
9. Heil T, Spies C, Hannemann L, Reinhart K, Eyrich K (1992) **Pharmakologische Ansätze zur Prophylaxe und Therapie des postoperativen Alkoholentzugssyndroms**. Anästh Intensivmed 33:33–37
10. Holzgreve A, Rupp KD, Joosten U, Hohlbach G (1993) **Die perioperative Entzugsproblematik bei Alkoholikern**. In: Jahrbuch der Chirurgie, Biermann, Zülpich, S 83–90
11. Howard SG, Feigenbaum JJ (1997) **Effect of gamma-hydroxybutyrate on central dopamine release in vivo. A microdialysis study in awake and anesthetized animals**. Biochem Pharmacol 53:103–110
12. Imdahl H, Imdahl A (1992) **Prophylaxe und Therapie des Alkoholentzugssyndroms in der Chirurgie – Eine Fragebogenanalyse**. Akt Chir 27:139–143
13. Kleinschmidt S, Mertzlufft F (1995) **Gamma-Hydroxybuttersäure – Hat sie einen Stellenwert in Anästhesie und Intensivmedizin?** Anästh Intensivmed 30:392–402
14. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE (1985) **APACHE II: A severity of disease classification**. Crit Care Med 3:818–829
15. Machin D, Campbell MJ (1987) **Statistical Tables for the Design of Clinical Trials**. Blackwell Sci Publ, pp 18–34, pp 86–88
16. Mamelak M (1989) **Gammahydroxybutyrate: An endogenous regulator of energy metabolism**. Neurosci Biobehav R 13:187–198
17. Mayo-Smith MF (1997) **Pharmacological management of alcohol withdrawal**. JAMA 278/2:144–151
18. Pichlmeier R, Schneck HJ (1991) **Gamma-hydroxybuttersäure (GHB) als Basissedativum in der Intensivmedizin**. Intensiv Notfallbeh 16:106–112
19. Pospiech R, Schmidt E (1993) **Zum Einsatz von Gamma-Hydroxybuttersäure (GHB) bei langzeitbeatmeten internistischen Intensivpatienten**. Intensiv Notfallbeh 18:157–164
20. Rommelspacher H, Schmidt LG, Helmchen H (1991) **Pathobiochemie und Pharmakotherapie des Alkoholentzugssyndroms**. Nervenarzt 62:649–657
21. Saitz R, Mayo-Smith MF, Roberts MS, Redmond HA, Bernard DR, Clakins DR (1994) **Individualized treatment for alcohol withdrawal. A randomized double-blind controlled trial**. JAMA 272:519–523
22. Snead OC, Nichols AC (1987) **Gamma-hydroxybutyric acid binding site: evidence for coupling to a chloride anion channel**. Neurosychopharmacology 26:1519–1523
23. Spies C, Dubisz N, Neumann T, Blum S (1996) **Therapy of alcohol withdrawal syndrome in intensive care unit patients following trauma: Results of a prospective, randomized trial**. Crit Care Med 24:414–422
24. Spies C, Neuner B, Neumann T, Blum S (1996) **Intercurrent complications in chronic alcoholic men admitted to the intensive care unit following trauma**. Intensive Care Med 22:286–293
25. Spies C, Nordmann A, Brummer G (1996) **Intensive care unit stay is prolonged in chronic alcoholic men following tumor resection of the upper digestive tract**. Acta Anaesthesiol Scand 40:649–656
26. Stell JM, Ryan JM (1996) **Ecstasy and neurodegeneration. Gamma-hydroxybutyrate is a new recreational drug that may lead to loss of consciousness**. Br Med J 313:424
27. 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
28. Thomas G, Bonner S, Gascoigne A (1997) **Coma induced by abuse of gamma-hydroxybutyrate (GHB or liquid ecstasy): a case report**. Br Med J 34:35–36
29. Tiecks FP, Einhäupl KM (1994) **Behandlungsalternativen des Alkoholdelirs**. Nervenarzt 65:213–219
30. Vayer P, Mandel P, Maitre M (1987) **Gamma-hydroxybutyrate, a possible neurotransmitter**. Life Sci 41:1547–1557
31. Vree TB (1978) **Pharmacokinetics of Gamma-Hydroxybutyric Acid in Man and Rhesus Monkey**. Aus der Monographie: „Anästhesie mit Gamma-Hydroxybuttersäure“ (Kolloquium Mainz 1977). Springer, Berlin Heidelberg New York

Anhang

CAGE-Fragenkatalog [4]:

(„ja“ = 1 Punkt, „nein“ = 0 Punkte, gesamt: 0–4 Punkte)

- Haben Sie (erfolglos) versucht, Ihren Alkoholkonsum zu reduzieren?
- Haben Sie sich über Kritik an Ihrem Alkoholkonsum geärgert?
- Haben Sie Schuldgefühle wegen ihres Alkoholkonsums?
- Trinken Sie schon am Morgen Alkohol, um körperliche Entzugsserscheinungen zu dämpfen?

DSM-III-R Kriterien [1]:

(Diagnostic and statistical manual of mental disorders)

Alkoholabhängige bei mindestens drei der folgenden Kriterien:

1. Alkoholkonsum oftmals in größeren Mengen oder über einen längeren Zeitraum als beabsichtigt.
2. Anhaltender Wunsch oder ein Versuch oder wiederholte erfolglose Versuche, den Alkoholkonsum zu verringern oder zu kontrollieren.
3. Starkes zeitliches Beschäftigtsein mit Alkohol (z. B. zu beschaffen ...)
4. Häufig betrunken oder durch Alkohol beeinträchtigt bei sozialen oder beruflichen Verpflichtungen oder häufig Alkoholkonsum in Situationen mit potentieller Gefährdung (z. B. Trunkenheit am Steuer).
5. Aufgabe oder Einschränkung wichtiger Aktivitäten (sozial, beruflich, Freizeit) aufgrund des Alkoholmissbrauchs.
6. Aufrechterhaltung des Alkoholkonsums trotz des Erkennens sozialer, psychischer oder gesundheitlicher Probleme, die durch Alkohol verursacht oder verschlechtert wurden.
7. Toleranzsteigerung (Bedürfnis nach größeren Mengen oder geringere Wirkung bei gleicher Menge.)
8. Charakteristische Entzugssymptomatik.
9. Häufiges Antrinken gegen Entzugssymptome.

Einige Symptome der Störung bestanden mindestens einen Monat lang oder traten in einem Zeitraum von 6 Monaten wiederholt auf.

Schweregrad des Alkoholentzugs nach CIWA-Ar [27]

(Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol)

Übelkeit und Erbrechen

- 0 Keine
 1 Geringe Übelkeit ohne Erbrechen
 4 Intermittierende Übelkeit, trockene Hübe keine Magenrückflüsse
 7 Ständige Übelkeit, häufiges Erbrechen Magenrückflüsse

Tremor

- (Arme ausgestreckt und Finger gespreizt)
 0 Kein Tremor
 1 Nicht sichtbar, aber spürbar (Fingerspitzen)
 4 Moderater Tremor (ausgestreckte Arme)
 7 Schwere Tremor (auch bei nicht ausgestreckten Armen)

Paroxysmales Schwitzen

- 0 Keine Hyperhidrosis
 1 Kaum faßbar, meist nur Handinnenflächen
 4 Schweißtropfen auf der Stirn
 7 Schwere Hyperhidrosis (naßgeschwitzt)

Angst

- 0 Keine Angst in Ruhe
 1 Geringe Angst
 4 Moderate Angst oder übermäßige Vorsicht, woraus auf Angst geschlossen werden konnte
 7 Akute Panikzustände

Agitation

- 0 Normale Aktivität
 1 Etwas gesteigerte Aktivität
 4 Moderate Unruhe oder Ruhelosigkeit
 7 Schwere Unruhe (Patient warf sich hin und her, zog sich Katheter, Bettflucht)

Taktile Sensationen

- 0 Keine
 Juckreiz, Nadelstiche, Brennen, Taubheit:
 1 sehr gering, 2 leicht, 3 moderat
 Halluzinationen:
 4 mittel- bis schwergradige
 5 schwere, 6 extrem schwere, 7 ständige

Akustische Sensationen

- 0 Keine
 Barsche Stimmen, über die Patient erschrak:
 1 sehr gering, 2 leicht, 3 moderat
 Halluzinationen:
 4 mittel- bis schwergradige,
 5 schwere, 6 extrem schwere, 7 ständige

Visuelle Sensationen

- 0 Keine
 Grelles Licht, Farbveränderungen:
 1 sehr gering, 2 leicht, 3 moderat
 Halluzinationen:
 4 mittel- bis schwergradige
 5 schwere, 6 extrem schwere, 7 ständige

Kopfschmerzen, Beengtheit

- (Kein Schwindel oder Verwirrtheit)
 0 Keine
 1 sehr geringe, 2 leicht, 3 moderate
 4 mittel- bis schwergradige
 5 schwere, 6 extrem schwere, 7 ständige

Orientiertheit

- 0 Orientiert, konnte sich konzentrieren (einfache Aufgaben)
 1 Konnte sich nicht konzentrieren (einfache Aufgaben), unsicher über Datum
 2 Nicht orientiert zur Zeit um < als 2 Tage
 3 Nicht orientiert zur Zeit um > als 2 Tage
 4 Nicht orientiert zum Ort und/oder zur Person

Alkoholabuser bei unangepasstem Alkoholkonsum und wenigstens einem der folgenden Kriterien:

1. Fortgesetzter Gebrauch trotz des Wissens um ein ständiges oder wiederholt soziales, psychisches oder gesundheitliches Problem, das durch den Gebrauch von Alkohol verursacht oder verstärkt wurde.

2. Wiederholter Gebrauch in Situationen, in denen der Gebrauch eine körperliche Gefährdung darstellt (z. B. Alkohol am Steuer).

Einige Symptome der Störung bestanden mindestens einen Monat lang oder traten in einem Zeitraum von 6 Monaten wiederholt auf.

Die Kriterien der Alkoholabhängigkeit waren nie erfüllt.