

Pharmakotherapie der Angststörungen

Medikamente reduzieren oftmals schneller die Symptomatik als eine Psychotherapie

Angststörungen sind häufig und sollten primär mit einer Psychotherapie, vor allem kognitiver Verhaltenstherapie, behandelt werden. Aber auch die Psychopharmakotherapie der Angststörungen hat sich in zahlreichen kontrollierten Studien als wirksam erwiesen und kann oftmals schneller als eine Psychotherapie die Symptomatik reduzieren.

**ULRICH FROMMBERGER
UND JÖRG ANGENENDT**

Einleitung

Angststörungen zählen zu den häufigsten psychischen Störungen mit häufig chronischem Verlauf. Sie sollten primär ambulant mit psychotherapeutischen Verfahren behandelt werden. Vor allem die Wirksamkeit der kognitiven Verhaltenstherapie (kogVT) bei der Therapie von Angststörungen ist in kontrol-

lierten Studien klar nachgewiesen. Jedoch gibt es auch Patienten, die nicht auf die kogVT ansprechen, deren Angstsymptomatik oder komorbide Störungen so schwerwiegend sind, dass ein psychotherapeutischer Zugang zunächst nicht möglich ist oder die Patienten eine Psychotherapie ablehnen. Ausserdem ist die Verfügbarkeit einer störungsspezifischen Psychotherapie an vielen Orten nur sehr begrenzt.

Die Psychopharmakotherapie der Angststörungen hat sich in zahlreichen kontrollierten Studien als wirksam erwiesen und kann oftmals schneller als eine Psychotherapie die Symptomatik reduzieren. Gerade wenn eine gute therapeutische Beziehung besteht, der Patient mittels Psychoedukation sein Krankheitsbild versteht und die Compliance gegeben ist, kann eine Psychopharmakotherapie eine Alternative zur Psychotherapie sein. Psychotherapie und Psychopharmakotherapie sind keine Gegensätze, bei Therapieresistenz ist immer auch eine Kombination zu erwägen.

Panikstörung mit und ohne Agoraphobie

Trizyklische Antidepressiva: Seit der Erstbeschreibung der wirksamen Behandlung von Panikattacken mit Imipramin (Tofranil®) ist diese Substanz in zahlreichen Studien untersucht worden. Seine kurz- oder mittelfristige *Wirksamkeit für*

70 bis 90 Prozent der Patienten mit Panikstörung mit und ohne Agoraphobie gilt als belegt. Die Wirksamkeit bei der Reduktion von Panikattacken ist nicht an das gleichzeitige Vorhandensein einer depressiven Symptomatik gebunden. *Die Dosis sollte bei mindestens 100 bis 150 mg Imipramin pro Tag liegen* und bei mangelnder therapeutischer Wirksamkeit bis auf 400 mg erhöht werden, soweit nicht Nebenwirkungen und Compliance der Patienten dieses Vorgehen einschränken.

Problematisch sind die bei bis zu 30 Prozent der mit Imipramin behandelten Patienten beschriebenen initialen, amphetaminähnlichen Symptome wie Ängste, Unruhe, Schlafstörungen, Zittern, Tachykardie. Zwar bilden sich diese Symptome im Allgemeinen nach wenigen Tagen bis Wochen zurück, sind aber dennoch häufig Anlass für Therapieabbrüche. Daher ist zu empfehlen, die Therapie mit einer niedrigen Tagesdosis, wie etwa 10 mg, zu beginnen. Je nach Verträglichkeit kann dann in 10 bis 25 mg Schritten gesteigert werden.

Im Gegensatz zu den Benzodiazepinen tritt bei den trizyklischen Antidepressiva *der antiphanische Effekt erst nach zwei bis sechs Wochen ein*, die antiphobische Wirksamkeit mit weiterer Verzögerung. In der *Langzeittherapie* werden mit längerer Einnahme die Rückfallraten geringer. Daher wird die Dauer der Imipramintherapie über mindestens 6 bis 18 Monate empfohlen. Das Absetzen soll über mehrere Wochen langsam und stufenweise erfolgen.

An *Nebenwirkungen* stehen neben den oben erwähnten initialen amphetaminähnlichen Symptomen anticholinerge Symptome im Vordergrund, zum Beispiel Mundtrockenheit, Obstipation, Miktionsbeschwerden oder Schwindel.

Als Alternative zum Imipramin wird das gut untersuchte und für die Indikation Panikstörung zugelassene Clomipramin (Anafranil®) angesehen. Über andere trizyklische (Amitriptylin, Desipramin) und tetrazyklische Substanzen (Maprotilin) liegen zwar auch einzelne Berichte vor, ihre Wirksamkeit ist jedoch weniger gut abgesichert.

MAO-Hemmer: Die Wirkung irreversibler MAO-Hemmer auf Panikattacken und Agoraphobie wurde in einigen Studien geprüft. Die in Deutschland als einzige zugelassene Substanz dieser Stoffklasse – Tranylcypromin – ist wenig untersucht worden. In einer Studie zeigte sich kurzfristig eine positive Wirkung bei der Panikstörung. Nach klinischer Erfahrung werden Dosen von 20 bis 80 mg als ausreichend angesehen. Auch hier sollte sehr niedrig dosiert begonnen werden.

Mehrere *Nachteile* dieser Therapie sind zu beachten: Diätrestriktionen für tyraminhaltige Nahrungsmittel, Restriktionen bei Komedikationen, ihre Toxizität bei Überdosierung sowie Probleme bei der Umstellung auf trizyklische Antidepressiva oder Serotonin-Wiederaufnahmehemmer. Gefürchtet bei den irreversiblen MAO-Hemmern ist das Auftreten hypertensiver Krisen durch Interaktion mit tyraminhaltiger Nahrung oder Sympathomimetika. Die häufiger auftretende orthostatische Hypotonie wird als unangenehm empfunden. Infolge der Aktivierung durch die irreversiblen MAO-Hemmer können Insomnien auftreten. Der grösste Teil der unter irreversiblen MAO-Hemmern auftretenden Nebenwirkungen soll unter der Thera-

pie mit dem reversiblen MAO-Hemmer Moclobemid (Aurorix®) nicht bzw. nur in wesentlich abgeschwächter Form auftreten. Die Wirksamkeit von Moclobemid bei Panikstörung und Agoraphobie ist bislang jedoch nicht ausreichend gesichert.

Serotonin-Wiederaufnahmehemmer: Bei den Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) (Es-)Citalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin und Sertralin ist eine Reduktion der Panikattacken und die Reduktion des Vermeidungsverhaltens gezeigt worden. Paroxetin (z.B. Deroxat®) und Citalopram (z.B. Claropram®, Seropram®) sind in der Schweiz für die Indikation Panikstörung zugelassen. Wegen der bei dieser Gruppe zu Beginn der Behandlung häufig auftretenden serotonergen Nebenwirkungen, wie zum Beispiel Unruhe, Erregung, Schlafstörungen, muss durch sehr vorsichtige initiale Dosierung, ausführliche Information und gegebenenfalls die kurzzeitige Gabe von sedierenden Substanzen, zum Beispiel Promethazin in niedriger Dosis, die Gefahr frühzeitiger Therapieabbrüche vermindert werden.

Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI): Aufgrund der Studienlage muss der SNRI Venlafaxin (Efexor®) als zumindest gleichwertig wie die SSRI bei den Angststörungen angesehen werden und hat aufgrund einer Reihe empirischer Wirkungsnachweise die Zulassung für die Indikationen Agoraphobie mit/ohne Panikstörung, soziale Phobie und generalisierte Angststörung erhalten.

Benzodiazepine: Für Alprazolam (Xanax®) ist in gross angelegten Studien der Wirksamkeitsnachweis bei Panikattacken erbracht worden, daher hat es auch die Zulassung erhalten. Der Wirkungseintritt ist schneller als bei trizyklischen Antidepressiva. Relativ kurze Plasmahalbwertszeiten könnten zur Zunahme von Angst zwischen den Einnahmezeiten und dann zu einer unkontrollierten Dosissteigerung führen. Für andere Benzodiazepine wie Clonazepam mit seiner langen Halbwertszeit wurde dieses Risiko nicht berichtet. Es liegen positive Studien u.a. für Clonazepam, Lorazepam, Diazepam vor. Der häufige Einsatz von Benzodiazepinen in der Praxis ist erklärbar durch die *rasche Wirksamkeit, gute Verträglichkeit und geringe Toxizität*. Daher werden Benzodiazepine oft langjährig verschrieben. Problematisch sind *Benzodiazepin-Entzugssphänomene* sowie die erhebliche Zahl von *Rückfällen* nach Absetzen der Medikation. Als Folge von Benzodiazepin-Abhängigkeit und chronischer Intoxikation drohen den Patienten unter anderem psychomotorische Störungen, paradoxe Reaktionen, Vergesslichkeit, psychische Leistungsminderung, dysphorische Verstimmungszustände und muskuläre Schwäche mit der Gefahr von Stürzen, gerade bei älteren Patienten. Daher wird zumeist empfohlen, die Benzodiazepine nur initial in der Therapie der Panikstörung zu verwenden und ihren Einsatz auf zirka 2 bis 4 Wochen zu beschränken. Um Absetzerscheinungen und Entzugssymptomatik bei Benzodiazepinen zu vermeiden, sieht ein Schema zum «Ausschleichen» ein relativ schnelles Absetzen über 4 Wochen vor mit wöchentlicher Reduktion auf die Hälfte der vorherigen Dosis. Langsamere Schemata geben eine Reduktionsempfehlung von 10 Prozent der Ausgangsdosis alle 2 bis 3 Wochen an.

Tabelle: Zugelassene Medikamente zur Behandlung von Angststörungen in der Schweiz

Angststörung	Trizyklische Antidepressiva	SSRI	Benzodiazepin	RIMA (reversible MAO-Hemmer)	SNRI	andere
Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie	Clomipramin (Anafranil®)	Paroxetin (Deroxat®, Dexanthol®, Parexat®, Paronex®, Paroxetop®) Citalopram (Claropram®, Rusopram®, Seropram®)	Alprazolam (Xanax®)			
Soziale Phobie	Clomipramin (Anafranil®)	Paroxetin (Deroxat®, Parexat®, Paronex®) Escitalopram (Cipralext®)		Moclobemid (Aurorix®)	Venlafaxin (Efexor®)	
Generalisierte Angststörung		Paroxetin (Deroxat®, Parexat®)			Venlafaxin (Efexor®)	Buspiron (Buspar®) Opipramol (Insidon®) Pregabalin (Lyrica®)

Andere Stoffgruppen: Betablocker, Buspiron und niedrigdosierte Depot-Neuroleptika werden bei der Therapie von Panikattacken in ihrer Wirksamkeit als nicht ausreichend belegt angesehen. Depot-Neuroleptika sind bei längerfristiger Gabe mit dem Risiko der Spätdyskinesien behaftet. Daher wird bei Panikstörungen vom Einsatz der Depot-Neuroleptika abgeraten.

Psychopharmakotherapie der sozialen Phobie

Für die *Benzodiazepine* Alprazolam, Bromazepam und Clonazepam zeigte sich in mehreren Studien eine Reduktion von sozialen Ängsten und Vermeidungsverhalten. Sie sind allerdings wegen der Gefahr von Toleranzentwicklung und des Abhängigkeitspotenzials bei längerfristiger Anwendung problematisch. Irreversible (Phenelzine) und reversible (Moclobemid) *MAO-Hemmer* erwiesen sich in mehreren Studien als effektiv zur Reduktion von Angst und Vermeidung, auch bei Patienten mit der generalisierten Form einer sozialen Phobie.

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer sind inzwischen die am besten untersuchte Stoffklasse bei sozialen Phobien, wobei die meisten Studien mit Paroxetin und (Es-)Citalopram, weniger häufig mit Sertralin und Fluvoxamin durchgeführt wurden.

Inzwischen konnte in mehreren Studien die Wirkung von Expositionstherapie pharmakologisch erfolgreich durch sehr niedrig dosierte Einmalgabe des partiellen NMDA-Rezeptor-Agonisten D-Cycloserin vor der Exposition unterstützt werden. Die Pharmakotherapie – vor allem mit SSRI – war in der akuten Behandlungsphase, in der Erhaltungstherapie und bei der Rückfallprophylaxe wirksam.

Zugelassen für die Therapie der sozialen Phobie sind in der Schweiz Clomipramin, Moclobemid, Paroxetin, Venlafaxin und Escitalopram. Häufig wurde in der klinischen Anwendung ein positiver Effekt von Betablockern beschrieben. Sie kommen wegen des regelhaften Auftretens vegetativer Beschwerden bei sozialen Ängsten häufig zum Einsatz, zumal sie von Patienten zumeist gut vertragen werden. Die Wirksamkeit gilt vor allem bei umschriebenen Ängsten (z.B. Auftrittsängsten vor Publikum) als klinisch belegt.

Psychopharmakotherapie der spezifischen Phobie

In der Regel ist bei spezifischen Phobien ohne zusätzlich begleitende Symptomatik (z.B. affektive Störung) keine Pharmakotherapie angezeigt. Eine Pharmakotherapie kann auf die vegetative Reaktion bei Konfrontation mit dem gefürchteten Objekt zielen, zum Beispiel die Dämpfung der peripheren Erregungsvorgänge durch Betablocker. Wenn Patienten unter Medikamenteneinnahme ansonsten angstausslösende Situationen aufsuchen, attribuieren sie häufig das Nichteintreten der befürchteten Konsequenzen und Angstreaktionen auf das Medikament, sodass in der Regel keine der Angstbewältigung dienenden korrigierenden Erfahrungen gemacht werden.

Psychopharmakotherapie der generalisierten Angststörung (GAS)

Antidepressiva wie der Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Paroxetin erwiesen sich als wirksam bei generalisierten Angststörungen. In älteren Studien waren trizyklische Antidepressiva wie Imipramin, Amitriptylin oder Doxepin bereits in nied-

rigen Dosen wie 25 bis 50 mg anxiolytisch und sedierend wirksam. Nicht nur für Antidepressiva, sondern auch für Benzodiazepine wie Alprazolam sind niedrigere Dosen als bei der Panikstörung ausreichend, um eine Anxiolyse zu erzielen. Die medikamentöse Behandlung der GAS mit Azapironen wie Buspiron erwies sich einer Cochrane-Analyse zufolge als signifikant wirksamer als Placebo. Buspiron wirkt anxiolytisch, ohne gleichzeitig zu sedieren, mit guter Verträglichkeit. Als Dosierung sind 15 bis 30 mg oft ausreichend. Der Wirkungseintritt erfolgt verzögert, und beim Umsetzen von Benzodiazepinen auf Buspiron werden Entzugssymptome nicht unterdrückt. Im direkten Vergleich mit Benzodiazepinen waren Azapirone tendenziell weniger wirksam und wurden häufiger vorzeitig abgesetzt. Für die Behandlung der GAS mit dem SNRI Venlafaxin wurde eine längerfristige Anwendung empfohlen, um eine Verbesserung und deren anschließende Stabilität zu erreichen. Höhere Dosierungen erwiesen sich als nicht wirksamer als niedrige. Ein schnelles Ansprechen der GAS zeigte sich auf Pregabalin in einem Dosisbereich von 150 bis 600 mg. Diese Substanz bindet nicht an GABA-Rezeptoren und hat kein Suchtpotenzial. Zugelassen sind Paroxetin, Venlafaxin sowie Pregabalin (Lyrica®) und seit Kurzem auch Duloxetin (in Deutschland) für die Therapie der generalisierten Angststörung.

Weitere für Angststörungen zugelassene Psychopharmaka

Angesichts der breiten Anwendung unterschiedlichster Psychopharmaka bei Angststörungen erstaunt die geringe Anzahl der Medikamente, die von den Zulassungsbehörden ausdrücklich für die Indikation der Angststörungen zugelassen sind. Beispielsweise existiert für eines der international am besten untersuchten Präparate mit nachgewiesener Wirksamkeit bei der Behandlung der Panikstörung (mit Agoraphobie), Imipramin, keine Zulassung in Deutschland. Die zugelassenen Psychopharmaka für die einzelnen Unterformen der Angststörungen finden sich im Überblick in der *Tabelle*. Für die spezifische Phobie gibt es kein Medikament mit spezieller Zulassung. Unspezifischer sind beispielsweise in der deutschen Roten Liste die Anwendungsgebiete «Angst und nervöse Unruhe» für verschiedene Johanniskrautpräparationen, für «Angstsyndrome» das Doxepin, für «Pavor nocturnus» das Imipramin, für «Angst» Opipramol und Buspiron und viele Benzodiazepine für die «symptomatische Behandlung von akuten und chronischen Angst-, Spannungs- und Erregungszuständen» aufgeführt. Die Verschreibungspraxis zeigt, dass viele Angststörungen und Angstsyndrome «off-label» behandelt werden.

Kombinationsbehandlungen

Dies ist eine parallele oder sequenzielle Kombination mindestens zweier Verfahren im gleichen Behandlungsintervall. Die Datelage zur Kombinationstherapie lässt noch viele Fragen offen. Die Wirksamkeit medikamentöser Behandlungen bei Angststörungen ist an deren kontinuierliche Einnahme gebunden, da nach Absetzen der Medikamente erhöhte Rückfallraten bekannt sind. Deswegen ist die zusätzliche Vermittlung aktiver

Bewältigungsressourcen für einen langfristigen Therapieerfolg unentbehrlich. Verhaltenstherapeutische Prinzipien der aktiven Angstbewältigung werden deshalb auch bei primärer Pharmakotherapie zunehmend als notwendig für den Langzeiterfolg angesehen.

Ob umgekehrt eine verhaltenstherapeutische Behandlung durch medikamentöse Begleittherapie wirksamer wird, ist stärker umstritten. Kurzfristig ergaben sich Hinweise auf additive Wirkungen (z.B. bei der Kombination von Verhaltenstherapie mit Antidepressiva bei Agoraphobie und Panikstörung), die aber bei Katamnesen zumeist nicht mehr nachweisbar waren. Manche Kombinationen, zum Beispiel eine Expositionstherapie unter gleichzeitiger Einnahme von Benzodiazepinen bei phobischen Ängsten, sind nicht sinnvoll, da sie die Lernprozesse beeinträchtigen können.

Bei der generalisierten Angststörung könnte eine Kombinationstherapie die Wirkung der Monotherapien verbessern. Zusammenfassend sind Kombinationstherapien nicht als Therapie der ersten Wahl anzusehen. Sie sollten auf Fälle beschränkt bleiben, in denen sich *besondere Indikationen* ergeben, zum Beispiel bei zusätzlich zur Angststörung vorliegender starker Depression oder anderen komorbiden Störungen, die gut auf eine Pharmakotherapie ansprechen, oder bei Therapieresistenz. ■

Für die Autoren:
PD Dr. med. Dipl.-Biol. Ulrich Frommberger
Mediclin Klinik an der Lindenhöhe
Bertha von Suttner Strasse 1, D-77654 Offenburg

Interessenkonflikte: keine

Literatur (Auswahl):

- American Psychiatric Association: Guideline for the treatment of patients with panic disorder. American Psychiatric Press, Washington (DC) 1998.
- Angenendt J, Frommberger U, Berger M: Zum Stellenwert von psychotherapeutisch-pharmakologischen Kombinationstherapien bei Angststörungen. In: Dengler W, H-K Selbmann (Hrsg): Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Angsterkrankungen. Beiträge zu ausgewählten Themen. 121-139. Steinkopff, Darmstadt 2000.
- Angenendt J, Frommberger U, Berger M: Angststörungen. In: Psychische Erkrankungen (M Berger, Hrsg.). S.637-690. Urban & Fischer, München 2004.
- Bakker A, van Balkom A, Spinhoven P: SSRIs vs. TCAs in the treatment of panic disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr. Scand.* 106 (2002) 163-167.
- Bandelow B: Panik und Agoraphobie. Springer, Wien-NewYork 2001.
- Bandelow B, Boerner R, Kasper S, Linden M, Volz H-P, Wittchen U, Möller H-J: Die medikamentöse Behandlung der generalisierten Angststörung. Ein Konsensuspapier. *Psychopharmakotherapie* 14: 136-142 (2007).
- Barlow D, Gorman J, Shear K, Woods S: Cognitive-behavioral therapy, imipramine, or their combination for panic disorder. A randomized controlled trial. *JAMA* (2000): 229-236.
- Furukawa T, Watanabe N, Churchill R: Combined psychotherapy plus antidepressants for panic disorder with and without agoraphobia. *Cochrane Database Syst Rev*, Issue 1, 2007.
- Hofmann S, Meuret A, Smits J, Simon N, Pollak M, Eisenmenger K, Shiekh M, Otto M: Augmentation of exposure therapy with D-Cycloserine for social anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 63 (2006) 298-300.
- Kapczynsky F, Lima M, Souza J, Cunha A, Schmitt R: Antidepressants for generalized anxiety disorder. *Cochrane Database Syst Rev*, Issue 2, 2003.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Clinical Guidelines 22. (Anxiety) (<http://guidance.nice.org.uk/cg22/niceguidance/pdf/English>).
- Rupprecht R, Möller H-J (2008) Angststörungen. In: *Handbuch der Psychopharmakotherapie* (Holsboer F, Gründer G, Benkert O, Hrsg) 911-926. Springer, Heidelberg.
- Stein D, Ipser J, van Balkom A: Pharmacotherapy for social anxiety disorder. *Cochrane Database Syst Rev*, Issue 4, 2000.