

Pharmakotherapie bei Angststörungen

Wann ist sie notwendig, und was ist dabei zu beachten?

Die Pharmakotherapie bei Angststörungen ist insgesamt nur ein schmales Segment zwischen Psychotherapie und Hilfe zur Selbsthilfe. Aber praktisch tätige Ärztinnen und Ärzte müssen die Indikationen der wichtigsten Medikamente kennen. Daneben ist auch, speziell bei stark beeinträchtigenden oder therapieresistenten Angststörungen, der richtige Zeitpunkt einer Überweisung an einen Facharzt oder einen Psychotherapeuten zur ambulanten oder stationären Weiterbehandlung zu bedenken.

Der Arzneimittelbrief

Angst ist ein ganz normaler Gefühlszustand und ein biologisch festgelegtes Alarmsignal. Sie tritt auf, wenn Ereignisse, Situationen oder Vorstellungen als bedrohlich und unkontrollierbar bewertet werden. Das Wort Angst geht auf das lateinische Hauptwort «angustiae» zurück, was Enge (der Brust) bedeutet. Damit wird die Atemnot beschrieben, ein Angstsymptom von vielen. Weitere sind Herzklopfen, Erregung, Muskelspannung, Zittern und das Gefühl der Trockenheit im Mund. Sie sind physiologische Alarmreaktionen des Körpers zur Vorbereitung auf eine Kampf- oder Fluchtsituation. Angst ist somit wesentlich am Überleben beteiligt. In der

MERKSÄTZE

- ❖ Die Pharmakotherapie ist bei allen Angstdiagnosen, selbst bei Panikattacken, qualitativ weitgehend identisch.
- ❖ Für die akute Intervention stehen Benzodiazepine zur Verfügung.
- ❖ Für die Langzeittherapie sind Antidepressiva Mittel der ersten Wahl.
- ❖ Die individuelle Auswahl wird weniger vom Wirkspektrum als vom Nebenwirkungs- und Interaktionsprofil entschieden.
- ❖ Der Goldstandard der Behandlung bei Angsterkrankungen ist die Kombination von kognitiver Verhaltenstherapie und Hilfe zur Selbsthilfe sowie, falls erforderlich, medikamentöser Therapie.

Psychologie wurde der Zusammenhang zwischen Angst und Leistungsfähigkeit als Yerkes-Dodson-Gesetz bekannt (1). Zu den speziellen Formen und zur Therapie der Angst sind in den letzten Jahren ausführliche Übersichten und Einzelberichte erschienen (2–11). Besonders hervorzuheben ist die Leitlinie des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (12).

Das Hauptkriterium für eine Behandlungsbedürftigkeit der Angst liegt im Ausmass der Lebenseinschränkungen, besonders der sozialen und beruflichen Behinderung und des individuellen Leidensdrucks (*Kasten*). Das Paniksyndrom kann sich sogar als medizinischer Notfall präsentieren.

Verschiedene Formen der Angststörungen

Zunächst ist es wichtig zu unterscheiden, ob es sich um eine primäre oder eine sekundäre Angstsymptomatik handelt. Sekundäre Angstsymptome können beispielsweise bei endokrinen (Hyperthyreose, Cushing-Syndrom), metabolischen (Hypoglykämie), kardialen (Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörungen), zerebralen (Epilepsie) und pulmonalen (Asthma bronchiale, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung) Erkrankungen auftreten. Erstmalige Angstsymptome nach dem 45. Lebensjahr lassen eher eine somatische Ursache vermuten. Auch muss immer an Entzugssymptome gedacht werden, zum Beispiel bei Alkohol- oder Medikamentenmissbrauch.

Im zweiten Schritt muss zwischen objekt- und situationsunabhängiger Angst (z.B. Panikstörung oder generalisierte Angststörung) und objekt- und situationsgebundenen Ängsten (Agoraphobie, soziale Phobie oder spezifische Phobie) unterschieden werden. In *Tabelle 1* sind weitere Merkmale von Untergruppen aufgeführt. Aus den nach ICD 10 differenzierten Diagnosen ergibt sich keine spezielle Pharmakotherapie. Sie ist bei allen Angstdiagnosen, selbst bei Panikattacken, qualitativ weitgehend identisch und kann zusammengefasst dargestellt werden. In Deutschland und in der Schweiz sind allerdings nicht alle Wirkstoffe für alle Angststörungen formal zugelassen.

Die generalisierte Angststörung

Sie tritt auf mit einer Lebenszeitprävalenz von 4 bis 6 Prozent (5) und ist gekennzeichnet von einer frei flottierenden Angst mit Anspannung, Besorgnis und Befürchtungen. Ein weiterer wichtiger Symptomenkomplex sind verschiedene körperliche Beschwerden, zum Beispiel Herzklopfen, Atembeschwerden, Brustschmerzen, Schwindel, Schwäche, Muskelverspannungen, Übelkeit und Unfähigkeit zu entspannen.

Tabelle 1:

Differenzialdiagnose der primären Angststörung

| | |
|---|---|
| Chronisch überdauernde Angst mit Anspannung. Sorgen und Befürchtungen über alltägliche Dinge und Probleme | → Generalisierte Angststörung (ICD-10: F41.1) |
| Spontan und unabhängig von Situationen auftretende Angst | → Panikstörung (ICD-10: F41.0) |
| Vermeidungsverhalten von folgenden Situationen aus Angst vor einer Panikattacke: Menschenmengen, öffentliche Plätze, allein reisen | → Agoraphobie mit Panikstörung (ICD-10: F40.00) |
| Angst vor sozialen Situationen oder Bewertung durch andere | → Soziale Phobie (ICD-10: F40.1) |
| Angst vor nicht sozialen Situationen und Objekten (z.B. Flugangst, Angst vor Spinnen etc.) | → Spezifische Phobie (ICD-10: F40.2) |

Kasten:

Wann ist Angst als Krankheit zu werten?

Ängste können pathologisch werden, wenn sie:

- ❖ ohne reale Bedrohung auftreten
- ❖ zu lange andauern
- ❖ auch nach Beseitigung der realen Bedrohung auftreten
- ❖ mit sehr unangenehmen körperlichen Symptomen verbunden sind
- ❖ keine Bewältigungsstrategien zulassen
- ❖ das Unterlassen wichtiger Aktivitäten zur Folge haben.

Panikattacken

Sie können zum Beispiel in Verbindung mit Platzangst (Agoraphobie) in grossen Menschenmengen auftreten, aber auch völlig unabhängig von besonderen Situationen. Hauptkennzeichen ist das plötzliche und wiederholte Auftreten schwerster Symptome. Die Patienten befürchten häufig, dass sie sterben könnten, und informieren die Feuerwehr. Nach solchen Erfahrungen vermeiden viele die Situationen, die sie für auslösend halten. Durch das Vermeidungsverhalten kann es zwar sein, dass keine Panikattacken mehr auftreten, jedoch ist das gesamte Leben erheblich eingeschränkt und beeinträchtigt.

Psychotherapie und Hilfe zur Selbsthilfe

Der Goldstandard der Behandlung von Angsterkrankungen ist die Kombination von kognitiver Verhaltenstherapie mit Hilfe zur Selbsthilfe und – falls erforderlich – medikamentöser Therapie. Im Rahmen der kognitiven Verhaltenstherapie können auch zu Beginn die genauere Diagnose gestellt und Empfehlungen zu einer medikamentösen Behandlung gegeben werden.

Da die Psychotherapie häufig nicht unmittelbar zur Verfügung steht, werden zunächst die verschiedenen Methoden der Selbsthilfe empfohlen. Geeignete Manuale sind erhältlich, zum Beispiel bei Agoraphobie mit Panikstörung (25, 26) sowie ein Selbsthilfeprogramm bei sozialer Phobie (27). Auf der Internetseite www.panikattacken.de können Betroffene hilfreiche Informationen finden und bekommen auch eine Anleitung zur Selbsttherapie. Es gibt auch erprobte Internetprogramme (13, 14). Psychotherapie und Hilfe zur Selbst-

hilfe sind im gesamten Verlauf der Behandlung zwar die wesentlichen therapeutischen Massnahmen, hier aber soll nur die Pharmakotherapie besprochen werden.

Pharmakotherapie

Müssen chronische Angststörungen neben Psychotherapie langfristig mit Psychopharmaka behandelt werden, sind Antidepressiva, gegebenenfalls Anxiolytika, indiziert. In *Tabelle 2* sind die Wirkstoffe aufgeführt, die in der Schweiz zur Behandlung von Angststörungen zugelassen sind.

Antidepressiva

Die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) und in zunehmendem Masse auch die selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI) sind nach übereinstimmender Meinung die Mittel der ersten Wahl. Ihre Wirkung ist aber erst nach rund 2 bis 6 Wochen zu erwarten und die volle Wirkung häufig erst nach weiteren 4 bis 6 Wochen. Bei Wirksamkeit wird empfohlen, die antidepressive Therapie für 1 bis 2 Jahre weiterzuführen (vgl. *Tabelle 2*). Danach kann bei Symptombfreiheit ein Auslassversuch unternommen werden. Dabei sollte die Dosis des Antidepressivums schrittweise reduziert werden.

Patienten, die mit Antidepressiva behandelt werden, müssen zu Beginn über den langsamen Wirkungseintritt aufgeklärt werden, aber auch über die Gefahr, dass Angstsymptome erneut auftreten können, besonders, wenn das Antidepressivum abrupt abgesetzt wird. Engmaschige Kontrollen in der ärztlichen Praxis müssen angeboten und organisiert werden. Insgesamt ist bei der individuellen Therapie das Neben- und Wechselwirkungsprofil der Wirkstoffe entscheidend (z.B. [5]). Viele verlängern die QT-Zeit und können bedrohliche Herzrhythmusstörungen auslösen (15). In Verbindung mit anderen Arzneimitteln, zum Beispiel mit Tramadol oder Triptanen, können sie das gefährliche Serotoninsyndrom auslösen (16). Besonders das trizyklische Antidepressivum Clomipramin hat neben serotonergen auch zentrale anticholinerge Nebenwirkungen und ist verantwortlich für ein erhöhtes Sturzrisiko. Es sollte daher bei älteren Menschen (> 65 Jahre) vermieden werden (17).

Die einzelnen SSRI unterscheiden sich in ihrer Selektivität. Escitalopram und Citalopram haben eine hohe serotonerge Spezifität, während beispielsweise Paroxetin auch eine Affinität zu cholinergen Rezeptoren hat und daher typische anti-

Tabelle 2:

Psychopharmaka zur additiven Behandlung von Angststörungen in der Schweiz

| Wirkstoff | Wirkmechanismus | Initial-/Zieldosis (mg) | Besonderheiten/Nebenwirkungen |
|---------------------------------|-----------------|-------------------------|---|
| Citalopram ¹ | SSRI | 5/40 | nicht sedierend, hohe serotonerge Selektivität |
| Escitalopram ^{1, 2, 3} | SSRI | 5/20 | nicht sedierend, hohe serotonerge Selektivität |
| Paroxetin ^{1, 2, 3} | SSRI | 10/40 | hohes pharmakokinetisches Interaktionspotenzial, Gewichtszunahme |
| Sertralin ^{1, 3} | SSRI | 25/100 | gute Studienlage, auch für kardiovaskulär kranke Patienten geeignet (28, 29), für alle Unterformen der Angststörungen zugelassen |
| Venlafaxin ^{1, 2, 3} | SSNRI | 75/150 | nicht sedierend, Blutdruckanstieg möglich, antinozepitiv |
| Clomipramin ¹ | TZA | 10/60 | sedierend, Gewichtszunahme, hohes pharmakokinetisches Interaktionspotenzial, anticholinerg |
| Duloxetin ² | SSNRI | 30/60–120 | nicht sedierend, antinozepitiv |
| Pregabalin ² | GABA-Analogen | 150/600 | sedierend, Abhängigkeit möglich, schneller Wirkungseintritt, Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz |
| Opipramol ⁴ | NMDA-Modulator | 50/300 | sedierend, anticholinerg |
| Moclobemid ³ | MAO-Hemmer | 300/600 | nicht sedierend, keine sexuellen Funktionsstörungen, keine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz, hohes pharmakokinetisches Interaktionspotenzial |
| Hydroxyzin ⁴ | H1-Blocker | 50/150 | sedierend, anticholinerg |

SSRI = selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TZA = trizyklisches Antidepressivum; SSNRI = selektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; GABA = Gammaaminobuttersäure; NMDA = N-Methyl-D-Aspartat; MAO = Monoaminoxidase; ¹ = zugelassen für Agoraphobie/Panikstörung; ² = zugelassen für generalisierte Angststörung; ³ = zugelassen für soziale Phobie; ⁴ = zugelassen für die symptomatische Behandlung von Angstsymptomen; alle Angaben gemäss Swissmedic, Stand: 9. April 2014; die Tabelle erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Tabelle 3:

Wichtige pharmakokinetische Daten ausgewählter Benzodiazepine

| Wirkstoff | Dosis (mg) (Maximaldosis/Tag) | Eliminations- halbwertszeit (h) | Sedierung |
|------------|----------------------------------|------------------------------------|-----------|
| Alprazolam | 4–6 (10) | 10–15 | + |
| Diazepam | 5–10 (20) | 20–40 | +++ |
| Lorazepam | 0,5–5 (8) | 8–24 | ++ |

cholinerge Nebenwirkungen hervorrufen kann (18). Zusätzlich vermindert es aufgrund der irreversiblen Hemmung von Zytochrom 2D6 die Wirkung von Tamoxifen mit der Gefahr, Rezidive bei Patientinnen mit Brustkrebs zu fördern und auch die Letalität zu erhöhen (19). Des Weiteren wird Paroxetin nicht empfohlen für Patienten mit Herzinsuffizienz, die Metoprolol einnehmen, denn es kann den Plasmaspiegel von Metoprolol erhöhen. Citalopram hat von allen SSRI die höchste Affinität zum Histaminrezeptor, was Heisshunger auf Zucker und eine Gewichtszunahme zur Folge haben kann (18). Typische serotonerg vermittelte Nebenwirkungen sind Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Unruhe, Schlafstörungen, vermehrtes Schwitzen und sexuelle Funktionsstörungen.

Es gibt Hinweise dafür, dass die SSNRI weniger häufig sexuelle Funktionsstörungen hervorrufen als SSRI, aber häufiger Beschwerden beim Wasserlassen (20). Serotonerge Antidepressiva können Hyponatriämien auslösen, worauf besonders zu achten ist, wenn gleichzeitig ein Thiazid oder ein ACE-Hemmer eingenommen wird. Ausserdem hemmen sie die Aggregation der Thrombozyten. In Kombination mit ASS und/oder Antikoagulanzen können sie das Risiko für Blutungen steigern.

Opipramol, ein trizyklisches Antidepressivum, wird mit guter Wirksamkeit bei körperbezogenen Ängsten verordnet. Dabei sind allerdings anticholinerge Nebenwirkungen, insbesondere Verwirrheitszustände bei älteren Patienten, zu beachten.

Benzodiazepine

Sie werden häufig zu Beginn der anxiolytischen Behandlung, also innerhalb der Wirklatenz der Antidepressiva, als Akuttherapie eingesetzt (3–5, 12; vgl. *Tabelle 3*). Sie entfalten ihre Wirkung über den Gamma-Aminobuttersäure-(GABA-)Rezeptor und verstärken die hemmende Wirkung der GABA. Der Vorteil der Benzodiazepine besteht in der schnellen angstlösenden Wirkung und der relativ guten Verträglichkeit. Des Weiteren wirken sie sedierend, zentral muskelrelaxierend und antikonvulsiv. Sie unterscheiden sich unter anderem in ihrer Pharmakokinetik (kurz, mittel- und lang wirksam) sowie in dem Ausmass der Sedierung (s. *Tabelle 3*).

Die regelmässige Einnahme von Benzodiazepinen muss wegen Sucht- beziehungsweise Abhängigkeitspotenzial auf 3 bis 4 Wochen (maximal 6 Wochen) beschränkt sein (21). Insbesondere bei älteren Menschen können sie kumulieren und erhebliche Komplikationen nach sich ziehen, besonders Stürze. Benzodiazepine stehen daher auf der sogenannten PRISCUS-Liste, einer Liste von Wirkstoffen, die für ältere Menschen potenziell ungeeignet sind (17).

Pregabalin

Pregabalin ist bei generalisierter Angststörung gut wirksam (7). Verglichen mit Antidepressiva hat es den Vorteil, dass die Wirkung schneller eintritt (innerhalb der ersten Woche). Jedoch wurde auf ein erhöhtes Missbrauchs- und Abhängigkeitspotenzial hingewiesen (vgl. 22). SSNRI sowie Pregabalin wirken auch schmerzlindernd.

Therapieresistente Angststörung

Die Therapieziele sind hierbei, die Häufigkeit von Panikattacken, die Erwartungsangst und die Einschränkungen des alltäglichen Lebens zu reduzieren, das heisst die Lebensqualität zu verbessern. Die Einschränkungen und der Verlauf der Angststörung können mit speziellen Skalen, wie zum Beispiel der Panic and Agoraphobia Scale, der Sheehan Disability Scale oder der Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Scale gemessen werden (23).

Sollten die Symptome nach 6 bis 8 Wochen bei suffizienter Dosierung der anxiolytischen Therapie nicht um mindestens 25 Prozent abgenommen haben, spricht man von Therapieresistenz. Das ist bei ungefähr einem Drittel der Patienten der Fall (23).

Bei Therapieresistenz sollte eine Überweisung an einen Fachärztin/-arzt für Psychiatrie und Psychotherapie oder Psychosomatik erwogen werden, gegebenenfalls auch eine teilstationäre oder stationäre Aufnahme. Insbesondere bei auftretenden Suizidgedanken oder starker Beeinträchtigung des Alltagslebens (der Patient verlässt z.B. nicht mehr seine Wohnung, lange Arbeitsunfähigkeit) ist eine Indikation zur Krankenhausbehandlung gegeben.

Bei therapieresistenten Panikstörungen bessert eine kognitive Verhaltenstherapie zusätzlich zur bestehenden medikamentösen Behandlung die Angstsymptomatik (6). Sie ist bei jeder Angststörung, spätestens aber bei Therapieresistenz empfehlenswert.

Geschlechtsspezifische Aspekte

Frauen sind von allen Angsterkrankungen häufiger betroffen als Männer. Panikstörungen und generalisierte Angststörungen haben bei Frauen eine dreifach höhere Prävalenz (24). Einzige Ausnahme ist die soziale Phobie, die bei Frauen und Männern gleich häufig auftritt. ❖

Diese Arbeit erschien zuerst in «Der Arzneimittelbrief» Nr. 2, Februar 2014. Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung der Herausgeber D. von Herrath und W.-D. Ludwig. Die Angaben zu den Medikamentenzulassungen wurden von der Redaktion ARS MEDICI für die Schweiz angepasst.

Literatur:

- Yerkes RM, Dodson JD, J Comp Neurol 1908; 18: 459.
- Ravindran LN, Stein MB, J Clin Psychiatry 2010; 71: 839.
- Farach FJ et al.: J Anxiety Disord 2012; 26: 833.
- Benkert O, Hippus H, Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie, 9. überarb. Aufl., Springer, Berlin, 2012.
- Bandelow B et al., Dtsch Arztebl 2013; 110: 300 und AMB 2004; 38: 39.
- Bandelow B et al., World J Biol Psychiatry 2007; 8:175.
- Reinhold JA et al., Expert Opin Pharmacother 2011; 12: 2457.
- Frommberger U et al., Nervenarzt 1995; 66: 173.
- AMB 2011, 45: 29.
- Guaiana G et al., Cochrane Database of Systematic Reviews 2013; Issue 7. Art. No.: CD010676.
- Taylor CB: BMJ 2006; 332: 951.
- www.nice.org.uk/guidance/CG 113.
- Anonymus: Gute Pillen – Schlechte Pillen 2013; Heft 5: 4.
- www.net-step.de/start/
- AMB 2004, 38: 49 und AMB 2012; 46: 24DB01.
- AMB 2013; 47: 43.
- Holt S et al., Dtsch Arztebl Int 2010; 107: 543.
- Carrasco JL, Sandner C, Int J Clin Pract 2005; 59: 1428.
- AMB 2010, 44: 26.
- Whiskey E, Taylor D, J Psychopharmacol 2013; 27: 732.
- Cloos JM, Ferreira V, Curr Opin Psychiatry 2009; 22: 90.
- Gahr M et al.: J Addict Med 2013, 7: 147 und AMB 2011; 45: 29.
- Holt RL, Lydiard RB: Psychiatry (Edgemont) 2007; 4: 48.
- Donner NC, Lowry CA, Pflugers Arch 2013; 465: 601 und AMB 2013; 47: 78.
- Mathews A et al., Platzangst. Ein Übungsprogramm für Betroffene und Angehörige. Karger, Basel, 2004.
- Schmidt-Traub S: Angst bewältigen. Selbsthilfe bei Panik und Agoraphobie. Springer, Heidelberg, 2004.
- Markway BG, Markway PM: Frei von Angst und Schüchternheit. Soziale Ängste besiegen – ein Selbsthilfeprogramm. Beltz, Weinheim, 2013.
- Parisis J et al., Expert Opin Pharmacother 2007; 8: 1529.
- Glassman AH et al., Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHEART) Group, JAMA 2002; 288: 701.