

Pharmakotherapie der Angststörungen

Einleitung

Eine vor kurzem publizierte europäische Studie geht davon aus, dass die 1 – Jahres - Prävalenz der Angststörungen bei 12 % liegt, Frauen leiden doppelt so häufig wie Männer darunter.

Die Psychopharmakotherapie der Angststörungen hat sich in zahlreichen kontrollierten Studien als wirksam erwiesen und kann oftmals schneller als eine Psychotherapie die Symptomatik reduzieren. Psychotherapie und Psychopharmakotherapie sind keine Gegensätze, bei Therapieresistenz ist immer auch eine Kombination in Erwägung zu ziehen. Die Studien, die sich mit einer Langzeittherapie mit der primär wirksamen Substanz befassen, liefen bisher 1 bzw. 2 Jahre.

Panikstörung mit und ohne Agoraphobie

Trizyklische Antidepressiva:

Die wirksame Behandlung von Panikattacken mit Imipramin (Tofranil®) ist in zahlreichen Studien untersucht worden, kurz- oder mittelfristige Wirksamkeit für 70 bis 90 Prozent der Patienten mit Panikstörung mit und ohne Agoraphobie gilt als belegt.

Die Dosis sollte bei mindestens 100 bis 150 mg Imipramin pro Tag liegen und bei mangelnder therapeutischer Wirksamkeit bis auf 400 mg erhöht werden.

Bei bis zu 30 Prozent der mit Imipramin behandelten Patienten treten initial, amphetaminähnliche Symptome wie Ängste, Unruhe, Schlafstörungen, Zittern und Tachykardie auf, die sich zwar nach wenigen Tagen bis Wochen zurück bilden aber häufig Anlass für Therapieabbrüche sind. Es empfiehlt sich, mit einer niedrigen Tagesdosis, wie 10 mg zu beginnen und dann in 10 bis 25 mg Schritten zu steigern. Im Gegensatz zu den Benzodiazepinen tritt bei den TCA der antipanische 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* treten ausserdem anticholinerge Symptome wie Mundtrockenheit, Obstipation, Miktionsbeschwerden oder Schwindel auf. Die Alternative zum Imipramin ist das gut untersuchte und für die Indikation Panikstörung zugelassene Clomipramin (Anafranil®).

Serotonin-Wiederaufnahmehemmer:

Bei den SSRI (Es-)Citalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin und Sertralin konnte eine Reduktion der Panikattacken und die Reduktion des Vermeidungsverhaltens gezeigt werden. Paroxetin (z.B. Deroxat®) und Citalopram (z.B. Seropram®) sind in der Schweiz für die Indikation Panikstörung zugelassen. Wegen der 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 kann der SNRI Venlafaxin (Efexor®) als gleichwertig wie die SSRI bei den Angststörungen angesehen werden und hat die Zulassung für die Indikationen Agoraphobie mit/ohne Panikstörung, soziale Phobie und generalisierte Angststörung.

Benzodiazepine:

Für Alprazolam (Xanax®) ist in gross angelegten Studien der Wirksamkeitsnachweis bei Panikattacken erbracht worden. Der Wirkungseintritt ist schneller als bei trizyklischen Antidepressiva. Relativ kurze Plasmahalbwertszeiten könnten zur Zunahme von Angst zwischen den Einnahmezeiten und zu einer unkontrollierten Dosissteigerung führen. Weiterhin 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. Problematisch sind *Benzodiazepin-Entzugsphänomene* sowie die erhebliche Zahl von *Rückfällen* nach Absetzen der Medikation. Als Folge von Benzodiazepin-Abhängigkeit und chronischer Intoxikation können die Patienten unter psychomotorischen Störungen, paradoxen Reaktionen, Vergesslichkeit, psychischer Leistungsminderung, dysphorischen Verstimmungszuständen und muskulärer Schwäche mit der Gefahr von Stürzen leiden. Die Benzodiazepine sollten nur initial in der Therapie der Panikstörung verwendet werden (2 bis 4 Wochen). Ein relativ schnelles Absetzen über 4 Wochen mit wöchentlicher Reduktion auf die Hälfte der vorherigen Dosis ist nach Möglichkeit vorzuziehen, langsamere Schemata geben eine Reduktionsempfehlung von 10 Prozent der Ausgangsdosis alle 2 bis 3 Wochen an.

Andere Stoffgruppen:

Betablocker, Buspiron und niedrigdosierte Depot - Neuroleptika werden bei der Therapie von Panikattacken in ihrer Wirksamkeit als nicht ausreichend belegt angesehen. Wegen des Risikos von Spätdyskinesien 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 (Phenelzin) 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.

SSRI 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. 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. Wenn Patienten unter Medikamenteneinnahme ansonsten angstausslösende Situationen aufsuchen, werden häufig keine der Angstbewältigung dienenden korrigierenden Erfahrungen gemacht werden.

Psychopharmakotherapie der generalisierten Angststörung (GAS)

SSRI wie Paroxetin erwiesen sich als wirksam bei generalisierten Angststörungen. In älteren Studien waren TCA wie Imipramin, Amitriptylin oder Doxepin bereits in niedrigen Dosen wie 25 bis 50 mg wirksam.

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 bei 15 bis 30 mg. Der Wirkungseintritt erfolgt allerdings verzögert, und beim Umsetzen von Benzodiazepinen auf Buspiron werden Entzugssymptome nicht unterdrückt.

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 nicht als wirksamer.

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 für die Therapie der generalisierten Angststörung.

Weitere für Angststörungen zugelassene

Psychopharmaka

Unspezifischer sind 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 andere Benzodiazepine für die «symptomatische Behandlung von akuten und chronischen Angst-, Spannungs- und Erregungszuständen».

Die Verschreibungspraxis zeigt, dass viele Angststörungen und Angstsyndrome «off-label» behandelt werden.

Der duale Noradrenalin- und Dopamin-Wiederaufnahmehemmer (NCRI) Wellbutrin XR (Bupropion) wird wegen den bereits bestehenden Schlaf- und Appetitstörungen bei Angst- und Panikstörungen, die ebenfalls als bekannte Nebenwirkungen des Medikaments auftreten können, nicht als Mittel der Wahl empfohlen.

Kombinationsbehandlungen

Die Datenlage 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 Bewältigungsstrategien für einen langfristigen Therapieerfolg unentbehrlich. Ob verhaltenstherapeutische Behandlungen durch medikamentöse Begleittherapie wirksamer werden, ist noch nicht so gut bekannt. Kurzfristig ergaben sich Hinweise auf additive Wirkungen (z.B. bei der Kombination von Verhaltenstherapie mit Antidepressiva bei Agoraphobie und Panikstörung).

Bei der generalisierten Angststörung könnte eine Kombinationstherapie die Wirkung der Monotherapien verbessern.

Zusammenfassend sind Kombinationstherapien nicht als Therapie der ersten Wahl anzusehen aber bei *speziellen Indikationen*, zum Beispiel bei zusätzlich vorliegender starker Depression oder anderen komorbiden Störungen, die gut auf eine Pharmakotherapie ansprechen, oder bei Therapieresistenz.

Im **Forschungsbereich** (Psychiatrische Universitätsklinik Zürich) hat man das Stresshormon Cortisol, das z.B. in Prüfungssituationen den Gedächtnisabruf hemmen und zum sogenannten „Blackout“ führen kann dahingehend untersucht, inwieweit sich diese Eigenschaft beispielsweise bei traumatischen oder angstvollen Gedächtnisinhalten auswirken könnte und Hinweise gefunden, dass Cortisol - Gaben bei Patienten mit posttraumatischen Belastungsstörungen positive Effekte haben.

Dr. M. Kirsten-Krüger
Rheinfelden, 27.03.2009