DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 48, S. 9; Ausgabe 02 / 2014

Pharmakotherapie der Angststörungen

Zusammenfassung: 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. 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. Daneben ist auch – speziell bei stark beeinträchtigenden oder therapieresistenten Angststörungen – der richtige Zeitpunkt einer Überweisung an eine(n) Fachärztin/-arzt oder Psychotherapeutin/en zur ambulanten oder stationären Weiterbehandlung zu bedenken.

Einleitung: Angst ist ein ganz normaler Gefühlszustand und ein biologisch festgelegtes Alarmsignal. Es 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, 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 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 (12).

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 verfügbar sind,
- das Unterlassen wichtiger Aktivitäten zur Folge haben.

Das Hauptkriterium für eine Behandlungsbedürftigkeit der Angst liegt im Ausmaß der Lebenseinschränkungen, besonders der sozialen und beruflichen Behinderung und dem individuellen Leidensdruck. Das Paniksyndrom kann sich sogar als medizinischer Notfall präsentieren.

Verschiedene Formen der Angststörungen (vgl. Abb. 1): Zunächst ist es wichtig zu unterscheiden, ob es sich um eine primäre oder eine sekundäre Angstsymptomatik handelt. Sekundäre Angstsymptome

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

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, z.B. Alkohol oder Benzodiazepine. Im zweiten Schritt muss zwischen objekt- und situationsunabhängiger Angst unterschieden werden (z.B. Panikstörung oder generalisierte Angststörung) oder objekt- und situationsgebundenen Ängsten (Agoraphobie, soziale Phobie oder spezifische Phobie). In Abb. 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 sind allerdings nicht alle Wirkstoffe für alle Angststörungen formal zugelassen.

Die generalisierte Angststörung: Sie tritt auf mit einer Lebenszeitprävalenz von 4%-6% (5) und ist gekennzeichnet von einer frei flottierenden Angst mit Anspannung, Besorgnis und Befürchtungen. Ein weiterer wichtiger Symptomkomplex sind verschiedene körperliche Beschwerden, z.B. Herzklopfen, Atembeschwerden, Brustschmerzen, Schwindel, Schwäche, Muskelverspannungen, Übelkeit und Unfähigkeit zu entspannen.

Panikattacken: Sie können z.B. 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.

Therapie (Abb. 2): 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, z.B. 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 Selbsthilfe 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 Tab. 1 sind die Wirkstoffe aufgeführt, die in Deutschland zur Behandlung von Angststörungen zugelassen sind.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Antidepressiva: Die selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) und in zunehmendem Maße auch die selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSNRI) sind nach übereinstimmender Meinung die Mittel der ersten Wahl. Ihre Wirkung ist aber erst nach ca. 2-6 Wochen zu erwarten, und die volle Wirkung häufig erst nach weiteren 4-6 Wochen. Bei Wirksamkeit wird empfohlen, die antidepressive Therapie für 1-2 Jahre weiterzuführen (vgl. Tab. 1). Danach kann bei Symptomfreiheit 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, z.B. Tramadol oder Triptanen, können sie das gefährliche Serotonin-Syndrom auslösen (vgl. 16). Besonders das trizyklische Antidepressivum Clomipramin hat neben serotonergen auch zentrale anticholinerge Nebenwirkungen und verursacht 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 Affinität zu cholinergen Rezeptoren hat und daher typische anticholinerge 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 Antikoagulanzien 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 Verwirrtheitszustände 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. Tab. 2). 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

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

und antikonvulsiv. Sie unterscheiden sich u.a. in ihrer Pharmakokinetik (kurz-, mittel- und langwirksam) sowie in dem Ausmaß der Sedierung (s. Tab. 2).

Die regelmäßige Einnahme von Benzodiazepinen muss wegen *Sucht- bzw. Abhängigkeitspotenzial* auf 3-4 Wochen (maximal sechs 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 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, d.h., die Lebensqualität zu verbessern. Die Einschränkungen und der Verlauf der Angststörung können mit speziellen Skalen, wie z.B. 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 6-8 Wochen bei suffizienter Dosierung der anxiolytischen Therapie nicht um mindestens 25% abgenommen haben, spricht man von Therapieresistenz. Das ist bei ungefähr einem Drittel der Patienten der Fall (23). Bei Therapieresistenz sollte eine Überweisung an eine Fachärztin/-arzt für Psychiatrie und Psychotherapie oder Psychosomatik erwogen werden, ggf. 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.

Literatur

1. Yerkes,R.M., und Dodson, J.D.: J. Comp. Neurol. 1908, **18**, 459.
2. Ravindran, L.N., und Stein, M.B.: J. Clin. Psychiatry2010, **71**, 839. Link zur Quelle
3. Farach, F.J., et al.: J. Anxiety Disord. 2012, **26**, 833. Link zur Quelle
4. Benkert, O., undHippius, H.: Kompendiumder Psychiatrischen Pharmakotherapie, 9. überarb. Aufl., Springer, Berlin. 2012.
5. Bandelow, B., et al.: Dtsch.Arztebl. 2013, **110**, 300. Link zur Quelle. AMB 2004, **38**, 39. Link zur Quelle

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

6. Bandelow,B., et al.: World J. Biol. Psychiatry 2007, **8**,175. Link zur Quelle
7. Reinhold, J.A., et al.: Expert Opin. Pharmacother 2011, **12**, 2457. Link zur Quelle
8. Frommberger, U.,et al.: Nervenarzt 1995, **66**, 173. Link zur Quelle
9. AMB2011, **45**, 29. Link zur Quelle
10. Guaiana, G., et al.: CochraneDatabase of Systematic Reviews 2013, Issue 7. Art. No.: CD010676. DOI:10.1002/14651858.CD010676
11. Taylor, C.B.: BMJ 2006, **332**,951. Link zur Quelle
12. www.nice.org.uk/guidance/CG 113. Link zur Quelle
13. Anonymus: GutePillen-Schlechte Pillen 2013, Heft 5, Seite 4.
14. www.net-step.de/start/Link zur Quelle
15. AMB 2004, **38**, 49 Link zur Quelle. AMB 2012, **46**, 24DB01. Link zur Quelle
16. AMB 2013, **47,** 43. Link zur Quelle
17. Holt, S., et al.: Dtsch. Arztebl. Int. 2010, **107**,543. Link zur Quelle
18. AMB 2010, **44**, 26. Link zur Quelle
19. Whiskey, E., und Taylor, D.: J. Psychopharmacol.2013, **27**, 732. Link zur Quelle
20. Cloos, J.M.,und Ferreira, V.: Curr. Opin. Psychiatry 2009, **22**, 90. Link zur Quelle
21. Gahr, M., et al.: J. Addict. Med. 2013, **7**,147 Link zur Quelle. AMB 2011, **45**, 29. Link zur Quelle
22. Holt, R.L., und Lydiard,R.B.: Psychiatry (Edgemont) 2007, **4**, 48. Link zur Quelle
23. Donner, N.C., und Lowry, C.A.: Pflugers Arch. 2013, **465**, 601 Link zur Quelle . Vgl. AMB 2013, **47**, 78. Link zur Quelle
24. Mathews, A., etal.: Platzangst. Ein Übungsprogramm für Betroffene und Angehörige. Karger, Basel. 2004.
25. Schmidt-Traub,S.: Angst bewältigen. Selbsthilfe bei Panik und Agoraphobie. Springer,Heidelberg. 2004.
26. Markway. B.G.,und Markway, P.M.: Frei von Angst und Schüchternheit. Soziale Ängste besiegen –Ein Selbsthilfeprogramm. Beltz, Weinheim. 2013.
27. Parissis,J., et al.: Expert Opin. Pharmacother. 2007, **8**, 1529. Link zur Quelle
28. Glassman, A.H., et al. (SADHART = **S**ertraline**A**nti**D**epressant **H**eart **A**ttack **R**andomized **T** rial):JAMA 2002, **288**, 701 Link zur Quelle . Erratum: JAMA 2002, **288**,1720. AMB 2001, **35**, 33. Link zur Quelle

Tabelle 2
Wichtige pharmakokinetische Daten ausgewählter Benzodiazepine

Wirkstoff	Dosis in mg (Maximal-dosis/d)	Eliminations-Halbwertszeit (h)	Sedierung
Alprazolam	4-6 (10)	10-15	+
Diazepam	5-10 (20)	20-40	+++
Lorazepam	0,5-5 (8)	8-24	++

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.