

Zur medikamentösen Behandlung generalisierter Angststörungen

Zusammenfassung: Generalisierte Angststörungen werden häufig verkannt und falsch behandelt. Psychotherapie ist wirksam, aber nicht überall und nicht leicht verfügbar. Eine Therapie mit Psychopharmaka ist leichter verfügbar und wird entsprechend häufiger angewendet. Es fehlen aussagekräftige Studien zum Vergleich der Wirksamkeit von Psychotherapie und Pharmakotherapie bzw. zu deren Kombination. Psychopharmaka sind nachweislich wirksamer als eine Behandlung mit Plazebo. Nach einer aktuellen Netzwerk-Metaanalyse der publizierten Studien haben Duloxetin, Pregabalin, Venlafaxin und Escitalopram das beste Verhältnis zwischen Wirksamkeit und Verträglichkeit. Die Effektstärke ist jedoch nicht hoch. Im Aufklärungsgespräch mit den Patienten müssen daher Aspekte wie Wirkeintritt, Verfügbarkeit und Nachhaltigkeit der verschiedenen Therapieformen eingehend besprochen werden, ebenso wie die möglichen unerwünschten Wirkungen und Wechselwirkungen. Die Präferenz des informierten Patienten ist ausschlaggebend.

Generalisierte Angststörungen (GA) äußern sich auch in körperlichen Symptomen wie Zittern, Herzrasen, Schwindel, Kopfschmerzen, Muskelverspannungen, gastrointestinalen Beschwerden, Atemnot sowie Konzentrations- und Schlafstörungen. Diese Symptome werden häufig fehlinterpretiert, und viele Betroffene werden nicht oder falsch behandelt. Anders als bei einer Panikstörung treten die Symptome einer GA nicht anfallsartig auf, sondern sind unterschwellig als Dauerzustand vorhanden. Meist können die Patienten mit GA nicht angeben, wovor sie eigentlich Angst haben. Sie werden durch ständige Sorgen gequält, dass ihnen oder ihren Verwandten etwas zustoßen könnte. Die GA wird formal (ICD-Klassifikation) von anderen Angsterkrankungen wie Panikstörungen, Agoraphobie, sozialer Phobie oder spezifischen Phobien abgegrenzt, wobei Überlappungen vorliegen können. Zudem besteht bei einem beträchtlichen Teil der Patienten auch eine Depression (1).

Die Lebenszeitprävalenz einer GA beträgt etwa 4%-6% (vgl. 2). Nach einer älteren britischen Untersuchung erfüllen 3% der Bevölkerung die Diagnosekriterien einer

GA, von diesen wurden aber nur 8% korrekt diagnostiziert und behandelt (3). Der Schweregrad einer GA wird mit Hilfe spezieller Rating-Skalen erfasst. Am gebräuchlichsten ist die Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A; 4). Dabei erfolgt eine Fremdbewertung von 14 Symptomkomplexen, d.h. nicht durch den Patienten selbst. Für jedes Item werden zwischen 0-4 Punkte vergeben (maximale Punktzahl: 56). Ein Score < 18 bedeutet eine leichte, zwischen 18-24 eine mittelschwere und ab 25 Punkten eine schwere Angststörung.

Eine Behandlungsindikation ergibt sich bei der GA in erster Linie aus dem subjektiven Leidensdruck, dem Grad der psychosozialen Einschränkungen und einer Komplikation wie etwa einem Missbrauch von psychoaktiven Substanzen. Ziele der Therapie sind u.a.: Lindern der Symptome, Verbesserung der Lebensqualität und der sozialen Funktionen, Wiederherstellung der beruflichen Leistungsfähigkeit und Erhalten einer Remission (1).

Es gibt zwei etablierte Behandlungsoptionen: Psychotherapie (Kognitive Verhaltenstherapie, Psychodynamische Psychotherapie) und Pharmakotherapie (vgl. 2). Laut der S3-Leitlinie „Behandlung von Angststörungen“ von 20 Fachgesellschaften und Interessenverbänden aus dem Jahre 2014 (1) soll Patienten mit GA entweder eine Psychotherapie *oder* eine Pharmakotherapie angeboten werden (sog. „Patientenorientierte Behandlung“; Evidenz-/Empfehlungsgrad Ia/A = Evidenz aus einer Metaanalyse mit mindestens 3 RCT/“Soll“-Empfehlung). Hier wird also keine Präferenz ausgesprochen. Bei der Auswahl der Therapie soll die Präferenz des *informierten Patienten* berücksichtigt werden. Im Aufklärungsgespräch sollen Aspekte wie Wirkeintritt, Nachhaltigkeit, unerwünschte Wirkungen, Verfügbarkeit, Zeitaufwand und Kosten erörtert werden. Bei begleitenden psychischen Erkrankungen, wie Depression, Alkohol- oder Tablettenabhängigkeit, ist die Therapie danach auszurichten.

Die Psychotherapie ist im Gegensatz zur Pharmakotherapie nicht überall leicht verfügbar. Somit sind Psychopharmaka – ob zu Recht, ist unklar – derzeit die häufigere Erstlinien-Behandlung der GA. Viele Psychopharmaka wurden in der Indikation GA getestet, meist gegen Plazebo. Die Ansprechrate liegt bei 60-75%. Die Besserung auf der HAM-A-Skala im Vergleich zu Plazebo liegt jedoch im Mittel nur

bei < 3 Punkten, was auf einer Skala mit bis zu 56 Punkten keiner großen Wirksamkeit entspricht.

In der S3-Leitlinie werden folgende Wirkstoffe zur Erstlinien-Behandlung bei GA empfohlen (jeweils mit einem Evidenz-/Empfehlungsgrad Ia/A): Escitalopram (10-20 mg/d), Paroxetin (20-50 mg/d), Venlafaxin (75-225 mg/d) und Duloxetin (60-120 mg/d). Pregabalin wird ebenfalls als Erstlinienmedikament genannt, allerdings nur mit dem Empfehlungsgrad Ia/B. Die Wirkung der genannten Arzneimittel soll angeblich nach 2 Wochen einsetzen (Spanne 1-6 Wochen); die empfohlene Behandlungsdauer beträgt mindestens 6-12 Monate (1).

Die Pharmakotherapie der GA ist häufig mit unangenehmen Nebenwirkungen verbunden, wie sexueller Dysfunktion, Schlafstörungen, Gewichtszunahme und Absetz- bzw. Entzugsphänomenen (vgl. 5). Dies dürfte auch ein Grund dafür sein, dass die Therapieadhärenz nicht besonders hoch ist. Eine Analyse von > 29.000 britischen Patienten mit GA ohne komorbide Depression ergab, dass nahezu die Hälfte der Patienten das verordnete Psychopharmakon nach durchschnittlich 3,7 Monaten wieder abgesetzt hatte (6). Wir haben daher 2014 empfohlen, die Auswahl des Arzneimittels weniger nach seinem Wirkspektrum als nach dem Nebenwirkungs- und Interaktionsprofil vorzunehmen (vgl. 2).

Welche Psychopharmaka die günstigste Nutzen-Risiko-Relation bei der GA haben, wollte eine britische Forschergruppe aus London und Cardiff herausfinden (7). Hierzu führten die Autoren, von denen nur zwei von sechs Interessenkonflikte mit der pharmazeutischen Industrie angeben, eine sog. „Network-Metaanalyse“ durch, also eine Schätzung von Effekten bei fehlenden direkten Vergleichsstudien (vgl. 8). Sie suchten nach allen randomisierten kontrollierten Arzneimittel-Studien die zwischen 1999 und 2017 bei erwachsenen Patienten mit GA durchgeführt worden waren. Zur Bemessung der Wirksamkeit sollten die Studien die Veränderung auf der HAM-A-Skala als primären oder sekundären Endpunkt angegeben haben. Zur Bemessung der Verträglichkeit wurde die „Drop-Out-Rate“ in den Studien verwendet; dabei wurden auch nicht publizierte Daten berücksichtigt. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit der einzelnen Wirkstoffe wurden verglichen, wobei als Referenz eine Behandlung mit Plazebo diente.

Ergebnisse: Insgesamt erfüllten 89 Studien mit 25.441 Patienten (62% Frauen) die Einschlusskriterien. Der HAM-A-Score betrug zu Beginn 25 Punkte (IQR: 24-27). Die Therapiedauer betrug 4-26, im Median 8 Wochen. Von den Studien waren 71% plazebokontrolliert, und 51% testeten mehr als eine aktive Medikation. Insgesamt wurden 22 Psychopharmaka analysiert. Die meisten Studien wurden von einem Arzneimittelhersteller im Rahmen der klinischen Entwicklung durchgeführt. Am häufigsten waren Studien mit Paroxetin (n = 17), Benzodiazepinen (n = 15), Venlafaxin (n = 14), Escitalopram (n = 13) und Pregabalin (n = 11). Die Wirksamkeit, verglichen mit Plazebo, betrug im Mittel -2,6 Punkte auf der HAM-A-Skala.

Die größten Effekte mit akzeptablen Vertrauensintervallen wurden mit Quetiapin (-3,6 Punkte), Duloxetin (-3,13 Punkte) und Pregabalin (-2,79 Punkte) erzielt. Agomelatin, Ocinaplon und Bupropion hatten zwar noch größere Effekte, wurden aber jeweils bei zu wenigen Patienten getestet.

Die Wahrscheinlichkeit, dass die Patienten die Studie abbrachen, war am höchsten bei Citalopram (Odds Ratio = OR: 3,62), Mirtazapin (OR: 3,36) und Imipramin (OR: 2,83). Bei Quetiapin war die Wahrscheinlichkeit ebenfalls deutlich höher als mit Plazebo (OR: 1,44), so dass die Nutzen-Risiko-Relation insgesamt als ungünstig eingeschätzt wurde. Das beste Verhältnis zwischen Wirksamkeit und Verträglichkeit sehen die Autoren bei Duloxetin, Pregabalin, Venlafaxin und Escitalopram. Diese Einschätzung deckt sich – bis auf Paroxetin – mit den noch gültigen S3-Leitlinien von 2014 (1).

Literatur

1. S3-Leitlinie Behandlung von Angststörungen.
https://www.dgppn.de/_Resources/Persistent/0c2fc607fa678377a9efb4f13d5ce7007f2c43d0/S3-LL_Lang_Angstst%C3%B6rungen_2014.pdf
2. AMB 2014, **48**, 09.
3. Bebbington, P.E., et al. Psychol. Med 2000, **30**, 1369.
4. Maier, W., et al.: J. Affect. Disord. 1988, **14**, 61.
5. AMB 2015, **49**, 65.
6. Chollet, J., et al.: Value Health 2013, **16**, 1133.
7. Slee, A., et al.: Lancet 2019, **393**, 768.
8. Kiefer, C., et al.: Dtsch. Arztebl. Int. 2015, **112**, 803.