

# Die Behandlung der Angsterkrankungen

## Panikstörung, Agoraphobie, generalisierte Angststörung, soziale Angststörung, spezifische Phobien<sup>1</sup>

Erich Seifritz<sup>a,b,e</sup>, Josef Hättenschwiler<sup>a</sup>, Ulrich Michael Hemmeter<sup>a</sup>, Guido Bondolfi<sup>a</sup>, Martin Preisig<sup>a</sup>, Stefan Rennhard<sup>a</sup>, Martin Hatzinger<sup>a,c,e</sup>, Susanne Walitza<sup>a,d</sup>, Annette Brühl<sup>a,e</sup>, Edith Holsboer-Trachler<sup>a</sup>

### Einleitung

Diese Behandlungsempfehlungen orientieren sich an den S3-Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) für die Behandlung von Angststörungen und dem Konsensus-Statement der Österreichischen Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie (ÖGPB) zur Behandlung von Angststörungen [1, 2]. Sie fassen den wissenschaftlichen Erkenntnisstand über evidenzbasierte Strategien zur Behandlung von Panikstörung, Agoraphobie, generalisierter Angststörung, sozialer Angststörung (sozialer Phobie) und spezifischen Phobien nach den Kriterien der International Classification of Diseases (ICD-10, WHO 1991) sowie des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) zusammen [3, 4].

Die psychiatrische Theorie und Praxis beruhen in der Schweiz auf einem biopsychosozialen Ansatz in der Diagnostik und Behandlung psychischer Störungen (vgl. Weiterbildungsprogramm und Leitbild der SGPP und der SGKJPP). Entsprechend wurden Empfehlungen zur evidenzbasierten Behandlung, die im Wesentlichen die Psychotherapie und Psychopharmakotherapie umfasst und mögliche Zusatztherapien bei ausreichender Evidenz nur erwähnt, in Zusammenarbeit mit den Fachgesellschaften erarbeitet. Für komplexe, therapieresistente oder kombinierte Angsterkrankungen existiert derzeit jedoch nur unzureichende empirische Evidenz. Hier können daher individualisierte Behandlungsstrategien mit z.B. unterschiedlichen Psychotherapieverfahren oder Kombinationstrategien erforderlich sein, welche, neben den Leitlinien und Behandlungsempfehlungen, erfahrungsgeleitet und wirkungsorientiert eingesetzt werden können. Es wäre definitiv sinnvoll, den Evidenzgrad des Expertenkonsensus für den Einsatz anerkannter Therapieverfahren und -kombinationen zu erarbeiten und in Form von Entscheidungsbäumen und Behandlungsalternativen zur Verfügung zu stellen. Angsterkrankungen haben oft chronischen Charakter und erfordern daher in der Regel eine längerfristige Behandlung. Die Behandlungsempfehlungen setzen eine gründliche ärztliche diagnostische Abklärung voraus, wobei andere psychische und somatische Erkrankungen erfasst oder ausgeschlossen und

angstauslösende Faktoren (u.a. psychosoziale Stressfaktoren, Medikamente wie beispielsweise Schilddrüsenhormone) berücksichtigt werden müssen. Ziel der Behandlung ist die Reduktion von Angstsymptomen, Vermeidungsverhalten und subjektivem Leiden, sowie die Verbesserung oder Wiederherstellung der Lebensqualität, der sozialen Integration, der beruflichen Leistungsfähigkeit und der Selbstständigkeit im Alltag. Die Grundelemente der psychiatrisch-psychotherapeutischen Therapie (aktiv abwartende Begleitung, medikamentöse, psychotherapeutische Behandlung und Kombinationstherapie) sollten während der gesamten Behandlung unter Berücksichtigung von klinischen Faktoren wie Symptomschwere, Erkrankungsverlauf und Präferenz der Patienten angemessen eingesetzt werden.

Die Evidenzkategorie der einzelnen Therapien wird in Stufen mit dazugehörigen Empfehlungsgraden angegeben, die sich nach der S3-Leitlinie für die Behandlung von Angststörungen richten und auf den Empfehlungen nach Eccles & Mason, 2001 beruhen (TABELLE 1) [5]. Für die S3-Leitlinie wurden alle verfügbaren randomisierten klinischen Studien (RCTs) zu Angststörungen ausgewertet. Methodische Kriterien bestimmen die Evidenz; d.h. die Bewertung der Wirksamkeit einer Intervention basiert in der Regel auf RCTs, Metaanalysen und systematischen Reviews auf Basis von RCTs. Aus dem Fehlen von RCTs für einzelne Behandlungen kann jedoch nicht der Rückschluss gezogen werden, dass diese Verfahren nicht wirksam sind, sondern lediglich, dass nicht ausreichend Evidenz für eine Wirksamkeit vorliegt. Methodisch bedingt können RCTs den Nutzen spezifischer Psychotherapie- oder pharmakologischer

Die Erstellung dieser schweizerischen Behandlungsempfehlungen wurde von keiner kommerziellen Organisation finanziell unterstützt.

Zur besseren Lesbarkeit wird in diesen Behandlungsempfehlungen das generische Maskulinum verwendet. Die verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich auf alle Geschlechter, sofern nicht explizit anders bezeichnet.

<sup>a</sup> Schweizerische Gesellschaft für Angst und Depression (SGAD)

<sup>b</sup> Schweizerische Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie (SGPP)

<sup>c</sup> Swiss Society of Biological Psychiatry (SSBP)

<sup>d</sup> Schweizerische Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie (SGKJPP)

<sup>e</sup> Swiss Conference of Academic Psychiatry (SCAP)

Mit Dank an Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Borwin Bandelow, Göttingen, und em. O. Univ.-Prof. Dr. h. c. mult. Dr. med. Siegfried Kasper für die kritische Durchsicht und wertvollen Kommentare.

Behandlungsempfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Angst und Depression (SGAD), der Swiss Society of Biological Psychiatry (SSBP), in Zusammenarbeit mit der Schweizerischen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie (SGPP), der Schweizerischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie (SGKJPP) sowie der Swiss Conference of Academic Psychiatry (SCAP). Die Behandlungsempfehlungen basieren auf der S3-Leitlinie für die Behandlung von Angststörungen der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) sowie auf dem Konsensus-Statement der Österreichischen Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie (ÖGPB) zur Behandlung von Angststörungen [1, 2].

Diese Behandlungsempfehlung wird auf der Website der SGAD ([www.sgad.ch](http://www.sgad.ch)), der SGPP ([www.sgpp.ch](http://www.sgpp.ch)), der SGBP ([www.ssbp.ch](http://www.ssbp.ch)), der SCAP ([www.scapsy.ch](http://www.scapsy.ch)) und der SGKJPP ([www.sgkjpp.ch](http://www.sgkjpp.ch)) publiziert. Die Befolgung oder Nichtbefolgung dieser Empfehlungen hat für Ärzte und Ärztinnen weder haftungsbefreiende noch haftungsbegründende Wirkung.

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	Seite 1
2. Diagnostik	Seite 2
3. Differentialdiagnostik	Seite 4
4. Die Wahl der Therapieform	Seite 5
5. Medikamentöse Behandlung	Seite 6
6. Psychotherapie und andere nichtmedikamentöse Massnahmen	Seite 11
7. Vergleich zwischen Psycho- und Pharmakotherapie	Seite 13
8. Kombination von Psychopharmaka und Psychotherapien	Seite 13
9. Behandlung von Angsterkrankungen in speziellen Lebensphasen	Seite 14
10. Aktualisierung der Behandlungsempfehlungen	Seite 15
11. Korrespondenz	Seite 16

Verfahren unter den real existierenden Versorgungsbedingungen (*effectiveness*) nur eingeschränkt abbilden, ohne Studienlage kann jedoch in Leitlinien keine Empfehlung erfolgen. Eine ausführliche Beschreibung der im Folgenden erwähnten Studiendaten, einschliesslich der vollständigen Auflistung relevanter Literaturverweise, findet sich in der S3-Leitlinie der DGPPN für die Behandlung von Angststörungen [1]. Es ist zu beachten, dass einige der empfohlenen Medikamente in der Schweiz nicht bzw. noch nicht für die Behandlung von Angsterkrankungen zugelassen sind.

## Diagnostik

Jede Angststörung erfordert eine umfangreiche klinische Diagnostik, welche u. a. strukturierte Interviews, Symptom-Rating-Skalen, Selbst- und Fremdeinschätzungen und eine umfassende körperliche Untersuchung, auch zur Erfassung komorbider Störungen, beinhalten sollte.

Die Panikstörung, die Agoraphobie, die generalisierte Angststörung, die soziale Angststörung (soziale Phobie) und die spezifischen Phobien gelten als «klassische Angststörungen» und werden in der fünften Version des *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5) in einer jeweils eigenen Kategorie aufgeführt (TABELLE 2). Im Gegensatz zum DSM-IV ordnet das DSM-5 auch die Störung mit Trennungsangst und den selektiven Mutismus den Angststörungen zu [3]. Da zu diesen neu aufgenommenen Diagnosen kaum Behandlungsstudien verfügbar sind, werden sie in diesen Behandlungsempfehlungen nicht berücksichtigt. In Abgrenzung zu den Angststörungen werden die Zwangsstörung und die posttraumatische Belastungsstörung (PTSD, *post-traumatic stress disorder*) gemäss DSM-5 neu einem jeweils eigenen Kapitel zugeordnet [2]. Ausschlaggebend für diese Entscheidung sind die zentrale Rolle von Intrusionen, die vielfältigen affektiven Merkmale bei PTSD und das mögliche Auftreten von Zwangshandlungen auch ohne Vorliegen von Angst.

**Tabelle 1: Evidenzkategorien und Empfehlungsgrade, adaptiert nach der S3-Behandlungsleitlinie für Angststörungen [5]**

**Evidenzkategorien: ausschliesslich auf der Wirksamkeit der Therapieformen basierend, ohne Berücksichtigung der Vor- und Nachteile einer Therapie, wie z. B. unerwünschte Wirkungen, Wechselwirkungen, Abhängigkeitspotenzial.**

<b>Ia</b>	Evidenz aus einer Metaanalyse von mindestens 3 RCTs
<b>Ib</b>	Evidenz aus mindestens einer RCT oder einer Metaanalyse von weniger als 3 RCTs
<b>IIa</b>	Evidenz aus zumindest einer methodisch gut kontrollierten Studie ohne Randomisierung
<b>IIb</b>	Evidenz aus zumindest einer methodisch guten, quasi-experimentellen deskriptiven Studie
<b>III</b>	Evidenz aus methodisch guten, nichtexperimentellen Beobachtungsstudien, wie z. B. Vergleichsstudien, Korrelationsstudien und Fallstudien
<b>IV</b>	Evidenz aus Berichten von Expertenkomitees oder Expertenmeinung und/oder klinische Erfahrung anerkannter Autoritäten

**Empfehlungsgrade: basierend auf Evidenzkategorien, einschliesslich zusätzlicher Faktoren der klinischen Beurteilung wie der Qualität der Studien, der klinischen Relevanz der Studienergebnisse, der Abwägung von Nutzen und potenziellem Schaden einer Behandlung, ihrer Umsetzbarkeit im Alltag, sowie ökonomischer, ethischer und rechtlicher Erwägungen. Empfehlungsgrade wurden im Rahmen eines strukturierten Konsensverfahrens (nominaler Gruppenprozess) vergeben.**

<b>A</b>	A+: positiv Zumindest eine RCT von insgesamt guter Qualität und Konsistenz, die sich direkt auf die jeweilige Empfehlung bezieht und nicht extrapoliert wurde (Evidenzebenen Ia und Ib) A-: negativ Von der jeweiligen Therapie wird auf Basis der Evidenzebenen Ia und Ib abgeraten
<b>B</b>	B+: positiv Gut durchgeführte klinische Studien, aber keine RCTs mit direktem Bezug zur Empfehlung (Evidenzebenen II oder III) oder Extrapolation von Evidenzebene I, falls der Bezug zur spezifischen Fragestellung fehlt. B-: negativ Von der jeweiligen Therapie wird auf der Basis der Evidenzebenen II und III abgeraten
<b>O</b>	O+: positiv Berichte von Expertenkreisen oder Expertenmeinung und/oder klinische Erfahrung anerkannter Autoritäten (Evidenzkategorie IV) oder Extrapolation von Evidenzebene IIa, IIb oder III. Diese Einstufung zeigt an, dass direkt anwendbare klinische Studien von guter Qualität nicht vorhanden oder nicht verfügbar waren. O-: negativ Für die jeweilige Intervention liegen keine ausreichenden Daten für eine Empfehlung vor.

<b>KKP (Klinischer Konsenspunkt)</b>	KKP+: positiv Expertenkonsens: Die Evidenzlage lässt keine eindeutigen Bewertungen zur Beantwortung relevanter klinischer Fragestellungen zu, die Empfehlungen werden als Expertenkonsens formuliert. KKP-: negativ Expertenkonsens: negative Empfehlung
--------------------------------------	---

In der zehnten Version der *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* (ICD-10) werden die klassischen Angststörungen, im Gegensatz zum DSM-5, noch in einer Kategorie zusammengefasst (TABELLE 3). Zudem werden sie zusammen mit PTSD und der Zwangsstörung in einem gemeinsamen Kapitel (neurotische, Belastungs- und somatoforme Störungen) aufgeführt. Analog zum DSM-5 folgt

auch die 11. Revision der ICD diesem Vorgehen und grenzt diese beiden Störungen in einem separaten Kapitel von den klassischen Angststörungen ab. Zudem werden, wie im DSM-5, die Störung mit Trennungsangst sowie der selektive Mutismus auch im ICD-11 den Angststörungen zugeordnet.

**Tabelle 2: Angststörungen gemäss DSM-5, adaptiert nach [3]**

DSM-5-Kategorien (ICD-11 Code)	Definition nach DSM-5	Dauer
<b>Agoraphobie (6B02)</b>	Ausgeprägte Furcht oder Angst in mindestens 2 der folgenden Situationen: 1. Beim Benutzen öffentlicher Verkehrsmittel 2. Auf offenen Plätzen 3. In geschlossenen öffentlichen Räumen 4. Beim Schlange stehen oder in einer Menschenmenge 5. Allein ausser Haus	Anhaltend, typischerweise über 6 Monate oder länger
<b>Panikstörung (6B01)</b>	Wiederholte unerwartete Panikattacken	Bei mindestens einer der Attacken folgt ein Monat oder länger mit mindestens einem der folgenden Symptome: 1. Anhaltende Besorgnis oder Sorgen über das Auftreten weiterer Panikattacken oder ihre Konsequenzen 2. Eine deutlich fehlangepasste Verhaltensänderung infolge der Attacken (Vermeidung)
<b>Soziale Angststörung (soziale Phobie) (6B04)</b>	Ausgeprägte Furcht oder Angst vor einer oder mehreren sozialen Situationen, in denen die Person von anderen Personen beurteilt werden könnte	Anhaltend, typischerweise über 6 Monate oder länger
<b>Spezifische Phobie (6B03)</b>	Ausgeprägte Furcht oder Angst vor einem spezifischen Objekt oder einer spezifischen Situation	Anhaltend, typischerweise über 6 Monate oder länger
<b>Generalisierte Angststörung (6B00)</b>	Übermässige Angst und Sorge (furchtsame Erwartung) bezüglich mehrerer Ereignisse oder Tätigkeiten	Während mindestens 6 Monaten an der Mehrzahl der Tage
<b>Störung mit Trennungsangst (6B05)</b>	Eine dem Entwicklungsstand unangemessene und übermässige Furcht oder Angst vor der Trennung von Bezugspersonen	Bei Erwachsenen: über 6 Monate oder länger. Bei Kindern und Jugendlichen: mindestens über 4 Wochen
<b>Selektiver Mutismus (6B06)</b>	Andauernde Unfähigkeit, in bestimmten Situationen zu sprechen, in denen das Sprechen erwartet wird (z. B. in der Schule), wobei in anderen Situationen gesprochen wird	Mindestens 1 Monat

**Tabelle 3: Kurzbeschreibung der Angststörungen nach der ICD-10-Definition [4].**

**Panikstörung (ICD-10-Code: F41.0)**

Die Panikstörung ist durch häufige, paroxysmale Panikattacken charakterisiert. Panikattacken sind Zustände mit intensiver Angst und Unwohlsein, die von mindestens 4 von 14 somatischen und psychischen Symptomen begleitet werden. Eine Panikattacke erreicht ihren Höhepunkt meist nach 10 Minuten und dauert in der Regel nicht länger als 30 Minuten. Oft fürchten Patienten, unter einer schwerwiegenden körperlichen Erkrankung zu leiden, wie z. B. Herzinfarkt oder Schlaganfall. Häufig Ausbildung von Vermeidungsverhalten/ Agoraphobie und (antizipatorischer) Angst vor der Angst.

**Agoraphobie (ICD-10-Code: F40.0)**

Agoraphobie ist durch Furcht an Orten und in Situationen gekennzeichnet, in denen ein Entkommen schwierig oder medizinische Hilfe nicht verfügbar wäre, wenn eine Panikattacke aufträte. Etwa zwei Drittel der Patienten mit einer Panikstörung leiden gleichzeitig unter einer Agoraphobie. Beispiele für solche Situationen sind Menschenmengen, Schlangestehen, weit weg von zu Hause sein oder Reisen in öffentlichen Verkehrsmitteln. Die Situationen werden sehr häufig vermieden bzw. unter starkem Unwohlsein und Angst ertragen.

**Soziale Phobie (ICD-10-Code: F40.10, in ICD-11 und DSM-5: soziale Angststörung genannt)**

Diese Erkrankung wird durch eine deutliche andauernde und übertriebene Angst gekennzeichnet, beobachtet zu werden oder durch andere Personen in sozialen Situationen negativ beurteilt zu werden. Sie ist mit körperlichen und kognitiven Symptomen verbunden. Die Situationen werden vermieden oder unter intensiver Angst und Unwohlsein ertragen. Typisch für solche Situationen sind Sprechen in der Öffentlichkeit, Sprechen mit Unbekannten oder der kritischen Beurteilung durch andere Menschen ausgesetzt zu sein.

**Spezifische Phobien (ICD-10-Code: F40.2)**

Als spezifische Phobie wird exzessive und übertriebene Angst vor einzelnen Objekten oder Situationen bezeichnet (z. B. Fliegen in Flugzeugen, Höhenangst, Angst vor Tieren oder der Anblick von Blut und Verletzungen).

**Fortsetzung von Tabelle 3.**

**Generalisierte Angststörung (ICD-10-Code: F41.1)**

Die Hauptmerkmale der generalisierten Angststörung sind übergrosse Befürchtungen und Sorgen. Die Patienten leiden an körperlichen Angstsymptomen sowie unter Ruhelosigkeit, Reizbarkeit, Konzentrationsschwierigkeiten, Muskelverspannungen, Schlafstörungen und leichter Ermüdbarkeit. Die Patienten neigen z. B. zu Sorgen, dass ein Verwandter ernsthaft krank werden oder einen Unfall haben könnte.

**Zwangsstörung**

**(ICD-10-Code: F42.-, nach DSM-5 und nach ICD-11 nicht mehr den Angststörungen zugeordnet)**

Die Zwangsstörung ist durch Zwangshandlungen, Zwangsgedanken oder beides gekennzeichnet, die wegen des damit verbundenen Unwohlseins, des Zeitaufwands für die Zwangshandlungen und der Einschränkung der beruflichen und sozialen Leistungsfähigkeit zu starken Beeinträchtigungen und Leidensdruck führen. Beispiele für Zwangsgedanken sind Furcht vor Ansteckung oder sich aufdrängende sexuelle, körperliche oder religiöse Vorstellungen. Beispiele für Zwangshandlungen sind Wasch-, Kontroll-, Wiederholungs-, Ordnungs- oder Zählzwang, Horten von Gegenständen oder Angst vor Berührung.

**Posttraumatische Belastungsstörung**

**(ICD-10-Code: F43.1, nach DSM-5 und nach ICD-11 nicht mehr den Angststörungen zugeordnet)**

Ausgelöst durch ein traumatisches Ereignis von aussergewöhnlicher Schwere, entweder innerhalb von 6 Monaten oder danach (verzögerter Typ) auftretend. Unausweichliche Erinnerung oder Wiederinszenierung des Ereignisses im Gedächtnis, in Tagträumen oder Träumen. Häufig zu beobachten, aber für die Diagnose nicht wesentlich, sind Gefühlsabstumpfung, emotionaler Rückzug, vegetative Störung und die Vermeidung von Reizen, die eine Wiedererinnerung an das Trauma hervorrufen können.

**Gemäss ICD-11 werden auch folgende Erkrankungen den Angststörungen zugeordnet.**

**Störung mit Trennungsangst (ICD-10-Code: F93.0)**

Eine Störung mit Trennungsangst soll nur dann diagnostiziert werden, wenn die Furcht vor Trennung den Kern der Angst darstellt und wenn eine solche Angst erstmals während der frühen Kindheit auftrat. Sie unterscheidet sich von normaler Trennungsangst durch eine unübliche Ausprägung, eine abnorme Dauer über die typische Altersstufe hinaus und durch deutliche Probleme in sozialen Funktionen.

**Selektiver Mutismus (ICD-10-Code: F94.0)**

Dieser ist durch eine deutliche, emotional bedingte Selektivität des Sprechens charakterisiert, so dass das Kind in einigen Situationen spricht, in anderen definierbaren Situationen jedoch nicht. Diese Störung ist üblicherweise mit besonderen Persönlichkeitsmerkmalen wie Sozialangst, Rückzug, Empfindsamkeit oder Widerstand verbunden.

## Differentialdiagnostik

Jede Angsterkrankung erfordert neben der ausführlichen Anamnese der Symptomatik und der strukturierten Diagnostik, eine umfangreiche körperliche Untersuchung und Differentialdiagnostik.

### Somatische Differenzialdiagnosen

Zu den häufigen somatischen Differenzialdiagnosen der Angsterkrankungen gehören:

- **Lungenerkrankungen:** Asthma bronchiale, dauerhaft atemwegsverengende Lungenerkrankung (COPD), respiratorische Insuffizienz
- **Herz-Kreislaufferkrankungen:** Angina pectoris, Myokardinfarkt, Synkopen, Arrhythmien
- **Neurologische Erkrankungen:** komplex-partielle Anfälle, Migräne, Migraine accompagnée, Multiple Sklerose, Tumore, andere Schwindelursachen
- **Endokrine Störungen:** Hypoglykämie, Hyperthyreose, Hyperkaliämie, Hypokalzämie, akute intermittierende Porphyrie, Insulinom, Karzinoid, Phäochromozytom

Um eine organische Ursache der Beschwerden auszuschliessen, sollten mindestens folgende Untersuchungen durchgeführt werden:

- Ausführliche Anamnese
- Körperliche Untersuchung
- Blutbild, Blutzucker, Elektrolyte, Schilddrüsenstatus
- EKG mit Rhythmusstreifen
- Ggf. Sauerstoffsättigung
- Ggf. kraniale Bildgebung (MRT, CT)
- Ggf. EEG

Weitere diagnostische Massnahmen richten sich nach den jeweiligen vermuteten organischen Krankheitsbildern (TABELLE 4).

**Tabelle 4: Erweiterte somatische Differenzialdiagnostik der Angststörungen. Adaptiert nach [1]**

Fachbereich	Untersuchung	Ausschluss
<b>Allgemein-medizinische/ internistische Untersuchung</b>	Klinische Untersuchung, Blutdruck, Puls, Körpergewicht, EKG, Belastungs-EKG, Laboruntersuchung, bei spezieller Indikation: Röntgen-Thorax, evtl. 24-Stunden-Blutdruck, 24-Stunden-EKG, Echokardiographie,	Angina pectoris, Myokardinfarkt, Synkope, kardiale Arrhythmien, Lungenerkrankungen, Hyperkaliämie, Hypokalzämie, Hypoglykämie, Insulinom, Hyperthyreose, Karzinoid, Phäochromozytom
<b>Neurologische Untersuchungen</b>	Klinische Untersuchung, EEG, cerebrale Bildgebung, Liquordiagnostik, Dopplersonografie	(Komplex)-fokale Epilepsie, vertebrobasiläre Perfusionsstörung, chronisch entzündliche ZNS-Erkrankungen, Migräne/Migraine accompagnée
<b>HNO-ärztliche Untersuchung</b>	Elektronystagmographie, Videonystagmographie, kalorischer Reflextest, Vestibularisprüfung, Rotationsprüfung	Benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel, periphere Vestibularisstörung, Morbus Menière

**Tabelle 5: Screeningfragen zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung von Angststörungen gegenüber anderen psychischen Erkrankungen. Adaptiert nach [1].**

Differenzialdiagnose	Screeningfragen
<b>Zwangsstörung</b>	Leiden Sie unter Angst, wenn Sie bestimmte Dinge nicht tun können, wie z. B. die Hände waschen, Türen oder Geräte im Haushalt zu kontrollieren, und müssen Sie diese Handlungen daher extrem häufig durchführen? Haben Sie jemals unter Gedanken gelitten, die unsinnig waren und immer wieder kamen, auch wenn Sie es gar nicht wollten?
<b>Somatisierungsstörung</b>	Leiden Sie unter häufigen und wechselnden Beschwerden (wie Kopf-, Brust-, Gelenk-, Muskel-, Bauch- oder Unterleibsschmerzen, Aufstossen, Erbrechen, Übelkeit, Blähungen, Jucken, häufigem Wasserlassen, Schmerzen beim Geschlechtsverkehr, Herzrasen, unregelmäßigem Herzschlag, Luftnot, Lähmungen, Schluckbeschwerden, Gefühlsstörungen oder Doppelbildern), für die die Ärzte keine Ursache finden können?
<b>Depression</b>	Leiden Sie zusätzlich zu Ihren Ängsten unter niedergeschlagener Stimmung, Interessens- und Energieverlust, Appetitmangel oder Suizidgedanken?
<b>Anpassungsstörung oder posttraumatische Belastungsstörung</b>	Führen Sie Ihre Ängste auf ein ungewöhnlich schreckliches oder bedrohliches Ereignis zurück, unter dessen Nachwirkungen Sie monatelang litten?
<b>Emotional instabile Persönlichkeitsstörung («Borderline-Persönlichkeitsstörung»)</b>	Leiden Sie zusätzlich zu Ihren Ängsten unter Leeregefühlen, labiler Stimmung, einer Neigung zu selbstverletzenden Handlungen, Essstörungen und häufigen Suizidgedanken?
<b>Alkoholabhängigkeit</b>	Gab es einmal eine Zeit in Ihrem Leben, in der Sie regelmässig fünf oder mehr Gläser Alkohol pro Tag getrunken haben?
<b>Medikamenten- oder Drogenentzug</b>	Haben Sie schon mehrmals Anregungs-, Beruhigungs-, Schlaf- oder Schmerzmittel ohne ärztliche Verschreibung oder in höherer Dosierung eingenommen? Haben Sie in Ihrem Leben schon mehrmals Drogen wie Heroin, Kokain oder Speed eingenommen?
<b>Psychosen (z. B. Schizophrenie)</b>	Leiden Sie unter der Angst, dass jemand Sie beobachten, bespitzeln oder aushorchen könnte, oder dass sich Menschen zusammengetan haben, um Ihnen zu schaden?

### Abgrenzung zu anderen psychischen Erkrankungen

Neben dem Ausschluss organischer Ursachen müssen Angststörungen auch von anderen psychischen Erkrankungen abgegrenzt werden. Hierfür können einfache Screeningfragen hilfreich sein (TABELLE 5).

### Die Wahl der Therapieform

Bei der Wahl der Behandlungsform sind die Schwere der Erkrankung, die Präferenz des Patienten, der Zeitaufwand für den Patienten, Verfügbarkeit der Therapien und Wartezeiten sowie allfällige für den Patienten entstehende Kosten zu berücksichtigen. Dabei sollten medikamentöse und psychotherapeutische Massnahmen nicht als gegensätzliche Pole, sondern als sich verstärkende Methoden angesehen werden, die sich ergänzen und je nach Schwerpunkt der Erkrankung eingesetzt werden können.

Ein wesentlicher klinischer Einflussfaktor auf das Therapieansprechen ist das Vorliegen einer oder mehrerer komorbider psychischer Erkrankungen, z.B. schwere Depressionen, die eine pharmakologische Behandlung notwendig machen. Diese Patienten sind derzeit in RCTs nicht repräsentiert. Bei schwergradiger Angstsymptomatik werden viele Patienten zudem erst durch die pharmakologische Behandlung in die Lage versetzt, eine psychotherapeutische Behandlung durchzuführen. Auch für die Psychotherapie gilt, dass eine Neubeurteilung erfolgen sollte, wenn innerhalb von vier bis sechs Wochen alleiniger Therapie keinerlei Ansprechen zu verzeichnen ist.

## Medikamentöse Behandlung

Die medikamentöse Therapie der Angsterkrankungen hat analog zu psychotherapeutischen Verfahren einen hohen Stellenwert, insbesondere bei mittelschwerer bis schwerer Beeinträchtigung oder auf Wunsch des Patienten auch bei leichteren Fällen. Eine Psychopharmakotherapie der Angststörungen sollte in eine multimodale Therapie, welche auch psychoedukative und psychotherapeutische Aspekte umfasst, eingebettet sein. Für alle Patienten sollte ein individueller Therapieplan erstellt werden, der u. a. Begleiterkrankungen, frühere Behandlungsversuche und Schweregrad der Erkrankung berücksichtigt. Angsterkrankungen erfordern oft eine langfristige Behandlung. Rückfallverhinderungsstudien und klinische Erfahrung legen nahe, dass die medikamentöse Behandlung nach Eintritt der Remission noch sechs bis zwölf Monate fortgeführt werden sollte. In manchen Fällen kann eine Behandlung über bis zu zwei Jahren erforderlich sein. Die Behandlungsdauer hängt im Einzelfall aber von individuellen Faktoren ab und kann deutlich kürzer (z. B. bei erfolgreich angewandten verhaltenstherapeutischen Angstbewältigungsstrategien) oder länger (z. B. bei weiterbestehenden erheblichen psychosozialen Belastungen) notwendig sein. Für die mittel- und langfristige Behandlung von Angsterkrankungen sind neuere Antidepressiva die Medikamente der ersten Wahl, v. a. aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils. Ihre angstlösende Wirksamkeit ist unabhängig von den antidepressiven Effekten. Sie bergen keine Abhängigkeitsgefahr, jedoch muss beachtet werden, dass es nach längerer Anwendung zu einem Absetzsyndrom (*discontinuation syndrome*) kommen kann, sodass sie sehr langsam, über Wochen bis ggf. Monate, ausgeschlichen werden sollten. Um Enttäuschungen vorzubeugen, müssen Patienten zudem über den verzögerten Wirkungseintritt der Antidepressiva aufgeklärt werden. Dieser kann zwei bis sechs Wochen bei Angsterkrankungen oder im Einzelfall – insbesondere bei der Agoraphobie – auch länger betragen.

### Antidepressiva

**Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI)**  
SSRI hemmen die Wiederaufnahme von Serotonin in die präsynaptische Zelle. Wichtige Vertreter für die Behandlung von Angststörungen sind Citalopram, Escitalopram, Paroxetin, Sertralin und Fluvoxamin. Ihre Wirksamkeit wurde in kontrollierten Studien für alle Angststörungen nachgewiesen. Der anxiolytische Effekt tritt in der Regel mit einer Latenz von zwei bis sechs Wochen ein, teilweise auch später. SSRI haben eine flache Dosis-Response-Kurve, d. h. dass etwa 75 % der Patienten bereits auf die initiale, niedrigste Dosis reagieren. In manchen Fällen können Dosierungen am oberen Ende des indizierten Bereiches notwendig sein. Bei Behandlungseinleitung müssen potenzielle Nebenwirkungen berücksichtigt werden. So können in den ersten Tagen oder Wochen Unruhe, Nervosität (sog. Jitteriness-Syndrom), gastrointestinale Beschwerden (Diarrhoe, Nausea), Zunahme der Angstsymptomatik oder Schlaflosigkeit die Therapieadhärenz negativ beeinflussen. Um Überstimulierung und Schlaflosigkeit zu verhindern, sollte die Dosis morgens oder mittags

gegeben werden. Die serotonerge Überstimulation kann durch eine niedrige Startdosis mit gegebenenfalls sehr langsamer Aufdosierung vermieden werden. Auf das geringe Risiko einer erhöhten gastrointestinalen Blutungsneigung sollte bei Risikopatienten geachtet werden. Bei insgesamt günstigem Nebenwirkungsprofil können bei Langzeitbehandlungen sexuelle Dysfunktionen ein Problem darstellen. Absetzsymptome umfassen z. B. Schwindel, Übelkeit, Cephalgien, Sensibilitäts- oder Schlafstörungen und können insbesondere nach abruptem Absetzen auftreten. Daher sollte stets langsam ausgeschlichen werden. In sehr seltenen Fällen kann es v. a. bei jüngeren und älteren Patienten zu einem Syndrom der inadäquaten Sekretion von antidiuretischem Hormon (SIADH) mit Hyponatriämie kommen, insbesondere bei Polypharmazie (vor allem mit Diuretika und ACE-Inhibitoren).

### Selektive Serotonin/

#### *Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI)*

SNRI hemmen die Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin in das präsynaptische Neuron. Für die Behandlung von Angststörungen sind Venlafaxin und Duloxetin relevante Vertreter dieser Substanzklasse. Ihre Wirksamkeit bei der generalisierten Angststörung, sozialen Angststörung und Panikstörung konnte in kontrollierten Studien gezeigt werden. Der anxiolytische Effekt tritt in der Regel mit einer Latenz von zwei bis sechs Wochen auf, teilweise auch später. SNRI haben eine flache Dosis-Response-Kurve, d. h. dass viele Patienten bereits auf die initiale, niedrigste Dosis reagieren. Zu Beginn der Behandlung können Nebenwirkungen wie Übelkeit, Unruhe oder Schlaflosigkeit auftreten und die Therapieadhärenz beeinträchtigen. Zudem kann es dosisabhängig zu einer mässigen, teils auch anhaltenden Blutdruckerhöhung kommen. Um Überstimulierung und Schlaflosigkeit zu verhindern, sollte die Dosis morgens oder spätestens mittags gegeben werden.

### *Trizyklische Antidepressiva (TZA)*

TZA hemmen die Aufnahme von Serotonin und/oder Noradrenalin in das präsynaptische Neuron. Ihre Wirksamkeit bei Angststörungen, mit Ausnahme der sozialen Angststörung, ist vor allem für Clomipramin und Opipramol nachgewiesen. Der anxiolytische Effekt von TZA hat eine Wirklatenz von zwei bis sechs Wochen. Zu den unerwünschten Wirkungen gehören unter anderem Müdigkeit, Mundtrockenheit und Hypotonie. Insgesamt ist die Häufigkeit von Nebenwirkungen bei den TZA grösser als bei neueren Antidepressiva wie den SSRI oder SNRI, weswegen diese zuerst eingesetzt werden sollten und TZA damit als Therapie der zweiten Wahl gelten.

### *Serotonin-Antagonist-und-Wiederaufnahmehemmer (SARI)*

SARI hemmen die Serotonin-Wiederaufnahme und blockieren die 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren, wodurch die antidepressiven serotonergen Effekte an den 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren verstärkt werden. Darüber hinaus vermindern SARI Nebenwirkungen wie Schlafstörungen, sexuelle Dysfunktion und Agitation, die durch eine serotonerge Stimulierung der 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren verursacht werden. Zu den Vertretern der SARI gehört Trazodon. Ne-

benwirkungen können Schläfrigkeit, Mundtrockenheit und Hypotonie umfassen.

#### *Monoaminoxidase-Hemmer (MAOH)*

MAOH verlangsamen den Abbau von Serotonin, Noradrenalin oder Dopamin. Zu ihnen gehört der reversible Inhibitor der Monoaminoxidase A (RIMA) Moclobemid. Unerwünschte Wirkungen von Moclobemid umfassen unter anderem Unruhe, Schlafstörungen und Kopfschmerzen.

### **Andere Substanzen**

#### *Benzodiazepine*

Benzodiazepine verstärken die Wirkung des Neurotransmitters GABA. Ihre Wirksamkeit bei Angststörungen wurde in zahlreichen RCTs nachgewiesen. Relevante Vertreter sind beispielsweise Alprazolam, Lorazepam und Oxazepam. Die anxiolytische und beruhigende Wirkung tritt rasch ein. Im Gegensatz zu den Antidepressiva führen Benzodiazepine zu Beginn der Behandlung nicht zu Unruhe und Nervosität. Wegen der Möglichkeit einer Toleranz- und Abhängigkeitsentwicklung bei längerer Anwendung erfordert die Behandlung mit Benzodiazepinen eine adäquate Nutzen-Risiko-Abwägung, insbesondere bei Patienten mit einer Suchtanamnese, und die Anwendung wird in der Regel auf eine kurzdauernde regelmässige Gabe begrenzt. Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehören Sedierung und Schläfrigkeit. Benzodiazepine können über einige Tage bis maximal drei bis vier Wochen gegeben werden, um die Wirklatenz der Antidepressiva in den ersten Wochen nach Beginn der Behandlung zu überbrücken oder um eine initial durch SSRI/TZA ausgelöste oder verstärkte Ängstlichkeit/Nervosität zu dämpfen. In einzelnen Fällen kann eine Langzeitbehandlung mit einem Benzodiazepin mit einer langen Halbwertszeit (z.B. Clonazepam) indiziert sein. Ebenso können Benzodiazepine in der Bedarfsbehandlung kurzfristiger phobischer Problemsituationen verwendet werden (z.B. bei Flugreisen und Zahnbehandlungen). Es gibt keine direkten Vergleiche von SSRI und Benzodiazepinen.

#### *Antipsychotika*

Der anxiolytische Effekt der atypischen Antipsychotika beruht vermutlich auf einer 5-HT<sub>2</sub>-Blockade. Die Anwendung der älteren, sogenannten typischen Antipsychotika bei Angsterkrankungen muss jedoch aufgrund des Risikos für extrapyramidal-motorische Störungen kritisch gesehen werden, weswegen die Verwendung hochpotenter typischer Antipsychotika nicht empfohlen wird. Atypische Antipsychotika wie Quetiapin können bei der generalisierten Angststörung wirksam sein und kommen *off-label* zum Einsatz. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen von Quetiapin sind Kopfschmerzen, Gewichtszunahme und Somnolenz. Bei Kindern und Jugendlichen treten zudem häufig erhöhter Blutdruck, Mundtrockenheit und Erbrechen auf.

#### *Antihistaminika*

Die angstlösende Wirkung von Antihistaminika tritt bereits nach einigen Stunden ein und beruht auf einem Antagonismus gegenüber Histamin-H<sub>1</sub>-Rezeptoren sowie auf anticholinergen Eigenschaften. Ausreichen-

de Wirksamkeitsnachweise existieren bisher nur für Hydroxyzin bei der Behandlung der generalisierten Angststörung. Langzeiterfahrungen mit Hydroxyzin existieren nicht. Zu den möglichen unerwünschten Wirkungen gehören Schläfrigkeit, Kopfschmerzen und Mundtrockenheit.

#### *Betablocker*

Sämtliche Studien, welche die Wirksamkeit von Betablockern bei den Angststörungen untersuchten, waren negativ, da diese nicht in den Stoffwechsel des ZNS eingreifen. Da Betablocker aber periphere autonome Angstsymptome wie Herzklopfen und Tremor reduzieren können, kommen sie auch bei der Behandlung der somatischen Anteile von Angst zum Einsatz. Viele Patienten mit Angststörungen leiden jedoch unter niedrigem Blutdruck oder orthostatischer Dysregulation, was durch Betablocker noch verstärkt werden kann. Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehören Schlafstörungen, Alpträume, Bradykardie, kalte Extremitäten sowie Raynaud-Syndrom und Müdigkeit.

#### *Antikonvulsiva*

Antikonvulsiva bilden eine grosse Substanzklasse, deren Wirkung auf den Interaktionen mit Ionenkanälen und Neurotransmittersystemen beruht und vornehmlich bei der Behandlung von Epilepsien zum Einsatz kommt.

Ihre Wirkung setzt bereits in den ersten Tagen ein. Der Kalziummodulator Pregabalin ist in der Schweiz zur Behandlung der generalisierten Angststörung zugelassen, zeigte in Studien aber auch bei sozialer Angststörung Wirksamkeit. Zu den häufigsten Nebenwirkungen von Pregabalin gehören Benommenheit, Schläfrigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen und Gewichtszunahme. Fälle von Überdosierungen, vor allem im Zusammenhang mit Substanzmissbrauch, wurden berichtet. Bei entsprechender Vorgeschichte ist die Indikation sorgfältig abzuwägen. Andere Vertreter der Antikonvulsiva wie Carbamazepin, Valproat oder Lamotrigin haben in einigen Studien eine Wirksamkeit bei Angststörungen gezeigt und sollten weiter erforscht werden. Sie werden nicht in der Routinebehandlung verwendet, sondern kommen lediglich bei therapieresistenten Erkrankungen infrage. Für Valproat ist zudem zu beachten, dass es aufgrund seiner potenziellen Teratogenität bei Frauen im gebärfähigen Alter kontraindiziert ist.

#### *Phytotherapeutika*

Phytotherapeutika finden eine hohe Akzeptanz in der Bevölkerung. Die S3-Leitlinie stellt allerdings fest, dass Phytotherapeutika wie Johanniskraut oder Baldrian oder auch Mischpräparate, sowie homöopathische Präparate in grossem Umfang bei Angsterkrankungen *off-label* verordnet werden, ohne dass belastbare wissenschaftliche Wirksamkeitsnachweise vorliegen. Generell existiert im Vergleich zu den anderen hier aufgeführten Wirkstoffen eine geringere Wirksamkeits-evidenz, mit Ausnahme des Lavendelölextraktes Silexan, für welchen eine kontrollierte Studie existiert [7]. Phytotherapeutika sind nicht für die Behandlung der Angststörungen nach ICD-10-Definition zugelassen. Bei Angst in Prüfungssituationen erreichte das Kombinationspräparat Ze 185 aus Extrakten von Pestwurz, Baldrian, Passionsblumen und Melisse eine signifikant-

te Reduktion der emotionalen Angstempfindung sowie eine rasche Rückkehr zum Normalzustand [6]. Kava-Kava Extrakte werden wegen potenzieller Nebenwirkungen wie Hepatotoxizität nicht mehr angewendet.

#### *Lavendelölextrakt Silexan*

Der Lavendelölextrakt zeigte in RCTs gute Resultate bei Unruhezuständen und ängstlicher Verstimmung [7, 8]. So erreichte Silexan bei einer generalisierten Angststörung eine gleichwertige Verbesserung der Symptomatik wie der SSRI Paroxetin und war Placebo signifikant überlegen [7]. Zudem zeigte sich kein Unterschied in der Wirkung von Silexan und sehr niedrig dosiertem Lorazepam [8]. Die Stichprobengrösse war jedoch zu klein für einen Non-Inferiority-Vergleich. Zu den häufigen unerwünschten Wirkungen zählen Aufstossen, Übelkeit und allergische Hautreaktionen (Urtikaria, Juckreiz, Exanthema).

#### **Studienlage zu weiteren Wirkstoffen**

Für eine Reihe von Wirkstoffen existieren derzeit noch keine ausreichend belastbaren Daten, um einen hohen Empfehlungsgrad für die Behandlung von Angststörungen aussprechen zu können. Dieser Abschnitt gibt einen Überblick über Medikamente, welche bereits Wirksamkeit im Rahmen von klinischen Studien zeigen konnten, deren Datenlage derzeit jedoch noch nicht ausreichend für eine Zulassung zur Behandlung von Angststörungen ist.

#### *Ketamin*

Ketamin ist ein Glutamatrezeptor-Antagonist mit anästhetischen, schmerzlindernden und psychotropen Eigenschaften. Zur Wirksamkeit von Ketamin für die Behandlung von Angststörungen existieren derzeit nur wenige Daten. Diese deuten auf eine überlegene Wirksamkeit einer Ketamininfusion gegenüber Placebo bei der Behandlung der sozialen Angststörung hin [9]. Ketamin ist bereits für die Behandlung mittelschwerer bis schwerer therapieresistenter Depressionen in Form eines Nasensprays (Esketamin) zugelassen. Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehören Dissoziation, Schwankschwindel, Übelkeit, Sedierung, Kopfschmerz, Dysgeusie, Hypästhesie, Drehschwindel, Angst, erhöhter Blutdruck und Erbrechen.

#### *Reboxetin*

Der selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (NARI) zeigte in einer kontrollierten Studie Wirksamkeit in der Behandlung der Panikstörung, hat in der Schweiz aber nur eine Zulassung für die Behandlung von schweren depressiven Episoden. Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehören Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Mundtrockenheit, Obstipation, Übelkeit und Hyperhidrose.

#### *Agomelatin*

Das Antidepressivum Agomelatin ist derzeit nur für die Behandlung depressiver Episoden zugelassen. Es erwies sich aber in Studien bei generalisierter Angststörung dem Placebo-Arm überlegen und ebenso wirksam wie der SSRI Escitalopram [10, 11]. Gemäss einer Metaanalyse von vier RCTs bewirkte Agomelatin im Vergleich zu Placebo eine signifikante Abnahme der

Angstsymptome auf der Hamilton-Angstskala (primärer Endpunkt) [12]. Aufgrund des günstigen Nebenwirkungsprofils kann es bei Angstpatienten eine valide Option sein. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Übelkeit und Schwindel. Zudem kommt es unter Agomelatin zu erhöhten GOP- und GPT-Werten. Vor Behandlungsbeginn und im Verlauf müssen regelmässige Transaminasekontrollen durchgeführt werden (siehe Arzneimittelcompendium der Schweiz).

#### *Vortioxetin*

Vortioxetin wird als multimodales Antidepressivum bezeichnet, da es den Serotonintransporter hemmt und zusätzlich antagonistisch und agonistisch auf unterschiedliche Rezeptoren des Serotoninsystems wirkt, wodurch eine Modulation der Neurotransmission in mehreren Systemen, einschliesslich der Serotonin-, Noradrenalin-, Dopamin-, Histamin-, Acetylcholin-, GABA-, und Glutamat-Systeme ermöglicht wird. Vortioxetin ist für die Behandlung depressiver Episoden zugelassen, zeigte sich jedoch in einer Doppelblindstudie sowie in einer Langzeitstudie über 24 Wochen bei generalisierter Angststörung der Behandlung mit Placebo überlegen [13, 14]. In anderen Doppelblindstudien war Vortioxetin nicht wirksamer als Placebo und dem SNRI Duloxetine unterlegen [15]. Die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen sind Nausea, Durchfall, Obstipation, Erbrechen, Schwindel, abnormale Träume und Pruritus.

#### *Mirtazapin*

Das noradrenerge und spezifische serotonerge Antidepressivum (NaSSA) Mirtazapin ist nicht für die Behandlung von Angststörungen zugelassen, kann aber in Kombination mit einem SSRI bei Agitiertheit und Schlafstörungen im Rahmen einer Angsterkrankung verabreicht werden. In einem Doppelblind-Vergleich zwischen Mirtazapin und Fluvoxamin konnten keine Unterschiede zwischen den beiden Substanzen gefunden werden [16]. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen sind Schläfrigkeit, Sedation, Mundtrockenheit, Gewichtszunahme, gesteigerter Appetit, Schwindel und Erschöpfung.

#### **Medikamentöse Therapieempfehlungen für die einzelnen Erkrankungen**

Ein Überblick zu den medikamentösen Therapieempfehlungen erster und zweiter Wahl einschliesslich Evidenz- und Empfehlungsgrade findet sich in **TABELLE 6**. Weitere Wirkstoffe, welche im Rahmen eines Therapieversuches bei Nichtansprechen auf Standardmedikationen angeboten werden können, werden im Text erläutert. Hierzu sollten auch Abschnitt 5.5 und **TABELLE 7** beachtet werden.

#### *Panikstörung und Agoraphobie*

**Standardmedikamente: SSRI, SNRI und Clomipramin**  
Patienten mit einer Panikstörung mit und ohne Agoraphobie sollte eine pharmakologische Behandlung mit SSRI oder SNRI wie Citalopram, Escitalopram, Paroxetin, Sertralin oder Venlafaxin angeboten werden (**TABELLE 6**). Wenn SSRI oder SNRI nicht vertragen werden, sollte das TZA Clomipramin angeboten werden.

### **Benzodiazepine**

Benzodiazepine sind bei Angststörungen zwar wirksam, sollten aber gemäss Expertenkonsens aufgrund des Risikos von Toleranz- und Abhängigkeitsentwicklung bei längerer Einnahme zurückhaltend eingesetzt werden. Bei schwerer kardialer Erkrankung, Kontraindikationen für Standardmedikamente, Suizidalität u. a., können Benzodiazepine unter sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung befristet angewendet werden. Sie können ausserdem mit Antidepressiva kombiniert werden, um die ersten Wochen bis zum Eintritt der Wirkung der Antidepressiva zu überbrücken.

### **Andere Ansätze**

In therapieresistenten Fällen kann die Augmentation einer SSRI-Behandlung mit einem TZA, die Augmentation einer TZA-Behandlung mit einem SSRI oder eine Kombination von Valproat mit Clonazepam versucht werden. Dies bedarf bei *off-label*-Anwendung einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung inkl. Dokumentation und Patientenaufklärung (cave: Teratogenität). Bei Therapieresistenz war das atypische Antipsychotikum Olanzapin in niedriger Dosierung oder dessen Zugabe zu einem SSRI in offenen Studien wirksam. Eine klinisch hilfreiche Option kann auch Quetiapin, allein oder in Kombination mit einem SSRI, sein. Das Antikonvulsivum Valproat zeigte in kleinen offenen Studien Wirksamkeit bei der Panikstörung. Bei der Anwendung müssen die Kontraindikationen von Valproat sorgfältig berücksichtigt werden.

In einer doppelblinden Placebo-kontrollierten Studie war das Antikonvulsivum Gabapentin lediglich bei Patienten mit sehr schwerer Panikstörung einer Behandlung mit Placebo überlegen [17].

### *Generalisierte Angststörung*

#### **Standardmedikamente: SSRI, SNRI und Pregabalin**

Patienten mit einer generalisierten Angststörung soll eine Behandlung mit den SSRI Escitalopram und Paroxetin oder den SNRI Venlafaxin oder Duloxetin angeboten werden (TABELLE 6). Auch der Kalziummodulator Pregabalin ist eine valide Therapieoption, mit Ausnahme von Patienten mit einer Abhängigkeitserkrankung. Wenn diese Therapien unwirksam waren oder nicht vertragen wurden, kann das TZA Opipramol angeboten werden. Für den SSRI Sertralin ist die Wirksamkeit bei der generalisierten Angststörung in klinischen Studien nachgewiesen, er ist aber in der Schweiz für diese Indikation nicht zugelassen [18–20].

### **Benzodiazepine**

Benzodiazepine sind bei generalisierter Angststörung zwar wirksam, sollen Patienten aber dennoch aufgrund des Risikos von Toleranz- und Abhängigkeitsentwicklung bei längerer Einnahme nur zurückhaltend verordnet werden.

### **Andere Ansätze**

Das atypische Antipsychotikum Quetiapin zeigte bei generalisierter Angststörung anxiolytische Effekte, die mit derzeit üblichen angstlösenden Medikamenten vergleichbar sind [21–26]. Trotz guter Datenlage hinsichtlich der Wirksamkeit kann das Medikament jedoch wegen seines Nebenwirkungsprofils (metabolisches Syndrom und andere unerwünschte Wirkungen)

nur im Rahmen eines Therapieversuchs angeboten werden, wenn Therapien der ersten Wahl unwirksam waren oder nicht vertragen wurden. Es ist in der Schweiz nicht für die Behandlung der generalisierten Angststörung zugelassen. In einer doppelblinden Placebo-kontrollierten Studie mit Patienten mit therapieresistenter generalisierter Angststörung führte das atypische Antipsychotikum Risperidon, welches in niedriger Dosierung zusätzlich zur anxiolytischen Medikation verabreicht wurde, zu einer signifikanten Besserung der Symptomatik [27]. In einer anderen Studie war die Augmentation mit Olanzapin bei Patienten, die auf eine Monotherapie mit dem SSRI Fluoxetin nicht ausreichend ansprachen, einer zusätzlichen Gabe von Placebo überlegen [28].

Eine Studie weist die Wirksamkeit des SARI Trazodon bei der generalisierten Angststörung nach [29]. Vorteilhaft sind die gute Wirkung auf den Schlaf und die nur sehr selten auftretende Gewichtszunahme und sexuelle Dysfunktion. Trazodon ist bei Depressionen mit oder ohne Angststörung zugelassen.

Das Antidepressivum Agomelatin zeigte sich in vier Studien einer Behandlung mit Placebo überlegen und in zwei Studien ebenso wirksam wie Escitalopram [10, 11, 30–32]. Zugelassen ist Agomelatin zur Behandlung von Depressionen und kann Patienten *off-label* in therapieresistenten Fällen von Angststörungen angeboten werden.

Das Antihistaminikum Hydroxyzin ist bei generalisierter Angststörung wirksam und wirkt bereits nach wenigen Stunden [33–36]. Es hat sich aber in der Routinebehandlung nicht durchgesetzt, da der stark sedierende Effekt bei höheren Dosierungen sowie anticholinerge Wirkungen den Gebrauch einschränken. Neben den oben genannten Medikamenten sind in der Schweiz bei leichten, unspezifischen Angst- und Spannungszuständen, welche nicht die Kriterien einer ICD-Kategorie erfüllen, auch eine Reihe von Phytotherapeutika zugelassen: der Lavendelöl-Extrakt Silexan bei Ängstlichkeit und Unruhe; Johanniskraut bei Ängstlichkeit, innerer Unruhe und Spannungszuständen; Ze 185 (Extrakt aus Pestwurz, Baldrian, Passionsblumen und Melisse) bei Nervosität, Spannungs- und Unruhezuständen sowie Prüfungsangst. Zusätzlich sollte ein gezieltes Management, das Beratung, Verhaltenstherapie oder Entspannung umfasst, eingesetzt werden.

### *Soziale Angststörung (soziale Phobie)*

#### **Standardmedikamente: SSRI, SNRI und Moclobemid**

Die SSRI Paroxetin, Sertralin oder Escitalopram oder der SNRI Venlafaxin gelten als Mittel der ersten Wahl bei der Behandlung der sozialen Angststörung (TABELLE 6). Patienten, die auf diese Medikamente nicht ansprechen, kann der RIMA Moclobemid angeboten werden. Die vorliegenden Studienergebnisse zu Moclobemid sind jedoch inkonsistent. Seine Wirksamkeit wurde bei der sozialen Angststörung in einigen Placebo-kontrollierten Studien zwar nachgewiesen, in anderen konnte aber kein Unterschied zu Placebo festgestellt werden [37–40]. In einer Metaanalyse waren die Responder-Raten und Effektstärken vs. Placebo für RIMAs niedriger als für SSRI [41].

### Benzodiazepine

Benzodiazepine werden nicht als Mittel der ersten Wahl für die soziale Angststörung empfohlen, können jedoch bei der Kombinationsbehandlung oder bei Patienten mit therapierefraktären Erkrankungen zum Einsatz kommen. Benzodiazepine können auch in der Akuttherapie wirksam sein, sollten aber nur vorübergehend eingesetzt werden, vorzugsweise unter Verwendung von Benzodiazepinen ohne aktive Metabolite, wie z.B. Lorazepam oder Oxazepam. Sie können in den ersten Wochen adjuvant als Ergänzung der antidepressiven Therapie angewendet werden.

### Andere Ansätze

Der NaSSA Mirtazapin war in einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie bei Frauen mit sozialer Angststörung wirksam, zeigte in einer anderen Studie jedoch keinen Unterschied zu Placebo [42, 43]. Das Antikonvulsivum Gabapentin zeigte in einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie Wirksamkeit [44]. Das atypische Antipsychotikum Olanzapin war in einer kleinen Pilotstudie mit sieben auswertbaren Patienten Placebo gegenüber überlegen [45]. Der Kalziummodulator Pregabalin war in höherer Dosierung in einigen Studien wirksam [46].

### Spezifische Phobien

Psychopharmaka werden nicht als Standardbehandlung empfohlen. Gemäss den vorliegenden Studien ist

die kognitive Verhaltenstherapie (KVT) in Form kurzer, fokussierter Expositionstherapien (1–5 Stunden) die Behandlung der ersten Wahl. Wenn eine spezifische Phobie jedoch zu erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität führt, wie bei der Zahnarztphobie, sollte eine medikamentöse Behandlung z.B. mit Midazolam, Alprazolam oder Pregabalin für die jeweiligen Situationen in Erwägung gezogen werden. Ebenso war Paroxetin bei spezifischen Phobien wirksam [47, 48]. Auch wenn Benzodiazepine nicht für die Routinebehandlung empfohlen werden, ist das Risiko, eine Abhängigkeit zu entwickeln, sehr gering, wenn diese Medikamente nur bei einzelnen Gelegenheiten eingenommen werden, z.B. vor einer Zahnbehandlung oder einer Flugreise.

### Therapieresistenz: Massnahmen bei Nichtansprechen auf eine Psychopharmakotherapie

Es gibt keine allgemein verbindliche Definition des Begriffs der Therapieresistenz bei Angststörungen. Eine geläufige Definition bei Depressionen beschreibt Therapieresistenz als den Zustand, in dem zwei Standard-Antidepressiva in ausreichender Dosierung und Behandlungsdauer nicht wirksam waren. Bevor ein Patient als therapieresistent eingestuft wird, sollten folgende Faktoren sichergestellt werden: Eine korrekte Diagnose, die zuverlässige Einnahme der Medikamente (Spiegelkontrollen), eine Dosis im therapeutischen Bereich, ausreichende Behandlungsdauer sowie eine

**Tabelle 6: Empfehlungen für die medikamentöse Behandlung von Angsterkrankungen. Die Wirkstoffe sind in alphabetischer Reihenfolge aufgeführt. Die Evidenzkategorien basieren auf der Wirksamkeit der Medikamente ohne Berücksichtigung anderer Eigenschaften wie z.B. Nebenwirkungen. Die Empfehlungsgrade beziehen dagegen auch zusätzliche Faktoren der klinischen Beurteilung mit ein. Im Einzelfall kann stets nur die individuelle fachärztliche Untersuchung und Beratung zur Wahl des geeigneten Medikamentes führen.**

Diagnose	Substanzklasse	Beispiele	Evidenzkategorie/ Empfehlungsgrad	Empfohlene Tagesdosis für Erwachsene in der Schweiz	
<b>Panikstörung und Agoraphobie</b>	Bei starker akuter Angst (Panikattacken)				
	Benzodiazepine	z. B. Lorazepam	Expertenkonsens/KKP	1–2,5 mg	
	Erhaltungstherapie:				
	SSRI	Citalopram			20–40 mg
		Escitalopram			10–20 mg
		Paroxetin	la/A+		20–40 mg
		Sertralin			50–200 mg
	SNRI	Venlafaxin			75–225 mg
Wenn SSRI und SNRI nicht wirksam waren oder nicht toleriert wurden:					
TZA	Clomipramin	la/B+		75–250 mg	
<b>Generalisierte Angststörung</b>	SSRI	Escitalopram		10–20 mg	
		Paroxetin	la/A+	20–50 mg	
	SNRI	Duloxetin			60–120 mg
		Venlafaxin			75–225 mg
	Melatoninagonist (MASSA)	Agomelatin			
	Kalziummodulator	Pregabalin	la/B+		150–600 mg
<b>Soziale Angststörung (soziale Phobie)</b>	SSRI	Escitalopram		10–20 mg	
		Paroxetin	la/A+	20–50 mg	
		Sertralin		25–200 mg	
	SNRI	Venlafaxin			75–225 mg
	Wenn andere Behandlungsmöglichkeiten nicht wirksam waren oder nicht toleriert wurden:				
	RIMA	Moclobemid	Expertenkonsens/KKP+		300–600 mg

SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, SNRI: selektive Serotonin-/Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva, RIMA: reversibler Inhibitor der Monoaminoxidase A

adäquate Psychotherapie. Gleichzeitig gegebene andere Medikamente (z.B. Induktoren oder Inhibitoren des Cytochrom-P450-Systems) können die Wirkung des angstlösenden Medikaments stark beeinflussen. Auch psychosoziale Faktoren und Komorbiditäten können die Behandlung erschweren. Insbesondere beeinflussen Persönlichkeitsstörungen, Substanzmissbrauch und Depressionen die Prognose ungünstig.

Wenn Patienten nicht oder nur geringfügig auf eine medikamentöse Therapie ansprechen, sollte also zunächst die Dosierung angepasst und ggf. die Therapieadhärenz geprüft werden, bevor zu einem anderen Medikament gewechselt oder eine Kombination mit einem weiteren Medikament erwogen wird. Unter Berücksichtigung der Medikamentenspiegel im Blutplasma kann auch eine Überschreitung der Standarddosierung erforderlich sein. Allgemein wird empfohlen, die Medikation zu wechseln, wenn nach einer Behandlungsdauer von vier bis sechs Wochen in adäquater Dosis und zuverlässiger Einnahme keine Response vorliegt (ABBILDUNG 1, TABELLE 7). Wenn nach dieser Periode allerdings eine partielle Besserung beobachtet wird, besteht häufig noch eine Chance, dass es nach weiteren vier bis sechs Wochen zu einer Response kommt – daher sollte in einem solchen Fall die Therapie zunächst fortgeführt werden, ggf. in erhöhter Dosierung. Da kontrollierte Studien zu dieser Fragestellung fehlen, können keine wissenschaftlich abgesicherten Regeln aufgestellt werden, wann ein Medikamentenwechsel stattfinden sollte. Bei älteren Patienten kann es länger dauern, bis eine Remission eintritt. Die Kombination verschiedener Medikamente ist wenig untersucht und gehört in die Hand der Experten. Sie bedingt insbesondere bei *off-label* Verwendung eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung inkl. Dokumentation und Aufklärung.

## Psychotherapie und andere nichtmedikamentöse Massnahmen

### Psychotherapie

Die SGPP erkennt grundsätzlich folgende wissenschaftlich begründete Psychotherapiemethoden an: psychoanalytisch orientierte Therapie, verhaltensthe-

rapeutische Verfahren sowie systemische Therapie. Die Entscheidung für eine spezifische psychotherapeutische Behandlung hängt von verschiedenen Faktoren ab, insbesondere auch von der Präferenz der Patienten.

### Kognitive Verhaltenstherapie (KVT)

Die Wirksamkeit der KVT bei Angsterkrankungen wurde in zahlreichen RCTs und Metaanalysen nachgewiesen und führt auch als alleinige Therapie zu guten langfristigen Behandlungsergebnissen [50, 51]. Psychoedukative Massnahmen mit Informationen über die Symptomatologie, Ätiologie und die Behandlung von Angsterkrankungen, Expositionen mit Reaktionsmanagement, kognitive Interventionen sowie psychosoziale Unterstützung sind wesentliche Bestandteile dieser Behandlung. In den letzten Jahren wurden vermehrt psychotherapeutische Interventionen untersucht, die über das Internet durchgeführt werden. Ein zentraler Bestandteil der KVT ist die Konfrontation mit Angst auslösenden Situationen und Stimuli. Die spezifischen Massnahmen der KVT müssen dabei auf die jeweilige Angststörung angepasst werden. In ihrer S3-Leitlinie hat die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. AWMF einen tabellarischen Überblick zu den konkreten Therapiebestandteilen der KVT bei den einzelnen Angststörungen erstellt [1]. KVT-basierte Internetinterventionen kombinieren meist Computerprogramme mit zusätzlich geringem persönlichem Kontakt zur Therapeutin bzw. zum Therapeuten. Die Beurteilung der Evidenz dieser Interventionen ist erschwert, da sie auf Selbstbeurteilung beruht und die Probanden nicht verblindet werden können.

### Psychodynamische Psychotherapie (PdP)

Psychodynamische Verfahren setzen an der Funktion der Angst in dysfunktionalen Beziehungen an und haben eine Verbesserung der Symptombewältigung zum Ziel. Eine PdP ist dann indiziert, wenn lebensgeschichtliche Konflikte des Patienten in Zusammenhang mit der Angststörung gebracht werden können und beim Betroffenen die Fähigkeit für eine einsichtsvermittelnde Psychotherapie besteht.

### Systemische Therapie

Der systemische Ansatz schreibt der Angststörung eine beziehungsregulierende Rolle in zwischenmenschlichen Systemen zu. Dabei wird die Angstsymptomatik auf interaktioneller Ebene als Lösungsansatz für ein eskalierendes Dilemma zwischen dem Bedürfnis nach Autonomie und dem nach Verbundenheit zu wichtigen Bezugspersonen konzeptualisiert.

### Psychotherapeutische Empfehlungen für die einzelnen Angststörungen

**Psychotherapie der Panikstörung und Agoraphobie**  
Bei der Panikstörung und Agoraphobie ist die KVT die psychotherapeutische Behandlung erster Wahl (Ia/A+). Wenn sich eine KVT nicht als wirksam erwiesen hat, nicht verfügbar ist oder eine diesbezügliche Präferenz des Patienten besteht, sollte eine psychodynamische Psychotherapie (PdP) angeboten werden (IIa/B+). Zur Überbrückung bis zum Therapiebeginn oder als therapiebegleitende Massnahme kann eine KVT-basierte

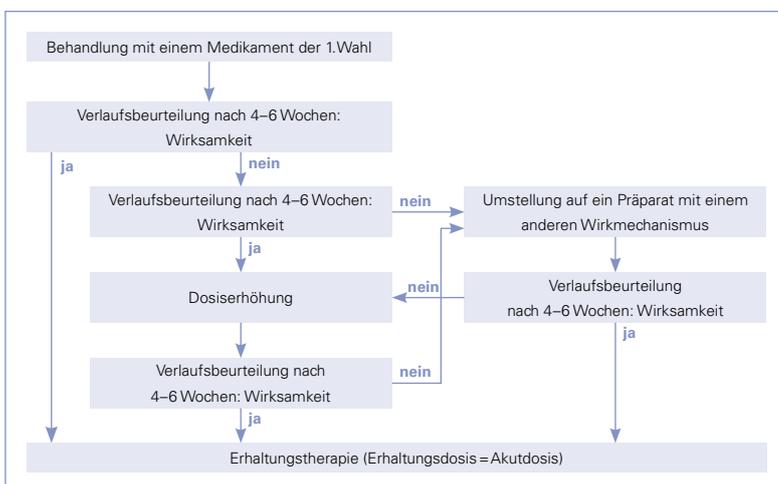


Abbildung 1: Stufenschema für die medikamentöse Behandlung von Angsterkrankungen.

**Tabelle 7: Stufenplan der medikamentösen Behandlungsalternativen bei Nichtansprechen oder Unverträglichkeit eines Medikaments in der Behandlung von Angststörungen (adaptiert nach [1, 49])**

Stufe	Vorgehen
<b>Wechsel von einem Standardmedikament zu einem anderen</b>	Wechsel von einem SSRI auf einen anderen SSRI Wechsel von SSRI auf SNRI oder umgekehrt Wechsel auf TZA Wechsel auf Pregabalin (nur bei generalisierter Angststörung)
<b>Wechsel zu Nicht-Standardmedikamenten</b>	
Wechsel auf Medikamente, die bei anderen Angststörungen zugelassen sind.	Wechsel auf Pregabalin Wechsel auf Moclobemid, Hydroxyzin Wechsel auf Benzodiazepine (bei entsprechender Indikation)
Wechsel auf Medikamente, die nicht für Angststörungen zugelassen sind, aber in RCTs Wirksamkeit gezeigt haben.	Panikstörung/Agoraphobie: Mirtazapin, Quetiapin Generalisierte Angststörung: Quetiapin, Opipramol, Agomelatin. Bei Therapieresistenz: Zugabe von Risperidon oder Olanzapin zum Antidepressivum. Soziale Angststörung: Mirtazapin, Gabapentin, Pregabalin, Olanzapin
Wechsel auf Medikamente/Kombinationen, die in offenen Studien wirksam Wirksamkeit gezeigt haben.	Panikstörung: Kombination von SSRI und TZA, Olanzapin-Monotherapie, Kombination eines SSRI mit Olanzapin oder TZA, Kombination von Valproat und Clonazepam. Bei Therapieresistenz waren Olanzapin, zusätzliche Gabe von Fluoxetin zu einem TZA, Zugabe eines TZA zu Fluoxetin und die Zugabe von Olanzapin zu einem SSRI in offenen Studien wirksam.

Internetintervention eingesetzt werden (KKP+). Sie soll jedoch nicht als alleinige Behandlungsmassnahme angeboten werden, denn auch wenn mehrere Studien eine bessere Wirkung von KVT-basierten Internetinterventionen im Vergleich zu einer Wartelisten-Gruppe nachweisen konnten, deuten Metaanalysen auf Wirksamkeitsvorteile für «Face-to-face»-Therapien hin [52, 53]. Unter «Blended Psychotherapy» versteht man die Kombination von digitalen Verfahren mit persönlichem Kontakt zum Therapeuten. Kontrollierte Studien hierzu fehlen bisher.

Neben der klassischen *in-vivo*-Expositionstherapie stehen nun auch vermehrt virtuelle Expositionsverfahren zur Verfügung, bei denen mithilfe von Computern und Videobrillen ein realistisches Bild der phobischen Situation oder des phobischen Objektes erstellt wird. In der sogenannten «Augmented Reality» wird die natürliche Umgebung mit virtuellen Elementen erweitert – dieses Verfahren wirkt realistischer und reduziert den Programmieraufwand. Hinsichtlich der Wirksamkeit von Virtuelle-Realität-Expositionstherapien bei der Panikstörung und Agoraphobie existieren keine Vergleichsstudien mit einer Kontrollgruppe, sondern nur Studien mit einer KVT-Kombinationsbehandlung. Eine Metaanalyse ergab bei Panikstörung und Agoraphobie eine signifikant geringere Wirksamkeit für Therapien in virtueller Realität [53]. Entsprechend sollten Virtuelle-Realität-Expositionstherapien aufgrund bisher unzureichender Evidenz zur Wirksamkeit bei Panikstörung und Agoraphobie nicht angeboten werden (KKP/B-).

#### Psychotherapie der generalisierten Angststörung

Patienten mit generalisierter Angststörung wird eine KVT empfohlen (Ia/A+). Wenn sich die KVT als nicht wirksam erwiesen hat, nicht verfügbar ist, oder eine diesbezügliche Präferenz des Patienten besteht, kann Patienten mit generalisierter Angststörung eine PdP angeboten werden (IIa/B+). Patienten mit einer generalisierten Angststörung kann zur Überbrückung bis zum Therapiebeginn oder als therapiebegleitende Massnahme eine KVT-basierte Internetintervention

angeboten werden. Sie ist nicht als alleinige Behandlungsmassnahme geeignet (KKP). Eine Studie, in der die KVT-basierte Internetintervention mit einer Internet-PdP bei minimalem Kontakt zur Therapeutin bzw. zum Therapeuten via Videokonferenz verglichen wurde, stellte keine Unterschiede zwischen beiden Therapieformen und der Warteliste fest [54].

#### Psychotherapie der sozialen Angststörung (sozialen Phobie)

Auch bei der sozialen Angststörung wird die KVT empfohlen (Ia/A+). Wenn sich eine KVT als nicht wirksam erwiesen hat, nicht verfügbar ist oder eine diesbezügliche Präferenz des Patienten besteht, empfiehlt sich eine psychodynamische Psychotherapie (Ib/B+). Eine systemische Therapie kann angeboten werden, wenn sich eine KVT oder eine psychodynamische Psychotherapie als nicht wirksam erwiesen haben oder eine Präferenz des Patienten besteht (Expertenkonsens/KKP+). Zur Überbrückung bis zum Therapiebeginn oder als therapiebegleitende Massnahme kann eine Internetintervention angeboten werden (KKP), da Studien existieren, in denen KVT-basierte Internetinterventionen sich als wirksamer als Warteliste und ebenso wirksam wie Gruppentherapie erwiesen [55, 56]. Sie sollen jedoch nicht als alleinige Behandlungsmassnahme angewendet werden, da keine Evidenz aus Studien mit ausreichender Teststärke existiert, welche nachweist, dass eine KVT-basierte Internetintervention ebenso wirksam ist, wie eine «Face-to-face»-KVT.

Auch die Datenlage bezüglich der Wirksamkeit von virtuellen Expositionstherapien im Vergleich zur *in-vivo*-Exposition und Kontrollgruppe (Warteliste) ist inkonsistent [57, 58]. Zudem fehlen Vergleiche zu einer Standard-KVT. Patienten mit sozialer Angststörung kann Virtuelle-Realität-Expositionstherapie als Begleitung zu einer Standardpsychotherapie angeboten werden, sie soll jedoch nicht als alleinige Massnahme angewendet werden (KKP).

### **Psychotherapie der spezifischen Phobie**

Bei behandlungsbedürftigen spezifischen Phobien ist die KVT/Expositionstherapie die Therapie der ersten Wahl (Ia/A+). Derzeit gibt es keine ausreichenden Hinweise, dass eine *in-vivo*-Exposition wirksamer ist als eine Virtuelle-Realität-Exposition. Die Datenlage ist jedoch inkonsistent. Eine Metaanalyse ergab, dass imaginäre und virtuelle Expositionsmethoden zwar zunächst weniger wirksam waren als *in-vivo*-Exposition, im Follow-Up waren jedoch keine Unterschiede mehr erkennbar [59]. Wenn eine *in-vivo*-Exposition nicht verfügbar oder möglich ist, kann Patienten mit Spinnen-, Höhen- oder Flugangst, sofern verfügbar, eine Virtuelle-Realität-Expositionstherapie angeboten werden (KKP+).

### **Körperliche Aktivität**

Eine limitierte Anzahl kontrollierter Studien untersuchte die Wirksamkeit von therapeutischem Ausdauertraining, wie beispielsweise dreimal wöchentliches Joggen über fünf Kilometer, bei Panikstörung und Agoraphobie im Vergleich zu Placebo, Clomipramin, Paroxetin, Entspannungstraining oder KVT. Auch wenn teilweise positive Effekte des Ausdauertrainings nachgewiesen werden konnten, liefern diese Studien zusammen bisher keine ausreichenden Hinweise, dass die Wirkung von Sport auf die Reduktion der Angstsymptomatik über unspezifische Effekte hinausgeht. Bei Patienten mit generalisierter Angststörung ergab eine Studie, die Gewichtheben, Laufen und Warteliste verglich, keine signifikanten Unterschiede [60]. In einer anderen Studie war Yoga bei Patienten mit generalisierter Angststörung wirksamer als Stressreduktion, aber weniger wirksam als KVT [61]. Bezüglich der Wirksamkeit von Sport bei sozialer Angststörung existieren bislang keine validen Studien. Trotz der limitierten Evidenzlage hinsichtlich seiner Wirksamkeit bei Angststörungen kann Sport aber aufgrund diverser anderer positiver Auswirkungen auf die Gesundheit als ergänzende Massnahme zu Standardtherapien empfohlen werden (KKP+).

### **Ergänzende Massnahmen**

Psychotherapeutische und medikamentöse Behandlungen können durch ergänzende Angebote unterstützt werden, wobei Wirksamkeitsnachweise aus RCTs für diese Massnahmen fehlen. In der klinischen Praxis haben sich ergotherapeutische Ansätze, Entspannungsverfahren, psychoedukative Angebote, Selbsthilfegruppen sowie der Einbezug von Angehörigen etabliert. Eine wichtige Unterstützung können auch Informationsmaterialien zur Selbsthilfe (Selbsthilfeliteratur, z. B. [www.sgad.ch](http://www.sgad.ch)) sein.

### **Vergleich zwischen Psycho- und Pharmakotherapie**

Mehrere RCTs haben die Wirksamkeit von Psycho- und Pharmakotherapie bei der Behandlung der Panikstörung/Agoraphobie verglichen. Für eine ausführliche Abhandlung der verfügbaren Studien verweisen wir auf die deutsche S3-Leitlinie für die Behandlung von Angststörungen [1]. Fasst man die Ergebnisse zusammen, war eine medikamentöse Therapie in einigen Studien ebenso wirksam wie eine Psychotherapie (zumeist

Verhaltenstherapie). In fast ebenso vielen Studien war eine medikamentöse Therapie effektiver als die Psychotherapie. In keiner Studie konnte konsistent die Unterlegenheit eines Medikamentes gegenüber der Psychotherapie festgestellt werden. Eine Metaanalyse von Follow-up-Studien zur Behandlung von Panikstörung ergab, dass langfristige Wirkungen sowohl mit geeigneten Psycho- als auch Pharmakotherapien erreicht wurden, und zwar ohne signifikanten Unterschied [62]. Für die Behandlung der generalisierten Angststörung existiert derzeit keine ausreichende Evidenz, dass eine KVT besser und langanhaltender wirkt als eine geeignete Pharmakotherapie oder umgekehrt. Hinsichtlich der Überlegenheit einer der Therapieformen bei der sozialen Angststörung ist die Datenlage inkonsistent. Deutet die verfügbare Evidenz auf eine vergleichbare Wirksamkeit der Therapieformen hin oder lassen sich noch keine Schlüsse zum Wirksamkeitsvergleich ziehen, sollte die Präferenz der informierten Patienten bei der Therapiewahl mitentscheidend sein, unter Berücksichtigung des zu erwartenden Wirkeintritts, unerwünschter Wirkungen, des Schweregrades der Erkrankung, der Komorbiditäten, der Verfügbarkeit von Therapeuten und Behandlungsmöglichkeiten, verfügbare Zeit der Patienten und ökonomischer Überlegungen. Häufig werden Psycho- und Pharmakotherapie auch kombiniert (siehe Kapitel 8). Bei der spezifischen Phobie existiert überzeugende Evidenz für die Wirksamkeit einer Expositionstherapie, während die Datenlage zur medikamentösen Therapie nicht ausreichend ist, um eine Empfehlung auszusprechen. Lediglich für die Dentalphobie konnte die Wirksamkeit einer Bedarfsbehandlung mit Alprazolam, Midazolam und Pregabalin gezeigt werden. Studien, die pharmako- und psychotherapeutische Massnahmen für die Behandlung der spezifischen Phobie vergleichen, existieren nicht.

### **Kombination von Psychopharmaka und Psychotherapien**

Die Kombination von Psychotherapie mit Psychopharmaka erwies sich bei der Behandlung von Angststörungen der jeweiligen Monotherapie in einigen Studien als überlegen. So sprechen sowohl direkte Vergleiche als auch Metaanalysen für eine Kombinationstherapie aus medikamentöser und psychotherapeutischer Behandlung der Panikstörung. Für eine ausführliche Abhandlung der Datenlage verweisen wir auf die deutsche S3-Leitlinie für die Behandlung von Angststörungen [1]. Die Entscheidung, ob hier eine initiale Kombination von KVT und Psychopharmaka angeboten wird, sollte in Abhängigkeit der Schwere der Symptomatik, der Funktionsbeeinträchtigung und der Präferenz der Patienten getroffen werden. Bei der generalisierten Angststörung ist die Datenlage zur Kombinationstherapie noch nicht ausreichend, die vorliegenden Studien sprechen aber eher für eine Kombination. Zur Behandlung der sozialen Angststörung existieren lediglich vorläufige Daten, die für einen Vorteil einer Kombinationsbehandlung gegenüber Monotherapien sprechen könnten.

## Behandlung von Angsterkrankungen in speziellen Lebensphasen

### Kinder und Jugendliche

Angststörungen betreffen je nach Alter 5–18% der Kinder und entsprechen somit einer der häufigsten psychischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter [63]. Die neu im DSM-5 unter den Angststörungen aufgenommene Trennungsangst ist eine der häufigsten Störungen im Kindesalter und kann, insbesondere unbehandelt, Vorläufer von späteren Panikstörungen sein [3, 64]. Kinder und Jugendliche mit Angststörungen werden oft jahrelang keiner Behandlung zugeführt. Die Studienlage zeigt jedoch, dass eine frühe Erkennung und Intervention massgeblich zum Therapieerfolg beitragen. Die American Academy of Child & Adolescent Psychiatry (AACAP) hat im Oktober 2020 eine Practice Guideline (2020) veröffentlicht, die sowohl auf Evidenz als auch auf Expertenkonsens basiert [65]. Zudem hat die AWMF eine S2-Leitlinie für Angststörungen im Kindes- und Jugendalter angekündigt, welche im Oktober 2024 erscheinen soll. In allen kinder- und jugendpsychiatrischen Leitlinien wird am Anfang die altersgerechte Partizipation des Kindes bzw. des Jugendlichen hervorgehoben. Dies schliesst immer eine altersgerechte Erklärung der Symptome, der Störung und der Behandlungsmöglichkeiten mit ein. Auch bei der Zustimmung zur Behandlung sind die Familie und das Kind altersentsprechend und nach Urteilsfähigkeit bei allen Entscheidungsschritten einzubeziehen. Die Diagnostik umfasst u. a. strukturierte Interviews mit Eltern und Kind, Symptom-Rating-Skalen, Selbst- und Fremdeinschätzungen und eine ausführliche Differentialdiagnose, auch zur Erfassung komorbider Störungen [66, 67]. Nach den bislang zur Verfügung stehenden Leitlinien und der aktuellen Studienlage stehen nicht-medikamentöse Massnahmen wie ärztliche/psychologische Beratung, Familien- und pädagogische Erziehungsberatung und psychoedukative Aufklärung des Umfeldes, inklusive der Schule, im Vordergrund. Hinsichtlich psychotherapeutischer Ansätze zeigte die KVT sehr hohe Effektivität und die beste Evidenz [68]. Die KVT umfasst dabei neben Psychoedukation die Konfrontation, kognitive Interventionen, soziale Kompetenztrainings und Angstmanagement [64]. Gemäss Metaanalysen ist die KVT auch ohne Einbezug der Eltern bei der Angststörung wirksam [65]. Der Einbezug des Umfeldes ist dennoch sinnvoll oder gar unverzichtbar, da das System bezüglich der Entstehung aufrechterhaltender Bedingungen und Lernen der Kinder am Modell von grosser Bedeutung ist. Im Jugendalter bzw. je nach Urteils- und Einsichtsfähigkeit kann der Jugendliche dann für sich entscheiden, wie das Umfeld einbezogen werden soll. Für andere psychotherapeutische Verfahren neben der KVT kann aufgrund der Studienlage keine evidenzbasierte Empfehlung gegeben werden. Vor allem jüngeren Kindern bieten Spieltherapien oder der Zugang über Zeichnungen und Geschichten einen Übergangsraum zwischen Fantasie und Realität, der ihnen den Ausdruck von Emotionen sowie ein Verständnis für die Zusammenhänge ermöglicht und sich in der Behandlung von Ängsten sehr bewährt. Eltern sind die wichtigsten Rollenmodelle, die ihren Kindern auch die Möglichkeiten geben sollten, sich selbst zu erproben, damit sie Ängste überwinden

können. Wenn sie selbst von Ängsten geplagt sind, können Kinder diese wichtigen Erfahrungen nicht machen. Die systemische Betrachtung und Therapie hat daher im Rahmen der multimodalen Behandlung ebenfalls ihren Platz. Wenn die alleinige Psychotherapie nicht wirksam ist oder nicht eingesetzt werden kann, ist eine alleinige Medikation wie im Erwachsenenalter möglich. Wenn medikamentös behandelt wird, sind SSRI die Behandlung der ersten Wahl. Aufgrund der Studienlage werden SSRI für alle Formen von Angststörungen empfohlen, ausser für spezifische Phobien. Für SNRI liegen ebenfalls positive Befunde vor, Venlafaxin und Duloxetin können als Mittel der zweiten Wahl und als Add-on zur Psychotherapie eingesetzt werden [65]. Es muss jedoch auch das Nebenwirkungsprofil berücksichtigt werden, welches für beide Medikationen im Kindes- und Jugendalter etwas ungünstiger ausfällt [69]. Alle anderen in Studien untersuchten Medikamente, einschliesslich der TZA, werden nicht empfohlen, da keine Studien vorliegen und sie ein ungünstigeres Wirkungs-/Nebenwirkungsspektrum aufweisen [69]. In der Schweiz sind nur Sertralin und Fluvoxamin für Behandlungen im Kindes- und Jugendalter zugelassen, jedoch bei der Indikation Zwangsstörung. Da es kaum direkte Vergleichsstudien gibt, wird nach AACAP empfohlen, die SSRI auch nach ihrem pharmakologischen Profil auszuwählen. Ebenfalls sollte, auch beim Vorliegen einer komorbiden Störung, versucht werden, mit einer Monotherapie zu behandeln. In den Leitlinien für Zwangsstörungen im Kindes- und Jugendalter wird daher bei Zwängen und zusätzlicher Depression empfohlen, den Einsatz von Fluoxetin als Medikation der ersten Wahl zu erwägen. Nach einem Umbrella-Review wird neben der Gruppen-KVT ebenfalls vor allem Fluoxetin empfohlen [68]. Obwohl die SSRI praktisch in allen Leitlinien als erste Wahl empfohlen werden, kommen sie nur bei ca. 70% in der Erstbehandlung zum Einsatz [65]. Bei acht Prozent werden Benzodiazepine und bei knapp fünf Prozent Antihistaminika verordnet. Hinsichtlich der Langzeitwirkung von Benzodiazepinen und Antihistaminika gibt es keine Evidenz, der Einsatz kann aber bei akuten Angstzuständen für eine kurze Zeitdauer erwogen werden, wobei die Verordnung dann immer nur durch Fachärzte für Kinder- und Jugendpsychiatrie erfolgen sollte. Für die Länge der Behandlung mit SSRIs werden bei gutem Ansprechen in der Regel zwölf Monate empfohlen [65]. Das Monitoring sollte vor allem bei Behandlungsbeginn sehr engmaschig erfolgen, da bei der Behandlung von Personen mit Depressionen unter 25 Jahren mit SSRIs Reizbarkeit, Erregung und suizidale Gedanken gehäuft beobachtet wurden. Die Studienlage zur Überlegenheit der Kombinationstherapie von KVT und Medikation ist noch nicht ausreichend, es zeigen sich aber je nach Gesamtsituation Vorteile. Insgesamt sollte eine Medikation immer im Rahmen eines multimodalen Behandlungsprogrammes erfolgen [64].

### Ältere Patienten

Neben dem Wirkprofil einer Substanz ist bei älteren Menschen besonders auch das Nebenwirkungs- und Interaktionsprofil zu berücksichtigen. Es müssen folgende Faktoren beachtet werden: Erhöhte Empfindlichkeit im Hinblick auf anticholinerge Eigenschaften (z. B. bei TZA oder bestimmten SSRI, wie z. B. Paroxe-

tin), extrapyramidale Symptome, erhöhtes Risiko für orthostatische Hypotonie, Stürze und EKG-Veränderungen und seltene paradoxe Reaktionen auf Benzodiazepine, während (andere) SSRI und Moclobemid sicher erscheinen. Bei der Verordnung von SSRI ist jedoch das mögliche Risiko eines Syndroms der inadäquaten ADH-Sekretion mit Hyponatriämie (SIADH) zu berücksichtigen. Physiologische Prozesse führen im Alter zu Veränderungen bei der Metabolisierung und Pharmakokinetik der Medikamente, daher gilt immer der Grundsatz «*start low, go slow*» bei der Ein- und Aufdosierung einer Substanz. Insbesondere bei der Behandlung mit TZA sind niedrigere Dosen anzuwenden. Benzodiazepine können die Sturzgefahr bei älteren Patienten erhöhen und die Kognition verschlechtern, daher sollten Benzodiazepine, wenn nicht unbedingt nötig, bei älteren Patienten nicht eingesetzt werden. Kontrollen von Plasmaspiegel, EKG, Leber-, Nierenwerten, Elektrolyten und Glucose sind in regelmässigen Abständen zu beachten. Genaue Bewertungen zur Anwendung einzelner Substanzen im Alter finden sich in den Behandlungsempfehlungen der Schweizer Gesellschaft für Alterspsychiatrie und -psychotherapie [70].

#### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Für die Arzneimitteltherapiesicherheit in der Schwangerschaft und während der Stillzeit empfiehlt sich stets die Konsultation einer aktualisierten Online-Datenbank, z.B. [www.swisstis.ch](http://www.swisstis.ch) oder [www.embryotox.de](http://www.embryotox.de). In der Schwangerschaft hat immer eine besonders strenge Indikationsstellung sowie eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung zu erfolgen. Der Mehrzahl der Übersichtsarbeiten zufolge stellt die Behandlung mit SSRI und TZA in der Schwangerschaft kein erhöhtes Risiko für das Kind dar, obwohl selten geringfügige Anomalien, Frühgeburten und neonatale Komplikationen berichtet wurden.

Ein Zusammenhang zwischen intrauterinem Tod und grösseren fetalen Missbildungen infolge einer SSRI- oder TZA-Einnahme wurde nicht festgestellt. In einigen Fallberichten und Studien traten direkte Medikamenteneinwirkung oder Absetzphänomene bei einigen Neugeborenen auf, wenn die Mütter kurz vor der Entbindung längere Zeit Antidepressiva eingenommen hatten.

Eine Metaanalyse stuft Antidepressiva als relativ sicher ein, wobei Bedenken bezüglich eines erhöhten Risikos für Frühgeburten, Anpassungsstörungen der Neugeborenen, und ausserdem Missbildungen mit Paroxetin bestehen bleiben [71]. Für einen vermuteten Zusammenhang zwischen der Anwendung von Benzodiazepinen und kongenitalen Missbildungen gibt es keine konsistenten Befunde. Die verfügbaren Daten deuten darauf hin, dass Diazepam oder Chlordiazepoxid während der Schwangerschaft sicher sind, während Alprazolam gemäss einiger Empfehlungen während der Schwangerschaft vermieden werden sollte [72]. Um ein potenzielles Risiko kongenitaler Defekte zu vermeiden, sollten in begründeten Ausnahmefällen Benzodiazepine verwendet werden, zu denen jahrelange Erfahrungen existieren.

SSRI und TZA gehen in geringer Konzentration in die Muttermilch über; im Serum von Säuglingen wurden niedrige Konzentrationen gefunden. Wenn höhere Dosen über einen längeren Zeitraum verwendet wurden

oder eine weitere Behandlung notwendig ist, ist das Abstillen zu erwägen [1].

Das Antikonvulsivum Valproat ist aufgrund seiner potenziellen Teratogenität bei Frauen im gebärfähigen Alter kontraindiziert. Restriktive Ausnahmen sind im Arzneimittel-Kompendium der Schweiz aufgeführt.

#### **Komorbidität mit anderen psychischen Erkrankungen**

Angsterkrankungen treten häufig zusammen mit anderen psychischen Störungen auf. Dabei handelt es sich vor allem um Depressionen, somatoforme Störungen, Alkoholabhängigkeit oder eine andere Angsterkrankung. Die komorbide Störung entsteht häufig erst mehrere Jahre nach Beginn der Angsterkrankung. Das Risiko einer solchen Folgeerkrankung ist bei der generalisierten Angststörung und der Panikstörung besonders ausgeprägt. Darüber hinaus findet sich bei vielen Angsterkrankungen auch eine Persönlichkeitsstörung, dann meist die dependente oder ängstlich-vermeidende Form. Liegen komorbide psychische Erkrankungen vor, ist die Behandlung vielschichtiger. Neben der oft auffälligeren komorbiden Störung muss auch die zugrundeliegende Angsterkrankung suffizient therapiert werden. Nicht selten werden die schwächer ausgeprägten Symptome einer der beiden Krankheiten übersehen und demzufolge nicht ausreichend mitbehandelt. Eine unerkannte oder unzureichend behandelte Angsterkrankung kann zu einem Wiederauftreten der Symptomatik oder einer scheinbaren Therapieresistenz führen, z.B. bei komorbider Depression. Der Krankheitsverlauf ist insgesamt weniger günstig und das Suizidrisiko höher.

Bei komorbiden Störungen soll die Therapieform so gewählt werden, dass die komorbide Erkrankung mitbehandelt wird. Insbesondere soll bei komorbider Depression eine antidepressive Therapie erfolgen. Beim Vorliegen von Suchterkrankungen oder Persönlichkeitsstörungen können diese gegenüber der Angsterkrankung in den Vordergrund treten und sollen mitbehandelt werden.

#### **Aktualisierung der Behandlungsempfehlungen**

Diese Behandlungsempfehlung wird in Abstimmung mit den internationalen Therapie-Leitlinien, insbesondere der S3-Leitlinien der DGPPN aktualisiert und auf der Website der SGAD ([www.sgad.ch](http://www.sgad.ch)), der SGBP ([www.ssbp.ch](http://www.ssbp.ch)) und der SGPP ([www.sgpp.ch](http://www.sgpp.ch)) publiziert. Die SGPP entwickelt zur Hilfestellung für ihre Mitglieder und im Rahmen ihrer Bemühungen um Qualitätssicherung in der psychiatrisch-psychotherapeutischen Behandlung Behandlungs- und andere Empfehlungen zu praktisch wichtigen Fragestellungen. Diese beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren. Bei Nichtansprechen auf die in den Behandlungsempfehlungen aufgeführten Therapien können auch andere Behandlungsformen wirksam sein, für die aufgrund der unzureichenden Datenlage derzeit keine Empfehlung im Sinne der evidenzbasierten Medizin ausgesprochen werden kann. Die Empfehlungen der SGPP werden regelmässig auf ihre Gültigkeit überprüft. Die SGPP publiziert die Empfehlungen mit grösster Sorgfalt in der für die Mit-

gliered und allenfalls andere Interessierte geeigneten Form. Die Befolgung oder Nichtbefolgung dieser Empfehlungen hat für Ärzte weder haftungsbefreiende noch haftungsbegründende Wirkung.

---

#### Korrespondenz

Prof. Dr. med. Erich Seifritz  
Psychiatrische Universitätsklinik Zürich  
Erwachsenenpsychiatrie und Psychotherapie  
Postfach 1931  
Lenggstrasse 31  
CH-8032 Zürich

---

#### Referenzen/Literatur

1. Bandelow, B., et al., Deutsche S3-Leitlinie Behandlung von Angststörungen, Version 2, AWMF, 2021.
2. Kasper, S., et al., Angststörungen. Medikamentöse Therapie. Konsensus-Statement – State of the art 2018. *CliniCum neuropsychiatrie Sonderausgabe* 2018, 2018.
3. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. Arlington, VA, 2013.
4. Graubner, B., ICD-10-GM 2014 Systematisches Verzeichnis: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 11. Revision-German Modification Version 2014. 2013: Deutscher Ärzteverlag.
5. Eccles, M. and J. Mason, How to develop cost-conscious guidelines. 2001.
6. Meier, S., et al., Effects of a fixed herbal drug combination (Ze 185) to an experimental acute stress setting in healthy men - An explorative randomized placebo-controlled double-blind study. *Phytomedicine*, 2018. 39: p. 85–92.
7. Kasper, S., et al., Lavender oil preparation Silexan is effective in generalized anxiety disorder—a randomized, double-blind comparison to placebo and paroxetine. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2014. 17(6): p. 859–869.
8. Woelk, H. and S. Schläpke, A multi-center, double-blind, randomized study of the Lavender oil preparation Silexan in comparison to Lorazepam for generalized anxiety disorder. *Phytomedicine*, 2010. 17(2): p. 94–99.
9. Taylor, J.H., et al., Ketamine for social anxiety disorder: a randomized, placebo-controlled crossover trial. *Neuropsychopharmacology*, 2018. 43(2): p. 325–333.
10. Stein, D.J., et al., Efficacy and safety of agomelatine (10 or 25 mg/day) in non-depressed out-patients with generalized anxiety disorder: a 12-week, double-blind, placebo-controlled study. *European Neuropsychopharmacology*, 2017. 27(5): p. 526–537.
11. Stein, D.J., et al., 12-week double-blind randomized multicenter study of efficacy and safety of agomelatine (25–50 mg/day) versus escitalopram (10–20 mg/day) in out-patients with severe generalized anxiety disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 2018. 28(8): p. 970–979.
12. Wang, S.-M., et al., Agomelatine for the Treatment of Generalized Anxiety Disorder: A Meta-Analysis. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 2020. 18(3): p. 423–433.
13. Bidzan, L., et al., Vortioxetine (Lu AA21004) in generalized anxiety disorder: results of an 8-week, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2012. 22(12): p. 847–57.
14. Baldwin, D.S., H. Loft, and I. Florea, Lu AA21004, a multimodal psychotropic agent, in the prevention of relapse in adult patients with generalized anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol*, 2012. 27(4): p. 197–207.
15. Mahabeshwarkar, A., et al., A randomised, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study of the efficacy and tolerability of vortioxetine in the acute treatment of adults with generalised anxiety disorder. *International journal of clinical practice*, 2014. 68(1): p. 49–59.
16. Ribeiro, L., et al., Mirtazapine versus fluoxetine in the treatment of panic disorder. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2001. 34: p. 1303–1307.
17. Pande, A.C., et al., Placebo-controlled study of gabapentin treatment of panic disorder. *Journal of clinical psychopharmacology*, 2000. 20(4): p. 467–471.
18. Brawman-Mintzer, O., et al., Sertraline treatment for generalized anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2006. 67(6): p. 874–881.
19. Allgulander, C., et al., Efficacy of sertraline in a 12-week trial for generalized anxiety disorder. *American Journal of Psychiatry*, 2004. 161(9): p. 1642–1649.
20. Ball, S.G., et al., Selective serotonin reuptake inhibitor treatment for generalized anxiety disorder: a double-blind, prospective comparison between paroxetine and sertraline. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2005. 66(1): p. 94–99.
21. Khan, A., et al., A randomized, double-blind study of once-daily extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in patients with generalized anxiety disorder. *Journal of clinical psychopharmacology*, 2011. 31(4): p. 418–428.
22. Bandelow, B., et al., Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR): a once-daily monotherapy effective in generalized anxiety disorder. Data from a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled study. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2010. 13(3): p. 305–320.
23. Merideth, C., et al., Efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate monotherapy in the acute treatment of generalized anxiety disorder: a randomized, placebo controlled and active-controlled study. *International clinical psychopharmacology*, 2012. 27(1): p. 40–54.
24. Mezhebovsky, I., et al., Double-blind, randomized study of extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in older patients with generalized anxiety disorder. *International journal of geriatric psychiatry*, 2013. 28(6): p. 615–625.
25. Katzman, M.A., et al., Extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy as maintenance treatment for generalized anxiety disorder: a long-term, randomized, placebo-controlled trial. *International clinical psychopharmacology*, 2011. 26(1): p. 11–24.
26. Altamura, A.C., et al., Augmentative quetiapine in partial/non-responders with generalized anxiety disorder: a randomized, placebo-controlled study. *International clinical psychopharmacology*, 2011. 26(4): p. 201–205.
27. Brawman-Mintzer, O., R.G. Knapp, and P.J. Nietert, Adjunctive risperidone in generalized anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2005. 66(10): p. 1321–1325.
28. Pollack, M.H., et al., Olanzapine augmentation of fluoxetine for refractory generalized anxiety disorder: a placebo controlled study. *Biological Psychiatry*, 2006. 59(3): p. 211–215.
29. Rickels, K., et al., Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. A placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam. *Arch Gen Psychiatry*, 1993. 50(11): p. 884–95.
30. Stein, D.J., A.A. Ahokas, and C. de Bodinat, Efficacy of agomelatine in generalized anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of clinical psychopharmacology*, 2008. 28(5): p. 561–566.
31. Stein, D.J., et al., Agomelatine in generalized anxiety disorder: an active comparator and placebo-controlled study. *The Journal of clinical psychiatry*, 2014. 75(4): p. 0–0.
32. Stein, D.J., et al., Agomelatine prevents relapse in generalized anxiety disorder: a 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study. *J Clin Psychiatry*, 2012. 73(7): p. 1002–8.
33. Darcis, T., et al., A multicentre double-blind placebo-controlled study investigating the anxiolytic efficacy of hydroxyzine in patients with generalized anxiety. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 1995. 10(3): p. 181–187.
34. Ferreri, M., E. Hantouche, and M. Billardon, Intérêt de l'hydroxyzine dans le trouble anxieux généralisé: étude contrôlée en double aveugle versus placebo. *L'Encéphale (Paris)*, 1994. 20(6): p. 785–791.
35. Lader, M. and J.C. Scotto, A multicentre double-blind comparison of hydroxyzine, buspirone and placebo in patients with generalized anxiety disorder. *Psychopharmacology (Berl)*, 1998. 139(4): p. 402–6.
36. Llorca, P.M., et al., Efficacy and safety of hydroxyzine in the treatment of generalized anxiety disorder: a 3-month double-blind study. *J Clin Psychiatry*, 2002. 63(11): p. 1020–7.
37. Stein, D., et al., Moclobemide is effective and well tolerated in the long-term pharmacotherapy of social anxiety disorder with or without comorbid anxiety disorder. *International clinical psychopharmacology*, 2002. 17(4): p. 161–170.
38. Versiani, M., et al., Pharmacotherapy of social phobia. *The British journal of psychiatry*, 1992. 161(3): p. 353–360.
39. Oosterbaan, D.B., et al., Cognitive therapy versus moclobemide in social phobia: a controlled study. *Clinical Psychology & Psychotherapy: An International Journal of Theory & Practice*, 2001. 8(4): p. 263–273.
40. Praško, J., et al., MOCLOBEMIDE AND COGNITIVE BEHAVIORAL THERAPY IN THE TREATMENT OF SOCIAL PHOBIA. *Neuroendocrinology letters*, 2006. 27(4).

41. van der Linden, G.J., D.J. Stein, and A.J. van Balkom, The efficacy of the selective serotonin reuptake inhibitors for social anxiety disorder (social phobia): A meta-analysis of randomized controlled trials. *International clinical psychopharmacology*, 2000.
42. Muehlbacher, M., et al., Mirtazapine treatment of social phobia in women: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of clinical psychopharmacology*, 2005. 25(6): p. 580–583.
43. Schutters, S.I., et al., Mirtazapine in generalized social anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *International clinical psychopharmacology*, 2010. 25(5): p. 302–304.
44. Pande, A.C., et al., Treatment of social phobia with gabapentin: a placebo-controlled study. *Journal of clinical psychopharmacology*, 1999. 19(4): p. 341–348.
45. Barnett, S.D., et al., Efficacy of olanzapine in social anxiety disorder: a pilot study. *Journal of Psychopharmacology*, 2002. 16(4): p. 365–368.
46. Feltner, D.E., et al., Efficacy of pregabalin in generalized social anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study. *International clinical psychopharmacology*, 2011. 26(4): p. 213–220.
47. Enkling, N., et al., S3-Leitlinie Zahnbehandlungsangst beim Erwachsenen. Arbeitskreis Psychologie und Psychosomatik in der DGZMK (AKPP), Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK) - Langversion. 2019.
48. Benjamin, J., et al., Double-blind placebo-controlled pilot study of paroxetine for specific phobia. *Psychopharmacology (Berl)*, 2000. 149(2): p. 194–6.
49. Bandelow, B., S. Michaelis, and D. Wedekind, Treatment of anxiety disorders. *Dialogues in clinical neuroscience*, 2017. 19(2): p. 93.
50. Bandelow, B., et al., Biological markers for anxiety disorders, OCD and PTSD: A consensus statement. Part II: Neurochemistry, neurophysiology and neurocognition. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2017. 18(3): p. 162–214.
51. Furukawa, T.A., N. Watanabe, and R. Churchill, Combined psychotherapy plus antidepressants for panic disorder with or without agoraphobia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007(1).
52. Andersson, G., et al., Internet interventions for adults with anxiety and mood disorders: a narrative umbrella review of recent meta-analyses. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 2019. 64(7): p. 465–470.
53. Pompili, A., et al., Dismantling cognitive-behaviour therapy for panic disorder: a systematic review and component network meta-analysis. *Psychological Medicine*, 2018. 48(12): p. 1945–1953.
54. Andersson, G., et al., Internet-based psychodynamic versus cognitive behavioral guided self-help for generalized anxiety disorder: a randomized controlled trial. *Psychotherapy and psychosomatics*, 2012. 81(6): p. 344–355.
55. Botella, C., et al., An Internet-based self-help treatment for fear of public speaking: a controlled trial. *Cyberpsychology, Behavior, and Social Networking*, 2010. 13(4): p. 407–421.
56. Schulz, A., et al., A sorrow shared is a sorrow halved? A three-arm randomized controlled trial comparing internet-based clinician-guided individual versus group treatment for social anxiety disorder. *Behaviour research and therapy*, 2016. 84: p. 14–26.
57. Kampmann, I.L., et al., Exposure to virtual social interactions in the treatment of social anxiety disorder: A randomized controlled trial. *Behaviour Research and Therapy*, 2016. 77: p. 147–156.
58. Bouchard, S., et al., Virtual reality compared with in vivo exposure in the treatment of social anxiety disorder: a three-arm randomised controlled trial. *The British Journal of Psychiatry*, 2017. 210(4): p. 276–283.
59. Wolitzky-Taylor, K.B., et al., Psychological approaches in the treatment of specific phobias: A meta-analysis. *Clinical psychology review*, 2008. 28(6): p. 1021–1037.
60. Herring, M.P., et al., Feasibility of exercise training for the short-term treatment of generalized anxiety disorder: a randomized controlled trial. *Psychotherapy and psychosomatics*, 2012. 81(1): p. 21–28.
61. Simon, N.M., et al., Efficacy of yoga vs cognitive behavioral therapy vs stress education for the treatment of generalized anxiety disorder: a randomized clinical trial. *JAMA psychiatry*, 2021. 78(1): p. 13–20.
62. Bandelow, B., et al., Enduring effects of psychological treatments for anxiety disorders: meta-analysis of follow-up studies. *The British Journal of Psychiatry*, 2018. 212(6): p. 333–338.
63. Wehry, A.M., et al., Assessment and Treatment of Anxiety Disorders in Children and Adolescents. *Current Psychiatry Reports*, 2015. 17(7): p. 52.
64. Remschmidt, H. and K. Becker, *Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*. 2019: Georg Thieme Verlag.
65. Walter, H.J., et al., Clinical practice guideline for the assessment and treatment of children and adolescents with anxiety disorders. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 2020. 59(10): p. 1107–1124.
66. Lohaus, A. and H. Domsch, *Psychologische Förder- und Interventionsprogramme für das Kindes- und Jugendalter*. Psychotherapie: Praxis. 2021: Springer-Verlag.
67. Melfsen, S. and S. Walitza, *Skalen zur Erfassung von Angststörungen im Kindes- und Jugendalter*. *Klinische Diagnostik und Evaluation*, 2010. 3(2): p. 142–163.
68. Correll, C.U., et al., Efficacy and acceptability of pharmacological, psychosocial, and brain stimulation interventions in children and adolescents with mental disorders: an umbrella review. *World Psychiatry*, 2021. 20(2): p. 244–275.
69. Solmi, M., et al., Safety of 80 antidepressants, antipsychotics, anti-attention-deficit/hyperactivity medications and mood stabilizers in children and adolescents with psychiatric disorders: a large scale systematic meta-review of 78 adverse effects. *World Psychiatry*, 2020. 19(2): p. 214–232.
70. Hatzinger, M., et al., *Empfehlungen für Diagnostik und Therapie der Depression im Alter*. *Praxis*, 2018.
71. Udechuku, A., et al., Antidepressants in pregnancy: a systematic review. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 2010. 44(11): p. 978–996.
72. Iqbal, M.M., T. Sobhan, and T. Ryals, Effects of commonly used benzodiazepines on the fetus, the neonate, and the nursing infant. *Psychiatric Services*, 2002. 53(1): p. 39–49.