

## Zwangsstörungen *Troubles obsessionnels*

# Optionen der medikamentösen Therapie

## *Les options de traitement médicamenteux*

Sabrina T. Müller, Waldemar Greil, Christine Poppe, Kilchberg

- Die Therapie der ersten Wahl bei Zwangsstörungen ist die Kognitive Verhaltenstherapie (KVT) mit Exposition.
  - Eine Pharmakotherapie kommt zum Zug, wenn die Psychotherapie (KVT) nicht ausreichend wirkt oder abgelehnt wird. Mittel der Wahl sind SSRI in hoher Dosis mindestens acht bis zwölf Wochen. Mittel der zweiten Wahl sind das trizyklische Antidepressivum Clomipramin oder das SNRI Venlafaxin.
  - Bei komorbider Depression und wenn Zwangsgedanken im Vordergrund stehen, ist eine Kombinationstherapie aus Psychotherapie und Medikamenten indiziert.
  - Bei Therapieresistenz auf KVT und SSRI sollte man die SSRI bis zur maximal tolerierten Dosis erhöhen oder als Augmentation atypische Antipsychotika in niedriger Dosis hinzugeben.
- *Le traitement de première intention dans les troubles obsessionnels est la thérapie comportementale et cognitive (TCC) avec exposition.*
  - *Une pharmacothérapie est à envisager lorsque la psychothérapie (TCC) n'a pas suffisamment d'effet ou est rejetée. Les ISRS à forte dose sont administrés en première intention pendant au moins huit à douze semaines. Les antidépresseurs tricycliques clomipramine ou l'IRSN venlafaxine sont administrés en deuxième intention.*
  - *Dans la dépression comorbide et lorsque des troubles obsessionnels sont au premier plan, un traitement combiné par psychothérapie et médicaments est indiqué.*
  - *En cas d'inefficacité de la TCC et de l'ISRS, il faut augmenter l'ISRS jusqu'à la dose maximale tolérée ou ajouter des antipsychotiques atypiques à faible dose comme augmentation.*

■ Jean Étienne Dominique Esquirol beschrieb 1838 erstmals die Zwangsstörung im heutigen Sinn und bezeichnete sie als die «Krankheit des Zweifelns». Erste Therapieversuche basierten zunächst auf neurochirurgischen und stereotaktischen Eingriffen. Später wurde die damals als «Zwangsneurose» bezeichnete Erkrankung psychoanalytisch behandelt.

Seit der Einführung von Clomipramin zur Behandlung von Zwangsstörungen [1], später der selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) und den Entwicklungen der Kognitiven Verhaltenstherapie (KVT) gelten Zwangsstörungen als durchaus gut behandelbar.

Sowohl für die psychotherapeutische als auch für die pharmakologische Behandlung von Zwangsstörungen gibt es mehrere Leitlinien: Nice Guidelines (Review 2011), APA Practice Guidelines (Update 2013), S3-Leitlinien der DGPPN (2015) und die gemeinsamen Behandlungsempfehlungen von mehreren schweizerischen Fachgesellschaften (SGAD, SGZ, SGBP und SGPP, 2013). Die Empfehlungen der verschiedenen Leitlinien stimmen weitgehend überein. Nachfolgend wird auf die Behandlungsempfehlung der Schweizer Gesellschaft für Zwangsstörungen (SGZ) näher eingegangen.

Als Therapie der ersten Wahl der Zwangsstörungen gilt die Kognitive Verhaltenstherapie mit Exposition. Die pharmakologische Behandlung wird als Therapie der zweiten Wahl empfohlen, ausser bei einer schweren komorbiden Depression oder dominierenden Zwangsgedanken. Die medikamentöse Therapie sollte dann gemäss den deutschen S3-Leitlinien in Kombination mit Psychotherapie erfolgen. Sowohl in der Akutbehandlung als auch in der längerfristigen Behandlung zeigt sich die Psychotherapie bei Zwangsstörungen einer alleinigen Therapie mit Psychopharmaka überlegen [2,3]. Eine ausschliesslich medikamentöse Therapie wird nur empfohlen, wenn psychotherapeutische Behandlungsmöglichkeiten fehlen bzw. wenn hierfür sehr lange Wartezeiten bestehen, wenn die Schwere der Symptomatik (z.B. schwere depressive Symptome) eine Psychotherapie verunmöglicht oder wenn der Patient keine ausreichende Motivation für eine Psychotherapie zeigt.

### **SSRI als pharmakologische Basisbehandlung**

Als pharmakologische Basisbehandlung werden bei Zwangsstörungen Serotonin-Wiederaufnahme-Hem-

Tab. 1: Substanzen

Substanz	Registrierte Indikation CH	Empfehlung SGZ Erwachsene	Empfehlung SGZ Kinder, Jugendliche	Empfohlene Dosis	Kommentar
Citalopram	Ja	Ja++	(+)	20–40 mg	Geringes Interaktionspotenzial
Escitalopram	Ja	Ja++		10–20 mg	Geringes Interaktionspotenzial
Fluvoxamin	Ja	Ja++	+(+)	100–300 mg	Zahlreiche pharmakologische Interaktionen mit anderen Substanzen!
Paroxetin	Ja	Ja++	(+)	10–60 mg	Im Vergleich mit anderen SSRI stärker sedierend, häufiger Gewichtszunahme
Sertralin	Ja	Ja++	++	150–200 mg	Höhere Dosierungen (400 mg) zeigen noch bessere Wirksamkeit
Fluoxetin	Nein	Ja++	++	20–80 mg	Pharmakokinetische Interaktionen, z.B. mit Trizyklika
Clomipramin	Ja	Ja+++*	(+)	150–225 mg	Höhere Abbrechraten, mehr Nebenwirkungen
Venlafaxin	Nein	(Ja)*		150–300 mg	Wirksamkeit vergleichbar mit SSRI

modifiziert nach [18]

++ = mind. zwei placebokontrollierte Studien; + = mindestens eine kontrollierte Studie; (+) = mindestens eine offene Studie;

\* = Keine placebokontrollierte Studie, aber Vergleich mit Clomipramin und Paroxetin; \*\* = aufgrund häufiger Nebenwirkungen zweite Wahl

mer (SRI) in ausreichend hoher Dosierung empfohlen. Es liegen Wirksamkeitsnachweise für die SSRI wie auch für das Trizyklikum Clomipramin vor [2,4]. Innerhalb der Klasse der SSRI, d.h. zwischen den untersuchten Substanzen Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin und Sertralin, lassen sich keine Effektivitätsunterschiede finden, so dass sich die Wahl der einzelnen Substanz an dem jeweiligen Nebenwirkungsprofil und Wirkungsspektrum orientiert (**Tab. 1**). Clomipramin zeigt eine den SSRI vergleichbare Wirkung. Aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils und der geringeren Drop-Out-Rate sollte einem SSRI den Vorzug gegeben werden. Aufgrund der bei Zwangsstörungen üblichen hohen Dosierungen der SSRI muss mit dem Auftreten von Nebenwirkungen (z.B. vermehrte Unruhe, Nervosität, Schlafstörungen, gastrointestinale Beschwerden, sexuelle Dysfunktion) gerechnet werden. Zur Verbesserung der Verträglichkeit sollte deshalb die Eindosierung möglichst langsam bis zur maximal tolerierten Dosis erfolgen.

Unter Medikation mit einem SRI kann eine etwa 20- bis 40-prozentige Reduktion der Symptomatik nach einer Behandlung von etwa zwei bis drei Monaten erreicht werden. Erste Verbesserungen stellen sich frühestens nach vier Wochen ein. Die maximale Wirkung wird meist nach sechs bis acht Wochen erreicht. Bei einer erfolgreichen Therapie sollten die Medikamente über ein bis zwei Jahre mit der gleichbleibenden Dosierung fortgesetzt werden, bevor sie vorsichtig ausgeschlichen werden können. Unter Behandlung mit einem SRI berichten die Patienten von einem zunehmenden inneren Abstand von den Zwängen, einer Abnahme der inneren Anspannung und depressiver Gefühle. Diese Effekte sind unabhängig von der Dauer der Zwangsstörung und dem Vorliegen einer komorbiden Depression.

Insgesamt bewirkt die Behandlung mit einem SSRI im Vergleich zu Placebo eine signifikante Ver-

besserung der Lebensqualität, sowohl des psychischen Befindens als auch des physischen Zustands: soziales Funktionieren, Vitalität und körperliche Beschwerden. Die Verbesserungen der Funktionsfähigkeit korrelieren mit dem Nachlassen der Zwangssymptome und einer nachfolgenden Steigerung der Arbeitsfähigkeit [5].

Nach Absetzen der Medikation mit einem SRI besteht ein hohes Rezidivrisiko von 80–90%, wenn parallel keine Psychotherapie durchgeführt wurde.

Mit Ausnahme von Clomipramin sind trizyklische Antidepressiva in der Behandlung von Zwangsstörungen nicht wirksam und sollten daher nicht eingesetzt werden.

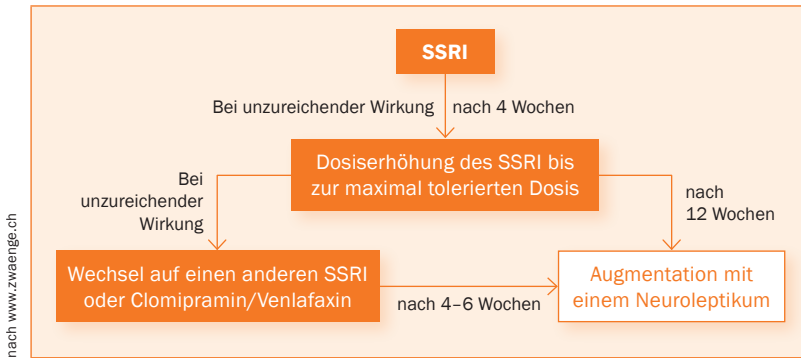
Für Venlafaxin, ein selektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI), liegen positive Ergebnisse aus einer Vergleichsstudie mit Paroxetin vor [6]. Aufgrund fehlender placebokontrollierter Studien wird Venlafaxin derzeit nur als Therapie der zweiten Wahl in der Behandlung von Zwangsstörungen empfohlen. Daten zu Duloxetin, einem weiteren SNRI, liegen derzeit nicht vor, so dass keine Empfehlung ausgesprochen werden kann.

Auch für Mirtazapin gibt es keine ausreichende Evidenz für eine Monotherapie, jedoch gibt es Hinweise auf ein früheres Ansprechen in Kombination mit Citalopram [7].

Benzodiazepine sind in der Behandlung von Zwangsstörungen nicht wirksam und sollten daher nicht eingesetzt werden, zumal sie das Risiko einer Abhängigkeitsentwicklung mit sich bringen.

Trotz adäquater Behandlung mit einem SRI sprechen etwa 20–40% der Patienten nicht auf die Behandlung an. Bei ausbleibender oder unzureichender Wirkung eines SSRI wird nach vier Wochen eine Dosiserhöhung bis zur maximal tolerierten Dosis empfohlen. In einem zweiten Schritt wird ein Wechsel auf ein anderes SSRI, Clomipramin oder Venlafaxin

Abb. 1: Algorithmus



nach www.znaenge.ch

in empfohlen [2,8]. Eine weitere bewährte Strategie stellt die Augmentation mit einem atypischen Neuroleptikum dar (Abb. 1).

**Therapieresistenz – Augmentation mit Neuroleptika**

Neuroleptika sind zwar in der Monotherapie bei Zwangsstörungen nicht wirksam, jedoch zeigen mehrere Metaanalysen signifikante Effekte von Risperidon, Haloperidol und Aripiprazol als Add-on zu einem SSRI im Vergleich zu Placebo [9–12]. Die Daten zu Quetiapin sind uneinheitlich und zu Olanzapin negativ. Hinweise auf die Wirksamkeit von Amisulprid beruhen derzeit lediglich auf einer offenen Studie.

Eine Indikation zur Augmentation mit Neuroleptika liegt vor, wenn unzureichendes Ansprechen auf zwei verschiedene SSRI in ausreichend hoher Dosis während einer längeren Zeitspanne besteht, insbesondere wenn Zwangsgedanken das Bild dominieren, magische Befürchtungen genannt werden oder Tics vorliegen. Komorbide Erkrankungen wie bipolare Störungen oder Psychosen können für sich genommen eine neuroleptische Behandlung erfordern. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass Neuroleptika, insbesondere Clozapin, gerade bei diesen Patienten Zwangssymptome induzieren können.

Neuroleptika sollten in der Behandlung von Zwangsstörungen mit einer möglichst niedrigen Dosierung eingesetzt werden (Tab. 2). Die Effekte zeigen sich in der Regel relativ früh bereits nach etwa einer

Woche mit einer Reduktion der Zwangssymptomatik, Nachlassen von Ängstlichkeit und Depressivität. Bei ausbleibendem Erfolg sollten die Neuroleptika spätestens nach sechs Wochen wieder abgesetzt werden. Anderenfalls wird die Augmentation als Langzeitbehandlung empfohlen. Bei einem evtl. Absetzen ist die Medikation über mehrere Monate auszuschleichen.

**Kombination von Psychotherapie und Pharmakotherapie**

Eine medikamentöse Behandlung sollte möglichst immer mit einer Psychotherapie kombiniert werden. In einer Studie von Foa et al. (2005) [13] konnte mit einer Kombinationsbehandlung von KVT + Clomipramin eine signifikant höhere Responderate (70%) erreicht werden als unter alleiniger Medikation. In einer Nachuntersuchung [14] fand sich zudem eine Überlegenheit der Kombinationsbehandlung gegenüber alleiniger KVT bezüglich der Remissionsrate. Es liegen deutliche Hinweise vor für die Überlegenheit einer Kombinationsbehandlung bei Vorliegen einer mittelschweren Depression und dem Vorherrschen von Zwangsgedanken [2,15]. Die Vorteile einer Kombinationsbehandlung sind in erster Linie in den ersten Monaten zu erwarten, während sich die Unterschiede im weiteren Verlauf meist nivellieren. Bei unzureichendem Ansprechen auf eine Pharmakotherapie kann durch die Aufnahme einer Psychotherapie mit weiteren Verbesserungen gerechnet werden.

Kritisch anzumerken ist bei einer Kombinationsbehandlung jedoch, dass diese die Selbstwirksamkeitserwartungen von Patienten bei der Durchführung einer Expositionsbildung ungünstig beeinflussen kann, wenn die Patienten die Erfolge auf das Medikament attribuieren und nicht auf die eigenen Fähigkeiten. Daher sollten beide Methoden sequenziell eingeführt werden.

**Ausblick in die Zukunft**

Neue Entwicklungen im Bereich der Pharmakotherapie umfassen unter anderem den Einsatz von anti-glutamaterg wirkenden Substanzen wie z.B. Memantine oder Riluzol. Es sind jedoch nur Fallberichte und kleinere Studien zur Wirksamkeit veröffentlicht worden [16]. Eine weitere Möglichkeit findet sich in der Substanz D-Cycloserin, einem Antibiotikum aus der Tuberkulosebehandlung. Dieses verstärkt die Wirkung von Angstexpositionen und Lernvorgängen. Präklinische Studien zeigten eine Beeinflussung von NMDA-Rezeptoren in der Amygdala [17].

Tab. 2: Neuroleptika

Substanz	Empfehlung SGZ	Empfohlene Dosis
Risperidon	Ja++	1–4 mg
Quetiapin	(Ja)++*	50–300 mg
Aripiprazol	Ja+	10–15 mg
Amisulprid	(Ja) (+)	100–400 mg
Haloperidol	Ja++**	0,5–5 mg

nach [18]

++ = mindestens zwei kontrollierte Studien; + = mindestens eine kontrollierte Studie; (+) = mindestens eine offene Studie; \* = heterogene Studienlage; \*\* = aufgrund von Nebenwirkungen eher zweite Wahl



**Sabrina T. Müller, MSc**  
Sanatorium Kilchberg AG  
Alte Landstrasse 70  
8802 Kilchberg



**Prof. Dr. med. Waldemar Greil**  
Sanatorium Kilchberg AG  
Alte Landstrasse 70  
8802 Kilchberg

Stauffacherpraxis Zürich  
Lutherstrasse 2  
8004 Zürich



**Dr. med. Christine Poppe**  
Vorstandsmitglied Schweizerische Gesellschaft  
für Zwangsstörungen (SGZ)  
Sanatorium Kilchberg AG  
Alte Landstrasse 70  
8802 Kilchberg

#### Literatur:

1. Lopez-Ibor Alino JJ, Lopez-Ibor Alino JM: Die psychopharmakologische Behandlung von Zwangsstörungen. *Arzneimittelforschung/Drug Res* 1974; 24: 1119–1122.
2. Cuijpers P, et al.: The efficacy of psychotherapy and pharmacotherapy in treating depressive and anxiety disorders: a meta-analysis of direct comparisons. *World Psychiatry* 2013; 12: 137–148.
3. Hohagen F, et al.: S3-Leitlinie Zwangsstörungen. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag 2015.
4. Soomro GM, et al.: Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) versus placebo for obsessive compulsive disorder (OCD). *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Jan 23; (1): CD001765. doi: 10.1002/14651858.CD001765.pub3.
5. Hollander E, et al.: Quality of life outcomes in patients with obsessive-compulsive disorder: relationship to treatment response and symptom relapse. *J Clin Psychiatry* 2010 Jun; 71(6): 784–792. doi: 10.4088/JCP.09m05911blu. Epub 2010 May 4.
6. Denys D, et al.: A double blind comparison of venlafaxine and paroxetine in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2003 Dec; 23(6): 568–575.
7. Pallanti S, Quercioli L, Bruscoli M: Response acceleration with mirtazapine augmentation of citalopram in obsessive-compulsive disorder patients without depression: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 2004 Oct; 65(10): 1394–1399.
8. Ipser JC, et al.: Pharmacotherapy augmentation strategies in treatment-resistant anxiety disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Oct 18; (4): CD005473.
9. Bloch MH, et al.: A systematic review: antipsychotic augmentation with treatment refractory obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 2006 Jul; 11(7): 622–632. Epub 2006 Apr 4.
10. Dold M, et al.: Antipsychotic augmentation of serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant obsessive compulsive disorder: an update meta-analysis of double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol* 2015; 18(9). pii: pyv047. doi: 10.1093/ijnp/pyv047.
11. Komossa K, et al.: Second-generation antipsychotics for obsessive compulsive disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Dec 8; (12): CD008141. doi: 10.1002/14651858.CD008141.pub2.
12. Veale D, et al.: Atypical antipsychotics augmentation in SSRI treatment refractory obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2014; 14: 31–37.
13. Foa EB, et al.: Randomized, placebo-controlled trial of exposure and ritual prevention, clomipramine and their combination in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 151–161.
14. Simpson HB, et al.: Response versus remission in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2006 Feb; 67(2): 269–276.
15. Hohagen F, et al.: Combination of behaviour therapy with fluvoxamine in comparison with behaviour therapy and placebo. *British J Psychiatry* 1998; 173: 71–77.
16. Pallanti S, Grassi G, Cantisani A: Emerging drugs to treating obsessive-compulsive disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 19: 67–77.
17. Poppe C, Vorderholzer U: Zwangsstörungen. In: Herpertz S, Caspar F, Lieb K (Hrsg.): Psychotherapie, funktions- und störungsorientiertes Vorgehen. Elsevier Verlag, in press.
18. Vorderholzer U, Hohagen F: Zwangsstörungen (ICD-10, F4). In: Vorderholzer U, Hohagen F (Hrsg.): Therapie psychischer Erkrankungen. State of the Art. München: Urban & Fischer 2015.