

Wirksamkeit und Verträglichkeit von Hydroxyzin in der Behandlung generalisierter Angststörung (GAS)

Ergebnisse einer offenen ambulanten Studie

Reinhard J. Boerner, Quakenbrück, Mario Garziella, Kerpen, und Ulrike Achenbach, Königswinter

In einer offenen, ambulanten Studie wurden 299 Patienten mit der Hauptdiagnose einer generalisierten Angststörung (86,9 %) mit Hydroxyzin (z. B. Atarax®) in einer Dosierung von durchschnittlich 45 mg über vier Wochen von Allgemeinmedizinern und Nervenärzten behandelt. Der HAMA-Wert der Patientengruppe fiel von initial 25,5 Punkten auf 10,4 Punkte ($p < 0,001$). Das Responsekriterium einer 50%igen Verbesserung erreichten nach vier Wochen 61,5 % der Patienten, das Kriterium der Vollremission (HAMA ≤ 7) 42,2 %. Ähnlich deutliche, signifikante Veränderungen konnten auf der neuen Fremdrating-Skala, der Boerner-Angst-Skala (BOEAS), nachgewiesen werden, wie auch in der Selbstbeurteilung der Patienten (DANDTE). Neben der Verbesserung der spezifischen GAS-Symptomatik erwies sich Hydroxyzin auch in der Beeinflussung weiterer Angstsymptome, wie phobischer Symptomatik oder Panikattacken, als sehr wirksam. Darüber hinaus konnten auch Depressionssymptome verbessert werden.

Die Wirksamkeit der Substanz wurde am Ende der Behandlung aus Arzt- und Patientensicht von 78 % als sehr gut oder gut eingeschätzt. Lediglich 5,7 % der Ärzte sowie 6,4 % der Patienten hielten sie für ungenügend. Die Verträglichkeit wurde ärztlicher-

seits von 89,3 % mit gut bis sehr gut eingeschätzt, 25 Patienten (7 %) brachen die Behandlung ab, davon acht, weil keine Beschwerden mehr vorlagen; als Nebenwirkung wurde vor allem über Müdigkeit berichtet. Hydroxyzin zeigte sich somit als wirksame und gut verträgliche Substanz, mit der Patienten mit GAS und erweiterter Angstsymptomatik sehr gut und nebenwirkungsarm behandelbar sind.

Schlüsselwörter: Generalisierte Angststörung (GAS), Hydroxyzin, HAMA, BOEAS, DANDTE, ärztliche Grundversorgung (primary care)

Psychopharmakotherapie 2007;14: 23–30.

Die generalisierte Angststörung (GAS) stellt mit einer geschätzten Lebenszeit-Prävalenz von 5 bis 7 % eine wichtige psychiatrische Erkrankung dar, die häufig chronisch verläuft [1, 2]. Patienten mit dieser Erkrankung werden überwiegend im ambulanten allgemeinmedizinischen und nicht primär nervenärztlichen Kontext gesehen und selten adäquat diagnostiziert und behandelt. Es besteht eine deutliche Komorbidität mit anderen psychiatrischen Erkrankungen, insbesondere Angsterkrankungen, aber auch depressiven Störungen, die den Verlauf komplizieren können [3].

Bei den therapeutischen Möglichkeiten konnten in den letzten Jahren deutliche Fortschritte erzielt werden. Neben verhaltenstherapeutischen Behandlungs-

verfahren (kognitive Therapie) kommt der psychopharmakologischen Therapie in der medizinischen Grundversorgung eine wesentliche Rolle zu [4, 5].

Auf dem Gebiet der Psychopharmakotherapie dieser Störung haben sich deutliche Veränderungen ergeben: Heute sind selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), wie Paroxetin [6, 7], und duale Antidepressiva, wie Venlafaxin [8–10], als zugelassene Standardsubstanzen Therapie der ersten Wahl. Daneben kommen trizyklische Antidepressiva (TZA), wie Imipramin, das Anxiolytikum Buspiron [11, 12], Opi-
pramol und traditionell Benzodiazepine, wie Alprazolam, in Frage.

Für Paroxetin und Venlafaxin konnten in methodisch guten Therapiestudien mit großen Patientenzahlen Ansprech- oder Remissionsraten von bis zu 60 % auch in der Langzeittherapie mehrerer Monate nachgewiesen werden [13, 14].

Ein wichtiges Problem bei der Verordnung von Medikamenten dieser Angsterkrankung stellt die Verträglichkeit dar. Viele Patienten benötigen aufgrund ihrer Agitiertheit eine sedierende Substanz, jedoch ohne die Nachteile der Benzodiazepine.

Dr. med. Dipl.-Psych. Reinhard J. Boerner, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Christliches Krankenhaus e. V., Akademisches Lehrkrankenhaus der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH), Goethestraße 10, 49610 Quakenbrück, E-Mail: r.boerner@christliches-krankenhaus-ev.de

*Dr. Mario Garziella, UCB-Pharma, 50170 Kerpen
Dr. Ulrike Achenbach, Immedis Dr. Roland Horn GmbH, 53639 Königswinter*

Der *Histamin-H₁-Rezeptorantagonist* Hydroxyzin (z. B. Atarax[®]) ist seit 1955 auf dem Markt. Diese Substanz besitzt sedierende, antiemetische, leichte anticholinerge und serotonerge Eigenschaften, ohne jedoch die Risiken von Abhängigkeit und Gewöhnung aufzuweisen. Die anxiolytische Potenz dieser Substanz wurde schon in klinischen Vorstudien in den 60er und 70er Jahren geprüft.

In einer offenen Studie mit 450 Patienten ohne klinisch definiertes Angstsyndrom, die mit Hydroxyzin in einer Dosierung von 30 bis 400 mg/d über einen Zeitraum von viereinhalb Jahren behandelt wurden, konnte bei 89 % eine gute oder sehr gute Symptombesserung nachgewiesen werden [15]. Ferreri und Hantouche [16] berichten über insgesamt vier Plazebo-kontrollierte Studien mit Patienten mit unterschiedlichen Angstsyndromen (neurotische Angst) über einen Zeitraum von bis zu vier Wochen, wobei unter einer Dosierung von bis zu 300 mg/d gute Behandlungseffekte von bis zu 88 % nachgewiesen wurden.

Zwei neuere Studien, in denen eine Anxiolyse nachgewiesen wurde, stammen von Chowdhury und Vargas [17] und Cathers et al. [18].

In drei Plazebo-kontrollierten Doppelblind-Studien wurden Patienten mit der DSM-III-R- oder DSM-IV-Diagnose der generalisierten Angststörung untersucht (DSM = Diagnostic and statistical manual of mental disorders, revision III-R oder IV).

Ferreri et al. [19] überprüften eine Dosis von 50 mg/d über vier Wochen: 41 % im Vergleich zu 18 % bei Gabe von Plazebo (Signifikanzniveau 0,08) erreichten eine 50%ige Symptombesserung. Der anxiolytische Effekt verbesserte sich auch noch eine Woche nach Absetzen.

Lader und Scotto [20] verglichen in ihrer Studie Hydroxyzin (50 mg/d), Buspiron (20 mg/d) und Plazebo. Der Ausgangswert auf der Hamilton-Angstskala (HAMA) betrug in diesen Gruppen über 25 Punkte, ein Depressionswert entsprechend der Hamilton-Depressionsskala (HAMD) von bis zu 17 Punkten wurde akzeptiert, so dass es sich um eine syndromal gemischte Pa-

tientengruppe handelte. Es konnte eine signifikante Überlegenheit von Hydroxyzin gegenüber Plazebo, jedoch kein Unterschied zu der Buspiron-Gruppe nachgewiesen werden, 50 % der mit Hydroxyzin behandelten Patienten im Vergleich zu 30 % mit Plazebo erreichten das Responsekriterium (Clinical global impression = CGI: gut bis sehr gut gebessert), darüber hinaus konnte auch eine Verbesserung der depressiven Symptomatik festgestellt werden. Die Verträglichkeit für Hydroxyzin war gut, die Abbruchraten in allen Behandlungsgruppen waren gleich, ebenso die Nebenwirkungshäufigkeit. Lediglich das Symptom Schläfrigkeit wurde in der Hydroxyzin-Gruppe häufiger beobachtet.

Llorca et al. [21] verglichen in ihrer 12-wöchigen doppelblinden Plazebo-kontrollierten Studie mit 334 GAD-Patienten Hydroxyzin (50 mg/d) mit Bromazepam (6 mg/d) und konnten eine vergleichbare, signifikant Plazebo-überlegene Wirksamkeit belegen. Diese Studiendaten lassen den Schluss zu, dass mit Hydroxyzin eine anxiolytisch wirksame Substanz für ein breites Spektrum ängstlicher Symptome, aber auch eine GAS-spezifische Symptomatik vorliegt.

Während in den vorliegenden Studien vor allem Patienten mit reiner GAS-Diagnose untersucht wurden, besteht in der klinischen Realität zumeist eine über die in ICD-10- und DSM-IV-Kategorien hinausgehende ängstliche Symptomatik unterhalb und oberhalb der Schwelle zu einer komorbiden Diagnose.

Die wichtigste Fragestellung der vorliegenden Studie war, welche Wirksamkeit und Verträglichkeit von Hydroxyzin unter *klinischen Routinebedingungen* für Patienten mit GAS nachgewiesen werden kann. Hierbei sollte insbesondere untersucht werden, inwieweit die Wirksamkeit mit dem Schweregrad der Erkrankung korreliert.

Die zweite Fragestellung zielte darauf ab, die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Substanz über eine *differenziertere Messung der Angstsymptomatik* zu prüfen. Das Fremdrating zur Erfassung der Angstsymptomatik bei GAS-Patien-

ten in wissenschaftlichen Studien wurde bis zu diesem Zeitpunkt ausschließlich durch die in vielerlei Hinsicht methodisch kritisierte HAMA [22] vorgenommen, die durch ein Übergewicht von Items zur Erfassung psychovegetativer Symptome sowie den Einschluss von Items zur Erfassung depressiver Symptome charakterisiert ist. Die neue, in dieser Studie verwendete Skala (BOEAS = Boerner anxiety scale) orientiert sich im Vergleich zu HAMA explizit am Diagnosekonzept von ICD-10 (International statistical classification of diseases and related health disorders, 10th revision) und DSM-IV.

Im Rahmen der dritten Fragestellung sollte die *Patientenbeurteilung* zur Einschätzung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Hydroxyzin herangezogen und mit dem Fremdrating-Urteil verglichen werden. Dies sollte durch einen neuen Patienten-Symptomfragebogen, der gezielt zur Erfassung von depressiven- und Angstsymptomen in der ambulanten Praxis entwickelt wurde, geleistet werden.

Methoden

Patienten

In dieser offenen Studie wurden ausschließlich ambulante Patienten untersucht, die sich in Nervenarzt- oder Allgemeinarzt-Praxen mit einem ängstlichen Syndrom vorstellten.

Diagnose

Es wurden primär Patienten mit der Diagnose GAS in die Studie eingeschlossen, ausnahmsweise konnten aber auch Patienten mit anderen Angsterkrankungen oder vorrangig ängstlicher Symptomatik untersucht werden. Die Diagnose wurde entsprechend den Kriterien von ICD-10 klinisch durch die behandelnden Ärzte gestellt, die teilweise vor Studienbeginn gezielt über diese Erkrankung und deren Diagnose geschult worden waren.

Ausschlusskriterien

Dies waren: schizophrene Erkrankungen, affektive Störungen, hirnorganische Erkrankungen und Demenzen,

Minderbegabung sowie Patienten in der Schwangerschaft.

Vorbehandlung und Begleiterkrankungen

Die Vorbehandlung mit anxiolytischen Substanzen wurde ausführlich erhoben. Internistische Begleiterkrankungen wurden zusätzlich erfragt. Wurden unter „Begleiterkrankung“ Depression und andere psychische Störungen genannt, so wurde die Diagnose kritisch überprüft. War dort nur „generalisierte Angststörung“ angegeben, so wurde die Diagnose geändert in „generalisierte Angststörung und Sonstige“, Begleiterkrankungen nicht ausgewertet. War keine generalisierte Angststörung angegeben, sondern nur „Sonstige“, wurde diese Angabe beibehalten.

Wenn eine Begleiterkrankung angegeben war, wurden die entsprechenden Medikamente als Therapie der Begleiterkrankung ausgewertet. Diese wurden nach den Hauptgruppen der Roten Liste 2002 aufgeschlüsselt.

War keine Begleiterkrankung angegeben, gehörte die Begleittherapie ohne Ausnahme zu der Gruppe der Psychopharmaka. Diese wurden nach Substanzen als Zusatztherapie zu Hydroxyzin ausgewertet, wenn die Substanzen nicht bereits als Vortherapie angegeben worden waren.

Design

Die Patienten wurden über vier Wochen mit Hydroxyzin behandelt. Eine Dosierung wurde nicht vorgeschrieben, als Orientierung diente die in Vorstudien als wirksam ermittelte Tagesdosis von 50 mg. Nach Studienabschluss konnte Hydroxyzin entweder weitergeführt oder abgesetzt werden.

Wirksamkeitsprüfung

Zur Wirksamkeitsprüfung wurden drei Skalen eingesetzt. Als *Haupteffizienzmaß* diente die HAMA [22]. Als *neue Fremdbeurteilungsskala* wurde die BOEAS eingesetzt (Tab. 1), deren gute psychometrische Kennwerte zur Erfassung von Angstsymptomen in einer früheren Studie erfolgreich belegt wurden [23]. Die neu entwickel-

te Skala orientiert sich hinsichtlich der Itemauswahl und -konstruktion an den Diagnosekriterien von ICD-1/DSM-IV sowie am AMDP-Modul (AMDP=Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie) [24]. Ziel dieser Skala ist es, das Konstrukt Angst präziser psychopathologisch auf den verschiedenen Ebenen abzubilden und damit einen genaueren Überblick über die Symptomatik und mögliche Veränderungen durch die Therapie zu geben. Die einzelnen Items enthalten eine Schweregradeinteilung (0–3 Punkte), so dass sich für 14 Items ein Maximalwert von 33 Punkten ergibt. Zur Erfassung des *Patientenurteils* wurde der neue Fragebogen DANDTE (Depressions-Angst-Differenzierungs-Test) [25] eingesetzt. Dieser Fragebogen enthält 18 Items (sieben zur Erfassung depressiver Symptome, elf zur Erfassung ängstlicher Symptome), die nach Vorliegen und Schweregrad beurteilt werden. Die einzelnen Items sind inhaltlich und formal ICD-10-, DSM-IV- sowie AMDP-konform formuliert. Die Auswertung erfolgt über

- den Subtest Depression (maximal 21 Punkte),
- den Subtest Angst (maximal 33 Punkte) sowie
- den Gesamtwert (maximal 54 Punkte).

Tabelle 2 enthält eine Liste der erfragten psychopathologischen Merkmale, **Tabelle 3** enthält ein Itembeispiel.

Beide Skalen wurden zu Behandlungsbeginn (Zeitpunkt 1) nach zwei Wochen (Zeitpunkt 2) sowie nach vier Wochen (Zeitpunkt 3) vorgegeben.

Als Kriterium für *Therapieransprechen* wurde eine 50%ige Symptombesserung der Werte der jeweiligen Skalen defi-

nirt. Als Kriterium der so genannten *Vollremission* wurden ein HAMA-Wert ≤ 7 definiert und entsprechend den Ergebnissen einer vergleichenden Statistik Werte für die BOEAS und den DANDTE festgelegt.

Ein *Globalurteil* hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit durch Arzt und Patient erfolgte bei Therapieende auf einer Skala mit den Merkmalen unge-

Tab. 1. Skala zur Erfassung der Merkmale des Angstbasissyndroms, Boerner-Angst-Skala (BOEAS, 2000)

1. Ängstliche Stimmung
2. Ängstliche Sorgen
3. Phobische Symptome
4. Soziale Ängstlichkeit
5. Panikattacken
6. Antizipatorische Angst („Angst vor der Angst“)
7. Agoraphobie
8. Innere Unruhe
9. Reizbarkeit
10. Konzentrationsstörungen
11. Katastrophengedanken

Tab. 2. Übersicht über die psychopathologischen Merkmale des DANDTE

1. Depressive Stimmung
2. Schuldgefühle
3. Selbstmordgedanken
4. Schlafstörungen
5. Antriebsminderung
6. Gewichtsverlust
7. Tagesschwankungen
8. Ängstliche Stimmung
9. Sorgen
10. Phobische Symptome
11. Soziale Ängstlichkeit
12. Angstattacken
13. Angst vor der Angst
14. Platzangst
15. Innerliche Unruhe
16. Reizbarkeit
17. Konzentrationsstörungen
18. Katastrophengedanken

Tab. 3. Item 9 aus dem DANDTE: Sorgen

Erläuterung: Sorgen sind angstbesetzte Gedanken, die sich darauf beziehen, z. B. ob wir den Alltag bewältigen, Rechnungen rechtzeitig bezahlen oder Prüfungen bewältigen. Sorgen werden dann zu einem Problem, wenn sie im Prinzip grundlos sind, dennoch immer wieder auftauchen, wenig oder gar nichts mit dem äußeren Ereignis zu tun haben. Sie können dann über Stunden oder gar Tage bestehen. Hatten Sie in letzter Zeit solche Sorgen?	Ja <input type="checkbox"/> 1 Nein <input type="checkbox"/> 0
Geben Sie bitte an, wie ausgeprägt dieses Symptom ist:	
Leicht: Diese Sorgen betrafen Einzelsituationen, tauchten gelegentlich auf, waren von kurzer Dauer und Intensität, beeinträchtigten nicht.	Leicht <input type="checkbox"/> 1
Schwer: Diese Sorgen waren durchgehend vorhanden, betrafen viele Situationen, beschäftigten mich die meiste Zeit.	Mittel <input type="checkbox"/> 2 Schwer <input type="checkbox"/> 3

nügend, ausreichend, befriedigend, gut oder sehr gut.

Statistische Verfahren

Zur Prüfung des Therapieansprechens wurde untersucht, ob sich die Mittelwerte der in den verschiedenen Skalen abgefragten Symptome bei der Zwischenuntersuchung und bei der Abschlussuntersuchung signifikant vom Mittelwert der Eingangsuntersuchung unterscheiden. Aufgrund des ordinalen Skalenniveaus der angewandten Skalen kam hier der Wilcoxon-Test zum Einsatz.

Zur Beurteilung der Frage, ob die Unterschiede der Ansprechraten zwischen HAMA und den anderen Skalen signifikant waren, wurde ein Chi²-Test gerechnet.

Zur Überprüfung der Reliabilität und Validität von DANDTE und BOEAS mit der HAMA wurde der Z-Test gerechnet.

Ergebnisse

Patienten

Insgesamt wurden 299 Patienten untersucht. Hiervon waren 66,6 % weiblich, 30,8 % männlich (Rest: keine Angabe). Das Durchschnittsalter betrug 46,9 Jahre (Minimum: 18; Maximum: 90). 69,2 % erfüllten die Kriterien einer reinen generalisierten Angststörung. Bei 17,7 % der Patienten (n=53) wurde neben der generalisierten Angststörung eine weitere psychiatrische Diagnose gestellt. Bei 13 % lag eine andere psychiatrische Erkrankung vor (z. B. Panikstörung, Phobie).

Die durchschnittliche Tagesdosierung von Hydroxyzin betrug $54,3 \pm 19,1$ mg. 60,9 % aller Patienten erhielten Hydroxyzin in den empfohlenen Applikationsintervallen dreimal täglich oder zweimal täglich, also zwischen 50 und 75 mg.

Bei 80 Patienten (26,8 %) bestanden insgesamt 92 internistische Begleiterkrankungen (Tab. 4). Der größte Anteil entfiel auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen, gefolgt von endokrinen, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten.

Für 56 Patienten wurde eine die Begleiterkrankungen betreffende Begleitmedi-

kation angegeben. Von den insgesamt 65 Präparaten entfiel der größte Anteil auf verschiedene Wirkstoffgruppen, die den Antihypertonika zuzuordnen sind (insgesamt 33,3 %), gefolgt von Schilddrüsenpräparaten (12,3 %) und Antidiabetika (7,7 %).

Eine medikamentöse Vorbehandlung bestand bei 34,8 %. Am häufigsten wurden Lorazepam (10,6 %), Buspiron (9,6 %) und Opipramol (ebenfalls 9,6 %) verordnet. Bei 7 % aller Patienten wurde die Vormedikation mit Hydroxyzin fortgesetzt.

81,9 % aller Patienten erhielt eine Monotherapie mit Hydroxyzin, 18,1 % eine psychopharmakologische Zusatzbehandlung. Am häufigsten wurden kombiniert:

- Citalopram und Venlafaxin (jeweils 2,0 % aller Patienten), gefolgt von Mirtazapin (1,7 %),
- Opipramol und Perazin (jeweils 1,3 %) sowie
- Lorazepam und Sertralin (jeweils 1,0 % aller Patienten).

Wirksamkeit

Als primärer Maßstab wurden Veränderungen auf der HAMA definiert, die Ergebnisse sind **Abbildung 1** zu entnehmen. Im Vergleich zum Ausgangswert von 25,5 Punkten zeigte sich eine signifikante Veränderung schon nach zwei Wochen auf 16,4 sowie auf 10,4 Punkte am Ende der Therapie, wobei beide Ergebnisse auf dem 1%-Niveau signifikant waren.

Die Veränderungen der Einzelsymptome der Skala, ängstliche Stimmung und Schlaflosigkeit, waren am deutlichsten. Sie gingen von $2,7 \pm 1,0$ bzw. $2,3 \pm 1,1$ auf $1,3 \pm 0,9$ bzw. $0,9 \pm 0,9$ zurück.

Parallel wurden auf der BOEAS ebenfalls signifikante Verbesserungen nachgewiesen (**Abb. 2**). Im Vergleich zum Ausgangswert von 18,2 Punkten konnte schon nach zwei Wochen eine Verbesserung auf 12,1 Punkte und nach vier Wochen auf 8,0 Punkte nachgewiesen werden (jeweils auf dem 1%-Niveau signifikant). Eine bessere Übersicht der Symptomausprägung der Einzelsymptome sowie der Verbesserung der Symptomatik im Behandlungszeitraum unter

Tab. 4. Begleiterkrankungen

Begleiterkrankungen	Anteil (92 = 100 %)
Herz-Kreislauf-Erkrankungen	33,7 %
Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten	20,7 %
Psychische und Verhaltensstörungen	9,8 %
Neubildungen	8,7 %
Krankheiten des Muskel-Skelettsystems und des Bindegewebes	6,5 %

Berücksichtigung des Schweregrads ist aus **Tabelle 5** zu entnehmen.

Auch auf der Selbstbeurteilungsebene (DANDTE) konnten parallel zu den Ergebnissen der Fremdbeurteilung vergleichbare signifikante Symptomverbesserungen nachgewiesen werden (**Abb. 3**). Beim DANDTE ging das am stärksten ausgeprägte Symptom ängstliche Stimmung von $2,3 \pm 0,8$ auf $1,0 \pm 0,7$ zurück, gefolgt vom Symptom innere Unruhe, für das eine Reduktion von $2,2 \pm 0,8$ auf $1,0 \pm 0,8$ beobachtet wurde, sowie dem Symptom Sorgen mit einer Reduktion von $2,0 \pm 1,0$ auf $1,0 \pm 0,8$ Punkte. Die Teilsumme über alle Angstmerkmale reduzierte sich von $17,8 \pm 6,4$ auf $7,9 \pm 5,7$; die Teilsumme über alle Depressionsmerkmale von $7,9 \pm 4,4$ auf $3,2 \pm 3,2$. Die Gesamtsumme ging von

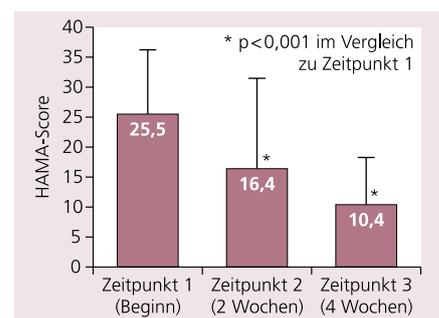


Abb. 1. Wirksamkeit von Hydroxyzin im Arzturteil (HAMA-Scores)

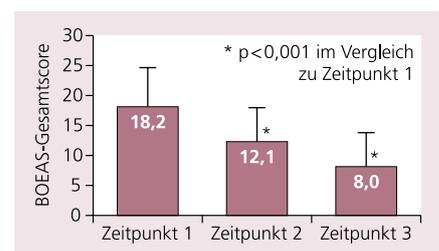


Abb. 2. Wirksamkeit von Hydroxyzin im Arzturteil (BOEAS, Gesamtscore)

Tab. 5. Wirksamkeit von Hydroxyzin (BOEAS, Einzelsymptome zu den 3 Messzeitpunkten; jeweils $p < 0,001$ im Vergleich zu Zeitpunkt 1)

	Nicht [%]	Gering [%]	Mittel [%]	Schwer [%]	Keine Aussage [%]
Ängstliche Stimmung 1	0,7	11,4	38,5	44,5	5,0
Ängstliche Stimmung 2	3,3	31,8	44,1	8,7	12,0
Ängstliche Stimmung 3	12,4	49,8	21,1	2,3	14,4
Ängstliche Sorgen 1	4,3	13,7	38,1	39,5	4,3
Ängstliche Sorgen 2	6,7	38,8	32,1	10,4	12,0
Ängstliche Sorgen 3	16,4	46,2	20,7	2,7	14,0
Phobische Symptome 1	27,8	21,4	31,4	14,0	5,4
Phobische Symptome 2	34,8	32,1	16,4	4,3	12,4
Phobische Symptome 3	45,8	29,1	8,4	2,0	14,7
Soziale Ängstlichkeit 1	20,4	22,1	34,4	18,4	4,7
Soziale Ängstlichkeit 2	23,7	36,5	20,1	7,4	12,4
Soziale Ängstlichkeit 3	37,8	34,1	10,0	3,3	14,7
Panikattacken 1	21,7	24,1	29,1	20,7	4,3
Panikattacken 2	31,8	31,8	18,1	6,4	12,0
Panikattacken 3	50,2	23,7	8,7	3,0	14,4
Antizipatorische Angst 1	17,1	25,4	25,8	20,7	11,0
Antizipatorische Angst 2	27,1	34,4	18,7	2,3	17,4
Antizipatorische Angst 3	46,2	23,1	9,7	2,0	19,1
Agoraphobie 1	40,1	23,7	23,1	7,4	5,7
Agoraphobie 2	43,8	27,8	13,0	2,3	13,0
Agoraphobie 3	50,5	25,1	7,7	1,7	15,1
Innere Unruhe 1	2,0	13,0	39,5	40,8	4,7
Innere Unruhe 2	7,7	39,5	34,4	6,7	11,7
Innere Unruhe 3	22,1	46,5	14,4	2,7	14,4
Reizbarkeit 1	12,0	29,8	36,8	17,1	4,3
Reizbarkeit 2	24,7	43,1	17,7	2,7	11,7
Reizbarkeit 3	47,2	30,4	6,4	2,0	14,0
Konzentrationsstörungen 1	15,1	25,4	37,1	17,7	4,7
Konzentrationsstörungen 2	26,1	39,5	19,1	3,7	11,7
Konzentrationsstörungen 3	41,8	33,4	9,4	1,0	14,4
Katastrophengedanken 1	28,1	25,1	22,7	18,4	5,7
Katastrophengedanken 2	42,1	28,1	14,7	2,7	12,4
Katastrophengedanken 3	55,5	21,4	5,7	2,3	15,1

25,8 ± 9,5 auf 11,1 ± 8,4 zurück, was einer Reduktion der Gesamtsymptomatik um fast 60 % entspricht.

Unter Zugrundelegung des 50%-Response-Kriteriums konnten auf allen Skalen vergleichbare signifikante Verbesserungen nachgewiesen werden (Tab. 6).

Das Kriterium der *Vollremission* erreichten auf der HAMA 42,2 %, auf der BOEAS 40,3 %, auf der DANDTE gesamt 30,5 % (Subskala Depression 46,9 % und Subskala Angst 29,0 %). Diese Werte waren jeweils auf dem 0,1%-Niveau signifikant unterschiedlich zu den HAMA-Werten (Tab. 7). In Ta-

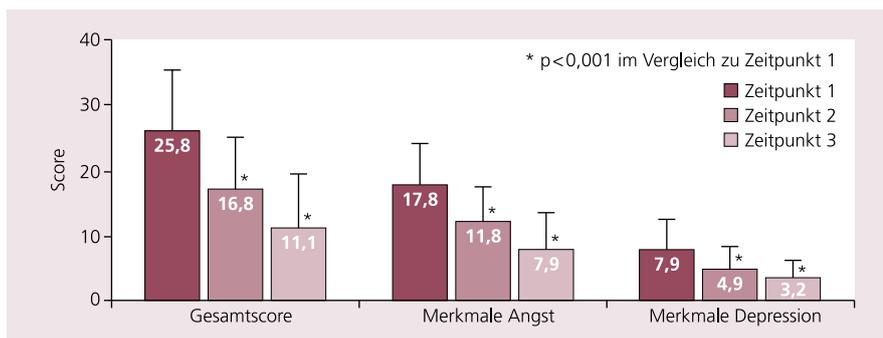


Abb. 3. Wirksamkeit von Hydroxyzin im Patientenurteil (DANDTE)

belle 8 sind die erreichten Vollremissionen unter Berücksichtigung des Schweregrads der GAS zusammengestellt. Im χ^2 -Test ist erkennbar, dass bei leichter und mittelgradiger Erkrankung deutlich mehr Patienten eine Vollremission erreichen, als bei zufallsmäßiger Verteilung erwartet, bei schwerer Erkrankung stimmen gemessene und erwartete Anzahlen überein, bei sehr schwerer Erkrankung erreichen weniger Patienten eine Vollremission, als bei zufallsmäßiger Verteilung zu erwarten wäre.

Im *Globalurteil* durch Arzt und Patient wurde die Wirksamkeit mit jeweils über 78 % als „sehr gut“ oder „gut“ eingeschätzt. Lediglich 5,7 % der Ärzte hielten sie für ungenügend, ebenso wie 6,4 % der Patienten (Abb. 4).

Die Verträglichkeit wurde von Seiten der Ärzte mit 89,3 % als „sehr gut“ und „gut“ eingeschätzt (Abb. 4).

Therapieabbrüche, unerwünschte Ereignisse und Nebenwirkungen

Bei der Zwischenuntersuchung wurde nach zwei Wochen für 21 Patienten (7 %) ein Therapieabbruch dokumentiert. In sieben Fällen lagen keine Beschwerden mehr vor. In acht Fällen war die Wirksamkeit von Hydroxyzin unzureichend. An anderen Gründen (sechs Patienten) wurden genannt: Patientenwunsch (zweimal), Müdigkeit (zweimal), Unverträglichkeit ohne nähere Angabe (einmal) sowie Klinikaufenthalt eines Patienten wegen einer anderen Erkrankung.

Bei der Abschlussuntersuchung wurde zusätzlich zu den in der Zwischenuntersuchung dokumentierten Nebenwirkungen für weitere acht Patienten (2,7 %) das Auftreten von neuen Nebenwirkungen dokumentiert. Sieben Patienten klagten über *Müdigkeit*, zwei über *Schwindel*, einer über Mundtrockenheit, es wurde ein unerwünschtes Ereignis ohne nähere Angabe ermittelt, eine Klinikeinweisung erfolgte ein einziges Mal. Ein Zusammenhang mit der Einnahme von Hydroxyzin wurde viermal für Müdigkeit und einmal für Schwindel dokumentiert.

Tab. 6. Hydroxyzin, Anteil der 50%-Responder (adjustierte Häufigkeiten)

Test	Nach 2 Wochen	Nach 4 Wochen
HAMA	29,9%	72,7%
BOEAS	28,6%	65,9%***
DANDTE	22,8%***	67,2%***
Subskala Depression	40,5%***	71,2%***
Subskala Angst	23,3%***	66,1%***

Signifikanz des Zusammenhangs im Vergleich zu HAMA; *** $p < 0,001$ (Chi²-Test)

Tab. 7. Hydroxyzin, Anteil der vollremittierten Patienten (adjustierte Häufigkeiten)

Test	Nach 2 Wochen	Nach 4 Wochen
HAMA	17,3%	42,2%
BOEAS	9,5%***	40,3%***
DANDTE gesamt	8,8%***	30,5%***
Subskala Depression	19,9%***	46,9%***
Subskala Angst	8,6%***	29,0%***
AMDP	4,3%***	34,1%***

Signifikanz des Zusammenhangs im Vergleich zu HAMA; *** $p < 0,001$ (Chi²-Test)

Tab. 8. Hydroxyzin, Anteil der vollremittierten Patienten unter Berücksichtigung des Krankheits-Schweregrads nach HAMA zu Beginn der Therapie (adjustierte Häufigkeiten)

Schweregrad zu Beginn (HAMA)	HAMA	BOEAS	DANDTE gesamt	DANDTE Depression	DANDTE Angst	AMDP
Gesund			100,0%	100,0%		100,0%
Leicht	88,2%	84,6%	83,3%	81,8%	73,3%	83,3%
Mittelgradig	60,0%	54,7%	43,4%	58,1%	44,6%	45,8%
Schwer	40,5%	36,1%	37,1%	40,6%	32,4%	23,3%
Sehr schwer	28,5%	29,4%	17,1%	41,9%	15,6%	23,5%

Psychometrische Qualitäten der BOEAS und des DANDTE

Zur Beurteilung der Validität des DANDTE und der BOEAS wurden Korrelationen mit der HAMA gerechnet.

Für den DANDTE wurden 0,754 (1%-Niveau signifikant) zum Zeitpunkt 1 so-

wie 0,755 zum Zeitpunkt 3 (1%-Niveau signifikant) ermittelt. Für die Subskala Depression wurde eine Validität von 0,522 (Zeitpunkt 1) und 0,678 zum Zeitpunkt 3 (jeweils auf dem 1%-Niveau signifikant) berechnet.

Für die Subskala Angst wurde eine Validität von 0,742 (Zeitpunkt 1) sowie von

0,729 (Zeitpunkt 3), jeweils auf dem 1%-Niveau signifikant, berechnet.

Für die BOEAS wurden folgende Korrelationen mit der HAMA berechnet: Zu Studienbeginn 0,804, nach zwei Wochen 0,782 und nach vier Wochen 0,795 (jeweils auf dem 1%-Niveau signifikant).

Darüber hinaus wurden auch Berechnungen zur Reliabilität beider Messinstrumente vorgenommen. Die Reliabilität des DANDTE-Gesamtscores betrug zwischen Zeitpunkt 1 und 2 sowie von Zeitpunkt 2 bis 3 0,705 beziehungsweise 0,722 (1%-Niveau signifikant). Für die Subskala Depression wurde eine Reliabilität für dieselben Zeitpunkte von 0,758 und 0,694 (jeweils 1%-Niveau signifikant) ermittelt. Für die Subskala Angst ergab sich eine Reliabilitätsschätzung von 0,692 und 0,685 (jeweils 1%-Niveau signifikant). Die Reliabilitätswerte für die BOEAS betrugen 0,679 (Zeitpunkt 1 versus Zeitpunkt 3), 0,752 (Zeitpunkt 1 versus Zeitpunkt 2) sowie 0,752 (Zeitpunkt 2 versus Zeitpunkt 3), jeweils auf dem 1%-Niveau signifikant.

Diskussion

Die Ergebnisse belegen die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von Hydroxyzin im Rahmen dieser offenen Prüfung. Veränderungen auf der HAMA wurden als primäres Zielkriterium definiert.

Legt man die HAMA zugrunde, konnte eine durchschnittliche Verbesserung um über 15 Punkte erreicht werden. Damit ist die Verbesserung größer als in der Plazebo-kontrollierten Doppelblind-Studie von Lader und Scotto [20] mit einem ermittelten Durchschnittswert von 10,8 Punkten.

61,5% versus 41% in der Studie von Ferreri et al. [19] erreichten eine 50%ige Response. Diese Werte liegen durchaus in dem ermittelten Erwartungsbereich der Wirkung von SSRI und selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI) [26].

Möglicherweise wären die Therapieeffekte noch deutlicher ausgefallen, wenn der Behandlungszeitraum länger ge-

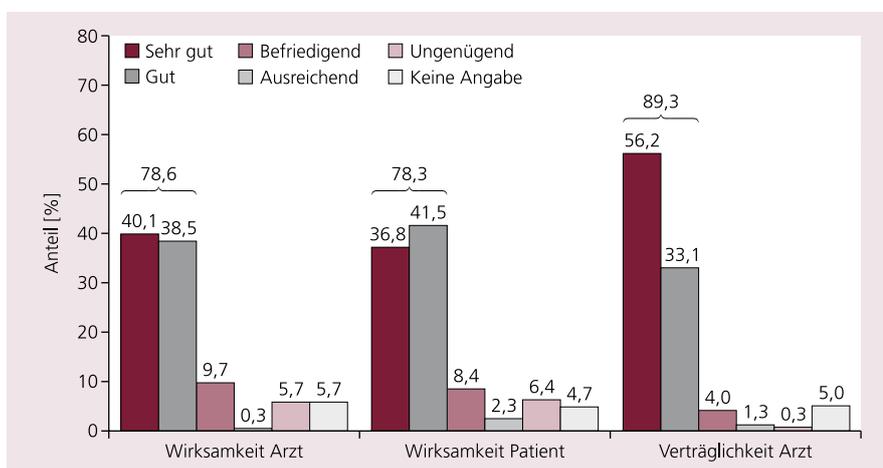


Abb. 4. Abschlussurteil zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Hydroxyzin

wählt worden wäre, da in den Studien mit Venlafaxin und Paroxetin eine Therapiedauer von bis zu 12 Wochen für die akute Behandlungsphase definiert wurde.

Für Hydroxyzin konnte eine gute Verträglichkeit nachgewiesen werden, lediglich 7 % der Patienten brachen die Behandlung ab. Als Nebenwirkungen wurden vor allem Müdigkeit und Schwindel genannt.

Richtung und Stärke der Veränderungen auf der HAMA fanden ihre Entsprechung in den Wertveränderungen der neuen Fremdrating-Skala BOEAS sowie der Selbstrating-Skala DANDTE, für die gute psychometrische Qualitäten in der Reliabilität und Validität im Vergleich zur HAMA nachgewiesen wurden.

Die Wichtigkeit, die Patientenperspektive in Therapiestudien zu untersuchen, wurde in der vorliegenden Studie deutlich.

Ein weiteres wichtiges Ergebnis dieser Studie war, dass durch die neuen Skalen ein wesentlich breiteres psychopathologisches Symptomspektrum bei Patienten mit GAS identifiziert werden konnte, das bei ausschließlicher Einsatz der HAMA nicht aufgedeckt worden wäre. Hydroxyzin erwies sich auch in der Besserung GAS-assoziiertes, unterhalb der Schwelle einer eigenen Diagnose zu wertender Symptome, wie phobischer Symptome, sozialer Ängstlichkeit, Panikattacken, antizipatorischer Angst und Agoraphobie, als sehr wirksam.

Es ist zu vermuten, dass durch die Verengung der psychometrischen Messung von Angst auf die HAMA in den bisherigen psychopharmakologischen Studien das möglicherweise breitere Wirkungsspektrum von Medikamenten bei Patienten mit dieser Diagnose jenseits einer strengen Komorbidität nicht erfasst wurde. Selbstverständlich ist das Gewicht der positiven Schlussfolgerungen durch das Studiendesign einer offenen Studie limitiert.

Die vorliegenden Placebo-kontrollierten Studien zu Hydroxyzin legen eine deutliche Wirksamkeit der Substanz nahe. Im Rahmen der Studie wurde den Patienten sicher mehr Aufmerksamkeit als

unter reinen klinischen Routinebehandlungsbedingungen gewidmet, allerdings war der Aufwand für den Untersucher und die Patienten im Vergleich zu methodisch anspruchsvolleren Placebo-kontrollierten Studien relativ gering.

Die etwas höhere Ansprechrate als in den Vergleichsstudien zu Hydroxyzin könnte durch den hohen Anteil unbehandelter Patienten in dieser Studie erklärt werden.

Ein möglicher Kritikpunkt könnte in der mangelnden Qualität der Diagnostik liegen, da beispielsweise kein strukturiertes klinisches Interview (SCID) eingesetzt wurde.

Die Diagnose der GAS ist im klinischen Alltag wenig gebräuchlich, die Abgrenzung zu depressiven Störungen setzt gute differenzialdiagnostische Fähigkeiten und Erfahrung voraus. Diese Problematik könnte möglicherweise dadurch abgemildert sein, dass die Behandelnden diese Störung kannten und teilweise auch spezifisch geschult worden waren. Es entsprach nicht dem primären Anliegen der Studie, eine puristische Diagnosegruppe zu untersuchen. Tatsächlich wurde bei 8 % der Patienten eine GAS diagnostiziert, davon bei 69,2 % ausschließlich. Bei 17,7 % bestand eine Komorbidität mit weiteren psychiatrischen Störungen.

Nur bei 13,0 % lagen eine Panikstörung, Phobie oder eine andere Erkrankung vor, bei der das ängstliche Syndrom besonders ausgeprägt war.

Es ist möglich, dass bei genauerer diagnostischer Prüfung eine höhere Zuordnung zur Gruppe der GAS-Patienten getroffen worden wäre. Insgesamt ist aber der Komorbiditätsanteil der Stichprobe im Vergleich zu den Ergebnissen epidemiologischer Studien gering. Auch eine Überlagerung mit depressiven Symptomen war zu erwarten, die sich ebenfalls in der Studie von Lader und Scotto [20] nachweisen ließ.

Offensichtlich liegt bei Hydroxyzin eine breite anxiolytische Wirkung über das engere Symptomspektrum einer GAS vor.

Möglicherweise ist der Wirkungseffekt für Hydroxyzin überschätzt, da immerhin 18,1 % mit einer Kombination an-

derer Psychopharmaka, beispielsweise Antidepressiva wie Citalopram und Venlafaxin, aber auch Benzodiazepinen behandelt wurden. Die beiläufige Nutzung von Benzodiazepinen wurde nicht, beispielsweise durch Urinproben, kontrolliert.

Die Studie war kurzzeitig konzipiert, da aber GAS-Patienten aufgrund ihrer typischerweise chronischen Erkrankung einen mehrmonatigen oder mehrjährigen Therapiezeitraum benötigen, bleibt die Frage nach Wirksamkeit und Verträglichkeit für diesen relevanten Zeitraum ungeklärt. Die Studie von Llorca et al. [21] gibt hier einen deutlich positiven Hinweis.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass sich Hydroxyzin unter ärztlichen Routinebedingungen als sehr wirksame und gut verträgliche Substanz zur Therapie des ängstlichen Syndroms mit der primären diagnostischen Zuordnung zu einer generalisierten Angststörung erwies. Der mögliche sedierende Effekt von Hydroxyzin könnte sich im Vergleich zu anderen Substanzen in der Behandlung der GAS, insbesondere bei Patienten mit ausgesprochener Agitation, als vorteilhaft erweisen. Darüber hinaus konnte der über die engere Indikationsstellung hinausgehende breitere klinische Effekt auf das ängstliche Syndrom belegt werden.

Efficacy and tolerance of hydroxyzine in the treatment of patients with generalized anxiety disturbance (GAD) – Results of an open, ambulant study

A total of 299 patients diagnosed to have either GAD (86.9 %) were treated by general practitioners or neurologists with hydroxyzine (e.g. Atarax®) in a dosage of on the average 45 mg for four weeks in an open, ambulant study.

The HAMA value of the patient group fell (0.001 %) from an initial 25.5 points to 10.4 points, a highly significant result. The response criterion of 50 % improvement was reached after four weeks by 61.5 % of the patients, and the criterion of full remission (HAMA ≤ 7), by 42.2 %. Similarly highly significant changes could be detected with the new foreign rating scale, the Boerner Anxiety Scale (BOEAS), and also the self-rating scale of the patients (DANDTE). Besides improving the specific GAD symptoms, hydroxyzine also proved very effective in influencing other anxiety symptoms such as phobic symptoms or panic attacks. Moreover, even symptoms of depression were improved.

At the end of treatment both physicians and patients estimated the efficacy of the substance to be very good or good (78%). Only 5.7% of the physicians and 6.4% of the patients considered it insufficient. The physicians considered the drug's tolerance to be good to very good (89.3%); 25 patients (7%) stopped the treatment, eight because they did not have any more complaints. Tiredness was the main side effect reported. Hydroxyzine thus proved to be an effective and well tolerated substance, with which patients with GAD and more extensive anxiety symptoms can be treated very well and which causes only minimal side effects.

Keywords: Generalized anxiety disorder (GAD), hydroxyzine, HAMA, BOEAS, DANDTE, primary medical care

Literatur

- Allgulander C, Bandelow B, Hollander E. WCA recommendations for the long-term treatment of generalized anxiety disorder. *CNS Spectr* 2003;8(Suppl 1):53–61.
- Keller MB. The long-term clinical course of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2002;63(Suppl 8):11–6.
- Culpepper L. Generalized anxiety disorder in primary care: emerging issues in management and treatment. *J Clin Psychiatry* 2002;63(Suppl 8):35–42.
- Sramek JJ, Zarotsky V, Cutler NR. Generalized anxiety disorder: treatment options. *Drugs* 2002;62:1635–48.
- Gorman JM. Treating generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2003;64(Suppl 2):24–9.
- Sheehan DV, Mao CG. Paroxetine treatment of generalized anxiety disorder. *Psychopharmacol Bull* 2003;37(Suppl 1):64–75.
- Stocchi F, Nordera G, Jokinen RH. Efficacy and tolerability of paroxetine for the long-term treatment of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2003;64:250–8.
- Montgomery SA, Mahe V, Haudiquet V. Effectiveness of venlafaxine, extended release formulation, in the short-term and long-term treatment of generalized anxiety disorder: results of a survival analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2002;6:561–7.
- Meoni P, Salinas E, Brault Y. Pattern of symptom improvement following treatment with venlafaxine XR in patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2001;62:888–93.
- Meoni P, Hackett D, Lader M. Pooled analysis of venlafaxine XR efficacy on somatic and psychic symptoms of anxiety in patients with generalized anxiety disorder. *Depress Anxiety* 2004;19:127–32.
- Rickels K, Rynn M. Pharmacotherapy of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2002;63(Suppl 14):9–16.
- Ballenger JC. Overview of different pharmacotherapies for attaining remission in generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl 19):11–9.
- Mahe V, Balogh A. Long-term pharmacological treatment of generalized anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;2:99–105.
- Montgomery SA, Sheehan DV, Meoni P. Characterization of the longitudinal course of improvement in generalized anxiety disorder during long-term treatment with venlafaxine XR. *J Psychiatr Res* 2002;36:209–17.
- Shalowitz MJ. Evaluation of an ataraxic (hydroxyzine) in long-term therapy. *Int Rec Med* 1961;174:357–61.
- Ferreri M, Hantouche EG. Recent clinical trials of hydroxyzine in generalized anxiety disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1998;98(Suppl 393):102–8.
- Chowdhury J, Vargas KG. Comparison of chloral hydrate, meperidine, and hydroxyzine to midazolam regimens for oral sedation of pediatric dental patients. *Pediatr Dent* 2005;27:191–7.
- Cathers JW, et al. A comparison of two meperidine/hydroxyzine sedation regimens for the uncooperative pediatric dental patient. *Pediatr Dent* 2005;27:395–400.
- Ferreri M, Darcis T, Burtin B. French study group for hydroxyzine. A multicenter double-blind placebo-controlled study investigating the anxiolytic efficacy of hydroxyzine in patients with generalized anxiety. *Human Psychopharmacol* 1995;10:181–7.
- Lader MH, Scoto JC. A comparison of hydroxyzine, buspirone and placebo in patients with generalized anxiety. *Psychopharmacol* 1998;139:402–6.
- Llorca PM, et al. Efficacy and safety of hydroxyzine in the treatment of generalized anxiety disorder: a 3-month double-blind study. *Evid Based Ment Health* 2003;6:91.
- Hamilton M. The assessment of anxiety state by ratings. *Br J Med Psychol* 1959;32:50–5.
- Boerner RJ, Sommer H, Berger W. Kava-Kava extract LI 150 is as effective as opipramol and buspirone in generalised anxiety disorder. An 8-week randomized, double-blind multi-centre clinical trial in 129 out-patients. *Phytomedicine* 2003;10(Suppl 4):38–49.
- Boerner RJ, Freiberger HJ, Grabe HJ, Möller HJ. Das AMDP-Modul zur Erfassung von Angstssymptomen In: Freiberger HJ, Möller HJ (Hrsg.). Die AMDP-Module. Göttingen-Bern: Hogrefe, 2004:11–28.
- Boerner RJ. Der Depressions-Angst-Differenzierungstest – ein neues Instrument zur Erfassung von Depressions- und Angstsymptomen aus Sicht des Patienten – Ergebnisse zur psychometrischen Qualität. Publikation in Vorbereitung.
- Boerner RJ. Pharmakotherapie der Angststörungen. In: Möller HJ (Hrsg.). Therapie psychischer Erkrankungen. 3.Aufl. Stuttgart-New York: Thieme, 2006.

**Die Psychopharmakotherapie im Internet:
<http://www.ppt-online.de>**

Inhaltsverzeichnisse – Stichwortregister – Termine – Autorenhinweise