

Anforderungen an klinische Prüfungen mit Arzneimitteln bei Angststörungen

Karl Broich, Bonn

Die verschiedenen Angststörungen (Panikstörung, soziale Angststörung, generalisierte Angststörung, posttraumatische Belastungsstörung, Zwangsstörung) weisen sehr hohe Prävalenzraten in der Allgemeinbevölkerung auf und gehen mit erheblichem individuellem Leidensdruck und verminderter Lebensqualität einher. In den modernen Klassifikationssystemen (ICD-10, DSM-IV-TR) ist die typische Symptomatik der verschiedenen Angststörungen definiert, auf diesen Kriterien basierende epidemiologische Studien zeigten den primär chronischen Verlauf und die damit einhergehenden schwerwiegenden psychosozialen Beeinträchtigungen durch diese Erkrankungen.

In den letzten Jahren wurden zwar zahlreiche Arzneimittel zur Behandlung von Angststörungen zugelassen, trotzdem besteht weiterhin ein medizinischer Bedarf nach neuen Therapieoptionen, da die Responderaten sehr variabel und der Anteil von Non-Respondern weiterhin hoch ist. Kontrollierte, randomisierte, doppelblinde Parallelgruppen-Studien unter Einschluss von Placebo und aktiven Komparatoren sind dabei weiterhin der Standard zum Wirksamkeitsnachweis in Deutschland und Europa.

Die methodischen Anforderungen an solche klinische Prüfungen mit Arzneimitteln zur Behandlung von Angststörungen in Kurz- und Langzeitstudien werden detailliert dargelegt.

Schlüsselwörter: Angststörungen, klinische Prüfung, methodische Anforderungen, primäre Endpunkte, Angstskalen

Psychopharmakotherapie 2006;13: 241–7.

Angst beziehungsweise Furcht und die mit ihr einhergehenden Symptome und Kognitionen sind einerseits ein unvermeidlicher, aber auch notwendiger Bestandteil menschlichen Daseins und stellen in diesem Sinn eine natürliche und notwendige Schutzfunktion dar. Zur Krankheit wird Angst erst, wenn sie unangemessen exzessiv ist bei gleichzeitigem Fehlen von objektiven Gefahren oder Bedrohungen. Die Abgrenzung zwischen „normaler“ Angst und einer manifesten Angststörung mit Krankheitswert ergibt sich dabei weniger aus den unmittelbaren Reaktionsformen, sondern vor allem aus den Begleitumständen wie Auslöser, Intensität, Dauer und Angemessenheit der Angstreaktion sowie der Unfähigkeit, die Angstzustände durch eigene Bewältigungsstrategien adäquat zu lösen oder abzumildern.

In der modernen Diagnostik unterscheiden wir die folgenden Kategorien von Angststörungen:

- Panikstörung mit und ohne Agoraphobie
- Soziale Angststörung (früher soziale Phobie)
- Generalisierte Angststörung
- Posttraumatische Belastungsstörung
- Zwangsstörung

Die Zwangsstörung wird in den Klassifikationssystemen von ICD-10 und DSM-IV zwar noch unter die diagnostische Gruppe der Angststörungen eingereiht [23, 54], es gibt aber deutliche Be-

strebungen, die Zwangsstörungen von den Angststörungen abzugrenzen [9]. Angststörungen gehören zu den häufigsten psychischen Störungen in der Allgemeinbevölkerung überhaupt. Bei Diagnosestellung haben oft schon viele Jahre Symptome bestanden, so dass meist von einer schon bestehenden Chronifizierung auszugehen ist. Die betroffenen Patienten erfahren erhebliche psychosoziale Beeinträchtigungen und Einschränkungen ihrer Lebensqualität. Aus all diesen Gründen sind in den letzten Jahren erhebliche Anstrengungen unternommen worden, Angststörungen frühzeitig zu diagnostizieren und einer störungsspezifischen Therapie zuzuführen. Dabei kommen zum einen psychotherapeutische Verfahren, vor allem die kognitive Verhaltenstherapie in Frage [27, 50], zum anderen psychopharmakologische Ansätze [1, 3, 7]. So wurden in den letzten Jahren mehrere Arzneimittel aus der Gruppe der Antidepressiva für die Behandlung verschiedener Angststörungen zugelassen. Basierend auf den Erfahrungen der zu diesem Zweck durchgeführten Studien wurden von regulatorischer Seite Guidance-Dokumente mit den aktuellen methodischen Anforderungen an zulassungsrelevante, konfirmatorisch angelegte klinische Prüfungen für die jeweiligen Angststörungen inklusive der Zwangsstörung entwickelt und publiziert [14–18]. In dieser Übersicht werden die wesentlichen Inhalte und Anforderungen dieser Guidance-Dokumente, an deren Erstellung der Autor maßgeblich beteiligt war, referiert und erläutert.

Dr. Karl Broich, Bundesinstitut für Arzneimittel,
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn,
E-Mail: k.broich@bfarm.de

Epidemiologie und Komorbidität

Angststörungen zählen zu den häufigsten psychischen Störungen in den Industrienationen. Die Lebenszeitprävalenz für alle Angststörungen insgesamt beträgt in aktuellen Untersuchungen mit standardisierten Diagnoseinstrumenten bis zu 29% [33, 35, 60]. Für die verschiedenen *Subtypen* der Angststörungen sind die Lebenszeitprävalenzen in **Tabelle 1** zusammengefasst dargestellt. Die Prävalenzraten zeigen wegen der unterschiedlichen Diagnoseinstrumente, die eingesetzt wurden, und vor allem wegen verschiedener zugrunde gelegter Schwellenwerte deutlich stärkere Schwankungen als für die Angststörungen insgesamt, so sind beispielsweise bei der sozialen Angststörung die Prävalenzraten in neueren Untersuchungen deutlich höher geworden [11, 36, 39, 40].

Tab. 1. Zusammenfassende Darstellung der Lebenszeitprävalenzraten von Angststörungen (diagnostiziert in strukturierten Interviews nach DSM-III-R oder DSM-IV) [mod. nach 51, 60, 62]

| Diagnose | Range [%] | Median [%] |
|------------------------------------|-----------|------------|
| Panikstörung | 3,2–3,6 | 3,6 |
| Agoraphobie | 2,1–10,9 | 5,4 |
| Soziale Angststörung | 11,3–16,0 | 11,3 |
| Generalisierte Angststörung | 1,9–31,1 | 7,5 |
| Posttraumatische Belastungsstörung | 7,8–11,2 | |
| Zwangsstörung | 1,1–1,8 | |

In neueren epidemiologischen Studien in der Allgemeinbevölkerung, aber auch in klinischen Populationen von Patienten mit Angststörungen, zeigten sich hohe Raten einer bestehenden *Komorbidität*. Patienten mit einer Angststörung weisen in 50 bis 90% weitere psychische Störungen auf, die höchsten Raten bestehen in der Kombination mit einer oder sogar mehreren weiteren Angststörungen (bis zu 50%) und mit Episoden einer Major Depression (bei Patienten mit sozialer Angststörung z. B. bis zu 45% in der Allgemeinbevölkerung und sogar bis 80% in klinischen

Populationen). Weitere häufig komorbid vorkommende Erkrankungen sind Substanzmissbrauch oder -abhängigkeit, das Risiko suizidalen Verhaltens ist erhöht [25, 34, 46]. Dies ist bei der Vorgabe der Ein- und Ausschlusskriterien im Studienprotokoll zu berücksichtigen, da es hier abzuwägen gilt zwischen homogenen Studienpopulationen einerseits, die eine eindeutige Interpretation der Studienendpunkte ermöglichen, und andererseits dem Bestreben, die Generalisierbarkeit der Studienergebnisse auf die alltägliche therapeutische Praxis so weit wie möglich zu erhalten.

Diagnose, Ein- und Ausschlusskriterien

Die modernen psychiatrischen Klassifikationssysteme von *DSM-IV-TR* (Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4. Ausgabe, Textrevision) und *ICD-10* (International classification of disease, 10. Revision) orientieren sich in der Darstellung der Angststörungen an einem *deskriptiven Ordnungsprinzip*. Für die jeweilige Angststörung werden spezifische Symptome vorgegeben, ergänzt durch Minimalanforderungen an die Symptomanzahl oder -schwere, die Auftretenshäufigkeit oder Mindestzeit, während der die Angstsymptome wiederholt auftreten müssen. Auf eine detaillierte Darstellung der diagnostischen Kriterien wird hier verzichtet, es soll nur darauf hingewiesen werden, dass allgemein die Kriterien der verschiedenen Angststörungen im DSM-IV-TR stringenter operationalisiert sind und auch eindeutigere Anforderungen durch Minimalanforderungen mit Schwellenwerten vorgegeben werden, so dass die *DSM-Kriterien* in der jeweils aktuellen Form in klinischen Prüfungen zum Wirksamkeitsnachweis von Arzneimitteln bei Angststörungen eindeutig bevorzugt werden.

Die Nutzung einer *Schweregradskala für die jeweilige Angststörung* ist nicht ausreichend und nicht gleichbedeutend mit einer adäquat gestellten *klinischen Diagnose*. Die Diagnose sollte durch einen Psychiater beziehungsweise einen in der Behandlung von Angststörungen

erfahrenen Arzt erfolgen, der vertraut ist mit der Anwendung semistrukturierter oder vollstrukturierter Interviews, um die Diagnose zu bestätigen und relevante komorbide Erkrankungen auszuschließen.

Weitere deskriptive Parameter wie *Schweregrad* (z. B. Frequenz von Panikattacken, Ausmaß der Erwartungsangst, Ausmaß des phobischen Vermeidungsverhalten) wie auch eine *detaillierte Krankengeschichte* mit Dauer der Symptome, Zeitpunkt des ersten Auftretens, Ausmaß der funktionellen Beeinträchtigung, therapeutischen Vorerfahrungen usw. sollten dargestellt werden.

Zusätzlich zu den diagnostischen Kriterien sollten Cut-off-Scores in anerkannten Schweregradskalen erhoben werden, um nur jene Patientenpopulationen ab einem bestimmten Schweregrad einzuschließen – dies erhöht die Homogenität der Studienpopulation und vermindert in der Regel die Responderrate unter Placebo.

Für *Dosisfindungsstudien* und *konfirmatorisch angelegte Phase-III-Studien* wird empfohlen, Patienten mit der jeweiligen Angststörung *ohne signifikante komorbide Störungen* einzuschließen. Ansonsten könnte es Schwierigkeiten in der Interpretation der Studienergebnisse geben, beispielsweise ist der Behandlungseffekt eines Antidepressivums bei einer Angststörung, wenn komorbid auch Symptome einer Major Depression vorliegen, nicht eindeutig zuzuordnen – hat sich nun die Angstsymptomatik oder die depressive Symptomatik gebessert?

Ausgeschlossen werden sollten Patienten mit einer gegenwärtigen oder kürzlichen Episode einer Major Depression (6 Monate vor Studieneinschluss) sowie Patienten mit deutlicheren depressiven Symptomen, die aber noch nicht das Vollbild einer depressiven Episode erfüllen, Patienten mit ausgeprägten Symptomen einer anderen Angststörung oder einer weiteren Achse-I-Störung im DSM-IV. Ebenso sollten in einer konfirmatorisch angelegten Studie Patienten mit einer primären oder deutlicheren Achse-II-Störung (Persönlichkeitsstörungen) ausgeschlossen sein.

Für fast alle Angststörungen stehen neben der medikamentösen Therapie, teilweise sogar als Therapieverfahren der ersten Wahl, *psychotherapeutische* Therapien mit hohen Responseraten zur Verfügung [8, 28, 44, 45, 49]. Daher sollten Patienten mit einer für ihre jeweilige Angststörung spezifischen Psychotherapie ebenfalls nicht in klinische Studien zum Wirksamkeitsnachweis von Arzneimitteln eingeschlossen werden.

Studiendesign zum Wirksamkeitsnachweis

Die Ergebnisse der klinischen Prüfungen sind zu diskutieren im Hinblick auf gefundene *statistisch signifikante Unterschiede*, aber auch unter dem Gesichtspunkt der *klinischen Relevanz* der gefundenen Ergebnisse: Wenn ein statistisch signifikanter Unterschied in den Behandlungsarmen gefunden wurde und dieser Effekt im Hinblick auf die zugrunde gelegten Annahmen in der primären Auswertung robust ist, dann sollten Angaben zur klinischen Relevanz des Effekts ergänzt werden, beispielsweise der Anteil der Patienten, die eine vordefinierte Response oder sogar eine Vollremission gezeigt haben. Hier ist anzumerken, dass diese klinische Relevanz für die Gesamteinschätzung einer Nutzen-Risiko-Bewertung entscheidender sein kann als ein allein statistisch signifikanter Unterschied der Ergebnisse im primären Endpunkt.

Die *Wirksamkeit* wird überprüft anhand von für die jeweilige Angststörung validierten und reliablen *Ratingskalen*; diese sollten nach psychometrischen Gütekriterien für Skalen und deren Sensitivität für Änderungen ausgewählt werden. Für alle Angststörungen stehen mittlerweile spezifisch entwickelte Rating-skalen zur Verfügung (**Tab. 2, Tab. 3**). So ist es beispielsweise bei der Panikstörung nicht mehr ausreichend, nur die Frequenz und Schwere von Panikattacken zu erfassen, ebenso wichtig sind die Schwere des agoraphobischen Vermeidungsverhaltens und der Erwartungsangst. Folgerichtig sind mehrere neue Skalen entwickelt worden, um das Aus-

Tab. 2. Bewährte Fremdbeurteilungsskalen in klinischen Prüfungen mit Patienten mit Angststörungen

| Diagnose | Ratinginstrumente (Fremdbeurteilung) |
|------------------------------------|---|
| Angst allgemein | Hamilton Anxiety Scale (HAM-A) [19] |
| Panikstörung | Panic Disorder Severity Scale (PDSS) [57] Panic & Agoraphobia Scale (PAS) [6] |
| Soziale Angststörung | Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS) [31] Brief Social Phobia Scale (BSPS) [20] |
| Generalisierte Angststörung | Hamilton Anxiety Scale (HAM-A) [19] |
| Posttraumatische Belastungsstörung | Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-IV (CAPS) [55] |
| Zwangsstörung | Yale-Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS) [22] National Institute Mental Health Obsessive Compulsive Scale (NIMH-OC) [29] |

Tab. 3. Bewährte Selbstbeurteilungsskalen in klinischen Prüfungen mit Patienten mit Angststörungen

| Diagnose | Ratinginstrumente (Selbstbeurteilung) |
|------------------------------------|--|
| Angst allgemein | Fear Questionnaire [42] Beck Anxiety Inventory [48] |
| Panikstörung | Anxiety Sensitivity Index [53] Mastery of your anxiety and panic [30] |
| Soziale Angststörung | Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS-SR) [47] Brief Social Phobia Scale (BSPS) [20] |
| Generalisierte Angststörung | Penn State Worry Questionnaire [43] |
| Posttraumatische Belastungsstörung | Davidson Trauma Scale for DSM-IV [21] Impact of Events Scale [61] |
| Zwangsstörung | Padua Inventory-Revised [13] Vancouver Obsessional Compulsive Inventory [52] |

maß einer Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie zu erfassen, hier wären beispielsweise die Panic Disorder Severity Scale (PDSS) [57] und die Panic and Agoraphobia Scale (PAS) [5, 6] zu nennen. Da in früheren klinischen Prüfungen bei Patienten mit Panikstörungen die Frequenz und der Schweregrad der Panikattacken als primärer Endpunkt eingesetzt wurde, sollte aus Gründen einer zumindest relativen Vergleichbarkeit dieser, beispielsweise als sekundärer Endpunkt, auch weiterhin mit erfasst werden. Allgemein werden für die primären Studienendpunkte *Fremdbeurteilungsskalen* bevorzugt, dies kann ergänzt werden mit Selbstbeurteilungsskalen als sekundärem Endpunkt (**Tab. 2, Tab. 3**).

Die Verbesserung in den spezifischen Symptomen in der jeweiligen Skala sollte als Differenz zwischen Ausgangswert und dem Wert nach dem im Studienprotokoll festgelegten Ende der Behandlung dargelegt werden. Um ein

Ausmaß für die klinische Relevanz der gefundenen Ergebnisse zu bekommen, sollten zusätzlich Responder angegeben werden, beispielsweise der Anteil der Patienten mit 30 % (z. B. bei Zwangsstörung), 50 % (z. B. soziale oder generalisierte Angststörung) oder sogar 70 % Besserung (z. B. Panikstörung) oder der Anteil der Patienten mit Vollremission (z. B. Anzahl von Panikattacken). Neben der prozentualen Besserung können auch im vorhinein Cut-off-Werte in den eingesetzten Schweregradskalen festgelegt werden, bei deren Unterschreitung der Patient als Responder oder Remitter gilt, dabei können auch die Ergebnisse mehrerer Skalen kombiniert werden. So wird in jüngerer Zeit häufig der Anteil der Patienten mit Vollremission von zahlreichen Klinikern und Prüfärzten als relevantes Ergebnis und Therapieziel formuliert. Empfehlungen zur Definition von Patienten mit einer Vollremission bei den verschiedenen Angststörungen sind in **Tabelle 4** dargestellt.

Tab. 4. Vorgeschlagene Remissionskriterien für die verschiedenen Angststörungen [2, 24, 38]

| Diagnose | Kriterien |
|------------------------------------|--|
| Panikstörung | Anzahl der Panikattacken = 0 HAM-A-Score ≤ 7 PDSS-Score ≤ 3 Sheehan-Disability-Score < 5 CGI-Schweregrad = 1 |
| Soziale Angststörung | LSAS-Gesamtscore ≤ 30 Sheehan-Disability-Score < 5 CGI-Schweregrad = 1 |
| Generalisierte Angststörung | HAM-A-Score ≤ 7 Sheehan-Disability-Score < 5 CGI-Schweregrad = 1 |
| Posttraumatische Belastungsstörung | CAPS-2-Gesamtscore < 20 CGI-Schweregrad = 1 |
| Zwangsstörung | Y-BOCS-Gesamtscore ≤ 8 CGI-Schweregrad = 1 |

Im Protokoll sollte a priori festgelegt sein, wie Responder und Remitter definiert sind, da die Responderaten bei den Angststörungen nicht unerheblich von der Studiendauer abhängen.

Vor Studienbeginn und wenn nötig auch während der Durchführung der Studie sind die Prüfarzte entsprechend zu *trainieren* im Hinblick auf die Anwendung der diagnostischen Kriterien und der Ratingskalen zum Schweregrad der Symptomatik. Entsprechende Protokolle und Daten zur Interrater-Reliabilität sollten mit vorgelegt werden.

An *sekundären Endpunkten* kommen in Abhängigkeit von den gewählten primären Endpunkten weitere Ratingskalen zum Tragen, hier geht es dann häufig um eine *globale Einschätzung* des Therapieerfolgs, beispielsweise mit der Clinical Global Impressions Scale of Improvement (CGI) [10] oder des funktionalen Aktivitätsniveaus, beispielsweise anhand der Sheehan Disability Scale [58]. Weitere supportive Endpunkte können mit der Clinical Global Impressions Scale of Severity [10] oder Skalen zur Lebensqualität untersucht werden. Allerdings sind bisher noch keine ausreichend validierten und praktikablen Rating-Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität für Angststörungen etabliert. Die CGI-Skalen, zum Beispiel Anteil der Patienten mit einem CGI-Severity-Score von 1 oder 2, sind in früheren Studien häufig für eine Beurteilung

der klinischen Relevanz berücksichtigt worden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass für die einzelnen Angststörungen gut validierte Messinstrumente zur Diagnostik und zum Schweregrad vorliegen (deutschsprachige Übersicht in [32]), wünschenswert sind verbesserte Instrumente für die Erfassung von Ängsten allgemein, da die hier vorhandenen Instrumente, wie beispielsweise die Hamilton-Angst-Skala oder Spielberger Trait Anxiety Inventory (STAI), mehr messen als nur Angstsymptome und auch sehr viel an depressiver Symptomatik abbilden [4]. Vielversprechend sind die Bemühungen, für die generalisierte Angststörung verbesserte Tools zu entwickeln, wie beispielsweise die Generalized Anxiety Disorder Severity Scale (GADSS) [56].

Studien zum Wirksamkeitsnachweis

Kurzzeitstudien

Die Wirksamkeit von Arzneimitteln zur Behandlung von Angststörungen wird, wie auch bei anderen Indikationen, in randomisierten, doppelblinden, Parallelgruppen-Untersuchungen überprüft. Im Allgemeinen werden *dreiarmige Studiendesigns* mit *Plazebo* und einem *aktiven Komparator* (etablierte Standardtherapie mit einem für diese Indikation zugelassenen Arzneimittel) als ideal angesehen. Die Dosierungen sowohl der Prüfsubstanz als auch des aktiven Komparators sollten ausreichend und nachvollziehbar begründet sein, damit es nicht zu dadurch bedingten Verzerrungen der Studienergebnisse kommen kann.

Dosisfindungsstudien, die Aussagen zur minimal effektiven und maximal effektiven Dosierung unter Berücksichtigung von Wirksamkeit und Nebenwirkungsprofil ermöglichen, sollten vor den konfirmatorisch angelegten Studien durchgeführt werden. Bei den Angststörungen geschieht dies am besten in Studien mit *fixen Dosierungsarmen* gegenüber *Plazebo*. Dosisfindungsstudien mit flexiblen Dosierungsarmen sind bei chronischen Erkrankungen, wie den

Angststörungen, die eher langsam auf die Therapie ansprechen, kritisch, da häufig zu schnell auf höhere Dosierungen titriert wird. Dies beruht dann oft eher auf der Ungeduld der Prüfarzte als auf einer fehlenden Wirksamkeit niedrigerer Dosierungen. Bei flexiblen Dosierungen in den Behandlungsarmen besteht auch die Tendenz, Non-Responder in den höheren Dosierungen zu akkumulieren, was die Interpretierbarkeit im Hinblick auf optimale Dosierungsempfehlungen erschwert.

Ein dreiarmiges Studiendesign wird empfohlen, da in einem solchen Design die Möglichkeit besteht, die Assay-Sensitivität der Studie zu beurteilen und eine negative von einer fehlgeschlagenen Studie zu unterscheiden [12]. Im Protokoll festgelegte Ziele der Studie können Überlegenheit gegenüber *Plazebo* oder dem aktiven Komparator beziehungsweise Überlegenheit gegenüber *Plazebo* und Nicht-Unterlegenheit gegenüber dem aktiven Komparator bei festgelegten Nicht-Unterlegenheitsschranken sein.

Allerdings wird ein solcher konfirmatorischer Ansatz für den Vergleich zwischen Prüfsubstanz und etabliertem Standard bei psychiatrischen Indikationen nicht obligat gefordert. Anhand des Vergleichs der Wirksamkeit des aktiven Komparators gegenüber *Plazebo* werden aber zumindest Hinweise gewonnen, dass die untersuchte Studienpopulation *änderungssensitiv* ist, und die Abschätzung der klinischen Relevanz der Ergebnisse wird erleichtert.

Plazebo-kontrollierte Studien werden häufig aus ethischen Gründen kritisiert, da zahlreiche Arzneimittel für diese Indikationen zugelassen sind. Hier ist aber zu berücksichtigen, dass bei den Angststörungen wie auch bei affektiven Störungen die Responderraten sowohl unter *Verum* als auch unter *Plazebo* sehr stark schwanken (zwischen 25 und 75 %), die Festlegung einer Nicht-Unterlegenheitsschranke für eine rein aktiv kontrollierte Studie ist daher gar nicht möglich. Das dreiarmige Studiendesign verbindet so die Vorteile einer *Plazebo-kontrollierten* und einer *aktiv kontrollierten* Studie miteinander und ermöglicht damit eine

exakte wissenschaftliche Interpretation der Studienergebnisse [12, 37].

Die *Studiendauer* muss lang genug sein, um eine eindeutige Separation zwischen aktiver Behandlung und Placebo zu ermöglichen, gleichzeitig dürfen Patienten nicht länger als unbedingt nötig mit Placebo behandelt werden. Nach den bisherigen Erfahrungen liegt die empfehlenswerte Studiendauer bei den jeweiligen Angststörungen *zwischen acht und zwölf Wochen*.

Wenn Patienten bereits mit einer psychoaktiven Substanz behandelt werden, die Einfluss auf die Angststörung haben könnte, sollte eine *Wash-out-Periode* durchgeführt werden. Von einer *Placebo-Run-in-Periode* zum Ausschluss von Placebo-Respondern wird *abgeraten*, da dieses die Generalisierbarkeit der Studienergebnisse zusätzlich einschränkt. Wichtig ist der Nachweis, dass der Effekt des Prüfearzneimittels *spezifisch für die jeweilige Angststörung* ist und sich nicht sekundär auf therapeutische Effekte auf psychiatrische komorbide Störungen, beispielsweise depressive Symptome, bezieht.

Die Planung des *Stichprobenumfangs* der klinischen Prüfung sollte auf der Effektgröße beruhen, die als klinisch relevant angesehen wird. Hier erscheint es sinnvoll, neben den statistisch signifikanten Unterschieden auch die Methode zur Abschätzung der klinischen Relevanz der Ergebnisse (Responder/Remitter) zu berücksichtigen. Die *statistische Auswertung* sollte immer eine „Intention to treat“- und eine „per Protokoll“-Analyse enthalten, wobei die Intention-to-treat-Analyse immer die primäre und richtungsweisende Analyse darstellt. Der Umgang mit *Drop-outs* und *fehlenden Daten* sollte prospektiv im Studienprotokoll dargelegt werden, ebenso sollte das Risiko einer Unter- oder Überschätzung der Behandlungseffekte diskutiert sein.

Langzeitstudien

Da es sich bei den Angststörungen um chronische Erkrankungen handelt, ist zusätzlich zu den Ergebnissen in Kurzzeitstudien zumindest in einer Langzeitstudie zu demonstrieren, dass die

Behandlungseffekte auch über kurzfristige Effekte hinaus erhalten bleiben. Dies geschieht zum einen mit *Extensionsstudien* im Anschluss an die Kurzzeitstudie gegenüber einer Kontrolle, zum anderen durch ein so genanntes „randomized withdrawal design“, je nach Studienziel auch „relapse prevention design“ genannt. Die *Extensionsstudie* ermöglicht die Feststellung *weiterer Verbesserungen* bei einer längerfristigen Therapie, während mit dem „randomized withdrawal design“ nachgewiesen wird, dass die therapeutischen Effekte der Verum-Behandlung bei den Respondern über einen längeren Therapiezeitraum *erhalten bleiben*.

In letzterem Design werden Responder auf die Prüfsubstanz rerandomisiert auf entweder die Prüfsubstanz oder Placebo. Dies geschieht in zwei Behandlungsperioden: Zunächst wird in einer offenen und unkontrollierten Behandlungsperiode die Testbehandlung bei den Respondern für acht bis zwölf Wochen fortgeführt, danach erfolgt dann bei diesen stabilisierten Patienten eine erneute Randomisierung und eine Weiterbeobachtung für sechs Monate. In diesen Langzeitstudien wird die Wirksamkeit in der Regel mit zwei möglichen Endpunkten überprüft, entweder mit der Anzahl der Patienten, die sich verschlechtern, also einen Relapse aufweisen, oder mit der Zeitspanne zum Relapse nach Rerandomisierung. Beide Wirksamkeitskriterien sind von Interesse und sollten zur Verfügung gestellt werden. Im Studienprotokoll sollte aber eindeutig festgelegt werden, welche der beiden Möglichkeiten als primärer Endpunkt festgelegt ist.

In diesem Studiendesign ist besonders wichtig, den Einfluss von Drop-outs unabhängig von einem Relapse und weiter fehlenden Daten zu berücksichtigen. Die Verschlechterung oder ein Relapse müssen im Protokoll operationalisiert dargestellt werden, beispielsweise ab welchem Schwellenwert auf einer validierten Skala von einer relevanten Verschlechterung oder von einem Rückfall ausgegangen werden kann, wobei diese Schwellenwerte nicht unumstritten sind [59]. Bei diesen länger dauernden Stu-

dien sollte das Protokoll spezielle Maßnahmen beinhalten, um sicherzustellen, dass Komplikationen im Rahmen der Erkrankung entsprechend abgefangen und behandelt werden können.

Spezielle Studienpopulationen

Kinder und Jugendliche

Aufgrund der weiten Verbreitung von Ängsten im *Kindes- und Jugendalter* ist es besonders schwierig zu beurteilen, welche Ängste in diesem Alter als krankhaft klassifiziert und einer eventuellen psychopharmakologischen Behandlung unterzogen werden sollten. Je nach Angststörung sind diese auch häufiger bei Kindern und Jugendlichen anzutreffen, zu nennen sind hier soziale Angststörung, Panikstörung und Zwangsstörung [41].

Eingedenk der Studienergebnisse bei der Behandlung *depressiver Episoden* bei Kindern und Jugendlichen mit häufig fehlendem Wirksamkeitsnachweis, aber dem Risiko gravierender Nebenwirkungen [63] sollten bei den in dieser Population häufiger vorkommenden *Angststörungen* in jedem Fall eigene Studien durchgeführt werden, und zwar separat bei Kindern im Alter von 6 bis 12 Jahren und bei Adoleszenten von 12 bis 18 Jahren. Die Untersuchung dieser unterschiedlichen Altersklassen ist notwendig, da die Präsentation der Symptome und der Verlauf der Störungsbilder in diesen Altersgruppen unterschiedlich sein kann. Auch diagnostische Kriterien und Schweregradskalen sind hier entsprechend anzupassen. Die Entwicklung eines Arzneimittels speziell nur bei Adoleszenten ist zwar möglich, eine Übertragung dieser Ergebnisse dann aber auf jüngere Kinder ist nicht möglich.

Spezielle Sorgfalt sollte darauf gelegt werden, ein möglicherweise unterschiedliches Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu Erwachsenen zu identifizieren; aufgrund der erwähnten Erfahrung bei Kindern und Jugendlichen mit einer depressiven Episode sollten hier vor allen Dingen suizidale Verhaltensweisen und Verhaltensauffälligkeiten quantitativ erfasst werden. Sollten Kin-

der und Jugendliche untersucht werden, wären auch Effekte auf die Kognition, Lernverhalten und allgemeine Entwicklung sowie Wachstum und endokrine Entwicklung notwendig. Hierfür sind gegebenenfalls validierte Testverfahren für die jeweilige Alters- und Patienten-gruppe zu entwickeln.

Ältere Patienten

Alle Angststörungen kommen auch bei *älteren Patienten* vor, in Symptomatik und Schweregrad unterscheiden diese sich aber nicht wesentlich von den üblichen Erwachsenenpopulationen [26]. Spezielle klinische Prüfungen bei älteren Patienten sind daher in der Regel nicht erforderlich, in den Studien bei Erwachsenen sollten aber ausreichend ältere Patienten eingeschlossen sein, um in dieser Subpopulation Wirksamkeit und Nebenwirkungsprofil beurteilen zu können. Sollten sich im Nebenwirkungsprofil Unterschiede zeigen, sind je nach klinischer Relevanz der unerwünschten Effekte gegebenenfalls doch eigene Studien bei älteren Patienten notwendig.

In jedem Fall sind für diese Population *pharmakokinetische Daten* und wegen der häufigen Komorbidität mit anderen Erkrankungen Daten zu möglichen *Interaktionen* zu erheben.

Daten zur Sicherheit

Das Nebenwirkungsprofil der zu prüfenden Arzneimittel ist sorgfältig zu erfassen unter Berücksichtigung von Behandlungsdauer, applizierter Dosis und vorhandenem Plasmaspiegel, Form der Applikation, Alter der Studienpatienten usw. Alle aufgetretenen unerwünschten Nebeneffekte der Arzneimittel sind in Schweregrad und Relevanz nach den gültigen Standards zu dokumentieren. In Abhängigkeit vom Wirkungsmechanismus oder dem bekannten Wirkungsprofil ist auf spezielle Nebenwirkungen, beispielsweise ein Serotonin-Syndrom, suizidales Verhalten, fremdaggressives Verhalten oder extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen, gesondert zu achten, gegebenenfalls unter Einsatz spezifischer Beurteilungsskalen.

Basierend auf den Erfahrungen mit neueren Antidepressiva sind bei Patienten mit Angststörungen Daten zu Absetzphänomenen, Rebound und Abhängigkeitspotenzial erforderlich.

Methodological requirements on clinical trials with medicinal products for the treatment of anxiety disorders

Anxiety disorders (panic disorder, social anxiety disorder, generalized anxiety disorder, posttraumatic stress disorder, obsessive compulsive disorder) are highly prevalent in the community and are associated with substantial individual suffering and impairment. In modern classification systems (ICD-10, DSM-IV-TR) the typical symptomatology has been operationalized, in epidemiological studies the chronic nature and the burden of these disorders have been emphasized. Recently several medicinal products have been approved for the treatment of anxiety disorder, however, there is still a medical need for new medicinal products due to highly variable responder rates and a significant amount of non-responders. Controlled, randomized, double-blind, parallel group clinical trials are considered as standard to establish efficacy and safety of new psychopharmacological drugs in the different types of anxiety disorders. Usually this is done by clinical trials including placebo and an active control in Germany and Europe. The methodological requirements of such clinical trials for short- and longterm treatment of anxiety disorders are described in detail.

Keywords: Anxiety disorders, clinical trial, methodological requirements, primary endpoints, anxiety scales

Literatur

- Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ, Bandelow B, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2005;19:567–96.
- Ballenger JC. Remission rates in patients with anxiety disorders treated with paroxetine. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1696–707.
- Balon R. Developments in treatment of anxiety disorders: psychotherapy, pharmacotherapy, and psychosurgery. *Depress Anxiety* 2004;19:63–76.
- Balon R. Measuring anxiety: are we getting what we need? *Depress Anxiety* 2005;22:1–10.
- Bandelow B. Assessing the efficacy of treatments for panic disorder and agoraphobia. II. The Panic and Agoraphobia Scale. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;10:73–81.
- Bandelow B, Brooks A, Pekrun G, George A, et al. The use of the Panic and Agoraphobia Scale (P & A) in a controlled clinical trial. *Pharmacopsychiatry* 2000;33:174–81.
- Bandelow B, Zohar J, Hollander E, Kasper S, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress

disorders. *World J Biol Psychiatry* 2002;3:171–99.

- Barlow JH, Ellard DR, Hainsworth JM, Jones FR, et al. A review of self-management interventions for panic disorders, phobias and obsessive-compulsive disorders. *Acta Psychiatr Scand* 2005;111:272–85.
- Bartz JA, Hollander E. Is obsessive-compulsive disorder an anxiety disorder? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30:338–52.
- Beneke M, Rasmus W. "Clinical Global Impressions" (ECDEU): some critical comments. *Pharmacopsychiatry* 1992;25:171–6.
- Blanco C, Nissenon K, Liebowitz MR. Social anxiety disorder: recent findings in the areas of epidemiology, etiology, and treatment. *Curr Psychiatry Rep* 2001;3:273–80.
- Broich K. Klinische Prüfungen mit Antidepressiva und Antipsychotika. Das Für und Wider von Placebokontrollen. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2005;48:541–7.
- Burns GL, Keortge SG, Formea GM, Sternberger LG. Revision of the Padua Inventory of obsessive compulsive disorder symptoms: distinctions between worry, obsessions, and compulsions. *Behav Res Ther* 1996;34:163–73.
- CHMP. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of obsessive compulsive disorder (OCD). EMEA, 2005.
- CHMP. Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for generalized anxiety disorder (GAD). EMEA, 2005.
- CHMP. Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of panic disorder (OCD). EMEA, 2005.
- CHMP. Concept paper on the development of a guideline on the development of medicinal products for the treatment of posttraumatic stress disorder. EMEA, 2006.
- CHMP. Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of social anxiety disorder (SAD). EMEA, 2006.
- Clark DB, Donovan JE. Reliability and validity of the Hamilton Anxiety Rating Scale in an adolescent sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33:354–60.
- Davidson JR, Miner CM, De Veauh-Geiss J, Tupler LA, et al. The Brief Social Phobia Scale: a psychometric evaluation. *Psychol Med* 1997;27:161–6.
- Davidson JR, Tharwani HM, Connor KM. Davidson Trauma Scale (DTS): normative scores in the general population and effect sizes in placebo-controlled SSRI trials. *Depress Anxiety* 2002;15:75–8.
- Deacon BJ, Abramowitz JS. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale: factor analysis, construct validity, and suggestions for refinement. *J Anxiety Disord* 2005;19:573–85.
- Dilling H, Mombour W, Schmidt M. Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F). Klinisch-diagnostische Leitlinien. 5. Aufl. Bern: Huber, 2004.
- Doyle AC, Pollack MH. Establishment of remission criteria for anxiety disorders. *J Clin Psychiatry* 2003;64(Suppl 15):40–5.