



# Off-Label-Therapie

## Teil 1: Angststörungen

Einer fehlenden offiziellen Indikation für eine Pharmakotherapie liegt nicht automatisch eine Unwirksamkeit zugrunde. Die folgende Serie diskutiert medizinische und rechtliche Aspekte einer Off-Label-Pharmakotherapie psychiatrischer Erkrankungen.

## Darauf müssen Sie achten, wenn die offizielle Indikation fehlt

Ion-George Anghelescu, Liebenburg

Zur Therapie von Angststörungen gibt es neben den offiziell zugelassenen Präparaten eine Fülle von Off-Label verwendeten Substanzen. Ihre Wirksamkeit ist aber häufig nicht sicher belegt. Daher sind bei ihrem Einsatz die Nutzen-/Risiko-Abwägung, die Dauer der Applikation und die passende Dosierung besonders wichtig.

Zur Behandlung der wichtigsten Angststörungen gibt es hochwirksame, zugelassene Medikamente. Als Mittel der ersten Wahl bei Angststörungen gelten dabei (bestimmte) Antidepressiva und Pregabalin. Benzodiazepine (BZD) stellen zwar die wichtigsten Anxiolytika zur Akutbehandlung dar, die entweder als Monotherapie oder zusätzlich zu Psychotherapie eingesetzt werden können. Sie haben dabei oft eine unspezifische, eher syndromale Indikation wie „Angst, Spannungszustände und Panik“, was ihren Einsatz vereinfacht. Ihre Anwendung für die Langzeitbehandlung ist jedoch vor allem wegen unerwünschter Wirkungen wie Abhängigkeitsentwicklung, Sedierung und kognitiver Leistungseinbußen eingeschränkt. Nicht alle BZD sind bei Angststörungen offiziell indiziert, so hat zum Beispiel Clonazepam ausschließlich eine antiepileptische Indikation.

Der Zulassungsstatus bestimmter Antidepressiva im Sinne einer oft fehlenden

offiziellen Indikation, die dann zu einer Off-Label-Verordnung führt, kann verschiedene Ursachen haben:

- Finanzielle Hürden einer klinischen Entwicklung bis zur Zulassung
- Fehlender Wirksamkeitsnachweis in entsprechenden Behandlungsstudien
- Zulassungsverfahren ohne behördlich nachgewiesenen Zusatznutzen
- Strategische Erwägungen des pharmazeutischen Entwicklers

Daraus folgt, dass einer fehlenden offiziellen Indikation nicht automatisch eine nachgewiesene Unwirksamkeit zugrunde liegt. Gerade im Bereich der Antidepressiva ist aufgrund des Wirkmechanismus oft eine Effektivität zu vermuten, auch wenn sie nicht explizit untersucht wurde. Andererseits ist es empfehlenswert, möglichst zugelassene Therapien vorzunehmen, weil diese mehr Sicherheit bieten.

### Zugelassene Therapie

Zur Pharmakotherapie der Angststörungen sind in erster Linie Antidepressiva, aber auch einige Anxiolytika zugelassen. Außerdem findet sich eine Zulassung für Pregabalin, einem ursprünglichen Antikonvulsivum und Analgetikum und – allerdings, ohne die Kriterien für eine spezifische Angststörung nach ICD-10 zu erfüllen – Lavendelöl als spezifisches Extrakt Silexan. Es zeigt

### DNP-Serie

*Off-Label-Therapien  
psychischer Erkrankungen*

**Teil 1: Angststörungen**

**Teil 2: Schizophrenie**

**Teil 3: Demenzen**

**Teil 4: Affektive Störungen**

**Teil 5: Rechtliche Aspekte**

unter anderem eine Wirkung bei angstassoziierten Unruhezuständen und gestörtem Schlaf [1]. Schließlich haben Buspiron, Opipramol und Hydroxyzin spezifische Zulassungen im Angststörungsspektrum.

Bei den Angststörungen muss zwischen paroxysmalen und chronischen Ängsten einerseits, andererseits zwischen situationsgebundener (Phobien) und situationsungebundener (Panikstörung/generalisierte Angststörung, GAS) Angst unterschieden werden. Im Einzelfall ist es nicht immer einfach im Voraus zu bestimmen, welcher Patient von welchem Psychopharmakon am meisten profitieren würde. Eine wesentliche klinische Herausforderung stellt dabei die adäquate Dauer einer Behandlung (hier-

für gibt es keine klaren Richtlinien) und der Umgang mit Therapieresistenz dar [2]. Schließlich gibt es (allerdings meist noch im experimentellen Setting) als Indikation für eine Off-Label-Pharmakotherapie die Augmentation psychotherapeutischer Maßnahmen durch Psychopharmaka.

Häufig wenden Patienten mit einer Angststörung zumindest initial eine Selbstmedikation an, wobei sie bei den „over-the-counter“-Medikamenten (OTC) pflanzliche oder homöopathische Mittel bevorzugen. Dazu muss gesagt werden, dass es für die meisten (einschließlich Baldrian und Johanniskraut, ausgenommen Lavendelöl als Silexan) keine wissenschaftliche Evidenz für die Behandlung einer Angststörung gibt.

### Off-Label-Behandlung

#### Nicht explizit für Angststörungen zugelassene Antidepressiva

Zu beachten ist der offizielle Zulassungsstatus der verschiedenen Antidepressiva bei Angststörungen. Die verschiedenen Zulassungen in den aufgeführten Angstindikationen bei einer Auswahl von Antidepressiva sind in **Tab. 1** zusammengefasst. Außerdem sind Agomelatin und Vortioxetin zu nennen, für die es für beide einige Hinweise auf eine positive Wirkung bei Angststörungen gibt. Mirtazapin wird gerne gerade ambulant zur Behandlung von Angststörungen eingesetzt, da es sedierend wirkt und im Gegensatz zu SSRI (selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) und SNRI (Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer) zu keiner initialen Verstärkung der krankheitsbezogenen Symptomatik wie etwa Übelkeit und Schwindel führt. Dabei gilt es zu beachten, dass „reine“ Angststörungen im klinischen Alltag kaum anzutreffen sind. Vielmehr handelt es sich bei den meisten Konstellationen um Komorbiditäten mit anderen psychiatrischen oder somatisch/organischen Erkrankungen. Beispiele dafür sind vor allem Abhängigkeitserkrankungen, aber auch (andere) affektive Störungen wie die Depression. Im Rahmen somatischer Erkrankungen spielen beispielsweise die Hyperthyreose, aber auch Intoxikationen (z. B. mit Kokain) oder Entzugssyn-

drome (z. B. von Alkohol) von legalen und illegalen Drogen eine große Rolle. In diesem Kontext ist dann eine nur vorübergehende Behandlung mit verschiedenen Psychopharmaka durchaus indiziert.

Die Wirksamkeit der trizyklischen Antidepressiva bei Panikstörungen sowie bei der generalisierten Angststörung ist gut nachgewiesen, vor allem für die Medikamente Imipramin und Clomipramin, von denen aber nur letzteres die offizielle Indikation hat. Bei sozialer Angststörung sind Trizyklika dagegen nicht hinreichend untersucht. Insgesamt ist die Häufigkeit von Nebenwirkungen bei trizyklischen Antidepressiva größer als bei moderneren Präparaten. Daher sind sie eher Reservemittel. Wenn schon ein trizyklisches Antidepressivum gegeben wird, sollte eines der beiden gewählt werden, die am besten untersucht wurden. Der Off-Label-Einsatz durch Gabe anderer Substanzen dieser Wirkstoffklasse erscheint nicht indiziert [3].

#### Antipsychotika

Früher wurden in Deutschland Antipsychotika häufig zur Behandlung von Angststörungen eingesetzt, wahrscheinlich aufgrund der unspezifischen Sedierung und kognitiver Distanzierung von angstbesetzten Denkinhalten. Hoch- oder niedrigpotente Antipsychotika der ersten Generation (FGA) wurden (und werden) dabei niedriger dosiert als dies in der Schizophreniebehandlung üblich ist. Von der Anwendung dieser FGA bei Angststörung wird allerdings aufgrund des ungünstigen Nutzen-/Risikoprofils und geeigneterer Alternativen im Allgemeinen abgeraten.

Zuletzt wurde das atypische Antipsychotikum (SGA, Antipsychotika der zweiten Generation) Quetiapin bei der generalisierten Angststörung untersucht [4]. Eine neue Metaanalyse bestätigt die Wirksamkeit von Quetiapin in dieser Indikation in einer Dosierung von 50 – 150 mg/Tag, wobei die Wirkung schneller einzutreten scheint als bei einem SSRI, ähnlich dem Pregabalin. Eine offizielle

**Tab. 1: Offizieller Zulassungsstatus ausgewählter Antidepressiva bei verschiedenen Angststörungen und Angstspektrumserkrankungen**

Wirkstoffklasse	Substanz	Panikstörung	GAS	Soziale Phobie	Zwangsstörung	PTBS
SSRI	Citalopram	X	0	0	0	0
	Escitalopram	X	X	X	X	0
	Fluoxetin	0	0	0	X	0
	Fluvoxamin	0	0	0	X	0
	Paroxetin	X	X	X	X	X
	Sertralin	X	0	X	X	X
SNRI	Venlafaxin	X	X	X	0	0
	Duloxetin	0	X	0	0	0
NaSSA	Mirtazapin	0	0	0	0	0
Trizyklika	Amitriptylin	0	0	0	0	0
	Clomipramin	X	0	X	X	0
	Doxepin	0	0	0	0	0
	Imipramin	0	0	0	0	0
	Trimipramin	0	0	0	0	0
MAO-Hemmer	Moclobemid	0	0	X	0	0

X = Zulassung in Deutschland liegt vor, 0 = Keine Zulassung (Off-Label-Status), GAS = Generalisierte Angststörung, PTBS = Posttraumatische Belastungsstörung, SSRI = Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, SNRI = Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, NaSSA = Noradrenerges und spezifisch serotonerges Antidepressivum

Zulassung besteht in Deutschland nicht, sodass der Einsatz Off-Label ist. Häufig wird dieses Medikament bei angstgestörten Patienten zur Sedierung auch zur Nacht eingesetzt.

Sehr häufig werden niedrigpotente FGA bei Angststörungen zur unspezifischen Beruhigung und Sedierung eingesetzt, wobei keine belastbaren empirischen Daten dafür vorliegen. Promethazin, das auch häufig bei Kindern (Zulassung ab zwei Jahren) zur akuten Entängstigung etwa bei Asthmaanfällen Verwendung findet, wurde auch zur Prävention von perioperativen Ängsten in verschiedenen Settings untersucht und für wirksam befunden.

Der Einsatz von SGA bei Angststörungen wird zunehmend geprüft. Quetiapin zeigt bei der generalisierten Angststörung eine Überlegenheit gegenüber Placebo, Risperidon war zumindest bei Angststörungen im Rahmen bipolarer Erkrankungen Placebo nicht überlegen. Hinweise für eine Wirksamkeit bei der posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS) ergeben sich für

Risperidon, Olanzapin und Quetiapin. Fallberichte und erste Studien gibt es zur Augmentationsbehandlung von SSRI in Kombination mit Aripiprazol, Olanzapin, Risperidon und Ziprasidon bei unterschiedlichen Angststörungen. Ein möglicher Nutzen muss dann kritisch gegen die Nebenwirkungen der Antipsychotika abgewogen werden. Gegenwärtig kann aus der Studienlage keine generelle Therapieempfehlung mit Antipsychotika abgeleitet werden, obwohl diese Medikamentengruppe gerade im vollstationären Setting relativ häufig eingesetzt wird [5]. FGA wurden früher häufiger in niedriger Dosierung aufgrund ihrer zusätzlich vorhandenen anxiolytischen Komponenten als Anxiolytika verordnet. Die hohe Nebenwirkungsrate sollte ein solches Vorgehen verbieten. Hochpotente, nicht oder kaum sedierende Antipsychotika wie Flupentixol, Fluphenazin und Fluspirilen als „major Tranquilizer“ sollten bei Angststörungen wegen der Gefahr von extrapyramidal motorischen Effekten (einschließlich Spätdyskinesien) sowie

aufgrund vorhandener Therapiealternativen nicht mehr gegeben werden.

#### **Betablocker**

Da Betablocker autonome Angstsymptome wie Herzklopfen, Tremor etc. beeinflussen können, wurden sie zur Behandlung von Angststörungen eingesetzt. Allerdings zeigten die verfügbaren Doppelblindstudien keine Wirksamkeit von Betablockern bei nicht situationsgebundenen Angststörungen. Zudem leiden viele Patienten mit Angststörungen unter niedrigem Blutdruck oder orthostatischer Dysregulation, die unter diesen Präparaten noch verstärkt werden kann. Daher bleibt die Behandlung mit Betablockern hauptsächlich auf spezifische Phobien oder soziale Phobien mit nur geringer Beeinträchtigung (z. B. Musiker bei Lampenfieber) vorbehalten. Aufgrund der geringeren pharmakokinetischen Wechselwirkungen hat sich in der Psychiatrie Bisoprolol (2,5–5 mg) als besonders günstig erwiesen.

#### **Antikonvulsiva**

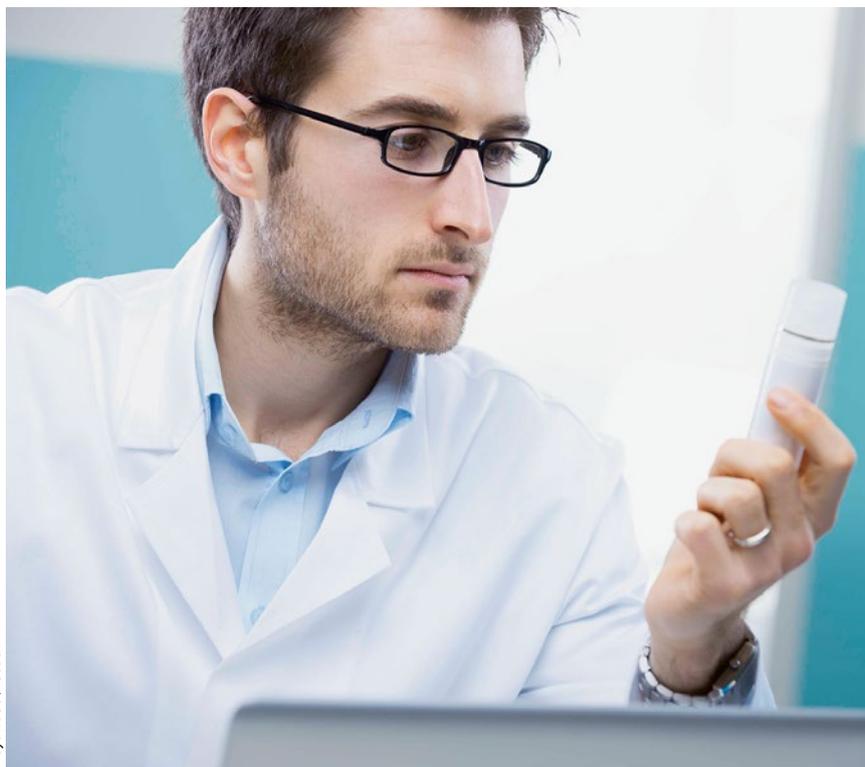
Neben Pregabalin zeigten Carbamazepin, Valproat, Lamotrigin oder Gabapentin in einigen vorläufigen Studien Wirksamkeit bei Angststörungen. Die Dosierungen lagen dabei tendenziell niedriger als bei Schmerzsyndromen und Epilepsie. Robuste positive Beeinflussung durch diese Substanzen lässt sich jedoch nicht bestätigen.

#### **Lavendelöl**

Es gibt einen zugelassenen und einen Off-Label-Einsatz von Lavendelöl (Silexan) bei Angsterkrankungen. Die zugelassene Therapie wird unspezifisch bei Unruhezuständen im Rahmen einer dekompensierten Angststörung, die Off-Label-Therapie bei generalisierter Angststörung eingesetzt. Zu Lavendelöl gibt es eine positive Studie zum Einsatz bei generalisierter Angststörung mit Paroxetin als wirksamer Vergleichssubstanz [1]. 80–160 mg/Tag wurden dazu verwendet.

#### **Off-Label bei Therapieresistenz von Angststörungen**

Typischerweise wird bei therapieresistenter Angststörung von einem SSRI auf einen anderen umgesetzt (dann auch Off-Label), ebenso von SSRI auf SNRI



© cyan066 / iStock

**Neben den offiziell zugelassenen Präparaten gibt eine Fülle von off-label verwendeten Substanzen, deren größte Gruppe die Antipsychotika sind.**

oder umgekehrt. Außerdem kann eine Umstellung auf Pregablin indiziert sein, wobei die passende Sequenz bislang nicht systematisch untersucht wurde. Auch die Gabe von trizyklischen Antidepressiva, von denen nicht alle eine offizielle Zulassung bei der Behandlung von Angststörungen haben, kann indiziert sein. Schließlich kann ein Umsetzen auf den reversiblen MAO-Hemmer Moclobemid oder (irreversibel) Tranylcypromin (robuste Datenlage auch für den irreversiblen MAO-Hemmer Phenelzin, das in Deutschland aber nicht zugelassen ist) oder Mirtazapin (auch und gerade „add-on“), aber auch auf Antipsychotika wie Quetiapin indiziert sein, was gerade unter stationären Bedingungen als Kombinationsbehandlung nicht selten geschieht. Eine Monotherapie ist dabei grundsätzlich vorzuziehen. Kombinationen werden jedoch insbesondere gewählt, um typische Nebenwirkungen beispielsweise durch BZD zu supprimieren, oder bei partiellem Ansprechen der Initialbehandlung.

### Off-Label bei Panikstörung, GAS und anderen Angststörungen

Von den BZD ist bei Panikstörung mit und ohne Agoraphobie nur Alprazolam explizit und offiziell, allerdings nur in den USA, zugelassen. In Deutschland lauten die Indikationen für BZD meist „Symptomatische Behandlung von akuten und chronischen Spannungs-, Erregungs- und Angstzuständen“, insofern ist ihr Einsatz eigentlich bei allen Angststörungen möglich. In dieser Indikation werden von den SSRI Fluoxetin und Fluvoxamin (20–40 mg/Tag oder 100–300 mg/Tag) verwendet, obwohl die neueren SSRI aus pharmakokinetischen Gründen vorzuziehen sind, von den trizyklischen Antidepressiva noch am häufigsten Imipramin in einer Dosis von 75–250 mg/Tag. Wenn andere Möglichkeiten nicht wirksam waren oder nicht toleriert wurden, kann Mirtazapin oder Moclobemid (45 mg oder 300–600 mg/Tag) eingesetzt werden.

Nicht selektive, partielle GABA<sub>A</sub>-Agonisten wie Zopiclon wirken bei der Panikstörung ohne Absetzschwierigkeiten. Eine Abhängigkeitsentwicklung ist trotzdem nicht auszuschließen. Für die Antikonvulsiva Gabapentin, Levetira-

cetam, Tiagabin und Vigabatrin gibt es Hinweise auf eine anxiolytische Wirkung, etwa bei GAS und sozialer Phobie. Agomelatin hat einen anxiolytischen Effekt (ohne Störungsspezifität bislang) bei einem spezifisch 5-HT<sub>2C</sub>-antagonistischen Profil.

Bei GAS wird nicht mehr so häufig wie früher, aber immer noch gelegentlich das trizyklische Antidepressivum Imipramin in einer Dosis von 75–200 mg/Tag eingesetzt. In der einzig verfügbaren Doppelblindstudie zur homöopathischen Behandlung einer GAS konnte kein Unterschied zu Placebo festgestellt werden [7].

Bei einer PTBS, die je nach Konzept auch zu den Angststörungen gezählt wird, findet sich zu Doxazosin in einer Dosis von 2–8 mg zur Nacht oder Prazosin (in Deutschland nicht mehr erhältlich) als  $\alpha_1$ -Blocker Hinweise für eine Wirkung gerade gegen Alpträume [9]. Clonidin als  $\alpha_2$ -Agonist kann eine positive Wirkung auf Anspannungszustände bei PTBS haben [9]. Anxiolytika sind zwar nicht zur Behandlung der PTBS zugelassen, eine symptomorientierte Behandlung von Anspannungs- und Erregungszuständen entspricht aber deren Zulassungsstatus.

Bei der sozialen Angststörung kann im Off-Label-Bereich Fluvoxamin in der Dosierung von 100–300 mg/Tag und Citalopram mit 20–40 mg/Tag, 60 mg sind wahrscheinlich besser wirksam, aber dann sozusagen „doppeltes Off-Label“ (Dosis und Indikation) mit potenziellen haftungsrechtlichen Risiken und Konsequenzen, eingesetzt werden. Gerade in dieser Indikation gibt es zu Moclobemid und Tranylcypromin positive Daten, ebenso zum Antikonvulsivum Gabapentin, sogar in einer randomisiert kontrollierten Studie.

Für die Entwicklung neuer Anxiolytika erscheinen subtypspezifische Agonisten und Partialagonisten an GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren wie das Neuropeptid Oxytocin (z. B. als Nasenspray in Deutschland verfügbar), aber auch Substanzen, die am Serotoninsystem oder an der Stressachse angreifen, erfolgversprechend. Erste klinische Studien zu CRH1-Rezeptorantagonisten bei der GAS zeigen keinen befriedigenden Wirksamkeitsnachweis. Das corticotropin-releasing-hormone

(CRH) moduliert neuroendokrine, autonome und behaviorale Antworten auf Stress. Möglicherweise kommt es über die Aktivierung des CRH1-Rezeptors zu ängstlichen und (eher unwahrscheinlich) depressiven Symptomen.

Glutamaterge Modulatoren können auch als Anxiolytika verwendet werden, wie beispielsweise D-Cycloserin. Dabei findet sich in erster Linie eine Verstärkung der verhaltenstherapeutischen Wirkung, unter anderem durch verbessertes Extinktionslernen [8], auch bei Kindern [10] in einer Dosis von 50 mg. Cycloserin ist eine tuberkulostatische Substanz, die zumindest in Deutschland nicht erhältlich ist. Das rechtsdrehende Enantiomer D-Cycloserin, ein metaprotoper Glutamat-2-Rezeptor-Agonist, scheint wie oben beschrieben gerade im Rahmen von kognitiver Verhaltenstherapie bei Panikstörungen Extinktionsvorgänge zu augmentieren.

### Fazit für die Praxis

Neben den offiziell zugelassenen Präparaten gibt es eine Fülle von off-label verwendeten Substanzen, wobei deren größte Gruppe die Antipsychotika darstellt. Ihre Wirksamkeit ist bis auf Quetiapin im Gegensatz zur Antidepressiva und Pregabalin nicht sicher belegt. Dabei ist die Nutzen-/Risikoabwägung, die Dauer der Applikation und die passende Dosierung besonders wichtig. Auch gilt es beim praktischen Einsatz zu beachten, dass eine unspezifische Sedierung nicht automatisch eine adäquate Anxiolyse bedeutet. Bei weitem nicht alle, auch nicht neuere Antidepressiva haben für die verschiedenen Angststörungen eine offizielle Indikation, auch wenn aufgrund des Wirkprinzips eine Wirkung anzunehmen ist.

### Literatur

[www.springermedizin.de/dnp](http://www.springermedizin.de/dnp)



**Prof. Dr. med. Ion-George Anghelescu**  
Chefarzt  
Privat-Nerven-Klinik  
Dr. med. Kurt Fontheim  
Lindenstr. 15  
38704 Liebenburg  
E-Mail: [anghelescu@klinik-dr-fontheim.de](mailto:anghelescu@klinik-dr-fontheim.de)

### Literatur

1. Kasper S, Anghelescu I, Dienel A. Efficacy of orally administered Silexan in patients with anxiety-related restlessness and disturbed sleep - A randomized, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015; 25(11):1960-7.
2. Stein MB, Sareen J. Clinical practice. Generalized Anxiety Disorder. *N Engl J Med* 2015 19;373(219):2059-68.
3. Benkert/Hippius 2014. Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. Springer-Verlag.
4. Bandelow B, Chouinard G, Bobes J, Ahokas A, Eggens I, Liu S, Eriksson H. 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. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010; 13(3):305-20.
5. Weber SR, Wehr AM, Duchemin AM. Prevalence of antipsychotic prescriptions among patients with anxiety disorders treated in inpatient and outpatient psychiatric settings. *J Affect Disord* 2016;191:292-9.
6. Byrne SP, Rapee RM, Richardson R, Malhi GS, Jones M, Hudson JL. D-cycloserine enhances generalization of fear extinction in children. *Depress Anxiety* 2015; 32(6):408-14.
7. Bonne O, Shemer Y, Gorali Y, Katz M, Shalev AY. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of classical homeopathy in generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2003;64(3):282-7.
8. Khachatryan D, Groll D, Booij L, Sepehry AA, Schütz CG. Prazosin for treating sleep disturbances in adults with posttraumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Gen Hosp Psychiatry* 2015 Nov 1. Doi: 10.1016/j.genhosppsy.2015.10.007. [Epub ahead of print]
9. Belkin MR, Schwartz TL. Alpha-2 receptor agonists for the treatment of posttraumatic stress disorder. *Drugs Context* 2015; 14;4:212286.
10. Hofmann SG, Mundy EA, Curtiss J. Neuroenhancement of exposure therapy in anxiety disorders. *AIMS Neurosci* 2015; 2(3):123-38.
11. Maneeton N, Maneeton B, Woottiluk P, Likhitsathian S, Suttajit S, Boonyanaruthee V, Srisurapanont M. Quetiapine monotherapy in acute treatment of generalized anxiety disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther* 2016 12;10:259-76.