



AWMF-Register Nr.	038/017	Klasse:	S3
-------------------	---------	---------	----

## S3-Leitlinie Zwangsstörungen – Langversion

Erste Revision im Juni 2022

im Auftrag der

Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie,  
Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN)

Gültig bis 30.06.2027

Prof. Dr. Ulrich Voderholzer  
Antonie Rubart, M.Sc.  
Matthias Favreau, M.Sc.  
Prof. Dr. Norbert Kathmann  
PD Dr. Angelica Staniloiu  
PD Dr. Andreas Wahl-Kordon  
Dr. Bartosz Zurowski

Steuergruppe:

Dr. Götz Berberich (Windach)  
Matthias Favreau, M.Sc. (München)  
Dr. Tobias Freyer (Schlangenbad)  
Prof. Dr. Hans Jörgen Grabe (Greifswald)  
Dipl.-Psych. Timo Harfst (Berlin)  
Dipl.-Psych. Thomas Hillebrand (Münster)  
PD Dr. Deborah Janowitz (Stralsund)  
Prof. Dr. Lena Jelinek (Hamburg)  
Prof. Dr. Norbert Kathmann (Berlin)  
Dr. Anne Katrin Külz (Freiburg)  
Prof. Dr. Thomas Lang (Bremen)  
Prof. Dr. Hans-Jürgen Luderer (Heilbronn)  
Karl Heinz Möhrmann (München)  
Prof. Dr. Steffen Moritz (Hamburg)  
Dr. Bernhard Osen (Bad Bramstedt)  
Andreas Pfeiffer (Düsseldorf)  
Prof. em. Dr. Hans Reinecker (Bamberg)  
Dr. Ingrid Rothe-Kirchberger (Stuttgart)  
Antonie Rubart, M.Sc. (Lübeck)  
Dipl.-Psych. Erdmute Scheufele (Erkner)  
PD Dr. Angelica Staniloiu (Hornberg)  
Prof. Dr. Katarina Stengler (Leipzig)  
Prof. Dr. Ulrich Voderholzer (Prien am Chiemsee)  
PD Dr. Andreas Wahl-Kordon (Hornberg)  
PD Dr. Steffi Weidt (Zürich)  
Dr. Tina Wessels (Berlin)  
Prof. Dr. Michael Zaudig (München)  
Dr. Bartosz Zurowski (Lübeck)

## **Inhaltsverzeichnis**

### **1. Ziel, Methoden und Anwendungsbereich der Leitlinie**

*s. Leitlinienreport zur Methodik (ausgegliedert)*

### **2. Grundlagen**

#### **2.1. Prävalenz und Inzidenz**

#### **2.2. Epidemiologische Zusammenhänge**

*2.2.1. Krankheitsbeginn, Altersverteilung und Verlauf*

*2.2.2. Geschlechterverteilung*

*2.2.3. Soziokulturelle Unterschiede*

*2.2.4. Sozioökonomische Faktoren*

#### **2.3. Komorbidität**

*2.3.1. Psychische Komorbidität*

*2.3.1.1. Neuropsychologische Störung*

*2.3.2. Somatische Komorbidität*

*2.3.2.1. Dermatologische Komorbidität*

*2.3.2.2. Neurologische Komorbidität*

*2.3.2.3. Reizdarm-Syndrom*

#### **2.4. Ätiopathogenese**

*2.4.1. Kognitiv-Behaviorales Modell*

*2.4.2. Psychodynamisches Modell*

*2.4.3. Gesprächspsychotherapeutischer Ansatz*

*2.4.4. Systemische Ansätze*

*2.4.5. Familiengenetische Befunde*

*2.4.6. Molekulargenetische Befunde*

*2.4.7. Neurobiologisches Modell*

*2.4.8. Immunologisches Modell*

### **3. Diagnostik und Klassifikation**

#### **3.1. Symptomatik und Diagnosestellung nach ICD-10/DSM-5/ICD-11**

*3.1.1. Symptomatik von Zwangsstörungen*

*3.1.2. Diagnosekriterien und Subgruppen*

*3.1.3. Vergleich ICD/DSM-Klassifikation*

*3.1.4. Diagnostisches Vorgehen*

*3.1.5. Instrumente zur Diagnosestellung der Zwangsstörung*

*3.1.6. Screening-Diagnostik*

#### **3.2. Verfahren zur Bestimmung des Schweregrades und der Ausprägung der Zwangssymptomatik**

*3.2.1. Instrumente zur Fremdeinschätzung*

*3.2.2. Instrumente zur Selbsteinschätzung*

#### **3.3. Diagnostik der Auswirkungen auf Alltag, Beruf und Lebensqualität**

#### **3.4. Diagnostische Maßnahmen zur Verlaufsbeurteilung**

#### **3.5. Differenzialdiagnostik und Komorbidität**

*3.5.1. Abgrenzung gegenüber anderen psychischen Erkrankungen*

*3.5.2. Somatische Differenzialdiagnostik*

### 3.6. Diagnostischer Stufenplan

## 4. Psychotherapeutische Verfahren

### 4.1. Einführung

### 4.2. Verhaltenstherapie, Kognitive Therapie und Kognitive Verhaltenstherapie (KVT)

#### 4.2.1. *Gegenwärtige Praxis*

#### 4.2.2. *Wirksamkeit von KVT im Vergleich zu Kontrollbedingungen*

##### 4.2.2.1. *Einleitung*

##### 4.2.2.2. *Neue Vergleichsstudien*

##### 4.2.2.3. *Metaanalysen*

##### 4.2.2.4. *Langfristige Wirksamkeit und Rückfälle*

##### 4.2.2.5. *Klinische Signifikanz*

##### 4.2.2.6. *Fazit*

#### 4.2.3. *Wirksamkeit von KVT im Vergleich zu Pharmakotherapie mit SSRIs oder Clomipramin oder anderen Psychopharmaka*

#### 4.2.4. *Wirksamkeit von Verhaltenstherapie, Kognitiver Therapie und Kognitiver Verhaltenstherapie im Vergleich untereinander*

#### 4.2.5. *Effekte von Setting, Modus und Therapiedosis auf die Wirksamkeit von KVT*

##### 4.2.5.1. *Einzel- vs. Gruppentherapie*

##### 4.2.5.2. *Dauer und Intensität der Behandlung*

##### 4.2.5.3. *Therapeutenanleitung und heimbasierte Therapie*

##### 4.2.5.4. *Stationäre und teilstationäre KVT*

#### 4.2.6. *Einbeziehung von Angehörigen in die KVT*

### 4.3. Weiterentwickelte Varianten der KVT

#### 4.3.1. *Akzeptanz- und Commitmenttherapie*

#### 4.3.2. *Weitere achtsamkeitsbasierte Verfahren*

#### 4.3.3. *Metakognitive Therapieansätze*

#### 4.3.4. *Weitere Varianten*

### 4.4. Wirksamkeit von KVT und weiterentwickelter Verfahren unter Einsatz elektronischer Medien (E-Mental Health)

#### 4.4.1. *Internetbasierte KVT und weiterentwickelte Verfahren (iKVT, inklusive Selbsthilfe)*

#### 4.4.2. *Video- und telefongestützte KVT und weiterentwickelte Verfahren*

#### 4.4.3. *Technisch augmentierte KVT und weiterentwickelte Verfahren*

### 4.5. Psychoanalytisch und tiefenpsychologisch begründete Psychotherapieverfahren

#### 4.5.1. *Gegenwärtige Praxis*

#### 4.5.2. *Wirksamkeit psychoanalytischer und tiefenpsychologisch begründeter Psychotherapieverfahren*

### 4.6. Andere psychotherapeutische Verfahren

### 4.7. Prädiktoren des Erfolgs von Psychotherapie

#### 4.7.1. *Einleitung*

#### 4.7.2. *Merkmale der Zwangssymptomatik*

#### 4.7.3. *Weitere klinische Aspekte*

#### 4.7.4. *Soziodemografische Aspekte*

#### 4.7.5. *Psychologische/kognitive Aspekte*

### 4.8. Vermittelnde Prozesse des Therapieerfolgs

## **5. Ergänzende psychosoziale Therapien**

- 5.1. Sport- und bewegungstherapeutische und körperorientierte Verfahren
- 5.2. Ergotherapie
- 5.3. Künstlerische Therapien
- 5.4. Weitere psychosoziale Therapien

## **6. Pharmakotherapie**

- 6.1. Einführung
- 6.2. Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)
- 6.3. Clomipramin
  - 6.3.1. *Vergleich der Wirksamkeit von Clomipramin gegenüber SSRI*
  - 6.3.2. *Vergleich der Wirksamkeit intravenöser gegenüber oraler Gabe von Clomipramin*
- 6.4. Andere Antidepressiva
  - 6.4.1. *Trizyklische Antidepressiva*
  - 6.4.2. *Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI)*
  - 6.4.3. *Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAOI)*
  - 6.4.4. *Mirtazapin*
- 6.5. Wirksamkeit von Anxiolytika
- 6.6. Strategien bei ungenügender Besserung auf eine Therapie mit SSRI/Clomipramin
  - 6.6.1. *Veränderung der SSRI/Clomipramin-Therapie*
    - 6.6.1.1. *Erhöhung der Dosis*
    - 6.6.1.2. *Wechsel auf ein anderes SSRI/Clomipramin*
    - 6.6.1.3. *Kombination von zwei SSRI/Clomipramin*
  - 6.6.2. *Pharmakologische Augmentation einer Therapie mit SSRI/Clomipramin*
    - 6.6.2.1. *Augmentation einer Therapie mit SSRI/Clomipramin mit Antipsychotika*
    - 6.6.2.2. *Augmentation einer Therapie mit SSRI/Clomipramin mit anderen Medikamenten und Substanzen*
- 6.7. Andere Medikamente und Substanzen
- 6.8. Pharmakologische Augmentation der Verhaltenstherapie
  - 6.8.1. *Pharmakologische Augmentation der Verhaltenstherapie mit Nabilon*
  - 6.8.2. *Pharmakologische Augmentation der Verhaltenstherapie mit D-Cycloserin (DCS)*
- 6.9. Rückfallraten nach medikamentöser Therapie und Interventionen zur Rückfallprophylaxe
  - 6.9.1. *Rückfallraten nach SSRI-Therapie*
  - 6.9.2. *Interventionen zur Rückfallprophylaxe*

## **7. Kombination von Psychotherapie und Psychopharmaka**

- 7.1. Einführung
- 7.2. Gegenwärtige Praxis
- 7.3. Ergebnis der Literaturrecherche
- 7.4. Vergleich der Wirksamkeit kombinierter Therapie gegenüber Monotherapien mit Kognitiver Verhaltenstherapie oder mit SSRIs bzw. Clomipramin
- 7.5. Wirksamkeit der Kombinationstherapie mit KVT und SSRI/Clomipramin im Anschluss an eine alleinige Psychopharmakotherapie

7.6. Wirksamkeit der Kombinationstherapie mit KVT und SSRI/Clomipramin im Anschluss an eine alleinige KVT

7.7. Effekte von Verhaltenstherapie beim Absetzen einer Psychopharmakotherapie

## **8. Biologische, nicht pharmakologische Verfahren in der Behandlung von Patienten mit therapierefraktären Zwangsstörungen**

8.1. Nicht invasive Stimulationsverfahren

8.1.1. *Transkranielle Magnetstimulation (TMS)*

8.1.2. *Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)*

8.1.3. *Elektrokonvulsionstherapie (EKT)*

8.2. Chirurgische Verfahren

8.2.1. *Tiefe Hirnstimulation (THS)*

8.2.2. *Ablative Verfahren*

8.2.3. *Vagusnervstimulation (VNS)*

8.2.4. *Transkutane Elektroakupunkturstimulation*

## **9. Behandlungsziele und Einbeziehung von Patienten und Angehörigen**

9.1. Patientenaufklärung über Diagnosestellung und Behandlungsmöglichkeiten

9.2. Krankheitsspezifische allgemeine Behandlungsziele

9.3. Patientenrelevante Ziele

9.4. Einbeziehung der Patienten in den Behandlungsprozess (Shared Decision-Making)

9.5. Beratung, Psychoedukation und Einbeziehung von Angehörigen bzw. nahen Bezugspersonen

## **10. Spezielle Behandlungsaspekte**

10.1. Geschlechtsspezifische Besonderheiten

10.2. Behandlung von Schwangeren oder Stillenden

10.3. Kulturspezifische Faktoren

10.4. Höheres Lebensalter

## **11. Behandlung bei psychischer und körperlicher Komorbidität**

11.1. Behandlung bei psychischer Komorbidität

11.1.1. *Depressive Störungen*

11.1.2. *Substanzabhängigkeit*

11.1.3. *Tic-Störung*

11.1.4. *Schizophrenie*

11.1.5. *Bipolare Störung*

11.1.6. *Angststörungen*

11.1.7. *Posttraumatische Belastungsstörung (PTBS)*

11.1.8. *Körperdysmorphie Störung*

11.1.9. *Essstörungen*

11.1.10. *Pathologisches Spielen*

11.1.11. *Trichotillomanie*

11.1.12. *Autismusspektrumstörungen*

11.1.13. *Persönlichkeitsstörungen*

11.1.14. *Neuropsychologische Störungen*

11.2. Behandlung bei somatischer Komorbidität

11.2.1. *Dermatologische Behandlungsaspekte*

## **12. Versorgungsstrukturen**

- 12.1. Versorgungsstrukturen bei psychischen Erkrankungen und wissenschaftliche Evidenz
- 12.2. Niederschwellige Angebote
- 12.3. Ambulante Behandlung
- 12.4. Stationäre Behandlung
- 12.5. Neue Formen von Behandlungssettings
- 12.6. Ungenügendes Ansprechen auf Therapie
- 12.7. Kulturelle Aspekte

## **Literatur**

## Abkürzungsverzeichnis

- ACT – Akzeptanz- und Commitment-Therapie
- ADAC – Anxiety Disorder Association of Canada
- ADHS – Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung
- ADL – Training alltäglicher Fertigkeiten und Handlungen
- ALS – Amyotrophe Lateralsklerose
- AMPS – Assessment of Motor and Process Skills
- ANCOVA – Kovarianzanalyse
- ANOVA – Varianzanalyse
- APA – American Psychiatric Association
- ATT – Aufmerksamkeits-Trainings-Technik
- AWMF – Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
- ÄZQ – Ärztliche Zentralstelle für Qualitätssicherung
- BAI – Beck-Angst-Inventar
- BAP – British Association for Psychopharmacology
- BDI – Beck-Depressions-Inventar
- B4DT – Bergen 4-Day Treatment
- BDNF – Brain-Derived Neurotrophic Factor
- BNST – Nucleus striae terminalis
- CGI – Clinical Global Impression Scale
- CGI-S – Clinical Global Impressions Scale of Severity
- CIDI – Composite International Diagnostic Interview
- CNV – Copy Number Variation
- COPM – Canadian Occupational Performance Measure
- CSTC – Cortico-Striato-Thalamo-Cortical
- DCS – D-Cycloserin
- DELBI – Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien Bewertung
- DGKJP – Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie
- DGPPN – Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde
- DGZ – Deutsche Gesellschaft Zwangserkrankungen e.V.
- DIMDI – Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
- DIPS – Diagnostisches Interview bei Psychischen Störungen
- DIRT – Danger Ideation Reduction Therapy
- DLPFC – Dorsolateraler Präfrontalcortex
- DSM – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
- DNA – Desoxyribonukleinsäure
- EEG – Elektroenzephalogramm
- EKT – Elektrokonvulsionstherapie
- EMDR – Eye Movement Desensitization and Reprocessing
- EPA – Eicosapentaensäure
- ERN – Error-Related Negativity
- fMRT – funktionelle Magnetresonanztomografie
- FWIT – Farbe-Wort-Interferenztest
- GAF – Global Assessment of Functioning

- GAS – Goal Attainment Scale
- G.I.N. – Guidelines International Network
- GKV – Gesetzliche Krankenversicherung
- GRADE – Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
- GSI (Subskala des SCL-90-R) – Global Severity Index
- GWAS – Genomweite Assoziationsstudie
- HAM-A – Hamilton-Angst-Skala
- HAM-D – Hamilton Depression Rating Scale
- HDRS-17 – Hamilton Depression Rating Scale-17
- HZI-K – Hamburger Zwangsinventar – Kurzform
- IC – Interessen-Checkliste
- iCBT – internet-based cognitive behavioural therapy
- ICD – Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten
- ICF – Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit
- IDCL – Internationale Diagnose Checklisten
- IIP-D – Inventar zur Erfassung Interpersoneller Probleme
- iKVT – Internetbasierte Kognitive Verhaltenstherapie
- iPMR – Internetbasierte Progressive Muskelentspannung
- ISR – ICD-10 Symptom-Rating
- ITT-Analyse – Intention-to-Treat-Analyse
- KT – Kognitive Therapie
- KVT – Kognitive Verhaltenstherapie
- L-Car – L-Carnosin
- LOCF – Last Observation Carried Forward
- MADRS – Montgomery-Asberg Depression Rating Skala
- MAO – Monoaminoxidase
- MAOI – Monoaminoxidase-Hemmer
- MBCT – Mindfulness Based Cognitive Therapy (Achtsamkeitsbasierte Kognitive Therapie)
- MBOR – Medizinisch-beruflich orientierte Rehabilitation
- MDD – Major Depressive Disorder
- MI – Motivational Interviewing
- MINI – Mini International Neuropsychiatric Interview
- MKT – Metakognitives Training
- MPH-ER = Methylphenidat Extended Release
- NA – Nucleus Accumbens
- NAC – N-Acetylcystein
- NaSSA – Noradrenerges und spezifisch serotonerges Antidepressivum
- NICE = National Institute for Health and Care Excellence
- NIMH-OCS-Scale – National Institute of Mental Health – Obsessive Compulsive Skala
- NST – Nucleus Subthalamicus
- O-AFP – Osnabrücker Arbeitsfähigkeitenprofil
- OBQ – Obsessional Beliefs Questionnaire
- OCD – Obsessive-Compulsive disorder
- OCEBM – Oxford Centre for Evidence-Based Medicine
- OCI-R – Obsessive Compulsive Inventory – Revised



- OCRD – obsessive-compulsive and related disorders
- OSA – Occupational Self Assessment
- PANDAS = Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections
- PANS – Pediatric Acute Onset Neuropsychiatric Syndrome
- PCS – Pediatric Symptom Checklist
- PEAS – Patient Exposure and Response Prevention Adherence Scale
- PGC – Psychiatric Genomics Consortium
- PIA – Psychiatrische Institutsambulanzen
- PoC – Proof-of-Concept
- PTBS – Posttraumatische Belastungsstörung
- PTPRD – Protein-Tyrosin-Phosphatase
- RC – Rollen-Checkliste
- RCFT – Rey Complex Figure Test
- RCT- Randomisierte kontrollierte Studie
- RR – Relatives Risiko
- rTMS – Repetitive Transkranielle Magnetstimulation
- SCID-5-CV – Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-5®-Störungen – Klinische Version
- SCL-90-R – Symptom-Checkliste
- SDS – Sheehan Disability Scale
- SE – Standardfehler
- SF-36 – Fragebogen zum Gesundheitszustand
- SIGN – Scottish Intercollegiate Guideline Network
- SMA – Supplementärmotorische Area
- SMI – Severe Mental Illness
- SNP – Single Nucleotide Polymorphism
- SNRI – Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
- SRI – Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
- SRS – Salkovskis Responsibility Scale
- SSRI – Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
- StÄB – Stationsäquivalente Behandlung
- TAP – Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
- TAU – Treatment-As-Usual
- tDCS – Transkranielle Gleichstromstimulation
- TEAS – Transkutane Elektroakupunkturstimulation
- THS – Tiefe Hirnstimulation
- TM – Thought-Mapping
- TMS – Transkranielle Magnetstimulation
- tVNS – Transkutane Vagusnervstimulation
- TZA – Trizyklische Antidepressiva
- VLMT – Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
- VNS – Vagusnervstimulation
- VT – Verhaltenstherapie
- WAI – Working Alliance Inventory
- WCST-64 – Wisconsin Card Sorting Test
- WFSBP – World Federation of Societies of Biological Psychiatry

- WHO – Weltgesundheitsorganisation
- WIE – Wechsler Intelligenztest für Erwachsene
- WRI – Worker Role Interview
- WST – Wortschatztest
- Y-BOCS – Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale
- ZF-OCS – Zohar-Fineberg Obsessive Compulsive Screen
- ZNS – Zentrales Nervensystem
- ZVT – Zahlen-Verbindungs-Test

## **2. Grundlagen**

### **2.1. Prävalenz und Inzidenz**

In epidemiologischen Studien zeigten sich Lebenszeitprävalenzraten der Zwangsstörung von 1-3% (Bebbington, 1998, Kessler et al., 2012, Fawcett, Power & Fawcett, 2020). Diese Ergebnisse ließen sich auch in unterschiedlichen kulturellen Kreisen bestätigen (Cilliçilli et al., 2004; Mohammadi et al., 2004; Weissman, 1994). Häufiger treten subklinische Zwangsstörungen mit einer Prävalenz von 2 - 5% auf (De Brujin et al., 2010; Fullana et al., 2010). Die davon Betroffenen leiden unter geringerer psychosozialer Beeinträchtigung als Patienten mit voll ausgeprägter Zwangsstörung, jedoch besteht im Vergleich zur gesunden Population eine geringere Lebenszufriedenheit (Grabe et al., 2000; Grabe et al., 2001) und ein höheres Risiko zur Entwicklung von psychischen Erkrankungen (Fullana et al., 2010). Für Deutschland wird die Ein-Jahresprävalenz von Zwangsstörungen auf 3.6% beziffert (Jacobi et al., 2014).

### **2.2. Epidemiologische Zusammenhänge**

#### **2.2.1. Krankheitsbeginn, Altersverteilung und Verlauf**

Das mittlere Ersterkrankungsalter liegt bei etwa 20 Jahren (Brakoulias et al., 2017, Ruscio et al., 2010), wobei es für Männer und Frauen unterschiedlich ist. Bei einer Teilgruppe beginnt die Erkrankung in der Kindheit oder Adoleszenz. Circa 25% der männlichen Patienten zeigen einen Beginn vor dem 10. Lebensjahr, die Inzidenzen steigen dann während der Pubertät und im frühen Erwachsenenalter (Farrell, Barrett & Piacentini, 2006, Zohar, 1999). Für weibliche Personen liegt das Ersterkrankungsalter am häufigsten in der ersten Hälfte der zweiten Lebensdekade (Ruscio et al., 2010). Insgesamt zeigt sich in Bezug auf das Ersterkrankungsalter eine breite Streuung. In Ländervergleichen fanden Brakoulias et al. (2017) ein mittleres Erkrankungsalter über vier verschiedene Nationen hinweg von 16.9 Jahren (4.5 Jahre SD). Ersterkrankungen nach dem 30. Lebensjahr scheinen eher selten (Ruscio et al., 2010). Es dauert oft viele Jahre, bis Patienten professionelle Hilfe aufsuchen. Nach Befunden verschiedener Autoren lassen sich bei ca. 50-70 % der Patienten Lebensereignisse oder Stressoren (z.B. Schwangerschaft, Hausbau, sexuelle Probleme, Tod eines Angehörigen) im Vorfeld der Erkrankung eruieren (Khanna, Rajendra & Channabasavanna, 1988; Rasmussen & Tsuang, 1986; Toro et al., 1992; Lensi et al., 1996).

Der Verlauf wird häufig als chronisch beschrieben. Die Krankheitssymptomatik kann dabei erheblich fluktuieren. Auch die Art der Zwangssymptome kann sich über die Zeit verändern. Betroffene erleben eine Zunahme der Beschwerden unter allgemeiner Stressexposition. Nach der Untersuchung von Skoog & Skoog (1999) zeigten 83 % Patienten mit Zwangsstörungen in einer Langzeitbeobachtung von 40 Jahren in irgendeiner Form eine Verbesserung (auf Symptomebene oder in der sozialen Funktionsfähigkeit), aber in nur 20 % kam es zur vollständigen Remission. Ein früher intermittierender Verlauf ist möglicherweise mit einer besseren Prognose assoziiert als ein bereits zu Beginn chronischer Verlauf. Ein Erkrankungsbeginn vor dem 20. Lebensjahr scheint besonders für Männer einen Risikofaktor für ungünstigere Verläufe darzustellen. Auch niedriger sozialer Status verschlechtert die Prognose.

### **2.2.2. Geschlechterverteilung**

Während der Kindheit sind mehr männliche als weibliche Personen betroffen (Farrell, Barrett & Piacentini, 2006). Im frühen Erwachsenenalter ist die Geschlechtsverteilung eher vergleichbar, später dann überwiegen Frauen. Verschiedene epidemiologische Studien fanden eine insgesamt erhöhte Lebenszeitprävalenz der Zwangsstörung bei Frauen (Grabe et al., 2000; Karno et al., 1988; Weissman et al., 1994). In Deutschland zeigte sich in einer epidemiologischen Studie an über 5000 Probanden über 18 Jahren eine Ein-Jahresprävalenz von 4 % für Frauen und 3 % für Männer (Jacobi et al., 2014). Eine von Mohammadi et al. (2004) im Iran durchgeführte große epidemiologische Studie an 25.180 erwachsenen Probanden (>18 Jahren) zeigte eine Lebenszeitprävalenz von 3.4 % für Frauen und 2.3 % für Männer. In einigen Studien wird jedoch das Dominieren klinischer Diagnosen bei Frauen mit einer möglicherweise auftretenden Teilnahmeverweigerung männlicher Probanden mit Zwangsstörungen an epidemiologischen Studien erklärt (Grabe et al., 2000).

### **2.2.3. Soziokulturelle Unterschiede**

Studien in unterschiedlichen Kulturen zeigten überraschend konsistente Inhalte und Formen der Zwangsstörungen (Horwath & Weissman, 2000; Matsunaga, Maebayashi, & Kiriike, 2008). Soziokulturelle Faktoren scheinen allerdings durchaus Details der Symptomatik zu beeinflussen (Fontenelle et al., 2004). So orientieren sich religiöse Zwangsgedanken und -handlungen primär an zugrundeliegenden kulturellen Vorstellungen. Patienten mit einer

Zwangsstörung verzerren jedoch die Inhalte auf rigide und übertriebene Weise, die so überwiegend nicht von anderen Angehörigen der Gemeinschaft geteilt werden (Raphael et al., 1996; Tek & Ulug, 2001). Auch Kontaminationsbefürchtungen können den üblichen Umgang einer Gesellschaft mit Schmutz reflektieren, aber in der Zwangsstörung findet wiederum eine sozial unübliche Interpretation dieses Umgangs statt.

#### **2.2.4. Sozioökonomische Faktoren**

Zwangserkrankungen haben frühzeitig negative Auswirkungen auf das familiäre und soziale Leben der Betroffenen und ihrer Angehörigen (Stengler-Wenzke et al., 2004b). Damit sind nicht selten frühzeitige Behinderungen im Hinblick auf die Ausbildung, berufliche Entwicklung und Arbeitsfähigkeit der Betroffenen (Leon, Portera & Weissman, 1995; Koran, 2000) sowie finanzielle Belastungen und Einschränkungen für die Familien der Erkrankten verbunden (Chakrabarti, Kulhara & Verma, 1993; Steketee, 1997). Real erlebte, vor allem aber antizipierte Stigmatisierung bei Patienten mit Zwangsstörungen und ihren Angehörigen sind oft Gründe, weshalb professionelle Hilfe erst spät in Anspruch genommen wird (Stengler-Wenzke et al., 2004a, b) und damit oft schon ein hoher Grad an Chronifizierung der Erkrankung einschließlich sozialer Behinderung eingetreten ist (Stengler et al., 2013). In einer neueren Arbeit aus Indien konnte die Relevanz der Selbststigmatisierung von Patienten mit Zwangserkrankung bezüglich einer höheren Symptombelastung aber auch einer geringeren Medikamentenadhärenz unterstrichen werden (Ansari et al., 2020).

Auf der anderen Seite zeigten sich in einer Kohortenstudie mit 1877 Kindern und Jugendlichen und ihren Eltern, dass neben einem geringeren Intelligenzquotienten, höherem mütterlichen Stress in der Schwangerschaft, fehlender Muttermilchernährung und einem höheren Ängstlichkeitswert in der Kindheit ein niedrigerer sozioökonomischer Status mit erhöhten Symptomwerten an Zwangssymptomen im Follow-up signifikant assoziiert war (de Barros et al., 2021).

### **2.3. Komorbidität**

Zwangsstörungen zeigen erhebliche Komorbidität, die den Verlauf der Erkrankung verkomplizieren können. Komorbiditäten können Auswirkungen auf die Symptomatik selbst (z.B. häufigere Kontaminationsängste bei komorbiden Essstörungen, Hasler et al., 2005), die

Schwere der Symptomatik der Zwangsstörung (bei Bipolaren Störungen, z.B. Quarantini et al., 2011), oder auf die Prognose haben.

### **2.3.1. Psychische Komorbidität**

Die Zwangsstörung wird häufig von anderen psychischen Erkrankungen begleitet, die sich sowohl in epidemiologischen und in klinischen Stichproben finden lassen. Diese Komorbiditäten können vor der Zwangsstörung aufgetreten sein oder sich erst im Laufe des Bestehens der Zwangsstörung entwickeln (siehe auch Kapitel 10). Ruscio et al. (2010) fanden, dass 90% derjenigen, die die Kriterien für eine Zwangsstörung erfüllen auch die Kriterien für wenigstens eine andere psychische Störung im Laufe ihres bisherigen Lebens erfüllen. Häufige Komorbiditäten der Zwangsstörung betreffen affektive Störungen und Angststörungen (Pallanti et al, 2011). In klinischen Stichproben (Rector, Wilde & Richter, 2017) finden sich ebenfalls Assoziationen zu depressiven Störungen (15.4-68.4 %, Lochner et al., 2014; Torresan et al., 2013), bipolaren Störungen (1-4.2 %, Denys et al., 2004; Torresan et al., 2013), Panikstörungen (1.8-20.2%, Viswanath et al., 2012; Torresan et al., 2013), sozialen Phobien (3.6-36.1 % Denys et al, 2004; Torresan et al., 2013), Generalisierten Angststörungen (1-34.6 %, Denys et al, 2004; Torresan et al, 2013), Essstörungen (0.2-12%, Viswanath et al., 2012; Torresan et al., 2013), Substanzabhängigkeiten (0.6-13.6 %, Lochner et al., 2014; Hofmeijer-Sevink et al., 2013) sowie zu körperdysmorphen Störungen (bis zu 12 %; Simeon et al., 1995). Die Komorbiditätsraten zeigen über die Studien hinweg hohe Varianzen, und schwanken auch je nach Land der Untersuchung (Brakoulias et al., 2017). Ferner bestehen signifikante Assoziationen zwischen Zwangsstörungen und Persönlichkeitsstörungen, wobei zwanghafte Persönlichkeitsstörungen in 15-28% der Fälle (Thamby & Khanna, 2019) komorbid zur Zwangsstörung auftreten. Ähnlich hohe Komorbiditäten mit zwanghaften/anankastischen Persönlichkeitsstörungen finden sich auch mit anderen Angststörungen (Diedrich & Voderholzer, 2015). Weiterhin zeigt sich gehäuftes Auftreten von Suizidalität. In einer großen multizentrischen Studie (innerhalb des letzten Monats) wurde Suizidalität von 6.4% der befragten Zwangspatienten berichtet, einen Suizidversuch hatten bereits 9 % unternommen (Brakoulias et al., 2017). Wegen ebenfalls hoher Komorbiditätsraten und formalen Ähnlichkeiten bezüglich der Symptomatik wird die Zwangsstörung neuerdings in ein Spektrum verwandter Störungsbilder (sog. Zwangsspektrumsstörungen) eingeordnet (Hollander, 1993; Stein et al., 2010), was seinen Niederschlag im DSM-5-Kapitel „Zwangsstörungen und verwandte Störungen“ gefunden hat. Beispielsweise fanden Lochner et al. (2014) in einer

klinischen Stichprobe von Patienten mit Zwangsstörungen Komorbiditätsraten für Körperdysmorphie Störungen von 8.7% und für Skin Picking von 7.4%. Gehäuft treten auch Tic-Störungen zusammen mit Zwängen auf. Dies wurde im DSM-5 dadurch abgebildet, dass man eine Subgruppe von Patienten mit Zwangsstörungen diagnostizieren kann, die tic-bezogen sind. Daneben sind Tic-Störungen als eigenständige Kategorie unter den Entwicklungsstörungen (neurodevelopmental disorders) klassifiziert. Es gibt Hinweise das tic-bezogene Zwangsstörungen möglicherweise einen eigenen, genetisch distinkten Subtyp darstellen (Pauls et al., 1995). Ein seltenes Krankheitsbild mit sehr hoher Komorbidität mit Zwangsstörungen (45%, Shrikhi-Tal et al., 2017) ist das Prader-Willi-Syndrom, das infolge einer Schädigung auf Chromosom 15 auftritt.

### **2.3.1.1 Neuropsychologische Störung**

Zwangsstörungen können mit neurokognitiven Störungen einhergehen und neurokognitive Störungen können die Zwangssymptomatik verstärken. Diese können bereits vor der Zwangsstörung aufgetreten sein, sie können jedoch auch mit der Zwangssymptomatik einhergehen (z.B. eingeschränkte kognitive Flexibilität) (Cavedini et al. 2010; Greisberg und McKay 2003; Kathmann 2008; Nedeljkovic und Kyrios 2007; Starcke et al. 2009; Starcke et al. 2010; Gruner und Pittenger 2017). Der Zusammenhang ist aufgrund der großen Heterogenität der untersuchten neuropsychologischen Funktionen und der Zwangssymptome bislang unklar (Cameron, Rowa et al. 2020; Abramowitch et al. 2019; Abramowitch et al. 2015; Abramowitch et al. 2013; Abramowitch und Cooperman 2015; Moritz et al. 2017; Jelinek et al. 2006).

### **2.3.2. Somatische Komorbidität**

#### **2.3.2.1. Dermatologische Komorbidität**

Bei Patienten mit einer Zwangsstörung zeigen sich gehäuft außer den genannten verwandten Störungen Trichotillomanie (z. B. isoliert an den Augenbrauen; Radmanesh, Shafiei & Naderi, 2006), Dermatotillomanie (z.B. Akne excoriée) auch Onychotillomanie sowie Onychophagie. Schließlich leiden 16% der Patienten mit Wasch- und Putzzwängen unter exzessivem Hände- bzw. Körperwaschen mit massiven Dermatitis (Vythilingum & Stein, 2005) bspw. atopischer Dermatitis oder Ekzéma craquelé (Kestenbaum, 2013).

Vermutlich werden Patienten, deren Zwangsstörung noch gar nicht diagnostiziert ist, häufig

(Schätzung 9 – 35%; Sheikhmoonesi et al., 2014) erstmals in dermatologischen Praxen und Kliniken aufgrund der Folgen der Zwangsstörung gesehen.

#### **2.3.2.2. Neurologische Komorbidität**

Eine Zwangssymptomatik kann assoziiert mit diversen neurologischen Erkrankungen auftreten, wie z.B. Schädelhirn-Trauma, Schlaganfall, Temporallappenepilepsie, Prader-Willi Syndrom, Sydenhams Chorea, Kohlenmonoxid-Vergiftung, Mangan-Vergiftung und neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Parkinson und Morbus Huntington (Koran, 1999; Isaacs et al., 2004; Weiss & Jenike, 2000; Kaplan, 2011). Die APA Practice Guidelines (Koran et al., 2007) raten zu einer initialen Behandlung der neurologischen Erkrankungen und nach Stabilisierung ggf. zu einer Behandlung mit SSRI oder Kognitiver Verhaltenstherapie. Zur Behandlung dieser Erkrankungen liegen allenfalls Fallstudien oder Fallberichte, aber keine kontrollierten Behandlungsstudien vor. Neurologische Symptome können auch bei Morbus Wilson, einer erblichen Störung des Kupferstoffwechsels, auftreten. Es wurde ein seltenes Beispiel für eine Zwangsstörung im Rahmen dieser Erkrankung berichtet (Kumawat, 2007). Der Patient profitierte nicht unter sechsmonatiger Behandlung mit Fluoxetin, allerdings unter Behandlung mit Chelatbildnern und Verhaltenstherapie.

#### **2.3.2.3. Reizdarm-Syndrom**

In einer Stichprobe von Patienten mit Zwangsstörung (N = 37) wurde eine hohe Komorbidität (35%) mit einem Reizdarm-Syndrom (Colon irritabile) festgestellt, während in einer Kontrollgruppe ohne jegliche psychische Störung nur 2.5% daran litten (Masand et al., 2006).

### **2.4. Ätiopathogenese**

Die Wissenschaft geht von einer multifaktoriellen Genese der Zwangsstörung aus. Hierbei interagieren biologische, psychologische und externe Faktoren individuell miteinander.

#### **2.4.1. Kognitiv-Behaviorales Modell**

Verschiedene Modelle (Abramowitz et al., 2018) erklären die Entwicklung, Aufrechterhaltung und Behandlung von Zwangsstörungen. Davon gelten insbesondere die behavioralen und kognitiven Modelle der Zwangsstörung als gut untersucht.



Die behavioralen Modelle beruhen dabei auf den frühen lerntheoretischen Überlegungen in Mowrers Zwei-Faktoren-Theorie, die Dollard & Miller (1950) auf die Zwangssymptomatik übertrugen und nach denen Zwangsstörungen über einen zweistufigen Lern- und Konditionierungsprozess entstehen und aufrechterhalten werden.

In der ersten Stufe werden Gedanken, Bilder, Vorstellungen oder Situationen durch klassische Konditionierung mit Angst assoziiert. Durch Reizgeneralisierung wird diese gelernte Reaktion auf weitere, vormals neutrale Stimuli übertragen. Der daraufhin erfolgende Versuch, die Angstreaktion zu vermeiden oder zu reduzieren, indem z.B. Reinigungsrituale ausgeführt werden, führt zu einer kurzfristigen Reduktion der Angst. Dadurch - bei gleichzeitiger Aufrechterhaltung der Stimulus-Angstreaktions-Verknüpfung – werden die Rituale über negative Verstärkung (operante Konditionierung) stabilisiert. Bei der Zwangsstörung wurde angenommen, dass aufgrund der eher unscharf definierten konditionierten Reize (z.B. Schmutz) anders als bei Angststörungen alleiniges passives Vermeidungsverhalten (z.B. Vermeidung von Schmutz) zur Stabilisierung der konditionierten Reaktion nicht ausreicht, sondern dass zusätzlich aktives Vermeidungsverhalten (z.B. ritualisierte Reinigungen) erforderlich ist. Die Annahmen bezüglich eines klassischen Konditionierungsprozesses in der Entstehung von Zwangsstörungen erscheinen aus heutiger Sicht jedoch fragwürdig, ferner bestehen Schwierigkeiten, das Modell auf Zwangsgedanken zu übertragen. Der Wert des Modells besteht jedoch bis heute in der Erklärung der Aufrechterhaltung der Zwangssymptomatik mittels negativer Verstärkung durch aktives Vermeidungsverhalten. Es stellt darüber hinaus eine wesentliche theoretische Grundlage für die Begründung von Expositionen mit Reaktionsverhinderung dar (Rachman, Marks & Hodgson, 1973). Zur Diskussion über den Wirkmechanismus von Expositionsverfahren wird u.a. verwiesen auf Abramowitz et al. (2018).

Die Kognitiven Modelle legen für die Erklärung der Entstehung und Aufrechterhaltung der Zwangssymptomatik den Schwerpunkt auf die Art und Weise der Informationsverarbeitung und lassen sich grob in zwei Klassen einteilen (Taylor et al., 2006), einerseits Modelle, die von prozessualen Besonderheiten in der Informationsverarbeitung ausgehen (Clark, 2004) und andererseits Modelle, die dysfunktionale Überzeugungen und daraus resultierende Bewältigungsversuche für die Entstehung und Aufrechterhaltung der Zwangserkrankung annehmen. Ein einflussreiches kognitives Modell wurde von Salkovskis (1985; 1996) formuliert. Er bezieht sich dabei auf frühere Arbeiten von Rachman (Rachman & de Silva, 1978), die zeigen konnten, dass aufdringliche Gedanken (Intrusionen) auch in der Allgemeinbevölkerung weit verbreitet sind, und sich auch der Inhalt dieser Gedanken nicht

zwischen Patienten mit Zwangsstörungen und Gesunden unterschied. Salkovskis nahm entsprechend an, dass Zwänge auf normalen, sich aufdrängenden Gedanken beruhen, die jedoch in besonderer Weise als bedrohlich oder unakzeptabel interpretiert werden. Salkovskis (1996) geht ferner davon aus, dass die folgenden Annahmen für das Denken von Patienten mit Zwangsstörungen charakteristisch sind: (1) An eine Handlung zu denken ist dasselbe wie sie zu tun; (2) Schaden nicht zu verhindern ist moralisch gleichbedeutend mit dem Verursachen von Schaden; (3) die Verantwortung für Schaden wird nicht durch mildernde Umstände gemindert; (4) einen Gedanken an Schaden nicht zu neutralisieren ist dasselbe wie die Absicht zu schaden; und (5) es muss Kontrolle über die eigenen Gedanken ausgeübt werden. Während also Zwangsvorstellungen als inakzeptabel empfunden werden, werden die Zwangshandlungen, die zur Reduzierung der Angst eingesetzt werden, als akzeptabel eingestuft. Offene wie auch verdeckte Zwangshandlungen führen aber zur Aufrechterhaltung der Zwangsstörung, da sie durch eine kurzfristige Reduktion der negativen Emotionen die Zwangsrituale negativ verstärken, eine Überprüfung der vorgenommenen Situationseinschätzung und damit Umlernen verhindern, und letztlich auch die Auftretenswahrscheinlichkeit intrusiver Gedanken und Vorstellungen erhöhen (Abbildung 1).

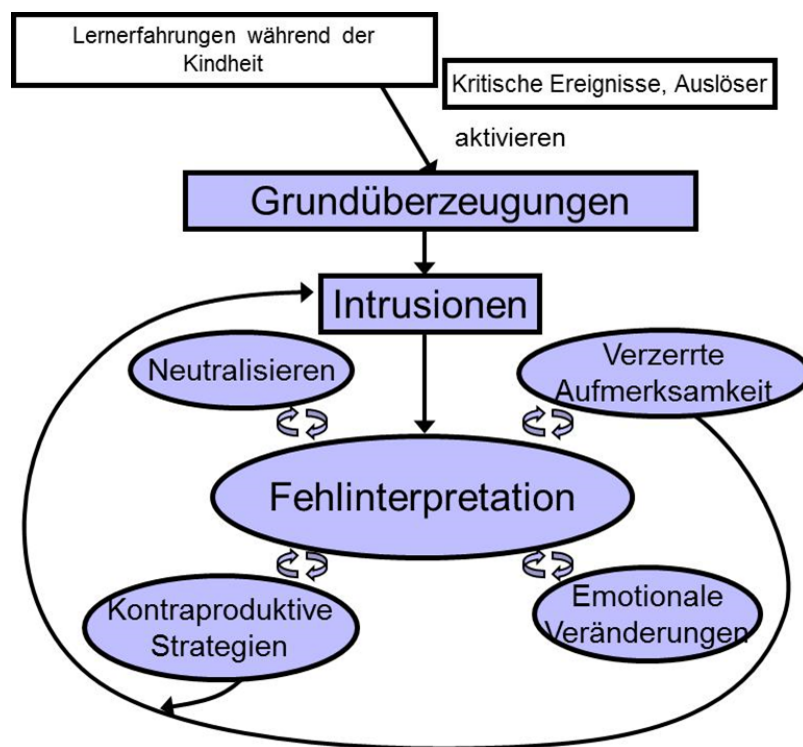


Abbildung 1: Kognitiv-behaviorales Modell der Zwangsstörung (modifiziert nach Salkovskis, Forrester & Richards, 1998).

Während Salkovskis (1996) in erster Linie die Bedeutung der wahrgenommenen Verantwortlichkeit betont, gehen spätere Modelle (Frost & Steketee, 2002) davon aus, dass neben der wahrgenommenen persönlichen Verantwortung verschiedene andere Typen dysfunktionaler Einstellungen und Bewertungen ebenfalls eine wesentliche Rolle in der Entstehung und Aufrechterhaltung von Zwangsstörungen spielen können. So werden neben der Überschätzung der Verantwortlichkeit die Überschätzung der Bedeutung von Gedanken, die Überschätzung von Gefahr und deren Wahrscheinlichkeit, das Streben nach Perfektionismus, die Intoleranz gegenüber Ungewissheit sowie der Glaube an die Möglichkeit und die Notwendigkeit der Kontrolle über die Gedanken als dysfunktionale Einstellungen von Patienten mit Zwangsstörungen beschrieben (Freeston, Rhéaume & Ladouceur, 1996; Taylor et al., 2006). Die kognitiven Modelle führten dazu, dass neben der Durchführung von Exposition mit Reaktionsverhinderung kognitive Interventionsmethoden (z.B. kognitive Umstrukturierung oder Verhaltensexperimente) zur Veränderung von zwangsbezogenen Einstellungen und Bewertungen Eingang in die Behandlung der Zwangsstörung fanden.

Ein weiteres kognitives Modell stellt das Metakognitive Modell (Wells & Mathews, 1994; Wells, 2000) dar. Im Unterschied zu den kognitiven Modellen betrachten die Metakognitiven Modelle nicht die Inhalte der Gedanken (z.B. „Ich bin ein Mörder“), sondern stellen die Einstellungen und Gedanken hinsichtlich eigener kognitiver Prozesse in den Mittelpunkt der Betrachtung. Das metakognitive Modell geht davon aus, dass zwei Unterkategorien von Einstellungen zentral für die Aufrechterhaltung der Zwangsstörung sind. Dies sind einerseits Einstellungen über die Bedeutung und die Konsequenzen von intrusiven Gedanken und Gefühlen sowie andererseits Einstellungen gegenüber der Notwendigkeit, Rituale durchzuführen und den sich aus dem Unterlassen der Rituale ergebenden negativen Konsequenzen (Fisher & Wells, 2005). Dabei sind bei der Zwangsstörung gemäß Metakognitivem Modell insbesondere die folgenden Verschmelzungen von Bedeutung: (1) Die thought action fusion („Wenn ich denke ich bringe jemanden um, dann tue ich es auch“), (2) die thought event fusion („Wenn ich an einen Unfall denke, dann ereignet er sich auch“) und (3) die thought object fusion („Meine negativen Gedanken können sich an einem Objekt festheften“). Die Behandlung fokussiert dementsprechend auf eine Veränderung dieser metakognitiven Überzeugungen. Zwar findet sich eine Vielzahl von Überschneidungen zwischen den Modellen (zur Diskussion siehe Fisher & Wells, 2009), das metakognitive Modell stellt aber eine zusätzliche Perspektive bereit und die kognitiv-behavioralen Behandlungsmethoden wurden dadurch erweitert.

### 2.4.2. Psychodynamisches Modell

Psychodynamische Modelle beinhalten u.a. Prägungen durch rigide Reinlichkeitserziehung in der Kindheit. Wird das, was ein Kind „produziert“, und damit sind auch eigene Affekte, Aggressionen und auch Triebblüste gemeint, nicht von den Bezugspersonen akzeptiert, sondern negativ bewertet- beispielsweise beim angeekelten Windelwechsel- wird dem Kind suggeriert, dass das was es hervorbringt, nicht zumutbar sei für die Umgebung. Dies wirkt sich auf die psychische Autonomieentwicklung aus und interferiert mit den „wilden Anteilen“ des Kindes, die u.a. für Kreativität und Genussfähigkeit wichtig sind. Die frühen Modelle der Zwangsstörung gehen von Freuds Arbeiten über Abwehrneurosen (Freud, 1894) aus. Ihnen allen ist die Grundidee gemeinsam, dass Zwangssymptome in erster Linie der Angstregulation dienen. Weiterentwickelt, erweitert und differenziert haben sich vor allem die Vorstellungen über die Qualität der zugrundeliegenden Ängste, die Funktionen und Bedeutung der Abwehroperationen sowie die interpersonale Funktionalität von Zwängen, einschließlich der daraus abgeleiteten Behandlungstechnik. Freud (1907, 1909) konzeptualisierte die Zwangsneurose ursprünglich vor dem Hintergrund eines unbewussten Trieb-/Abwehrkonflikts. Zwangssymptome wurden als Kompromissbildungen zwischen angstausslösenden Regungen und der gegen sie gerichteten Abwehr in Form von imperativen Gedanken, Kontrollhandlungen und magischen Ritualen verstanden, wobei unbewusste Schuldgefühle eine zentrale Rolle spielen. Letztere wurden im Zusammenhang mit schulderzeugenden sexuellen und aggressiven Regungen sowie mit ambivalenten Liebes- und Hassgefühlen gegenüber den dominierenden Elternfiguren (ödipaler Konflikt) verstanden. Als typisch gilt der scharfe Gegensatz zwischen unterdrückten, triebhaften Impulsen einerseits und einer überstrengen, Schuldgefühle induzierenden Gewissensinstanz andererseits (Über-Ich/Es-Konflikt). Weiterhin wurde eine Fixierung bzw. Regression auf die Entwicklungsstufe der sogenannten analadistischen Phase beschrieben, in der Sauberkeit, Eigensinn, Ordentlichkeit und die Kontrolle von Besitz eine wichtige Rolle spielen. Schon früh hatte Freud (1907) die Nähe von Zwangshandlungen zu gewissen religiösen Ritualen (Bußhandlungen, Waschungen, Beichte) bemerkt und daraus die zentrale Rolle von Autoritäts- und Schuldkonflikten abgeleitet. Bedeutung erlangten Zwangsphänomene ferner für das Verständnis der Formulierung des Konzepts des Wiederholungszwangs. Werden die genannten Konflikte in bestimmten Situationen aktiviert, so setzen Kontrollversuche zur Bewältigung der damit verbundenen Ängste ein, wobei den Abwehrmechanismen Reaktionsbildung, Ungeschehenmachen, Idealisierung und Entwertung, Rationalisierung, Intellektualisierung und Affektisolierung entscheidende Rollen zukommen. Vor allem durch die zuletzt genannten Abwehroperationen kommt es zu einer Verselbständigung

der Gedankenwelt, die nun die Bedeutung eines magischen Abwehrsystems erhält (»Allmacht der Gedanken«, Freud, 1909). Auf diese Weise entsteht nach psychoanalytischer Auffassung der für die Zwangsstörung charakteristische Gegensatz zwischen den unterdrückten Gefühlsregungen und leiblichen Bedürfnissen einerseits und der Charakterstruktur mit überzogener Gewissensstrenge andererseits.

Weiterentwicklungen des psychoanalytischen Modells betreffen zum einen entwicklungspsychologische Erkenntnisse, zum anderen eine differenziertere Betrachtung der Heterogenität und Funktionalität von Zwangsphänomenen vor allem bei Patienten mit ich-strukturellen Störungen sowie die generelle Entwicklung der Psychoanalyse hin zu einer Objektbeziehungstheorie. Dadurch wurde die klassische Auffassung mit Betonung des Trieb-Abwehr-Konflikts durch die Berücksichtigung früher (prägenitaler) Konflikte und früher Stadien der Ichbildung erweitert und vertieft. Im Anschluss an die Untersuchungen von Erikson (1971) sowie Mahler (1975) wurde Störungen der frühen Autonomieentwicklung (Trennungs- und Wiederannäherungskonflikte, Entwicklung von Motorik, Sprache und Schamgefühlen) eine besondere Bedeutung für die Ausbildung zwanghafter Persönlichkeitsmerkmale zugesprochen. Demnach disponiert ein einschränkender, Spontaneität und Eigenwillen unterdrückender Erziehungsstil zur Entwicklung von Trennungsängsten und Abhängigkeitskonflikten mit entsprechend ausgeprägten Sicherungs- und Kontrollbedürfnissen. Familiendynamisch scheinen dem perfektionistische Ideale und ausgeprägte symbiotische Bedürfnisse seitens der Eltern zu entsprechen. Im Kontext der Bedeutung von Zwangsphänomenen bei ich-strukturellen Störungen wurde auf deren ordnende und »autoprotektive« Funktion hingewiesen (Quint, 1984; Lang, 2000). Zwangssymptome können hier eine Desintegration des Selbst verhindern (Lang, 1997; Lang & Weiß, 1999), führen aber ihrerseits zu einer Blockade von Ichfunktionen. Zwänge können sowohl der Abwehr depressiver als auch paranoid-schizoider Ängste dienen. Die Untersuchung projektiver Mechanismen und das Konzept der pathologischen Persönlichkeitsorganisationen haben zu einem vertieften Verständnis zwanghafter Mechanismen beigetragen. Im Wesentlichen unverändert geblieben ist die Rolle des Wiederholungszwanges und des (primitiven) Über-Ich. Gewisse Zwangsphänomene und insbesondere der Wiederholungszwang lassen sich auch als scheiternde Wiedergutmachungsversuche im Angesicht eines strafenden Über-Ichs verstehen (Weiß, 2017). Neuere Ansätze, wie sie vor allem in Anschluss an die Arbeiten von Klein (1932, 1940) formuliert wurden, untersuchen die Rolle von Zwängen im Rahmen komplexer Persönlichkeitsorganisationen (»pathologische Organisationen«; Steiner, 1993). Diese können sowohl dem Schutz vor Verfolgungs- und Fragmentierungsängsten als auch der Bewältigung

unerträglicher Verlustängste, sowie Schuld- und Schamgefühlen dienen. Dadurch rückten die Komplexität und Multifunktionalität von Zwängen, aber auch die aufrechterhaltenden Bedingungen mehr in den Vordergrund. Ebenso konnte die Verbindung zu interpersonalen Problemen, u.a. dem Versuch der Beziehungsvermeidung zu inneren und äußeren Objekten einerseits und Kontrolle andererseits, besser erfasst und in das Verständnis der therapeutischen Beziehung einbezogen werden. Entsprechend ihrer Theoriebildung ermöglichen die Verfahren der tiefenpsychologisch fundierten Psychotherapie und der analytischen Psychotherapie vielfältige therapeutische Zugangswege, die entweder an der Persönlichkeitsstruktur, der biographischen Genese, den aktuellen Konflikten oder an den interpersonalen Problemen ansetzen können. Zuletzt wurde auch eine psychodynamische Kurzzeittherapie mit 12 Modulen entwickelt (Leichsenring & Steinert, 2016), die Forderungen nach stärker manualisiertem Vorgehen entgegenkommt. Gemeinsam sind allen Ansätzen die Betonung innerpsychischer Konflikte sowie die zentrale Bedeutung der therapeutischen Beziehung sowohl für das Verständnis von Zwangssymptomen als auch für die Möglichkeiten ihrer therapeutischen Veränderung.

#### **2.4.3. Gesprächspsychotherapeutischer Ansatz**

Das vom amerikanischen Psychologen Carl Ransom Rogers entwickelte Konzept der Beratung und Psychotherapie geht davon aus, dass eine Person, die Hilfe sucht, sich weiterentwickeln wird, wenn die helfende Person Empathie, Akzeptanz und Kongruenz zeigt (Rogers, 1957). Rogers geht von einem Grundmotiv menschlichen Handelns aus, welches er aktualisierende Tendenz nennt, und einem Grundbedürfnis nach bedingungsfreier Wertschätzung. Indem ein Kind fremde Wertbedingungen auf Druck von Bezugspersonen übernimmt, entstehen Widersprüche zwischen Selbst und Erfahrung. Diese werden als Inkongruenzen bezeichnet. Zusammenfassend umfasst das Inkongruenzmodell innere Widersprüche, die durch biologische, psychische und soziale Faktoren entstehen, und die sowohl Ursachen als auch Folgen psychischer Störungen sein können. Das Inkongruenzkonzept will dabei kein umfassendes Erklärungsmodell für die Entstehung psychischer Störungen sein, sondern in erster Linie ein Modell des subjektiven Leidens. Hilfe bei der Auseinandersetzung mit inkongruentem Erleben, d.h. mit subjektivem Leiden an internalisierten Widersprüchen, ist ein zentrales Element von Gesprächspsychotherapie und personenzentrierter Beratung. Es bestehen eine Reihe von Parallelen in den Annahmen der Gesprächspsychotherapie und einem weiteren Psychotherapieverfahren, dem Motivational Interviewing (MI; Miller & Rollnick 2013), das

eingesetzt wird um bei psychischen Störungen Veränderungen der Einstellung und des Verhaltens zu fördern. Die Detailbeschreibung der Interventionen lässt an vielen Stellen die Nähe zur Gesprächspsychotherapie erkennen, wenn die Autoren beispielsweise darauf hinweisen, dass es von zentraler Bedeutung sei, den inneren Referenzrahmen der betroffenen Person nachvollziehen zu können, d.h. ihre subjektive Sicht der Welt und der eigenen Person zu verstehen (Miller & Rollnick, 2015). Ein wesentlicher Bestandteil der Evokation im MI ist das Herausarbeiten von Diskrepanzen, wobei der Diskrepanzbegriff des MI im Kern dem Inkongruenzbegriff der Gesprächspsychotherapie entspricht. In beiden Verfahren spielt die empathische Konfrontation mit inneren Widersprüchen eine zentrale Rolle.

Bei Patienten mit Zwangsstörungen können Belastungen und Traumata wichtige Aspekte ihres Lebens sein und damit Inkongruenzquellen darstellen. In Transkripten von personenzentrierten Therapien Zwangserkrankter kamen erlebte oder befürchtete mangelnde Wertschätzung durch Andere, vor allem aber die mangelnde Kontrolle über die eigene Lebensgestaltung häufig vor (Speierer, 1994). Aber auch das Leiden an den Folgen der Zwangssymptome, d.h. die sekundären Inkongruenzen, standen für die Betroffenen im Vordergrund. Aus Sicht der Gesprächspsychotherapie ist es wichtig, diese Erfahrungen und das Leiden unter den Folgen der Symptome in der Psychotherapie anzusprechen. Indem die Betroffenen über Zwangssymptome und deren Folgen sprechen, unternehmen sie einen ersten Schritt, sich mit den damit verbundenen Inkongruenzen auseinanderzusetzen. Das therapeutische Vorgehen folgt zwei Grundprinzipien: die Betroffenen sollen die Zwangssymptome (1) als Teil ihres Lebens akzeptieren lernen und sich bewusst mit ihnen auseinandersetzen, sowie (2) Zwangshandlungen so wenig wie möglich ausführen (Behr et al. 2020). In manchen Aspekten ähnelt das Modell dem Vorgehen in der KVT, wird aber ergänzt durch die Betonung des für die Gesprächspsychotherapie typischen Beziehungsaufbaus und der Arbeit an der therapeutischen Beziehung.

#### **2.4.4. Systemische Ansätze**

In der Systemischen Therapie werden Zwänge als nachvollziehbare, jedoch kontraproduktive Lösungsversuche verstanden, um unliebsamen Gefühlen wie Angst und Unsicherheit aus dem Weg zu gehen. Rituale geben normalerweise Sicherheit und Regeln machen das Leben überschaubarer. Erst übermäßige Versuche, Ordnung herzustellen und Wandel zu verhindern werden zum Problem. Systemische Ansätze betonen vor allem die interpersonellen und kommunikativen Funktionalitäten von Zwängen, berücksichtigen dabei jedoch auch

intrapyschische Bedingungen. Durch ihren starken Einfluss auf den familiären, beruflichen und sozialen Alltag werden Zwangsstörungen oft im Sinne eines „ungebetenen Gasts“ oder gar zusätzlichen „Familienmitglieds“ konzeptualisiert, das die soziale Kommunikation und inter- sowie intrapersonale Beziehungsgestaltung zu bestimmen scheint (Retzlaff, 2019; Schweitzer & von Schlippe, 2016).

Die Systemische Therapie richtet den Blick insbesondere auf die Kontext- und personellen Faktoren, die symptomhaltend wirken. Durch eine Betrachtung der durch die Störung veränderten Beziehungs- und Kommunikationsmuster und die Integration bedeutsamer familiärer, beruflicher und/oder sozialer Personen in die Behandlung arbeitet die Systemische Therapie vor allem im Sinne einer bedürfnisangepassten Versorgung der relevanten Mitglieder eines betroffenen sozialen Systems. Mögliche Ansätze systemtherapeutischer Arbeit sind zunächst der Aufbau einer tragfähigen therapeutischen Beziehung, v.a. im Mehrpersonensetting, Ressourcen- sowie Problemexploration und -inszenierungen, Musterunterbrechungen und ggf. Krisenintervention, die Umdeutung von Wirklichkeitskonstruktionen, Symptomverschreibungen und paradoxe Verschlimmerungsinterventionen sowie mehrpersonale Interventionsformen (Retzlaff, 2019; Tominschek & Schiepek, 2007).

#### **2.4.5. Familiengenetische Befunde**

In einer kontrollierten Familienstudie beschrieben Pauls et al. (1995) eine Prävalenz der Zwangsstörung von 10.9 % bei den Angehörigen von Patienten mit Zwangsstörungen im Vergleich zu 1.9 % bei Kontrollprobanden. Auch Nestadt et al. (2000) fanden einen höheren Anteil von Zwangsstörungen unter Angehörigen von Indexpatienten als unter Angehörigen von Kontrollen (11.7% vs. 2.7 %). In einer Auswertung von Daten des nationalen Registers aus Schweden wurde gezeigt, dass erstgradige Verwandte ein 4.6 bis 5.0-faches Erkrankungsrisiko haben, zweitgradige Verwandte hingegen nur ein 1.5–2.3-faches Erkrankungsrisiko (Mataix-Cols et al., 2013). Diese Befunde einer deutlichen familiären Häufung der Zwangsstörung konnten auch in einer Allgemeinbevölkerungsstudie belegt werden (Grabe et al., 2006). Subgruppenanalysen zeigten, dass insbesondere bei Patienten mit frühem Erkrankungsbeginn, Ordnungs- und Symmetriezwängen und komorbider Ticstörung familiäre Faktoren eine große Rolle spielen. Dabei scheinen Ordnungs- und Symmetriezwänge bei Patienten mit zusätzlichem Tourette-Syndrom einem dominanten Erbgang zu folgen. Bezüglich der Erbllichkeit verschiedener Zwangssymptome liegen unterschiedliche Befunde vor. Hanna et al. (2005)



fanden, dass Verwandte von Menschen mit hohen Ordnungs- und Symmetriescores eine hohe Wahrscheinlichkeit haben, ebenfalls diesen Symptomtypus aufzuweisen. Brakoulias et al. (2016) hingegen beschrieb eine höhere Familiarität bei Sammel-, Kontaminations- und Waschwängen. In einer weiteren Studie wurden besonders Symmetriezwänge als häufig familiär gehäuft beobachtet (Viswanath et al., 2011). Dass diese familiären Häufungen von Zwangsstörungen wahrscheinlich genetischen Ursprungs sind, wird durch Beobachtungen von Konkordanzraten bei zweieiigen Zwillingen von 22-47 % und bei eineiigen Zwillingen von 53-87 % untermauert. Daraus ergibt sich ein Varianzanteil von etwa 50%, der durch erbliche Faktoren erklärbar ist.

#### **2.4.6. Molekulargenetische Befunde**

Aufgrund der inkonsistenten Datenlage soll hier nur ein knapper Überblick über bisherige molekulargenetische Untersuchungen zur Zwangsstörung gegeben werden. Ausgangspunkt für die Suche nach so genannten Kandidatengenen waren u.a. Daten zur Wirksamkeit von serotonerg wirkenden Antidepressiva und Daten zur Induktion oder Verstärkung von Zwangssymptomen durch bestimmte serotonerg und dopaminerg wirkende Verbindungen, die in Stimulationsversuchen verwendet wurden. In einer Metaanalyse molekulargenetischer Studien war die Zwangsstörung mit einem single nucleotide Polymorphismus (SNP) des Serotoninsystems (5-HTTLPR, HTR2A) und bei männlichen Patienten mit Genvarianten des Katecholaminsystems (COMT, MAOA) assoziiert (Taylor, 2013). Eine Übertransmission des L<sub>a</sub>-Allels des 5-HTTLPR bei Kindern mit Zwangsstörung unterstreicht diesen Befund (Walitza et al., 2014). Weiterhin wurden nichtsignifikante Trends für Polymorphismen des Dopaminsystems (DAT1, DRD3) und des Glutamatsystems (rs3087879) identifiziert (Taylor, 2013). In einer genomweiten Assoziationsstudie (GWAS) konnte eine Beteiligung des Dopaminsystems nicht ausreichend belegt werden (Stewart et al., 2014). Glutamat ist der wichtigste exzitatorische Neurotransmitter des Gehirns. Das Glutamat-Rezeptor-Gen GRIN2B könnte gemäß eines positiven Assoziationsbefundes für die Pathogenese der Zwangsstörung von Bedeutung sein (Arnold et al., 2004). Eine wichtige molekulare Struktur in der Regulation der glutamatergen Transmission stellt der Glutamattransporter SLC1A1 dar. In zwei relativ großen Studien konnten Assoziationen zwischen dem SLC1A1 und der Zwangsstörung bei Männern sowie bei Patienten mit frühem Erkrankungsbeginn (Arnold et al., 2006; Dickel et al., 2006) beschrieben werden. In der bislang größten genomweiten Assoziationsstudie (Arnold et al., 2018) mit 2688 Patienten mit Zwangsstörung und 7037 Kontrollen konnten Hinweise für

eine Beteiligung des glutamatergen Systems bestätigt werden (z.B. glutamaterger NMDA Rezeptor2B – GRID2). Für Assoziationen des brain-derived neurotrophic factor (BDNF; Hall et al., 2003; Wendland et al., 2007) und dem Polymorphismus des OLIG2-Gens (Oligodendrocyte lineage transcription factor 2; (Hall et al., 2003; Wendland et al., 2007)) fand sich in den GWAS Studien bislang keine Bestätigung (Stewart et al., 2007; Arnold et al., 2018). Genomweite Datensätze erlauben auch die Analyse sogenannter Copy Number Variations (CNV), also von Basenpaarwiederholungen oder Deletionen der DNA. McGrath et al. (2014) identifizierte eine 3.3-fach erhöhte Rate von Deletionen in Genen, die für die neuronale Entwicklung wichtig sind. Weiterhin konnten in der Genregion 16p13.11 neue Deletionen bei Patienten mit Zwangsstörung identifiziert werden. Eine neue genomweite Studie (Burton et al., 2021) zu zwanghaften Verhaltensmerkmalen in der Allgemeinbevölkerung (gemessen mit der Toronto Obsessive-Compulsive Scale) in 5018 Probanden identifizierte den SNP rs7856850 auf dem Intron des Protein-Tyrosin-Phosphatase (PTPRD) Gens. Diese Genvariante zeigte sich auch in der Fall-Kontroll GWAS von Arnold et al. (2018) mit  $p = 0.0069$  assoziiert. Ebenso korrelierten die Ergebnisse der beiden GWAS mit 0.71. Dies spricht dafür, dass genetische Analysen zu klinischen Fällen der Zwangsstörung mit dimensional Scores aus der Allgemeinbevölkerung kombiniert werden können. In einer großen Meta-Analyse genetischer Studien zu psychischen Erkrankungen mit 232.964 Fällen und 494.162 Kontrollen konnte das Psychiatric Genomics Consortium (PGC) die SNP-basierte Heritabilität und die genetische Korrelation zwischen 11 psychiatrischen Erkrankungen analysieren. Die Zwangserkrankung zeigte genetische Korrelationen von 0.5 zu Anorexia, von 0.41 zum Tourette Syndrom, von 0.31 zu bipolarer Störung, von 0.35 zur Schizophrenie und von 0.21 zu depressiven Störungen (Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2019).

#### **2.4.7. Neurobiologisches Modell**

Zahlreiche Neuroimagingstudien haben bei der Zwangsstörung strukturelle und funktionelle Veränderungen gezeigt. Insbesondere zeigten sich Beeinträchtigungen des orbitofrontalen Cortex und der Basalganglien (Nucleus Caudatus). Diese Ergebnisse sind kompatibel mit der Annahme von Störungen bzw. Imbalancen der cortico-striato-thalamo-corticalen (CSTC) Verbindungen. Aber auch neuere Konzepte, etwa einer verminderten top-down Kontrolle durch cortical mediierte inhibitorische Mechanismen, sind hinzugetreten (Robbins, Vaghi & Banca, 2019; Chamberlain et al., 2019) und teilweise empirisch gestützt worden. Das derzeit dominierende neurobiologische Modell nimmt an, dass die Zwangsstörung nicht nur mit

strukturellen und funktionellen Veränderungen des klassischen CSTC Regelschleifen assoziiert ist (Menziés et al., 2008), sondern zudem corticale Veränderungen in multiplen Regionen (ventraler und dorsaler medialer Cortex, inferiorer frontaler Cortex, sowie parietaler und temporaler Cortex) vorliegen (Soriano-Mas & Harrison, 2019; Fouche et al., 2017). Boedhoe et al. (2017) zeigten in einer Megaanalyse, dass OCD mit kleineren hippocampalen Volumina und vergrößerten Pallidumvolumina, aber keinen signifikanten strukturellen Veränderungen des Putamen und des Nucleus caudatus assoziiert war (Boedhoe et al., 2017).

Funktionelles Imaging hat eine verminderte Aktivierung während der Inhibitionskontrolle und reduzierte funktionelle Konnektivität zwischen Schlüsselregionen für kognitive Aufgaben gezeigt (Gürsel et al., 2018; Norman et al., 2019). Norman et al. (2021) fanden unterschiedliche spezifische Aktivierungen im fMRT zwischen KVT und Stressmanagementtherapie bei einer 12-wöchigen Therapie von Patienten mit Zwangsstörungen. Wenn vor der Therapie Aktivierungen erhöht waren (im rechten Temporallappen und im rostralen anterioren Cingulum während kognitiver Kontrolle, sowie im ventromedialen präfrontalen, orbitofrontalen, lateral prefrontalen Cortex und der Amygdala bei der Belohnungsverarbeitung) zeigte sich ein besseres Ansprechen auf Therapie in der KVT-Gruppe. Waren vor der Therapie Aktivierungen vermindert (ähnliches neuroanatomisches Muster), dann zeigte sich eine bessere Behandlungsresponse bei in der Stressmanagementgruppe. Einige OCD-assozierte Hirnveränderungen normalisierten sich unter erfolgreicher Therapie. Allerdings fanden sich typische Hirnveränderungen auch bei symptomlosen erstgradigen Angehörigen von Zwangspatienten (Hampshire et al., 2020).

Derzeit kann die Diagnose einer Zwangsstörung nicht auf der Basis von strukturellen oder funktionellen Hirnscans und auch nicht per Algorithmus gestellt werden. In einer großen machine-learning-Studie zeigte sich, dass Neuroimagingmessungen zur Identifikation von Zwangsstörungen nicht besser waren als der Zufall (Bruin et al., 2020).

Als Folge der hirnstrukturellen und –funktionellen Veränderungen bei Patienten mit Zwangsstörungen ist zu erwarten, dass auch neuropsychologische Funktionen beeinträchtigt sind. Dies wurde metaanalytisch bestätigt (Abramovitch et al., 2013). Es fanden sich moderate Defizite in den Bereichen Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen (Planungsfähigkeit, Flexibilität, Reaktionshemmung), Verarbeitungsgeschwindigkeit, und nichtverbales Gedächtnis. Eine weitere Untersuchungsstrategie besteht darin, sogenannte Endophänotypen der Zwangsstörung ausfindig zu machen. Diese sollen funktionale Bindeglieder zwischen genetischer Ausstattung und Symptom-Phänotyp darstellen. Hier erwies sich ein EEG-Korrelat

der Fehlerverarbeitung, die error-related negativity (ERN) als besonders geeignet. Die ERN ist bei Patienten und auch bei nichterkrankten Angehörigen der Patienten erhöht. Zudem ist die ERN selbst erblich. Sie ist nicht Konsequenz der Symptomatik, sondern besteht unabhängig von klinischen Schwankungen. Mit einer ähnlichen Logik wurden erste Belege gefunden, dass auch weitere exekutive Funktionen (Reaktionshemmung, Planungsfähigkeit) Endophänotypen darstellen könnten, die zur Aufklärung der Pathogenese und langfristig zur Entwicklung neuer, gezielter Interventionen beitragen könnten (Endrass & Riesel, 2013).

#### **2.4.8. Immunologisches Modell**

Im Jugendalter kann eine Sonderform der Zwangsstörung in Folge einer  $\beta$ -hämolyisierenden Streptokokkeninfektion der Gruppe A auftreten, die unter einer antibiotischen Behandlung oder einer Plasmapherese rasch remittieren kann. Auch eine Behandlung mit mehrfacher intravenöser Gabe von Immunglobulinen zeigte sich als hoch wirksam (Melamed et al., 2021). Es handelt sich bei der Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infections (PANDAS) um eine seltene Erkrankung, die als eine Untergruppe der Zwangsstörung (Chorea minor Sydenham) diskutiert wird (Murphy & Pichichero, 2002; Snider & Swedo, 2004). Mell, Davis & Owens (2005) fanden eine erhöhte Rate an Streptokokkeninfektionen in den ersten drei Monaten vor Krankheitsbeginn bei jugendlichen Patienten mit Zwangsstörungen. Bei der PANDAS soll es zu einer Reaktion von Antikörpern mit Basalganglienstrukturen kommen. Dale et al. (2005) zeigten in ihrer Untersuchung bei Kindern mit Zwangsstörung eine erhöhte Bindung von Anti-Basalganglien-Antikörpern und nahmen daher, zumindest für diese Subgruppe von Kindern, ein ätiologisch bedeutsames autoimmunologisches Geschehen an. Fernell et al. (2022) konnten keine spezifischen Assoziationen zu HLA-Antigenen finden, allerdings verdichtet sich der Verdacht einer breiteren autoimmunologischen Vulnerabilität durch die hohe Rate von Autoimmunerkrankungen bei erstgardigen Angehörigen von PANDAS Patienten. Explorative Transkriptomanalysen des mütterlichen Blutes zeigten, dass Genexpressionsmuster in angeborenen Immunsignalwegen eine Verbindung zwischen mütterlichem Entzündungsgeschehen und den Tic- und Zwangserkrankungen ihrer Kinder darstellen können (Jones et al., 2021). Neuere Befunde zeigen auch, dass wahrscheinlich Autoantikörper gegen cholinerge Interneurone im Striatum eine entscheidende pathophysiologische Rolle im Krankheitsgeschehen dieser kleinen Untergruppe von Patienten mit Zwangssyndromen spielen (Xu et al., 2021).

### **3. Diagnostik und Klassifikation**

#### **3.1. Symptomatik und Diagnosestellung nach ICD-10 / DSM-5/ ICD-11**

Im folgenden Abschnitt wird speziell auf die ICD-10 und DSM-5 Klassifikation der Zwangsstörung fokussiert. Zum Vergleich wird die neue ICD-11 Klassifikation eingefügt. Sowohl im ambulanten als auch im stationären Sektor ist in der klinischen Praxis aber zwingend die Klassifikation nach dem jeweils aktuell gültigen ICD mit den entsprechenden Kriterien anzuwenden.

##### **3.1.1. Symptomatik von Zwangsstörungen**

Das klinische Bild der Zwangsstörung wird von Leitmerkmalen bestimmt, die über kulturelle Grenzen und Zeiten hinweg in stabiler Weise zu beobachten sind. Typischerweise berichten Patienten über unangenehme Gedanken, Vorstellungen und Handlungsimpulse (Intrusionen), die sich dem Bewusstsein aufdrängen (englisch: obsessions), sowie über ritualisierte Gedanken- und Handlungsketten (compulsions), die zumeist mit dem Ziel ausgeführt werden, die aversiven Intrusionen abzuwehren oder zu neutralisieren (Saß, Wittchen & Zaudig, 2003).

Zwangsgedanken können alltäglichen Gedanken und Befürchtungen ähnlich sein, haben aber intensivere Qualität. Nicht selten handelt es sich um mehr oder weniger bizarr anmutende Gedanken, die rational schwer bis gar nicht nachvollziehbar sind. Typische Themen von Zwangsgedanken sind: Ansteckung, Vergiftung, Verschmutzung, Krankheit, Streben nach Symmetrie, Ordnung, Aggression, Sexualität und Religion. Patienten erleben ihre Zwangsgedanken als lästig und aufdringlich und betrachten sie als abstoßend, unannehmbar, beschämend, sinnlos und schwer zu unterdrücken. Zwangsgedanken können durch eine Vielzahl von auslösenden Reizen provoziert werden, aber auch spontan auftreten. Zwangsgedanken, die als Handlungsimpulse erlebt werden, werden nicht in die Tat umgesetzt.

Die Zwangshandlungen sind dadurch motiviert, dass sie Erleichterung von Anspannung und Befürchtungen versprechen und oft auch zu einer kurzfristigen Anspannungs- oder Angstreduktion führen. Da Zwangshandlungen langfristig jedoch korrigierende Erfahrungen verhindern, mit erheblichem Aufwand verbunden sind und mit Einschränkungen der Leistungsfähigkeit und des sozialen Lebens einhergehen, werden sie meist gegen inneren Widerstand ausgeführt.

Trotz der zumeist bestehenden prinzipiellen Einsicht in die Unsinnigkeit können sie vom Patienten nicht oder nur schwer unterlassen werden. Kann eine Zwangshandlung nicht ausgeführt werden, führt dies zunächst zum Anstieg von Anspannung und Angst, was als kaum erträglich empfunden wird. Zwangshandlungen können thematisch unterschieden werden nach Wasch-, Reinigungs- und Putzzwängen sowie Kontroll- und Ordnungszwängen. Hinzu kommen in geringerer Häufigkeit Berührungszwänge und Sammelzwänge.

Eine Sonderform der Zwangshandlungen stellen Gedankenzwänge (oder kognitive Zwangshandlungen) dar. Obwohl sie wie die Zwangsgedanken auf gedanklicher Ebene stattfinden, werden sie zu den Zwangshandlungen gerechnet, weil sie dem Zweck dienen, Anspannung und Angst zu neutralisieren. Ein typisches Beispiel hierfür sind Zählzwänge (z.B. drei Mal bis 20 zählen).

Die Betroffenen zeigen keine allgemeine Beeinträchtigung der intellektuellen Leistungsfähigkeit. Das Denken kann aber von Einengung und Grübeleien gekennzeichnet sein. Gelegentlich findet sich eine deutliche Verlangsamung der Handlungsabläufe. Angst, Anspannung, Verzweiflung, Unruhe sowie depressive Symptomatik finden sich als affektive Symptome. Fast immer bestehen starke Zweifel an der Vollständigkeit und/oder Richtigkeit von Handlungen oder Entscheidungen. Die Lebensqualität ist deutlich beeinträchtigt.

Viele Patienten versuchen über längere Zeit, die Symptomatik zu verbergen und zu verleugnen. Dies geschieht meist aufgrund von Schamgefühlen.

### **3.1.2. Diagnosekriterien und Subgruppen**

Die Diagnose wird nach ICD-10, DSM-5 (Falkai et al., 2018) oder in den kommenden Jahren nach ICD-11 gestellt. Die ICD-10 Forschungskriterien (Dilling & Freyberger, 2006) der Zwangsstörung (F42) lauten wie folgt:

A. Entweder Zwangsgedanken oder Zwangshandlungen (oder beides) an den meisten Tagen über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen.

B. Die Zwangsgedanken (Ideen oder Vorstellungen) und Zwangshandlungen zeigen sämtliche folgende Merkmale:

1. Sie werden als eigene Gedanken/Handlungen von den Betroffenen angesehen und nicht als von anderen Personen oder Einflüssen eingegeben.

2. Sie wiederholen sich dauernd und werden als unangenehm empfunden, und mindestens ein Zwangsgedanke oder eine Zwangshandlung wird als übertrieben und unsinnig anerkannt.

3. Die Betroffenen versuchen, Widerstand zu leisten (bei lange bestehenden Zwangsgedanken und Zwangshandlungen kann der Widerstand allerdings sehr gering sein). Gegen mindestens einen Zwangsgedanken oder eine Zwangshandlung wird gegenwärtig erfolglos Widerstand geleistet.

4. Die Ausführung eines Zwangsgedankens oder einer Zwangshandlung ist für sich genommen nicht angenehm (dies sollte von einer vorübergehenden Erleichterung von Spannung und Angst unterschieden werden).

C. Die Betroffenen leiden unter den Zwangsgedanken und Zwangshandlungen oder werden in ihrer sozialen oder individuellen Leistungsfähigkeit behindert, meist durch den besonderen Zeitaufwand.

D. Häufigstes Ausschlusskriterium: Die Störung ist nicht bedingt durch eine andere psychische Störung, wie Schizophrenie und verwandte Störungen (F2) oder affektive Störungen (F3).

Unterschieden werden in der ICD-10 folgende Unterformen:

F42.0: Vorwiegend Zwangsgedanken oder Grübelzwang

F42.1: Vorwiegend Zwangshandlungen

F42.2: Zwangsgedanken und Zwangshandlungen, gemischt.

Ausschließliche Zwangsgedanken oder ausschließliche Zwangshandlungen treten nur bei sehr wenigen Patienten auf. In der Regel kommen beide Symptombereiche (ICD-10: F42.2) gemischt vor.

Die häufigsten Zwangsgedanken sind Kontaminationsgedanken (50% der Betroffenen), pathologische Zweifel (42%), somatische Zwangsbefürchtungen (33%), und ein übersteigertes Symmetriebedürfnis (32%). Die häufigsten Zwangshandlungen sind Kontrollrituale (60%), Waschrouten (50%), Zählzwänge (36%), und zwanghaftes Fragen (34%). Bei 72% der Patienten kamen mehrere Zwangsvorstellungen gleichzeitig vor und bei 58% der Patienten mehrere Zwangshandlungen gleichzeitig (Rasmussen & Eisen, 1988).

Für die Diagnose einer Zwangsstörung wird gefordert, dass beim erwachsenen Patienten Einsicht darin besteht, dass die Zwangsgedanken oder Zwangshandlungen übertrieben oder unbegründet sind. Es finden sich aber auch Fälle, in denen diese Einsicht fluktuierend und teil-

weise aufgehoben ist. Es können dann vorübergehend überwertige Ideen, in extremen Fällen auch wahnhaftige Symptome auftreten. Im Falle wahnhafter Symptome muss eine Schizophrenie ausgeschlossen werden. Schätzungen zur Häufigkeit von Zwangsstörungen mit fehlender Einsicht liegen bei 6% aller Fälle mit Zwangsstörung (Eisen & Rasmussen, 1993) nach DSM-5 (2013) 4% und weniger.

Es wird zunehmend davon ausgegangen, dass hinter den verschiedenen Erscheinungsformen der Zwangsstörung mehrere stabile Subtypen oder Störungsdimensionen stehen. Es gibt erste Hinweise, dass mit diesen Dimensionen spezifische Verläufe sowie typische psychologische und neurobiologische Merkmale einhergehen. Fraglich ist allerdings bisher noch, ob solche Feineinteilungen zu differentiellen Behandlungsindikationen führen.

In dimensional Modellen kann gemischten Bildern Rechnung getragen werden, während in Typenmodellen das klinische Bild eines Patienten exakt einem Typus zugeordnet werden muss. Faktorenanalytische Studien ergaben 4-6 Symptombereiche. Dabei fanden sich durchgängig die Dimensionen Kontamination/Waschen, Aggression/Kontrolle und Horten. Dazu kamen inhaltlich variierende weitere Dimensionen wie Symmetrie und Ordnen und tabuisierte Gedanken (Katerberg et al., 2010).

Mittels Clusteranalysen wurden nach Abramowitz 5 Subkategorien der Zwangsstörung gefunden: (1) Aggressive Zwangsgedanken und Kontrollrituale, (2) Kontaminationsgedanken und Waschrouten, (3) Horten, (4) Symmetrie, (5) aversive Zwangsgedanken und mentale Routen (Abramowitz et al., 2003). Faktoren- und Typenmodelle fokussieren also auf vergleichbare Symptomthemen.

Während bei den oben dargestellten Einteilungen ausschließlich von der Phänomenologie ausgegangen wird, gibt es auch Versuche, nicht-symptombasierte Kriterien in die Subgruppenbildung einzubeziehen. So zeigte sich, dass ein geringes Alter bei Ersterkrankung eher mit familiärer Häufung von Zwangserkrankungen, einem höheren Anteil an männlichen Patienten sowie höheren Ausprägungen auf der Dimension Aggression/Kontrolle assoziiert ist (de Mathis et al., 2009; Miguel et al., 2005).

Zwangserkrankte, die zusätzlich Tics zeigen, stellen mit einer spezifischen genetischen Belastung und schwererem Krankheitsverlauf ebenfalls eine mögliche Untergruppe dar (Miguel et al., 2005). Auch der Krankheitsverlauf selbst wurde als Gruppierungsmerkmal vorgeschlagen. Episodische Verläufe stehen mit familiären Häufungen von affektiven Störungen, Komorbidität mit Panikstörungen sowie mit höherem Ersterkrankungsalter in Zusammenhang (Perugi et al., 1998). Schließlich könnte die Einsicht in die Unangemessenheit



der Zwangsgedanken eine bedeutsame Unterscheidung liefern. Fehlende Einsicht kommt vor allem bei männlichen Patienten mit chronischem und sich verschlechterndem Krankheitsverlauf und ungünstigem Therapieergebnis vor (Eisen & Rasmussen, 1993). Die Identifikation solcher Subgruppen ist von erheblicher klinischer Relevanz, da sich das Behandlungskonzept daran orientieren muss.

Die Zwangsstörung ist in der ICD-10 den neurotischen, Belastungs- und somatoformen Störungen zugeordnet; im DSM-IV-TR ist sie unter den Angststörungen aufgeführt. Im DSM-5 findet sich die Zwangsstörung in der neuen Störungskategorie der „Zwangsstörungen und Verwandten Störungen“. In diesem Kapitel finden sich neben der Zwangsstörung noch 4 andere Diagnosekategorien wie zum Beispiel pathologisches Horten. Die neue ICD-11 Klassifikation, enthält ebenfalls eine eigene Kategorie für „Zwangsstörungen und Verwandte Störungen“ und ist dem DSM-5 in dieser Hinsicht ähnlich, führt aber zusätzliche Störungen wie die olfaktorische Referenzstörung und die hypochondrische Störung mit auf (siehe 3.1.3.).

Die frühere Zuteilung zu den Angststörungen erfolgte unter dem Gesichtspunkt, dass Zwangsgedanken oftmals Angst auslösen und die Ausübung von Zwangshandlungen bei den meisten Betroffenen zur Vermeidung oder Verringerung von Angst geschieht.

Allerdings stehen bei vielen Patienten im Zusammenhang mit ihren Zwangssymptomen andere Emotionen, wie z. B. Anspannung, Ärger oder Ekel, im Fokus; darüber hinaus wird immer wieder angeführt, dass die Vermeidung der angstausslösenden Reize weniger im Vordergrund steht als bei anderen Angststörungen. Andererseits weist etwa die Existenzanalyse darauf hin, dass Zwänge phänomenologisch immer auch eine Art Phobie i. S. einer »Phobie gegenüber Unsicherheit« darstellen (Längle & Holzhey-Kunz et al., 2008). Da Unsicherheit angesichts der ontologischen Gegebenheiten in unserem Leben allgegenwärtig ist, hat der Zwangserkrankte im Vergleich zu Personen mit anderen Angststörungen nur weniger Chancen, den angstausslösenden Stimulus aus seinem Alltag fernzuhalten. Dennoch weicht die aktive, ritualisierte Umgangsform mit den gefürchteten Auslösern deutlich von den bei anderen Angsterkrankungen praktizierten Bewältigungsversuchen ab, weshalb die Klassifikation der Zwangsstörung als eine Form der Angststörungen zu Recht aufgegeben wurde.

### 3.1.3. Vergleich ICD / DSM-Klassifikation

Nach ICD-10 kann die Diagnose einer Zwangsstörung sowohl beim alleinigen Auftreten von Zwangsgedanken (ICD-10: F42.0) oder Zwangshandlungen (ICD-10: F42.1) als auch bei einer Kombination aus beidem (ICD-10: F42.2) gestellt werden.

Am häufigsten findet sich eine Kombination aus Zwangsgedanken und -handlungen. Nach Erfahrung der Autoren kommen insbesondere im Erwachsenenalter Zwangshandlungen ohne Zwangsgedanken relativ selten vor. Manchmal laufen Zwangshandlungen allerdings so automatisiert ab, dass die Betroffenen vor Einsetzen des Zwangsrituals kaum mehr Zwangsgedanken bei sich wahrnehmen. Gelingt es ihnen, die Zwangshandlungen und begleitenden Vermeidungsverhaltensweisen z.B. im Rahmen einer Psychotherapie zu reduzieren, nehmen die Zwangsgedanken unter Umständen zunächst vorübergehend zu.

Auch alleinige Zwangsgedanken findet man relativ selten. Unserer Erfahrung nach können die meisten Patienten auf genaue Nachfrage zumindest verdeckte Neutralisierungsrituale angeben, die als Reaktion auf die Zwangsgedanken auf mentaler Ebene erfolgen.

Tab. 3.1 Zwangsstörungen und verwandte Störungen in der ICD-11 und im DSM-5	
ICD-11	DSM-5
06B20 Zwangsstörung	300.3 Zwangsstörung
06B21 Körperdysmorphie Störung	300.7 Körperdysmorphie Störung
06B22 Olfaktorische Referenzstörung	
06B23 Hypochondrie	
06B24 Pathologisches Horten	300.3 Pathologisches Horten
06B25 körperbezogene repetitive Verhaltensstörung	312.39 Trichotillomanie 698.4 Dermatillomanie
Substanzinduzierte Zwangs- oder verwandte Störung	Substanz-/medikamenteninduzierte Zwangsstörung und verwandte Störungen
06E64 Sekundäre Zwangsstörung	294.8 Zwangsstörung und verwandte Störung aufgrund eines anderen medizinischen Krankheitsfaktors
08A05.00 Tourette-Syndrom	
06B2Y Andere spezifizierte Zwangsstörungen	300.3 Andere näher bezeichnete Zwangsstörungen

Tab. 3.1 Zwangsstörungen und verwandte Störungen in der ICD-11 und im DSM-5	
ICD-11	DSM-5
06B2Z Zwangsstörung, n.n.b.	300.3 Andere nicht näher bezeichnete Zwangsstörungen

## DSM-5 Klassifikation

### Zwangsstörung

Auch im DSM-5 werden Zwangsgedanken und Zwangshandlungen unterschieden, allerdings nicht als eigene diagnostische Kategorie wie in der ICD-10.

Zwangsgedanken werden als wiederkehrende, anhaltende Gedanken, Vorstellungen und Impulse beschrieben, die zeitweise als aufdringlich und unangemessen empfunden werden. So erkennt beispielsweise der Patient mit Kontaminationsängsten zumindest zu irgendeinem Zeitpunkt, dass seine Befürchtungen übertrieben sind und ihn eher in penetranter Weise an einer befriedigenden Alltagsgestaltung hindern, als ihn vor Gefahren durch Verunreinigung zu schützen. Weiterhin müssen Zwangsgedanken ausgeprägte Angst und Unbehagen hervorrufen. Demnach wäre beispielsweise der andauernde freudige Gedanke an eine bestimmte Person im Zustand der Verliebtheit kein Zwangsgedanke, auch wenn er sich zeitweise aufdrängt und andere Bewusstseinsinhalte verdrängt. Außerdem dürfen Zwangsgedanken nicht nur übertriebene Sorgen über reale Lebensprobleme sein. So stellt die übermäßige gedankliche Beschäftigung mit einer anstehenden Prüfungssituation keinen Zwangsgedanken dar, auch wenn sie als unangenehm erlebt wird und Angst auslösen kann. Die Betroffenen versuchen, die Zwangsgedanken zu ignorieren oder zu unterdrücken oder sie mithilfe anderer Gedanken oder Tätigkeiten zu neutralisieren. Die Neutralisierungsrituale können dabei durchaus auch auf rein gedanklicher Ebene ablaufen (s. o.). Schließlich werden die Zwangsgedanken, -impulse oder -vorstellungen als ein Produkt des eigenen Geistes erkannt. Dies ist ein wichtiges Unterscheidungskriterium gegenüber psychotischen Erkrankungen, bei denen die Gedanken häufig als von außen eingegeben erlebt oder in Form von Stimmen gehört werden.

Zwangshandlungen werden als wiederholte Verhaltensweisen oder gedankliche Handlungen beschrieben, zu denen sich die Person als Reaktion auf einen Zwangsgedanken oder aufgrund von streng zu befolgenden Regeln gezwungen fühlt.

Zwangshandlungen haben das Ziel, Unwohlsein zu verhindern oder zu reduzieren oder gefürchteten Ereignissen oder Situationen vorzubeugen. Zentral ist, dass sie jedoch in keinem

realistischen Bezug zu dem stehen, was sie zu neutralisieren oder zu verhindern versuchen, oder sie sind deutlich übertrieben.

Um von einer Zwangserkrankung sprechen zu können, müssen die Zwangssymptome eine erhebliche Belastung verursachen, zeitaufwendig sein (d.h. mehr als eine Stunde pro Tag in Anspruch nehmen) oder deutlich den normalen Tagesablauf bzw. die Aktivitäten und Beziehungen der Person beeinträchtigen. So kann beispielsweise das viermalige Kontrollieren der Haustür beim Verlassen der Wohnung zwanghaften Charakter haben; da das Ritual aber weder besonders zeitaufwendig ist noch zu weitreichenden Beeinträchtigungen im Alltag führt, wäre in diesem Fall noch keine Zwangsstörung zu diagnostizieren.

Es kann noch bestimmt werden ob:

- mit guter oder angemessener Einsicht,
- mit wenig Einsicht und
- mit fehlender Einsicht/wahnhaften Überzeugungen

Ferner, neu, kann bestimmt werden, ob

- Tic-bezogen.

Auch im DSM-5 werden Zwangsgedanken und Zwangshandlungen unterschieden, allerdings nicht als eigene diagnostische Kategorie wie in der ICD-10.

## **ICD-11**

- Die ICD-11 -Kriterien für die Zwangsstörung sind denen des DSM-5 sehr ähnlich
- Neu in ICD-11 ist der „qualifizier“ „Einsichtsfähigkeit“
- Die Zwangsstörung wird nicht mehr den Angststörungen zugeordnet, sondern ein separates Kapitel.
- Es gibt keine Subtypen mehr

Die aktuelle Gliederung des ICD-11 Kapitels: „Zwangsstörung und Verwandte Störungen“  
/Obsessive-compulsive or related disorders – OCRD<sup>1</sup>:

6B20 Obsessive-compulsive disorder / Zwangsstörung

6B21 Body dysmorphic disorder / Körperdysmorphie Störung

6B22 Olfactory reference disorder  
 6B23 Hypochondriasis /HypochondrischeStörung  
 6B24 Hoarding disorder/ pathologisches Horten  
 6B25 Body-focused repetitive behaviour disorders  
 6B25.0 Trichotillomania/ Trichotillomanie  
 6B25.1 Excoriation disorder/ Dermatillomanie  
 6B25Y Other specified body-focused repetitive behaviour disorders  
 6B25.Z Body-focused repetitive behaviour disorders, unspecified  
 Substance-induced obsessive-compulsive or related disorders  
 6E64 Secondary obsessive-compulsive or related syndrome  
 8A05.00 Tourette syndrome  
 6B2Y Other specified obsessive-compulsive or related disorders  
 6B2Z Obsessive-compulsive or related disorders, unspecified

<sup>1</sup>da die deutsche Übersetzung des Kapitels noch nicht vorliegt, werden die original englischen Begrifflichkeiten übernommen.

Die Einführung von ICD-11 „Zwangsstörung und Verwandte Störungen“ / Obsessive-compulsive and related disorders- OCRD in der ICD-11 stellt eine signifikante Veränderung zu ICD-10 dar.

Der Hintergrund für die Entwicklung der OCRD sind u.a. Zwangsgedanken/Handlungen als Gemeinsamkeit dieser Störungsbilder.

	ICD-10	ICD-11	DSM-5
<b>Oberkategorie</b>	neurotische, Belastungs- und somatoforme Störungen	Zwangsstörungen und verwandte Störungen	Zwangsstörungen und verwandte Störungen
<b>Zwangsgedanken/ Zwangshandlungen</b>	Zwangsgedanken (F42.0), Zwangshandlungen (F42.1) und die Kombination aus beidem (F42.2) bilden jeweils eigene diagnostische Kategorien	Zwangsgedanken und Zwangshandlungen werden unterschieden, jedoch nicht als eigene diagnostische Kategorien aufgeführt	Zwangsgedanken und Zwangshandlungen werden unterschieden, jedoch nicht als eigene diagnostische Kategorien aufgeführt

<b>Zeitkriterium</b>	Mindestzeitraum 2 Wochen	täglich mindestens 1 Stunde	kein Mindestzeitraum, täglich mindestens 1 Stunde
----------------------	-----------------------------	--------------------------------	---

Tabelle 3.2. fasst die Unterschiede zwischen ICD-10, ICD-11 und DSM-5 bei der Diagnose von Zwangsstörungen zusammen.

### 3.1.4. Diagnostisches Vorgehen

Patienten neigen nicht selten dazu, die Symptomatik so lange wie möglich zu verleugnen, zu verharmlosen oder auch zu verkennen (Stengler-Wenzke et al., 2004). Es ist anzunehmen, dass Patienten mit Zwangsstörungen gelegentlich andere psychische Symptome als die Zwangssymptome präsentieren, wenn sie Hilfsangebote aufsuchen. So fand man bei bis zu 20% der Patienten in dermatologischen Behandlungseinrichtungen Zwangssymptome, die nur bei gezieltem Nachfragen erkennbar wurden (Fineberg et al., 2003). Selbst in Praxen von Fachärzten für Psychiatrie und Psychotherapie werden viele Patienten mit Zwangsstörung nicht als solche erkannt und primär wegen anderer Störungen behandelt (Wahl et al., 2010). Es ist also zu fordern, Patienten mit psychischen Störungen stets explizit und gezielt Fragen zu möglicher Zwangssymptomatik zu stellen. In anderen medizinischen Settings sind solche Screenings ebenfalls zu empfehlen. Grundlage der Diagnostik ist stets das klinische Interview. Es soll sich an den Kriterien der ICD-10 (Dilling & Freyberger et al., 2006) oder DSM-5 orientieren.

Verbale Selbstberichte des Patienten sollen wenn möglich durch Verhaltensbeobachtungen ergänzt werden (Reinecker, 2005; Bossert-Zaudig & Niedermeier, 2002). Die Verhaltensbeobachtung findet idealerweise auch in der natürlichen Umgebung des Patienten statt. Weiterhin ist es sinnvoll, den Patienten zur Selbstbeobachtung anzuhalten und anzuleiten.

Da die Diagnosestellung auf der Basis klinischer Interviews nur eine begrenzte Reliabilität aufweist, ist zur Absicherung der Diagnose zumindest die Diagnose-Checkliste für ICD-10 (Hiller, Zaudig & Mombour, 1995) heranzuziehen. Falls es das Setting erlaubt, sollte ein strukturiertes oder standardisiertes Interview zur Feststellung der Kriterien für eine ICD-10 Diagnose geführt werden (vgl. Kapitel 3.1.4). Die Diagnose sollte immer erst dann gestellt werden, wenn alle im verwendeten diagnostischen Klassifikationssystem (ICD-10, künftig ICD-11) genannten Kriterien geprüft sind. Bei kompletter Durchführung eines strukturierten Interviews können auch komorbide Störungen reliabel erfasst werden. Die im Interview

gewonnenen Informationen sollten über die Diagnosekriterien hinaus genaue Angaben zu Beginn und Verlauf der Störung sowie zu spezifischen Auslösern für die Symptomatik und deren Remission umfassen. Auch die aufrechterhaltenden Bedingungen sind für die Problemanalyse im Kontext einer kognitiv-verhaltenstherapeutischen Behandlung von hoher Bedeutung. In Ergänzung zur Befragung des Patienten sollten, wenn möglich, fremdanamnestic Informationen eingeholt werden, um die Außenperspektive einzubeziehen. Instrumente zur Messung des Schweregrades der Störung (siehe Kapitel 3.1.5) sind erst relevant, wenn die Diagnose gesichert ist. Zu beachten ist, dass mit solchen Instrumenten allein keine Diagnosestellung möglich ist. Schweregradmessungen sollten in erster Linie für die Verlaufsbeobachtung eingesetzt werden (siehe Kapitel 3.4).

### **3.1.5. Instrumente zur Diagnosestellung der Zwangsstörung**

Eine ökonomische Art, Diagnosen abzusichern, ist der Abgleich der erhobenen Informationen mit dem Entscheidungsalgorithmus in den Internationalen Diagnose Checklisten (IDCL; Hiller et al., 1995). Sie enthalten keine Interviewanweisung, es können mit ihrer Hilfe jedoch Lücken in der notwendigen Informationsbasis erkannt und die Entscheidungsregeln reliabel angewendet werden. Die Qualität der erhobenen Information wird dadurch aber nicht beeinflusst.

Bei strukturierten oder standardisierten Interviews sind Inhalte und Reihenfolge der Fragen vorgegeben, sodass die Durchführungsobjektivität sehr hoch ist. Sprunganweisungen erlauben das Auslassen von Fragen, falls die entsprechende Diagnose bereits auszuschließen ist. Dennoch ist der Zeitaufwand (1-2 Stunden) für die Durchführung hoch.

Folgende strukturierte oder standardisierte Interviews stehen zur Verfügung:

*Composite International Diagnostic Interview* (CIDI, Wittchen & Semmler, 1990)

Es ermöglicht Diagnosestellungen sowohl nach ICD-10 als auch nach DSM-5. Fragen und Ablauf sind weitgehend standardisiert. Es gibt auch eine computerisierte Version, welche die Durchführung zusätzlich erleichtert (DIA-X, Wittchen & Pfister, 1997). Diagnosen auf der Basis des CIDI-Interviews haben eine sehr hohe Retest-Reliabilität (Wittchen et al., 1998).

*Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-5®-Störungen – Klinische Version (SKID-5-CV, Beesdo-Baum, Zaudig & Wittchen, 2019; Zaudig & Wittchen, 2019)*

Das SKID-5-CV ist ein halbstrukturiertes Interview für die Diagnostik von psychischen Störungen nach DSM-5. Es leitet den Anwender Schritt für Schritt durch den diagnostischen Prozess. Jedem DSM-5-Kriterium sind entsprechende Interviewfragen zugeordnet, die den Interviewer bei der Beurteilung des Kriteriums unterstützen. Das Interview umfasst diejenigen DSM-5-Diagnosen, welche am häufigsten im klinischen Bereich auftreten. Es ist in zehn relativ eigenständige diagnostische Module unterteilt.

*Strukturiertes Interview für DSM-5 Achse I Störungen (SKID I, Wittchen et al., 1997)*

Es liefert DSM-5 Diagnosen und wird deshalb vor allem im Forschungskontext eingesetzt. Die Reliabilität der damit gestellten Diagnosen ist im Allgemeinen hoch, bei der Diagnose Zwangsstörung wurden allerdings gemischte Ergebnisse gefunden.

*Diagnostisches Interview für Psychische Störungen (DIPS, Margraf et al., 2017, 2021)*

Das Interview folgt im Wesentlichen der Grundstruktur des SKID und ist für verhaltenstherapeutische Zwecke, allerdings zu Lasten des geprüften Umfangs von Störungen, ausdifferenziert worden. Es erfasst die Angststörungen einschließlich der Zwangsstörung, affektive Störungen, somatoforme Störungen, Essstörungen, Schlafstörungen, Alkohol- und Substanzmissbrauch/-abhängigkeit/-entzug sowie die Borderline-Persönlichkeitsstörung. Diagnosen werden nach DSM-5-TR gestellt, es gibt eine Übersetzungstabelle in ICD-10 Diagnosen. Die Diagnose Zwangsstörung kann mit dem DIPS sehr reliabel gestellt werden (Übereinstimmung bei zwei unabhängigen Interviews: kappa = .83; Suppiger et al., 2009).

### **3.1.6. Screening-Diagnostik**

Es existieren derzeit keine validierten deutschsprachigen Screeninginstrumente. Vielversprechend erscheint aber das Zohar-Fineberg Obsessive Compulsive Screen (ZF-OCS; Fineberg & Roberts, 2001; vgl. Wahl et al., 2010).

Es umfasst 5 Fragen:

(1) Waschen und putzen Sie sehr viel?



- (2) Kontrollieren Sie sehr viel?
- (3) Haben Sie quälende Gedanken, die Sie loswerden möchten, aber nicht können?
- (4) Brauchen Sie für Alltagstätigkeiten sehr lange?
- (5) Machen Sie sich Gedanken um Ordnung und Symmetrie?

Es stellt das einzige Screeningverfahren für Zwangsstörungen dar, weshalb es hier aufgenommen wurde. Die Durchführung dieses Screenings ist sehr zeitökonomisch und weist in der englischen Originalversion eine Sensitivität von 94% und eine Spezifität von 85% auf. Die Erfahrung mit dem Screening im deutschsprachigen Raum weist auf eine deutlich geringere Spezifität hin. Trotz damit verbundener hoher Anzahl an zunächst falsch positiven Befunden überwiegt der Nutzen dieses Screeningverfahrens. Eine oft viele Jahre verzögerte Diagnosestellung bedingt sonst häufig eine um Jahre verzögerte spezifische Therapie. Dies wiederum begünstigt Chronifizierung des Krankheitsverlaufes. Es wird empfohlen, weitere Fragen zur Beeinträchtigung durch die Symptome bzw. zum Schweregrad mit aufzunehmen (Wahl et al., 2010). Als screening-positiv gilt danach eine Person, die mindestens eine der obigen Fragen mit Ja beantwortet und zudem eine Beeinträchtigung erlebt.

### **3.2. Verfahren zur Bestimmung des Schweregrades und der Ausprägung der Zwangssymptomatik**

#### **3.2.1. Instrumente zur Fremdeinschätzung**

Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS, Goodman et al., 1989a, 1989b; deutsche Version: Hand & Büttner-Westphal, 1991; Ertle, 2012):

Diese ist das etablierteste diagnostische Instrument zur Fremdeinschätzung bzw. Experteneinschätzung des Schweregrades der Zwangsstörung. Zunächst werden 61 Symptome in einer Checkliste einzeln daraufhin eingeschätzt, ob sie aktuell oder früher auftraten.

Aufgrund eines halbstrukturierten Interviews wird dann der Ausprägungsgrad von Zwangsgedanken und Zwangshandlungen erfasst. Dafür werden Zeitaufwand und Häufigkeit, Beeinträchtigung im sozialen und beruflichen Bereich, Leidensdruck, Widerstand und wahrgenommene Kontrolle über die Symptome jeweils auf einer 5-stufigen Skala eingeschätzt. Der Beurteilungszeitraum umfasst die letzten 7 Tage. Es werden Subskalenwerte für Zwangsgedanken und für Zwangshandlungen sowie ein Gesamtwert gebildet. Zusätzlich

können weitere Störungsmerkmale (z.B. Vermeidung, pathologische Zweifel, übertriebene persönliche Verantwortlichkeit) eingeschätzt werden, ebenso wie der globale Schweregrad, die Therapieresponse und die geschätzte Reliabilität der verfügbaren Information. Die beiden Subskalenwerte (Zwangsgedanken, Zwangshandlungen) sowie der Gesamtwert weisen gute psychometrische Merkmale auf (Goodman et al., 1989a, 1989b; Woody, Steketee, & Chambless, 1995). Die Y-BOCS gilt als Goldstandard. Die Dauer des Interviews beträgt etwa 30-60 Minuten.

AMDP-Modul zur Erfassung von Zwangssymptomen (Grabe et al., 2002):

In Rahmen des AMDP-Systems zur Erhebung des psychopathologischen Befundes steht ein erweitertes Modul mit 37 Items zur Einschätzung von Zwangssymptomatik zur Verfügung. Es ermöglicht eine mehrdimensionale Abbildung der Zwangssymptomatik. Die Items zu den Zwangsgedanken und Handlungen kodieren jeweils noch für das passive Vermeidungsverhalten, sodass insgesamt 57 Differenzierungen der Symptomatik möglich sind. Die 3 Dimensionen beinhalten inhaltliche, formale und kognitiv-emotionale Aspekte der Zwangssymptomatik.

### **3.2.2. Instrumente zur Selbsteinschätzung**

*Y-BOCS Selbsteinschätzungsversion* (Baer, 1991)

Die Y-BOCS liegt, sowohl für die Checkliste als auch für die Schweregradeinschätzung, zusätzlich in Formaten vor, die eine Selbsteinschätzung der Patienten ermöglichen (Baer, 1991). In Vergleichsstudien fanden sich mäßige bis sehr gute Übereinstimmungen zwischen Selbst- und Fremdeinschätzung (Steketee, Frost, & Bogart, 1996; Schaible, Armbrust, & Nutzinger, 2001; Federici et al., 2010). Eine neuere Arbeit von Hauschildt (2019) ergab allerdings Hinweise auf niedrigere Werte im Y-BOCS-SR, besonders initial, was zur Unterschätzung von Behandlungseffekten führen kann. Die Selbsteinschätzungsversion erlaubt ökonomischere Erhebungen als die Fremdeinschätzung. Sie erbringt wahrscheinlich geringere Schweregradeinschätzungen für Zwangshandlungen. Die Reliabilität des Items zum Widerstand gegen die Zwangssymptomatik ist gering.

*Obsessive Compulsive Inventory - Revised* (OCI-R; dt. Version: Gönner, Leonhart, & Ecker, 2007):

Dieser Fragebogen weist gute psychometrische Eigenschaften auf und ist mit 18 Items zudem sehr ökonomisch. Er ermöglicht die Erfassung der Zwangssymptomatik auf 6 Subskalen (Waschen, Kontrollieren, Ordnen, Zwangsgedanken, Horten, mentales Neutralisieren). Die Korrelationen zur Y-BOCS sind nur mäßig hoch ausgeprägt. Hier zeigt sich, wie bei vielen anderen Instrumenten, dass Selbst- und Fremdeinschätzung teilweise verschiedene Aspekte erfassen und sich gegenseitig ergänzen.

*Hamburger Zwangsinventar - Kurzform* (HZI-K; Klepsch et al., 1993)

Es misst mit 72 Items die erlebte Symptomatik während der letzten 4 Wochen. Das HZI kann in folgende Skalen geordnet werden: Kontrollhandlungen, Reinigung, Ordnung, Zählen, Berühren, Sprechen, Gedankliche Rituale, Gedanken, sich oder anderen Leid zuzufügen. Die psychometrischen Eigenschaften sind zufriedenstellend. Der Fragebogen ist mit den meisten Zwangskranken gut durchführbar, bei erheblicher depressiver Begleitsymptomatik könnte die Durchführung problematisch sein. Es gibt Vergleichswerte von Gruppen von Zwangskranken und von Gesunden aus dem deutschen Sprachraum. Eine Besonderheit ist die Abstufung der Items nach Schwierigkeit. Dadurch differenziert das HZI-K auch bei Betroffenen mit leichterem Ausprägung und subklinischen Fällen, was aber auf Kosten der Diskriminationskraft im hochpathologischen Bereich geht.

### **3.3. Diagnostik der Auswirkungen auf Alltag, Beruf und Lebensqualität**

Zwangsstörungen führen bei den Betroffenen zu Auswirkungen auf die Handlungsfähigkeit, auf Handlungsrouinen und -gewohnheiten im Alltag und damit auf Teilhabe (Partizipation) und Lebensqualität. Diese Einschränkungen können durch Kontextfaktoren wie beispielsweise Stigmatisierung noch verstärkt werden. In der NICE-Leitlinie werden sie zum Teil anhand von Fallbeispielen ausführlich beschrieben und sind auch in verschiedenen Untersuchungen dokumentiert (Bobes et al., 2001; Bystritsky et al., 2001; Gururaj et al., 2008; Huppert et al., 2009; Keeley et al., 2007; Mancebo et al., 2008; Mohan et al., 2005; Sørensen, Kirkeby, & Thomsen, 2004; Thomsen, 1995).

Zusammenfassend kommt es im Sinne der ICF (Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit; WHO/DIMDI, 2005) zu Auswirkungen auf Aktivitäten, Teilhabe und/oder Lebensqualität in folgenden Lebensbereichen:

- Ausbildung/Schule und Arbeit
- Soziales Leben und Familienleben (Einschränkung sozialer Aktivitäten und Kontakte, Isolation/Einsamkeit, Probleme, anderen zu helfen)
- Freizeitaktivitäten/Erholung
- Haushaltsführung/Häusliche Aktivitäten
- Mobilität (vor allem außerhäusliche Mobilität, z.B. Benutzung von Verkehrsmitteln)
- Selbstversorgung (z.B. Körperpflege, Ernährung)

Auch wenn bisher erst wenige Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen Art und Ausprägung der Symptome von Zwangserkrankungen (und ggf. von Komorbiditäten), Aktivitäten, Teilhabe und Lebensqualität vorliegen, kann doch davon ausgegangen werden, dass sich nicht bei allen Betroffenen die Einschränkungen von Aktivitäten, Teilhabe und Lebensqualität parallel und im gleichen Ausmaß wie die Symptomatik durch eine störungsspezifische Therapie verbessern (Norberg et al., 2008). Daher ist es notwendig, neben der Symptomatik auch die Funktionsfähigkeit/Behinderung in den jeweils relevanten Lebensbereichen und die Lebensqualität zu evaluieren, um gezielte Maßnahmen zur Verbesserung von Handlungsfähigkeit/Aktivitäten, Teilhabe und Lebensqualität einleiten zu können.

Zusätzlich ist zu beachten, dass Zwangserkrankungen nicht nur Teilhabe und Lebensqualität der Patienten, sondern auch von deren (betreuenden) Bezugspersonen und Angehörigen beeinträchtigen können (vgl. NICE Leitlinie 2006; Gururaj et al., 2008). Außerdem können Angehörige und andere enge Bezugspersonen wichtige Förderfaktoren bei der Umsetzung von Verhaltensänderungen im Alltag sein. Um wo es nötig erscheint, das Ausmaß der Belastung von Angehörigen/Bezugspersonen zu erfassen, sollte nach Möglichkeit auch mit den Angehörigen ein Assessment in Bezug auf die Auswirkungen der Erkrankung auf deren Alltag, Teilhabe und Lebensqualität erfolgen.

In der Literatur werden zur Erhebung und (Verlaufs-)Evaluation von Einschränkungen der Handlungsfähigkeit/Aktivitäten, Teilhabe und Lebensqualität unterschiedliche Verfahren genutzt, die zum Teil bisher nicht in einer deutschen Fassung existieren. Andere sind

international verbreitet und auch für den deutschsprachigen Raum validiert. Ein Konsens, welche Assessmentverfahren am besten geeignet sind, scheint in der Literatur bisher nicht zu bestehen; auch die NICE-Leitlinie gibt zu diesem Punkt keine Empfehlungen.

Aus Sicht der Autoren dieser Leitlinie können auf Basis der gesichteten Literatur und praktischer Erfahrungen zum Gebrauch im deutschsprachigen Raum momentan am ehesten folgende Assessment-Instrumente empfohlen werden:

Zur Erfassung und Verlaufsevaluation der Lebensqualität:

*WHOQOL-100 und WHOQOL-BREF* (Angermeyer, Kilian, & Matschinger, 2000):

Das Interview umfasst 100 Items zur Erfassung der subjektiven Lebensqualität in den Dimensionen physisches Wohlbefinden, psychisches Wohlbefinden, Unabhängigkeit, soziale Beziehungen, Umwelt und Religion/Spiritualität. Die Durchführung dauert etwa 30 Minuten. Auch die Kurzversion mit 26 Items diskriminiert gut und kann in wenigen Minuten durchgeführt werden.

*SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand* (Bullinger & Kirchberger, 1998)

Der Fragebogen erfasst mit 36 Items Lebensqualität in den 8 Dimensionen: Körperliche Funktionsfähigkeit, Körperliche Rollenfunktion, Körperliche Schmerzen, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden. Die Durchführung dauert etwa 10 Minuten.

Therapiezielfestsetzung und Evaluation des Therapieerfolgs in Bezug auf subjektiv wichtige Lebensbereiche (ICF: Aktivitäten und Teilhabe) aus Sicht der Patienten, bei Bedarf auch der Bezugspersonen:

*Goal Attainment Scaling* (GAS; Kiresuk & Sherman et al., 1968)

Patient und Therapeut formulieren gemeinsam ein patientenbezogenes Ziel, möglichst auf der Aktivitätsebene. Die Zeitabstände für die Bewertung der Zielerreichung über eine 5-Punkte

Skala (Normalverteilung) werden ebenfalls gemeinsam vereinbart. Die Durchführung dauert etwa 20 Minuten. Es können mit dem GAS auch mehrere Ziele zuverlässig überprüft werden.

Bei deutlichen Einschränkungen in den Bereichen Aktivitäten und Teilhabe sowie für eine weitergehende Diagnostik in diesen Bereichen ist die Zusammenarbeit mit Ergotherapeuten sinnvoll, da diese speziell für die Diagnostik und Verbesserung von Handlungsfähigkeit und der damit zusammenhängenden Bereiche Aktivitäten/Teilhabe und Lebensqualität ausgebildet sind (siehe Kapitel 11.4)

### **3.4. Diagnostische Maßnahmen zur Verlaufsbeurteilung**

Um das Ansprechen der Behandlung beurteilen zu können, ist eine behandlungsbegleitende Verlaufsdagnostik notwendig. Eventuelle Komplikationen und Nebenwirkungen können durch das Monitoring frühzeitig erkannt und eine Anpassung oder ein Wechsel der Therapie vorgenommen werden. Das Ansprechen auf medikamentöse und psychotherapeutische Interventionen ist regelmäßig, nach den Empfehlungen der WHO einmal wöchentlich zu prüfen, zumindest initial in den ersten vier Wochen. Spätestens nach 6-8 Wochen sollte eine genaue Überprüfung der Wirksamkeit erfolgen, aufgrund derer eine Entscheidung getroffen wird, ob die Behandlung fortgesetzt oder verändert werden sollte.

Der Behandlungsfortschritt wird in erster Linie anhand der Symptombesserung, dazu aber ebenfalls anhand des psychosozialen Funktionsniveaus und der Lebensqualität evaluiert.

Als Messinstrumente können die in 3.2 und 3.3 genannten Verfahren sowie geeignete zusätzliche Verfahren bei bestehender Komorbidität eingesetzt werden. Als globales Maß zur Einschätzung des psychosozialen Funktionsniveaus hat sich das Global Assessment of Functioning (GAF), wie im DSM-5-TR (Saß, Wittchen & Zaudig, 2003) beschrieben, bewährt.

### **3.5. Differenzialdiagnostik und Komorbidität**

In der Differenzialdiagnostik muss darüber entschieden werden, ob die aktuellen Symptome im Rahmen einer Zwangsstörung oder im Rahmen einer anderen Störung einzuordnen sind. Dies kann der Fall sein, wenn Zwangssymptome zum Symptombild einer anderen Störung gehören (z.B. Schizophrenie oder Depression) oder wenn die Symptome zwar Zwangssymptomen ähneln, aber bei genauer Diagnostik anders einzuordnen sind, z.B. als Sorgen im Rahmen einer generalisierten Angststörung (vgl. Kapitel 3.5.1).

Komorbidität bedeutet, dass eine oder mehrere zusätzliche Diagnose einer anderen psychischer Störungen bestehen, z.B. eine ausgeprägte Zwangsstörung und eine depressive Episode. Bei bestehender Komorbidität ist zuerst zu klären, ob es sich um eine Achse I- und/oder Achse II-Komorbidität handelt. Darüberhinaus ist zu beurteilen, welchen Schweregrad und welchen Einfluss auf das aktuelle Befinden des Patienten die komorbide Störung hat, sowie welche Auswirkung sie auf die Ausprägung der Zwangsstörung hat.

Therapeutische Empfehlungen bei Komorbidität sind im Kapitel 11. beschrieben.

### **3.5.1. Abgrenzung gegenüber anderen psychischen Erkrankungen**

Die Diagnose der Zwangsstörung ist in der überwiegenden Zahl der Fälle von geschulten Diagnostikern eindeutig zu stellen, wenn die Kriterien der ICD-10, künftig ICD-11 oder des DSM-5 sorgfältig beachtet werden. Die Abgrenzung gegenüber einigen Störungen kann dennoch Schwierigkeiten bereiten, da es überlappende Merkmale gibt. Zur Differenzialdiagnostik ist es wichtig, die Leitsymptome der wichtigsten möglichen Alternativdiagnosen zu kennen.

Erhöhte Sicherheit bieten auch hier wiederum Diagnose-Checklisten und strukturierte Interviews. Im Folgenden werden die wichtigsten Differenzialdiagnosen, deren gemeinsame Merkmale mit der Zwangsstörung sowie deren diskriminierende Merkmale benannt.

#### *Zwanghafte Persönlichkeitsstörung*

Gemeinsam: Beschäftigung mit Sauberkeit, Ordnung und Genauigkeit

Unterscheidend: keine neutralisierenden Rituale, Ich-Syntonie, fehlende Intrusionen, stabiles Muster, fehlender Widerstand.

Kommentar: Die Abgrenzung von Zwangsstörungen zu zwanghaften Persönlichkeitsstörungen hat einen Vorhersagewert für Motivation und Aussicht auf Behandlungserfolg der Psychotherapie. Patienten mit zwanghaften Persönlichkeiten haben im Vergleich zu solchen mit reinen Zwangsstörungen weniger Einsicht in die Problematik ihrer Erlebens- und Verhaltensmuster und sind in der Regel deshalb weniger therapiemotiviert. Sie zeichnen sich durch starre Denk- und Wertemuster aus.

#### *Depression*

Gemeinsam: Grübeln, Schuldgefühle, Angst

Unterscheidend: keine neutralisierenden Rituale, Grübeln richtet sich eher auf Vergangenheit, keine Intrusionen, kein Widerstand.

Kommentar: Depressionen sind bei der Differenzialdiagnostik die bedeutendste Alternativdiagnose. Es muss geklärt werden, ob eine eigenständige depressive Störung vorliegt und ob diese dem Auftreten der Zwangssymptomatik vorausging oder aber als Folge der schweren Belastung durch die Zwangsstörung zu erklären ist. Die Behandlung kann je nach Ergebnis dieser Diagnostik entweder primär auf die Depression oder auf die Zwangsstörung gerichtet sein.

In jedem Fall ist damit zu rechnen, dass bei starker depressiver Symptomatik die Fähigkeit des Patienten zur psychotherapeutischen Arbeit an der Zwangsstörung beeinträchtigt ist. Die Depression muss dann u.U. zuerst behandelt werden, oder es werden Kombinationsbehandlungen, die auf beide Störungsbereiche abzielen, durchgeführt.

### *Generalisierte Angststörungen*

Gemeinsam: Grübeln, Sorgen, Angst, Rückversichern, Kontrollieren

Unterscheidend: keine neutralisierenden Rituale, chronische Sorgen, die auf alltägliche Ereignisse gerichtet sind, fehlender intrusiver Charakter der Sorgen

### *Soziale und spezifische Phobien*

Gemeinsam: Vermeidung, Angst, sozialer Rückzug

Unterscheidend: keine aktive Neutralisierung, Angst nur in sozialen Situationen bzw. in Gegenwart des gefürchteten Auslösers

Kommentar zu Angststörungen: Die hohe Komorbidität von Angststörungen erfordert eine sorgfältige Abklärung der verschiedenen Varianten. Zur Differenzierung zwischen Angststörungen im engeren Sinne und Zwangsstörungen ist in erster Linie auf starre, unangemessene Rituale und sich wiederholt aufdrängende Gedanken und Impulse, die als aversiv erlebt werden (Intrusionen), zu achten. Solche Symptome sprechen für die Zwangsstörung. Vermeidungsverhalten steht bei Angststörungen stärker im Vordergrund, da es oft die einzige Strategie zur Reduzierung der Angst darstellt. Die Ängste, z.B. vor einem



Messer, mit dem man jemanden angreifen und verletzen könnte, werden von Patienten mit Zwangsstörungen als zumindest teilweise unrealistisch und unsinnig erkannt.

Patienten mit Zwangsstörungen denken häufig, dass durch das eigene Verhalten andere oder der Betroffene selbst zu Schaden kommen könnten. Patienten mit Angststörungen dagegen empfinden bestimmte Situationen oder Objekte als unmittelbar bedrohend für die eigene Person, ohne dass ihnen eine Distanzierung gelingt.

### *Hypochondrie*

Gemeinsam: Rückversicherung, Checking, Furcht, eine Krankheit zu haben, Suche nach versichernden Aussagen anderer

Unterscheidend: keine stereotypen und repetitiven Rituale, keine Zweifel und Schuld. Erleben körperlicher Missempfindungen, Überzeugung an einer Erkrankung zu leiden und daran sterben zu können.

Kommentar: Patienten mit hypochondrischen Störungen haben ein starkes Bedürfnis, sich anderen Menschen bezüglich ihres Leidens mitzuteilen, während Zwangskranke eher zu Verheimlichung neigen. Allerdings trifft dies nicht auf alle Fälle von zwanghaften Krankheitsbefürchtungen zu. Hier ist vor allem auf das Vorhandensein von Neutralisierungsritualen zu achten sowie auf die Überzeugung des Patienten hinsichtlich der Annahme, ob die Krankheit bereits vorhanden ist (Hypochondrie) oder entstehen könnte (Zwangsstörung).

### *Körperdysmorphie Störung*

Gemeinsam: wiederholte Befürchtungen, die unrealistisch sind, repetitives, teilweise ritualisiertes Kontrollverhalten

Unterscheidend: keine neutralisierenden Rituale, keine Intrusionen, Gedanken thematisch begrenzt auf das eigene Aussehen

Kommentar: Die körperdysmorphie Störung ist in der ICD-10 als Spezialfall der Hypochondrie klassifiziert. Sie wird nach dem neuen DSM-5 und auch künftig in der ICD-11 zu den Zwangsspektrumsstörungen / “Zwangsstörungen und Verwandte Störungen“ gerechnet.

## *Schizophrenie*

Gemeinsam: Bizarr wirkende Ideen, magisches Denken, sozialer Rückzug

Unterscheidend: Einsicht nicht mehr gegeben, parathymer Affekt, Gefühl der Beeinflussung und des Gemachten

Kommentar: Die Abgrenzungsfrage ist wichtig bei Fällen von Zwangsstörungen mit geringer Einsicht in die Inadäquatheit der Zwangsgedanken. Diese kommt jedoch insbesondere bei Patienten mit Zwangsstörungen mit längerer Erkrankungsdauer und schwerer Symptomatik häufiger vor. Ferner kann die Einsicht bei Patienten mit Zwangsstörungen fluktuierend und phasenweise auch vollständig aufgehoben sein. Patienten mit Zwangsstörungen erkennen, dass sie selbst die Urheber ihrer Gedanken sind, empfinden die Gedankeninhalte jedoch häufig als konträr zu ihren Überzeugungen und Werten (z.B. der Gedanke, einer anderen Person etwas antun zu können vs. der Einstellungen, dies nicht zu wollen).

## *Tic- und Tourette-Störung*

Gemeinsam: Ritualisiertes, stereotypes Verhalten

Unterscheidend: fehlende Intentionalität des Verhaltens

Kommentar: Die Differentialdiagnose kann bei genauer Befragung meist gut gestellt werden, allerdings gibt es nicht selten Fälle, bei denen beide Diagnosen vergeben werden müssen.

## *Zwangsstörung nach Hirnverletzung*

Gemeinsam: Zwangsbefürchtungen und -rituale

Unterscheidend: nachgewiesene Hirnpathologie, stärkere kognitive Beeinträchtigungen

Kommentar: Hier handelt es sich um seltene Fälle, die ätiologisch in der Regel eindeutig auf die Hirnverletzung zurückzuführen sind. Eine zusätzliche neuropsychologische Testuntersuchung ist in Zweifelsfällen anzuraten.

PANDAS (Paediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcal infections) S3-Leitlinie (2021) für Diagnostik und Therapie von Zwangsstörungen im Kindes- und Jugendalter: Die Symptome beginnen im Kindesalter (meist zwischen drei und 12 Jahren) und müssen abrupt und oft mit dramatischer Symptomentstehung oder -verschlechterung

auftreten. Liegen mehrere Episoden vor, bilden sich die Symptome jeweils wieder zurück, wobei ein Symptombeginn oder -zunahme in engem zeitlichen Zusammenhang mit Streptokokkeninfekten steht. PANDAS haben bislang weder in der ICD-10 (ICD\_GM, 2009) noch im DSM-5 Einzug gehalten, sie lassen sich in der ICD-11 aber unter sekundären Zwangsstörungen oder verwandten Störungen (6E64) kodieren. Das neuere Konstrukt sind die PANS- (Pediatric Acute Onset Neuropsychiatric Syndrome) Störungen, denen ebenfalls der akute Beginn gemeinsam ist. Die Symptomatik ist breiter als bei PANDAS und schließt neben Zwangsstörungen Störungen der Nahrungsaufnahme, aber auch Irritabilität und Depression mit ein. Die Pathogenese ist noch unklar, man geht aber von einem direkten Zusammenhang mit einer vorangegangenen oder aktuellen Infektion, metabolischen Störungen oder einer anderen Entzündungsreaktion aus.

Gemeinsam: Zwangsbefürchtungen und -rituale

Unterscheidend: Nachweis antineuronaler Autoantikörper, abrupter Beginn, episodischer Verlauf, Beginn in der Kindheit

Kommentar: Die autoimmunologische Ätiologie von Zwangssymptomen, die häufig mit Tics und weiteren neurologischen Auffälligkeiten einhergehen, ist umstritten, könnte aber für eine Teilgruppe von Patienten zutreffen (siehe auch Kap. 2). Die Diagnose hat derzeit keine Therapierelevanz im Bereich von Erwachsenen.

*Impulskontrollstörungen (z.B. Trichotillomanie, Dermatillomanie (skin picking) pathologisches Spielen, Kleptomanie)*

Gemeinsam: Subjektives Dranggefühl, Erleichterung nach Handlungsausführung

Unterscheidend: keine Neutralisierung, Handlungen per se angenehm bzw. befriedigend, vorausgehende Gedanken nicht aversiv und selten intrusiv

Kommentar: Trichotillomanie und Dermatillomanie (skin picking) sind im DSM-5 und künftig in der ICD-11 in das Zwangsspektrum eingeordnet und werden in der ICD-11 unter dem Begriff „körperbezogene repetitive Verhaltensweisen“ subsummiert.

*Essstörungen (Anorexia nervosa)*

Gemeinsam: Überwertige Ideen, rigides Kontrollieren

Unterscheidend: Zwanghafte Symptome auf Essverhalten, Körpergewicht und Körperbild beschränkt

Kommentar: Beide Störungen treten gehäuft komorbide auf.

### *Autismus*

Gemeinsam: zwanghafte und stereotype Verhaltensmuster

Unterscheidend: Kommunikationsstörungen

Kommentar: Es gibt zwangsähnliche Autismussymptome, aber auch komorbide Zwangsstörungen bei Patienten mit Autismus; bei Patienten mit Intelligenzminderung sehr schwer abgrenzbar. Kommt sehr selten vor.

### **3.5.2. Somatische Differenzialdiagnostik**

Patienten, die mit einer Zwangssymptomatik zum ersten Mal vorstellig werden, sollen in jedem Fall einer somatischen und neurologischen Untersuchung unterzogen werden, um somatische Erkrankungen auszuschließen. So wurden in seltenen Fällen Zwangsphänomene nach Schädel-Hirn-Traumata, Nekrosen des Nucleus pallidus und raumfordernden Prozessen des ZNS beschrieben.

Bei Patienten mit Erstmanifestation der Erkrankung im Alter über 50 Jahre sollten darüber hinaus eine neuropsychologische Screening-Untersuchung und eine strukturelle Bildgebung (Computertomographie oder besser Magnetresonanztomographie) des Gehirns durchgeführt werden, um eventuelle hirnorganische Abbauprozesse zu erfassen. Bei Verdacht auf Vorliegen einer neurokognitiven Einschränkung soll eine ausführliche neuropsychologische Untersuchung durchgeführt werden. Bei Patienten mit einem späten Beginn der Erkrankung jenseits des 50. Lebensjahres können spezifische neuropsychologische Störungen (Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsdefizite) auftreten (Roth et al., 2005).

In einer Fallserie hatten 4 von 5 Patienten mit einem Krankheitsbeginn nach dem 50. Lebensjahr Frontalhirnläsionen (Weiss & Jenike, 2000), was frühere Hypothesen bezüglich einer vorwiegend organisch bedingten Zwangserkrankung bei spätem Krankheitsbeginn unterstützt. Deshalb müssen besonders bei Zwangsstörungen mit spätem Erkrankungsbeginn organische Ursachen ausgeschlossen werden.

Als Verfahren für das neuropsychologische Screening eignet sich z.B.:

Wortschatztest (WST; Schmidt & Metzler, 1992), als Kurztest zur Intelligenz.

Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT; Helmstaedter, Lendt, & Lux, 2001), als Screening für Lern- und Gedächtnisfunktionen.

Zahlenverbindungstest (ZVT; Oswald & Roth, 1987), zum Prüfen von kognitiver Geschwindigkeit und Aufmerksamkeit.

Eine ausführlichere Testbatterie sollte zusätzlich zu den genannten Screening-Verfahren folgende Verfahren für spezifische Teilbereiche umfassen (Kathmann, 2008):

#### *Intelligenz:*

Wechsler Intelligenztest für Erwachsene (WIE)

- Überblicksartiges Feststellen von Schwächen in kognitiven Teilbereichen

#### *Aufmerksamkeit/Geschwindigkeit:*

Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP 2.0), Subtest Alertness

- Feststellen von motorischer/kognitiver Verlangsamung und Schwächen der Aufmerksamkeitsmodulation

#### *Visuell-figurales Gedächtnis:*

Rey Complex Figure Test (RCFT)

- Feststellen von visuellen Gedächtnisschwächen, evtl. im Zusammenhang mit strategischen Auffälligkeiten beim Enkodieren

#### *Räumliches Arbeitsgedächtnis:*

Corsi Block Tapping Test

- Feststellen von räumlichen Arbeitsgedächtnisschwächen

#### *Kognitive Kontrolle:*

Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT)

- Feststellen von Schwächen der kognitiven Inhibition

*Flexibles Konzeptlernen:*

Wisconsin Card Sorting Test (WCST-64)

- Feststellen von Perseverationen beim induktiven Lernen aus Rückmeldungen

### 3.6. Diagnostischer Stufenplan

---

Im Rahmen eines gestuften diagnostischen Vorgehens werden folgende Empfehlungen gegeben:

---

#### 3-1

**Bei allen Patienten, bei denen psychische Störungen vermutet werden oder bei denen körperliche Anzeichen (z.B. Handkzern) Hinweise auf eine psychische Erkrankung liefern, sollen folgende 5 Fragen zur Zwangsstörung gestellt werden:**

- (1) Waschen und putzen Sie sehr viel?**
- (2) Kontrollieren Sie sehr viel?**
- (3) Haben Sie quälende Gedanken, die Sie loswerden möchten, aber nicht können?**
- (4) Brauchen Sie für Alltagstätigkeiten sehr lange?**
- (5) Machen Sie sich Gedanken um Ordnung und Symmetrie?**

**Empfehlungsgrad: Expertenkonsens**

**(Annahme mit 97.5% Zustimmung, 2.5 % Enthaltungen)**

---

#### 3-2

**Bei Verdachtsfällen soll das Vorliegen der diagnostischen Kriterien nach ICD-10 geprüft und in Frage kommende Komorbidität abgeklärt werden. Dies sollte bei diagnostischer Unsicherheit mit Hilfe eines ICD-10-basierten Untersuchungsverfahrens geschehen.**

**Empfehlungsgrad: Expertenkonsens**

**(Annahme mit 97.5% Zustimmung, 2.5% Ablehnungen)**

---

### **3-3**

**Bei entsprechenden anamnestischen und/oder klinischen Hinweisen auf eine relevante somatische Erkrankung ist die beschriebene weiterführende Diagnostik (Kapitel 3.5.2) zu veranlassen.**

**Empfehlungsgrad: Expertenkonsens**

**(Annahme mit 97.5% Zustimmung, 2.5% Enthaltungen)**

---

### **3-4**

**Nach Statusbestimmung zu Beginn sollte die im Text beschriebene Verlaufsdiagnostik (z.B. Y-BOCS, Kapitel 3.2 und 3.4) durchgeführt werden.**

**Empfehlungsgrad: Expertenkonsens**

**(Annahme mit 92.5% Zustimmung, 7.5% Enthaltungen)**

---

### **3-5**

**Zusätzlich zur Symptomatik sollten stets auch die Auswirkungen der Erkrankung auf Handlungsfähigkeit/Aktivitäten, Teilhabe, Lebensqualität und interpersonelle Auswirkungen erfasst werden (zu Beginn der Therapie zur Zielsetzung und im Verlauf bzw. zum Abschluss zur Evaluation).**

**Empfehlungsgrad: Expertenkonsens**

**(Annahme mit 100% Zustimmung)**

---

### **3-6**

**Bezugspersonen bzw. Angehörige sollten, sofern der Patient dies nicht ablehnt, d.h. sein Einverständnis gegeben hat, in die Befunderhebung in Bezug auf Alltag, Teilhabe und Lebensqualität einbezogen werden.**

**Empfehlungsgrad: Expertenkonsens**

**(Annahme mit 93.1% Zustimmung, 3.45 % Enthaltung und 3.45 % Ablehnung)**

---

**3-7**

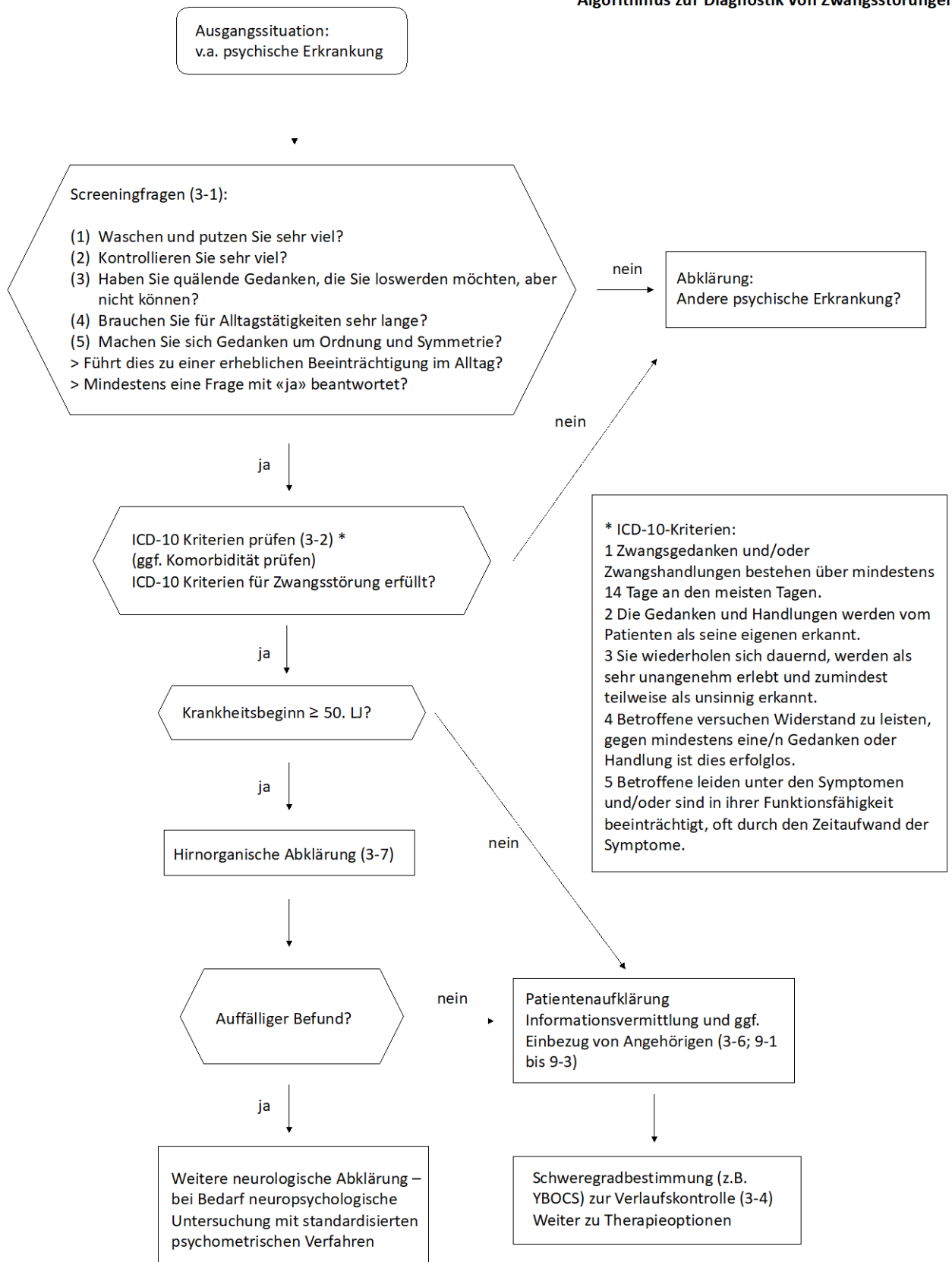
**Bei Patienten mit Zwangsstörungen mit einem Krankheitsbeginn jenseits des 50. Lebensjahres soll eine hirnorganische Abklärung erfolgen.**

**Empfehlungsgrad: Expertenkonsens**

**(Annahme mit 97.5% Zustimmung, 2.5 % Enthaltungen)**

---





## **4. Psychotherapeutische Verfahren**

### **4.1. Einführung**

Erste ausführliche Beschreibungen psychotherapeutischer Interventionen bei Zwangsstörungen gehen auf Sigmund Freud zurück. Dabei wurden komplexe psychodynamische Erklärungsansätze entwickelt. Allerdings erwies sich die Symptomatik trotz langdauernder Therapien oft als hartnäckig und therapieresistent. Diese Erfahrungen handelten dem Krankheitsbild den ungünstigen Ruf ein, schwer oder gar nicht behandelbar zu sein. Einen Durchbruch in der Psychotherapie der Zwangsstörungen bedeutete ab etwa 1960 die Entwicklung und erfolgreiche Anwendung verhaltenstherapeutischer Techniken (Meyer, 1966; Salkovskis, Ertle & Kirk, 2018).

Forschung zur Psychotherapie bei Zwangsstörungen beschäftigt sich seither überwiegend mit der Verhaltenstherapie, und - seit der kognitiven Wende - auch mit der kombinierten Anwendung kognitiver und verhaltenstherapeutischer Techniken. In den letzten Jahren wurden zudem neu hinzugekommene Verfahren der sogenannten Dritten Welle für die Behandlung von Zwangsstörungen geprüft. Aktuell ist bemerkenswert, dass die Verabreichung von Psychotherapie über Medien, insbesondere das Internet, vielversprechend zu sein scheint und zunehmend Beachtung findet. Gleichzeitig ist es erstaunlich, dass seit langem eingeführte Psychotherapieverfahren wie die tiefenpsychologisch begründeten Verfahren, aber auch die Gesprächspsychotherapie zwar häufig eingesetzt, aber kaum beforscht sind. Erste Studien befinden sich aktuell in Vorbereitung (z.B. Leichsenring & Steinert, 2019). Die Vielzahl der Wirksamkeitsbelege war entscheidend dafür, dass die Verhaltenstherapie zum evidenzbasierten Interventionsverfahren der ersten Wahl bei diesem Krankheitsbild geworden ist. Die in diesem Kontext angewendeten Konfrontationsverfahren haben den früheren Ruf der Unbehandelbarkeit von Patienten mit Zwangsstörungen nachhaltig verändert. Es ist daher bemerkenswert und bedauerlich, dass trotz dieser positiven Evaluation nach wie vor eine mangelhafte Implementierung evidenzbasierter Psychotherapie in der Praxis festzustellen ist (Külz et al., 2010; Voderholzer et al., 2015). Zwar gibt es Hinweise, dass sich die Anwendung von Expositionsverfahren in der Praxis allmählich stärker verbreitet (Moritz et al., 2019), dennoch ist davon auszugehen, dass weniger als die Hälfte der Betroffenen, die sich zu einer Behandlung entschlossen haben, auch mit evidenzbasierten Psychotherapieverfahren lege artis behandelt werden. Nach der Untersuchung von Moritz et al. (2019) werden als Gründe dafür auf Patientenseite insbesondere Befürchtungen und mangelnde Motivation, sowie auf Behandlerseite die Tendenz, Expositionsübungen dem Patienten als Selbsthilfemethode zu

überlassen, genannt. Daher bestehen die Ziele künftiger Bemühungen in der Weiterentwicklung bestehender und der Entwicklung ergänzender Verfahren, aber auch in der verbesserten Implementierung wirksamer Therapien in der Praxis.

## **4.2. Verhaltenstherapie, Kognitive Therapie und Kognitive Verhaltenstherapie (KVT)**

### **4.2.1. Gegenwärtige Praxis**

In der Regel werden heutzutage Kombinationen von Verfahrensweisen und Techniken angewendet, deren Kernbestandteile kognitive und metakognitive Techniken sowie verhaltensbezogene Techniken der Exposition mit Reaktionsmanagement sind. Solche Verfahren werden zusammenfassend als Kognitive Verhaltenstherapie (KVT) bezeichnet und diese Sammelbezeichnung wird auch in dieser Leitlinie verwendet. KVT wird in Deutschland sowohl im ambulanten als auch im stationären Setting (vgl. Abschnitt 4.2.5.4) angeboten und sowohl von ärztlichen als auch psychologischen Psychotherapeuten durchgeführt. Stationäre Therapien finden zumeist entweder in Kliniken für Psychiatrie und Psychotherapie oder in Psychosomatischen Kliniken statt, wobei im Rahmen multimodaler Therapiekonzepte typischerweise eine Kombination aus auf KVT-Prinzipien basierenden störungsspezifischen Gruppentherapie- und Einzeltherapieformaten zum Einsatz kommt. Die für die KVT als zentral erachtete therapeutenbegleitete Exposition wird in der Regel von den jeweiligen Bezugstherapeuten sowie von qualifizierten Pflegekräften und Co-Therapeuten durchgeführt. Das Angebot von Kliniken mit spezialisierten Abteilungen bzw. Stationen, die ein eigens für Zwangsstörungen konzipiertes Angebot vorhalten, bleibt gegenwärtig hinter dem Bedarf zurück, weshalb die betroffenen Patienten teilweise längere Wartezeiten in Kauf nehmen müssen. Die weitaus größte Zahl von KVT-Behandlungen findet im ambulanten Bereich statt, in der Regel in Praxen niedergelassener Psychotherapeuten, aber auch in spezialisierten ambulanten Einrichtungen wie z. B. Instituts- und Hochschulambulanzen. Die Mehrzahl der Behandler sind hier psychologische und ärztliche Psychotherapeuten. Auch im ambulanten Bereich besteht nach wie vor ein erheblicher Mangel an spezialisierten Therapeuten, die mit der oft aufwändigen Psychotherapie von Zwangsstörungen vertraut sind, so dass lange Wartezeiten bestehen.

## **4.2.2. Wirksamkeit von KVT im Vergleich zu Kontrollbedingungen**

### **4.2.2.1. Einleitung**

In diesem Abschnitt werden verschiedene Varianten von Verhaltenstherapie und Kognitiver Therapie (also Verhaltenstherapie einschließlich Exposition mit Reaktionsmanagement, Kognitive Therapie, Kognitive Verhaltenstherapie) zusammen betrachtet und die publizierten Vergleiche mit als unwirksam angenommenen Kontrollbedingungen berichtet. Eine Darstellung von Vergleichsstudien zwischen den oben genannten Varianten erfolgt dann in Kapitel 4.2.4. Im jetzigen Abschnitt sollen zudem nur solche Formate betrachtet werden, die eine persönliche Interaktion als Basis des therapeutischen Handelns beinhalten. Internetbasierte und andere technisch unterstützte Formate sind in Kapitel 4.4. abgehandelt. In die Bewertung von face-to-face KVT gingen in der Vorgängerversion dieser S3-Leitlinie die NICE-Leitlinie von 2005 und mehrere Metaanalysen (Gava et al., 2007; Jónsson & Hougaard, 2009; Hofmann & Smits, 2008) ein, mit insgesamt 11 randomisierten und kontrollierten Studien, die KVT gegen verschiedene Kontrollbedingungen (Warteliste, psychologisches Placebo, Pillenplacebo) verglichen und dabei standardisierte Mittelwertsdifferenzen zwischen 0.5 und 3.4 fanden. Darauf basierend wurde in der Vorgängerversion der Leitlinie die Empfehlung abgeleitet, dass bei einer Zwangsstörung eine störungsspezifische Kognitive Verhaltenstherapie einschließlich Exposition mit Reaktionsmanagement als Psychotherapie der ersten Wahl angeboten werden soll (Empfehlungsgrad A).

### **4.2.2.2. Neue Vergleichsstudien**

Eine in die letzte Version der Leitlinie nicht eingegangene randomisierte kontrollierte Studie von Nakatani et al. (2005) verglich in kleinen Patientengruppen ( $n = 10$  vs.  $n = 8$ ) KVT einschließlich Exposition mit Autogenem Training als psychologischem Placebo, beide Bedingungen waren um ein Pillenplacebo ergänzt. Die KVT-Bedingung führte zu hochsignifikant stärkeren Symptombesserungen (-17 Punkte auf der Y-BOCS) als die Kontrollbedingung (-2 Punkte). Inzwischen wurden weitere kontrollierte Studien zur Wirksamkeit gegenüber Kontrollbedingungen vorgelegt. Launes et al. (2019a) verglichen ein neu entwickeltes Intensivformat einer KVT über vier Tage (Bergen 4-Day Treatment, B4DT) mit einer Selbsthilfebedingung und einer Wartelistenbedingung (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2). Die Effektstärken der Intensiv-KVT waren sehr groß (Cohen's  $d = 3.86$  gegenüber Warteliste,  $d = 2.57$  gegenüber Selbsthilfe), 62% der Patienten in der Intensiv-KVT-Bedingung waren bei Behandlungsende remittiert. Die Stichprobenumfänge der Studie waren allerdings relativ klein

(n = 16 pro Gruppe) und Depression als komorbide Störung kam in den Kontrollgruppen häufiger vor. Zudem sind Erwartungseffekte nicht auszuschließen, da alle Patienten die Chance bekamen, das B4DT nach Wunsch im Anschluss an die Kontrollbedingung zu erhalten. In einer Nachanalyse zeigte sich, dass diese Wartegruppe erhebliche Fortschritte unter der danach durchgeführten B4DT zeigte (Launes et al, 2020). Weiterhin fanden sich große Effekte dieser Therapieform in einer unkontrollierten Prä-Post-Studie (n = 63 Patienten nach Protokoll) der gleichen Arbeitsgruppe (Hansen et al., 2018), in der am Ende der Therapie 77% der Patienten remittiert waren. Ähnliche Ergebnisse einer Intensiv-KVT hatten bereits Storch et al. (2008) berichtet, wobei diese Studie einige methodische Schwächen aufweist. Eine iranische Studie (Khodarahimi, 2009) berichtete sehr große Effekte einer expositionsbasierten KVT gegenüber einer Wartelistenbedingung, im Report finden sich aber erhebliche Inkonsistenzen und methodische Mängel, so dass die Studie nur eingeschränkt interpretierbar ist. KVT im Gruppenformat (n = 63 nach Protokoll) wurde in einem randomisierten und kontrollierten Design (Vergleich zu Wartelistenbedingung) untersucht (Braga et al., 2016) und war der Wartelistenbedingung (n = 43 nach Protokoll) hochsignifikant überlegen (Y-BOCS-Reduktion -13 Punkte vs. - 3 Punkte). Mangelnde Verblindung der Beurteiler der Symptomatik sowie fehlende Intention-to-Treat Analysen schmälern jedoch die Aussagekraft. KVT im Einzel- oder im Gruppenformat wurde mit Wartelistenbedingungen (n = 19 pro Gruppe) in der Studie von Jaurrieta et al. (2008a) verglichen. Über die Formate gemittelt fand sich eine signifikante Überlegenheit der KVT-Bedingung. Whittal et al. (2010) verglichen Kognitive Therapie (n = 37) mit Stressmanagementtraining (als psychologischem Placebo, n = 30) und einer Wartelistenbedingung (n = 28) bei randomisierter Zuteilung. Gegenüber der Wartelistenbedingung erzielten KT und Stressmanagement signifikant überlegene Symptomreduktionen, wobei die KT nur geringfügig bessere Y-BOCS-Reduktionen erzielte als das psychologische Placebo. Der jeweilige Anteil klinisch signifikant gebesserter Patienten, basierend auf dem Y-BOCS-Gesamtwert, war bei Kognitiver Therapie größer als bei Stressmanagement (54% vs. 23%). Wilhelm et al. (2009) verglichen Kognitive Therapie mit einer Wartelistenbedingung in einer kleinen Studie (n = 15 vs. n = 14) und fanden Überlegenheit der Kognitiven Therapie bei einer Effektstärke von  $d = 1.31$  in der Intention-to-Treat Analyse. Die Bedingungen waren allerdings nicht randomisiert zugewiesen, was die Aussagekraft einschränkt. Barlow et al. (2017) verglichen sowohl eine störungsunspezifische, transdiagnostische KVT als auch eine auf Zwangsstörungen zugeschnittene KVT mit einer Wartebedingung. Sowohl in der Gesamtgruppe mit gemischten Diagnosen als auch in der

Teilgruppe mit Zwangsstörung als Hauptdiagnose waren beide KVT-Formen in vergleichbarem Ausmaß der Wartebedingung überlegen.

#### **4.2.2.3. Metaanalysen**

Eine Reihe neuerer Metaanalysen hat die bisherige Forschung zur Wirksamkeit von KVT bei Zwangsstörungen aggregiert und die durchschnittliche Effektstärke abgeschätzt. Darin gingen Einzelstudien ein, die bereits für die Vorgängerversion der Leitlinie bewertet wurden, aber auch diejenigen, die danach neu hinzukamen. So berichten Olatunji et al. (2013a) nach Einschluss von 16 Studien eine Überlegenheit von KVT gegenüber inaktiven Kontrollbedingungen bei einer standardisierten Mittelwertsdifferenz von (Hedges's)  $g = 1.39$ . Berücksichtigt man dabei nur die 13 Studien an Erwachsenen, dann lag die Effektstärke bei  $g = 1.08$ . In die Metaanalyse von Öst et al. (2015) gingen 37 RCTs aus der Zeit zwischen 1993 und 2014 ein. Im Vergleich von KVT mit Placebo- bzw. mit Wartelistenbedingungen waren die Effektstärken ebenfalls sehr groß (Hedges's  $g = 1.33$  bzw.  $1.31$ ). Hierbei gingen nur Studien an Erwachsenen ein. Die größere Zahl insgesamt eingeschlossener Studien erklärt sich aus der zusätzlichen Berücksichtigung von Vergleichen zwischen aktiven Therapieformen, nicht nur von Vergleichen von KVT mit inaktiven Kontrollbedingungen. Carpenter et al. (2018) synthetisierten vier Studien mit Placebokontrolle unter Anwendung sehr strenger Einschlusskriterien und berechneten eine Effektstärke von  $g = 1.13$ . Zwei sehr umfangreich angelegte Metaanalysen haben zuletzt weitere Ergebnisse geliefert und auf bestehende methodische Probleme der vorliegenden Wirksamkeitsstudien zur KVT bei Zwangsstörungen hingewiesen. Skapinakis et al. (2016) führten eine Netzwerkmetaanalyse durch, die sowohl direkte Vergleiche zwischen Behandlungsbedingungen innerhalb einzelner Studien als auch indirekte Vergleiche aus getrennten Studien erlauben. Eingeschlossen wurden 54 randomisierte kontrollierte Wirksamkeitsstudien zu psychotherapeutischen und psychopharmakologischen Interventionen bei insgesamt 7014 erwachsenen Patienten. Abgeschätzt wurde für jede aktive Therapieform der Unterschied zur Wirkung von Pillenplacebo. VT mit Exposition und Reaktionsmanagement führte demnach zu einer Verbesserung bei Therapieende von durchschnittlich 14.5 Punkten auf der Y-BOCS-Gesamtskala (abgeleitet aus 11 Studien). Kognitive Therapie verbesserte die Symptomatik um durchschnittlich 13.4 Punkte (6 Studien). Kognitive Verhaltenstherapie war ebenfalls wirksamer als Placebo (-5.4 Punkte, 9 Trials). Es wurde zudem gezeigt, dass bei der Beurteilung von Psychotherapiestudien zu beachten ist, dass Wartelistenbedingungen eher zur Verschlechterung der Symptomatik führen, so dass bei

direkten Vergleichen von Wartelistenbedingungen mit aktiven Psychotherapiebedingungen eine Überschätzung von Therapieeffekten droht. Psychologische Placebobedingungen (d.h. glaubwürdige, aber nicht als wirksam geltende Interventionen) sind konservativer, da sie die Symptomatik tendenziell verbessern und damit im direkten Vergleich die Effektgröße der untersuchten aktiven Intervention reduzieren. Ein zu berücksichtigender Einwand gegen manche existierenden RCTs zur Psychotherapie bei Zwangsstörungen ist die Tatsache, dass sie eine stabile Bestandsmedikation mit Antidepressiva neben der psychologischen Therapie erlaubten. Damit ist in diesen Fällen nicht eindeutig geklärt, ob eine echte Monotherapie mit KVT vergleichbare Effekte hätte. Skapinakis et al. (2016) kritisieren zudem, dass insbesondere bei einigen älteren Psychotherapiestudien keine Intention-to-Treat-Analysen berichtet wurden, so dass Verzerrungen der Ergebnisse aufgrund von Patientenselektion nicht auszuschließen sind. Die Metaanalyse von Reid et al. (2021) unterscheidet sich von den oben referierten, indem sie auch Studien an Kindern einschließt sowie KVT-Studien, die technikunterstützt (insbesondere internetbasiert) durchgeführt wurden. Eingang fanden hier 36 Studien mit insgesamt 2020 Patienten. Anders als in früheren Metaanalysen wurde die Wirksamkeit von KVT inklusive Exposition mit Reaktionsmanagement im Vergleich zum Durchschnitt aller anderen Bedingungen, einschließlich „treatment as usual“, psychopharmakologischen Behandlungen und aktiven, wirksamen psychologischen Therapien wie z.B. Kognitiver Therapie, betrachtet. Dies ergab eine Gesamteffektstärke von  $g = 0.74$  zugunsten von KVT mit Exposition, was aber keine differenzierende Bewertung erlaubt. In der Moderatoranalyse bezüglich der Art der Kontrollbedingung zeigten sich dann im Vergleich zu psychologischem Placebo ( $g = 1.13$ ) und Wartelisten ( $g = 1.27$ ) Effektstärken in ähnlicher Höhe wie in früheren Metaanalysen. Tendenziell ( $p = 0.08$ ) war die globale Überlegenheit von KVT gegenüber allen Kontrollbedingungen bei Kindern ( $g = 1.09$ ) größer als bei Erwachsenen ( $g = 0.60$ ). Die Autoren (Reid et al., 2021) verweisen noch auf den möglichen Einfluss der Forschertreue („researcher allegiance“) zu bestimmten theoretischen Überzeugungen und therapeutischen Schulen. Es ist aber fragwürdig, wie diese bestimmt wurde und zudem offen, ob eine völlig neutrale Haltung (d.h. fehlende Aktivität der Autoren bezüglich KVT sowohl in Forschung wie Praxis) überhaupt sinnvoll und wünschenswert ist. In der vorliegenden Post-hoc-Analyse waren die Studien mit geringer Forschertreue allesamt solche, die KVT gegen andere aktive und wirksame Therapien verglichen, während Placebo- oder Wartelistenkontrollen in diesen Vergleichen fehlten.

#### 4.2.2.4. Langfristige Wirksamkeit und Rückfälle

In der letzten Version der Leitlinie wurde beklagt, dass die Nachbeobachtungsdauer der Studien relativ kurz war, so dass über langfristige Wirksamkeit von KVT bei Zwangsstörungen noch wenig bekannt war. In der Zwischenzeit kamen nun einige Studien dazu, die den Wissensstand erweitern können. Foa et al. (2013) führten nach Ende einer randomisierten Studie eine niederfrequente, 6-monatige Erhaltungstherapie entweder mit pharmakologischer Behandlung plus KVT inkl. Exposition oder pharmakologischer Behandlung plus Stressmanagementtraining durch. Die Verbesserungen zum Ende der ursprünglichen Therapie konnten dabei aufrechterhalten werden. In einer ähnlichen Studie (Foa et al. 2015) wurden während der 6-monatigen Erhaltungstherapie mit SSRIs und niederfrequenter VT mit Exposition sogar weitere geringfügige Symptomreduktionen beobachtet. Es ist aber darauf hinzuweisen, dass hier evtl. Effekte verschiedener Erhaltungstherapien erfasst werden und nicht ausschließlich die Nachhaltigkeit vorher abgeschlossener Therapien. O'Connor et al. (2012) berichteten stabile Besserungen über eine 6-monatige Follow-up-Phase nach KVT in kleinen Stichproben. Allerdings war die begleitende Medikation während des Follow-up nicht kontrolliert, ebenso wie weitere Variablen. Rector et al. (2019) fanden ebenfalls anhaltende Besserungen oder sogar eine weitere leichte Fortsetzung der Besserungen während der 6-Monats-Follow-up-Phase bei vorheriger Behandlung mit KVT inkl. Exposition. Whittal et al. (2010) fanden bei einer 12-Monats-Katamnese geringfügige Verschlechterungen im Katamnesezeitraum nach vorheriger Kognitiver Therapie, es blieben aber weiterhin deutliche Verbesserungen relativ zur Baseline bestehen. Vergleichbare Ergebnisse wurden von Wilhelm et al. (2009) und Belloch, Cabedo und Carrió (2008) berichtet. Launes et al. (2019a) belegten, dass das Bergen 4-Day Treatment (B4DT) seine sehr großen kurzfristigen Effekte auch noch 6 Monate nach Therapieende zeigt. Hansen et al. (2018) berichteten aus einer unkontrollierten Prä-Post-Studie zum B4DT, dass 12 Monate nach Ende der Therapie (zum Ende 77% Remission) immer noch 68% der Patienten remittiert waren. Jaurrieta et al. (2008b) in einer spanischen Studie und Jónsson, Hougaard und Bennedsen (2011) in einer dänischen Studie belegten, dass Patienten nach einer KVT sowohl im Einzel- wie auch im Gruppensetting den Erfolg zum Zeitpunkt des Therapieendes über 12 Monate aufrechterhalten konnten. Barlow et al. (2017) zeigten, dass sowohl transdiagnostische wie auch zwangsspezifische KVT zu anhaltenden oder sogar sich fortsetzenden Besserungen über 6 Monate nach Therapieende führen. DiMauro et al. (2013) fanden ein Jahr nach Therapieende einer ambulanten KVT in einer Stichprobe von 51 Patienten eine Effektstärke (Baseline bis Follow-up) von  $d = 1.33$ . Bestätigt wurden positive Langzeiteffekte von KVT auch in einer Studie von Elsner et al.



(2020) an einer Stichprobe von 120 Patienten, die 1 Jahr nach Therapieende nachbefragt wurden. Der durchschnittliche Y-BOCS-Wert stieg in der Nachbeobachtungsphase durchschnittlich um lediglich 1 Punkt wieder an. Die Effektstärke dieser nicht-signifikanten Verschlechterung lag bei  $d = -0.12$ , der Effekt der Besserung zwischen Baseline und Follow-up lag immer noch bei  $d = 1.46$ . Während also die Stabilität des Therapieerfolgs bis zu 12 Monaten nach Therapieende als inzwischen sehr gut belegt gelten kann, ist die Evidenzlage für längerfristige Nachbeobachtungszeiten deutlich schwächer. In einer Follow-up-Studie über 5 Jahre beobachteten Borges et al. (2011) nach KVT im Gruppenformat zwar eine andauernde Stabilität der Symptomreduktion, allerdings konnten nur weniger als die Hälfte der ursprünglich behandelten Patienten nachbefragt werden. Rufer et al. (2005) befragten 30 von 37 früher stationär behandelten Studienpatienten 6 bis 8 Jahre später. Diese hatten während der Studie KVT plus Medikation oder KVT plus Pillenplacebo erhalten. Die mittlere Symptomreduktion blieb über die Follow-up-Periode weitgehend erhalten. Allerdings waren alle bis auf einen Patienten in der Zwischenzeit mit weiteren Psychotherapien und/oder Pharmakotherapien behandelt, und 11 Patienten zwischenzeitlich rehospitalisiert worden. Unterschiede zwischen den beiden ursprünglichen Vergleichsgruppen bestanden zum Follow-up Zeitpunkt nicht. 27% der Patienten erfüllten am Ende des Nachbeobachtungszeitraums nicht mehr die Diagnosekriterien und hatten Y-BOCS-Gesamtwerte  $\leq 7$ . Van Oppen et al. (2005) führten eine Nachbeobachtung nach 5 Jahren bei 102 von 122 früheren Studienpatienten durch. Auch hier war die weitere Behandlung nicht kontrolliert. Mehr als die Hälfte (54%) der Patienten erfüllten nicht mehr die Diagnosekriterien der Zwangsstörung, unabhängig davon, ob mit KVT mit oder ohne zusätzliche SSRI-Gabe behandelt worden war. Külz et al. (2020) erhoben Katamnesen bei 30 der ursprünglich 60 Patienten, die 8 bis 10 Jahre zuvor stationär wegen einer Zwangsstörung mit KVT ohne begleitende Medikation behandelt worden waren. Von diesen befanden sich zum Katamnesezeitpunkt 20% im Remissionstatus. Für die prozentuale Besserung 9 Jahre nach der Behandlung im Vergleich zum Ausgangswert war entscheidend, ob Patienten ihre Expositionsübungen nach dem stationären Aufenthalt in Eigenregie fortgesetzt hatten. Hansen et al. (2019) zeigten in einer unkontrollierten Follow-up-Studie an 77 Patienten, dass nach Behandlung mit dem B4DT in der 4-Jahres-Katamnese immer noch 69% dieser Patienten Remissionsstatus hatten. Es bleibt festzuhalten, dass auch die wenigen längerfristigen Katamnese Studien vielversprechend wirken bezüglich der Stabilität der Behandlungsergebnisse von KVT, es fehlen aber bisher methodisch hinreichend gute Studien, die diese Hypothese verlässlich untermauern könnten. Insbesondere bedarf es präziserer Bestimmungen des Anteils an rückfälligen Patienten über längere Zeiträume sowie eine

individuelle Nachverfolgung solcher Verläufe und deren Behandlungsmöglichkeit. Elsner et al. (2020) konnten in einer naturalistischen Beobachtungsstudie an 120 Patienten zeigen, dass 12 Monate nach Abschluss einer KVT diejenigen Patienten, die bei Abschluss der Therapie im remittierten Zustand waren ( $\leq 12$  Punkte in der Y-BOCS), signifikant seltener Rückfälle im Katamnesezeitraum aufwiesen als solche, die den Remissionstatus nicht erreicht hatten. Ähnliche Befunde stammen von Eisen et al. (2013), wobei der Katamnesezeitraum sogar bis zu 5 Jahre betrug, sowie von Braga et al. (2005), die 1-Jahres-Katamnesen nach KVT im Gruppenformat analysierten. Angesichts der Bedeutung, die demzufolge der vollen Remission als Prädiktor für Stabilität des Therapieerfolgs zukommt, sollten Therapien insbesondere daraufhin bewertet werden, wie hoch der Anteil an remittierten Patienten bei Therapieende ist. Derzeit wird oft so vorgegangen, dass Boostersitzungen angeboten werden, wenn erneut klinische Symptomatik und Alltagsbeeinträchtigungen vorliegen und die letzte KVT erst relativ kurz ( $< 1$  Jahr) zurückliegt. Eine erneute vollständige Therapie wird begonnen, wenn die letzte mehrere Jahre zurückliegt oder der Eindruck besteht, dass die KVT nicht leitliniengerecht durchgeführt wurde. Außerdem werden Selbsthilfegruppen mit dem Ziel der gegenseitigen Stützung und der Stabilisierung der Therapieergebnisse angeboten. Eine evidenzbasierte Begründung für die letztgenannten rückfallprophylaktischen Maßnahmen ist derzeit noch nicht gegeben, jedoch besteht ein hoher klinischer Konsens dazu. Ebenfalls gibt es keine evidenzbasierte Begründung für einen Wechsel auf andere Therapieformen nach einem Rückfall.

#### **4.2.2.5. Klinische Signifikanz**

Neben der statistischen Signifikanz auf Gruppenebene ist für die klinische Einschätzung von therapiebedingten Veränderungen die Klassifikation individueller Patienten als „Responder“ oder „Remitter“ bedeutsam. Die Definition von Response und Remission wird allerdings in der Literatur sehr inkonsistent gehandhabt (Loerinc et al., 2015). Ein Lösungsversuch ist die Bestimmung von sogenannten klinisch signifikanten Veränderungen im Einzelfall (Jacobson & Truax, 1991). Kriterien dafür sind eine reliable, überzufällige Verminderung der Symptomschwere sowie ein Symptomwert nach der Therapie, der mehr in der Verteilung der Gesunden als in der der therapiesuchenden Patienten liegt. Fisher und Wells haben 2005 vorgeschlagen, dass ein Gesamtwert von 14 auf der Y-BOCS unterschritten werden muss und die Veränderung mindestens 10 Punkte betragen muss, um diese Kriterien zu erfüllen. Allerdings wurden auch andere Grenzwerte vorgeschlagen, je nach Reliabilitätsschätzung des

eingesetzten Messinstruments und der Symptomschwereverteilung der Bezugspopulation. In jüngster Zeit wurden einfacher zu handhabende Konsensus-Kriterien für Response und Remission publiziert (Mataix-Cols et al., 2016). Als Response gilt demnach eine 35-prozentige Reduktion des Y-BOCS Gesamtwertes, Remission erfordert Response sowie einen Y-BOCS-Gesamtwert bei Therapieende von  $\leq 12$ . Diese Konsensusdefinition von Remission und die nach Jacobson und Truax (1991) berechnete klinisch signifikante Änderung dürften in vielen Fällen ähnliche Einschätzungen erbringen. Weitere Methoden zur Bestimmung des Responsestatus sind die Clinical Global Impression Skalen, die als 1-Item Skalen aber stark beurteilerabhängig und daher problematisch sind. Öst et al. (2015) berichteten in ihrer Metaanalyse über einen durchschnittlichen Anteil von 43 bis 50% Remittern am Ende der KVT, während unter Placebo 12% remittiert waren. Launes et al. (2019a) und Hansen et al. (2018) fanden Remission gemäß der Konsensuskriterien sogar bei 62 bis 77%. Bei Whittal et al. (2010) waren 54% der Patienten in der KT-Bedingung klinisch signifikant gebessert, bei Belloch, Cabedo und Carrió (2008) waren es 81%. Jónsson, Hougaard und Bennedsen (2011) schätzen nur 28% ihrer Patienten nach KVT im Gruppenformat als klinisch signifikant gebessert ein, und 33% nach KVT im Einzelformat.

#### **4.2.2.6. Fazit**

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Wirksamkeit von KVT in der Gesamtschau im Vergleich zu inaktiven Kontrollbedingungen in der Behandlung der Zwangsstörungen zunehmend gut belegt ist. Die Effektstärken der Behandlung gehören zu den höchsten im Bereich der psychotherapeutischen Behandlung von psychischen Störungen (Hunsley, Elliott & Therrien, 2014). Die Konsistenz der Evaluationsstudien ist beeindruckend, negative Effekte werden nicht berichtet, sind aber auch kaum systematisch untersucht. Angesichts dieses erfreulichen Bildes kann die Empfehlung für die KVT mit Exposition und Reaktionsmanagement nur unterstrichen werden. Dennoch ist die Rate an remittierten Patienten weiterhin verbesserungsbedürftig. Als wichtigste Forschungslücken oder -mängel zu beklagen sind weiterhin die geringe Zahl qualitativ befriedigender Studien für längere Katamnesezeiträume, die in manchen Studien nicht aufgeklärte mögliche Interaktion der KVT-Effekte mit der unsystematisch verabreichten Begleitmedikation, sowie Inkonsistenzen in der Definition von Response und Remission.

---

#### **4-1**

**Bei einer Zwangsstörung soll eine störungsspezifische Kognitive Verhaltenstherapie (KVT) einschließlich Exposition als Psychotherapie der ersten Wahl angeboten werden.**

**Empfehlungsgrad: A**

**(Annahme mit 91.2% Zustimmung und 8.8% Enthaltungen)**

---

#### **4-2**

**Die Behandlung von Patienten mit Zwangsstörung mit Kognitiver Verhaltenstherapie einschließlich Exposition (KVT) sollte Strategien zur Rückfallprophylaxe beinhalten (z.B. Boostersitzungen zur Verstärkung und Wiederauffrischung von Therapieinhalten, Selbsthilfegruppe, Übergang in ambulante Psychotherapie nach stationärer Behandlung).**

**Empfehlungsgrad: Expertenkonsens**

**(Annahme mit 97.5% Zustimmung und 2.5% Enthaltungen)**

---

#### **4.2.3. Wirksamkeit von KVT im Vergleich zu Pharmakotherapie mit SSRIs oder Clomipramin oder anderen Psychopharmaka**

Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRIs) und Clomipramin werden relativ häufig in der Behandlung von Patienten mit Zwangserkrankungen eingesetzt. Die Frage der relativen Über- oder Unterlegenheit dieser Pharmakotherapien im Vergleich zur KVT wurde relativ selten direkt adressiert, obwohl sie von hoher praktischer Bedeutung ist. In dem schon in der vorherigen Version der Leitlinie erwähnten RCT (Foa et al., 2005) wurde u.a. ein Therapiearm mit Clomipramin mit einem KVT-Arm verglichen. Die KVT inklusive Expositionsbehandlung (n = 21 nach Protokoll) reduzierte den durchschnittlichen Y-BOCS-Wert von 24.6 auf 11.0, während in der Clomipramingruppe (n = 27 nach Protokoll) eine Besserung von 26.3 auf 18.2 erfolgte. Dieser Unterschied im Ausmaß der Besserung war signifikant. Der Anteil sehr gut

gebesserter Patienten (CGI = 1) war in der KVT-Gruppe ebenfalls signifikant höher (57% vs. 19%).

Neu aufgenommen in die Bewertung wurden nur wenige Studien. Simpson et al. (2013) zeigten Unterschiede in der Wirkung von Augmentation (zur bestehenden, aber nicht ausreichend wirksamen Therapie mit SSRI) durch entweder intensive Expositionsbehandlung (n = 40) oder die Gabe von Risperidon (n = 40). Augmentation mit KVT inklusive intensiver Expositionsbehandlung besserte die Zwangssymptomatik signifikant stärker als Augmentation mit Risperidon. Der Anteil von Expositionen mit Reaktionsmanagement umfasste in der Expositionsgruppe 88% der Therapiezeit. Auch sechs Monate später unter Weiterführung der Behandlungen, angepasst an den Schweregrad der Symptomatik, hatten Patienten in der KVT-Gruppe weiterhin signifikant geringere Y-BOCS-Werte als Patienten in der Risperidon-Gruppe (Foa et al., 2015). Am Ende dieser Erhaltungsphase zeigten 50% der Teilnehmer in der KVT-Gruppe Symptomremission (Y-BOCS  $\leq$  12), während dies nur bei 5% in der Risperidon-Gruppe der Fall war. Keinen Unterschied zwischen einer 12-wöchigen (2 Stunden/Woche) Behandlung mit KVT im Gruppenformat (n= 70) und einer 12-wöchigen Fluoxetin-Behandlung (n = 88) fanden Belotto-Silva et al. (2012). Allerdings waren die Dropout-Raten durchgängig hoch und die mittleren Endwerte nach Behandlung in beiden Gruppen noch deutlich im klinischen Bereich (Y-BOCS = 20.0 in der KVT-Gruppe, 20.3 in der SSRI-Gruppe). Ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen KVT (20 Stunden im Einzelformat, n = 16) und Sertralinbehandlung (n = 15) fanden Fineberg et al. (2018). Die Dropoutraten erreichten bis zu 60% und die Stichproben sind sehr klein, so dass die Studie keine Schlüsse zulässt. Eine Follow-up-Studie (Borges et al., 2011) eines vorherigen RCT (Sousa et al., 2006), der KVT in der Gruppe gegen Sertralin verglich, ist ebenfalls wegen nichtkontrollierter weiterer Behandlungen im Follow-up-Zeitraum nicht interpretierbar. Shareh et al. (2010) verglichen 7 Patienten, die mit metakognitivem Training (MKT) behandelt wurden mit ebenfalls 7 Patienten unter Fluvoxamin-Behandlung. Die MKT-Gruppe schnitt signifikant besser ab. Allerdings sind die Ergebnisse wegen der kleinen Gruppen und insgesamt sehr ungewöhnlichen Y-BOCS-Werten mit Vorsicht zu interpretieren.

In drei Metaanalysen wurde die verfügbare Evidenz zum Vergleich von KVT und Pharmakotherapie bei Zwangsstörungen zusammengefasst, wobei auch ältere Studien als die hier berichteten Einzelstudien eingingen. Öst et al. (2015) berechneten eine Überlegenheit von KVT gegenüber Pharmakotherapie (Hedges's  $g = 0.55$ ). Reid et al. (2021) kamen zu einem ähnlichen Ergebnis ( $g = 0.36$  zugunsten von KVT). Sie monierten allerdings, dass die

Pharmakotherapiestudien nicht immer die adäquate Dosierung verwendet hätten, so dass eine Unterschätzung des Pharmakotherapieeffektes nicht auszuschließen sei. In der Netzwerkanalyse von Skapinakis et al. (2016) wurde erneut die Überlegenheit von KVT im Vergleich mit Pharmakotherapie festgestellt. Durchschnittlich reduziert KVT die Symptomatik gemäß dieser Auswertung um etwa 5 Punkte mehr (Y-BOCS) als eine Behandlung mit SSRI oder Clomipramin. Wie bereits erwähnt liegt aber eine Schwäche einiger KVT-Studien darin, dass begleitende Medikation zugelassen war, so dass in den KVT-Effekten auch additive oder interaktive Wirkungen von KVT und Pharmaka stecken könnten.

Fazit: Es besteht nach wie vor ein erstaunlicher Mangel an methodisch guten Studien zu dieser Frage, obwohl die Relevanz für die Behandlungsauswahl sehr groß ist. Die Evidenz weist auf die KVT als die bessere Behandlungsalternative hin. Zu bedenken ist hierbei aber auch die Verfügbarkeit und die Akzeptanz der Behandlungsmethoden. Eine informierte Wahl des Patienten wäre wünschenswert, bedarf aber sowohl eines breiteren Versorgungsangebots, insbesondere mit KVT, aber auch weiterer Studien, die die eventuelle Überlegenheit einer Behandlungsalternative aufzeigen.

---

#### **4-3**

**Besteht die Wahl zwischen der Behandlung mit Serotoninwiederaufnahmehemmern (SSRI) oder Clomipramin und der Verhaltenstherapie (VT) mit Exposition, dann sollte die (K)VT bevorzugt werden.**

**Empfehlungsgrad: B**

**(Annahme mit 97.1% Zustimmung und 2.9% Enthaltungen)**

---

#### **4.2.4. Wirksamkeit von Verhaltenstherapie, Kognitiver Therapie und Kognitiver Verhaltenstherapie im Vergleich untereinander**

In der historischen Entwicklung der Verhaltenstherapie wurden kognitive und behaviorale Ansätze zunächst als getrennte Schulen betrachtet (vgl. Margraf, 2018). Heute sind die Ansätze nahezu untrennbar miteinander verbunden, so dass die Begriffe Kognitive Verhaltenstherapie

und Verhaltenstherapie häufig synonym verwendet werden. Dennoch gibt es Schwerpunkte in der Verwendung spezifischer Interventionstechniken, die eine grobe Einteilung in Verhaltenstherapie (VT), Kognitive Therapie (KT) und Kognitive Verhaltenstherapie (KVT) begründen. Bei VT werden hauptsächlich behaviorale Therapietechniken wie Exposition mit Reaktionsmanagement, bei KT kognitive Therapietechniken wie kognitive Umstrukturierung, und bei mit KVT gekennzeichneten Verfahren kognitive und behaviorale Therapietechniken kombiniert eingesetzt. Allerdings beinhalten als KT bezeichnete Therapien fast immer auch Verhaltensexperimente, die dazu eingesetzt werden, um Gefahrenbewertungen zu verändern (vgl. z.B. Salkovskis, Ertle & Kirk, 2018), so dass Überschneidungen mit Expositionstechniken vorliegen. Letztlich geht es in allen hier angesprochenen Varianten übergeordnet um die Anleitung zu erfahrungsbasiertem Lernen, was variierende Intensitäten von Angst auslösen kann. In der früheren Version der Leitlinie wurde auf die NICE-Leitlinie von 2005 verwiesen, die VT, KT und KVT im direkten Vergleich als ähnlich wirksam einschätzte. Bei genauerer Betrachtung einiger Studien stellt sich allerdings heraus, dass Exposition in den entsprechenden Studien nicht immer therapeutenbegleitet durchgeführt, sondern nur als Hausaufgabe verordnet wurde, wodurch die Kontrollierbarkeit der Bedingungen litt. Es gab zum damaligen Zeitpunkt nur begrenzte Evidenz, dass Therapieformen, die Expositionsübungen enthalten (also VT und KVT) gegenüber KT leicht überlegen sein könnten. In einer früheren Metaanalyse (Rosa-Alcázar et al., 2008) fanden sich aber keine statistisch begründbaren Wirksamkeitsunterschiede von VT, KT und KVT. Whittal, Thordarson und McLean (2005) zeigten in ihrer untersuchten Kohorte keine Wirksamkeitsunterschiede zwischen VT mit Schwerpunkt auf Exposition ( $n = 37$ ) und KT ( $n = 34$ ) sensu Salkovskis. Nach 12 Wochen Therapie fanden sich jeweils signifikante Reduktionen der Zwangssymptomatik und der Depressionssymptome, die im 3-Monats-Follow-up stabil blieben. Auch die Veränderungen der Kognitionen unterschieden sich nicht zwischen den untersuchten Gruppen. Bei Anwendung von KT und VT als Gruppentherapie fanden Whittal et al. (2008) im Follow-up-Zeitraum von zwei Jahren ebenfalls keine signifikanten Wirksamkeitsunterschiede zwischen den beiden Verfahrensvarianten. Es sei nochmals daran erinnert, dass auch in der KT eine Reihe von Verhaltensexperimenten durchgeführt werden, die dem Expositionsrational relativ nahekommen.

Seitdem wurden weitere Studien durchgeführt, die direkt oder indirekt Vergleiche verschiedener Varianten von VT und KT ermöglichen. Im Aktualisierungszeitraum der Leitlinie kamen als neue Studien hinzu: Belloch, Cabedo, & Carrió (2008), die in einem RCT mit kleinen Stichproben ( $n = 16$  vs.  $n = 13$ ) expositionsbasierte VT mit KT ohne Verhaltensexperimente oder Expositionen verglichen. In beiden Gruppen waren die Prä-Post-Effektstärken und die

Raten der klinisch signifikant gebesserten Patienten sehr hoch, signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht zu finden. Die kleine Stichprobe limitiert die Aussagekraft der Studie. Hu et al. (2012) zeigten in einer in China durchgeführten Studie, dass eine Variante der Kognitiven Therapie (Cognitive Coping Therapy) als add-on zur Pharmakotherapie besser abschnitt als ein add-on mit VT inkl. Expositionsübungen. Beide Gruppen waren mediziert, und die Studie weist einige methodische Mängel und Implausibilitäten auf, so dass valide Schlüsse auf die relative Über- oder Unterlegenheit einer der beiden psychotherapeutischen Therapievarianten kaum möglich sind. Olatunji et al. (2013b) verglichen in einer methodisch hochwertigen Studie VT inkl. Exposition mit KT. Der Besserungsverlauf war in der Gruppe mit Exposition anhaltender, und in der Nachbeobachtungszeit bis 1 Jahr nach Therapiebeginn (bzw. 8 Monate nach Therapieende) war die Symptomatik in der VT-Gruppe signifikant niedriger. Dies spricht für eine Überlegenheit der Therapievariante, die intensive Exposition einsetzt. Rector et al. (2019) verglichen VT inkl. Exposition, aber ohne kognitive Techniken bei  $n = 42$  Patienten mit KVT ( $n = 52$ ), die sowohl Exposition als auch kognitive Techniken umfasste. Die komplexere KVT zeigte sich dabei der reinen expositionsbasierten Therapie überlegen, die Effektstärke des Unterschieds lag bei  $d = 0.61$ . Es wurden allerdings nur 16 einstündige Therapieeinheiten eingesetzt. Steketee et al. (2019) verglichen anhand relativ großer Stichproben VT inkl. Exposition, KT und KVT. Die Therapieformen waren mit verschiedenen Therapiestandorten verbunden, zudem handelt es sich nicht um Originaldaten, sondern um eine Zusammenstellung von Daten aus früheren Studien, über die bereits andernorts berichtet wurde. Alle drei Therapieformen erzielten hohe Prä-Post-Effektstärken, ohne signifikante Unterschiede. Die Rate klinisch signifikant Gebesserter war in der KT und KVT Gruppe höher als in der Gruppe, die reine VT inkl. Exposition erhielt. Der zusätzliche Informationsgewinn aus dieser Studie ist begrenzt. In der Metaanalyse von Öst et al. (2015) fanden sich keine signifikanten Unterschiede aggregierter Studien zwischen VT mit Exposition und KT. Auch die Netzwerk-Metaanalyse von Skapinakis et al. (2016) bestätigte vergleichbar hohe Effekte von VT mit Exposition und KT. Dabei ist erneut zu bedenken, dass in den jeweiligen Therapiekategorien VT, KVT und KT deutlich variierende Therapiemanuale zur Anwendung kamen, so dass keine klare Differenzierung von Verfahren, die schwerpunktmäßig Exposition verwendeten und solchen, die das nicht taten, möglich ist.

Das Fazit lautet damit weiterhin, dass sowohl KT als auch VT sowie deren Kombination KVT in ihrer Wirksamkeit gut belegt sind. Eine eindeutige Überlegenheit einer der drei Verfahrensvarianten ist nicht durchgängig belegbar, tendenziell scheinen die methodisch besseren Studien darauf hinzuweisen, dass die integrative KVT bessere Ergebnisse erbringen



könnte. In der Praxis werden Techniken aus VT und KT von Therapeuten meist nach klinischer Erfordernis und Kenntnis kombiniert und lassen sich kaum klar voneinander trennen. Es ist also naheliegend, das gesamte Spektrum der Techniken aus VT inkl. Exposition und KT einzusetzen, um jedem Patienten bestmöglich zu helfen. Eine eigene Empfehlung wird hier nicht ausgesprochen.

#### **4.2.5. Effekte von Setting, Modus und Therapiedosis auf die Wirksamkeit von KVT**

##### **4.2.5.1. Einzel- vs. Gruppentherapie**

Die NICE-Leitlinie von 2005 beurteilte die Wirksamkeit von verhaltenstherapeutischen Einzel- versus Gruppentherapien unter Berücksichtigung der aufgewendeten Zeit, um die unterschiedliche Dosis in diesen Settings zu kontrollieren. Dabei wurden die aufgewendeten Therapiestunden pro Klient durch die Anzahl jeweils anwesender Patienten geteilt. Aus diesen Daten ließ sich indirekt ableiten, dass Gruppentherapien relativ weniger wirksam sein könnten. Kritisch muss dabei angemerkt werden, dass die Ermittlung der Therapiezeit dem Setting der Gruppentherapie nicht ausreichend gerecht wird, da Patienten von Gruppentherapieprozessen möglicherweise zusätzlich profitieren. Darüber hinaus waren die meisten der eingeschlossenen Studien für die Beantwortung dieser Fragen nicht konzipiert. Eine Metaanalyse von Jónsson und Hougaard (2009) untersuchte die Wirksamkeit von VT und KVT im Gruppensetting im direkten Vergleich zu Kontrollbedingungen. Drei RCTs erlaubten zum damaligen Zeitpunkt die Berechnung kontrollierter Effektstärken für Gruppentherapie. Diese betrug  $d = 1.12$  und liegt damit im Bereich von KVT im Einzelsetting. Nur eine RCT-Studie verglich Gruppentherapie direkt mit Einzeltherapie und einer Warteliste (Anderson & Rees, 2007). Hierbei zeigte sich eine tendenzielle, aber nicht signifikante Überlegenheit der individualisierten Behandlung, beide Therapieformate waren der Wartebedingung signifikant überlegen. Eine kleine Kohortenstudie von O'Connor et al. (2005a) untersuchte KVT im Gruppensetting ( $n = 9$ ) und im Einzelsetting ( $n = 17$ ). Die Einzeltherapie erbrachte durchschnittlich größere Symptomreduktionen (68 %) auf der Y-BOCS im Vergleich zur Gruppentherapie (38 %).

Seither wurden weitere Studien durchgeführt und in die vorliegende revidierte Leitlinie eingeschlossen. Braga et al. (2016) bestätigten in einer randomisierten kontrollierten Studie eine signifikante Überlegenheit einer KVT-Gruppentherapie ( $n = 61$ ) unter Verwendung von Exposition und Reaktionsmanagement im Vergleich zu einer Wartegruppe ( $n = 42$ ) bezüglich der Reduktion der Zwangssymptomatik (Y-BOCS). Jaurrieta et al. (2008a) führten eine Studie mit vergleichbarem Design mit  $n = 57$  Teilnehmern (je  $n = 19$  in Einzel- und Gruppensetting,

sowie Warteliste) durch. Beide Interventionsgruppen waren der Wartebedingung überlegen, im Vergleich der beiden Interventionsbedingung (nur Completer) unmittelbar nach Therapieende zeigte sich eine signifikant stärkere Reduktion der Y-BOCS-Werte in der Einzelbehandlung im Vergleich zur Gruppenbehandlung. Die Rate der Therapieabbrecher war in der Einzeltherapie höher. In den Intent-to-Treat-Analysen fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen Einzel- und Gruppenformat. Die Anschlussstudie zum weiteren Verlauf (Follow-up nach 6 und 12 Monaten; Jaurrieta et al. 2008b) zeigte in beiden Interventionsgruppen eine weitere Reduktion der Y-BOCS-Werte, ohne Unterschied zwischen Gruppen- und Einzeltherapie. Eine randomisierte kontrollierte Studie von Jónsson, Hougaard & Bennedsen (2011) verglich je 55 Patienten in Einzel- und Gruppentherapie (KVT) hinsichtlich der Veränderung der Zwangssymptomatik auf der Y-BOCS und dem OCI-R. Sowohl in der Einzel- als auch in der Gruppentherapie zeigten sich signifikante Symptomreduktionen am Ende der Therapie (Y-BOCS Prä-Post-Effektstärken: Einzel  $d = 1.24$ , Gruppe:  $d = 1.06$ ), sowie zu den Follow-up-Untersuchungen 6 und 12 Monate später. Klinisch bedeutsame Veränderungen nach 12 Monaten erreichten 28% der Patienten in der Gruppentherapie und 33 % in der Einzeltherapie. Sämtliche Gruppenunterschiede waren statistisch nicht bedeutsam. Die methodische Schwäche aller drei zuletzt genannten Studien besteht darin, dass keine unabhängigen Beurteiler der Symptomatik eingesetzt wurden.

Fazit: Zusammenfassend sprechen die vorliegenden Studien für die Wirksamkeit von KVT auch im Gruppenformat. Studien zum direkten Vergleich der Wirksamkeit von Einzel- und Gruppentherapie sind noch rar, zeigen jedoch, auch bei Betrachtung von Follow-up-Daten, insgesamt keine deutlich unterschiedliche Wirksamkeit. Hinsichtlich der Kosten- und Zeiteffizienz sowie des vielerorts noch vorhandenen Mangels an störungsspezifischen Einzeltherapieangeboten stellt die Gruppentherapie, falls verfügbar und von Patienten akzeptiert, eine Behandlungsalternative dar. Zu bedenken ist, dass das Angebot an KVT-Gruppentherapien derzeit ebenfalls noch gering zu sein scheint und daher im Praxisalltag bisher keine große Rolle spielt. Es wäre im Hinblick auf die Wirksamkeitsdaten wünschenswert, wenn hier eine Ausweitung des Angebotes stattfinden würde.

---

#### 4-5

**Kognitive Verhaltenstherapie (KVT) im Gruppensetting sollte bei der Behandlung von Zwangsstörungen, insbesondere wenn Einzeltherapie nicht verfügbar ist, angeboten werden.**

## **Empfehlungsgrad: B**

**(Annahme mit 94.3% Zustimmung und 5.7% Enthaltungen)**

---

### **4.2.5.2. Dauer und Intensität der Behandlung**

In der Vorläuferversion dieser Leitlinie wurde die NICE-Leitlinie von 2005 einbezogen, in der untersucht wurde, ob die Dosis der Therapie pro Patient die Wirksamkeit der verhaltenstherapeutischen Interventionen vorhersagt. Es wurde geschlossen, dass die Anzahl der Therapiestunden pro Patient mit der Wirksamkeit der Intervention assoziiert ist. Therapien, die mehr als 30 Stunden umfassen, erbrachten demnach bessere Ergebnisse als kürzere Therapien, allerdings wurde festgestellt, dass auch Therapien mit weniger als 10 Stunden effektiv sein können. Abramowitz, Foa und Franklin (2003) hatten den Effekt der zeitlichen Dichte von Therapieeinheiten (mehr oder weniger eng aufeinanderfolgende Sitzungen) in einer randomisierten kontrollierten Studie untersucht. Dazu verglichen sie eine intensive Blockbehandlungsvariante (n = 20; 15 zweistündige Expositionssitzungen über 3 Wochen täglich) mit einer „Twice-Weekly“-Variante (n = 20; 8 Wochen zweimal wöchentlich zweistündige Expositionssitzungen plus ein Telefonkontakt). Beide Behandlungsvarianten führten zu signifikanten Reduktionen der Zwangssymptomatik (Y-BOCS) mit hohen Effektstärken zum Therapieende (d = 2.70 in der intensiven Blockvariante, d = 1.80 in der Variante Twice-Weekly). Die Zahl der klinisch relevant Gebesserten war unmittelbar nach Therapieende im Intensivformat signifikant höher als im weniger intensiven Format. Zum Follow-up nach drei Monaten bestanden keine signifikanten Unterschiede mehr.

Aus dem Zeitraum seit der letzten Leitlinienveröffentlichung liegt eine neue Studie zum Einfluss der Zahl an Therapieeinheiten auf den Erfolg vor. Simpson et al. (2021) zeigten, dass bei medizierten KVT-Patienten, die während der ersten 34 Stunden keine Remission erreichten (64% der Ausgangsstichprobe, Kriterium Y-BOCS >12) die Verlängerung der KVT um weitere 16 Stunden bei 52% der bisher nicht Remittierten zur Remission führte. Dies ist ein direkter Hinweis, dass verlängerte KVT eine höhere Erfolgsrate nach sich ziehen kann. Auf dem Hintergrund der Evidenz, dass Remission ein wichtiges Ziel zur Minimierung von Rückfällen ist (Braga et al., 2005; Eisen et al., 2013, Elsner et al., 2020), kommt diesem Befund praktische Bedeutung zu.

Bezüglich der Intensität (zeitliche Verteilung von Therapieeinheiten) verglichen Storch et al. (2008) in einer nicht-randomisierten Studie ein Blocksetting (n = 32, 14 Sitzungen in drei Wochen) mit einer zeitlich gestreckten Anordnung der Expositionssitzungen (n = 32, 14 Sitzungen in 14 Wochen). Auch hier zeigten sich unmittelbar nach Behandlung und zum Follow-up nach drei Monaten in beiden Gruppen hohe Effektstärken (Y-BOCS Prä-Post-Effektstärken: täglich  $d = 2.94$ ; wöchentlich  $d = 2.04$ ), jedoch ohne signifikante Unterschiede zwischen den Bedingungen, weder zu Therapieende noch in der 3-Monats-Katamnese. Ein RCT mit n = 48 Teilnehmern verglich Expositionsbehandlung im Block mit einer Selbsthilfeintervention und einer Wartegruppe (Launes et al., 2019a). Das „Bergen 4-Day Treatment“ (B4DT) stellte die konsequente Durchführung von Expositionsübungen im Rahmen einer viertägigen Intensivbehandlung in den Mittelpunkt. Das Format vereinigt Gruppen- und Einzelsetting. Es wird in kleinen Gruppen von 3-6 Patienten und jeweils einem Therapeuten pro Patient gearbeitet. Am ersten Tag erfolgen Psychoedukation und Vorbereitung der Expositionsübungen in der Gruppe. An den Tagen 2 und 3 werden ganztägig (8 Stunden) Expositionsübungen in Begleitung und darüber hinaus bis in die Abendstunden in Eigenregie durchgeführt. Am vierten Tag werden die Ergebnisse in der Gruppe zusammengefasst und weitere Expositionsübungen für die Zeit nach der Behandlung erarbeitet. In der genannten Studie erfolgte nach drei Monaten eine Follow-up Sitzung. Die Selbsthilfeintervention als Kontrollbedingung bestand in der eigenständigen und alleinigen Bearbeitung eines Selbsthilfebuches ohne Therapeutenkontakt über einen Zeitraum von 12 Wochen. Im Vergleich zur Warteliste und zur Selbsthilfeintervention zeigte die B4DT-Gruppe eine hochsignifikant stärkere Reduktion der Y-BOCS-Werte zu Behandlungsende ( $d = 3.86$ ), die über die Follow-up-Messungen nach 3 und 6 Monaten erhalten blieb. Ein Ansprechen auf die Therapie (Y-BOCS-Reduktion  $\geq 35\%$ ) fand sich in der B4DT-Gruppe bei 94% der Patienten im Vergleich zu 13% in der Selbsthilfe-Interventionsgruppe und 0% in der Warteliste. Remittiert (Y-BOCS  $\leq 12$ ) waren in der B4DT-Gruppe 63% der Patienten, in der Selbsthilfebedingung 6% und in der Wartebedingung 0%. Kein Teilnehmer brach die Behandlung vorzeitig ab. In weiteren, allerdings unkontrollierten Evaluationsstudien zum beschriebenen B4DT, lag die Quote der Therapieabbrecher ebenfalls bei 0% (Havnen et al. 2017, Hansen et al., 2018) oder bei 2.8% (Launes et al. 2019b). Follow-up-Studien zeigten die langfristige Wirksamkeit und den Erhalt der Besserung der Zwangssymptomatik nach 12 Monaten (Hansen et al., 2018) sowie vier Jahren (Hansen et al., 2019). Die vergleichende Analyse der Therapieeffekte bei Patienten mit unterschiedlich schwerer Symptomatik ergab keine signifikanten Unterschiede in der Symptomreduktion (Hansen et al., 2018).

Fazit: Während die Evidenzlage zum Einfluss der Anzahl an Therapiesitzungen noch begrenzt ist, liegen gute Daten zur intensiven Expositionsbehandlung im Block vor. Diese erwies sich als hochwirksam. Die Studien dazu stammen allerdings bisher aus einer einzigen Arbeitsgruppe. Zudem gibt es noch zu wenige Studien, die direkte Vergleiche unterschiedlich dicht verteilter Expositionssitzungen durchgeführt haben, so dass es folglich noch Unsicherheiten bezüglich eventueller Überlegenheit des Intensivformats gibt. In allen genannten Studien wurde ein hoher Anteil von Expositionsübungen (> 80% der Therapiezeit) realisiert. Aspekte der Praktikabilität können die Entscheidung für die eine oder andere Variante beeinflussen. Ein Vorteil der Blockvariante könnte in einer schnelleren Symptomverbesserung liegen. Nachteile sind möglicherweise in der aufwendigeren Organisation solcher Intensivformate zu sehen.

---

#### **4-6**

**Besteht die Möglichkeit der Durchführung hochfrequenter Exposition mit Reaktionsmanagement (Blockexposition an unmittelbar konsekutiven Therapietagen; mindestens aber zwei lange Expositionseinheiten pro Woche), sollte diese Anwendung genutzt werden.**

**Empfehlungsgrad: B**

**(Annahme mit 91.4% Zustimmung und 8.6% Enthaltungen)**

---

#### **4-7**

**Kognitive Verhaltenstherapie (KVT) mit Exposition sollte unter der Voraussetzung eines Ansprechens auf dieses Vorgehen bis zum Erreichen einer klinischen Remission fortgeführt werden (Y-BOCS-Gesamtwert bei Therapieende  $\leq 12$ , sowie Verbesserung der Lebensqualität)**

**Empfehlungsgrad: B**

**(Annahme mit 100% Zustimmung)**

---

#### **4.2.5.3. Therapeutenanleitung und heimbasierte Therapie**

Die alte NICE-Leitlinie von 2005 nahm zur Frage therapeutengeleiteter Expositionen versus Übungen im Selbstmanagement keine Stellung. Eine ältere Metaanalyse von Abramowitz (1996) kam zu dem Ergebnis, dass therapeutengeleitete Expositionen wirksamer sind als Expositionen im Selbstmanagement des Patienten. Zum gleichen Ergebnis kam auch die Metaanalyse von Rosa-Alcázar et al. (2008). In der Studie von Tolin et al. (2007) betrug die durchschnittliche Reduktion des Y-BOCS-Wertes zum Therapieende 35% bei therapeutengeleiteter Exposition bzw. 17% bei selbstgeleiteter Exposition (ITT-Analysen). Dieses Ergebnis blieb über sechs Monate stabil. Rowa et al. (2007) untersuchten in einer kontrollierten Studie ambulante Einzel-VT, bei der die Expositionen entweder in der Praxis des Therapeuten ( $n = 14$ ) oder zuhause beim Patienten bzw. in der zwangsauslösenden Umgebung ( $n = 14$ ) durchgeführt wurden. Diese Studie konnte nach 14 Therapiesitzungen (je 90 Minuten) sowie in der Katamnese nach 3 und 6 Monaten keine signifikanten Wirksamkeitsunterschiede bezüglich Zwangssymptomatik, Depressivität und funktioneller Beeinträchtigung zeigen.

Im Update-Zeitraum der vorliegenden Leitlinie publizierten Launes et al. (2019a) eine randomisierte kontrollierte Studie, die intensive Exposition mit, zumindest anfänglicher, Therapeutenanleitung im Vergleich zu Exposition in Selbsthilfe, sowie einer Wartebedingung verglich. Eine Remission der Symptomatik (Y-BOCS bei Therapieende  $\leq 12$ ) zeigte sich in der therapeutengeleiteten Expositionsgruppe bei 63% der Patienten, aber nur bei 6% in der Selbsthilfe-Interventionsgruppe (siehe auch Kap. 4.2.5.2). Van Oppen et al. (2010) untersuchten ebenfalls den Einfluss von Therapeutenanleitung bei Expositionsübungen ( $n = 57$ ) im Vergleich zur Durchführung im Selbstmanagement des Patienten ( $n = 61$ ). Das manualisierte Therapieprogramm umfasste 12 Sitzungen, ab der dritten Sitzung wurden ausschließlich Expositionen außerhalb der Therapieräumlichkeiten durchgeführt (häusliches Umfeld, sowie Parks, öffentliche Plätze, Straßen). Der Anteil von Expositionsübungen betrug 83% der Therapiezeit, die jeweilige Sitzungsdauer 90 Minuten. In der Selbstmanagement-Gruppe betrug die Sitzungsdauer 30 Minuten für die durchzuführenden Übungen, welche vorher exakt geplant und schriftlich fixiert worden waren. Die Patienten sollten diese Übungen in der folgenden Woche eigenständig mindestens drei Mal mit einer Mindestdauer von einer Stunde durchführen. Beide Verfahrensvarianten erwiesen sich in der Reduktion der Zwangssymptomatik als hochgradig wirksam, die therapeutengeleitete Gruppe schnitt tendenziell besser ab (prä-post:  $d = 1.49$  vs.  $d = 1.09$  für die Selbstmanagementgruppe). Der Anteil klinisch signifikant gebesserter Patienten lag in der therapeutengeleiteten Bedingung bei

56% (Selbstmanagementbedingung: 43%), der Unterschied verfehlte die statistische Signifikanz ( $p = .14$ ). Die Quote der Therapieabbrecher in der Selbstmanagement-Gruppe betrug 20%, in der therapeutenbegleiteten Gruppe 9%.

Fazit: Zusammenfassend liegt etwas mehr Evidenz dafür vor, dass therapeutengeleitete Exposition der selbstgeleiteten Exposition überlegen ist. Möglicherweise erlaubt eine exakte und ausführliche Planung sowie schriftliche Fixierung der Expositionsübungen eine stärkere Wirksamkeit selbstgeleiteter Exposition, die an die Wirksamkeit therapeutengeleiteter Exposition herankommt. In der klinischen Praxis ist besonders bei erhöhtem Schwierigkeitsgrad der Expositionsübung eine Therapeutenbegleitung empfehlenswert. Zudem gilt weiterhin aus klinischer Sicht, dass therapeutengeleitete Expositionen dort durchgeführt werden sollen, wo die Zwangssymptomatik üblicherweise auftritt und zwangsbezogene Emotionen ausgelöst werden können.

---

#### **4-8**

**In der Kognitiven Verhaltenstherapie (KVT) sollen die Expositionen in Begleitung von Therapeuten angeboten werden und auf eine Überführung in das Selbstmanagement des Patienten abzielen.**

**Empfehlungsgrad: Expertenkonsens**

**(Annahme mit 95% Zustimmung und 5% Enthaltungen)**

---

#### **4-9**

**Expositionen im Rahmen einer Kognitiven Verhaltenstherapie (KVT) sollten von Therapeuten im häuslichen Umfeld oder in zwangsauslösenden Situationen (außerhalb von Praxis/Klinik) durchgeführt werden, falls die Zwangssymptome im Praxis- bzw. Klinik-Setting nicht aktualisierbar sind.**

**Empfehlungsgrad: Expertenkonsens**

**(Annahme mit 95% Zustimmung und 5% Enthaltungen)**

---

#### 4.2.5.4. Stationäre und teilstationäre KVT

Stationäre Programme für Zwangsstörungen sind im deutschsprachigen Raum üblicherweise relativ komplex aufgebaut und verfolgen ein multimodales Konzept der KVT. Therapeutenangeleitete und in Eigenregie durchgeführte Expositionen mit Reaktionsmanagement sind eingebettet in die Einzeltherapie sowie eine Reihe weiterer Maßnahmen wie indikative, störungsspezifische Gruppentherapien, Selbstsicherheitstraining, Achtsamkeitsgruppen, körperorientierte Verfahren und weitere begleitende Therapieelemente.

Dieser multimodale Ansatz versucht, den entsprechend den Indikationen für stationäre Therapie (vgl. Kap. 12.4) meist schwer und komplex erkrankten Patienten gerecht zu werden bzw. ein leitliniengerechtes Angebot zu machen, besonders dann, wenn adäquate ambulante Therapie unzureichend verfügbar ist. Das multimodale stationäre Vorgehen soll die Chance bieten, Therapieabbrüche zu minimieren, wobei eine empirische Überprüfung dieser Annahme bisher nicht erfolgt ist. Immerhin schätzen Stanley und Turner (1995) in ihrer Übersichtsarbeit die durchschnittliche Abbrecherquote bei rein expositionszentriertem Vorgehen auf etwa 30 %. Foa et al. (2005) berichten ebenfalls von bis zu 40 % der Patienten, die eine Expositionstherapie ablehnen. Demgegenüber finden Fisher und Wells (2005) in ihrer Analyse von fünf RCTs Abbrecherquoten von lediglich 6 bis 20 %. Für den stationären multimodalen Ansatz berichten Althaus et al. (2000) in ihrer Studie über 11 % Abbrecher, Reinecker und Zaudig (1995) in einer naturalistischen Studie ( $n = 616$ ) über 12.4 %. Trotz der methodischen Limitationen dieser Studien können diese Zahlen als eine vorläufige Stützung des multimodalen Ansatzes angesehen werden. Dabei variieren beim multimodalen Vorgehen die eingesetzten Therapiebausteine je nach Klinik.

Veale und Kollegen (2016) ermittelten metaanalytisch in über 19 untersuchten Studien zu stationärer Therapie einen robusten und hohen Prä-Post-Behandlungseffekt ( $g = 1.87$ , durchschnittliche Y-BOCS-Reduktion 10.7 Punkte). Sie wiesen auf die erhebliche Heterogenität der Studien hin. Die Patienten erhielten verschiedene Varianten der KVT mit Expositionsintensitäten zwischen 1 Stunde pro Woche über 6 Monate (Boschen, Drummond & Pillay, 2008) bis hin zu 20 Stunden pro Woche über 5 Wochen (Dèttore, Pozza & Coradeschi, 2013). Hinsichtlich der in einigen Studien untersuchten Prädiktorvariablen ergaben sich inkonsistente Ergebnisse. Am ehesten schien ein guter Behandlungserfolg von einer festen partnerschaftlichen Lebensgemeinschaft, sowie von einem entweder besonders hohen oder niedrigen Y-BOCS-Wert bei Aufnahme abhängig zu sein. Ein schlechtes Behandlungsergebnis



wurde auch durch das Vorhandensein von Symptomen pathologischen Hortens sowie von komorbidem Alkoholmissbrauch prädiiziert.

Bei der Mehrzahl der von Veale et al. (2016) meta-analytisch ausgewerteten Studien war begleitende medikamentöse Therapie nicht kontrolliert. Daher ist eine weitere Studie informativ, bei der die Patienten während der gesamten stationären Therapiedauer keine psychopharmakologische Therapie erhielten (Voderholzer et al., 2013). Im Rahmen einer bizentrischen Studie nahmen 60 Patienten an einer multimodalen stationären Therapie über 13 Wochen teil und erhielten durchschnittlich 2 Expositionssitzungen pro Woche. Insgesamt erfolgten 24 Stunden Exposition im Rahmen der Therapie. Die Y-BOCS-Werte verringerten sich signifikant von durchschnittlich 25.3 zu Beginn auf 14.1 am Ende der Therapie, entsprechend einer Prä-Post-Effektstärke von 2.45. Dies spricht dafür, daß die Effekte stationärer Verhaltenstherapie mit Exposition im Rahmen multimodaler Therapieprogramme auch ohne Psychopharmakotherapie groß sind.

In vielen Kliniken wird im Rahmen des Therapieangebots auch indikationsspezifische Gruppentherapie durchgeführt. Betroffene klagen vielfach darüber, dass sie sich in gemischten Patientengruppen zu wenig verstanden und als Außenseiter fühlen würden. Daraus ergibt sich das Rational für diese indikationsspezifischen Gruppentherapien (Hand & Tichatzki, 1979). Die Vorteile werden darin gesehen, dass die Teilnahme an einer Gruppe Gleichbetroffener zum Erleben starker Gruppenkohäsion, zum gegenseitigen Verständnis bezüglich der Symptomspezifika, zu gesteigerter sozialer Kompetenz, zu gegenseitiger Symptomkontrolle sowie der Entwicklung individueller Standards für „normales Verhalten“ und schließlich vor allem zu fundierter gegenseitiger Unterstützung beim Expositionstraining führt. Eine empirische Stützung dieser klinischen Eindrücke ist methodisch allerdings schwer zu erbringen und steht noch aus. Die Befundlage ist daher derzeit nicht ausreichend, um Empfehlungen daraus abzuleiten.

---

#### **4-10**

**Stationäre Therapie, die Kognitive Verhaltenstherapie (KVT) mit Exposition und Reaktionsmanagement im Rahmen multimodaler, für Zwangsstörungen spezialisierter Therapieprogramme anbietet, ist bei Zwangsstörungen wirksam und erzielt hohe Effektstärken.**

**Empfehlungsgrad: Statement**

**(Annahme mit 94.3% Zustimmung und 5.7% Enthaltungen)**

---

#### **4.2.6. Einbeziehung von Angehörigen in die KVT**

Im klinischen Alltag ist die Einbeziehung von Angehörigen (Bezugspersonen) bei der psychotherapeutischen Behandlung von Patienten mit Zwangsstörungen aus verschiedenen Gründen sinnvoll: Viele Angehörige sind in die Zwangssymptomatik aktiv involviert und werden gedrängt, selbst Zwangsrituale mit auszuführen. Das Verhalten von Angehörigen kann sich in diesem Zusammenhang krankheitsaufrechterhaltend auswirken, so dass es notwendig erscheint, Angehörige zu Beginn einer Psychotherapie in den Behandlungsprozess einzubeziehen. Insbesondere psychoedukative Elemente sind nützlich, um Information über die Erkrankung und deren funktionale Bedeutung zu vermitteln. Darüber hinaus können Angehörige angeleitet werden, ihrerseits das Mitausführen von Zwangsritualen zu unterlassen. Angehörige können dabei unterstützt werden, die Patienten im Rahmen der Expositionsbehandlung hilfreich zu begleiten, ohne Vermeidungsverhalten und Sicherheitsrituale mitzuvollziehen. Einen weiteren Grund für die Einbeziehung von Angehörigen und nahen Bezugspersonen stellt die Tatsache dar, dass diese in ihrer Lebensqualität durch die Erkrankung des Patienten selbst erheblich beeinträchtigt sein können. Auch im Rahmen des notwendigen Transfers der Expositionsübungen in die häusliche Umgebung der Patienten erscheint es indiziert, mindestens die im gleichen Haushalt lebenden Angehörige einzubeziehen. Die allgemeinen Prinzipien und Empfehlungen zu psychosozialen, multiprofessionellen und gemeindebasierten Therapien bei schweren psychischen Störungen wurden in einer eigenen S3-Leitlinie beschrieben (DGPPN, 2018).

Insgesamt gibt es allerdings nur wenige Studien, die sich direkt mit der Wirksamkeit von Interventionen unter Einbezug von Angehörigen befassen. Neben den bereits in der alten Leitlinie berücksichtigten Quellen (Mehta, 1990; Aigner et al., 2004) sind folgende aktuelle Publikationen relevant: Thompson-Hollands et al. (2015) untersuchten in einer kleinen Stichprobe (n = 18) den Effekt von kurzen Familieninterventionen zuzüglich zu Expositionsbehandlung mit Reaktionsmanagement. Aufgrund methodischer Schwächen der Studie können keine belastbaren Aussagen zum Erfolg der Intervention gemacht werden. Eine Metaanalyse zu „Family-Inklusive Treatments (FITs)“ von Thompson-Hollands et al. (2014)

wies darauf hin, dass FITs hohe Effektstärken, auch langfristig, haben können. Insbesondere gibt es Hinweise, dass ein besseres Therapieergebnis zu erzielen ist, wenn die reduzierte Einbindung von Angehörigen in die Zwangssymptomatik angestrebt wird. Baruah et al. (2018) untersuchten in einer Studie in Indien (n = 64) den Effekt von kurzen familienbasierten Interventionen neben medikamentöser Therapie, Entspannungsübungen und psychotherapeutischer Expositionsbehandlung. Aufgrund der Unklarheit, welche Komponenten wirksam waren, können keine spezifischen Aussagen aus dieser Untersuchung abgeleitet werden. Gomes et al. (2016) untersuchten den Einfluss von in KVT-Gruppentherapien einbezogenen Familienmitgliedern in einer relativ großen Stichprobe (n = 140). Obgleich Hypothesen etwa zur Verstärkung von Zwangssymptomatik durch Angehörige (z.B. durch Übernahme von Zwangshandlungen) abgeleitet werden, machen es methodische Schwächen unmöglich, Aussagen zur spezifischen Wirksamkeit von Interventionskomponenten oder zu deren klinischer Bedeutsamkeit zu machen. Weitere Hinweise für die potenzielle Nützlichkeit spezifischer Interventionen bei Zwangserkrankten wurden kasuistisch publiziert (Jahn et al., 2022). Abramowitz et al. (2013a und b) beschrieben einen Ansatz, der vor allem auf zusätzliche Interventionen für Paare abzielt, von denen ein Partner eine Zwangsstörung aufweist. Die Überlegungen folgen den oben beschriebenen Argumenten für den Einbezug von Angehörigen und Familienmitgliedern und liefern Anschauungsmaterial in drei Fallstudien. Diese liefern aus methodischer Sicht allerdings ebenfalls nur schwache Evidenz für die Wirksamkeit der Interventionen.

Fazit: Zwar ist die Evidenzlage hinsichtlich der Effekte der Einbeziehung von Angehörigen in der Verhaltenstherapie aufgrund des Überwiegens von methodisch schwachen Studien noch unbefriedigend, es erscheint aufgrund einiger Befunde und insbesondere klinischer Erfahrungen jedoch sinnvoll und notwendig, nahe Bezugspersonen oder Angehörige in den Gesamtprozess und insbesondere in die störungsspezifische Verhaltenstherapie einzubeziehen.

---

#### **4-11**

**Die Einbeziehung von engen Bezugspersonen bei der Durchführung einer Kognitiven Verhaltenstherapie (KVT) ist zu empfehlen.**

**Empfehlungsgrad: Expertenkonsens**

### **4.3. Weiterentwickelte Varianten der KVT**

#### **4.3.1. Akzeptanz- und Commitmenttherapie**

Die Akzeptanz- und Commitment-Therapie (ACT) nach Hayes und Kollegen (1999) stellt eine Weiterentwicklung der kognitiven Verhaltenstherapie dar, die eine offene, akzeptierende Haltung insbesondere auch gegenüber schwierigen Gedanken und Gefühlen sowie den Aufbau engagierten Handelns anhand persönlicher Werte und Ziele fördern möchte. Dabei gelangen sowohl Elemente aus der Achtsamkeitstradition als auch verhaltenstherapeutische Strategien zum Einsatz. Auch wenn es viele Überschneidungen mit der klassischen KVT gibt, betonen beide Konzepte bedeutsame Unterschiede.

In der Vorläuferversion dieser Leitlinie wurde bereits die Studie von Twohig et al. (2010) erwähnt. Diese verglichen in einem randomisierten kontrollierten Design acht wöchentliche Sitzungen ACT (ohne explizites Expositionstraining; n = 41) mit Progressiver Muskelentspannung (n = 38). Die Dropout-Raten waren in beiden Bedingungen niedrig. 46 % der Patienten in der ACT-Gruppe waren klinisch signifikant gebessert, nur 13 % waren dies in der Entspannungsgruppe (ITT-Analyse). Auch im 3-Monats-Follow-up blieben diese Besserungsraten und der signifikante Unterschied zwischen den Gruppen erhalten. Im NICE-Update (NICE, 2013) wurde resümiert, dass eine Änderung der bestehenden Empfehlungen (Medikation mit SSRI oder mindestens 10 Stunden KVT) aufgrund des fehlenden direkten Vergleichs zwischen ACT und KVT unwahrscheinlich sei.

Mittlerweile liegen weitere vergleichende Studien vor. In einem RCT von Vakili, Gharaee und Habibi (2015) an 32 Patienten wurde ACT mit alleiniger SSRI-Behandlung (Fluoxetin oder Sertralin) sowie der Kombination von ACT und Medikation verglichen. Hier konnte durch ACT eine signifikant stärkere Symptomreduktion erzielt werden als durch SSRI alleine. Eine klinisch signifikante Veränderung fand in der ACT-Bedingung bei 44% der Teilnehmer statt, in der Kombinationsbedingung bei 40%, und in der SSRI-Bedingung bei nur 13%. Etwa 20% der Patienten der ACT- und der Kombinationsbedingung zeigte nach der Therapie einen Y-BOCS-Wert  $\leq 8$  (hier als Remission gewertet), während in der SSRI-Bedingung kein Patient remittierte. Die Kombinationsbehandlung war der alleinigen ACT-Therapie nicht überlegen. Es wurden keine Angaben zu Dauer und Frequenz des Behandlerkontakts sowie der tatsächlichen Dosierung der Medikation gemacht (nur Angabe des Dosisbereichs), zudem wurde keine ITT-

Analyse berichtet. In einer weiteren Studie von Twohig und Kollegen (2018) an 58 Personen mit Zwangserkrankung wurde klassische KVT inklusive Exposition mit einer Kombinationstherapie bestehend aus KVT inklusive Exposition plus ACT verglichen. Beide Therapien umfassten 16 Sitzungen von je 120 min, die zweimal pro Woche stattfanden. Beide Therapieformen erzielten vergleichbare Ergebnisse bzgl. Veränderung von Zwangssymptomen, sekundären Ergebnismaßen wie depressiver Symptomatik, zwangsspezifischen Einstellungen, Adhärenz sowie Dropout-Raten. In beiden Therapievarianten besserte sich die überwiegende Mehrheit der Patienten (KVT 68%, KVT + ACT: 70%) in klinisch signifikantem Ausmaß. Zum 6-Monats-Follow-up ergaben sich keine signifikanten Verschlechterungen. Die Wirksamkeit reiner ACT-Techniken ohne KVT mit Exposition wurde in dieser Studie nicht geprüft.

Fazit: Erste Befunde weisen derzeit auf eine bestehende Wirksamkeit von ACT hin, für eine abschließende Beurteilung ist die Datenbasis aber noch zu klein. Bisher gibt es zudem Hinweise, dass ACT der Pharmakotherapie überlegen sein könnte. Es ist aber nicht belegbar, dass zusätzliche ACT-basierte Interventionen zu einer Steigerung der Wirksamkeit oder der Akzeptanz KVT-basierter Behandlung führen.

---

#### **4-4**

**Akzeptanz- und Commitmenttherapie (ACT) kann für die Therapie von Zwangsstörungen in Erwägung gezogen werden.**

**Empfehlungsgrad: 0**

**(Annahme mit 94.4% Zustimmung, 2.8% Ablehnung und 2.8% Enthaltungen)**

---

#### **4.3.2. Weitere achtsamkeitsbasierte Verfahren**

Achtsamkeitsbasierte Therapieelemente haben in verschiedene Weiterentwicklungen der Verhaltenstherapie Eingang gefunden, so z.B. in ACT (siehe Kap. 4.3.1) oder in der Mindfulness Based Cognitive Therapy (MBCT). Diese Verfahren streben eine Aufmerksamkeitslenkung hin zum gegenwärtigen Augenblick an, sowie den Aufbau einer annehmenden, offen-wohlwollenden Grundhaltung gegenüber jeglicher Erfahrung, auch

unangenehm empfundenen Gefühlen und Gedanken. Dies wird als relevant für Menschen mit Zwangserkrankungen angesehen, bei denen oftmals eine starke Selbstabwertung zu finden ist. Bei achtsamkeitsbasierten Verfahren gelangen u.a. traditionelle buddhistische Meditationspraktiken und wertebasierte Elemente zum Einsatz.

Zwei randomisierte kontrollierte Studien untersuchten den Einfluss von achtsamkeitsbasierter kognitiver Therapie (MBCT) als weitere Intervention bei Patienten, die bereits mit kognitiver Verhaltenstherapie behandelt wurden. MBCT (Segal, Williams & Teasdale, 2002) wurde ursprünglich zur Rückfallprophylaxe bei Depressionen entwickelt und ist inzwischen für mehrere Störungsbilder angepasst. Külz et al. (2019) fanden in einem RCT an 125 Patienten mit einer zwangsspezifischen Adaptation des MBCT (Külz & Rose, 2014) im Vergleich zu einer psychoedukativen Gruppe („Coaching-Gruppe“) eine signifikant größere Symptomreduktion im Bereich der subjektiv berichteten Zwangssymptomatik (Effektgröße  $\eta^2_{\text{partial}} = 0.053$ ) sowie eine höhere Responserate, allerdings fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bzgl. der Fremdratings durch Kliniker. Die psychoedukative Gruppe beinhaltete neben allgemeiner Wissensvermittlung auch metakognitive und neurobiologische Perspektiven. Die Dropout-Raten lagen in beiden Gruppen unter 10%. Die Patienten hatten innerhalb von drei Jahren vor der Studie an einer Verhaltenstherapie mit Exposition ohne hinreichende Response teilgenommen. Im 12-Monats-Follow-up (Cludius et al., 2020) zeigten sich für beide Bedingungen große Verbesserungen im Vergleich zur Baseline-Messung, allerdings keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. In einem weiteren RCT (Key et al., 2017) an 36 Patienten, die in der Vergangenheit bereits mit KVT und Exposition im Gruppenformat therapiert worden waren, jedoch nicht remittierten (Y-BOCS > 13 Punkte), führte das MBCT-Programm im Vergleich zu einer Wartelisten-Kontrollgruppe zu signifikant besserer Reduktion der Zwangssymptomatik, wobei nur Selbstratings vorlagen.

Zu achtsamkeitsbasierter Expositionsbehandlung führten Strauss et al. (2018) eine randomisierte kontrollierte Pilotstudie durch. Es wurden 10 Sitzungen achtsamkeitsbasierter Expositionsbehandlung im Gruppensetting (n = 19) verglichen mit konventioneller Expositionstherapie in der Gruppe (n = 17) nach den Prinzipien inhibitorischen Lernens (Arch und Abramowitz, 2015). Die klinischen Besserungen (Y-BOCS) waren in beiden Gruppen ähnlich. Zum Zeitpunkt des 6-Monats-Follow-ups waren beide Gruppen um knapp 12 Punkte auf der Y-BOCS gebessert. Es blieb unklar, ob die beiden Gruppen in relevanten Variablen zu Therapiebeginn vergleichbar waren. Eine Studie von Madani et al. (2013) an 30 Patienten zeigte

signifikant stärkere Besserungen der Zwangssymptome zum Post- und zum Follow-up-Zeitpunkt durch einen achtsamkeitsbasierten Gruppenansatz im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Allerdings gibt es keine detaillierten Informationen zu den Gruppeninhalten.

Fazit: Insgesamt weisen erste randomisierte kontrollierte Studien darauf hin, dass MBCT bei Patienten mit unzureichender Therapieresponse auf KVT zu einer signifikanten Reduktion von Zwangssymptomen führen kann. Weitere achtsamkeitsbasierte Ansätze, darunter auch achtsamkeitsbasierte Exposition kommen als Modifikation oder Ergänzung der Expositionsbehandlung potenziell in Frage, es bedarf aber zur Erhärtung der Evidenzlage weiterer, methodisch hinreichend guter Studien.

---

#### **4–12**

**Achtsamkeitsbasierte kognitive Therapie als Gruppenangebot (MBCT) kann zur Behandlung von Zwangsstörungen in Erwägung gezogen werden, wenn zuvor keine ausreichende Response auf (K)VT erfolgt ist.**

**Empfehlungsgrad: 0**

**(Annahme mit 100% Zustimmung)**

---

#### **4–13**

**Achtsamkeitsbasierte Exposition in der Gruppe kann zur Behandlung von Zwangsstörungen in Erwägung gezogen werden.**

**Empfehlungsgrad: 0**

**(Annahme mit 100% Zustimmung)**

---

### **4.3.3. Metakognitive Therapieansätze**

Metakognitive Ansätze umfassen eine Gruppe von Behandlungskonzepten, bei denen der Fokus

auf metakognitiven Inhalten, d.h. Annahmen und Überzeugungen in Bezug auf das Denken liegt. Ziel ist es, Betroffenen mehr Flexibilität in der Aufmerksamkeitslenkung, der Überwachung und der Regulation mentaler Prozesse zu ermöglichen (vgl. Philipp et al., 2019).

Zu metakognitiven Ansätzen bei psychischen Störungen liegt eine Metaanalyse von Philipp et al. (2019) vor. Für den Bereich Zwangsstörungen wurden vier Studien zu metakognitivem Training als Selbsthilfeansatz (myMCT; Moritz et al., 2010) berücksichtigt. Da es sich um ein internetbasiertes Selbsthilfeverfahren handelt, wird es an anderer Stelle der Leitlinie diskutiert (vgl. Kap. 4.4.1). Zu metakognitivem Training in der Gruppe (Metakognitives Training bei Zwangsstörungen, Z-MKT) als Adaptation des MCT-Selbsthilfeansatzes für das face-to-face Setting gibt es bislang einen RCT (Miegel et al., 2021). Hierbei wurde der Effekt von Z-MKT (8 wöchentliche Sitzungen;  $n = 39$ ) mit einer Wartebedingung ohne weitere Einschränkungen („care as usual“;  $n = 40$ ) verglichen. Die Z-MKT-Bedingung führte zu signifikant stärkerer Reduktion der Zwangssymptomatik (Y-BOCS), wobei die durchschnittliche Gesamtverbesserung nur drei Punkte betrug. Zum 3-Monats-Follow-up unterschieden sich die Gruppen im Gesamtwert der Y-BOCS nicht mehr, Zwangshandlungen waren aber weiterhin signifikant stärker in der Z-MKT-Bedingung reduziert. 97% der Teilnehmer bewerteten Z-MKT als nützlich und gut verständlich. In einer vorhergehenden Studie wurde eine differenzielle Wirkung der einzelnen Module auf die jeweiligen Denkverzerrungen berichtet (Miegel et al., 2020).

Zu Metakognitiver Therapie nach Wells (2009) im Gruppenformat liegt neben einer kleinen unkontrollierten Studie an 9 Personen mit signifikanter Besserung in der Y-BOCS (Rees & van Koesveld, 2008) eine große naturalistische Vergleichsstudie an 220 Patienten ohne Randomisierung vor (Papageorgiou et al., 2018). Die 4-wöchige metakognitive Gruppenintervention mit zwölf Sitzungen erbrachte im Vergleich zu KVT eine signifikant höhere Rate an Respondern. Beide Verfahren zeigten hohe Prä-Post-Effektstärken ( $g = 2.89$  für Metakognitive Therapie;  $g = 2.3$  für KVT). Die Ergebnisse beruhen ausschließlich auf Selbstberichten der Patienten, eine Adhärenzkontrolle fand nicht statt. Von Shareh et al. (2010) wurde Metakognitive Therapie mit medikamentöser Behandlung durch Fluvoxamin und einer Kombinationsbehandlung aus metakognitiver Therapie und Fluvoxamin verglichen. Metakognitive Therapie war signifikant wirksamer als Medikation allein. Die Ergebnisse sind aufgrund der kleinen Stichproben ( $n = 7$  je Bedingung) nur eingeschränkt aussagekräftig. Rupp und Mitarbeiter (2019) untersuchten die Wirksamkeit der metakognitiven Technik „Losgelöste Achtsamkeit“ (Trennung zwischen Selbst und Gedanken durch reine Beobachtung mentaler



Prozesse) im Vergleich zu kognitiver Umstrukturierung an 40 Patienten mit Zwangsstörung und fanden in beiden Bedingungen signifikante Unterschiede zur Wartelistenkontrollgruppe, jedoch keine zwischen den aktiven Bedingungen. Die Studie war allerdings nicht geeignet, um Nichtunterlegenheit statistisch zu belegen. In einer randomisierten kontrollierten Pilotstudie zu Metakognitiver Therapie (Glombiewski et al., 2021) wurden ambulante Patienten entweder der Bedingung Metakognitive Therapie (n = 19, 14 Sitzungen) oder der Bedingung KVT inklusive Exposition (n = 18) zugeteilt. In beiden Bedingungen zeigten sich große und signifikante Behandlungseffekte (Y-BOCS) nach Therapie sowie zum 3-Monats-Follow-up, ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Teilnehmer des metakognitiven Therapieprogramms nahmen signifikant weniger Therapeutenzeit in Anspruch. Die Ergebnisse geben erste Hinweise, dass Metakognitive Therapie ähnlich effektiv sein könnte wie KVT mit Exposition und eventuell zeitökonomischer.

Fazit: Bisherige Studien deuten darauf hin, dass Metakognitive Therapie nach Wells Zwangssymptome verringern kann. Auch für das Metakognitive Training bei Zwangsstörungen (Z-MKT) gibt es Hinweise auf gute Akzeptanz und Effektivität. Die Datenlage ist insgesamt noch schmal und die Qualität der Studien nur teilweise zufriedenstellend. Da die Akzeptanz gut ist, die Zeitökonomie vorteilhaft, und keine negativen Effekte berichtet wurden, kommen metakognitive Techniken zumindest als Ergänzung des Therapiespektrums in Frage. Diese Verfahrensvarianten bedürfen aber weiterer Evaluationen mit methodisch strengeren Designs.

---

#### **4–14**

**Metakognitive Therapieansätze können zur Behandlung von Zwangsstörungen in Erwägung gezogen werden.**

**Empfehlungsgrad: 0**

**(Annahme mit 94.4% Zustimmung, 2.8% Ablehnung, und 2.8% Enthaltungen)**

---

#### 4.3.4. Weitere Varianten

In den vergangenen Jahren wurden weitere Verfahren wie Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR), Schematherapie, Assoziationsspaltung, Danger Ideation Reduction Therapy (DIRT), und Inferenzbasierte Therapie in der Behandlung von Zwängen untersucht.

Der ursprünglich zur Traumabehandlung entwickelte EMDR-Ansatz könnte insbesondere vor dem Hintergrund hilfreich sein, dass Patienten mit Zwängen häufig unter unzureichend integrierten, emotional belastenden Erfahrungen leiden. In einem RCT von Marsden et al. (2018) an 55 Patienten waren 16 Sitzungen EMDR vergleichbar wirksam wie Kognitive Verhaltenstherapie. Allerdings erlauben die Daten aufgrund einer Dropout-Rate von 41% in der EMDR-Gruppe (35% in der KVT-Gruppe), fehlenden Angaben zu begleitender Medikation und nur auf Selbstauskunft basierender Symptommessung keine eindeutige Wirksamkeitseinschätzung von EMDR. In einer Studie von Nazari et al. (2011) an 90 Patienten war EMDR signifikant wirksamer bezüglich Symptomreduktion als Citalopram (20 mg). Auch hier ist eine Wirksamkeitseinschätzung aufgrund vieler Dropouts (36% in der EMDR-Bedingung) und fehlenden Angaben über Anzahl und Häufigkeit der Sitzungen nur sehr eingeschränkt möglich.

In einer randomisierten kontrollierten Studie von Jelinek et al. (2018) nahmen Patienten ergänzend zu KVT mit Exposition (stationär und ambulant) entweder über sechs Sitzungen an einem computerisierten Hirnleistungstraining (CogPack; n = 55) oder an therapeutengeleiteter Assoziationsspaltung teil (n = 54). Letztere stellt eine Adaptation der Selbsthilfeversion (Moritz et al., 2007, für einen systematischen Review siehe Ching et al., 2019) dar. Die Methode basiert auf semantischen Netzwerkmodellen und zielt darauf ab, anstatt zwangstypischer Assoziationen alternative positive bzw. neutrale Assoziationen aufzubauen und ist auch Teil des Z-MKT (siehe 4.3.3) und des myMCTs (siehe 4.4.1). Assoziationsspaltung wurde von den Patienten gut angenommen und die mit KVT plus Assoziationsspaltung behandelten Teilnehmer verbesserten sich, allerdings nicht stärker als diejenigen, welche KVT plus Hirnleistungstraining erhielten.

Khodarahimi (2009) untersuchte die Wirksamkeit von 12 Sitzungen Sättigungstherapie (n = 20), einer Variante der expositionsbasierten KVT im Vergleich zu herkömmlicher KVT mit Exposition (n = 20) und einer Kontrollgruppe (n = 20). Im Rahmen der Sättigungstherapie werden die Patienten instruiert, sich gegenüber den zwangsauslösenden Situationen zu exponieren und dabei die Rate ihrer Zwangshandlungen zu verdoppeln oder verdreifachen, um schließlich einen Sättigungseffekt und somit Abnahme der Zwangsrituale zu erzielen. Die

Patienten in den beiden Therapiebedingungen erreichten extrem hohe Symptomreduktionen (jeweils mehr als 30 Punkte auf der Y-BOCS), bei ungewöhnlich hohen durchschnittlichen Ausgangswerten ( $Y\text{-BOCS} > 36$ ). Die Plausibilität der Daten ist daher fraglich, zumal Komorbiditäten angeblich ausgeschlossen waren. Die Studie weist etliche methodische Mängel auf (z.B. Selbstzuweisung, keine Angaben zu Dropouts etc.).

Stationäre Expositionsbehandlung mit schematherapeutischen Elementen wurde von Thiel et al. (2016) im Rahmen einer unkontrollierten Studie an 10 Patienten untersucht, welche bislang nicht auf KVT respondiert hatten. Es zeigte sich eine signifikante Besserung der Zwangssymptomatik mit großen Effektstärken. Aussagekräftige Studien im Kontrollgruppendesign zur Schematherapie bei Zwangsstörungen stehen noch aus.

Inferenzbasierte Therapie stützt sich auf ein Störungsmodell, welches »inferential confusion« als zentral ansieht. Demnach entscheiden Patienten mit Zwangsstörung durch Abwägen subjektiver und dabei abwegiger Möglichkeiten über ihre Handlungen, unter Vernachlässigung objektiver Tatsachen (O'Connor et al., 2009). Zu Inferenzbasierter Therapie liegen mittlerweile zwei Studien vor. O'Connor et al. (2005b) verglichen in einer kontrollierten Studie VT mit Exposition ( $n = 12$ ), KVT ( $n = 16$ ) und Inferenzbasierte Therapie ( $n = 16$ ). Alle drei Behandlungsformen waren gleich wirksam in der Reduktion der Zwangssymptomatik. Die Studie hat allerdings zu kleine Stichproben, um belastbare Aussagen über Äquivalenz treffen zu können. In einem neueren RCT untersuchten Visser et al. (2015) die Wirksamkeit von 24 Sitzungen Inferenzbasierter Therapie ( $n = 43$ ) im Vergleich zu KVT in gleichem Umfang ( $n = 47$ ). Die Patienten waren danach selektiert, dass sie wenig Einsicht in die Irrationalität ihrer Zwangsbefürchtungen hatten. In beiden Gruppen fanden sich hochsignifikante Besserungen ohne signifikanten Unterschied zwischen den Bedingungen. In einer post-hoc Subgruppenanalyse von Patienten mit besonders wenig Einsicht ( $n = 25$ ) erwies sich die Inferenzbasierte Therapie dann als überlegen.

Krochmalik et al. (2004) verglichen Danger Ideation Reduction Therapy (DIRT) an 11 Patienten mit VT ( $n = 7$ ). DIRT ist ein verhaltenstherapeutisches Programm speziell für Patienten mit Kontaminationsbefürchtungen und Wasch- oder Putzzwang. Es beinhaltet Psychoedukation (u. a. Videos) und spezielle Verhaltensexperimente (z.B. mit mikrobiologischen Untersuchungen). In einem Selbstberichtsmaß zeigte sich in der DIRT-Gruppe eine größere Reduktion der Zwangssymptomatik als in der VT-Gruppe. Im Kliniker-Rating zeigten DIRT und VT vergleichbar große Verbesserungen nach 12 Sitzungen. Aufgrund der kleinen Stichproben ist die Äquivalenz statistisch nicht absicherbar. Vaccaro et al. (2014)

verglichen DIRT ohne Exposition (n = 28) mit VT inklusive Expositionsübungen (n = 22). Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede in der Besserung der Patienten. Die Therapiedauer war kurz (14 einstündige Sitzungen) und die generellen Prä-Post-Besserungen waren sehr groß, so dass die Ergebnisse eher als Ausreißer zu werten sind.

Fazit: Insgesamt ist die Evidenzlage für weitere Verfahren noch unzureichend. Die meisten vorhandenen Studien haben erhebliche methodische Mängel. Am besten abgesichert erscheint bislang die Inferenzbasierte Therapie bei Patienten mit geringer Einsicht in die Irrationalität ihrer Zwangssymptomatik.

---

#### **4-15**

**Inferenzbasierte Therapie kann bei Patienten mit wenig Einsicht in die Irrationalität der Zwangsinhalte eingesetzt werden.**

**Empfehlungsgrad: 0**

**(Annahme mit 94.4% Zustimmung, 2.8% Ablehnung und 2.8% Enthaltungen)**

---

#### **4-16**

**Für eine Reihe von weiteren Therapievarianten (EMDR, Schematherapie, Assoziationsspaltung, Sättigungstherapie, DIRT) existieren keine hinreichenden Wirksamkeitsnachweise.**

**Empfehlungsgrad: Statement**

**(Annahme mit 94.4% Zustimmung und 5.6% Enthaltungen)**

---

#### **4.4. Wirksamkeit von KVT und weiterentwickelter Verfahren unter Einsatz elektronischer Medien (E-Mental Health)**

##### **4.4.1. Internetbasierte KVT und weiterentwickelte Verfahren (iKVT, inklusive Selbsthilfe)**

Systematische Übersichtsarbeiten zeigten, dass die internetbasierte KVT (iKVT) wirksam sein kann zur Reduktion von Zwangssymptomen. In der Metaanalyse von Dèttore, Pozza & Andersson (2015), in die 8 randomisierte kontrollierte Studien mit insgesamt 420 Patienten eingingen, war iKVT gegenüber der Wartelistengruppe in Bezug auf die Reduktion von Zwangssymptomen überlegen (Effektstärke post:  $d = 0.82$ ; Follow-up:  $d = 1.70$ ). Für komorbide depressive Symptome ( $d = 0.33$ ) zeigten sich kleine und nicht-signifikante Effekte. Im Vergleich zu therapeutengestützter KVT war die iKVT leicht unterlegen ( $d = 0.45$ ). Damit erwies sich iKVT als wirksam jedoch in etwas geringerem Maß als im persönlichen Kontakt (face-to-face) durchgeführte KVT. Da hier lediglich 3 Studien zu rein therapeutengestützter KVT als Vergleich eingingen, ist die Power als gering anzusehen. Auf eine neue, nach dem Abschluss der systematischen Literaturrecherche veröffentlichte Studie von Lundström et al. (2022) wird weiter unten eingegangen.

Hervorzuheben ist, dass iKVT hinsichtlich des Therapeutenkontaktes variiert, sie kann sowohl als reiner Selbsthilfeansatz durchgeführt werden, als auch durch direkten therapeutischen Kontakt unterstützt werden. Das Ausmaß des therapeutischen Kontaktes wird nach Percy et al. (2016) graduiert von reiner Selbsthilfe (kein therapeutischer Kontakt) bis hin zu überwiegendem therapeutischen Kontakt. Wenn eine Präsenzpsychotherapie lediglich durch elektronische Medien unterstützt wird, bietet sich auch der Begriff *technisch augmentierte KVT* an.

In der Metaanalyse bzw. der systematischen Überblicksarbeit von Percy et al. (2016) zeigte sich für iKVT gegenüber Kontrollgruppen eine Überlegenheit mit mäßiger bis mittlerer Effektstärke ( $g = 0.51$ ), wobei das Ausmaß des therapeutischen Kontakts den Effekt moderierte (d.h. größere Effekte bei mehr Kontakt). Demgegenüber zeigte sich in einer randomisierten kontrollierten Studie von Kobak et al. (2015) der Grad des Kontakts und die Qualifikation des Therapeuten im Rahmen von iKVT als vernachlässigbar. Verglichen wurde ein reines Selbsthilfeprogramm (kein Coaching), ein Selbsthilfeprogramm mit Coaching durch Laien, oder ein durch Therapeuten unterstütztes Selbsthilfeprogramm. Es zeigten sich eine signifikante Verbesserung über alle Gruppen hinweg mit großen Effektstärken ( $d = 1.13$  bis  $1.42$ ) nach einem Interventionszeitraum von 12 Wochen, jedoch keine signifikanten Unterschiede

zwischen den drei Behandlungsarmen ( $p = .904$ ). Die Ergebnisse beruhen ausschließlich auf Selbstberichtsdaten, Placebo- oder Wartelistenkontrollgruppen wurden nicht eingesetzt, und Patienten mit starken Depressionssymptomen wurden ausgeschlossen.

Interventionen, die ohne therapeutischen Kontakt durchgeführt wurden, zeigten bei Percy et al. (2016) die kleinsten Effektstärken ( $g = 0.33$ ). Diese Interventionen stellen größtenteils online-Varianten der klassischen Bibliothherapie dar (d.h. Selbsthilfebücher), da den Teilnehmenden in der Regel e-Books oder pdf-Dateien zur Verfügung gestellt werden. Einer dieser Ansätze ist das *myMCT*-Programm (*my metacognitive training*, Moritz et al., 2010). Eine Metaanalyse von Philipp et al. (2019) aggregierte vier Studien zu *myMCT* (Moritz et al., 2010; Moritz et al., 2016; Hauschildt, Schröder & Moritz, 2016; Moritz et al., 2018) und schlussfolgert, dass Studienteilnehmer ( $n = 245$ ) in diesem Programm zum Endpunkt signifikant weniger Zwangssymptome aufweisen als eine Wartekontrollgruppe ( $d = 0.40$ ). Im direkten Vergleich des *myMCT*-Programms mit einer aktiven Kontrollbedingung (Psychoedukation) zeigte sich dagegen kein Unterschied bezüglich Symptomreduktion ( $d = 0.10$ ).

Die einzelnen Studien werden nachfolgend kurz beschrieben: In der ersten randomisierten kontrollierten Studie zu einer Vorversion des *myMCT* (Moritz et al., 2010) zeigte sich, dass das Programm ( $n = 43$ ) gegenüber einer Wartebedingung ( $n = 43$ ) zu stärkerer Symptomverbesserung führte ( $d = 0.63$ ). Kritikpunkte an der Studie (u.a. Diagnose aufgrund von Selbstberichten, keine aktive Kontrollgruppe) wurden in einer randomisierten kontrollierten Studie von Hauschildt, Schröder und Moritz (2016) adressiert, welche mit der 1. Auflage des Selbsthilfebuches arbeitete. Hier führten Selbsthilfe ( $n = 64$ ) sowie Psychoedukation ( $n = 64$ ) zu Reduktionen der Zwangssymptomatik ( $\eta_p^2 = .23$ ), wobei *myMCT* eine größere Reduktion (mittlere Effektstärken,  $\eta_p^2 = .04$  bis  $.07$ ) bewirkte. Nach 6 Monaten waren keine Unterschiede mehr zwischen den Bedingungen nachweisbar.

In einer weiteren randomisierten kontrollierten Studie (Moritz et al., 2016) zeigte sich in einer russischen Stichprobe eine signifikant größere Reduktion der zwanghaften Symptomatik in der *myMCT*-Gruppe gegenüber der Wartelistengruppe bei mittlerer bis großer Effektstärke ( $d = 0.62$ ). Hier basierten die Daten wiederum lediglich auf Selbstberichten und es wurde keine Follow-up Untersuchung durchgeführt. Die überarbeitete Version des *myMCT* (3. Auflage) wurde von Moritz et al. (2018) mit einer Wartelistengruppe verglichen. Nach einem Interventionszeitraum von 6 Wochen verbesserten sich die Zwangssymptome signifikant stärker im Selbsthilfeprogramm ( $n = 35$ ) als in der Wartegruppe ( $n = 35$ ), bei großer

Effektstärke ( $\eta_p^2 = .30$ ). Zu betonen ist, dass das Vorliegen der Diagnose einer Zwangsstörung auch in dieser Studie nur auf Selbstauskunft beruhte und ein Follow-up fehlte. Neben dem *myMCT*-Programm wurden weitere Bibliothherapie-orientierte KVT-Ansätze evaluiert. Dabei handelt es sich entweder um iKVT-Varianten oder spezifische Interventionen. So fanden Schneider et al. (2015) in ihrer randomisierten kontrollierten Studie beim Vergleich einer Selbsthilfevariante des Competitive Memory Training (COMET) im Vergleich zu einer Wartelistengruppe keine signifikanten Haupteffekte über einen Interventionszeitraum von 4 Wochen ( $\eta_p^2 = .01$ ). Allerdings bearbeiteten nur sehr wenige Patienten das komplette Manual und die Drop-out Rate lag in der Interventionsgruppe bei 53%.

Daneben wurde eine sogenannte Inference-Based-Therapy (Doubt Therapy) von Moritz et al. (2015) untersucht. Personen der Interventionsgruppe ( $n = 25$ ) besserten sich stärker als eine Wartelistengruppe ( $n = 25$ ) über einen Zeitraum von vier Wochen, bei hoher Effektstärke ( $\eta_p^2 = .11$ ). Jedoch fand auch hier keine Verifikation der Diagnose durch Experten statt.

Weiterhin verglichen Moritz et al. (2011b) in einer randomisierten kontrollierten Studie die Aufmerksamkeits-Trainings-Technik (ATT; diese enthält Elemente der Metakognitiven Therapie nach Adrian Wells, hauptsächlich Übungen zur Reduzierung dysfunktionaler Verzerrungen der Aufmerksamkeit) mit einer Wartegruppe. In der Intention-to-Treat-Analyse konnten keine signifikanten Effekte auf die Zwangssymptomatik festgestellt werden. Die Studie enthält zudem eine Reihe methodischer Limitationen.

Neben bibliothераpeutischen KVT-Ansätzen wurden auch vorstrukturierte Web-basierte Interventionen (dabei werden psychoedukative Elemente in aufeinander aufbauenden Einheiten zugänglich gemacht) untersucht, u.a. von Schröder et al. (2020) und Wootton et al. (2019). In der Studie von Schröder et al. (2020) erwies sich das iKVT Programm „Zwanglos“ ( $n = 64$ ) im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit Zugang zur Regelversorgung ( $n = 64$ ) als überlegen mit mittleren Effektstärken ( $\eta_p^2 = .06$ ). Dieser Effekt wurde durch die durchschnittliche Internet-Nutzungsdauer moderiert ( $\eta_p^2 = .08$ ), d.h. je mehr Zeit am Tag die Nutzer online verbrachten, desto weniger profitierten diese von der Intervention. Symptomreduktion wurde ausschließlich mittels Selbstberichtsdaten erfasst. Wootton et al. (2019) zeigten sich in einer randomisierten kontrollierten Studie über 8 Wochen Überlegenheit des iKVT Programms *The OCD Course* (wöchentliche Folienpräsentationen samt Hausaufgaben) im Vergleich zu einer Wartelistengruppe (Effektstärke am Ende der Intervention:  $d = 1.05$ ). Auch drei Monate später waren die Effekte noch stabil. Es fehlten auch in dieser Studie klinische Interviews zur Überprüfung der Diagnose.

Pearcy et al. (2016) zeigten in ihrer Metaanalyse bei Interventionen mit mäßigem therapeutischem Kontakt eine hohe durchschnittliche Effektstärke ( $g = 0.91$ ). Es handelt sich hierbei um Interventionen, bei denen der Therapeutenkontakt u.a. der Unterweisung der Patienten in der Anwendung der Intervention und/oder der anfänglichen Vermittlung des therapeutischen Rationals dient (Newman et al., 2003). Wootton et al. (2013) untersuchten zwei Varianten des vorstrukturierten iKVT-Selbsthilfeprogramms *The OCD Course*, das durch wöchentliche 5- bis 10-minütige telefonische Kontakte zu Therapeuten unterstützt war, verglichen mit einer Wartelistengruppe ( $n = 19$ ). Beide iKVT-Varianten besserten die Zwangssymptomatik signifikant stärker ( $d = 1.40$ ) als die Wartebedingung. Die Studie war randomisiert, jedoch fand keine Verblindung der Rater statt, so dass die Ergebnisse mit Vorbehalt zu interpretieren sind.

In einer randomisierten kontrollierten Studie ( $n = 473$ ) von Lovell et al. (2017) wurden das iKVT- Programm *OCFighter* ( $n = 157$ ) mit Therapeutenunterstützung (sechs 10-minütige Telefonanrufe zur Risikobeurteilung, Fortschrittskontrolle und Problemlösung) mit einem KVT-Selbsthilfebuch mit Therapeutenunterstützung (*Obsessive Compulsive Disorder: A Self-help Book*,  $n = 158$ ), sowie einer Wartegruppe (für intensive KVT Behandlung,  $n = 158$ ) verglichen. Lediglich die Bedingung mit Selbsthilfebuch verringerte die Zwangssymptomatik stärker als die Wartebedingung. Der Effekt lag unterhalb der definierten Schwelle von klinischer Relevanz (mindestens 3 Punkte Reduktion auf der Y-BOCS). Bei der Nachuntersuchung nach 12 Monaten zeigte sich kein Langzeitnutzen durch den Zugang zu angeleiteter Selbsthilfe oder dieser Form von iKVT.

Herbst et al. (2014) konnten hingegen Überlegenheit von iKVT mit mäßigem Therapeutenkontakt ( $n = 34$ ) gegenüber einer Wartelistenbedingung nach 8 Wochen zeigen ( $d = 0.82$ ). Die Studie war randomisiert, die Diagnose einer Zwangsstörung wurde von Psychiatern bestätigt und die psychotrope Medikation ab 3 Monaten vor Teilnahme an der Studie stabil gehalten. Jedoch basierte auch hier die Verlaufsmessung ausschließlich auf Selbstberichtsdaten. In einer Nachuntersuchung der gleichen Stichprobe (Herbst et al., 2016) zeigte sich, dass die therapeutische Beziehung signifikant mit der Veränderung der zwanghaften Symptomatik ( $r = .33$ ) korrelierte. Ferner zeigten hohe Werte im Working Alliance Inventory, dass eine textbasierte iKVT eine gute Arbeitsbeziehung bei Zwangsstörungen ermöglicht.

In der Studie von Kyrios et al. (2018) wurde iKVT ( $n = 89$ ) mit internetbasierter progressiver Muskelentspannung (iPMR,  $n = 90$ ) verglichen. Beide Interventionen erwiesen sich als wirksam, wobei iKVT größere Verbesserungen als iPMR erzielte ( $d = 0.55$ ). Nach 12 Wochen



lag für iKVT ein großer prä-post Effekt ( $d = 1.05$ ) vor, wohingegen die prä-post Effektstärke für iPMR bei lediglich  $d = 0.48$  lag.

Hybride Interventionen (Selbsthilfe plus Therapeutenkontakt) mit überwiegendem therapeutischem Kontakt sind Interventionen mit sehr aktiver Beteiligung von Therapeuten, wobei dieser Kontakt immer noch in geringerem Ausmaß stattfindet als bei traditioneller face-to-face Therapie (Newman et al., 2003). Für entsprechende Interventionen zeigte sich metaanalytisch eine mittlere Effektstärke ( $g = 0.68$ , Pearcy et al., 2016). In einer Einzelstudie, die mit Selbstberichtsdaten arbeitete (Mahoney et al., 2014), verbesserte sich die Zwangssymptomatik nach einer hybriden iKVT ( $n = 32$ ) verglichen mit einer Standardbehandlung (treatment as usual TAU,  $n = 35$ ) signifikant stärker ( $d = 0.78$ ). Andersson et al. (2012) fanden nach 10-wöchiger Intervention ( $n = 101$ ) eine Verbesserung bei supportiver Therapie durch E-Mail-Kontakt ( $d = 0.48$ ), in größerem Ausmaß aber bei iKVT ( $d = 1.55$ ). Follow-up Untersuchungen nach 4 Monaten belegten einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen zugunsten der iKVT-Gruppe ( $d = 1.12$ ). Personen mit schwerer Zwangsstörung (Y-BOCS  $> 31$  Punkte) oder mit primären Hort- und Sammelzwängen waren nicht eingeschlossen. Andersson et al. (2014) untersuchten in einer Anschlussstudie die Effekte einer Auffrischungsintervention (booster sessions). Diese fand 6 Monate nach der primären Behandlung (iKVT) über einen Zeitraum von 3 Wochen statt. Der therapeutische Kontakt erfolgte über E-Mail. Verglichen wurden die Effekte mit einer Kontrollgruppe ohne Auffrischungs-Behandlung. Die Gesamtstichprobe zeigte auch zu den Katamnesezeitpunkten anhaltende Langzeiteffekte mit großen Prä-Post-Effekten ( $d = 1.58$  bis  $2.09$ ). In der Booster-Gruppe fand man, ausgehend von der Booster-Baseline (4 Monate) bis zu 7 Monaten eine signifikante stärkere Reduktion der Zwangssymptome im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Boosterintervention, die aber nach 12 oder 24 Monaten nicht mehr nachweisbar war. In einer nach Abschluss der systematischen Literaturrecherche veröffentlichten Studie von Lundström et al. (2022), führten die Autoren einen direkten Vergleich zwischen nicht-therapeutengeleiteter iKVT, therapeutengeleiteter iKVT und face-to-face KVT im RCT-Design an insgesamt 120 Patienten durch. Alle drei Therapievarianten erwiesen sich als wirksam. Face-to-face KVT hatte signifikant bessere Ergebnisse als nicht-therapeutengeleitete iKVT (Unterschied auf der Y-BOCS: 5.35 Punkte), während bei therapeutengeleiteter iKVT der mittlere Y-BOCS Wert sich numerisch nur leicht und nicht signifikant vom Ergebnis bei face-to-face Therapie unterschied (2.1 Punkte).

Fazit: Internetbasierte bzw. –unterstützte KVT (iKVT) erzielt sehr positive Effekte, allerdings vor allem dann, wenn eine gewisse Therapeutenunterstützung vorhanden ist. Auch hier werden aber noch weitere methodisch gute Studien benötigt, um diese Behandlungsform als first-line Behandlung zu empfehlen und um die Bedingungen der Wirksamkeit besser einschätzen zu können.

---

#### **4-17**

**Bei begrenztem Behandlungsangebot (z.B. regionalen Versorgungsengpässen) oder zur Überbrückung von Wartezeiten sollten KVT-basierte Therapieformen (inkl. Selbsthilfe) über das Internet verfügbar gemacht werden.**

**Empfehlungsgrad: B**

**(Annahme mit 88.6% Zustimmung und 11.4% Enthaltungen)**

---

#### **4-18**

**Es gibt Hinweise, dass die Effekte internetbasierter kognitiv-verhaltenstherapeutischer Behandlungsangebote mit zunehmendem Therapeutenkontakt gesteigert werden können.**

**Empfehlungsgrad: Statement**

**(Annahme mit 100% Zustimmung)**

---

### **4.4.2. Video- und telefontgestützte KVT und weiterentwickelte Verfahren**

Die video- oder telefontgestützte KVT entspricht überwiegend der klassischen KVT. Hierbei wird entweder die gesamte Therapie über Video durchgeführt oder es werden begleitend zu den Videokonferenzen einige Sitzungen per Telefon durchgeführt. Auch hybride Formate werden angeboten. In ihrer Übersichtsarbeit bejahen Rees und McLaine (2015) die Wirksamkeit von videobasierter Psychotherapie für Zwangsstörungen auf der Basis einer Fallstudie (Goetter et al., 2013), drei unkontrollierten Fallserien (Vogel et al., 2012, Himle et al., 2006, Fitt & Rees,

2012) und einer unkontrollierten Studie (Goetter et al., 2014). In der Arbeit von Fitt und Rees (2012) wurde nicht KVT, sondern die Metakognitive Therapie nach Adrian Wells mittels Videokonferenz durchgeführt. Die genannten Studien waren nicht Ergebnis der initialen Literatursuche für die aktuelle Leitlinie. An dieser Stelle wird lediglich die unkontrollierte Studie von Goetter et al. (2014) kurz ausgeführt ( $n = 15$ ), die eine videobasierte KVT über 16 bis 18 Sitzungen à 90 Minuten (zweimal wöchentlich) vorsah und Verbesserungen in der Zwangssymptomatik mit großer Effektstärke fand ( $g = 2.56$ ). Die Studie weist Limitationen auf, allen voran das Fehlen einer Kontrollgruppe.

Als Teil der systematischen Literatursuche im Aktualisierungszeitraum der Leitlinie wurde die randomisierte kontrollierte Studie von Vogel et al. (2014) identifiziert. Hier erwies sich die Expositionsbehandlung per Videokonferenz ( $n = 10$ ) im Vergleich zu einem expositionsbasierten Selbsthilfebuch ( $n = 10$ ) und einer Wartelistenbedingung ( $n = 10$ ) hinsichtlich der Reduktion der Zwangssymptomatik als überlegen. Patienten in der Videokonferenzgruppe zeigten gegenüber der Selbsthilfe-Bedingung ( $d = 2.1$ ) und der Wartelisten-Kontrollgruppe ( $d = 2.5$ ) deutlich bessere Ergebnisse. Kritisch ist anzumerken, dass die Stichprobe klein war, in der aktiven Kontrollgruppe kein Therapeutenkontakt stattfand, und die Sitzungsdauer nicht standardisiert war. Ferner berichteten Netter et al. (2018) in einer unkontrollierten Studie positive Effekte von per Videokonferenz unter Anleitung von Therapeuten durchgeführten Expositionssitzungen im Vergleich zu Expositionssitzungen in Eigenregie. Da die Gruppenzuordnung nicht randomisiert vorgenommen wurde, können keine eindeutigen Schlüsse gezogen werden. Auch Kayser et al. (2021) legen in einer Zusammenstellung mehrerer Fallstudien positive Erfahrungen mit der Videokonferenzbehandlung in unterschiedlichen Settings dar. Neben Behandlungen, die komplett videogestützt durchgeführt wurden, sind dort auch Erfahrungen mit Hybridmodellen dargestellt.

Fazit: Video- oder telefontgestützte Therapie ist bisher noch wenig systematisch evaluiert. Erste Erfahrungen und unkontrollierte Studien deuten darauf hin, dass substanzielle Symptomreduktionen auch in diesem Setting erzielbar sind, so dass die weitere Erprobung, insbesondere unter speziellen Bedingungen, wie etwa einer Pandemie, gerechtfertigt und durchaus vielversprechend erscheint. Es ist aber darauf hinzuweisen, dass bei Auswahl zwischen einer Präsenz- und Videotherapie dem herkömmlichen Format der Vorzug gegeben werden sollte.

---

#### **4-19**

**Sofern die Durchführung von KVT nicht im direkten persönlichen Kontakt mit dem Therapeuten möglich ist (z.B. aus organisatorischen Gründen, wegen großer Distanzen, pandemiebedingt, etc.), kann die Durchführung der KVT per Videosprechstunde/-behandlung erwogen werden.**

**Empfehlungsgrad: Expertenkonsens**

**(Annahme mit 100% Zustimmung)**

---

#### **4-20**

**Auch bei einer hauptsächlich im persönlichen Kontakt durchgeführten KVT kann Exposition per Videosprechstunde/-behandlung oder unter telefonischer Begleitung erwogen werden, wenn spezielle Expositionen in Therapeutenbegleitung nicht im häuslichen Umfeld möglich sind.**

**Empfehlungsgrad: Expertenkonsens**

**(Annahme mit 94.4% Zustimmung und 5.6% Ablehnung)**

---

#### **4.4.3. Technisch augmentierte KVT und weiterentwickelte Verfahren**

Erste Fallstudien bestätigen, dass eine Expositionsbehandlung auch in virtueller Realität bei Zwangsstörungen realisiert werden kann. So können z.B. bei Menschen mit Waschzwängen Emotionen von Angst und Ekel in virtueller Realität ausgelöst werden, um diese dann therapeutisch zu adressieren (Belloch et al., 2014; Laforest et al., 2016). Die Studienlage reicht für eine Empfehlung bisher nicht aus.

## **4.5. Psychoanalytisch und tiefenpsychologisch begründete Psychotherapieverfahren**

### **4.5.1. Gegenwärtige Praxis**

Die Psychoanalyse hat eine lange Tradition in der Behandlung von Zwangsstörungen auf der Basis spezifischer Erklärungsmodelle. In den hochfrequenten und meist langfristigen Behandlungen werden Verbindungen von Zwangsphänomenen mit biographischen Aspekten, wie z.B. beim „Wiederholungszwang“, und zu persönlichkeitsstrukturellen Faktoren untersucht (siehe Kap. 2.2.2). Zum anderen rückt die zentrale Bedeutung der therapeutischen Beziehung zwischen Patienten und Behandelnden, in der sich bestimmte Konflikt- und Beziehungsmuster regelmäßig spiegeln, in den Vordergrund. Dabei realisiert sich die Übertragung der Patienten (d.h. das unbewusste Wiedererleben komplexer Beziehungserfahrungen), sowie die Verschränkung mit der Gegenübertragung der Therapeuten, sowie der großenteils unbewusste Widerstand der Patienten gegen Veränderungen. Dementsprechend setzen die Interventionen primär am Verständnis der therapeutischen Beziehung an, ohne direkt auf das Verhalten oder die Lebensgestaltung des Patienten Einfluss zu nehmen. In tiefenpsychologisch begründeten und gruppenanalytischen Ansätzen stehen die Bearbeitung aktueller zwischenmenschlicher Konflikte der Patienten innerhalb und außerhalb der therapeutischen Arbeit, sowie das Interaktionsgeschehen im Vordergrund. Die Verfahren psychoanalytische Psychotherapie und tiefenpsychologisch begründete Psychotherapie machen weiterhin einen erheblichen Anteil der stationär, teilstationär und ambulant durchgeführten psychotherapeutischen Behandlungen im deutschen Gesundheitssystem aus, auch wenn die Anzahl der in diesen Verfahren tätigen ärztlichen und psychologischen Psychotherapeuten rückläufig ist.

### **4.5.2. Wirksamkeit psychoanalytischer und tiefenpsychologisch begründeter Psychotherapieverfahren**

Wie bereits in der Vorgängerversion dieser Leitlinie berichtet, liegt zu diesen Psychotherapieverfahren eine große Anzahl von Fallberichten vor. Gesicherte Schlussfolgerungen über die Wirksamkeit der psychoanalytischen Psychotherapie oder der tiefenpsychologisch begründeten Psychotherapie bei der Behandlung von Zwangsstörungen können auf Grundlage der vorliegenden Fallbeschreibungen wegen der mangelnden internen Validität aber nicht abgeleitet werden. Drei Beobachtungsstudien (Jakobsen et al., 2007, 2008; Leichsenring et al., 2008) fanden Besserungen der Symptomatik in diagnostisch gemischten Stichproben. Jakobson et al. (2007) fassten die Patienten aus vier verschiedenen Studien zusammen und bezogen insgesamt 149 Patienten mit verschiedenen Störungsdiagnosen in die

vergleichende Analyse der Behandlungsgruppen tiefenpsychologisch begründete Psychotherapie (n = 45) und psychoanalytische Psychotherapie (n = 104) zu drei Messzeitpunkten (prä, post und follow-up) ein. Leichsenring et al. (2008) berichteten über die Ergebnisse analytischer Langzeitpsychotherapie (n = 36). Auch hier wurden die Patienten, die mit oder ohne komorbide Störungen die Diagnose einer Zwangsstörung erfüllten, post hoc zu einer Gruppe von Patienten mit Angststörungen zusammengefasst. Beide Studien berichteten Veränderungen über die drei Messzeitpunkte (gemessen mit der SCL-90-R und dem Inventar zur Erfassung Interpersoneller Probleme IIP-D). Störungsspezifische Maße zur Schweregraderfassung der Zwangsstörung (z. B. Y-BOCS) wurden nicht eingesetzt. Jakobsen et al. (2008) untersuchten insgesamt 58 Patienten, bei denen eine tiefenpsychologisch begründete (n = 26) bzw. eine psychoanalytische (n = 32) Psychotherapie durchgeführt wurden. 13 Patienten wiesen neben anderen Diagnosen auch die Diagnose einer Zwangsstörung auf. Für die psychoanalytische Psychotherapie fanden Jakobsen et al. (2008) keine statistisch bedeutsame Veränderung zwischen dem Prä- und Post-Zeitpunkt in der SCL-90-R (Subskala GSI, n = 10), jedoch eine signifikante Veränderung zwischen dem Prä- und Follow-up-Zeitpunkt. Im IIP-D wurde eine statistisch bedeutsame Reduktion über die drei Messzeitpunkte gefunden. Bei Leichsenring et al. (2008) fand sich für die Patientengruppe, die auch Patienten mit Zwangsstörungen umfasste (n = 13), eine statistisch bedeutsame Reduktion in der SCL-90-R über die Messzeitpunkte, Veränderungen im IIP-D wurden hier nicht berichtet. Schlussfolgerungen über spezifische Effekte der Behandlungen auf die Zwangssymptomatik sind für beide Studien aufgrund der fehlenden störungsspezifischen Maße und der post hoc-Zusammenfassung von Patienten mit Zwangsstörungen in einer Gruppe mit anderen Angststörungen nicht möglich.

Weiterhin liegt eine randomisierte kontrollierte Studie (Maina et al., 2010) vor, die bei Patienten mit der Hauptdiagnose Zwangsstörung bei komorbider Depression (n = 57) den additiven Effekt einer psychodynamischen Kurzzeittherapie bei medikamentöser Behandlung untersuchte. Die Patienten wurden den Bedingungen psychopharmakologische Monotherapie oder Medikation plus psychodynamische Kurzzeithherapie zufällig zugewiesen. Es zeigten sich in beiden Gruppen signifikante Reduktionen in der Y-BOCS, dem HAMD-17 und dem CGI. In keinem der verwendeten Outcome-Maße zeigte sich ein zusätzlicher Effekt der psychodynamischen Kurzzeittherapie. Nolte et. al. (2016) haben eine Studie zu selbstberichteten Symptomen publiziert, die im Kontext psychodynamischer Psychotherapie bei Erwachsenen erhoben wurden. Zur Erfassung der Zwangssymptomatik wurde das ICD-10 Symptomrating (ISR) erhoben, das drei Items zur Zwangssymptomatik hat und nicht als

etabliertes Messinstrument für die Schwere der Erkrankung gilt, vielmehr als ein Screening-Tool, dem eine strukturierte Diagnostik folgen sollte. 30 Patienten mit einer ICD-10 Diagnose Zwangsstörung wurden über ein Jahr behandelt und wiesen eine signifikante Prä-Post-Verbesserung im ISR mit einer Effektstärke von  $d = 0.57$  auf, 13 Patienten erhielten eine 2-jährige Behandlung mit psychodynamischer Therapie und besserten sich darunter nicht-signifikant ( $d = 0.47$ ). Eine Kontrollgruppe wurde nicht einbezogen. Somit wurden seit der letzten Fassung der S3-Leitlinie keine empirischen Arbeiten zur Wirksamkeit psychoanalytischer Psychotherapie und tiefenpsychologisch begründeter Psychotherapie bei Patienten mit Zwangsstörungen veröffentlicht, die auf der Basis ausreichender methodischer Standards valide Schlussfolgerungen ermöglichen. Eine umfänglichere randomisierte kontrollierte Studie zu psychodynamischer Kurzzeithherapie bei Patienten mit Zwangsstörungen wird derzeit vom Sigmund-Freud-Institut in Kooperation mit dem Universitätsklinikum Gießen durchgeführt. Publierte Ergebnisse liegen bisher nicht vor.

Zusammenfassend ist die Evidenzlage für die Wirksamkeit tiefenpsychologisch begründeter Psychotherapie und psychoanalytischer Psychotherapie bei der Behandlung von Patienten mit der Hauptdiagnose Zwangsstörung noch immer unzureichend. Daher sind gesicherte Aussagen zur Wirksamkeit dieser Verfahren bisher nicht möglich. Angesichts der Verbreitung der Verfahren im Gesundheitssystem besteht anhaltender erheblicher Forschungsbedarf auf diesem Feld. Insbesondere Fallbestimmungen auf Basis der gültigen Klassifikationssysteme und die Nutzung strukturierter Interviews, sowie Verlaufsmessungen mit etablierten psychometrischen Schweregraderfassungen der Zwangssymptomatik sind notwendig.

---

#### 4-21

**Psychoanalytisch und tiefenpsychologisch begründete Psychotherapieverfahren werden zur Therapie von Patienten mit Zwangsstörungen eingesetzt. Für diese Verfahren liegt keine Evidenz für ihre Wirksamkeit aus randomisierten kontrollierten Studien vor.**

**Empfehlungsgrad: Statement**

**(Annahme mit 97.2% Zustimmung und 2.8% Enthaltungen)**

---

#### **4.6. Andere psychotherapeutische Verfahren**

Neben den in den Kapiteln 4.2 bis 4.5 aufgeführten psychotherapeutischen Verfahren kommen in der Versorgung von Patienten mit Zwangsstörungen noch einige weitere Verfahren zum Einsatz.

Zur Evaluation liegen erste randomisierte kontrollierte Studien zur EEG-Biofeedbacktherapie, zur Klopftherapie und zum Motivational Interviewing vor.

Deng et al. (2014) führten eine randomisierte kontrollierte Studie an 76 stationären und ambulanten Patienten zur Behandlung von Zwangsstörungen mittels EEG-Biofeedbacktherapie zusätzlich zu Standardtherapie durch. 40 Patienten erhielten eine Behandlung mit EEG-Biofeedbacktherapie 5x pro Woche + Sertralin (50-200mg/d) + KVT (wöchentlich über 8 Wochen). 39 Patienten der Kontrollgruppe erhielten die SSRI + KVT-Behandlung ohne zusätzliche Biofeedbacktherapie. Die Behandlung wurde als erfolgreich gewertet für 87% der Teilnehmer der Augmentation mit EEG-Biofeedbacktherapie und für 63% der Kontrollgruppe (signifikanter Unterschied bei  $p = .021$ ). Kritisch anzumerken ist, dass unklar blieb, ob und wie die Geheimhaltung der randomisierten Gruppenzuordnung erfolgte, und dass zudem keine Placebokontrolle der EEG-Biofeedbacktherapie erfolgte. Ferner können mit diesem Design nur Augmentierungseffekte, nicht aber isolierte Effekte von EEG-Biofeedbacktherapie erfasst werden.

Klopftherapie ist eine aus der chinesischen Akupunktur entwickelte Methode, bei der durch Beklopfen von sechs charakteristischen Punkten und gleichzeitigem Fokussieren auf das belastende Gefühl sich dieses zunehmend auflösen soll. Eine randomisierte kontrollierte Studie zur Klopftherapie wurde von Moritz et al. (2011a) durchgeführt. 35 Patienten mit Zwangsstörung, die über 4 Wochen eine Klopftherapie (Meridian Tapping) mithilfe eines Selbsthilfemanuals mit Anleitungsvideo durchführten, wurden verglichen mit 35 Patienten, die Progressive Muskelentspannung (PMR) anwendeten. In den Y-BOCS Werten zeigten sich keine signifikanten Veränderungen. Im Selbstbericht (OCI-R) fand sich eine Symptomverbesserung unabhängig von der Gruppenzuordnung. Die Daten bezogen sich auf eine selbstselektierte Stichprobe. Es erfolgte keine Kontrolle begleitender Psycho- oder Pharmakotherapien.

Das Motivational Interviewing (MI; Miller & Rose 2009, Miller & Rollnick 2013) wurde zunächst als Methode zur Steigerung der Änderungsmotivation bei Personen mit Substanzkonsumstörungen entwickelt. Es ist heute ein Verfahren, das transdiagnostisch zur Unterstützung von Veränderungsprozessen angewendet wird. Meyer et al. (2010a, 2010b)



fürten eine RCT-Studie mit 40 Zwangserkrankten durch, bei der die Kombination von MI, Thought-Mapping (TM) und KVT im Gruppenformat mit alleiniger KVT-Gruppentherapie verglichen wurde. Expositionsübungen waren ein wesentlicher Teil der Gruppentherapien, diese wurden aber nicht in-vivo mit therapeutischer Begleitung durchgeführt. Es wurden insgesamt 93 Personen eingeschlossen. In beiden Studienarmen kam es zu einer signifikanten Verbesserung der Symptomatik, wobei nach Abschluss der 12-wöchigen Behandlung die MI+TM+KVT-Gruppe eine zusätzliche Symptomreduktion zeigte. In einer Nachuntersuchung drei Monate nach Abschluss der Behandlung fand sich in der MI+TM+KVT Gruppe eine weitere Verbesserung (Y-BOCS: MI+TM+KVT post: 8.15, follow-up: 6.96, Kontrollgruppe post: 13.9, follow-up: 13.1). Der Anteil der Patienten mit vollständiger Symptomremission war in der MI+TM+KVT Gruppe sowohl nach der Therapie (58%) als auch im Follow-up (67%) signifikant höher als in der Kontrollgruppe (36% sowie 44%). Die Studie war verblindet mit geringen Dropout-Raten, Intent-to-Treat-Analyse und stabiler Medikation ab einem Zeitraum von drei Monaten vor Beginn der Studie. Kritisch anzumerken sind die fehlenden Angaben zu Komorbiditäten. In dem von Simpson et al. (2010b) an insgesamt 30 Patienten durchgeführten RCT erfolgte die Behandlung durch Therapeuten, die Erfahrung mit Expositionstherapie hatten und vor der Studie in MI-konformem Verhalten trainiert wurden. Es bestand aber keine klinische Erfahrung bei der Anwendung von MI. Bei dieser Studie konnte kein zusätzlicher Effekt von MI bei grundsätzlicher Behandlung mit KVT nachgewiesen werden. Beide Gruppen besserten sich klinisch bedeutsam. Auch die Depressivität ging zurück und die Lebensqualität stieg an, jeweils vergleichbar in beiden Gruppen. Zusammenfassend zeigen die beiden Studien, dass MI und KVT inklusive Expositionsbehandlungen miteinander kombiniert werden können. Zusätzliche Effekte von MI auf das Behandlungsergebnis konnten nur bei klinischer Erfahrung der Therapeuten mit MI nachgewiesen werden.

Kontrollierte Studien zu weiteren, schon seit vielen Jahren verbreiteten Psychotherapieverfahren aus dem Bereich der Humanistischen Ansätze, insbesondere Gesprächspsychotherapie, Gestalttherapie und Körperpsychotherapie, aber auch Systemische Therapie und Hypnotherapie zur Behandlung von Patienten mit Zwangsstörungen waren im Aktualisierungszeitraum nicht identifizierbar. Daher sind Empfehlungen zu diesen Verfahren weiterhin nicht ableitbar.

Fazit: Insgesamt muss festgestellt werden, dass die Evidenzlage für andere psychotherapeutische Verfahren trotz einiger inzwischen vorliegender randomisierter kontrollierter Studien weiterhin unzureichend ist. Fast alle Berichte weisen zahlreiche

methodische Mängel auf, so dass keine Aussagen über die Wirksamkeit in der Behandlung von Patienten mit Zwangsstörungen getroffen werden können. Einzig die Studien zu Motivational Interviewing (MI) als Zusatzintervention zu KVT liefern erste Hinweise, dass MI die Effekte der Standardbehandlung mit Exposition und Reaktionsmanagement steigern könnte. Weitere Forschung dazu ist aber notwendig.

---

#### **4-22**

**Weitere Psychotherapieverfahren werden zur Therapie von Patienten mit Zwangsstörungen eingesetzt. Für diese Verfahren liegt keine ausreichende Evidenz für ihre Wirksamkeit aus randomisierten kontrollierten Studien vor.**

**Empfehlungsgrad: Statement**

**(Annahme mit 97.1% Zustimmung und 2.9% Enthaltungen)**

---

### **4.7. Prädiktoren des Erfolgs von Psychotherapie**

#### **4.7.1. Einleitung**

Trotz vielfach nachgewiesener Wirksamkeit von KVT mit Exposition bei Patienten mit Zwangsstörungen gelten nach der Therapie nur etwa 50 % gemäß den Konsensuskriterien als klinisch signifikant gebessert oder remittiert (Mataix-Cols et al., 2016; Öst et al., 2015; Kathmann et al., 2022). Das bedeutet, dass etwa die Hälfte der Patienten nach einer KVT weiterhin klinisch relevante Symptome einer Zwangsstörung zeigt. Die Identifikation von Prädiktoren bzw. Risikofaktoren für ein ungünstiges Therapieergebnis könnte helfen (beispielsweise durch die Ergänzung spezifischer Therapiebausteine, die auf die Risikofaktoren abzielen) auch bei diesen Patienten ein verbessertes Therapieergebnis zu erzielen. Meist wurden als Prädiktoren für Therapieerfolg Merkmale der Zwangssymptomatik, weitere klinische Aspekte, soziodemografische Aspekte sowie spezifische psychologische/kognitive Merkmale der Patienten betrachtet.

#### **4.7.2. Merkmale der Zwangssymptomatik**

In einigen Studien wurde die Schwere der Zwangssymptomatik vor Aufnahme der Therapie als negativer Prädiktor identifiziert. In einer systematischen Übersichtsarbeit von Knopp et al. (2013) zeigte sich in vier Studien ein signifikanter Zusammenhang zwischen schwereren Symptomen vor der Therapie und geringerem Therapieerfolg, in sieben Studien zeigte sich jedoch kein Zusammenhang. Einige nicht in die Übersichtsarbeiten eingeschlossene Studien ergaben, dass ein höherer Schweregrad der Zwangssymptomatik vor der Therapie geringere Remissionsraten vorhersagt, andererseits aber auch eine stärkere Symptomreduktion (Differenz prä-post) durch die Therapie (Andersson et al., 2015a; D'Alcante et al., 2012; Foa et al., 2013; Hilbert et al., 2020; Kathmann et al., 2022; Kyrios, Hordern & Fassnacht, 2015; Kyrios et al., 2018; Moritz et al., 2010; Siwiec, Riemann & Lee, 2019). Diese Ergebnisse beziehen sich auf KVT im persönlichen Kontakt sowie internetbasierte KVT (iKVT). Andere Studien fanden jedoch keinen Zusammenhang zwischen den Y-BOCS-Werten vor der Therapie und der Symptomschwere nach der Therapie oder der Verbesserung durch die Therapie (Launes et al., 2019b; Raffin et al., 2009; Wheaton et al. 2016a). In einer Metaanalyse von 16 randomisierten kontrollierten Studien (Olatunji et al., 2013a) mit insgesamt 756 eingeschlossenen Patienten wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Zwangssymptomatik und der Effektstärke der Therapien gefunden werden. Dabei wurde der Zusammenhang aber nicht auf individueller Ebene bestimmt, sondern auf Studienebene.

In der oben beschriebenen Metaanalyse von Olatunji et al. (2013a) ergab sich auf Studienebene weder für das Alter beim Erstauftreten der Zwangssymptomatik noch für die Dauer der Zwangserkrankung ein signifikanter Zusammenhang mit dem Therapieeffekt. Auch bei Visser et al. (2015) war das Ersterkrankungsalter kein signifikanter Prädiktor für das Therapieergebnis. Hingegen zeigte in einer Kohorte von 533 Patienten mit Zwangsstörung eine Prädiktionsanalyse auf Basis maschinellen Lernens (Hilbert et al., 2020), dass späteres Erstauftreten der Zwangssymptomatik mit günstigeren Verläufen assoziiert war. In der Studie von Jakubovski et al. (2013) war eine längere Erkrankungsdauer mit höheren Y-BOCS-Werten nach der Therapie verbunden. In der Übersichtsarbeit von Knopp et al. (2013) wurde in der Mehrzahl der eingeschlossenen Studien aber kein signifikanter Zusammenhang zwischen Erkrankungsdauer und Therapieerfolg gefunden.

Hinsichtlich der verschiedenen Dimensionen von Zwangssymptomen gibt es Hinweise, dass zwanghaftes Horten mit schlechterem Therapieerfolg assoziiert ist (Knopp et al., 2013). Im DSM-IV wird zwanghaftes Horten noch als Symptom einer Zwangsstörung/zwanghaften

Persönlichkeitsstörung genannt, im DSM-5 stellt es nun eine eigenständige Diagnose dar (Van Ameringen, Patterson & Simpson, 2014). Aufgrund hoher Dropoutzahlen und relativ geringer Wirksamkeit herkömmlicher KVT-Behandlungsansätze bei Patienten mit zwanghaftem Horten wurden spezielle Therapiekonzepte für diese Patientengruppe entwickelt (z.B. Muroff, Bratilis & Steketee, 2011). Für weitere Dimensionen der Zwangssymptomatik (sexuelle/religiöse Zwangsgedanken, Ordnungs- und Symmetriezwänge, Waschzwänge, Kontrollzwänge und zwanghafte Langsamkeit) gibt es keine konsistenten Belege für eventuell schlechtere Therapieergebnisse (Knopp et al., 2013). Steketee et al. (2011) fanden bei Patienten mit sexuellen Zwangsgedanken einen günstigeren Therapieverlauf speziell bei Kognitiver Therapie, während religiöse Zwangsgedanken und Kontaminationsbefürchtungen keine signifikanten Prädiktoren für den Therapieerfolg waren. Eisen et al. (2013) zeigten, dass zwanghaftes Horten eine schlechtere Langzeitprognose hat, während Patienten mit Symptomen der Überverantwortlichkeit bezüglich Gefahren schneller auf Therapie respondierten und zu weniger Rückfällen neigten.

#### **4.7.3. Weitere klinische Aspekte**

In der Metaanalyse von Olatunji et al. (2013a) fand sich keine signifikante Assoziation zwischen dem Anteil der Patienten mit Komorbiditäten und der Effektstärke der jeweiligen Psychotherapiestudie. Dies ist jedoch ein wenig sensitiver Test der Hypothese, dass spezifische Komorbiditäten den Therapieerfolg beeinträchtigen könnten. Einige neuere Einzelstudien bestätigten, dass die Anzahl komorbider Achse-I-Störungen das Therapieergebnis nicht beeinflusst (Kyrios, Hordern & Fassnacht, 2015; Visser et al., 2015; Kathmann et al., 2022), während andere Studien berichten, dass das Vorhandensein und die Anzahl von Achse-I-Komorbiditäten mit höheren Y-BOCS-Werten nach der Therapie assoziiert sind (Foa et al., 2013; Jónsson, Hougaard & Bennedsen, 2011; Maher et al., 2010). Weitere Ergebnisse (höhere prozentuale Reduktion der Symptomatik bei Patienten ohne Komorbiditäten, Belotto-Silva et al., 2012; größere Verbesserung durch Kognitive Therapie beim Vorliegen von Achse-I-Komorbiditäten, Steketee et al., 2011) sind widersprüchlich und erlauben ebenfalls keine klare Schlussfolgerung.

Möglicherweise kommt es bei Patienten mit komorbider Depression zu einer höheren Therapieabbruchquote (Kyrios, Hordern & Fassnacht, 2015). Olatunji et al. (2013a) fanden in ihrer Metaanalyse aber keine signifikante Assoziation zwischen der Ausprägung depressiver Symptome der jeweiligen Studienstichprobe und der Effektstärke. Knopp et al. (2013) fassten

die Studienlage so zusammen, dass sie keinen Zusammenhang zwischen Therapieergebnis und Schwere von Depressionssymptomen vor der Therapie belegen können. Dies steht auch im Einklang mit einer neueren Studie von Visser et al. (2015), sowie einer großen naturalistischen Kohortenstudie (Kathmann et al., 2022). Zusammenhänge zwischen depressiver Symptomatik und schlechterem Therapieerfolg zeigten sich hingegen in zwei methodisch schwächer einzuschätzenden Studien (Belotto-Silva et al., 2012; Steketee et al. 2019). Aus klinischer Sicht wird häufig das komorbide Vorhandensein einer zwanghaften Persönlichkeitsstörung als ungünstig angesehen. Dazu gibt es widersprüchliche Ergebnisse aus zwei methodisch schwächeren Studien mit  $n = 11$  (Sadri et al., 2017) bzw.  $n = 17$  (Pinto et al., 2011) Patienten. Das Vorhandensein von Persönlichkeitsstörungen unabhängig von deren spezifischer Ausprägung war in der Kohortenstudie von Kathmann et al. (2022) jedoch negativ prädiktiv für die prozentuale Reduktion des Y-BOCS-Gesamtwertes während der Therapie, nicht aber für das Erreichen des Remissionsstatus.

Als weitere potenzielle Prädiktoren werden die Einnahme von Medikation im Vorfeld der Psychotherapie als auch bereits erfolgte Vorbehandlungen diskutiert. Auch hier zeigten sich uneinheitliche Ergebnisse, in der Gesamtschau fand sich kein Einfluss dieser Variablen (Knopp et al., 2013). Neuere bzw. nicht in die Übersichtsarbeit eingeschlossene Studien (Maher et al., 2010; Wheaton et al., 2021) berichten über schlechtere Behandlungsergebnisse von KVT bzw. iKVT nach vorherigen Behandlungsversuchen mit SSRI bzw. KVT, andere Studien fanden jedoch keinen Zusammenhang (Kyrios, Hordern & Fassnacht, 2015; Kyrios et al., 2018; Raffin et al., 2009; Visser et al., 2015).

#### **4.7.4. Soziodemografische Aspekte**

Neuere Metaanalysen lassen darauf schließen, dass bei Kindern größere Therapieerfolge erzielbar sind als bei Erwachsenen (Olatunji et al., 2013a; Reid et al., 2021). Innerhalb der Populationen von Kindern und Erwachsenen waren die durch KVT erzielten Effektstärken jedoch nicht altersabhängig (Olatunji et al., 2013a). Während Foa et al. (2013) einen signifikanten Zusammenhang zwischen weiblichem Geschlecht und höheren Y-BOCS-Werten in der Erhaltungsphase einer Kombinationstherapie aus SSRI und Psychotherapie berichteten, fand sich bei Belotto-Silva et al. (2012) ein ungünstigeres Therapieergebnis bei männlichen Patienten. Olatunji et al. (2013a) fanden in ihrer Metaanalyse keinen signifikanten moderierenden Effekt des Geschlechts der Patienten auf die erzielten Effektstärken. Auch in der systematischen Übersichtsarbeit von Knopp et al. (2013) zeigten sich gemischte Ergebnisse

hinsichtlich der Wirkungen von Alter, Geschlecht, Bildungs- und Familienstand auf das Therapieergebnis. Bei Kyrios, Hordern & Fassnacht (2015) waren die Bildungsjahre signifikanter positiver Prädiktor für ein besseres Therapieergebnis. Hilbert et al. (2020) berichteten mehr Remissionen bei Patienten mit höherem sozioökonomischem Status, und Kathmann et al. (2022) weniger Remissionen bei Arbeitslosigkeit. Zu bedenken ist, dass sich die Stichproben der beiden zuletzt genannten Studien teilweise überlappten. Weitere neuere Studien fanden keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Therapieergebnis und soziodemografischen Variablen wie Geschlecht, Alter, Bildung, Familienstand und Beschäftigungsstatus (Kyrios et al., 2018; Raffin et al., 2009; Siwiec, Riemann & Lee, 2019). Zusätzliche Forschung zu den komplexen Zusammenhängen zwischen soziodemografischen Variablen und Therapieerfolg erscheint notwendig, bevor Schlüsse für die klinische Praxis gezogen werden können.

#### **4.7.5. Psychologische/kognitive Aspekte**

Es gibt eine Reihe von Studien, die den Zusammenhang zwischen Erwartungen an die Therapie und Therapieerfolg analysiert haben. Dabei wurde ebenfalls kein einheitliches Ergebnismuster gefunden (Knopp et al., 2013).

Patienten mit guter bis exzellenter Einsicht in die Irrationalität der Zwangshandlungen zeigten eine höhere Wahrscheinlichkeit, auf KVT (im Gruppensetting) anzusprechen (Raffin et al., 2009). Bei Moritz et al. (2018) stand ebenfalls eine durchschnittliche bis hoch ausgeprägte Einsicht vor der Therapie mit geringerer Symptomschwere nach der Therapie (Selbsthilfeprogramm) in Zusammenhang. Dagegen war vor der Therapie gemessene Einsicht in der Studie von Visser et al. (2015) kein signifikanter Prädiktor des Therapieergebnisses.

In einer Studie zu KVT mit Exposition war vorbestehendes ausgeprägtes Vermeidungsverhalten mit geringerer Wahrscheinlichkeit verbunden, nach der Therapie in remittiertem Zustand zu sein. Kein solcher Zusammenhang fand sich bei Patienten, die mit Risperidon behandelt wurden (Wheaton et al., 2018). Höhere Werte auf der Skala Perfektionismus/ Unsicherheitsintoleranz des Obsessional Beliefs Questionnaire (OBQ) vor der Therapie sowie eine größere Veränderung auf dieser Skala während der Therapie zeigte sich als signifikanter Prädiktor für ein besseres Therapieergebnis auf Symptomebene (Kyrios, Hordern & Fassnacht, 2015). In einer anderen Studie hingegen sagte höhere Unsicherheitsintoleranz vor der Therapie eine geringere Wahrscheinlichkeit für Remission nach einer stationären Behandlung vorher (Siwiec et al., 2019).

Fazit: Kognitive Verhaltenstherapie ist effektiv bei einem breiten Spektrum von Patienten mit Zwangserkrankungen. Sie sollte den Patienten daher unabhängig von Schweregrad und Chronizität der Symptomatik, Komorbiditäten, Vorbehandlungen, soziodemografischen und psychologischen Faktoren angeboten werden. Einige Studien berichten unter bestimmten Voraussetzungen von einer höheren Restsymptomatik. Da viele Studien zu Prädiktoren des Therapieerfolgs kleine Stichproben umfassen und weitere methodische Mängel enthalten, sind weitere Untersuchungen notwendig, um verlässlichere Vorhersagen zum Therapieergebnis machen zu können.

#### **4.8 Vermittelnde Prozesse des Therapieerfolgs**

Neben der Kenntnis relevanter Prädiktoren für den Therapieerfolg kann Wissen über Prozesse, die den Therapieerfolg vermitteln, zur Verbesserung therapeutischen Vorgehens und zur Weiterentwicklung von Therapieverfahren beitragen. Im Folgenden werden wesentliche Ergebnisse der Forschung zur Qualität der therapeutischen Beziehung, der Patientenadhärenz und spezifischer Kognitionen dargestellt.

Therapeutische Beziehung: Studien verwendeten meist den Working Alliance Inventory (WAI; Hatcher & Gillaspy, 2006) zur Einschätzung der therapeutischen Beziehung durch den Patienten. Es werden Subskalenwerte zu (1) Bindung (z.B. Wertschätzung durch den Therapeuten), (2) Prozess/Aufgaben (Einigkeit über das therapeutische Vorgehen), und (3) Ziele (Einigkeit bzgl. der angestrebten Ziele) bestimmt. Kein Zusammenhang zum Therapieergebnis ergab sich in der Studie von Wheaton et al. (2016b) bei Patienten, die eine KVT mit Exposition absolvierten, für den Gesamtwert des WAI (erhoben in der dritten Therapiesitzung). Zwar hingen höhere Werte auf der Subskala Aufgaben signifikant mit niedrigeren Y-BOCS-Werten nach der Therapie zusammen, dieser Zusammenhang ging aber auf eine stärker ausgeprägte Patientenadhärenz (siehe folgender Abschnitt) zurück. Bei iKVT sagte eine höher eingeschätzte therapeutische Beziehung (gemessen mit dem WAI in Therapiewoche 3) eine stärkere Verbesserung der Symptomatik im Laufe der Therapie vorher (Andersson et al., 2015a).

Patientenadhärenz: Diese wurde meist mittels der Patient EX/RP Adherence Scale (PEAS; Simpson et al., 2010a) gemessen. Mit diesem Instrument schätzen Therapeuten die Patientenadhärenz zwischen den Therapiesitzungen auf Basis der Patientenberichte auf drei Items ein: (1) Quantität der Expositionsübungen (Wie viel Prozent der aufgetragenen Expositionsübungen wurden versucht?), (2) Qualität der versuchten Expositionsübungen (Wie

gut hat der Patient die Expositionsübungen durchgeführt ?), und (3) Grad des Reaktionsmanagements (In wie viel Prozent der Fälle wurde dem Drang zu ritualisieren erfolgreich widerstanden ?). Die PEAS weist eine exzellente Interrater-Reliabilität auf (Intraklassenkorrelation  $\geq 0.97$ ). Zur Patientenadhärenz gibt es mehrere Studien, die alle aus der gleichen Arbeitsgruppe stammen. Aus zwei RCTs, in denen Patienten mit KVT behandelt wurden (Simpson et al., 2010b; Simpson et al., 2013), wurden Zusammenhänge zwischen Patientenadhärenz und Therapieergebnis berichtet. Bei 30 Patienten, die Expositionstherapie mit oder ohne Motivational Interviewing erhalten hatten (Simpson et al., 2010b), sagte sowohl die über alle Expositionssitzungen gemittelte Patientenadhärenz als auch die Patientenadhärenz in den frühen Expositionssitzungen signifikant die Symptomschwere nach der Therapie und in der Follow-up-Untersuchung nach 6 Monaten vorher. Dabei war höhere Adhärenz günstig für das Therapieergebnis. Die Patientenadhärenz erklärte vollständig den Effekt anderer Prädiktoren, wie zwanghaftes Horten, Schweregrad der Zwangssymptomatik vor der Therapie, therapeutische Beziehung, und Bereitschaft für Expositionsübungen auf das Therapieergebnis (Maher et al., 2012; Simpson et al., 2011; Simpson et al., 2012).

In einer randomisierten kontrollierten Studie zur Augmentation von SSRI mittels KVT (Simpson et al., 2013) hatten Patienten mit höher ausgeprägter Adhärenz ebenfalls weniger schwere Symptome nach der Therapie, wobei spezifisch das Ausmaß des Reaktionsmanagements (PEAS Item 3) die Prädiktion bestimmte (Wheaton et al., 2016a). Die Effekte geringer ausgeprägten Vermeidungsverhaltens vor der Therapie als auch – wie oben bereits beschrieben – höherer Übereinstimmung zwischen Patient und Therapeut hinsichtlich der Aufgaben der Therapie (Subskala „Aufgaben“ des WAI) wurden durch die Patientenadhärenz erklärt (Wheaton et al., 2016b; Wheaton et al., 2018).

Einstellungen und Kognitionen: Zwangsspezifische Einstellungen und Kognitionen werden zumeist mit dem Obsessive Beliefs Questionnaire (OBQ-44; Obsessive Compulsive Cognitions Working Group, 2005) erfasst. Dieser enthält folgende Subskalen: (1) Überschätzung von Gefahren und eigener Verantwortung, (2) Perfektionismus/Unsicherheitsintoleranz, und (3) Bedeutsamkeit und Kontrolle von Gedanken. Eine Studie von Su et al. (2016) zeigte keine Zusammenhänge zwischen den im OBQ-44 erfassten Kognitionen und dem Therapieerfolg einer KVT. Bei Andersson et al. (2015b) war eine Zunahme zwangsspezifischer Kognitionen zu einem frühen Zeitpunkt der Therapie mit deutlicherer Besserung der Symptomatik assoziiert. Es wurde angenommen, dass die Therapie initial die Wahrnehmung der eigenen zwangsrelevanten Kognitionen erhöhte. In der Studie von Olatunji et al. (2013b) wurde die



wahrgenommene Verantwortlichkeit für negative Ereignisse mittels der Salkovskis Responsibility Scale (SRS; Bouvard et al., 2001) erfasst. Hiermit konnte kein vermittelnder Effekt der Verantwortlichkeitsüberzeugungen auf das Therapieergebnis belegt werden. Die genannten Studien konnten insgesamt nicht konsistent die Hypothese bestätigen, dass die Wirkung kognitiv-verhaltenstherapeutischer Behandlungen über eine Reduktion zwangsspezifischer dysfunktionaler Kognitionen vermittelt wird.

Weitere vermittelnde Prozesse des Therapieerfolgs: In einer Augmentationsstudie zu SSRI- und KVT-Behandlung zeigte sich, dass die Reduktion der Zwangssymptomatik vollständig den Effekt der Behandlung auf die Depressionssymptome vermittelte, während die Besserung depressiver Symptome nur teilweise eine Verbesserung der Zwangssymptomatik zur Folge hatte (Zandberg et al., 2015). Dieser Befund stützt die Ansicht, dass die Behandlung der primären Zwangssymptomatik ohne Ergänzung weiterer Therapiebausteine auch die komorbide Depression verbessert.

In einer Studie zu KVT sagte die Höhe der Veränderungsmotivation signifikant die Symptomverbesserung vorher (Steketee et al., 2011). Bei Patienten, die mittels Akzeptanz- und Commitmenttherapie (ACT) behandelt wurden, gingen Veränderungen der psychologischen Flexibilität in frühen Therapiesitzungen mit einer späteren Reduktion der Zwangssymptomatik einher (Towhig et al., 2015). Wenn die Angehörigen der Patienten mit in die Therapie einbezogen wurden, konnte eine Verringerung des Rückversicherungsverhaltens durch die Familie in den ersten 4 Wochen der Therapie die Zwangssymptomatik der Patienten nach 8 Wochen vorhersagen (Thompson-Hollands et al., 2015).

Fazit: Es liegen zu wenige methodisch gute Studien vor, um gesichertes Wissen zu vermittelnden Prozessen des Therapieerfolgs zu liefern. Eine Ausnahme stellt die Patientenadhärenz dar, die relativ konsistent als bedeutsamer Vermittler gefunden wurde. Dieser Zusammenhang ist zudem klinisch unstrittig. Therapeuten sollten daher im Therapieverlauf die Patientenadhärenz (Umsetzung vereinbarter Expositionsübungen zwischen den Therapiesitzungen) fördern und überprüfen, um ein gutes Therapieergebnis sicherzustellen.

---

#### 4-23

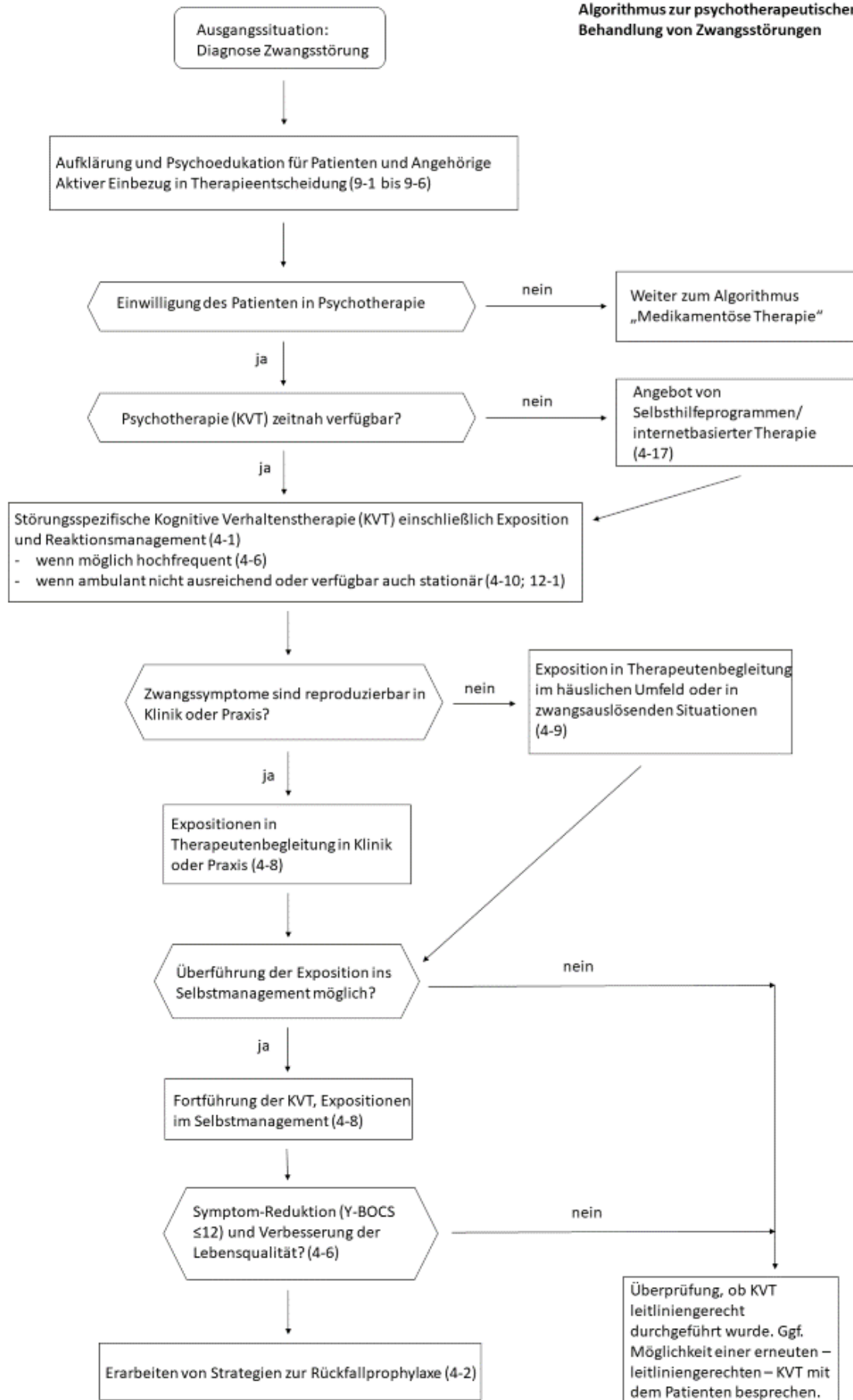
**Therapeuten sollen im Verlauf einer Kognitiven Verhaltenstherapie (KVT) die Adhärenz von Patienten (Umsetzung vereinbarter Expositionsübungen zwischen den Therapiesitzungen) fördern und überprüfen, um ein gutes Therapieergebnis sicherzustellen.**

**Empfehlungsgrad: Expertenkonsens**

**(Annahme mit 100% Zustimmung)**

---

**Algorithmus zur psychotherapeutischen  
Behandlung von Zwangsstörungen**



## **5. Ergänzende psychosoziale Therapien**

Neben psychotherapeutischen Verfahren kommen bei Patienten mit Zwangsstörungen auch andere psychosoziale Therapieformen wie Sport- und Bewegungstherapie, körperorientierte Therapien, Ergotherapie, künstlerische Therapien (Kunst-, Musik-, Tanz-, Theatertherapie u.a.) sowohl im ambulanten als auch im stationären Rahmen zum Einsatz. Ein ergänzender Einsatz anderer psychosozialer Therapieformen zusätzlich zu Evidenzbasierten Therapien kann sinnvoll sein.

Wissenschaftliche Studien mit Kontrollgruppen, die die Wirksamkeit ergänzender psychosozialer Therapieverfahren untersucht haben, liegen mit wenigen Ausnahmen nicht vor. Wegen der Bedeutung der Therapieformen in der Praxis und der klinischen Erfahrung bezüglich positiver Effekte sollen diese Therapieformen erwähnt werden.

### **5.1. Sport- und bewegungstherapeutische und körperorientierte Verfahren**

Im Rahmen multimodaler stationärer Behandlungskonzepte kommen sport- und bewegungstherapeutische Maßnahmen bei Patienten mit Zwangsstörungen regelhaft zum Einsatz.

Während bei anderen psychischen Erkrankungen wie depressiven und Angststörungen schon zahlreiche wissenschaftliche Studien zu Effekten von Sport- und Ausdauertraining durchgeführt wurden, liegen bei Zwangsstörungen bisher nur wenige Studien vor.

Die Effekte von körperlicher Aktivität wurden bisher in zwei randomisiert kontrollierten Studien von Abrantes et al. (2017; 2019) untersucht. Die Autoren verglichen die Effekte von Ausdauersport vs. Gesundheitserziehung zusätzlich zu einer laufenden Behandlung bei 56 Patienten mit Zwangsstörung. Die Sportgruppe erhielt 12 wöchentliche Termine plus Sport in Eigenregie mit einer Empfehlung von 150 Minuten pro Woche. Die Vergleichsgruppe nahm an 12 wöchentlichen Terminen Gesundheitserziehung teil. Es zeigte sich kein signifikanter Gruppen-Haupteffekt und keine signifikante Interaktion (Gruppe x Zeit). Der Zeit-Effekt war signifikant ( $F(4,190) = 17.66$ ,  $p < 0.001$ ). Die Y-BOCS war zu allen Messzeitpunkten signifikant unterschiedlich im Vergleich zur Prä-Messung, unabhängig von der Bedingung. Mindestens 35% Y-BOCS Reduktion erreichten in der Ausdauersportgruppe 23.4% (7/23) und in der Gruppe Gesundheitserziehung 7.7% (2/26). Es zeigte sich ein Trend zu einer größeren Symptomreduktion in der Ausdauersportbedingung ( $p=0.064$ ), wobei das Ausmaß der körperlichen Aktivität lediglich im Selbstbericht erhoben wurde und die Rücklaufquote der

objektiven Maße gering war. Die Dropout-Rate lag bei der Sportbedingung bei 28,6% und bei der Gesundheitserziehung bei 14,3%. Follow-up Daten liegen nicht vor.

Z.T. werden noch größere Effekte (gemessen an der Y-BOCS-Reduktion) in kleineren Machbarkeitsstudien berichtet, in denen die Intensität des Ausdauertrainings höher gewählt bzw. besser kontrolliert wurde (Rector et al. 2015). Eine Bestätigung dieser Daten im Rahmen von größer angelegten randomisiert kontrollierten Untersuchungen steht allerdings noch aus.

---

## **5-1**

**Sport- und Bewegungstherapeutische Interventionen wie z.B. Ausdauertraining können eine sinnvolle Ergänzung von leitliniengerechter Therapie sein.**

**Empfehlungsgrad: Expertenkonsens**

**(Annahme mit 100% Zustimmung)**

---

## **5. 2. Ergotherapie**

Ergotherapie zielt ab auf die Wiederherstellung und den Erhalt von Handlungsfähigkeit, Teilhabe und Lebensqualität in für den Einzelnen wichtigen Lebensbereichen. Dazu gehören beispielsweise Selbstversorgung, Haushaltsführung, Beruf, Ausbildung und Freizeit. Ergotherapie und Arbeitstherapie stellen ein alltagsnahes Übungsfeld zum Training von Strategien gegen die Zwangsstörung dar. Dies gilt sowohl dann, wenn der Patient die Strategien noch nicht direkt in seinem Umfeld trainieren kann, als auch für die konkrete Begleitung im Alltag in Form von Haus- und Arbeitsplatzbesuchen.

Indikationen für Ergotherapie sind nach den Heilmittelrichtlinien beispielsweise Einschränkungen in folgenden Bereichen:

- in der Selbstversorgung und Alltagsbewältigung
- im Verhalten/im Verhaltensmuster
- in den zwischenmenschlichen Interaktionen

- in den Denkinhalten (Zwangsgedanken)
- in der Arbeitsfähigkeit

Ergotherapie wird sowohl im stationären Rahmen als auch als Heilmittel nach dem SGB V ambulant erbracht. Im ambulanten Bereich können seit dem 1. Januar 2021 neben Ärzten auch psychologische Psychotherapeuten Ergotherapie verordnen. Hier kommt als vorrangiges Heilmittel die psychisch-funktionelle Behandlung zum Einsatz. Zur gezielten Therapie krankheitsbedingter Schädigungen mentaler Funktionen und der daraus resultierenden Beeinträchtigungen der Aktivitäten und Teilhabe steht außerdem die Leistung Hirnleistungstraining/neuropsychologisch orientierte Behandlung zur Verfügung.

Bei Menschen im erwerbsfähigen Alter, die einer Berufstätigkeit nachgehen oder (wieder) nachgehen möchten, sind zusätzlich arbeitstherapeutische/berufsbezogene Maßnahmen indiziert. Ziel ist der (Wieder-)Aufbau oder Erhalt der Arbeitsfähigkeit und des Arbeitsplatzes. Die Wirksamkeit dieser Maßnahme ist in mehreren RCTs belegt. Für die berufliche Wiedereingliederung erscheint die Begleitung im Sinne der »Supported Employment«-Ansätze besonders empfehlenswert (zusammenfassend vgl. z.B. S3-Leitlinie Psychosoziale Therapien bei schweren psychischen Erkrankungen, DGPPN, 2018; mehrere Studien der Evidenz-Ebene Ia, jedoch nicht speziell auf Zwangsstörungen ausgerichtet).

Ergotherapie bietet die Möglichkeit, in einem alltagsnahen Übungsfeld, im häuslichen Umfeld und/oder am Arbeitsplatz gezielt die durch die Erkrankung beeinträchtigten Handlungskompetenzen und -strategien zu trainieren. Zu diesem Zweck werden zunächst die Lebensbereiche Arbeit (Produktivität), Selbstversorgung, Erholung und Freizeit systematisch betrachtet. In der ergotherapeutischen Arbeitstherapie liegt der Schwerpunkt auf dem Bereich der Erwerbstätigkeit bzw. der medizinisch-beruflichen Rehabilitation (MBOR).

Zusammenfassend dargestellt, kommen in der Ergotherapie je nach Indikation und in Absprache mit dem Patienten und ggf. den Angehörigen bzw. weiteren Bezugspersonen (etwa Lehrer, Arbeitgeber) folgende Interventionen zum Einsatz (meist auch kombiniert):

- Ergotherapeutisches Assessment in Bezug auf Handlungsfähigkeit, Teilhabe und Lebensqualität und deren Einflussfaktoren (Körperfunktionen, Aktivitäten sowie Kontextfaktoren der Umwelt und der Person)
- Training alltäglicher Fertigkeiten und Handlungen (ADL) sowie Erarbeiten veränderter Handlungsrouinen/-gewohnheiten, z.B. in Bezug auf Aktivitäten der Selbstversorgung, Haushaltsführung, Erholung/Freizeit und soziales Leben

- Arbeitstherapie/Berufsbezogenes Training/Jobcoaching (inkl. Training in Bezug auf schulische Fertigkeiten)
- Beratung, Edukation und Schulung, z. B. Stressmanagement
- Verfahren mit dem Ziel von Verbesserung/ Erwerb/Erhalt alltagsrelevanter mentaler (kognitiver, affektiver) und physischer Fertigkeiten und Funktionen, z. B. die Reduktion dysfunktionaler Verhaltensweisen

Zusätzlich zu den in Abschn. 3.3 genannten Instrumenten gibt es im Rahmen der Ergotherapie ergänzende Assessment-Instrumente.

Zur Zielsetzung für die Therapie und Evaluation des Therapieerfolgs in Bezug auf subjektiv wichtige Lebensbereiche (ICF: Aktivitäten und Teilhabe) aus Sicht der Klienten (Patienten und bei Bedarf auch Bezugspersonen):

*Canadian Occupational Performance Measure* (COPM; Law et al., 2009; Chesworth et al., 2002): Halbstrukturiertes Interview zur Erfassung und Priorisierung der Alltagshandlungen, die aus Sicht des Klienten verbessert werden müssen (Teil- habe-Ebene), zur Vereinbarung von bis zu fünf Zielen und zur Verlaufs-/Ergebnisevaluation in Bezug auf diese Ziele aus Sicht des Klienten.

*Occupational Self Assessment* (OSA; vgl. z.B. Baron et al., 2002): Zweiteiliges Selbstbewertungsinstrument für die Bereiche Betätigungsfunktionen und Umwelt. Eine Zielformulierung zu beiden Bereichen erfolgt strukturiert.

Zur Erhebung von Einschränkungen in der Ausführung von Rollen und Interessen durch die Zwangsstörungen (ICF: Aktivitäten und Teilhabe; personbezogene Faktoren):

*Interessencheckliste* (IC; vgl. z.B. Klyczek, Bauer-Yox & Fiedler, 1997): Selbstbewertungsinstrument zu alltagsbezogenen Aktivitäten und Interessen, in der Vergangenheit, zum Erhebungszeitpunkt und als Ziel für die Zukunft. 50 Items, die vom Patienten erweitert werden können.

*Rollen-Checkliste* (RC; vgl. z.B. Dickerson & Oakley, 1995): Selbstbewertungsinstrument zu Rollen und Rollenskripten, in der Vergangenheit, zum Erhebungszeitpunkt und als Ziel für die Zukunft. 10 Items, die vom Patienten erweitert werden können.

Zur Beurteilung von Beeinträchtigungen der Handlungsfähigkeit/Betätigungsperformanz und zum Einsatz verschiedener Fertigkeiten im Alltag:

*AMPS* (Assessment of Motor and Process Skills; vgl. z.B. Pan & Fisher, 1994; McNulty & Fisher, 2001): Standardisiertes Beobachtungsverfahren mit PC-Auswertung (Rasch-Analyse) zur Fremdbeurteilung der Handlungsfähigkeit im Alltag und von 36 zugrunde liegenden motorischen und prozessbezogenen Fertigkeiten. Neben der Diagnostik dient es auch der Erstellung eines strukturierten Behandlungsplans und zur Verlaufs-/Ergebnisevaluation. (7 <http://www.ampsintl.com/>)

Zur Beurteilung der Arbeitsfähigkeiten, Arbeitsrollen und der arbeitsbezogenen Umweltfaktoren eignen sich zum Beispiel (weiterführend: Zamath, 2020):

*O-AFP* (Osnabrücker Arbeitsfähigkeitenprofil; vgl. z. B. Wiedl, Uhlhorn & Jöns, 2004): Erfasst werden allgemeine Arbeitsfähigkeiten mittels der drei Skalen »Lernfähigkeit«, »Fähigkeit zur sozialen Kommunikation« und »Anpassung«. Die jeweils 10 Fremdrating- Items werden mithilfe eines Kriterienkatalogs auf einer 4-Punkt-Skala eingeschätzt (<http://www.o-afp.uni-osnabrueck.de/>). Erfasst werden insbesondere soziale und kognitive Fähigkeiten, Merkmale zur Art der Arbeitsausführung und psychomotorische Aspekte.

Ergänzend empfiehlt sich häufig der Einsatz von Verfahren zur Erfassung von Arbeitsrollen und von Kontextfaktoren in Bezug auf den Arbeitsplatz (ICF: Aktivitäten und Teilhabe, Kontextfaktoren (Umweltfaktoren), zum Teil auch personenbezogene Faktoren), beispielsweise mit dem Worker Role Interview (WRI; Braveman et al., 2007).

Leider liegen zu keinem ergotherapeutischen Verfahren randomisierte kontrollierte Studien in der Anwendung bei Patienten mit Zwangsstörungen vor, was ein erhebliches Defizit im Bereich der Versorgungsforschung widerspiegelt. Nur einige Fallstudien beschreiben die Wirksamkeit (Bavaro, 1991; Lam et al., 2008).



**Ergotherapie kann durch konkretes Einüben von Alltagstätigkeiten und Übungen im häuslichen Umfeld eine sinnvolle Ergänzung von leitliniengerechter Psychotherapie sein.**

**Empfehlungsgrad: Expertenkonsens**

**(Annahme mit 97.5% Zustimmung, 2.5% Enthaltungen)**

---

### **5.3. Künstlerische Therapien**

Künstlerische Therapien (Kunst-, Musik-, Tanz-, Theatertherapie u.a.) werden oft im Rahmen der stationären psychiatrischen und psychosomatischen Behandlung angeboten. In der S3-Leitlinie Psychosoziale Therapien bei schweren psychischen Erkrankungen wird empfohlen, Künstlerische Therapien (Kunst-, Musik-, Tanz-, Theatertherapie u.a.) im Rahmen eines Gesamtbehandlungsplanes und gemessen an den individuellen Bedürfnissen und Präferenzen der Betroffenen zur Verbesserung der psychopathologischen Symptomatik anzubieten (DGPPN, 2018). Spezifische randomisiert kontrollierte Studien zur Behandlung von Zwangserkrankungen im Forschungsfeld der Künstlerischen Therapien gibt es lediglich im Bereich der Musiktherapie: Abdulah et. al. (2019) untersuchten 57 Patienten, die entweder mit Pharmakotherapie oder mit Pharmakotherapie in Kombination mit Musiktherapie über drei Monate behandelt wurden. Die Patienten in der Kombinationsbehandlung hörten 50 Minuten Entspannungsmusik täglich. Am Ende der Therapie lag der Y-BOCS Wert in dieser Gruppe im Mittel bei 12.1 und in der Kontrollgruppe mit alleiniger Pharmakotherapie bei 18.8. Allerdings wurden keine Y-BOCS Werte vor der Therapie erfasst. Es gab zudem keine standardisierte Erfassung von Diagnosen, und/oder Komorbiditäten. Auch detaillierte Angaben zur Medikation fehlten. Die Dropout-Raten lagen zwischen 36% in der Kombinationsbehandlung und 38% in der reinen Pharmakotherapiegruppe. Shirani Bidabadi und Mehryar (2015) untersuchten 30 Patienten in einer randomisiert kontrollierten Studie, welche die Kombination von Pharmakotherapie und Kognitiver Therapie mit einer weiteren Kombination (zusätzlich zu beiden genannten Therapien rezeptive Musiktherapie an drei Tagen in der Woche) verglich. Musiktherapie zusätzlich zur Standardbehandlung führte zu einer größeren Symptomreduktion

(gemessen mit dem Selbstbeurteilungsverfahren MOCI) als die Standardbehandlung allein ( $p < 0.001$ ;  $\eta^2 = .57$ ). Auch selbstberichtete Angst und depressive Symptome wurden stärker reduziert als in der Standardgruppe. In dieser Studie fehlte eine Verblindung der Beurteiler. Es gab mehr Therapeutenkontakt durch Musiktherapie sowie eine signifikant stärker ausgeprägte Depressivität in der Kontrollgruppe. Detaillierte Angaben zur Standardbehandlung wurden nicht gemacht. Die Musiktherapie erfolgte zudem nicht durch ausgebildete Musiktherapeuten.

#### **5.4. Weitere psychosoziale Therapien**

Für schwer beeinträchtigte Patienten können außerdem z. B. Soziotherapie, ambulante psychiatrische Pflege oder Sport- und Bewegungstherapie sowie Künstlerische Therapien (Kunst-, Musik-, Tanz-, Theatertherapie u.a) sinnvoll sein. Randomisierte kontrollierte Studien bei Patienten mit Zwangsstörungen existieren hier nicht, sodass auf die allgemeinen Empfehlungen der S3-Leitlinie Psychosoziale Therapien bei schweren psychischen Erkrankungen (DGPPN, 2013) verwiesen wird.

## **6. Pharmakotherapie**

### **6.1. Einführung**

Die Entwicklung der Pharmakotherapie der Zwangsstörungen zeigt gewisse Parallelen zur Entwicklung in der Psychotherapie. Während für andere Störungen, etwa affektive Störungen oder Angststörungen, bereits in den 1950er und 1960er Jahren wirksame Medikamente zur Verfügung standen, erwies sich die Zwangsstörung als eine schwer behandelbare Erkrankung, da die Psychopharmaka der ersten Generation, d. h., Neuroleptika und die klassischen trizyklischen Antidepressiva, wie etwa Amitriptylin oder Imipramin, sowie auch die Benzodiazepine bei Zwangsstörungen kaum wirksam waren. Erst die Studien mit Clomipramin veränderten dieses Bild in dramatischer Weise, da zum ersten Mal eine effektive Pharmakotherapie der Zwangsstörung zur Verfügung stand. In den 1990er Jahren, in denen die selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) die Antidepressiva-Forschung dominierten, wurden dann alle SSRI in großen, randomisierten, kontrollierten Studien bei Patienten mit Zwangsstörungen geprüft und haben sich als wirksam erwiesen.

Es fällt auf, dass sich bisher überwiegend die serotonergen Antidepressiva als wirksam erwiesen haben.

### **6.2. Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)**

Die Studienlage zur Wirksamkeit von SSRI hat sich seit der ersten Auflage der Leitlinien kaum verändert. Es kamen eine Studie zum Wirksamkeitsvergleich zwischen Escitalopram und Sertralin von Mowla, Modarresi & Dastgheib (2018) und die vielbeachtete Netzwerk-Metaanalyse von Skapinakis et al. (2016) hinzu, die auch in den Kapiteln 4 und 6 aufgegriffen wird. Die Netzwerk-Metaanalyse von Skapinakis et al. (2016) zeigte, dass alle SSRI zusammengenommen eine Reduktion der Yale-Brown-Obsessive-Compulsive Scale [Y-BOCS]-Werte um 3.49 [95% CI -5.12 bis -1.81] erbrachten und signifikant wirksamer als Pillenplacebo waren. Insgesamt umfasste die Analyse 37 Studien mit 3158 Teilnehmenden. Weiter bestätigte die Analyse die vergleichbare Wirksamkeit aller SSRI (Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin) und eine fehlende Überlegenheit einer Substanz.

Die zwischenzeitlich publizierte Vergleichsstudie zwischen Sertralin und Escitalopram (Mowla, Modarresi & Dastgheib, 2018) hat aufgrund einiger methodischer Schwächen nur bedingte Aussagekraft, erbrachte allerdings auch keinen Wirkunterschied. Die in der NICE

[National Institute for Clinical Excellence] (2006) aufgeführten zwei SSRI-Vergleichsstudien von Bergeron et al. (2002) (Sertralin gegenüber Fluoxetin gering wirksamer) und Mundo et al. (1997) (Fluvoxamin gegenüber dem Citalopram gering wirksamer) lassen wegen ihrer geringen Aussagekraft auch keinen anderen Schluss zu.

Bereits in der NICE-Leitlinie (NICE, 2006) belegten die berücksichtigten Studien die überlegene Wirksamkeit von SSRI gegenüber Placebo (10 Studien, N=2588). Zusätzlich ergaben sich Hinweise, dass die Wahrscheinlichkeit von berichteten unerwünschten Ereignissen, Studienabbrüchen und Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Wirkungen unter SSRI höher ist im Vergleich zu Placebo. Allerdings gab es auch einige Evidenz dafür, dass bei Citalopram, Fluoxetin und Paroxetin höhere Dosierungen wirksamer sind als niedrigere Dosierungen und höhere Dosierungen zu relativ weniger Therapieabbrüchen führen als niedrigere Dosierungen. Dies ist möglicherweise auf eine stärkere Reduktion der Zwangssymptomatik durch höhere Dosierungen zurückzuführen.

Die Netzwerk-Metaanalyse von Skapinakis et al. (2016) bestätigte ebenfalls die Einschätzung der NICE-Guideline (2006; 8 Studien, N=1019) zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von SSRI im Vergleich zu Clomipramin. Clomipramin hatte gegenüber Placebo zwar höhere Effekte in der Y-BOCS-Reduktion als SSRI, aber die Unterschiede waren nicht signifikant (-1.23 [-3.41-0.94]). Unter Therapie mit Clomipramin gibt es eine höhere Wahrscheinlichkeit für Studienabbrüche oder Therapieabbrüche infolge von Nebenwirkungen. Es wird festgestellt, dass ältere Clomipramin-Studien nur unvollständige Outcome-Analysen durchführten (keine Intention-to-treat [ITT] Analysen), wobei die Dropouts unberücksichtigt blieben. Werden diese Studien ausgeschlossen, verringern sich die Effekte durch Clomipramin und der Wirksamkeitsunterschied zwischen Clomipramin und SSRI verschwindet.

In Studien zur Erhaltungstherapie mit SSRI über bis zu 48 Wochen zeigte sich nach NICE (2006) eine anhaltende Wirksamkeit bei vorhandener Wirksamkeit in der Akutphase. Studien zur Rückfallprophylaxe über 12 Monate legen nahe, dass Erhaltungstherapien mit SSRI vor Rückfällen schützen.

Der Cochrane Review von Soomro et al. (2007) untersuchte ebenfalls die Fragestellung, ob SSRI im Vergleich zu Placebo bei Zwangsstörungen wirksamer sind. Insgesamt wurden 17 randomisierte kontrollierte Studien (N=3.097) in der Auswertung berücksichtigt. Wie Skapinakis et al. (2016) zeigten Soomro et al. (2007) die signifikante Wirksamkeit der SSRI-Gruppe als auch der einzelnen Substanzen gegenüber Placebo. In 13 Studien (N=2.697) wurden die Responseraten untersucht, die bei den SSRI (sowohl bei Betrachtung der Gesamtgruppe

SSRI als auch der einzelnen Wirkstoffe für sich genommen) im Vergleich zur Placebogruppe größer waren (Soomro et al., 2007).

Die Ergebnisse der Studien aus dem Zeitraum seit der Erstellung der ursprünglichen Referenzleitlinie von NICE (2006) und der ersten Version der S3-Leitlinie (2013) werden sortiert nach den einzelnen Medikamenten dargestellt:

### *Citalopram*

In einer kontrollierten Studie (Stein, Andersen & Overo, 2007) an über 400 Patienten mit Zwangsstörungen zeigte Citalopram eine signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo in Bezug auf die Reduktion der Zwangssymptomatik (Y-BOCS). Mit Hilfe der Y-BOCS Symptomcheckliste erfolgte eine faktoranalytische Unterteilung in drei verschiedene Subtypen. Die Analyse der Patienten mit Zwangsstörungen nach Subtyp erbrachte keine unterschiedliche Wirksamkeit von Citalopram.

### *Escitalopram*

Eine weitere Studie von Stein et al. (2007) untersuchte fixe Dosen von Escitalopram (10 mg/d (N=116) und 20 mg/d (N=116)) im Vergleich mit Paroxetin (40 mg/d, N=119) und Placebo (N=115) über insgesamt 24 Wochen. Primärer Endpunkt der Studie war die Veränderung der Y-BOCS nach zwölf Wochen, sekundäre Endpunkte waren zahlreiche andere psychometrische Skalen nach zwölf und 24 Wochen und die Rate an Studienteilnehmern mit Response (Y-BOCS-Verminderung >25 %) und mit Remission (Y-BOCS < 10, CGI-S = 1 oder 2) (CGI-S: Clinical Global Impression Scale of Severity – Skala der Symptomschwere). Alle drei aktiven Behandlungsgruppen waren nach 24 Wochen dem Placebo überlegen.

Nach zwölf Wochen zeigten sich bei Betrachtung der Zwangssymptomatik (Y-BOCS Gesamtskala, der NIMH-OC-Skala und der CGI-S-Skala) signifikant größere Verbesserungen in der Gruppe mit Escitalopram 20 mg/d und in der Paroxetin-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Escitalopram (10 mg/d) zeigte nur eine Tendenz zur überlegenen Wirksamkeit gegenüber Placebo. Bei Betrachtung der Y-BOCS-Subskalen zeigen die aktiven Medikamente schnellere Wirksamkeit hinsichtlich „Zwangsgedanken“, verglichen mit der Subskala Zwangshandlungen und im Vergleich zu Placebo. Escitalopram (20 mg/d) ist ab Woche vier auf der Subskala „Zwangsgedanken“ wirksam und auf der Subskala „Zwangshandlungen“ ab Woche zwölf. Bei Auswertung der Zwangssymptome mit den anderen Skalen (NIMH-OCS

[National Institute of Mental Health – Obsessive Compulsive Scale] und der CGI-S) ergibt sich ein ähnliches Bild. Die Responder- und Remissionsraten sind unter Escitalopram 20 mg/d nach 24 Wochen höher als in der Placebo- oder Paroxetingruppe. Es scheint eine Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen 10 mg/d und 20 mg/d Escitalopram zu geben, da die höhere Dosierung mit 20 mg/d zu einem schnelleren Wirkeintritt und robusteren Effekten führte als die niedrigere.

Fineberg et al. (2007) untersuchten in einer großen Studie (N=468) zunächst in einer offenen Phase die Wirksamkeit von Escitalopram 10 mg oder 20 mg, um dann anschließend die Responder (N=320) randomisiert entweder mit Escitalopram oder mit Placebo über 24 Wochen doppelblind weiter zu behandeln. Möglicherweise handelt sich um überlappende Stichproben mit der Studie von Stein et al. (2007). Es zeigten sich unter Placebo signifikant mehr Rückfälle (52%), definiert als Y-BOCS-Anstieg  $> 5$ , als unter Escitalopram. Die Response- und Remissionsraten unterschieden sich ebenfalls ab Woche vier. Während die Response- und Remissionsraten unter fortgesetzter Escitalopram-Behandlung stabil blieben, fielen sie unter Placebo signifikant ab.

Bei Betrachtung der Zeit bis zum Auftreten eines Rückfalls zeigt sich ein signifikanter Unterschied zu Gunsten der Escitalopram-Gruppe ( $p < 0,001$ ). Die Anzahl der Studienteilnehmer mit Rückfall war statistisch signifikant höher in der Placebo-Gruppe (N=157) als in der Escitalopram-Gruppe (N=163) (52 % vs. 23 %,  $p < 0.001$ ). Das Risiko, einen Rückfall zu erleiden, war in der Placebo-Gruppe 2,7-mal höher als in der Escitalopram-Gruppe.

### *Paroxetin*

Hollander, Allen & Steiner (2003a) gingen in einer kontrollierten Studie in drei Phasen über insgesamt 15 Monaten den Fragen nach einer Dosis-Wirkungsbeziehung in der Akuttherapie und der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Paroxetin in der Langzeitbehandlung nach. Dabei diente die erste Phase (N=348) von zwölf Wochen der Dosisfindung von Paroxetin (drei aktive Therapiearme mit 20, 40 oder 60 mg/d, doppelblind randomisiert). In der 6-monatigen offenen Phase 2 (N=263) wurde Paroxetin in der Dosierung von 20 bis 60mg/d je nach individueller Verträglichkeit verabreicht und in der Phase 3 erhielten die Responder (N=105) randomisiert doppelblind über 6 Monate entweder Paroxetin (fixe Dosis) oder Placebo.

In der Akutphase zeigten sich 40 und 60 mg/d Paroxetin gegenüber Placebo in der Verminderung der Zwangssymptome (Y-BOCS) wirksam, nicht jedoch 20 mg/d Paroxetin. Die Gruppe mit 60 mg/d war auch der Gruppe mit 20 mg/d überlegen.

In Phase 3 erlitten Patienten in der Placebo-Gruppe (N=53) 2,7-mal häufiger einen Rückfall im Vergleich zur Paroxetin-Gruppe (N=53) ( $p=0,001$ ).

### *Sertralin*

In der Studie von Ninan et al. (2006) wird der Frage nachgegangen, ob höhere Dosierungen von Sertralin bei Studienteilnehmern, die unter einer Standard-Dosierung (50-200 mg/d) mit Sertralin über 16 Wochen (N=649) nicht respondierten, wirksamer als die Fortsetzung der Standarddosierungen sind.

Die Nonresponder (N=98) wurden nach den initialen 16 Wochen für weitere zwölf Wochen randomisiert entweder der Gruppe mit 200 mg/d Sertralin (N=36) oder der Gruppe mit 250-400 mg/d (N=30) zugeteilt.

Unter der höheren Dosierung von 250-400 mg/d Sertralin (mittlere Enddosis 357 mg/d) zeigten sich im Vergleich zu 200 mg Sertralin signifikant stärkere Verbesserungen der Zwangssymptomatik (Y-BOCS:  $p=0.033$ ; NIMH Global OC Skala:  $p=0.003$ ) bereits ab der sechsten Woche. Die Responderraten unterschieden sich allerdings nicht signifikant. Die Nebenwirkungsraten beider Gruppen waren vergleichbar.

Fazit: Zusammengefasst lässt sich feststellen, dass die Wirksamkeit der SSRI im Vergleich zu Placebo in der Therapie der Zwangsstörung gut belegt ist. Das gilt für alle SSRI in vergleichbarer Weise. Dabei zeigte sich überwiegend eine stärkere Wirksamkeit unter höheren Dosierungen der SSRI. In der klinischen Praxis sollte die Steigerung der Dosis in der Regel langsam erfolgen und sich an der individuellen Verträglichkeit orientieren. Durch die SSRI-Therapie kann zwar oft eine klinisch relevante Symptomreduktion erzielt werden, allerdings oft keine Remission.

---

## **6-1**

**Eine Monotherapie mit Medikamenten ist indiziert, wenn**

**·Kognitive Verhaltenstherapie (KVT) abgelehnt wird oder wegen der Schwere der Symptomatik keine KVT durchgeführt werden kann**

·KVT wegen langer Wartezeiten oder mangelnder Ressourcen nicht zur Verfügung steht

oder

·damit die Bereitschaft des Patienten, sich auf weitere Therapiemaßnahmen (KVT) einzulassen, erhöht werden kann.

**Empfehlungsgrad: Expertenkonsens**

**(Annahme mit 90% Zustimmung, 10 % Enthaltungen)**

---

**6-2**

Eine Monotherapie mit Medikamenten kann auf Wunsch/Präferenz des Patienten und/oder bei positiver Erfahrung des Patienten mit gutem Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie in der Vergangenheit angeboten werden.

**Empfehlungsgrad: Expertenkonsens**

**(Annahme mit 97% Zustimmung, 3% Enthaltungen)**

---

**6-3**

Wenn eine medikamentöse Therapie indiziert ist, sollen SSRI (Citalopram<sup>1</sup>, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin) angeboten werden. Citalopram<sup>1</sup> ist in Deutschland jedoch zur Behandlung von Zwangsstörungen nicht zugelassen.

**Empfehlungsgrad: A**

**(Annahme mit 90.6% Zustimmung, 9.4% Enthaltungen)**

---

**6-4**

Bei der Therapie mit SSRI sollte auf



- Übelkeit, Diarrhöe
- sexuelle Funktionsstörungen
- Hyponatriämie v. a. bei älteren Patienten (SIADH = vermehrte Produktion oder Wirkung des antidiuretischen Hormons ADH);
- eine erhebliche Zunahme von motorischer Unruhe, Angst und Agitiertheit
- Suizidgedanken
- Blutungsneigung, insbesondere bei gleichzeitiger Gabe von gerinnungshemmenden Medikamenten einschließlich nichtsteroidaler Antirheumatika
- Absetzschwierigkeiten nach längerdauernder SSRI-Einnahme geachtet werden.

Die Patienten sollen auf die Möglichkeit dieser unerwünschten Wirkungen zu Beginn der medikamentösen Behandlung hingewiesen werden und bei deren Auftreten ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen.

Das Monitoring unter medikamentöser Therapie soll gemäß Tabelle 6.1 erfolgen.

**Empfehlungsgrad: Expertenkonsens**

**(Annahme mit 100% Zustimmung)**

---

## 6-5

Die Entscheidung für eine medikamentöse Therapie soll partizipativ nach Aufklärung der Patienten über die verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten, deren Erfolgschancen und Risiken getroffen werden.

**Empfehlungsgrad: Expertenkonsens**

**(Annahme mit 100% Zustimmung)**

---

## **6-6**

**Da alle SSRI klinisch vergleichbar gut wirksam sind, soll die Auswahl des SSRI anhand des Profils unerwünschter Wirkungen und möglicher Wechselwirkung mit anderen Medikamenten erfolgen.**

**Empfehlungsgrad: Expertenkonsens**

**(Annahme mit 97.5% Zustimmung, 2.5 % Enthaltungen)**

---

## **6-7**

**Die SSRI Citalopram<sup>1</sup> (Off-Label-Use), Escitalopram, Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin sollten in Abhängigkeit vom Verlauf der Symptomatik und etwaiger unerwünschter Wirkungen bis zu den maximal zugelassenen therapeutischen Dosierungen eingesetzt werden, da dann eine stärkere Wirksamkeit zu erwarten ist.**

**Empfehlungsgrad: B**

**(Annahme mit 90.7%, 2.3% Ablehnung, 7% Enthaltungen)**

---

## **6-8**

**Falls eine Therapie mit SSRI wirksam war, sollte eine Erhaltungstherapie mit der zuletzt wirksamen Dosis bei guter Verträglichkeit und fehlenden Kontraindikationen fortgeführt werden (siehe Empfehlung 6-27).**

**Empfehlungsgrad: B**

**(Annahme mit 96.9% Zustimmung, 3.1 % Enthaltungen)**

---

<sup>1</sup> ACHTUNG: Ist zur Behandlung von Zwangsstörungen in Deutschland nicht zugelassen. Für die Empfehlung zur Anwendung bei Zwangsstörungen müssen die „off label use“ Kriterien

berücksichtigt werden: nachgewiesene Wirksamkeit, günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis, fehlender Alternativ-Heilversuch.

Ein „off label use“ ist dementsprechend nur bei schwerwiegender Erkrankung zulässig, wenn es keine Behandlungsalternative gibt. Nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse muss die begründete Aussicht bestehen, dass die Behandlung zu einem Erfolg führt. Darüber hinaus besteht eine besondere Aufklärungsverpflichtung. Die Patienten sind auf den Umstand des „off label use“ und daraus resultierenden möglichen Handlungskonsequenzen hinzuweisen und müssen über besondere Risiken der off-label-Anwendung aufgeklärt werden, die auch eine besondere ärztliche Sorgfaltspflicht nach sich zieht. Eine gemeinsame Entscheidungsfindung ist notwendig. Erstattungsrechtlich ist die Bestimmung des §2 Abs. 1a SGB V zu berücksichtigen.

Wirkstoff (Wirkstoffgruppe)	Dosierung		Plasmaspiegel	Plasmaspiegel- monitoring
	Anfangs- dosis [mg/Tag]	Standard- Tagesdosis [mg/Tag]	Serumkonzentration (Talspiegel vor Medikamenten- Einnahme) [ng/ml]	
Trizyklische Antidepressiva (TZA)				
Clomipramin	25-50	75-250	230-450*	empfohlen <sup>b</sup>
Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI)				
Citalopram <sup>a</sup>	20	20-40	50-110	empfohlen bei unzureichendem Ansprechen
Escitalopram <sup>a</sup>	10	10-20 (bei Patienten >	15-80	empfohlen bei unzureichendem Ansprechen
Fluoxetin <sup>a</sup>	20	20-60	120-500*	empfohlen bei unzureichendem Ansprechen
Fluvoxamin	50	200-300	60-230	empfohlen bei unzureichendem Ansprechen
Paroxetin <sup>a</sup>	20	40-60	30-120	empfohlen bei unzureichendem Ansprechen
Sertralin <sup>a</sup>	50	150-200	10-150	empfohlen bei unzureichendem Ansprechen

Selektive Serotonin-/Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSNRI)				
Venlafaxin <sup>a</sup>	75 mg	225-375	100-400*	empfohlen bei unzureichendem Ansprechen

Tabelle 6.1: Antidepressiva zur Behandlung der Zwangsstörung. Wirkstoffe gegliedert nach Wirkstoffgruppen mit Angaben zu Dosierung, Plasmaspiegel und Monitoring

(modifiziert nach APA, 2007, und NVL S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression, zweite Auflage, 2015)

American Psychiatric Association: Practice Guideline for the Treatment of Patients with Obsessive-Compulsive Disorder. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2007.

\* Antidepressivum mit antidepressiv wirksamem erstem Metaboliten. Die Angabe zur empfohlenen Serumkonzentration bezieht sich auf die Summe aus Wirkstoff und erstem Metaboliten.

a Manche Patienten sollten mit halber Dosierung oder weniger beginnen, um unerwünschte Nebenwirkungen wie Nausea oder um Angst vor Medikamenteneinnahme zu mindern.

b Kombinierte Plasma-Level von Clomipramin plus Desmethyldomipramin 12 Stunden nach der letzten Clomipramin-Einnahme sollten unterhalb von 500 ng pro mL gehalten werden, um das Risiko für Krampfanfälle und Herzrhythmusstörungen zu minimieren.

### 6.3. Clomipramin

Das trizyklische Antidepressivum Clomipramin war das erste Medikament, welches sich bei der Behandlung von Patienten mit Zwangsstörungen in Studien als wirksam zeigte. Von den anderen trizyklischen Antidepressiva liegen entweder keine Studien bei Zwangsstörungen vor, oder es liegen Studien vor, die keine Wirksamkeit dokumentieren konnten.

Clomipramin unterscheidet sich pharmakologisch von den anderen trizyklischen Antidepressiva durch die stark ausgeprägte Wiederaufnahmehemmung von Serotonin, ist aber keine selektiv serotonerge Substanz, da die Substanz den aktiven Metaboliten Desmethyldomipramin aufweist, welcher pharmakologisch eine Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmung hervorruft. Außerdem lassen sich tierexperimentell antidopaminerge Effekte nachweisen, die ebenfalls mit der Wirksamkeit bei Zwangsstörungen zusammenhängen könnten.

Als trizyklisches Antidepressivum zeigt Clomipramin die für Trizyklika typischen Nebenwirkungen und toxischen Effekte bei Überdosierung. Aufgrund der höheren Nebenwirkungsrate und der potenziell gefährlicheren Nebenwirkungen (kardial) wird

Clomipramin nach der NICE-Leitlinie auch als Medikament der 2. Wahl nach den SSRI für die Behandlung von Patienten mit Zwangsstörungen eingestuft, wenn Patienten auf SSRI nicht ansprechen oder diese nicht tolerieren.

Die NetzwerkMetaanalyse von Skapinkis et al. (2016) umfasste 13 Studien mit 831 Teilnehmern und errechnete eine Y-BOCS-Reduktion von -4.72 [-6.85 bis -2.60]. Sie bestätigt damit explizit die systematische Wirksamkeitsanalyse der NICE-Leitlinie (NICE, 2006), in die insgesamt 27 von 64 Studien mit Daten zur Wirksamkeit von 2.121 Patienten eingeschlossen wurden und die als Referenz der S3-Leitlinie 2013 diente. Neue Studien zur Wirksamkeit sind seither nicht erschienen.

Insgesamt 7 Studien verglichen die Wirksamkeit von Clomipramin im Vergleich zu Placebo und zeigten eine überlegene Wirksamkeit von Clomipramin in der akuten Behandlungsphase (2-16 Wochen). Darüber hinaus liegen sieben Studien vor, die Clomipramin im Vergleich mit anderen trizyklischen Antidepressiva wie Imipramin, Desipramin oder Nortriptylin, d.h. mit solchen trizyklischen Antidepressiva, die überwiegend die Noradrenalin-Wiederaufnahme blockieren, getestet haben. Die Studien erbrachten zusammengefasst eine begrenzte Evidenz für die überlegene Wirksamkeit von Clomipramin gegenüber anderen trizyklischen Antidepressiva.

Wie schon bei der ersten Version der Leitlinie liegen auch aktuell keine Dosisfindungsstudien vor, so dass keine sicheren Aussagen über die am besten wirksame Dosierung von Clomipramin in der Behandlung von Patienten mit Zwangsstörungen getroffen werden können. In einer Studie von Koran et al. (2006), in der die Wirksamkeit von intravenös im Vergleich zu oral verabreichtem Clomipramin untersucht wurde (siehe 6.3.2.), wurde allerdings kein Zusammenhang zwischen Plasmaspiegel von Clomipramin und dessen Metaboliten und klinischer Wirksamkeit gefunden. Weiterhin können laut NICE-Leitlinie aufgrund fehlender Langzeitstudien keine sicheren Aussagen über die Wirksamkeit von Clomipramin in der Erhaltungstherapie gemacht werden.

### **6.3.1. Vergleich der Wirksamkeit von Clomipramin gegenüber SSRI**

In der bereits erwähnten Netzwerk-Metaanalyse von Skapinakis et al. (2016) zeigte sich ein Trend zur höheren Wirksamkeit von Clomipramin im Vergleich zu SSRI, der allerdings nicht statistisch signifikant war. Im Weiteren schlossen Skapinakis et al. (2016) ältere Studien mit Clomipramin im Vergleich mit SSRI in der Metaanalyse aus, die eine unvollständige Outcome-

Analyse und nur eine „Completer-Analyse“ durchführten. Ausschließliche Completer-Analysen führen zur Überschätzung von Wirksamkeit einer Medikation, da nebenwirkungsbedingte Dropouts nicht mehr in der Analyse berücksichtigt werden. Der Ausschluss dieser Studien führte zu einem schwächeren Effekt von Clomipramin, der sich von den Effekten der SSRI nicht unterschied.

Fazit: Clomipramin und SSRI sind vergleichbar wirksam bei der Behandlung von Patienten mit Zwangsstörungen. Aufgrund der höheren Rate an Nebenwirkungen von Clomipramin, die häufiger zu Therapieabbrüchen führen, stellt Clomipramin nach den SSRI das Medikament der Zweiten Wahl dar.

### **6.3.2. Vergleich der Wirksamkeit intravenöser gegenüber oraler Gabe von Clomipramin**

Die in der NICE-Guideline berücksichtigte Studie von Koran, Sallee & Pallanti (1997) zum Wirksamkeitsvergleich von intravenösem und oral verabreichten Clomipramin ist aufgrund einer zu kleinen Fallzahl (N=15) nicht beweiskräftig, um einen klinisch relevanten Unterschied mit Evidenz zu belegen. In einem RCT (N=32) konnte Koran et al. (2006) keinen Unterschied zwischen intravenös (N=16) oder oral (N=16) verabreichtem Clomipramin finden. Es zeigte sich weder eine schnellere, noch eine stärkere Verbesserung der Zwangssymptomatik (Y-BOCS-Veränderung) zu Gunsten des intravenös verabreichten Clomipramin. Allerdings führte die hohe Anfangsdosis (sog. „pulse load“) am ersten Tag (150 mg/d) und zweiten Tag (200 mg/d) unabhängig von der Applikationsform (oral und intravenös) zu einer signifikanten Verbesserung der Zwangssymptomatik am 6. Tag. Ab dem 6. Tag erhielten die Patienten 200 mg/d, dazwischen keine Medikation.

---

## **6-9**

**Clomipramin ist vergleichbar wirksam mit SSRI, soll jedoch aufgrund der Nebenwirkungen zur Behandlung von Patienten mit Zwangsstörungen nicht als erste Wahl zum Einsatz kommen.**

**Empfehlungsgrad: A**

**(Annahme mit 100% Zustimmung)**

---

## **6-10**

**Bei der Therapie mit Clomipramin sollte auf**

- **Mundtrockenheit**
- **Verstopfung, schwere Obstipation**
- **Akkomodationsstörungen**
- **Schwindel, Blutdrucksenkungen mit Kreislaufbeschwerden und Herzasen, Herzrhythmusstörungen**
- **Gewichtszunahme**
- **Probleme beim Wasserlassen**
- **sexuelle Funktionsstörungen**
- **Darmverschluss**
- **Glaukom**
- **kognitive Störungen**
- **Verwirrheitszustände/Delir**
- **Krampfanfälle**
- **Hyponatriämie v. a. bei älteren Patienten (SIADH = vermehrte Produktion oder Wirkung des antidiuretischen Hormons ADH)**
- **eine erhebliche Zunahme von motorischer Unruhe, Angst und Agitiertheit**
- **Suizidgedanken**
- **Blutungsneigung, insbesondere bei gleichzeitiger Gabe von gerinnungshemmenden Medikamenten einschließlich nichtsteroidaler Antirheumatika**
- **Absetzschwierigkeiten nach längerdauernder Clomipramin-Einnahme geachtet werden.**

**Die Patienten sollen auf die Möglichkeit dieser unerwünschten Wirkungen zu Beginn der medikamentösen Behandlung hingewiesen werden und bei deren Auftreten ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen.**

**Das Monitoring unter medikamentöser Therapie soll gemäß Tabelle 6.2 erfolgen.**

**Empfehlungsgrad: Expertenkonsens**

**(Annahme mit 93% Zustimmung, 2.3 % Ablehnung; 4.7 % Enthaltungen)**

---

## **6-11**

**Die intravenöse Applikation von Clomipramin hat gegenüber der oralen Verabreichung keine bessere Wirksamkeit und sollte nicht primär eingesetzt werden.**

**Empfehlungsgrad: B**

**(Annahme mit 100% Zustimmung)**

---

## **6.4. Andere Antidepressiva**

### **6.4.1. Trizyklische Antidepressiva**

Abgesehen von Clomipramin wurden folgende trizyklische Antidepressiva auf ihre Wirksamkeit bei der Zwangsstörung untersucht: Amitriptylin, Desipramin, Imipramin und Nortriptylin. In der NICE-Leitlinie wurden sieben von zwölf identifizierten Studien näher analysiert (N=258). In fünf Studien wurden Trizyklika mit Clomipramin verglichen, wovon zwei Studien Placebogruppe (Leonard et al., 1989; Thoren 1980) und in zwei Studien SSRI als Vergleichsgruppen hatten. In keiner Studie zeigte sich eine vergleichbare Wirksamkeit von trizyklischen Antidepressiva gegenüber SSRI oder Clomipramin bzw. eine überlegene Wirksamkeit gegenüber Placebo. Neuere publizierte Studien zur Wirksamkeit von Trizyklika liegen nicht vor.

---

## **6-12**

**Trizyklische Antidepressiva (außer Clomipramin) sind zur Behandlung von Patienten mit einer Zwangsstörung nicht wirksam und sollen daher nicht eingesetzt werden.**

**Empfehlungsgrad: A**

**(Annahme mit 100% Zustimmung)**

---



#### **6.4.2. Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI)**

Als dual wirksame Antidepressiva erscheinen die SNRI bei entsprechend starker serotonerger Wirkkomponente auch geeignet für die Behandlung der Zwangsstörung. Seit der ersten Auflage der S3-Leitlinie sind dazu keine neuen Studien zur Monotherapie mit SNRI dazu gekommen. Die Metaanalyse von Skapinakis et al. (2016) bestätigt die Analyse der NICE-Guideline zu den beiden Studien mit Venlafaxin mit einer Reduktion der Y-BOCS von -3.22 [-8.26 bis 1.88]. Es zeigte sich damit eine vergleichbare Wirksamkeit von Venlafaxin einmal im Vergleich zu Paroxetin (Denys et al., 2003a) und einmal im Vergleich zu Clomipramin (Albert et al., 2002).

Da bislang eine placebokontrollierte Studie fehlt, ist der Wirksamkeitsnachweis von Venlafaxin nur über die Annahme möglich, dass die in früheren Studien wirksamen Substanzen Paroxetin und Clomipramin in den Vergleichsstudien ebenfalls wirksam waren. In Bezug auf Nebenwirkungen ergaben sich Hinweise für eine Überlegenheit von Venlafaxin gegenüber Clomipramin.

In einer Folgestudie der oben genannten Vergleichsstudien mit Paroxetin (Denys et al., 2003a) (N=150) wurden die Non-Responder (43 von 150 Patienten; definiert als < 25 % Y-BOCS-Reduktion) nach einer vierwöchigen Absetzphase mit dem jeweils anderen Medikament doppelblind für weitere zwölf Wochen behandelt. Es wurden N=16 Patienten auf Venlafaxin und N=27 Patienten auf Paroxetin eingestellt (Denys et al., 2004). Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich im Gesamt-Y-BOCS-Score zu Gunsten von Paroxetin (p=0.017). In der Paroxetin-Gruppe zeigten 15 von 27 Patienten (56%) eine Y-BOCS-Verbesserung von mindestens 25% gegenüber drei von 16 Patienten (19%) in der Venlafaxin-Gruppe (p=0.01). Insgesamt zeigten 73% der Patienten eine Y-BOCS-Verbesserung von mindestens 25%. Vom Wechsel zu einem anderen SRI profitierten insgesamt 42% der Nonresponder. Im Vergleich zu Venlafaxin war Paroxetin bei der Behandlung von Nonrespondern wirksamer.

Fazit: Da bislang Placebo-kontrollierte Studien zur Wirksamkeit von Venlafaxin fehlen, kann Venlafaxin nicht als ein Medikament der ersten Wahl empfohlen werden.

---

### **6-13**

**Venlafaxin<sup>1</sup> sollte nicht als Medikament erster Wahl eingesetzt werden.**

**Empfehlungsgrad: B**

### **6.4.3. Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAOI)**

Über den Wirkmechanismus der reversiblen oder irreversiblen Inhibition des abbauenden Enzyms Monoaminoxidase (MAO) wird auch das serotonerge System beeinflusst, sodass die Überprüfung einer Wirksamkeit der MAOI bei Zwangsstörungen theoretisch durchaus Sinn ergibt. In der NICE-Leitlinie werden drei von fünf Studien zu den beiden in Deutschland nicht zugelassenen MAOI Phenelzin und Clorgylin bewertet. Zusammengefasst zeigte sich keine Wirksamkeit bei Zwangsstörung. Neuere Studien zu MAOI liegen nicht vor. Daher sind Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAOI) bei der Behandlung der Zwangsstörung nicht indiziert. Außerdem sind die beiden in Deutschland zugelassenen MAOI Tranylcypromin und Moclobemid für die Indikation „Zwangsstörung“ nicht zugelassen (off-label-use)<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>ACHTUNG: Ist zur Behandlung von Zwangsstörungen in Deutschland nicht zugelassen. Für die Empfehlung zur Anwendung bei Zwangsstörungen müssen die „off label use“ Kriterien berücksichtigt werden: nachgewiesene Wirksamkeit, günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis, fehlender Alternativ-Heilversuch.

Ein „off label use“ ist dementsprechend nur bei schwerwiegender Erkrankung zulässig, wenn es keine Behandlungsalternative gibt. Nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse muss die begründete Aussicht bestehen, dass die Behandlung zu einem Erfolg führt. Darüber hinaus besteht eine besondere Aufklärungsverpflichtung. Die Patienten sind auf den Umstand des „off label use“ und daraus resultierenden möglichen Handlungskonsequenzen hinzuweisen und müssen über besondere Risiken der off-label-Anwendung aufgeklärt werden, die auch eine besondere ärztliche Sorgfaltspflicht nach sich zieht. Eine gemeinsame Entscheidungsfindung ist notwendig. Erstattungsrechtlich ist die Bestimmung des §2Abs. 1a SGB V zu berücksichtigen.

### **6.4.4. Mirtazapin**

Mirtazapin ist ein noradrenerges und spezifisch serotonerges Antidepressivum (NaSSA). In der Studie von Pallanti, Quercioli & Bruscoli (2004) wurden 49 Teilnehmer, die früher kein SRI

erhalten und keine komorbide Depression hatten, den zwei Studienarmen Citalopram + Placebo (N=28) oder Citalopram + Mirtazapin (N=21) randomisiert einfachblind für zwölf Wochen zugeteilt. Citalopram wurde dabei bei vorhandener Verträglichkeit bis 80 mg/d aufdosiert und Mirtazapin bis 30 mg/d. Am Ende der Studie zeigten alle Teilnehmer im Mittel eine Reduktion der Y-BOCS um mindestens 35 % und eine gute bis sehr gute Verbesserung auf der CGI-Skala (CGI-S: Clinical Global Impression Severity Scale). Während die Citalopram + Placebo-Gruppe diese Ergebnisse erst ab der 8. Woche zeigte, erzielten die Patienten mit der Kombination Citalopram + Mirtazapin eine entsprechende Symptomverbesserung bereits ab Woche vier. Die Anzahl der Responder in der 4. Woche war größer in der Citalopram + Mirtazapin Gruppe im Vergleich zur Citalopram + Placebo Gruppe, jedoch zeigte sich dieser Unterschied in Woche acht und zwölf nicht mehr. Auf dem ASEX Gesamtscore zur Beurteilung sexueller Funktionsstörungen durch das SSRI zeigten sich am Ende der Studie signifikante Gruppenunterschiede zu Gunsten der Citalopram + Mirtazapin Gruppe (10,7 vs. 14,5;  $p < 0,01$ ). Die Studie liefert zwar Hinweise für eine beschleunigte Wirkung und weniger sexuelle Funktionsstörungen unter der Augmentation (Verstärkung) der Therapie mit Citalopram durch Mirtazapin, aber die nur einfache Verblindung und kurze Dauer der Studie stellen erhebliche methodische Schwächen dar, sodass die Evidenz nicht für das Aussprechen einer Empfehlung der Augmentationsstrategie ausreicht.

In einer kleinen randomisierten kontrollierten Studie wurde Mirtazapin bis 60 mg/d Patienten mit Zwangsstörung, die bereits ein SSRI ohne Effekt (N=15) und Patienten, die noch kein Medikament erhalten hatten (N=15) verabreicht (Koran et al., 2005). Die Wirksamkeit wurde im Vergleich mit Placebo geprüft. In der Phase 1 erhielten alle eingeschlossenen Patienten mit Zwangsstörungen Mirtazapin für zwölf Wochen zur Identifizierung von Respondern ( $>25\%$  Y-BOCS Verbesserung). Die Responder wurden in der Phase 2 für sieben Wochen in zwei Gruppen randomisiert. Die eine Gruppe erhielt weiterhin Mirtazapin und die andere Gruppe Placebo. Nach 20 Wochen Medikamenteneinnahme unterschieden sich die Gruppen in Bezug auf die absolute und prozentuale Veränderung im Y-BOCS Score signifikant voneinander. In der 8-wöchigen Phase 2 fiel der Y-BOCS-Score in der Mirtazapin-Gruppe, während er in der Placebo-Gruppe stieg (2.6 vs. 9.1,  $p = 0.005$ ). In Bezug auf Krankheitsschwere und Depressionssymptomatik zeigt sich Mirtazapin gegenüber Placebo überlegen. Aufgrund der methodischen Schwäche der Studie (kleine Fallzahl) ist die Evidenz als noch unzureichend anzusehen und eine Monotherapie mit Mirtazapin kann nicht empfohlen werden.

## 6-14

**Mirtazapin<sup>1</sup> soll nicht zur medikamentösen Monotherapie von Patienten mit Zwangsstörungen eingesetzt werden.**

**Empfehlungsgrad: A**

**(Annahme mit 100% Zustimmung)**

---

### 6.5. Wirksamkeit von Anxiolytika

Obwohl Zwangsstörungen oft mit Angstsymptomen assoziiert sind, haben sich Anxiolytika bei der Behandlung der Kernsymptomatik von Zwangsstörungen klinisch als nicht wirksam erwiesen. Problematisch ist darüber hinaus die mögliche Abhängigkeitsentwicklung durch den längeren Einsatz von Benzodiazepinen. Bei einer kurzfristigen Gabe von Benzodiazepinen (4-6 Wochen) zum Beispiel im Rahmen einer komorbiden Depression sollte daher durch engmaschiges Monitoring auf die Entwicklung einer Abhängigkeit geachtet werden.

#### *Clonazepam*

In der NICE-Guideline werden zwei Studien zu Clonazepam bewertet, einmal eine Vergleichsstudie mit Placebo (Hollander, Kaplan & Stahl 2003c) und eine Cross-over-Studie mit Clomipramin, Clonazepam, Clonidin und Diphenhydramin. Beide Studien erbringen keinen Wirksamkeitsnachweis für Clonazepam. In der kontrollierten Studie von Hollander, Kaplan & Stahl (2003c) zeigte die Gabe von Clonazepam (N=17) im Vergleich zu Placebo (N=10) keine Wirksamkeit bezüglich der Zwangs-, Angst- und Depressionssymptomatik bei Patienten mit Zwangsstörungen. Crockett, Churchill & Davidson (2004) untersuchten die zusätzliche Gabe von Clonazepam (bis zu 4 mg/d) zu Sertralin (50-100 mg/d) (N = 20) im Vergleich zu Placebo und Sertralin (N=17) bei Patienten mit Zwangsstörungen. Es zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede in Bezug auf die Skalen zur Messung der Zwangs- (Y-BOCS, NIMH Global, CGI) und Angstsymptomatik (HAM-A; Hamilton-Angst-Skala) nach zwölf Wochen.

### *Buspiron*

In einer von NICE zitierten Vergleichsstudie mit Clomipramin zeigte sich für Buspiron keine überlegene Wirksamkeit (Pato et al., 1991), sodass sich daraus kein Wirksamkeitsnachweis bei der Behandlung von Patienten mit Zwangsstörung für Buspiron ergibt.

---

#### **6-15**

**Buspiron<sup>1</sup> soll nicht eingesetzt werden.**

**Empfehlungsgrad: A**

**(Annahme mit 100% Zustimmung)**

---

#### **6-16**

**Clonazepam<sup>1</sup> und andere Benzodiazepine<sup>1</sup> sollen nicht eingesetzt werden und bergen das Risiko einer Abhängigkeitsentwicklung.**

**Empfehlungsgrad: A**

**(Annahme mit 100% Zustimmung)**

---

### **6.6. Strategien bei ungenügender Besserung auf eine Therapie mit SSRI/Clomipramin**

Die Wirksamkeit pharmakologischer Behandlungen mit SSRI/Clomipramin ist durch kontrollierte Studien gut belegt (Skapinakis et al., 2016). Dennoch wird für die medikamentöse Therapie der Zwangsstörung im Allgemeinen mit einer Responserate von 60-70% gerechnet. Das bedeutet, dass gut 30% der Patienten mit Zwangsstörungen durch die medikamentöse Behandlung keine oder keine ausreichende Besserung erleben. Allerdings bestehen erhebliche Unterschiede hinsichtlich der Definitionen von Ansprechen auf Behandlung, Remission,

Heilung (Erholung) und Rückfall in klinischen Studien zu Zwangsstörungen. Dies behindert die Vergleichbarkeit von Ergebnissen und die Kommunikation darüber.

Response wurde in den meisten wissenschaftlichen Publikationen oder internationalen Leitlinien mit Hilfe der Y-BOCS und/oder der CGI-Skala definiert (March et al., 1997; NICE, 2006; Pallanti et al., 2002; Mataix-Cols et al., 2016), und zwar bei strengeren Kriterien mit einer Reduktion um 35% in der Y-BOCS und/oder dem Skalenwert »viel« oder »sehr viel verbessert« in der CGI. Alternativ wurden Y-BOCS-Reduktionen zwischen 25 und 35 % bisweilen als Teilresponse definiert. Als Remission wurde ein Y-BOCS-Gesamtwert unter 16 (manchmal unter 10) angesehen. Im Gegenzug bedeutet die Verschlechterung der Y-BOCS um 25% oder ein CGI-Wert von 6 einen Rückfall. Als therapieresistent oder -refraktär werden Krankheitsverläufe bezeichnet, bei denen keine Behandlung eine Response, bzw. eine bestimmte Anzahl und Dauer von spezifischen Behandlungen keine Response brachten (s. auch Abschnitt 4.2.2.5). Therapieresistenz ist in der Literatur allerdings nicht einheitlich definiert. Pallanti et al. (2002a) schlugen eine gestufte Beurteilung der Therapieresponse vor (Tab. 6.2).

Grad	Stadium	Kriterien
I	Heilung	Keine krankheitswertigen Symptome; Y-BOCS < 8
II	Remission	Y-BOCS < 16
III	Therapieerfolg	Reduktion des Y-BOCS-Gesamtwertes von 35% oder mehr und CGI 1 oder 2
IV	Teilerfolg	Reduktion des Y-BOCS-Gesamtwertes zwischen 25 und 35%
V	Kein Therapieerfolg	Reduktion des Y-BOCS-Gesamtwertes von weniger als 25% und CGI 4
VI	Rückfall	Rückkehr der Symptomatik (CGI 6 oder Zunahme des Y-BOCS-Gesamtwertes von 25 % des Remissionswertes) nach mehr als drei Monaten einer adäquaten Therapie

VII	Therapieresistenz	Keine Veränderung oder Verschlechterung mit allen zur Verfügung stehenden Therapien
-----	-------------------	---

Tabelle 6.2: Einteilung der Therapieresponse nach Pallanti et al. (2002a)

Das Konzept „Heilung (Erholung)“, das bei anderen Störungsbildern wie Depression angewandt wird, findet sich selten in der Literatur zu Zwangsstörungen. „Rückfall“ wurde in manchen Studien zu Zwangsstörungen als ein Rückfall auf Symptommiveaus vor der Behandlung definiert und in anderen als eine Symptomverschlechterung bis zu einem bestimmten Ausmaß. Diese inkonsistenten Definitionen machen Vergleiche über Studien und über Behandlungsmodalitäten zu einer Herausforderung und führten zu unterschiedlichen Einschätzungen der Wirksamkeit von Behandlungen.

Mataix-Cols et al. (2016) schlagen deswegen einen Weg vor, der sich auf die Ergebnisse einer internetbasierten Umfrage (Delphi-Umfrage) stützt. Das Ziel war ein globaler Expertenkonsensus für konzeptionelle und operationale Definitionen von Response, Remission, Heilung (Erholung) und Rückfall, adaptiert anhand der Literatur zu Depression.

Als Konsensusdefinitionen ergaben sich die folgenden:

- **Behandlungsresponse.** Konzeptuell: Eine klinisch bedeutende Symptomverminderung (hinsichtlich Dauer, Beeinträchtigung und Auftreten von Zwangsgedanken und -handlungen, sowie Vermeidungsverhalten) in Bezug auf die Baseline-Schwere bei einem Individuum, das die diagnostischen Kriterien einer Zwangsstörung erfüllt. Operational: Eine Verminderung um mindestens 35% in der Y-BOCS Skala und eine Bewertung von 1 (sehr stark verbessert) oder 2 (stark verbessert) in der Clinical Global Impression–Improvement (CGI – I) Skala, die mindestens eine Woche anhielt.
- **Teilresponse.** Konzeptuell: Definiert wie oben in Behandlungsresponse. Operational: Eine über 25%ige, aber unter 35%ige Verminderung der Y-BOCS Werte und ein CGI – I Rating von mindestens 3 („minimal verbessert“), für mindestens eine Woche.
- **Remission.** Konzeptuell: Patient erreicht nicht mehr die syndromalen Kriterien für die Störung und nicht mehr als minimale Symptome. Residuale Zwangsgedanken und -handlungen und Vermeidung mögen gegeben sein, aber sind nicht zeitaufwendig und stören nicht das Alltagsleben der Person. Operational: Wenn ein strukturiertes klinisches Interview möglich ist, dann erreicht die Person nicht mehr die diagnostischen Kriterien einer Zwangsstörung für mindestens eine Woche. Wenn ein strukturiertes klinisches Interview nicht möglich ist, dann

sollte folgendes gegeben sein: ein Wert von  $<12$  in der Y-BOCS sowie ein Clinical Global Impression – Severity (CGI – S) Rating von 1 („normal, überhaupt nicht krank“) oder 2 (grenzwertig psychisch krank), über mindestens eine Woche Dauer.

- Heilung (Erholung). Konzeptuell: Die Patienten erreichen nicht mehr syndromale Kriterien für die Störung und haben höchstens minimale Symptome. Residuale Zwangsgedanken und -handlungen und Vermeidung können präsent sein und schwanken in ihrer Schwere leicht über die Zeit, aber insgesamt sind sie nicht zeitraubend und interferieren nicht mit dem Alltagsleben der Person und bedürfen deswegen keiner weiteren Behandlung. Kliniker denken an eine Beendigung der Therapie oder, falls die Behandlung weiterläuft, verfolgen noch das Ziel, einem Rückfall vorzubeugen. Operational: Wie bei Remission, aber mindestens ein Jahr andauernd.

- Rückfall. Konzeptuell: Nachdem eine Response, Remission oder Heilung (Erholung) erreicht wurde, erfährt der Patient eine Rückkehr der Symptome. Bei Patienten, die in Remission oder geheilt waren, benötigen Zwangsgedanken und -handlungen und Vermeidungsverhalten wieder mehr Zeit und führen zu störender Beeinträchtigung. Die Diagnose-Kriterien einer Zwangsstörung werden wieder erfüllt. Operational (für Responder, die nicht notwendigerweise eine Remission oder Heilung erzielten): Die Person erfüllt nicht mehr die Definition einer  $>35\%$ igen Reduktion in den Y-BOCS Werten (bezogen auf die Zeit vor Behandlung) und hat ein CGI – I Rating von 6 („viel schlechter“) oder höher für mindestens einen Monat. Operational (für Remittierte/Geheilte): Kriterien für Zwangsstörungen werden wieder erfüllt, entsprechend einem strukturierten Interview. Alternativ erfüllt die Person nicht mehr die Definition für Remission oder Erholung/Heilung (d.h., die Person erzielt wieder Werte von 13 oder mehr in der Y-BOCS und ein CGI-I Rating von 6 („viel schlechter“) oder höher für zumindest einen Monat, oder muss wegen Verschlechterung der Zwangssymptome vorzeitig aus einer Studie ausgeschlossen werden. Abbruch einer Studienteilnahme aus anderen Gründen als denen einer Verschlechterung der Zwangssymptome (z.B. Suizidrisiko) gelten nicht als Rückfall.

Weil die meisten bislang veröffentlichten und analysierten Studien sich an Outcome-Kriterien von Pallanti et al. (2002a) orientierten, bezeichnet ein ungenügendes Ansprechen oder kein Ansprechen auf Behandlung in dieser Leitlinie eine fehlende klinisch relevante Verbesserung durch die erfolgte Therapie mit einer Y-BOCS-Reduktion von weniger als 25% (Pallanti et al. (2002a).

Spricht ein Patient mit Zwangsstörung nicht oder unzureichend auf eine SSRI-/Clomipramin-Therapie an (Y-BOCS-Reduktion um weniger als 25%), dann sollten zunächst Ursachen für



diesen Verlauf genauer evaluiert werden. Zu möglichen Ursachen gehören, dass der Patient die Medikamente nicht regelmäßig oder in der verordneten Dosis eingenommen hat, die verordnete Dosis der SRI zu niedrig ist oder sich beim Patienten ein zu niedriger Serumspiegel des Medikamentes, z. B. aufgrund eines Fast-metabolizer-Status, aufbaut. (Die Blutabnahme soll im steady state und als sogenannter Talspiegel erfolgen. Der Talspiegel entspricht bei einem steady state dem Zeitpunkt der niedrigsten Konzentration des Medikaments im Körper, was vor der nächsten Gabe der Fall ist.)

Während die Evidenzlage zur Wirksamkeit von SSRI und Clomipramin (SRI) relativ gut ist, gibt es nur relativ geringe Daten zum Vorgehen bei unzureichender Response. Auch ist noch wenig bekannt über die Prädiktoren für Therapieansprechen oder -versagen – trotz der Zunahme von Studien zur Einschätzung der Prädiktoren, Mediatoren oder Moderatoren (siehe Psychotherapiekapitel). In der NICE-Leitlinie werden fünf Studien dazu beschrieben. Nach der Faktorenanalyse von Mataix-Cols et al. (1999) sprechen Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (early-onset), längerer Krankheitsdauer, chronischem Verlauf, komorbider Ticstörung und Persönlichkeitsstörung schlechter auf SRI an als Patienten ohne diese Merkmale. Auf einer größeren Datenbasis aufbauend, stellen Ackerman und Greenland (2002) fest, dass Patienten mit Zwangsstörungen ohne vorherige SRI-Therapie eher auf Clomipramin und Fluoxetin ansprechen und Patienten mit subklinischer Depression weniger gut. Früher Erkrankungsbeginn wirkte sich auf die Therapie mit Clomipramin negativ aus und bei Therapie mit Fluoxetin kein Einfluss gefunden wurde. In einer größeren Studie mit Citalopram (Stein et al., 2001) zeigten Patienten mit längerer Krankheitsdauer, vorherigen SSRI-Therapien und größerer Krankheitsschwere ein schlechteres Ansprechen als solche ohne diese Merkmale.

---

## 6-17

**Spricht ein Patient mit Zwangsstörung nicht auf eine SSRI- /Clomipramin-Therapie mit einer Reduktion der Zwangssymptomatik um mindestens 25% an, dann sollten Ursachen für diesen Verlauf evaluiert werden. Zu diesen Ursachen gehören ggf. die mangelnde Mitarbeit des Patienten, eine nicht angemessene Dosis und ein zu niedriger Serumspiegel.**

**Empfehlungsgrad: Expertenkonsens**

**(Annahme mit 97.7% Zustimmung und 2.3% Enthaltungen)**

---

Bevor ein Nicht-Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie konstatiert werden kann, muss zunächst überprüft werden, ob die Behandlung ausreichend lange durchgeführt wurde. Darüber, was ausreichend lange ist, gibt es zwar keine sichere Evidenz, aber die meisten Expertenempfehlungen und Leitlinien gehen von einer Dauer von mindestens zwölf Wochen aus (NICE, 2006).

---

## 6-18

**Die Behandlungsdauer mit SSRI/Clomipramin sollte mindestens 12 Wochen betragen. Dabei sollte spätestens ab Woche 6-8, falls nicht bereits Remission<sup>2</sup> bzw. klinische Remission eingetreten ist, eine maximal zugelassene Dosis erreicht werden.**

**Empfehlungsgrad: Expertenkonsens**

**(Annahme mit 90.7% Zustimmung und 9.3% Enthaltungen)**

<sup>2</sup>(Y-BOCS < 12)

---

Wenn die SRI-Therapie bei Patienten mit Zwangsstörungen in ihrer Wirkung unzureichend oder erfolglos ist, bleiben grundsätzlich die folgenden Handlungsstrategien bei der Anpassung der medikamentösen Behandlung:

### *Veränderung der SRI-Therapie (Erhöhung der Dosis)*

Die Verstärkung der Wirkung eines gegebenen SSRI Antidepressivums oder Clomipramin (CMI) durch die zusätzliche Gabe einer weiteren Substanz oder weiteren Substanzen, die – allein gegeben – keine oder nur eine unbedeutende Wirkung bei Behandlung der Zwangsstörungen haben. Diese Maßnahme wird als „Augmentation“ bezeichnet.

Bei Augmentation ab initio handelt es sich um die gleichzeitige Verabreichung des SRI Antidepressivums mit dem augmentierenden Agens, um die Wirksamkeit des SRI Antidepressivums zu beschleunigen sowie zu verstärken.

Bei sequenzieller Augmentation wird eine weiter verlaufende Therapie mit SRI mit unzureichendem Ansprechen durch das augmentierende Agens ergänzt, um die Wirkung des SRI zu verstärken.

Das Umsetzen von einem SSRI Antidepressivum auf ein anderes Antidepressivum (SSRI oder CMI). Diese Maßnahme wird als Wechsel oder „Switching“ bezeichnet.

Die zusätzliche Gabe eines weiteren Antidepressivums (CMI) zu einer bestehenden, aber nicht ausreichenden Medikation mit einem (SSRI) Antidepressivum. Diese Maßnahme wird als „Kombination“ bezeichnet.

### **6.6.1. Veränderung der SSRI/Clomipramin-Therapie**

#### **6.6.1.1. Erhöhung der Dosis**

Wie bereits im Kapitel zur SSRI-Therapie (Empfehlung 6-7) erwähnt, sprechen einige Studien dafür, dass höhere SSRI-Dosierungen zu einer stärkeren Reduktion der Zwangssymptomatik und höheren Responder-Raten führen. Daher ist bei unzureichender Wirkung eines SSRI zunächst daran zu denken, die individuell maximal verträgliche Dosierung einzusetzen. Dabei ist auf ein engmaschiges Monitoring zu achten. Für Clomipramin gibt es keine Daten zur Auswirkung höherer Dosierungen.

---

## **6-19**

**Spricht ein Patient mit Zwangsstörung nicht auf eine SSRI-Therapie mit einer Reduktion der Zwangssymptomatik um mindestens 25% an, kann eine Dosissteigerung individuell erwogen werden, auch in höherer als zugelassener Dosis<sup>1</sup>. Hierbei ist eine engmaschige ärztliche Betreuung der Patienten mit Überprüfung möglicher unerwünschter Wirkungen erforderlich (s. 6-4)<sup>1</sup>.**

**Empfehlungsgrad: 0**

**(Annahme mit 90.7% Zustimmung, Enthaltungen 9.3%)**

---

<sup>1</sup>ACHTUNG: Ist zur Behandlung von Zwangsstörungen in Deutschland nicht zugelassen. Für die Empfehlung zur Anwendung bei Zwangsstörungen müssen die „off label use“ Kriterien berücksichtigt werden: nachgewiesene Wirksamkeit, günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis, fehlender Alternativ-Heilversuch.

Ein „off label use“ ist dementsprechend nur bei schwerwiegender Erkrankung zulässig, wenn es keine Behandlungsalternative gibt. Nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse muss die begründete Aussicht bestehen, dass die Behandlung zu einem Erfolg führt. Darüber hinaus besteht eine besondere Aufklärungsverpflichtung. Die Patienten sind auf den Umstand

des „off label use“ und daraus resultierenden möglichen Handlungskonsequenzen hinzuweisen und müssen über besondere Risiken der off-label-Anwendung aufgeklärt werden, die auch eine besondere ärztliche Sorgfaltspflicht nach sich zieht. Eine gemeinsame Entscheidungsfindung ist notwendig. Erstattungsrechtlich ist die Bestimmung des §2Abs. 1a SGB V zu berücksichtigen.

#### **6.6.1.2. Wechsel auf ein anderes SSRI/Clomipramin**

Da die Studienlage zum Vorgehen bei inkompletter Response sehr begrenzt ist und somit keine klaren Handlungsanweisungen impliziert, ist es für viele Ärzte naheliegend, bei unzureichender Wirkung eines SRI auf ein anderes SRI umzustellen.

Nach der NICE-Leitlinie und auch nach der erneuten Literatursuche gibt es dafür wenig Evidenz. NICE führt einen Experten-Konsensus an (March et al., 1997), in dem ein Wechsel des SRI nicht vor 8-12 Wochen mit maximaler Dosierung empfohlen wird. Weiterhin werden zwei RCTs zitiert (Koran et al., 2002; Denys et al., 2003), in denen 30-40 % der Non-Responder nach Umstellung des SRI auf ein anderes SRI respondierte. Allerdings fehlen Studien, welche die Strategie der Umstellung mit der Fortführung der bestehenden SRI-Therapie im kontrollierten Design untersuchen.

---

#### **6-20**

**Spricht ein Patient mit Zwangsstörung nicht auf eine SSRI-/Clomipramin-Therapie mit einer Reduktion der Zwangssymptomatik um mindestens 25% an, kann auf ein anderes SSRI oder Clomipramin umgestellt werden.**

**Empfehlungsgrad: 0**

**(Annahme mit 97.7% Zustimmung, 2.3% Enthaltungen)**

---

#### **6-21**

**Wenn Therapieversuche mit zwei oder mehreren verschiedenen SSRIs bei adäquater Dauer und Dosierung (s. 6-18) wirkungslos geblieben sind, kann eine Behandlung mit Clomipramin erfolgen.**

**Empfehlungsgrad: 0**

**(Annahme mit 90.7% Zustimmung, 9.3 % Enthaltungen)**

---

### **6.6.1.3. Kombination von zwei SSRI/Clomipramin**

Die NICE-Leitlinie bezieht sich bei dieser Frage erneut auf den Experten-Konsensus von 1997 (March et al., 1997). Danach wird die Kombination eines SSRI mit Clomipramin bei unzureichender Response bzw. bei Unverträglichkeit gegenüber einer höher dosierten SSRI-Monotherapie als nächste Therapiestufe empfohlen. Außer unkontrollierten Fallberichten liegen jedoch keine weiteren und auch keine neueren Evidenzen dazu vor.

---

## **6-22**

**Wenn Therapieversuche mit zwei oder mehr verschiedenen SSRI/Clomipramin bei adäquater Dauer und Dosierung (s. 6-18) wirkungslos geblieben sind, kann eine kombinierte Therapie eines SSRI mit Clomipramin erwogen werden<sup>1,2</sup>.**

**<sup>2</sup>CAVE: höheres Risiko eines serotonergen Syndroms**

**Empfehlungsgrad: 0**

**(Annahme mit 96.9% Zustimmung, 3.23% Enthaltungen)**

---

<sup>1</sup>ACHTUNG: Ist zur Behandlung von Zwangsstörungen in Deutschland nicht zugelassen. Für die Empfehlung zur Anwendung bei Zwangsstörungen müssen die „off label use“ Kriterien berücksichtigt werden: nachgewiesene Wirksamkeit, günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis, fehlender Alternativ-Heilversuch.

Ein „off label use“ ist dementsprechend nur bei schwerwiegender Erkrankung zulässig, wenn es keine Behandlungsalternative gibt. Nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse muss die begründete Aussicht bestehen, dass die Behandlung zu einem Erfolg führt. Darüber hinaus besteht eine besondere Aufklärungsverpflichtung. Die Patienten sind auf den Umstand des „off label use“ und daraus resultierenden möglichen Handlungskonsequenzen hinzuweisen

und müssen über besondere Risiken der off-label-Anwendung aufgeklärt werden, die auch eine besondere ärztliche Sorgfaltspflicht nach sich zieht. Eine gemeinsame Entscheidungsfindung ist notwendig. Erstattungsrechtlich ist die Bestimmung des §2Abs. 1a SGB V zu berücksichtigen.

### **6.6.2. Pharmakologische Augmentation einer Therapie mit SSRI/Clomipramin**

Es wurden zahlreiche Substanzen in Hinblick auf einen zusätzlichen Nutzen zu einer bestehenden Therapie mit SSRI bzw. Clomipramin untersucht. Unter einer Augmentation versteht man die Kombination von mehreren Medikamenten zur Steigerung der Wirksamkeit. Aufgrund ihrer klinischen Bedeutung ist es sinnvoll, die Augmentationen in zwei größere Kategorien zu unterteilen: 1.) mit (atypischen) Antipsychotika und 2.) mit verschiedenen Einzelsubstanzen, wobei den Ersteren aufgrund der klinisch-praktischen Anwendbarkeit und der vorhandenen Evidenzen eine wesentlich wichtigere Rolle zukommt und diese daher zunächst dargestellt werden.

Einigen der Substanzen aus dem 2. Abschnitt werden mit der großen Hoffnung verbunden neue Behandlungsoptionen mit anderen Wirkprinzipien wie zum Beispiel Modulatoren auf das glutamaterge System zu eröffnen. Trotz vielversprechender Befunde zu einigen Medikamenten ist die Datenlage allerdings (noch) unzureichend für evidenzbasierte Therapie-Empfehlungen.

#### **6.6.2.1. Augmentation einer Therapie mit SSRI/Clomipramin mit Antipsychotika**

Eine Monotherapie mit Antipsychotika (AP) ist nicht indiziert, weiterhin liegen zur Monotherapie mit Antipsychotika bei der Behandlung von Patienten mit Zwangsstörungen keine kontrollierten Studien vor.

Die NICE-Guideline nahm insgesamt 19 Studien zur Effektivität von Antipsychotika als Augmentation (Kombination von mehreren Medikamenten zur Steigerung der Wirksamkeit) einer Therapie mit SSRI/Clomipramin in ihre Bewertungen auf.

Zur Effektivität der klassischen Antipsychotika findet sich eine offene Studie zu Pimozid (McDougle et al., 1990) und ein positiver jedoch methodisch schwacher RCT zu Haloperidol (McDougle et al., 1994). In der sehr eingeschränkt aussagekräftigen, da zu kleinen dreiarmligen (Risperidon, Haloperidol, Placebo)-Studie von Li et al. (2005), brachen 5 von 12 Patienten im Haloperidol-Arm aufgrund von Nebenwirkungen ab. Neuere Studien zur Effektivität von

klassischen Antipsychotika liegen nicht vor. Aufgrund des höheren Risikos von Spätdyskinesien sowie einer deutlich besseren Datenlage zu neueren Antipsychotika sollte auf klassische AP in der Behandlung von Zwangsstörungen daher verzichtet werden.

In der systematischen Literatursuche fanden sich ein Cochrane-Review, sieben Metaanalysen, eine Netzwerk-Metaanalyse, die direkte und indirekte Vergleiche berücksichtigt (Zhou et al. 2019), eine Langzeitstudie über ein Jahr und mehrere RCTs zu folgenden APs: Risperidon, Aripiprazol, Quetiapin, Olanzapin, ferner Paliperidon (n=1).

Der Cochrane-Review (Komossa et al., 2010) schloss insgesamt elf RCTs (N=396) ein, die die 2.-Generation-Antipsychotika Olanzapin, Quetiapin und Risperidon untersuchten. Aripiprazol konnte noch nicht berücksichtigt werden. Zwei Studien (N=70; Bystritsky et al., 2004; Shapira et al., 2004) untersuchten die Augmentation mit Olanzapin und fanden keine Wirksamkeit auf die Zwangssymptomatik im Vergleich zur Placebogabe. Allerdings führte die zusätzliche Gabe von Olanzapin zur Gewichtszunahme. Insgesamt fünf Studien (N=219), welche die Augmentation mit Quetiapin untersuchten, wurden analysiert (Carey et al., 2005; Denys et al., 2004, Fineberg et al., 2005; Kordon et al., 2008; Vulink et al., 2009) und erbrachten nur eine schwache Evidenz für einen Zusatznutzen. Es zeigte sich keine überlegene Wirksamkeit im Hinblick auf die Response-Raten gegenüber Placebo, allerdings eine signifikante Reduktion der Y-BOCS-Werte zum Ende der Studien im Vergleich zu Placebo. Daneben waren schwache Effekte auf Angst- und Depressionsymptomatik nachweisbar. Schließlich zeigte die Analyse der drei Studien mit Risperidon (N=92; Erzegovesi et al., 2005; Li et al., 2005; McDougle et al., 2000) eine signifikante Überlegenheit hinsichtlich Zwangssymptomatik, ferner bezüglich der Reduktion von Depressivität und Angstsymptomatik. Alle drei Antipsychotika-Augmentationen führten allerdings auch zu mehr Nebenwirkungen.

Überzeugenderweise finden die zwei aktuellsten Metaanalysen (Vulink et al. 2014, Dold et al. 2015) ebenso wie die Netzwerk-Metaanalyse von Zhou et al. (2019) übereinstimmend Evidenz für die Wirksamkeit einer Augmentation mit Risperidon und Aripiprazol, nicht jedoch bzw. eingeschränkt (Quetiapin) für die anderen untersuchten 2.-Generation-AP. Erwähnenswert ist, dass Tics als Moderatorvariable identifiziert wurden (Zhou et al. 2019) und das Ansprechen auf eine AP-Augmentation möglicherweise verschlechtern. Die frühere Empfehlung, gerade bei Tics eine Augmentation niederschwelliger anzustreben, lässt sich mit diesem Befund jedenfalls nicht aufrechterhalten. Sie geht im Wesentlichen auf die methodisch schwache Haloperidol-Studie von McDougle et al. (1994) zurück.



Matsunaga et al. (2009) führten eine bisher einmalig gebliebene Langzeitstudie zu den Effekten einer Augmentationsstrategie mit Risperidon, Quetiapin oder Olanzapin durch. 44 Patienten, die nach einer zwölfwöchigen Therapie mit Fluvoxamin oder Paroxetin nicht profitiert hatten, wurden randomisiert einer Behandlungsgruppe zugeteilt, die zusätzlich eines der drei Antipsychotika erhielt (Risperidon  $3.1 \pm 1.9$  mg; Olanzapin  $5.1 \pm 3.2$  mg; Quetiapin  $60 \pm 37.3$  mg). Die andere Gruppe (n=46), die auf SSRI ansprach, erhielt weiterhin eine SSRI-Monotherapie. Beide Gruppen wurden ab der zwölften Woche zusätzlich mit Kognitiver Verhaltenstherapie behandelt. Nach einem Jahr wiesen beide Gruppen eine signifikante Y-BOCS-Reduktion auf, wobei die durchschnittliche Verbesserung in der SSRI-Respondergruppe signifikant höher war als in der SSRI+Antipsychotika-Gruppe. In beiden Gruppen fand sich allerdings kein Unterschied hinsichtlich der Anzahl der Patienten, die mehr als 50 % Y-BOCS-Reduktion aufwiesen. Aufgrund der deutlich geringeren mittleren Symptombesserung durch Antipsychotika-Augmentation ist dieses Kriterium rückblickend als unangemessen hoch zu bewerten.

Die Ergebnisse der Studien werden im Folgenden sortiert nach den einzelnen Medikamenten dargestellt:

#### *Risperidon (und Haloperidol)*

Die Patienten mit Zwangsstörungen (N=16) bei Li et al. (2005) erhielten alle Risperidon, Haloperidol und Placebo in einer randomisierten Abfolge über einen Zeitraum von neun Wochen. Nach diesem Zeitraum zeigte sich, dass die Antipsychotika bei Betrachtung der einzelnen Skalen im Vergleich Placebo wirksamer waren. Auf der Subskala ‚Zwangsgedanken‘ zeigten beide Antipsychotika signifikant reduzierte Werte im Vergleich zu Placebo (Risperidon:  $p=0.014$ ; Haloperidol  $p=0.006$ ); bei Betrachtung der Gesamtskala blieb das Ergebnis nur für Haloperidol signifikant. Insgesamt fünf von zwölf Patienten brachen die nur zwei Wochen dauernde Behandlung mit Haloperidol wegen Nebenwirkungen vorzeitig ab. Methodische Schwächen sind die kurze Behandlungsdauer (zwei Wochen) und die kleine Fallzahl. Frühere Empfehlungen, bei Zwangsgedanken eher Antipsychotika einzusetzen, beruhen stark auf dieser Untersuchung und sind aus heutiger Perspektive nicht mehr zu halten.

Erzegovesi et al. (2005) behandelten in einer randomisierten Doppelblindstudie 45 Patienten mit Zwangsstörungen nach zwölf Wochen Monotherapie mit Fluvoxamin, weitere sechs Wochen zusätzlich mit einer niedrigen Dosis von 0.5 mg Risperidon (N=20) oder Placebo (N=19). Nach zwölf Wochen Fluvoxamin-Monotherapie wiesen 19 Patienten um mindestens

35 % reduzierte Y-BOCS-Gesamtwerte auf. Ein signifikanter Augmentationseffekt fand sich jedoch nur in der Subgruppe der Fluvoxamin-Non-Responder. In der Doppelblindphase zeigten fünf (25 %) der 19 Patienten der Fluvoxamin-Non-Responder Gruppe eine Reduktion des Y-BOCS-Gesamtwertes von mindestens 35 %. Bei den Fluvoxamin-Respondern waren es nur zwei (10 %) von 20 Patienten.

Neben der oben berichteten Vergleichsstudie von Matsunaga et al (2009) findet sich weitere Unterstützung für eine Risperidon-Augmentation in der Vergleichsstudie von Selvi et al. (2011), in der nach 12-wöchiger SRI-Behandlung Patienten ohne Response (>35% Symptomreduktion gem. Y-BOCS für alle nachfolgenden Angaben) entweder auf Risperidon (n=20) oder Aripiprazol (n=21) über 8 Wochen randomisiert wurden. Gemessen an einem hohen Anteil von Non-Respondern in der SRI-Behandlungsphase (59%) respondierten unerwartet viele auf die Augmentation mit Risperidon (72%) und Aripiprazol (50%). In der Varianzanalyse (Gruppe x Zeit) war Risperidon Aripiprazol signifikant überlegen ( $p<0.05$ ). Einschränkend ist eine fehlende Verblindung der Rater und fehlende ITT-Analyse zu berücksichtigen, welche bei nennenswerten drop-out-Raten von 10 bzw. 24% die Effektstärke deutlich relativiert.

### *Paliperidon*

Storch et al. (2013) randomisierten in dem bislang einzigen RCT n=17 Patienten in eine Paliperidongruppe und n=17 Patienten in eine Placebo-Kontrollgruppe. Eingeschlossen wurden Patienten mit fehlendem/unzureichendem Ansprechen auf einen SRI. Bis auf die relativ kurze Beobachtungszeit von 8 Wochen sowie die kleine Stichprobe mit jeweils 6 Studienabbrechern pro Arm ist die Studie methodisch hochwertig. In beiden Armen fanden sich in der ITT-Analyse mittlere Effekte bei nicht-signifikanter Überlegenheit ( $p=0.14$ ) einer Paliperidon-Augmentation ( $d=.66$ ) gegenüber einer Placebo-Augmentation ( $d=.5$ ) trotz 8 vs. 4 Punkte Reduktion des Y-BOCS-Gesamtscores.

### *Aripiprazol*

Muscatello et al. (2011) untersuchten 40 Patienten nach mindestens 12-wöchiger unzureichend wirksamer Einnahme eines SRI. Die Hälfte der Patienten erhielt Aripiprazol 15mg über 16 Wochen, die andere Hälfte Placebo. Die Aripiprazol-Gruppe war signifikant überlegen ( $p=0.0001$ ; ITT-Analyse) mit einer Abnahme von fast 7 Punkten bei praktisch unveränderten

Y-BOCS-Scores der Placebo-Gruppe. 69% Patienten in der Verum-Gruppe wiesen mindestens 25% Symptomreduktion auf (Teilresponse-Kriterium). Untersucht wurden darüber hinaus neuropsychologische Testleistungen mit durchweg unveränderten Werten der Placebogruppe. In der Verumgruppe fanden sich hingegen signifikante Verbesserungen beim Stroop-Test und Wisconsin-Card-Sorting-Test, die unter anderem auf Inhibition, strategisches Denken und Entscheidungsfunktionen verweisen und damit indirekt auf eine Alltagsrelevanz der beobachteten Symptomverbesserungen.

In einer vergleichbaren Studie an 39 Patienten verglichen Sayyah et al. (2012) in einem RCT über 12 Wochen den Effekt einer SRI-Augmentation mit 10 mg Aripiprazol versus SRI plus Placebo. Auch hier fand sich eine Überlegenheit der Verum-Gruppe ( $p=0.0001$ ; ITT-Analyse) mit 53% Patienten, die unter Aripiprazol mindestens 25% Symptomreduktion aufwiesen gegenüber 17.6% in der Placebo-Gruppe.

Während die Effekte in beiden Studien denen der bisherigen unkontrollierten Studien entsprechen, fand sich in einer methodisch schwächeren und offene Fragen aufwerfenden Vergleichsstudie mit Quetiapin (bis zu 300mg) ein geringerer Augmentationseffekt von Aripiprazol (bis zu 10mg) mit nur 27% Patienten, die nach 12 Wochen eine mindestens 25%ige Symptomreduktion aufwiesen (Shoja Shafiti & Kaviani 2015). Unter Quetiapin waren demgegenüber 53% der Studienteilnehmer mindestens 25% gebessert (Y-BOCS). In der Studie nahmen nur Frauen teil. Auffällig ist, dass es keine Studienabbrecher gab, obwohl die Y-BOCS-Werte auf eine besonders hohe Krankheitsschwere verweisen (31 bzw 33 Punkte).

Eine aktuelle Studie jenseits der systematischen Literaturrecherche unterstützt zusätzlich den positiven Nutzen von Aripiprazol, ebenso wie den von Olanzapin (Dar, Wani & Haq, 2021) Nach einer offenen 12-wöchigen Behandlung mit einem SRI wurden 60 Non-Responder auf einen der drei Arme für 6 Wochen randomisiert (Selvi et al. 2011): Aripiprazol (2.5-15 mg), Olanzapin (2.5-10 mg) oder L-Methylfolsäure (15 mg), bei stabiler SRI-Dosis. Initiale Y-BOCS-Werte lagen jeweils bei 30. Eine signifikante und klinisch bedeutsame Reduktion gemäß Y-BOCS fand sich nur im Aripiprazol-Arm (7.8 Punkte) und im Olanzapin-Arm (7.3 Punkte) ohne Effekt im L-Methylfolsäure-Arm (0 Punkte), welcher rückblickend auch wie ein informeller Placebo-Arm gewertet werden könnte. Dies verleiht der Studie trotz kurzer Beobachtungszeit von nur 6 Wochen einen eigenen Wert.

### *Quetiapin*

Ein RCT (N=40) von Denys et al. (2004) ergab unter der Augmentation mit Quetiapin (50-300 mg) eine mittlere Y-BOCS-Reduktion von 31 % und unter Placebo-Gabe von nur 7 %. Die Studienteilnehmer hatten zuvor zwei SSRI-Therapien ohne Erfolg erhalten. Acht (40%) von 20 in der Quetiapin-Gruppe und zwei (10%) von 20 der Placebo-Gruppe erfüllten das Responsekriterium (Y-BOCS-Reduktion >35%).

Fineberg et al. (2005) schlossen 21 Patienten mit Zwangsstörung in eine doppelblinde kontrollierte Studie mit einer 16-wöchigen Augmentation von Quetiapin (N=11) versus Placebo (N=10) ein. Die Patienten hatten zuvor mindestens eine sechs Monate dauernde SSRI-Therapie ohne Erfolg erhalten. Die Quetiapindosis variierte zwischen 40 und 400 mg (Mittelwert 215 mg, SD=124 mg). Es wurden keine signifikanten Gruppenunterschiede in Bezug auf die Zwangs- und Depressionssymptomatik (Y-BOCS, CGI-S, MADRS) gefunden.

Kordon et al. (2008) untersuchten in einem RCT die Wirkung einer Quetiapin-Augmentation an 40 Patienten mit einer Zwangsstörung, die zuvor auf eine mindestens zwölfwöchige SRI-/Clomipramin-Therapie keinen ausreichenden Effekt aufwiesen. Nach zwölf Wochen Augmentation mit Quetiapin (N=20) (400-600 mg) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zur Placebo-Gabe (N=20) in den Werten der Skalen zur Zwangssymptomatik (Y-BOCS, CGI-S), Depression (HAM-D, BDI) und Lebensqualität (SF-36).

Auch Carey et al. (2005) fanden in einer doppelblind placebokontrollierten Studie (N=41) nach sechswöchiger Augmentationstherapie mit Quetiapin (Mittelwert 169 mg) oder Placebo keine signifikanten Unterschiede. 40 % der (acht von 20) Quetiapin-Gruppe und 48 % der Placebo-Gruppe erfüllten zum Ende der Studie das Responsekriterium (Y-BOCS-Reduktion >25 %, CGI-I 1/2). Die Patienten erhielten zuvor eine erfolglose SSRI-Therapie über nur acht Wochen, sodass möglicherweise der hohe Anteil an Respondern in der Placebogruppe durch die verzögerte Wirkung der SSRI zustande kam.

### *Olanzapin*

Bystritsky et al. (2004) untersuchten in einem RCT 26 Patienten mit Zwangsstörungen, welche auf eine zwölfwöchige SSRI-Therapie nicht ausreichend angesprochen hatten. Je 13 Patienten erhielten sechs Wochen lang entweder Olanzapin (5-20 mg) oder Placebo zusätzlich zur SSRI-Therapie. In der Olanzapin-Gruppe zeigten sechs Patienten (46 %) eine mehr als 25%-ige Y-BOCS-Reduktion, während in der Placebo-Gruppe keine Responder gefunden wurden

( $p=0.01$ ). Die durchschnittliche Y-BOCS-Reduktion betrug in der Olanzapin-Gruppe allerdings nur 16 % (4.2 Punkte). Bei Betrachtung von Depressions- und Angstsymptomen zeigten sich auf der HAM-D- und HAM-A-Skala keine signifikanten Gruppenunterschiede.

Die Studie (RCT) von Shapira et al. (2004) untersuchte placebokontrolliert die zusätzliche Gabe von Olanzapin (5-10 mg) zu Fluoxetin über sechs Wochen bei Patienten ( $N=44$ ), die auf eine Therapie mit Fluoxetin (40 mg) nach acht Wochen nicht oder unzureichend ansprachen ( $<25$  % Y-BOCS-Reduktion). Zum Studienende zeigten beide Behandlungsgruppen signifikante Reduktionen der Zwangssymptomatik, jedoch keine Überlegenheit von Olanzapin gegenüber Placebo.

Fazit: Die Evidenzlage für die Wirksamkeit von Risperidon und Aripiprazol ist in mehreren RCTs unabhängiger Arbeitsgruppen belegt auch wenn die einzelnen RCTs Fallzahlen von unter 50 aufweisen. Dem gegenüber ist die Evidenz für Quetiapin uneinheitlich, dies gilt noch stärker für Olanzapin, welches zudem das höchste Risiko einer Gewichtszunahme aufweist. Die zu erwartenden Effekte einer Augmentationstherapie von SSRI/Clomipramin mit Antipsychotika sind als moderat einzuschätzen und müssen mit den Nebenwirkungen abgewogen sowie bei uneindeutiger Wirkung niederschwellig (!) und zeitnah wieder abgesetzt werden. Zu beachten sind insbesondere mögliche extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen verbunden mit einer Gewichtszunahme, QT-Zeit-Verlängerung und Sedierung durch 2.-Generation-Antipsychotika. Ohnehin sehr unzureichend evaluierte klassische Antipsychotika (Haloperidol) werden daher, auch in niedrigen Dosen grundsätzlich nicht empfohlen.

---

## 6-24

**Bei ausbleibendem oder unzureichendem Ansprechen auf eine leitliniengerechte Therapie mit SSRI/Clomipramin über mind. 12 Wochen (s. 6-20 bis 6-22) sollte als Augmentation eine zusätzliche Therapie mit den Antipsychotika Aripiprazol<sup>1</sup> oder Risperidon<sup>1</sup> angeboten werden.**

**Bei Nicht-Ansprechen auf die Augmentation sollten die Antipsychotika nach 6 Wochen abgesetzt werden.**

**Empfehlungsgrad: B**

**(Annahme mit 93.9% Zustimmung, 6.1% Enthaltungen)**

**Die Monotherapie mit Antipsychotika kann aufgrund fehlender Wirkungsnachweise und möglicher Nebenwirkungen bei der Behandlung von Patienten mit Zwangsstörung nicht empfohlen werden.**

**Empfehlungsgrad: Expertenkonsens**

**(Annahme mit 92.5% Zustimmung, 7.5% Enthaltungen)**

---

<sup>1</sup>ACHTUNG: Ist zur Behandlung von Zwangsstörungen in Deutschland nicht zugelassen. Für die Empfehlung zur Anwendung bei Zwangsstörungen müssen die „off label use“ Kriterien berücksichtigt werden: nachgewiesene Wirksamkeit, günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis, fehlender Alternativ-Heilversuch.

Ein „off label use“ ist dementsprechend nur bei schwerwiegender Erkrankung zulässig, wenn es keine Behandlungsalternative gibt. Nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse muss die begründete Aussicht bestehen, dass die Behandlung zu einem Erfolg führt. Darüber hinaus besteht eine besondere Aufklärungsverpflichtung. Die Patienten sind auf den Umstand des „off label use“ und daraus resultierenden möglichen Handlungskonsequenzen hinzuweisen und müssen über besondere Risiken der off-label-Anwendung aufgeklärt werden, die auch eine besondere ärztliche Sorgfaltspflicht nach sich zieht. Eine gemeinsame Entscheidungsfindung ist notwendig. Erstattungsrechtlich ist die Bestimmung des §2Abs. 1a SGB V zu berücksichtigen.

Untersuchung	Vorher	Monate						Monatlich	Viertel-jährlich	Halb-jährlich	Jährlich
		1	2	3	4	5	6				
Blutbild											
Risperidon, Aripiprazol	X	X	-	-	-	-	-	-	-	-	X
Blutzucker/HbA1c, a, g, Blutfette											
Risperidon	X	X	-	X	-	-	X	-	-	-	X
Aripiprazol	X	-	-	-	-	-	X	-	-	-	X
Nierenparameter											
Creatinin/GFR	X	X	-	X	-	-	X	-	-	-	X
Leberenzyme											
Risperidon, Aripiprazol	X	X	-	X	-	-	X	-	-	Xb	-
EKG (QTc)c,d,e Elektrolyte											
Risperidon, Aripiprazol	X	X	-	-	-	-	X	-	-	-	X
RR/Puls	X	X	-	X	-	-	X	-	X	-	-
Motorische Nebenwirkungen	X	X		X			X		-	Xb	-
Sedierung	X	X		X			X		-	Xb	-
Sexuelle Nebenwirkungen	X	X		X			X		-	Xb	-
Körpergewicht (BMI)f	X	X	X	X	-	-	X	-	X	-	-
Echokardiographien	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Prolaktin h	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Schwangerschaftstest	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle 6.3: Kontrolluntersuchungen Antipsychotika (Risperidon, Aripiprazol). Diese Tabelle wurde basierend auf der S3-Leitlinie Schizophrenie (2019) erstellt und im Expertenkonsens angepasst.

Zu beachten ist, dass es sich hier um allgemeine Empfehlungen handelt. Der Umfang der Untersuchung kann im Rahmen der Vorgaben der jeweiligen Fachinformation risikoadaptiert und auf den individuellen Patienten abgestimmt, erweitert oder reduziert werden.

X Anzahl der notwendigen Routinekontrollen; bei einmaliger Mess-Empfehlung im 1. Monat kann die Messung zwischen der 3. und 6. Woche erfolgen – die Verlaufsuntersuchung im ersten Monat bezieht sich auf die übliche Eindosierungszeit eines Antipsychotikums.

a Ggf. auch Blutzuckertagesprofil oder Glukosetoleranztest.

b Bei unauffälligen Konstellationen im steady state können jährliche Kontrollen oder auch längere Intervalle ausreichen.

c Absolutwerte von <440 ms (Männer) und <450 ms (Frauen) sowie medikamenteninduzierte Zunahmen <60 ms sind auffällig. Bei einer QTc-Zeit > 480 – 520 ms oder einer Zunahme der QTc-Zeit > 60 ms sollte eine Umstellung des Antipsychotikums erfolgen.

d Bei Vorliegen oder Auftreten kardialer Symptome oder einer signifikanten QTc-Zeit-Verlängerung ist eine kardiologische Abklärung notwendig; durch sie wird auch die Häufigkeit von EKG-Untersuchungen im Verlauf festgelegt.

e Höherfrequente Kontrolle bei allen Patienten > 60 J. empfehlenswert; bei kardialen Risiken sowie bei aufgetretenen QTc-Zeit-Verlängerungen und bei Kombinationstherapien mit anderen potenziell die QTc-Zeit verlängernden Substanzen sind häufigere EKG-Kontrollen empfohlen.

f Messungen des Taillenumfangs werden zusätzlich zur Erfassung des BMIs empfohlen; zusätzlich monatliche Gewichtskontrollen durch den Patienten selbst.

g Nur BZ und HbA1C, bei Auffälligkeiten und (a) ggf. Therapie und monatliche Kontrollen; bei Vorliegen eines metabolischen Syndroms monatliche BZ-Kontrollen und (a).

h Vor Beginn einer antipsychotischen Behandlung empfiehlt die NICE-Leitlinie „Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. 2014“ eine Bestimmung des Prolaktins. Prolaktin soll im Verlauf nur bei entsprechender Symptomatik bestimmt werden.

#### **6.6.2.2. Augmentation einer Therapie mit SSRI/Clomipramin mit anderen Medikamenten und Substanzen**

Bereits in der NICE-Leitlinie wurden folgende Medikamente zur Augmentation einer Therapie mit SSRI/Clomipramin untersucht: Buspiron, Desipramin, Inositol, Lithium, Nortriptylin, Pindolol. Drei RCT untersuchten die Wirksamkeit von Buspiron und zwei kontrollierte Studien die Augmentation mit Lithium. Es zeigte sich jeweils kein Effekt. Die augmentative Wirkung von Pindolol, einem Betablocker und Antagonisten am 5-HT<sub>1A</sub>-Autorezeptor, zeigte sich in zwei Studien uneinheitlich. Ebenso ergaben sich widersprüchliche Ergebnisse in zwei Studien



bei der Augmentation mit noradrenergen Antidepressiva (Nortriptylin, Desipramin). Neue Befunde zu diesen Medikamenten sind weder zur ersten noch zur jetzigen Auflage der Leitlinie dazu gekommen.

Auf der Suche nach alternativen Behandlungsoptionen wurden seit der ersten Version der Leitlinie erneut zahlreiche Medikamente und Substanzen in ihrer Wirksamkeit bei Zwangsstörungen getestet. Meistens wurden die Medikamente oder Substanzen zusätzlich als Augmentation zu einer Therapie mit SSRI gegeben, in manchen Studien auch als Monotherapie (siehe unten, Kapitel 6.7.).

### *Glutamaterge Substanzen als Augmentation*

In den letzten Jahren haben sich immer mehr Hinweise darauf ergeben, dass eine Dysregulation des Neurotransmitters Glutamat eine Rolle bei der Pathophysiologie der Zwangsstörung spielen könnte. Dieser Sachverhalt führte in den letzten Jahren dazu, dass zahlreichen Substanzen, die das Glutamaterge System modulieren, in Studien auf ihre Wirksamkeit bei Patienten mit Zwangsstörungen untersucht wurden. Meist wurden diese Substanzen augmentativ zu einer SSRI-Therapie hinzugegeben. In einigen Studien wurde die Wirksamkeit dieser Substanzen unabhängig von einer SSRI-Therapie untersucht.

Zahlreiche RCT stammen aus dem Iran, was an einem geographischen Bias denken lassen muss. Das ist insbesondere bemerkenswert, als dass in den letzten 15 Jahren über 100 RCT zu Psychopharmaka aus dem Iran stammen aus einem breiten Indikationsspektrum und mit meist kleinen Stichproben wie Andrade (2019) im Falle von Memantine zurecht kritisiert. Oftmals kommen die Studien zu hochsignifikanten Effekten in der Reduktion der Y-BOCS-Werte durch die untersuchten Substanzen im Vergleich zu Placebo bei gleichzeitig deutlichen methodischen Schwächen. So fehlt oft die Einbeziehung von Dropouts in die Analyse und es erfolgen nur sogenannte Completer-Analysen, auch fallen oft eher kurze Studiendauern auf (meist weniger als 12 Wochen). Replikationsstudien, insbesondere auch aus anderen Regionen der Welt, fehlen häufig.

Um einen Eindruck darüber zu vermitteln, wie sich die Methodik der RCT und schließlich die daraus getroffenen Studienaussagen unterscheiden, werden am Beispiel der Substanz Riluzol zwei Studien (Emamzadehfard et al, 2016; Pittenger et al, 2015) ausführlicher dargestellt. Zwar haben beide Studien methodische Schwächen, aber die Autoren gehen unterschiedlich damit

um, so dass aus den Ergebnissen von Pittenger et al. (2015) sehr differenzierte Schlüsse gezogen werden können.

### *Riluzol*

Riluzol ist als Medikament für die Behandlung der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) zugelassen und wirkt wahrscheinlich über die Modulation der glutamatergen Neurotransmission.

Emamzadehfard et al. (2016) untersuchten in einem 10-wöchigen RCT die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Augmentation des SSRI Fluvoxamin mit Riluzol in fixer Dosierung (100 mg/d) bei Patienten (18–60 J.) mit Zwangsstörung (Y-BOCS-Wert  $\geq 21$ ). Die Teilnehmenden (TN) erhielten keine weitere psychiatrische Medikation 6 Wochen vor Studienbeginn. TN mit weiteren komorbiden DSM-IV Achse I Störungen wurden ausgeschlossen. 110 TN durchliefen entsprechend den Aufnahmekriterien ein Screening. Davon wurden 56 TN ausgeschlossen. 54 TN wurden randomisiert in 2 parallele Gruppen, um Fluvoxamin plus Placebo (N=27) oder Fluvoxamin plus Riluzol (N=27) für 10 Wochen zu erhalten. Alle TN, unabhängig von der Behandlungsgruppe, erhielten Fluvoxamin (100 mg/d) für die ersten 4 Wochen, gefolgt von 200 mg/d für weitere 6 Wochen.

3 Patienten zogen ihre Zustimmung zurück und ein Patient wurde wegen Substanzabhängigkeit ausgeschlossen (Gesamt-Dropouts, n=4, 7.47 %). In der Riluzol-Gruppe zog 1 TN die Zustimmung zurück und 1 TN wurde wegen Substanzabusus ausgeschlossen (Dropouts, n=2 (7.47%)). In der Placebo-Gruppe zogen 2 TN ihre Zustimmung zurück (7.47%). Die Geschlechtsverteilung war nicht signifikant unterschiedlich ( $p > 0.53$ ).

Das primäre Outcome-Maß war die Differenz der Y-BOCS-Werte von Baseline bis Versuchsende zwischen den beiden Gruppen. Die Baseline Y-BOCS-Gesamtwerte unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen (MD [95%CI] = 0.84 [−1.48, 3.76],  $t[48] = 0.72$ ,  $P = 0.47$ ). ANOVA mit Messwiederholung zeigte einen signifikanten Effekt für die Zeit  $\times$  Behandlung Interaktion (Greenhouse–Geisser corrected:  $F = 4.07$ , d.f. = 1.22,  $P = 0.04$ ). Zu Versuchsende erreichten 13 Patienten der Riluzol-Gruppe verglichen mit 5 der Placebo-Gruppe eine Remission, was einen signifikanten Unterschied darstellt ( $\chi^2[1] = 5.55$ ,  $P = 0.038$ ).

14 Patienten der Riluzol-Gruppe im Vergleich zu 6 der Placebo-Gruppe erzielten die Kriterien für eine partielle oder vollständige Response ( $\chi^2[1] = 5.33$ ,  $P = 0.042$ ). Ein t-Test für

unabhängige Stichproben erbrachte eine signifikant höhere Abnahme der Y-BOCS-Gesamtwerte in der Riluzol-Gruppe verglichen mit der Placebo-Gruppe zu Woche 10 als primärer Outcome der Studie.

Obwohl höhere Abnahmen im Y-BOCS Gesamtwert und höhere Remissionsraten in der Riluzol-Gruppe beobachtet wurden, gab es viele Residualsymptome nach Behandlung in beiden Gruppen. Mittlere Y-BOCS Gesamtwerte waren  $17.12 \pm 4.30$  und  $19.84 \pm 5.96$  in der Riluzol- und der Placebogruppe.

Sekundäre Outcome Maße waren:

Der Baseline Y-BOCS Obsession Subskalenwert unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen (MD [95%CI] = 0.24 [-1.2, 1.7],  $t(48) = 0.33$ ,  $P = 0.74$ ). Eine ANOVA mit Messwiederholung zeigte keinen signifikanten Effekt für die Zeit  $\times$  Behandlung Interaktion in dieser Subskala (Greenhouse–Geisser corrected:  $F = 2.06$ , d.f. = 1.28,  $P = 0.15$ ). Veränderungen in dem Y-BOCS Obsession Subskalenwert unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen zu Versuchsende.

Die Baseline Y-BOCS Compulsion Subskalenwerte unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen (MD [95%CI] = 0.60 [-0.61, 1.81],  $t(48) = 0.99$ ,  $P = 0.32$ ). Eine ANOVA mit Messwiederholung zeigte einen signifikanten Effekt für die Zeit  $\times$  Behandlung Interaktion (Greenhouse–Geisser corrected:  $F = 4.45$ , d.f. = 1.33,  $P = 0.028$ ). Ein t-Test für unabhängige Stichproben zeigte eine signifikant größere Abnahme in den Y-BOCS Compulsion Subskalenwerten in der Riluzol-Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe zu Wochen 4 und 10.

14 Patienten der Riluzol-Gruppe im Vergleich zu 6 der Placebo-Gruppe erreichten das Kriterium für eine partielle oder vollständige Response (partielle definiert als  $\geq 25\%$  bzw. vollständige Response  $\geq 35\%$  Reduktion im Y-BOCS-Wert) ( $\chi^2[1] = 5.33$ ,  $P = 0.042$ ). Am Ende erreichten 13 der Riluzol-Gruppe im Vergleich zu 5 der Placebo-Gruppe eine Remission (Y-BOCS  $\leq 16$ ), ein Wert, der sich signifikant unterschied ( $\chi^2[1] = 5.55$ ,  $P = 0.038$ ).

Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse (Adverse Events = AEs) unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. Keine schweren AEs und keine Todesfolgen waren zu verzeichnen. Es erfolgte die Überprüfung der Verblindung. Die TN konnten die Behandlungszuordnung in mehr als der Hälfte der Zuordnungen nicht richtig erraten.

Studienergebnisse basieren auf einer relativ kleinen Stichprobe, relativ kurzer Behandlungsdauer und kurzem Follow-Up. Es fehlte ein reiner Placebo-Arm. Die Zufügung

von Riluzol ab initio zu Fluvoxamin könnte die Ergebnisse konfundiert haben. Die Analyse wird als ITT berichtet, sie stellt jedoch eine Completer Fallanalyse dar. Vollständige und partielle Response werden nicht getrennt berichtet.

Pittenger et al. (2015) untersuchten mit einem 12-wöchigen RCT bei 38 Patienten (ambulante N=27, stationäre N=11) mit Zwangsstörungen, die nicht auf mindestens einen Medikationsversuch mit SSRI angesprochen hatten, die Wirksamkeit der Augmentation mit Riluzol (100 mg/d) gegenüber Placebo von weitergeführter Behandlung mit SSRI oder Clomipramin.

Einschlusskriterien waren die Behandlung mit einem SSRI oder Clomipramin (CMI) in stabiler, wirksamer Dosis für  $\geq 8$  Wochen, die Unwirksamkeit von zumindest einer vorausgegangenen adäquat-dosierten SSRI-Therapie (nach Leitlinie der American Psychiatric Association), keine Veränderungen hinsichtlich anderer Medikationen für mindestens 4 Wochen.

Zu Vergleichszwecken wurden alle Medikationsdosen konvertiert in gleichartige Dosen von Clomipramin, entsprechend etablierter Methodologie (Bollini et al., 1999). Niedrigdosierte stabile Neuroleptika-Augmentation und die Anwendung von Benzodiazepinen waren erlaubt. Weiterlaufende Psychotherapie von  $\geq 12$  Wochen Dauer war erlaubt (analog der Weiterführung stabiler Medikation), aber eine Initiierung einer neuen Psychotherapie war nicht erlaubt. Patienten mit komorbiden depressiven Störungen, Bipolar-II-Störungen, Angststörungen, Pathologischem Hören und Tic-Störungen wurden nicht ausgeschlossen.

Primäres Outcome Maß war die Verbesserung im Y-BOCS-Wert von der Prärandomisierungsbaseline bis zum Ende der verblindeten Behandlung.

Alle Teilnehmenden (TN) begannen mit einer 2-wöchigen Single-blind Placebo Heranführungsphase, gefolgt von 12 Wochen Doppelblind Riluzol oder Placebo. Wer sich um über 25% in der Y-BOCS während dieser zweiwöchigen Placebo-Heranführungsphase verbesserte, wurde von der Randomisierung ausgeschlossen (traf im Versuch für niemand zu).

Der Y-BOCS-Wert sowie weitere Symptomratings zu Ende der Placebo-Heranführungsphase wurden als Baseline für die Analyse benutzt. Geplante sekundäre Analysen wurden getrennt für ambulante und stationäre TN erfasst, um eine mögliche Heterogenität wegen des Behandlungssettings zu erfassen. Sekundäre Outcomes waren Veränderungen in Zwangsgedanken oder in Zwangshandlungen, Veränderungen in der HAM-D (Hamilton Depression Scale) und HAM-A (Hamilton Anxiety Scale) und die klinische Responserate, gemessen als 25%ige Verbesserung im Y-BOCS Wert für eine Teilresponse und eine 35%ige

Verbesserung für eine Vollresponse, analysiert mittels Fisher's exact Test. Nebenwirkungen wurden zur Baseline und danach wöchentlich mittels klinischen Interviews und der Physical Symptom Checklist (PSC) erfasst.

342 TN wurden gescreent, 158 TN erfüllten nicht die Einschlusskriterien, 40 TN stimmten der Studie schließlich zu. Die Symptomveränderung über die Placebo -heranführende Phase reichte von einer 19%igen Verschlechterung bis zu einer 21%igen Verbesserung; niemand erreichte die a priori gesetzte Schwelle von 25%, die den Ausschluss von der Randomisierung bedeutet hätte.

Von den ambulanten Patienten (n= 27) waren 14 in der Riluzol-Gruppe (12 Completer) und 13 in der Placebo-Gruppe (13 Completer). Von den 11 stationären Patienten waren 6 in der Riluzol- (5 Completer) und 5 in der Placebo-Gruppe (5 Completer). Die LOCF („last-observation-carried forward“) Methode wurde angewendet, um für ausgefallene TN zu korrigieren.

Die Primären Outcomes waren:

Die Y-BOCS Veränderung von der Baseline war  $-11 \pm 14\%$  (Mittelwert  $\pm$  SD) in der Placebogruppe, vs.  $-15 \pm 26\%$  in der Riluzolgruppe zu Woche 12. Dieser nominale Wert erreichte keine statistische Signifikanz in einer Mixed-model Analyse aller Daten (stationäre vs. ambulante Patienten als unabhängigem Faktor eingeschlossen). Es gab 5/19 Partielle Responder (=25% Verbesserung der Y-BOCS) in der Riluzol-Gruppe und 2/18 Partielle Responder in der Placebogruppe. Dieser Unterschied erreichte keine statistische Signifikanz in der Stichprobe insgesamt ( $\chi^2(1) = 1.39$ ,  $p = 0.24$ ), wohl aber in der Untergruppe der ambulanten Patienten ( $\chi^2(1) = 4.36$ ,  $p = 0.037$ ).

Mit einem stringenteren Kriterium für eine Komplette Response von 35% Verbesserung von der Baseline und einem finalen Y-BOCS Wert von  $\leq 16$  gab es 3 Responder in der Riluzolgruppe (2 ambulante, 1 stationärer Pat.) und 1 in der Placebogruppe (ein amb. Patient).

Eine geplante stratifizierte Analyse hinsichtlich des Behandlungsortes zeigte einen nominalen Vorteil der Riluzolbehandlung bei den ambulanten Patienten, der jedoch nicht statistisch signifikant war. Bei diesen (12 Riluzol, 13 Placebo) gab es eine  $-8 \pm 11\%$  Veränderung im Y-BOCS (Mittelwert  $\pm$  SD) in der Placebogruppe und eine  $-16 \pm 26\%$  Veränderung in der Riluzolgruppe. Die Zeit x Behandlung Interaktion in dieser Unterstichprobe kam nahe an ein Signifikanzniveau ( $df = 307$ ,  $t = -1.57$ ,  $p = 0.12$ , two-tailed, uncorrected), was einer

Effektstärke von  $d = 0.45$  entspricht; falls sich diese in einer größeren Stichprobe verifizieren ließe, entspräche sie einem mittleren Effekt.

Die Sekundären Outcomes waren:

Die Veränderung von der Baseline in den Zwangsgedanken (Y-BOCS-O) betrug  $-7 \pm 13\%$  in der Placebogruppe (Mittelwert  $\pm$  SD) und  $-13 \pm 29\%$  in der Riluzolgruppe, was einer Effektstärke von  $d = 0.31$  gleichkommt. In der Unterstichprobe der ambulanten Patienten war die Veränderung im Y-BOCS-O  $-3 \pm 9\%$  in Placebogruppe und  $-18.5 \pm 27\%$  in der Riluzolgruppe, mit einer angenommenen Effektstärke von 0.80; in einer Mixed model Analyse erreichte die Zeit x Gruppe Interaktion nahezu ein Signifikanzniveau ( $df = 307$ ;  $t = -1.92$ ;  $p = 0.056$ , 2-tailed, uncorrected).

Die Veränderung von der Baseline in den Zwangshandlungen (Y-BOCS-C) betrug  $-14 \pm 18\%$  in der Placebogruppe und  $-15 \pm 28\%$  in der Riluzolgruppe. Es gab einen Haupteffekt der Zeit in der Gesamtstichprobe und dies sowohl bei den ambulanten wie bei den stationären Patienten, aber keine Effekte der Behandlung oder der Interaktionen.

Depressions- und Angstwerte waren niedrig bis moderat zur Baseline und zeigten keine substantiellen Änderungen über die 12 Behandlungswochen. HAM-D und HAM-A nahmen beide nominal in beiden Gruppen zu, ohne sich zwischen ihnen signifikant zu unterscheiden. Von Interesse war ein signifikanter Effekt der Behandlungsumgebung (stationäre im Vergleich mit ambulanten Patienten) auf die HAM-A Werte, unabhängig von der Behandlungszuordnung (Ambulante:  $13.4 \pm 6.1$  bei Randomisierung,  $12.4 \pm 5.6$  zum Endpunkt; Stationäre:  $16.8 \pm 5.0$  bei Randomisierung,  $18.5 \pm 6.2$  zum Endpunkt; Haupteffekt des Behandlungsorts,  $df = 433$ ,  $t = -2.17$ ,  $p = 0.03$ ). Der Effekt des Behandlungsorts, der als unabhängiger Faktor in alle Analysen einbezogen wurde, erreichte für kein anderes Ergebnis Signifikanz.

Obwohl es nominal in der Riluzolgruppe eine größere Verbesserung in der Y-BOCS gab, erreichte diese in einer Mixed model random effects Analyse kein Signifikanzniveau, weder in der Gesamtanalyse noch in der Untergruppe der ambulanten Patienten. In der Untergruppe der ambulanten Patienten gab es in einer Sekundäranalyse einen Trend in Richtung Verbesserung unter Riluzol-Augmentation für Zwangsgedanken ( $p = 0.056$ , 2-tailed, uncorrected). Von den ambulanten Patienten erreichten mehr mindestens eine Teilresponse ( $>25\%$  Verbesserung) unter Riluzol als mit Placebo ( $p = 0.02$  in einer sekundären Analyse). Die Autoren konnten nicht entscheiden, ob das Fehlen statistisch signifikanter Effekte einen Wirksamkeitseffekt oder einen Typ II-Fehler wegen ungenügender statistischer Stärke darstellt. Riluzol wurde insgesamt gut vertragen.

Von den Autoren benannte Limitationen dieser Studie waren: Mit 20 TN pro Gruppe hatten die Studie nur eine Power von 23%, um mittlere Effekte im Bereich von  $d = 0.4$  zu entdecken. Die Heterogenität durch den Einschluss von sowohl ambulanten wie stationären Patienten und durch die recht breiten Einschlusskriterien (hinsichtlich begleitender Medikationen, weitergeführter etablierter Psychotherapie, und komorbider Diagnosen) kann die Power vermindert haben, weil sie die Variabilität erhöhte.

Fazit: Aufgrund der schwachen Evidenz kann die Anwendung von Riluzol als Augmentation der SRI-Behandlung bei Patienten mit Zwangsstörung nicht empfohlen werden.

### *Buprenorphin*

Ahmadpanah et al. (2017) untersuchten in einem RCT über 12 Wochen die Wirksamkeit des Opioid-Agonisten Buprenorphin in Dosierungen von 2-4 mg/d im Vergleich zu Placebo als Augmentation von SRI (SSRI oder Clomipramin) bei Patienten (Alter 18-40 J.) mit einer Zwangsstörung, die vorher nicht auf ein SRI respondierten. Die Dosis der SRI musste 3 Wochen vor Beginn der Studie stabil sein, allerdings wurden Umstellungen von anderen SSRI auf Citalopram oder Escitalopram vorgenommen.

Nach 12 Wochen gab es eine signifikante Verbesserung der Y-BOCS-Werte, allerdings keinen Unterschied zwischen Placebo- und Buprenorphin-Gruppe. Die Aussagekraft der Studie ist allerdings wegen methodischer Schwächen gering (u.a.: Unklarheit der Buprenorphin-Dosis, kleine Stichprobe, bis 3 Wochen vor Studienbeginn SSRI-Umstellung möglich).

Fazit: Buprenorphin kann als Augmentation nicht empfohlen werden

### *Amantadin*

Naderi et al. (2019) untersuchten in einem RCT die Add-on-Effekte von Amantadin und Placebo zusätzlich zu einer neu begonnenen Gabe von Fluvoxamin bis zu 200 mg/d bei jeweils 53 Patienten mit Zwangsstörungen (Y-BOCS >21) über 12 Wochen.

Über die Messzeitpunkte Woche 4, 10 und 12 gab es teilweise leicht signifikante Unterschiede in den Abnahmen der Y-BOCS-Gruppenmittelwerte. Die Autoren betonen deswegen die partiellen und kompletten Responseraten (definiert als  $\geq 25\%$  oder  $\geq 35\%$  Reduktion im Y-BOCS Wert); hier erreichten 43 der Amantadin-Gruppe im Vergleich zu 22 der Placebo-Gruppe die Kriterien für eine vollständige oder eine Teil-Response, was einen

hochsignifikanten Unterschied bedeutete ( $P < 0.001$ ). Andererseits zeigten die Remissionsraten (Wert  $\leq 16$ ) keinen Gruppenunterschied: Zu Versuchsende hatten 22 der Amantadin-Gruppe und 14 der Placebo-Gruppe eine Remission erreicht ( $P = 0.12$ ).

Die Studie zeigt einige methodische Schwächen: Studienergebnisse basieren auf unvollständigen Outcome-Daten, eine ITT Analyse wurde nicht durchgeführt. Outcome Maße sind nicht stringent genug. Die Studiendauer über 12 Wochen ist eher kurz, das Hinzufügen von Amantadin ab initio kann die Ergebnisse konfundiert haben. Vor einer Empfehlung einer Augmentation von SSRI mit Amantadin müssten die Ergebnisse repliziert werden.

### *Ashwagandha*

Jahanbakhsh et al. (2016) untersuchten die Wirksamkeit der Augmentation einer SRI-Behandlung mit Ashwagandha (*Withania somnifera* Extrakt, fixe Dosis 120 mg/d; N=15) gegenüber Placebo (N=17) bei Patienten mit Zwangsstörungen in einem 6-wöchigen RCT. Zur Baseline waren die Mediane der Y-BOCS-Werte 26 (14–40) in der Ashwagandha- und 18 (11–33) in der Placebo-Gruppe ( $p = 0.038$ ), am Ende 14 (4–40) in der behandelten und 16 (10–31) Placebogruppe. Die Veränderung war hochsignifikant ( $p < 0.001$ ). Aufgrund der kleinen Anzahl der Teilnehmer, kurzer Studiendauer und methodischer Schwächen (wie z.B. unzureichende Outcome-Kriterien, großer Unterschied in der Schwere der Zwangssymptomatik bei Baseline) ergibt sich aus dieser Studie keine ausreichende Evidenz für die Wirksamkeit einer Therapie mit Ashwagandha.

### *Atorvastatin*

Einem niedrigen Cholesterolspiegel wird ein neuroprotektiver und antiinflammatorischer Effekt zugesprochen, außerdem zeigen Tierexperimente eine Hochregulation von NMDA-Rezeptoren durch Statine.

Akouchekian et al. (2018) untersuchten in einem RCT über 8 Wochen die Wirkung von Atorvastatin (20 mg/d im ersten Monat, dann entsprechend der Verträglichkeit in 10 mg-Schritten bis zu maximal 40 mg/d) oder Placebo als Add-on Therapie zur fortgeführten SRI-Behandlung an 64 Patienten mit Zwangsstörung, die mindestens 12 Wochen eine Therapie mit SSRI oder Clomipramin sowie Psychotherapie erhalten und kein ausreichendes Ansprechen darauf gezeigt hatten. Es zeigte sich ein hochsignifikanter Behandlungseffekt der Atorvastatin-gegenüber der Placebo-Gruppe in den Y-BOCS-Werten am Ende der 4. und der 8. Woche ( $p <$



0.001). Zwischen der Baseline und der 8. Woche gab es in beiden Gruppen jeweils keine signifikante Reduktion ( $p > 0.219$ ) der Zwangssymptome. Die Differenzen der Y-BOCS-Mittelwerte waren über den Beobachtungszeitraum recht inkonsistent. Obwohl die Autoren aus ihren Ergebnissen eine Wirksamkeit von Statinen herauslesen, erlauben die Ergebnisse diese Schlussfolgerungen nicht. Aufgrund der geringen Anzahl der Teilnehmer, multipler methodischer Schwächen (unzureichende Beschreibung der Verblindung, unklare Drop-Out Rate, keine Angaben über unerwünschte Ereignisse und damit verbundene Drop-Out Raten, unvollständige Outcome-Daten, keine ITT Analyse, fehlende Stringenz der Outcome Kriterien, fehlende Angaben zu Vollständiger Response, Teilresponse und Remission), sowie multipler qualitativer Schwächen (z. B. keine Angaben zu Arten und Dosierungen von fortgeführten SRIs, das mögliche Vorhandensein depressiver Symptome wird nicht angesprochen) ergibt sich aus dieser Studie kein Rückschluss auf eine evidente Wirksamkeit von Atorvastatin als Augmentation der fortgeführten SRI-Therapie.

In einem weiteren RCT (Rahim & Sayyah, 2018) mit 29 ambulanten Patienten wurde über 12 Wochen die Augmentation einer weitergeführten SSRI-Behandlung mit Atorvastatin (fixe Dosis) versus Placebo untersucht (Baseline Y-BOCS-Werte  $\geq 21$ ). Die maximal dreimonatige Monotherapie mit SSRI erfolgte mit meist hohen Dosierungen. Zum Endpunkt nahm der Gesamt-Y-BOCS Wert in der Atorvastatingruppe (Completer, N=14) signifikant ab ( $p = 0.041$ ). Ebenso der Wert in der Y-BOCS Zwangsgedanken Subskala ( $p = 0.017$ ), während der Wert in der Subskala Zwangshandlungen sich nicht statistisch signifikant unterschied ( $p = 0.081$ ). Es gab einen signifikanten Effekt der Zeit ( $F = 34.8$ ,  $df = 1.12$ ;  $p = 0.22$ ) und der Behandlung ( $F = 2.68$ ,  $df = 1.45$ ,  $p = 0.025$ ) sowie der Zeit x Behandlung Interaktion ( $F = 3.7$ ,  $df = 1.13$ ,  $p = 0.041$ ; die Signifikanz blieb auch nach ITT Analyse bestehen). Hinsichtlich Zwangsgedanken reduzierte die Atorvastatin Augmentation die Werte zum Endpunkt um 34.8%. Zu Studienende sank der Y-BOCS Wert in der Atorvastatingruppe um 29%. Neun (64.2%) Patienten in der Atorvastatingruppe hatten >25% Reduktion im Gesamt-Y-BOCS Wert und sahen sich selbst insbesondere hinsichtlich ihrer Zwangsgedanken verbessert.

Aufgrund der geringen Anzahl der Teilnehmer, begrenzter Verlaufsanalyse und methodischer Schwächen (fehlende Stringenz der Outcome-Kriterien, keine Beurteilung des Verblindungserfolgs, retrospektive Erfassung des Ansprechens auf SSRI), sowie qualitativer Schwächen (keine Angaben über psychiatrische Komorbiditäten oder einen vorbestehenden Behandlungsversuch mit Psychotherapie) ergibt sich für diese Studie keine ausreichende Evidenz für die Wirksamkeit einer Augmentation mit Atorvastatin.

Fazit: Die Ergebnisse beider Studien basieren auf recht unterschiedlichen Parametern – angefangen mit der Dosierung von Atorvastatin (40 vs. 10 mg/d). Deswegen und wegen einer Reihe methodischer und inhaltlicher Schwächen beider Studien, kann insgesamt betrachtet die Gabe von Atorvastatin zur Augmentation nicht empfohlen werden.

### *N-Acetylcystein*

N-Acetylcystein (NAC) wirkt als ein Vorläufer für Cystein, moduliert die Glutamatübertragung im cortico-striatalen Hirnarealen. Es handelt sich um ein Schlüsselvorgänger in der Synthese des endogenen Antioxidans Glutathion.

In einem RCT (N=44) untersuchten Sarris et al. (2011) die Wirksamkeit von N-Acetylcystein (NAC) (3g/d) versus Placebo (N=22) über 16 Wochen. Die Patienten (Y-BOCS Werte >16) hatten entweder keine Behandlung oder ein stabiles Behandlungsregime mit SRI. 70,5% der Teilnehmer nahmen eine psychotrope Medikation (56.8 % SSRI und 29.5 % Antipsychotika), Patienten in spezifischer Psychotherapie wurden ausgeschlossen.

Der Y-BOCS Gesamtwert von Baseline zu Woche 16 war für die NAC-Gruppe  $25.65 \pm 5.06$  gegenüber  $20.23 \pm 8.86$  (5.42 Punkte Abnahme) im Vergleich zu  $25.87 \pm 4.70$  gegenüber  $20.82 \pm 8.29$  (5.05 Punkte Abnahme) in der Placebogruppe. In Woche 16 erwiesen sich nur 4 TN (20 %) als Responder (Y-BOCS  $\geq 35$  % Reduktion zum Endpunkt) gegenüber 4 (27 %) in der Placebogruppe. Insgesamt zeigte sich keine signifikante Wirkung auf Zwangs-, Angst-, oder depressive Symptome (Y-BOCS, HAM-A, MADRS [Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale]) oder die allgemeine psychische Gesundheit (GHQ-28 [General Health Questionnaire]).

In drei weiteren RCT wurde die Wirksamkeit von NAC zur Augmentation einer SRI-Therapie überprüft. Afshar et al., (2012) untersuchten in einem 12-wöchigen Placebo-kontrollierten RCT (N=48, 75% Frauen) NAC bei Patienten mit behandlungsresistenten Zwangsstörungen als Augmentation einer fortgeführten SRI-Behandlung (SSRI oder Clomipramin). Patienten mit der primären Diagnose einer Zwangsstörung, die nach 12-wöchiger, hochdosierter Behandlung mit einem SSRI oder Clomipramin einen Y-BOCS-Wert von >16 hatten, wurden in die Studie aufgenommen. Patienten in Psychotherapie wurden ausgeschlossen.

Die initiale Dosierung von NAC lag bei 600 mg/d, die sich wöchentlich bis zu maximal 2400 mg/d verdoppelte, abhängig von den Werten der Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I) Scale und der Verträglichkeit. Das SRI-Behandlungsregime vor Intervention wurde in Fluvoxamin-Äquivalenzdosis angegeben ohne Angabe der einzelnen SRI.

Der Y-BOCS-Gesamtwert von Baseline bis zum Endpunkt unterschied sich signifikant zwischen der NAC- und der Placebogruppe ( $Z = 4.12$ ;  $P < 0.001$ ). Von den 19 Patienten der NAC-Gruppe zeigten 10 (52.6%) eine vollständige klinische Response (Reduktion des Y-BOCS Gesamtwertes  $\geq 35\%$ ), der Anteil von 15% (3/20) in der Placebogruppe war signifikant niedriger ( $P = 0.013$ ). Analysen zwischen den Gruppen zeigten signifikante Unterschiede zum Endpunkt im CGI-S Skalenwert ( $Z = 2.65$ ;  $P = 0.027$ ). Veränderungsunterschiede im CGI-I Skalenwert waren nicht statistisch signifikant ( $Z = 0.86$ ,  $P = 0.39$ ).

Aufgrund der kleinen Anzahl der Teilnehmer, der relativ höheren Dropout-Rate in der NAC-Gruppe und multipler methodischer Schwächen (wie keine klare ITT-, aber Completer-analyse vorhanden, keine Evaluation der Adhärenz zur Medikation über Blutanalysen, unklare SRI Therapie) ergibt sich aus dieser Studie kein Rückschluss auf eine evidente Wirksamkeit von NAC als Augmentation.

Paydary et al. (2016) führten einen RCT über 10 Wochen zur Augmentation ab initio des SSRI Fluvoxamin mit NAC verglichen mit Placebo durch ( $N=46$ , Frauen=32, Y-BOCS  $\geq 21$ ). Die Teilnehmer hatten keine psychotrope Medikation 6 Wochen vor Studienbeginn und hatten keine komorbiden DSM-IV Achse I Störungen. Sie erhielten Fluvoxamin 100 mg/d für initial 4 Wochen, gefolgt von 200 mg/d für die restliche Dauer. NAC wurde initial in einer Dosierung von 1000 mg/d für die erste Woche, gefolgt von 2000 mg/d für die nachfolgenden 9 Wochen gegeben. 12 Patienten der NAC-Gruppe erzielten Remission nach 10 Wochen im Vergleich zu 5 Patienten in der Placebogruppe [ $X^2(1) = 4.69$ ,  $p = 0.062$ ]. 11 Patienten in der NAC-Gruppe im Vergleich zu 8 Patienten in der Placebogruppe erzielten die Kriterien für eine Teilresponse ( $\geq 25\%$  Reduktion im Y-BOCS Wert) oder Vollresponse ( $\geq 35\%$  Reduktion im Y-BOCS Wert) [ $X^2(1) = 0.83$ ,  $p = 0.54$ ].

Die Studienergebnisse basieren auf einer kleinen Stichprobe, kurzer Behandlungsdauer von 10 Wochen und kurzem Follow-Up. Die Gabe von NAC ab initio könnte die Ergebnisse konfundiert haben. Die Dauer und Dosierung des Versuchs mit dem SSRI Fluvoxamin war suboptimal. Aufgrund der methodischen Schwächen ergibt sich auf Basis dieser Studie kein Rückschluss auf eine evidente Wirksamkeit von NAC als ab initio Augmentationsstrategie.

Costa et al. (2017) untersuchten über 16 Wochen in einem RCT die Augmentation mit NAC bei weiterlaufenden SRI-Therapie gegenüber Placebo bei Patienten ( $N=40$ ), die auf mindestens eine adäquate SRI-Therapie in der höchsten empfohlenen oder tolerierten Dosierung über mindestens 12 Wochen nicht respondierten (Y-BOCS-Werte  $> 16$ ). Behandlung mit Stimmungsstabilisierern, Stimulanzien, Sedativa und Hypnotika waren erlaubt, solange die

Dosierungen stabil für mindestens einen Monat vor der Aufnahme in die Studie blieben, ebenso wie Antipsychotika und Clomipramin (zus. zu einem SSRI) waren erlaubt, wenn sie mindestens 2 Monate vorher begonnen worden waren und im letzten Monat in der Dosis stabil blieben.

NAC wurde in Intervallen von einer Woche titriert auf 1200 mg/d in Woche 1, 2400 mg/d in Woche 2, 3000 mg/d in den Wochen 3 bis 16. Beide Gruppen zeigten eine signifikante Verminderung vom Baseline Y-BOCS Wert bis zur Woche 16. Die NAC Gruppe wies eine Verminderung um 4,3 Punkte (25.6 zu 21.3) auf, die Placebogruppe um 3 Punkte (24.8 zu 21.8). Es gab jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ( $p=.92$ ). Auch in den Responderaten und der Veränderung der CGI-Ratings zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Hinsichtlich des sekundären Outcomes zeigte sich keine Wirkung auf depressive Symptome (BDI). Nur die Angstsymptomatik gemessen mit dem BAI (Beck Angst-Inventar) zeigte eine signifikante Verminderung in der NAC-Gruppe. Die Studie zeigte keine signifikante Reduktion der Zwangssymptome der NAC-Augmentation einer SRI-Therapie. Als Limitationen sind die kleine Stichprobe und die hochgradig therapieresistente Patientengruppe zu nennen.

Fazit: Insgesamt zeigt sich ein heterogenes Bild der vier Studien zur Wirksamkeit von NAC gegenüber Placebo: zwei eher methodisch schwächere Studien fallen positiv und zwei negativ aus, wovon die Studie von Costa et al. (2017) als methodisch stärkste und differenzierteste auffällt. Insgesamt ergibt sich damit keine ausreichende Evidenz zur Wirksamkeit von NAC als Monotherapie oder Augmentationstherapie bei Patienten mit Zwangsstörungen.

### *Topiramat*

Topiramat ist ein Antikonvulsivum, das über verschiedene Mechanismen inhibitorische Effekte auf die glutamaterge Neurotransmission besitzt. Es existieren zwei RCT, die die Wirksamkeit von Topiramat als Augmentation überprüfen:

Mowla et al. (2010) untersuchten die Wirksamkeit der Gabe von Topiramat ([TOP] 100-200 mg, im Mittel 180.15 mg/d) versus Placebo hinzugefügt zu weiterlaufender Pharmakotherapie mit SSRI (Fluoxetin, Citalopram oder Sertralin) bei 49 Patienten mit Zwangsstörungen, die kein ausreichendes Ansprechen auf eine SSRI-Behandlung zeigten (Y-BOCS-Werte von  $>18$  nach mindestens 12 Wochen; mittlerer Baselinewert: 27.4). Die Dosierungen der SSRI zur Baseline waren ausreichend hoch. Topiramat wurde zu Beginn in einer Dosierung von 25 mg/d hinzugefügt und in 25 mg Stufen wöchentlich auf die Zieldosis von 200 mg/d erhöht. Für

Patienten, die keine höheren Dosierungen vertrugen, wurde keine Steigerung vorgenommen. Die 20 analysierten Patienten der TOP-Gruppe reduzierten ihren Y-BOCS-Wert signifikant über die Zeit ( $p=0.000$ ), nicht die der Placebogruppe ( $p=0.147$ ). Die TOP-Gruppe zeigte eine mittlere Abnahme um 32.0% im Y-BOCS Wert, verglichen mit einer Abnahme von 2.4% bei der Placebo-Gruppe (Y-BOCS-Mittelwert (SD) zu Beginn und am Ende: TOP-Gruppe: Reduktion von 26.5 auf 17.9 (4.3), Placebo-Gruppe: von 28.3 auf 27.6 (5.4)). 12 Teilnehmer aus der TOP-Gruppe gegenüber 0 in der Placebogruppe wurden als Responder gezählt (definiert als >25% Abnahme im Y-BOCS Wert). Die TOP-Gruppe zeigte eine stärkere Verbesserung in allen Effizienzmaßen: Effizienzindex des CGI ( $p=.000$ ,  $Z=3.317$ ); Y-BOCS ( $p=.000$ ,  $Z=3.423$ ); HAM-D ( $P=.000$ ,  $Z=3.354$ ); CGI = Clinical Global Improvement Skala – TOP: 2.10, Placebo: 3.80). Die Studie hat eine Reihe von Schwächen (unvollständige Outcomedaten, keine ITT-Analyse; kleine Stichprobe; unzureichende Stringenz der Outcome-Kriterien, Non-Response auf SSRI retrospektiv bestimmt).

Auch Berlin et al. (2011) untersuchten in einem 12wöchigen RCT die Wirksamkeit der Augmentation einer SSRI-Behandlung mit Topiramat (TOP) gegen Placebo bei behandlungsresistenter Zwangsstörung ( $N=36$ ; Y-BOCS  $\geq 18$  oder Subskala Zwangsgedanken  $\geq 10$ ). Die Definition der Behandlungsresistenz erfolgte nach Pallanti et al. (2002) und wurde retrospektiv beurteilt.

Einen Monat vor Studienbeginn fand ein Washout statt, alle Teilnehmer erhielten eine maximal tolerierte SSRI-Dosis für mindestens 12 Wochen – mit der gegenwärtigen Dosis für mindestens 6 Wochen, die unverändert blieb. Teilnehmer mit aktueller Verhaltenstherapie wurden ausgeschlossen. Die mittlere Maximaldosis von Topiramat lag bei  $206.9 \pm 126.0$  mg/d (Bereich: 75-400 mg/d).

In der Topiramat-Gruppe gab es 5 (27.77%) Drop-outs wegen Unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW), in der Placebo-Gruppe 4 (22.22%), allerdings keine wegen UAW. Es gab einen signifikanten Behandlungseffekt in der Y-BOCS Compulsion Subskala ( $t=2.60$ ,  $p=0.014$ ), aber keinen signifikanten Behandlungseffekt bei der Y-BOCS Zwangsgedanken-Subskala ( $t=0.002$ ,  $p=0.99$ ) oder im Y-BOCS Gesamtwert ( $t=1.64$ ,  $p=0.11$ ), sowie keine signifikanten Effekte aller Sekundärmaße zwischen den Gruppen.

Methodische Schwächen sind die kleine Stichprobe, begrenzte Behandlungs- und Follow-Up-Dauer (4 Wochen mit Aufrechterhaltung der maximalen TOP-Dosierung bei eher niedrigerer Dosis ( $177.8 \pm 134.2$  mg/d)) und eine hohe Dropout Rate wegen UAW (28%).

Afshar et al. (2014) untersuchten in einem RCT über 12 Wochen Placebo-kontrolliert Topiramat als Zusatz einer fortgeführten SRI-Therapie bei je 19 Patienten mit Zwangsstörung (Y-BOCS-Werte von 26.75+4.62 (TOP), resp. 26.53+3.31 (PLA) zur Baseline).

Die Patienten mit behandlungsresistenter Zwangsstörung erhielten initial täglich 25 mg Topiramat (wöchentliche Steigerung um 25 mg/d bis zum Maximum von 200 mg/d (mittlere Dosierung 137.5 mg/d; Bereich: 100-200 mg/d) oder Placebo als Augmentation von SRI (über die Art und Dosierung ist nichts bekannt).

Behandlungsresistenz wurde als Y-BOCS Wert von >16 nach mindestens 12-wöchiger SRI Behandlung mit einer adäquater SRI-Dosierung definiert.

In der TOP-Gruppe schieden vor der vierten Woche 3 TN und vor der 12. Woche 3 TN aus. In der Placebo-Gruppe schieden vor der vierten Woche 4 TN und vor der 12. Woche 1 TN aus. Eine Intention-to-treat (ITT) Analyse wurde nicht durchgeführt. Die Y-BOCS-Gesamtwerte lagen zu Beginn bei 26.75 und 26.53 Punkten und sanken zum Schluss auf 21.45 und 24.32, was keinen signifikanten Gruppenunterschied ( $p=0.058$ ) erbrachte. Die Studie hat multiple methodische und qualitative Schwächen (u.a. multiple Biasquellen, keine ITT-Analyse, keine Evaluierung des Erfolgs der Verblindung, keine Evaluation der Adhärenz zur Medikation, retrospektive statt prospektive Erfassung der SRI-Behandlungsresistenz, keine Beschreibung der eingesetzten SRI und ihrer Dosierung), daher können aufgrund dieser Studie keine Rückschlüsse über die (Un-)Wirksamkeit getroffen werden.

Fazit: Alle drei Studien erbrachten keine ausreichende Evidenz für die Wirksamkeit von Topiramat als Augmentation für mit SSRI behandelten Patienten mit Zwangsstörung.

### *Lamotrigin*

Auch bei dem Antikonvulsivum Lamotrigin handelt es sich um ein Medikament, welches die glutamaterge Neurotransmission moduliert.

Bruno et al. (2012) untersuchten in einem RCT die Wirkung einer Augmentation mit Lamotrigin (wöchentliche Aufdosierung von 25 mg/d bis zu 100 mg/d) gegenüber Placebo zusätzlich zu weitergeführter SSRI-Therapie ( $n=40$ ; 16 Wochen; Y-BOCS  $\geq 16$ ; SSRI zuvor 2 Monate stabil). Nach 16 Wochen zeigten sich signifikante Verbesserungen bei der Depressivität und in den Y-BOCS-Subskalen und Gesamtwerten in der Lamotrigingruppe, nicht aber in der Placebogruppe (Y-BOCS Z-Gedanken,  $p < 0.0001$ ; Y-BOCS Z-Handlungen,  $p < 0.0001$ ; Gesamtwert,  $p < 0.0001$ ; HDRS  $p < 0.0001$ ).

17 Patienten (85%) der Lamotrigin-Gruppe erreichten eine Verbesserung von mindestens 25% in der Y-BOCS, 10 Patienten (=50%) hatten eine Abnahme zwischen 25% und 34% (=Partielle Response) und 7 Teilnehmer (=35%) hatten eine Abnahme um mindestens 35% im Y-BOCS-Gesamtwert, was einer "Vollremission" nach Pallanti (2016) entspricht. In der Placebogruppe verschlechterten sich 8 Patienten (40%), 8 (40%) blieben unverändert und nur 4 Patienten (20%) verbesserten sich im Y-BOCS Gesamtwert; keiner erreichte das Responsekriterium von mindestens 25% Verbesserung.

Die Studienergebnisse basieren auf einer kleinen Stichprobe mit beträchtlicher Drop-out Rate (über 15%). Aufgrund methodischer Schwächen (selektive Outcome-Analyse, unvollständige ITT-Analyse, retrospektive Beurteilung der SSRI-Therapie, keine Adhärenz-Prüfung) ergibt sich auf Basis dieser Studie kein Rückschluss auf eine evidente Wirksamkeit von Lamotrigin als Augmentationsstrategie, auch wenn die Ergebnisse zunächst imponieren.

In einem 12wöchigen RCT untersuchten Khalkhali et al. (2018) die Wirksamkeit der Augmentation einer SSRI-Therapie mit Lamotrigin (100 mg/d) versus Placebo (n=60; Alter 16-60 Jahre; Y-BOCS  $\geq$  21; mind. 2 Therapie mit verschiedenen SSRI für jeweils 12 Wochen). Nach 12 Woche wurden signifikante Unterschiede in den Subskalen- und Gesamt-Y-BOCS-Werten zwischen der Lamotrigin- und der Placebogruppe gefunden ( $p=0.01$ ,  $0.005$  und  $0.007$ ). Die mittleren Abnahmen in den Zwangsgedanken-, Zwangshandlungen- und Gesamtwerten in der Lamotrigingruppe betrugen 4.15, 4.50 und 8.73. In der Placebogruppe lagen die entsprechenden Werte bei 2.52, 2.56 und 5.07.

Aufgrund der Anzahl der Teilnehmenden und multipler methodischer Schwächen ("reporting bias"; unvollständige Beschreibung der ITT/LOCF-Analyse; keine Prüfung der Verblindung und der Adhärenz; retrospektive Erfassung der SRI-Behandlungsresistenz; wenig stringente Outcomekriterien) ist die Aussagekraft der Studie eingeschränkt.

Fazit: Insgesamt ergibt aus den beiden RCT keine ausreichende Evidenz für die Wirksamkeit von Lamotrigin als Augmentation einer SRI-Therapie.

### *Pregabalin*

In einem 12wöchigen RCT analysierten Mowla et al. (2019) die Wirkung der medikamentösen Augmentation von fortgeführter Therapie mit Sertralin durch Pregabalin (Dosis-Mittelwert 185.9 mg/d, Bereich 75–225 mg/d) gegenüber Placebo bei Patienten (N=56) mit Zwangsstörungen, die auf eine mindestens 12wöchige Behandlung mit einer adäquaten und

stabilen Dosis von Sertralin (mittlere Dosierung: 256.5 mg/d; Dosisbereich: 100–300 mg/d) keine ausreichende Response zeigten (Y-BOCS-Wert  $\geq 18$ ). Die Dropout-Rate betrug in der Pregabalin-Gruppe 21.4% (n=6). Es wurden nur die Completer analysiert. Der mittlere Y-BOCS-Gesamtwert nahm in der Pregabalingruppe von  $26.13 \pm 7.03$  auf  $8.81 \pm 3.47$  ( $p < 0.00$ ) ab und in der Placebo-Gruppe von  $26.85 \pm 4.34$  auf  $17.63 \pm 4.22$  ( $p < 0.00$ ). Zu Studienende zeigten in der Pregabalingruppe 16 (57.14%) Patienten eine über 35%ige Abnahme, in der Placebogruppe aber nur 2 (7.14%) ( $\chi^2 = 5.0$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0$ ). Aufgrund der eher kleinen Stichprobe, der hohen Dropout-Rate und multipler methodischer Schwächen (unvollständige Outcome Daten, keine ITT Analyse, nur Daten über Completer berichtet, keine stringenten Outcome-Kriterien, keine prospektive Beurteilung der Sertralin Behandlungsresistenz), ergibt sich aus dieser Studie kein Rückschluss auf eine evidente Wirksamkeit von Pregabalin als Augmentation der fortgeführten Sertralin Therapie.

### *Memantin*

Memantin ist als Antidementivum zugelassen und ein NMDA-Rezeptorantagonist und wirkt somit auch modulierend auf die glutamaterge Neurotransmission.

Es existieren mehrere offene Studien und 4 RCT zur Wirksamkeit einer Augmentation von SRI mit Memantin bei Patienten mit Zwangsstörungen (Farnia et al, 2018; Ghaleiha et al., 2013; Haghighi et al., 2018; Modarresi et al., 2018), sowie ein RCT bei Patienten mit einer Bipolar-I affektiven Störung mit Zwangssymptomatik (Sahraian et al., 2017), die von der Analyse wegen Hauptdiagnose „Bipolare Störung“ aus methodischen Gründen hier ausgeschlossen wurde. Außerdem gibt es eine Metaanalyse (Modarresi et al., 2019) und eine kritische Bewertung dieser Metaanalyse (Andrade, 2019).

Alle RCT kommen aus dem Iran, ebenso die Metaanalyse, was an einen geographischen Bias denken lassen muss. Das ist insbesondere bemerkenswert, als dass in den letzten 10-15 Jahren über 100 RCT zu Psychopharmaka aus dem Iran stammen aus einem breiten Indikationsspektrum und mit meist kleinen Stichproben wie Andrade (2019) zurecht kritisiert. Alle 4 RCT leiden unter erheblichen methodischen Schwächen. Es handelt sich um meiste kleine Stichproben mit 29 Teilnehmenden (Haghighi et al., 2013) bis maximal 99 (dreiarmlige Studie mit Gabapentin, Farnia et al., 2018), die allerdings auch keine signifikanten Effekte von Memantin zeigte. Die anderen 3 RCT und die Metaanalyse von Modarresi et al. (2019) zeigten hochsignifikante Effekte, wobei die größte Studie von Farnia in der Metaanalyse ausgeschlossen wurde.



Insbesondere fehlt bei allen RCT die Einbeziehung der Dropouts (reine Completer-Analyse) in die Auswertung, was bei bis zu 30% Dropouts zu erheblichen Ergebnis-Verzerrungen führt. Bei zwei Studien setzte die Augmentation mit Memantin bzw. Placebo kurz nach Beginn der Therapie mit SRI ein (ab initio bei Ghaleiha et al., 2013; nach 3 Wochen bei Farnia et al., 2018). Die Studiendauern waren bei 2 Studien zu kurz (2 Studien 8 Wochen; 2 Studien 12 Wochen).

Fazit: Obwohl die Ergebnisse einzelner der oben genannten Studien eine mögliche positive Wirksamkeit von Memantin als Augmentation zeigen, kann die Anwendung von Memantin aufgrund der methodischen Schwächen der bisherigen Studien und insgesamt unzureichenden Evidenz über die Wirksamkeit in der Behandlung von Patienten mit Zwangsstörungen nicht empfohlen werden.

### *Minocyclin*

Minocyclin ist ein Antibiotikum, besitzt antiinflammatorische Eigenschaften und wirkt tierexperimentell modulierend auf das Glutamat-System ein.

Esalatmanesh et al. (2016) führten einen 10-wöchigen RCT ab initio Augmentation der Therapie mit Fluvoxamin (4 Wochen 100 mg/d, dann 200 mg/d) durch und verglichen die Ergebnisse nach zusätzlicher Gabe von Minocyclin (200 mg/d) gegenüber Placebo bei Patienten (N=102, 18-50 Jahre) mit Zwangsstörung (Y-BOCS  $\geq 21$ ). Es zeigte sich bei den Y-BOCS-Werten ein hochsignifikanter Effekt über die Zeit in der ANOVA ( $P = 0.003$ ) und in einer ANCOVA signifikant geringere Werte in der Minocyclingruppe im Vergleich zur Placebogruppe zu Versuchsende ( $F(1.91) = 7.24$ ,  $P = 0.008$ ). Es ergaben sich signifikant höhere Remissionswerte, sowie partielle und komplette Responderaten in der Minocyclingruppe im Vergleich zur Placebogruppe.

Aufgrund methodischer Schwächen (selektive Outcome-Berichte, keine ITT-Analyse, relativ kurze Behandlungsdauer, Konfundierung durch Therapie ab initio mit Fluvoxamin, keine Angaben zu Vorbehandlungen) ergibt sich auf der Basis der Ergebnisse dieser Studie kein Rückschluss auf eine evidente Wirksamkeit von Minocyclin als Augmentationsstrategie der Therapie mit Fluvoxamin.

### *Mavoglurant*

Mavoglurant ist ein potenter, Subtyp-selektiver, nicht-kompetitiver Antagonist am mGluR5 Glutamaterezeptor. Mit einem Proof-of-concept (PoC) RCT wollten Rutrick et al. (2017) entscheiden, ob Mavoglurant als Augmentationstherapie eines SSRI zu einer Symptomreduktion bei Patienten mit Zwangsstörung führt, die kein ausreichendes Ansprechen auf SSRI-Behandlung zeigten und einen Y-BOCS Gesamtwert  $\geq 16$  zum Screeningzeitpunkt hatten.

Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, hatten eine stabile adäquate SSRI-Dosierung für mindesten 12 Wochen vor der Baseline-Erhebung. Die Studie wurde von einem Pharmaunternehmen initiiert und gesponsert. Die Methodik war qualitativ hochwertig und von unabhängigen SAFER Ratern begleitet. 120 Patienten waren für die Studie vorgesehen. Das Studienprotokoll war auf eine Interimanalyse von ungefähr 60 Patienten ausgerichtet. Die Interimsanalyse wurde vorgenommen, nachdem 50 Patienten randomisiert worden waren. Von den aufgenommenen 50 Patienten, absolvierten 38 (76.0%) 17 Behandlungswochen und 37 (74.0%) die Studie. Insgesamt 13 (26.0%) Patienten brachen die Studie ab.

Sowohl Mavoglurant als auch Placebo führten zu einer mäßigen Verminderung der Symptom-Schwere bei Patienten, die nicht auf SSRI angesprochen hatten, mit keinem signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Keinen signifikanten Unterschied gab es in den least squares (LS) Mittelwertveränderungen gegenüber der Baseline 17 Wochen später im Y-BOCS Gesamtwert für Mavoglurant im Vgl. zur Placebo-Gruppe [-6.9 (1.75) vs. -8.0 (1.78); LS Mittelwertsdifferenz 1.1; 95% CI -3.9, 6.2;  $p = 0.671$ ]. Die Studie wurde vorzeitig nach der ersten Interimsanalyse beendet, da sie nicht dem primären Wirksamkeitsziel („primary efficacy objective“) entsprach.

Fazit: Mavoglurant (einem Antagonisten von mGluR5-Rezeptoren) ist bei Zwangsstörungen als Augmentation von SSRI nicht wirksam.

### *Folsäure*

Folsäure ist für die Synthese von Serotonin wichtig. Daher verglichen Tural et al. (2019) in einem 12wöchigen RCT die Wirkung von Folsäure (5 mg/d) als ab initio Add-on Behandlung zu Fluoxetin (1. Woche 20 mg/d, dann 40 mg/d) bei je 18 Patienten mit Zwangsstörung mit der eines Placebos. Es zeigten sich für beide Gruppen gleichartige Abnahmen im Y-BOCS-Mittelwert über die Zeit, die hochsignifikant waren ( $F=7.6$ ;  $p<0.0005$ ;  $\eta^2=0.578$ ).

Auch für alle anderen psychometrischen Skalen (HAM-D, HAM-A, CGI-S) sanken die Werte zwar etwas über die Zeit, unterschieden sich aber nicht zwischen den Gruppen (Pillai's trace:  $F(15.480)=0.883$ ,  $p=0.582$ ,  $\eta^2=0.027$ ). Andererseits gab es im Serumfolat (ng/ml) und im Erythrozytenfolat (ng/ml) hochsignifikante Gruppenunterschiede (jeweils  $p<0.0005$ ); diese waren auch signifikant für das Serumcystein (mikromol/L) ( $p<0.05$ ), nicht aber für das Serum B12 (pg/ml) ( $p=0.745$ ). Eine ANCOVA mit Messwiederholung zeigte, dass die biochemischen Marker (Folsäure  $F(15.465)=1.103$ ,  $p=0.350$ ,  $\eta^2=0.034$ ; Erythrozyten-Folsäure  $F(15.465)=0.671$ ,  $p=0.813$ ,  $\eta^2=0.021$ ; Homocystein  $F(15.465)=0.268$ ,  $p=0.998$ ,  $\eta^2=0.009$ ; B12  $F(15.465)=0.320$ ,  $p=0.993$ ,  $\eta^2=0.010$ ) nicht signifikant mit sekundären psychometrischen Skalenwerten über die 6 Messungen assoziiert waren.

Aufgrund methodischer Schwächen (kleine Stichprobe, hohe Dropout-Rate, keine Completer-Analyse, fehlender Placebo-Arm, Augmentation ab initio) ergibt sich auf Basis dieser Studie kein Rückschluss auf eine evidente Wirksamkeit von Folsäure als ab initio Augmentationsstrategie.

### *Methylphenidat*

In einem 8-wöchigen RCT untersuchten Zheng et al. (2019) die Augmentation einer bestehenden Therapie mit Fluvoxamin (plus oder minus weiterlaufender Psychotherapie) mit Methylphenidat Extended Release (MPH-ER) gegenüber Placebo.

Die Behandlung mit Fluvoxamin erfolgte in stabiler, wirksamer Dosierung für  $\geq 8$  Wochen (entsprechend Patientenbericht) sowie Misserfolg mindestens eines vorangegangenen adäquat-dosierten SSRI-Behandlung (nach Patientenberichten und/oder früheren klinischen Aufzeichnungen). Niedrigdosierte stabile Benzodiazepineinnahme war erlaubt. Weiterlaufende Psychotherapie von  $\geq 12$  Wochen Dauer war erlaubt, aber die Aufnahme einer neuen Psychotherapie nach Studienbeginn war nicht erlaubt. Ausgeschlossen wurden Teilnehmer, die zuvor Methylphenidat eingenommen hatten oder die eine Diagnose einer Aufmerksamkeitsdefizithyperaktivitätsstörung (ADHS) hatten.

44 Patienten (29 [66%] männlich), mit einem mittleren (SD) Alter von 24.7 Jahren) wurden in zwei parallele Gruppen randomisiert, die entweder Fluvoxamin (250 mg/d) plus Placebo oder plus MPH-ER (36 mg/d, Anfangsdosis 18 mg/d über 4 Wochen) erhielten.

Eine Simple effect Analyse ergab für die MPH-ER + Fluvoxamin Gruppe von der 2. Woche an eine signifikante Abnahme in den Y-BOCS Werten im Vergleich zu MPH-ER + Placebo ( $F =$

8.16,  $p = .005$ ); Adjustierung für Geschlecht und Alter oder Alter bei Aufnahme änderte die Ergebnisse nicht.

Diese Pilotstudie ist gekennzeichnet durch eine niedrige Drop-out Rate und die Durchführung einer ITT Analyse, allerdings ist die Stichprobe relativ klein, Behandlungsdauer und Follow-up-Dauer sind kurz. Die Fluvoxamin-Behandlung war Teil der Routineversorgung, es fand keine prospektive Beurteilung des Ansprechens auf die SSRI-Behandlung statt und erfolgte lediglich über 8 Wochen zuvor.

Es ist möglich, dass die Vorteile der Stimulanzien-Augmentation auf die Verbesserung der Kognition bezogen sein könnten (vielleicht auf die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeit, Konzentration, exekutive Funktionen, Baselinewerte sind jedoch nicht angegeben). Aufgrund dieser und weiterer methodischen Schwächen kann die Anwendung von Methylphenidat nicht empfohlen werden.

### *Zinksulfat*

In einem RCT wurden 24 ambulante Patienten mit Zwangsstörung vom Anfang an (ab initio) mit einer Therapie mit Fluoxetin (20 mg/d) und gleichzeitiger Gabe von Zinksulfat (440 mg/d) oder Placebo über 8 Wochen behandelt (Sayyah et al., 2012). Die Y-BOCS Mittelwerte nahmen während des Versuchs graduell ab. In der Zinkgruppe begann die Abnahme in der zweiten Woche, in der Placebogruppe in der vierten Woche. Der Behandlungseffekt war signifikant ( $F = 2.18$ ,  $P = 0.015$ ). Basierend auf dem Student's t test hatten die Patienten, die mit Fluoxetin und Zink behandelt worden waren, in den Wochen 2 und 8 signifikant geringere Mittelwerte in der Y-BOCS-Skala als die Patienten mit Fluoxetin plus Placebo ( $t = 2.34$ ,  $p = 0.017$ , und  $t = 2.11$ ,  $p = 0.047$ ). Es werden keine Y-BOCS-Werte im Text beschrieben; es gibt ausschließlich (analog wie in der Studie von Sayyal et al., 2010 zu Silybum) eine Abbildung. Die Werte in der Abbildung wirken nahe aneinander liegend, wobei der Schätzung nach die Placebomittelwerte im Y-BOCS von 30 auf 19 absinken und die der Zinkgruppe von 27 auf 14 (von Woche 0 bis Woche 8). Die Studienergebnisse basieren auf einer kleinen Stichprobe, kurzen Behandlungsdauer von 8 Wochen und unzureichenden Outcome Kriterien; die Dosierung der Fluoxetingaben war gering. Es fehlte ein reiner Placebo-Arm. Das Hinzufügen von Zinksulfat ab initio konfundiert die Studienergebnisse. Aufgrund der methodischen Schwächen ergibt sich keine evidente Wirksamkeit von Zinksulfat.

### *Duloxetine*

Mowla, Boostani & Dastgheib (2016) untersuchten in einem RCT über 8 Wochen die Wirksamkeit von Duloxetine (im Mittel 44.4 mg/d, Bereich 20-60 mg/d) versus Sertralin (im Mittel 123.8 mg/d; Bereich 50-200 mg/d) als Augmentation einer weiterlaufenden Therapie mit einem SSRI (Fluoxetin, Citalopram oder Fluvoxamin,  $\geq 12$  Wochen, Y-BOCS-Wert  $>18$  [durchschnittlich 27.9]). Die Medikation mit Fluoxetin ( $n = 16$ , mittlere Dosierung = 53.6 [40–80] mg/d), Citalopram ( $n = 18$ , mittlere Dosierung 49.9 [40–80] mg/d) oder Fluvoxamin ( $n = 12$ , mittlere Dosierung = 226.5 [200–300] mg/d) war vor Intervention auf das Maximum, das die Patienten tolerierten, herauftitriert worden. Von anfänglich 70 ausgewählten Teilnehmern (TN) gaben 57 ihre schriftliche Einwilligung, an der Studie teilzunehmen. Dreißig davon wurden der Duloxetine-, und 27 der Sertralin-Gruppe zugeordnet. Hiervon beendeten in der Duloxetingruppe 24 und in der Sertralingruppe 22 die Studie. Die Drop-out Rate wegen adverser Ereignisse (AEs) betrug 22% ( $N=11$ ). Beide Gruppen verbesserten sich hochsignifikant von der Baseline zu Woche 8 (Duloxetingruppe: Y-BOCS von 28,1 (4.1) auf 17.6 (4.3)  $p<0.001$ ; Sertralingruppe: Y-BOCS von 27.7 (3.8) auf 16.9 (4.0)  $p<0.001$ . Zwischen beiden Gruppen war kein signifikanter Unterschied ( $p=0.861$ ).

Die methodischen Einschränkungen der Studie sind folgende: kleine Stichprobe, kurze Interventionszeit, kein Follow-up, fehlender Placebo-Arm, hohe Drop-out Rate und gleichzeitig keine ITT-Analyse, Daten (außer AEs) nur von Completern.

Dougherty et al. (2015) führten eine kleine ( $n=20$ ), offene Studie zur Wirksamkeit einer Monotherapie mit Duloxetine durch, die gute Effekte zeigte. Allerdings fehlen bislang placebo-kontrollierte Studien zu Duloxetine.

Zusammengefasst ergeben diese Studien eine Tendenz, dass Duloxetine wirksam bei der Behandlung von Patienten mit Zwangsstörungen sein kann. Es sind jedoch weitere umfassendere und besser kontrollierte Studien notwendig.

### *5-Hydroxytryptophan*

Yousefzadeh et al. (2020) untersuchten in einem Placebo-kontrollierten RCT über 12 Wochen die Augmentation mit 5-Hydroxytryptophan (2x100 mg/d) bei 60 Patienten (Y-BOCS  $>21$ ). Die Patienten erhielten 5-Hydroxytryptophan oder ein Placebo als Augmentation von Fluoxetin (20–40 mg/d in den ersten 4 Wochen und 60 mg/d für die anschließenden 8 Wochen). Die Y-BOCS-Werte lagen zu Beginn bei 25.11 und 24.15 Punkten und sanken zum Schluss auf 15.80

und 18.15, was einen  $p < 0.006$  Wert erbrachte. Auch die Subskalenwerten der Y-BOCS sanken signifikant ( $p < 0.002$ ).

Insgesamt sprechen die Ergebnisse in der Tendenz für eine Wirksamkeit von 5-Hydroxytryptophan, allerdings sind die methodischen Schwächen (kein ITT, unklare Dosisangaben, Augmentation ab initio) zu einschränkend, so dass sich daraus keine sichere Evidenz ableiten lässt.

### *Tropisetron (TRO)*

In einem 10-wöchigen, placebokontrollierten RCT untersuchten Shalhafan et al. (2019) Tropisetron (5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor Antagonist) als Augmentation ab initio von Fluvoxamin bei insgesamt 108 Teilnehmern (TN; Y-BOCS  $\geq 21$ ). Die TN erhielten 2 x 5 mg/d Tropisetron (TRO) oder Placebo (PLA) plus 100 mg/d Fluvoxamin für die ersten 4 Wochen und 200 mg/d für die restlichen 6 Wochen. In der TRO-Gruppe (N=48) war zur Baseline der Y-BOCS Mittelwert (SD) bei 29.7+4.26, in der Placebo-Gruppe (N=48) bei 29.8+1.85. Die mittleren Y-BOCS Gesamtwerte nahmen bei beiden Gruppen signifikant ab ( $p < 0.001$ ). Eine Zeit x Behandlungs-Varianzanalyse erbrachte knapp signifikant größere Abnahmen bei die TRO- gegenüber der PLA-Gruppe ( $p = 0.04$ ) für die Y-BOCS Mittelwerte. Teilresponder (=Y-BOCS-Reduktion  $\geq 25\%$ ) gab es zu Studienende jeweils 4 in den beiden Gruppen, Vollresponder (=Y-BOCS-Reduktion  $\geq 35\%$ ) aber 35 in der TRO- und nur 19 in der PLA-Gruppe. Remissionen (=Abnahme auf einen Y-BOCS Gesamtwert von 16 oder weniger) gab es in der TRO-Gruppe 27 und der PLA-Gruppe 13.

Die Ergebnisse basieren auf einer mittelgroßen Stichprobe und unvollständigen Outcome Daten (keine ITT Analyse, nur Daten von Completern) und keinem Follow-up. Die Ergebnisse der Vollresponder und der TN mit Remissionen wirken eindrucksvoll, können aber auf einigen grenzwertigen Ein- oder Ausschlusswerten basieren. Vor allem aufgrund der methodischen Unsicherheiten ergibt sich auf der Basis der Ergebnisse dieser Studie kein Rückschluss auf eine evidente Wirksamkeit von Tropisetron als ab initio Augmentation des SSRI Fluvoxamin.

### *Celecoxib*

Shalhafan et al. (2015) untersuchten in einem RCT über 10 Wochen die Wirksamkeit von Celecoxib (CEL) als ab initio Augmentation zu Fluvoxamin 54 von 104 anfänglich gescreenten Patienten (Y-BOCS-Wert  $> 21$ ).

Die TN der CEL-Gruppe erhielten 2 x 200 mg/d Celecoxib oder Placebo (PLA) plus 100-200 mg/d Fluvoxamin (die ersten 4 Wochen 100mg/d, dann 200 mg/d).

Die Y-BOCS-Werte hatten in beiden Gruppen zu Wochen 4 und 10 abgenommen, allerdings war die Abnahme in der CEL-Gruppe jeweils signifikant höher als in der PLA-Gruppe (um 2.7 und 5.3 Punkte;  $p < 0.02$ , bzw.  $p < 0.006$ ). Ein allgemeines lineares Modell mit Messwiederholung ergab eine signifikante Zeit x Behandlungs-Interaktion hinsichtlich des Y-BOCS-Gesamtwertes [ $F(1.38, 66.34) = 6.91$ ,  $p = 0.005$ ]. Auch zeigte sich bei der CEL-Gruppe gegenüber der PLA-Gruppe eine signifikant schnellere Response ( $p < 0.001$ ). Eine Heilung (Remission) wurden in 15 (=60%) der TN der CEL, aber nur in 8 (=32%) der TN der PLA-Gruppe erzielt ( $p < 0.47$ ). Partielle und vollständige Response-Raten waren zu Woche 10 in der CEL-Gruppe signifikant höher als in der PLA-Gruppe (Partielle: 23 zu 10, Komplette: 22 zu 9 – CEL zu PLA;  $p < 0.0001$ ). Aufgrund der kurzen Dauer und methodischer Schwächen (kleine Stichprobe) ergibt sich auf Basis dieser Studie kein Rückschluss auf eine evidente Wirksamkeit von Celecoxib als ab initio Augmentationsstrategie.

In einem 8-wöchigen RCT untersuchten Sayyah et al. (2011) die Wirksamkeit von Celecoxib als ab initio Add-on Behandlung zu Fluoxetin. Alle Teilnehmer waren mindestens 4 Wochen vor Studienbeginn frei von psychotropen Medikamenten (Y-BOCS-Wert  $> 21$ ).

29 TN wurden der Celecoxib (CEL)-Gruppe zufällig zugeordnet und erhielten 2 x 200 mg/d Celecoxib plus 20 mg/d Fluoxetin, 27 TN wurden der Placebo (PLA)-Gruppe zufällig zugeordnet und erhielten Placebo und Fluoxetin (20 mg/d).

Die mittleren Y-BOCS-Werte nahmen in beiden untersuchten Gruppen graduell während der Studie ab. In der CEL-Gruppe begann die Abnahme in der 2., in der PLA-Gruppe in der 4. Woche. Eine ANOVA zeigte signifikante Effekte der Zeit ( $F = 33.8$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.032$ ), der Behandlung ( $F = 2.68$ ,  $df = 1.32$ ,  $p = 0.015$ ), sowie der Zeit x Behandlung Interaktion ( $F = 3.6$ ,  $df = 1.1$ ,  $p = 0.018$ ). In den Wochen 2 und 8 hatten die Patienten der CEL-Gruppe signifikant niedrigere Werte als die PLA-Gruppe ( $t = 3.53$ ,  $p = 0.007$  und  $t = 2.64$ ,  $p = 0.037$ ). Kritisierbar sind die kleine Stichprobe, die Augmentation ab initio, das Verabreichen einer suboptimalen Fluoxetindosis, die kurze Behandlungsdauer, eine unvollständige Beschreibung der Verblindung. Insgesamt bietet die Studie nur eine begrenzte Aussagefähigkeit.

Fazit: Beide Studien weisen eine Reihe methodischer und inhaltlicher Unstimmigkeiten auf. Deswegen ist eine Add-on Therapie mit Celecoxib nicht zu empfehlen.

### *Viola odorata*

Shayesteh et al. (2020) untersuchten in einem RCT die Add-on-Effekte von *Viola odorata* (Extrakt von Duftveilchen, 2 x 5 ml/d über 1 Monat) auf eine fortgeführte SRI-Therapie bei zu Beginn 53 Patienten mit Zwangsstörung und Insomnie, die in eine Interventions- (27/23) und eine Placebogruppe (26/20) aufgeteilt wurde (zweite Zahl gibt die verbliebenen an, die ausgewertet wurden).

Der Y-BOCS-Ausgangsmittelwert sank über die Behandlungsdauer bei beiden Gruppen signifikant, allerdings weit stärker in der *V. odorata*-Gruppe. Die Werte betrugen in der Interventionsgruppe im Mittel zu Anfang und Ende 16.09 und 9.38 Punkte (Abnahme um 6.71 Punkte), in der Kontrollgruppe 17.00 und 14.10 zu Anfang und Ende und damit nur 2.9 Punkte im Mittel weniger. Die Abnahmen waren damit sowohl in der Interventions- ( $p < 0.001$ ) als auch in der Kontrollgruppe ( $p = 0.011$ ) signifikant, unterschieden sich aber weit stärker zwischen den Gruppen ( $p < 0.001$ ).

Obwohl die Autoren aus ihren Ergebnissen eine Wirksamkeit von *V. odorata* bei Patienten mit Zwangsstörung für die Verminderung von Zwangssymptomen propagieren, ist diese Schlussfolgerung nur bedingt gerechtfertigt: Es gab eine eher beträchtliche Ausfallrate von 19% aller Patienten, die Studienergebnisse basieren auf einer kleinen Stichprobe und unvollständigen Outcome Daten (keine ITT Analyse, nur Daten von Completern) und einem kurzen Follow-up. Außerdem erhielten die Patienten kontinuierlich nicht näher spezifizierte Behandlungen mit SRI und die Dauer war mit einem Monat kurz. Deswegen kann insgesamt betrachtet die Gabe von *Viola odorata* als Augmentation nicht empfohlen werden.

### *Granisetron*

Zwei Studien untersuchten die Wirksamkeit von Granisetron als Augmentation. Zum einen die Studie von Askari et al. (2012) (Granisetron vs. Placebo) und die Studie von Sharafkhah et al. (2019), in der sowohl Granisetron als auch Ondansetron als Add-On Therapie verabreicht wurden.

Askari et al. (2012) untersuchten in einem RCT die Add-on-Effekte des 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten Granisetron (Fluvoxamin 100-200 mg/d plus Granisetron 2 mg/d oder Placebo ab initio für 8 Wochen) bei initial je 21 Patienten (Y-BOCS-Werte  $> 21$ ). Der Y-BOCS Gesamtwert unterschied sich zur Baseline nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen (MD [95% CI] = -0.1 [-2.7, 2.5],  $t(38) = -0.078$ ,  $p = 0.938$ ). Eine ANOVA mit Messwiederholung ergab einen



signifikanten Effekt für die Zeit x Behandlung-Interaktion (Greenhouse-Geisser korrr.:  $F [2.097, 79.678] = 4.941, p = 0.009$ ). Zu Studienende zeigten Patienten in der Granisetrongruppe eine Gesamtwertabnahme von 16,8 Punkten verglichen mit einer Abnahme von 9,9-Punkten in der Placebogruppe ( $t(38) = 2.816; p = 0.008$ ). In Woche 8 erfüllten alle (20) Patienten in der Granisetrongruppe und 7 (35%) Patienten der Placebogruppe die Kriterien für einen vollen Behandlungserfolg ( $p$ -Wert von Fisher's exact test  $<0.001$ ,  $RR [95\% CI] = 3.857 [2.039, 7.297]$ ). Eine Remission erzielten 18 (90%) Patienten der Granisetrongruppe verglichen mit 7 (35%) Patienten der Placebogruppe ( $\chi^2 (1) = 0.001$ ,  $RR [95\% CI] = 3.095 [1.601, 5.984]$ ). Stärken der Studie liegen in ihrer Randomisierung, einer Power-Kalkulation, verblindeten Ratern, Überprüfung der Adhärenz und einer ITT-Analyse (LOCF). Schwächen liegen in der kurzen Dauer der Studie, in der suboptimalen Behandlung mit SRI (Fluvoxamin) hinsichtlich Dauer (4 Wochen Fluvoxamin 100 mg/d und dann für weitere 4 Wochen Fluvoxamin 200 mg/d) und Dosierung (bis zu 200 mg/d). Es fehlt ein Placebo-Arm. Das Hinzufügen von Granisetron ab initio kann die Ergebnisse konfundiert haben. Die Compliance wurde nicht geprüft. Vorangegangene Medikationsversuche wurden nicht erwähnt. Aufgrund der kleinen Anzahl der Teilnehmer und methodischer Schwächen kann Granisetron nicht als SSRI-Augmentationsstrategie empfohlen werden.

Sharafkhah et al. (2019) untersuchten in einem RCT die Add-on-Effekte von Ondansetron [OND] (4 mg/d) und Granisetron [GRA] (2 mg/d) bei jeweils 45 Patienten mit schwerer behandlungsresistenter Zwangsstörung, die mit SSRI und Antipsychotika behandelt wurden, im Vergleich zu einer Placebogruppe [PLA] von 45 Patienten. Behandlungsresistenz wurde als Y-BOCS-Wert  $\geq 24$  nach  $\geq 12$  wöchiger Behandlung mit einer etablierten effektiven Dosis eines SSRI und nach  $\geq 10$  Wochen Augmentationsbehandlung mit Antipsychotika [Risperidon in einer Dosierung von mindestens 2 mg/d (Veale et al., 2014); Quetiapin in einer Dosis von mindestens 150 mg/d (Denys et al., 2004); Olanzapin in einer Dosierung von mindestens 5 mg/d (Bogetto et al., 2000); Haloperidol titriert auf eine Dosierung von mindestens 10 mg/d (Pignon et al., 2017); oder Aripiprazol in einer Dosierung von mindestens 10 mg/d (Connor et al., 2005)] definiert. Die Studie bestand aus zwei Phasen. Während Phase I (Interventionsperiode) erhielten die Patienten stabile Dosierungen von SSRI und Antipsychotika und zusätzlich Ondansetron, Granisetron oder Placebo für 14 Wochen. Während Phase II (Absetzperiode) wurden Ondansetron, Granisetron und Placebo abgesetzt und SSRI und Antipsychotika bis zu Woche 18 weitergeführt.

Zeit x Behandlungs-Interaktionen ergaben signifikante Abnahmeeffekte auf der Basis einer ANOVA mit Messwiederholung für die beiden Interventions-, nicht aber für die Placebogruppe (OND:  $P < 0.009$ ; GRA:  $P < 0.0001$ ; PLA:  $p < 0.331$ ). Die Gruppenunterschiede waren zu allen Messzeitpunkten signifikant ( $p < 0.03$  bis  $p < 0.001$ ). 31 Patienten der OND-Gruppe und 29 der GRN-Gruppe, aber nur 7 in der PLA-Gruppe erreichten die Kriterien für eine Teil-Response, was signifikant war ( $p = 0.0012$ ). 9 Patienten der OND-Gruppe und 5 der GRN-Gruppe, aber 0 in der PLA-Gruppe erreichten die Kriterien für eine Vollständige Response, was signifikant war ( $p < 0.0001$ ). Zu Versuchsende hatten 17 in der OND-Gruppe und 15 in der GRA-Gruppe und 2 in der PLA-Gruppe eine Remission erreicht (Y-BOCS-Wert  $\leq 16$ ;  $p = 0.039$ ).

Stärken der Studie liegen in der Randomisierung, der Anwendung einer Power Kalkulation und einer hohen Patientenzahl mit niedriger Drop-out Rate ( $< 10\%$ ). Die Studie weist aber auch eine Reihe von Schwächen auf: Depressive und Angstsymptome wurden nicht strukturiert erfasst. Vorausgegangene Therapien (z.B. mit SSRI oder VT) wurden nicht berücksichtigt oder beurteilt; eine Generalisierung der Behandlungserfolge auf leichtere Fälle von Zwangsstörungen ist nicht möglich. Auch lässt sich nicht beurteilen, inwieweit die Behandlungserfolge tatsächlich auf OND oder GRA zurückzuführen sind, oder auf Interaktionen mit den angewandten SSRI und Antipsychotika. Es ist nicht bekannt, wie lange, mit welchem SSRI und in welcher Dosierung die Patienten jeweils behandelt wurden und behandelt worden waren.

Insgesamt betrachtet ergab die Studie Hinweise für eine mögliche Wirksamkeit insbesondere von Ondansetron als Adjuvans bei der Behandlung von Patienten mit behandlungsresistenter Zwangsstörung, wobei allerdings eine Replikation mit einer ähnlichen Patientenzahl und einer exakteren Beschreibung der Patientenmedikation und weiterer, deren Krankheitszustand betreffender Kennzeichen notwendig erscheint.

Fazit: Angesichts der Mängel und Unsicherheiten beider Studien ergibt sich auf Basis der Ergebnisse dieser Studien kein Rückschluss auf eine evidente Wirksamkeit von Granisetron als ab initio SSRI-Augmentationsstrategie oder als Adjuvans weiterlaufender medikamentöser Therapie bei Patienten mit Zwangsstörung,

## *Ondansetron*

Heidari et al. (2014) untersuchten in einem RCT die Add-on-Effekte von Ondansetron 8 mg/d vs. Placebo ab initio für 8 Wochen zusätzlich zu Fluvoxamin (Wochen 1-4 100mg/d, danach 200mg/d) bei initial je 23 Patienten mit mittlerer bis schwerer Zwangsstörung (Y-BOCS >21).

Zur Baseline unterschieden sich die Y-BOCS Gesamtwerte nicht zwischen beiden Gruppen. Ab Woche 4 und danach gab es signifikante Reduktionen in der Ondansetron- gegenüber der Placebogruppe. Zu Studienende (8. Woche) zeigte die Ondansetrongruppe eine Y-BOCS-Verminderung um 14.45 Punkte, die Placebogruppe nur um 8.95 Punkte. Zu Woche 8 erfüllten 21 (95.45%) Patienten der Ondansetron-Gruppe und 8 (36.37%) der Placebogruppe die Kriterien für eine partielle Response. Eine vollständige-Response zeigten 19 (86.37%) Patienten der Ondansetron- und 7 (31.8%) der Placebogruppe. Eine Remission ergab sich für 14 (63.64%) Patienten der Ondansetron- und 6 (27.28%) der Placebogruppe [ $\chi^2(1) = 0.015$ , RR (95% CI) = 0.500 (0.272, 0.919)].

Schwächen der Studie liegen in der kurzen Studiendauer, der kleinen Stichprobe und dem Fehlen eines Placebo-Arms. Die Augmentation ab initio kann die Ergebnisse konfundiert haben. Depressive und Angstsymptome wurden nicht beurteilt. Die Compliance wurde nicht mittels Plasmaspiegelmessung überprüft. Zahl, Länge und Response vorangegangener Medikationsversuche wurden nicht erwähnt. Die Autoren weisen selbst daraufhin, dass ihre Ergebnisse erst noch repliziert und erweitert werden müssen, bevor an die Anwendung von Ondansetron als ab initio Augmentationsstrategie empfohlen werden kann.

Bereits früher untersuchten Soltani et al. (2010) in einem RCT die Add-on-Effekte von Ondansetron (Fluoxetin 20 mg/d plus Ondansetron 4 mg/d vs. Placebo ab initio für 8 Wochen) bei 42 Patienten (Y-BOCS >21; 6 Wochen vorher keine Psychopharmakotherapie). Eine ANOVA zeigte einen signifikanten Effekt der Zeit ( $F=37.8$ ,  $p<0.023$ ). Auch der Behandlungseffekt war signifikant ( $F=2.68$ ,  $p=0.034$ ); ebenso die Zeit x Behandlung Interaktion ( $F=3.61$ ,  $p=0.038$ ).

Allerdings zeigte die Studie deutliche Schwächen (u.a. keine Angabe der Y-BOCS-Werte; kurze Dauer, kleine Stichprobe), so dass die als signifikant überlegen angegebenen Effekte von Ondansetron angezweifelt werden müssen.

Fazit: Sharafkhah et al. (2019), Heidari et al. (2014) und Soltani et al. (2010) zeigten zwar allesamt positive Effekte einer SSRI-Augmentation mit Ondansetron, die Studien sind allerdings sehr unterschiedlicher methodischer Qualität und es bedarf auch angesichts des

regionalen BIAS (siehe oben) einer Replikation in weiteren RCTs mit höheren Qualitätsanforderungen (z.B. ausreichend lange Studiendauer, genaue psychometrische Erfassung der TN, größere Stichprobe).

### *L-Carnosin*

In bekanntem Schema eines zehnwöchigen RCT untersuchten Arabzadeh et al. (2017) die Wirksamkeit von 1000 mg L-Carnosin (L-Car) vs. Placebo als ab initio Add-on Behandlung zu Fluvoxamin (erste 4 Wochen 100 mg, danach 200 mg) bei je 25 Patienten (Y-BOCS-Wert >21). Es zeigte sich eine signifikant größere Abnahme der Y-BOCS Werte der L-Carnosin Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe von Baseline zu Wochen 8 und 10 ( $p < .01$ ). In Woche 10 zeigte sich ein signifikant höherer Anteil an vollständigen Respondern (full responses) in der L-Carnosin Gruppe (36.4%) im Vergleich zur Placebogruppe (9.1%;  $p = .03$ ). Am Ende der Behandlung zeigten 6 (27.3%) Patienten in der L-Carnosin- und 2 (9.1%) in der Placebogruppe eine Remission ( $p = 0.11$ ). Die Limitierungen der Studie sind vielfältig: Kurze Behandlungsdauer, geringe TN-Zahl, suboptimale SSRI Therapie, fehlende Intention to Treat (ITT) Analyse. Aufgrund dieser methodischen Schwächen kann keine evidente Aussage zur Wirksamkeit von L-Carnosin getroffen werden.

---

## 6-23

**Bei der Behandlung von Patienten mit Zwangsstörungen sind folgende Substanzen zur Augmentation einer SSRI-/Clomipramin-Therapie nicht indiziert: Glutamatmodulatoren (wie z.B. Riluzol, N-Acetylcystein), Lithium, noradrenerge Antidepressiva (z.B. Desipramin), Buspiron.**

**Empfehlungsgrad: A**

**(Annahme mit 96.7% Zustimmung, 3.3% Enthaltungen)**

---

## 6.7. Andere Medikamente und Substanzen

Es gibt zwar viele randomisierte kontrollierte Studien, oft jedoch nur einzelne Studien und deutliche methodische Einschränkungen, sodass für die meisten hier vorgestellten Substanzen keine ausreichende Evidenz der Wirksamkeit vorhanden ist. Im Leitlinienreport sind alle Substanzen, die in die Literatursuche aufgenommen wurden, aufgeführt.

Bereits in der NICE-Leitlinie wurden zwei RCTs und neun Nicht-RCTs zu folgenden Substanzen genauer analysiert: Inositol, Oxytocin, Antiandrogen Cyproteron, Ondansetron, Johanniskraut, Clonidin und Tryptophan. Keine dieser pharmakologischen Behandlungen erbrachte einen evidenten Wirksamkeitsnachweis bei der Zwangserkrankung.

In der vorherigen Leitlinie wurden Studien zu folgenden alternativen pharmakologischen Substanzen bewertet: Eicosapentaensäure (= EPA; Fux, Benjamin & Nemetsch, 2004), Morphin (Koran, 2005), Riluzol (Coric, 2005), Topiramate (Van Ameringen et al., 2006; Rubio et al., 2006), Antiandrogen Triptorelin (Eriksson, 2007), Dextroamphetamin (Koran, 2009), Koffein (Koran, Aboujaoude & Gamel, 2009), Memantine (Stewart et al., 2010), Glycin (Greenberg et al., 2009) und Extrakt von *Echium amoenum* (Sayyah et al., 2009).

Meist handelte es sich um kleine, offene, einfach verblindete oder nicht-randomisierte Studien, die keine ausreichende Evidenz für eine Wirksamkeit gegen die Zwangsstörung erbrachten.

Zu den Substanzen *Echium amoenum*, Eicosapentaensäure (EPA), Dextroamphetamin, Koffein, Glycin und Morphin lag jeweils ein RCT vor.

### *Echium amoenum*

In einem RCT wurde die Wirksamkeit eines wässrigen Extraktes des Kaukasischen Natterkopfes (= *Echium amoenum*) gegen Placebo untersucht (Sayyah et al., 2009). Die weder medikamentös noch psychotherapeutisch vorbehandelten Teilnehmer erhielten über sechs Wochen dreimal täglich entweder den Extrakt als Kapsel (450 mg/d; N=24) oder ein Placebo (N=20). Nach vier und sechs Wochen zeigte der Extrakt von *Echium amoenum* eine überlegene Wirksamkeit gegenüber Placebo in der Reduktion der Zwangs- (Y-BOCS) und Angstsymptomatik (HAM-A). Die medikamentöse Behandlung mit einem Extrakt aus *Echium amoenum* zeigte in dieser kleinen Studie zwar Wirksamkeit, sollte allerdings in weiteren Studien repliziert werden. Außerdem kann *Echium amoenum* nicht empfohlen werden, da eine standardisierte Fertigarznei nicht zur Verfügung steht.

### *Eicosapentaensäure (=EPA, Omega-3-Fettsäure) als Augmentation*

In einer kleinen (N=11) placebo-kontrollierten Cross-over-Studie wurde die zusätzliche Gabe von Eicosapentaensäure (EPA) zu einer bestehenden SSRI-Therapie, die keine weitere Verbesserung in den vorherigen zwei Monaten mehr brachte, untersucht (Fux, Benjamin & Nemets, 2004). Es zeigte sich keine Wirkung auf Zwangs-, Angst- oder depressive Symptome (Y-BOCS, HAM-A, HAM-D).

### *Dextroamphetamin / Koffein als Augmentation*

In der NICE-Guideline wurden keine Studien zur Wirksamkeit von Dextroamphetamin oder Koffein eingeschlossen, obwohl es zwei RCTs, allerdings mit kleinen Fallzahlen, gibt, die eine Wirksamkeit von Dextroamphetamin im Vergleich zu Placebo gezeigt haben (Insel et al., 1983; Joffe, Swinson & Levitt, 1991). In einem neuen weiteren RCT wurde Dextroamphetamin 30 mg/d (N=12) mit Koffein 300 mg/d (N=12) über fünf Wochen verglichen (Koran, Aboujaoude & Gamel, 2009). Die Teilnehmer waren zuvor mit mehreren SSRI (im Mittel drei) und atypischen Neuroleptika erfolglos behandelt worden. Am Ende der Studie zeigten beide Gruppen eine signifikante Reduktion der Zwangssymptomatik (Y-BOCS). Da das Studiendesign eine Placebowirkung nicht ausschließt, ist die Wirksamkeit von Dextroamphetamin ebenso wie die überraschende Wirksamkeit von Koffein auf die Zwangsstörung nicht evident nachgewiesen.

### *Glycin als Augmentation*

In einem placebo-kontrollierten RCT wurde die zusätzliche Gabe des Glutamat-Rezeptor-Agonisten Glycin in der Dosis bis 60 g/d zu einer bestehenden SRI-Therapie bei Patienten mit Zwangsstörungen (N=24) untersucht (Greenberg et al., 2009). Im Verum-Studienarm brachen N=9 Patienten die Studie wegen Nebenwirkungen (Nausea) oder Beschwerden über den Geschmack die Teilnahme ab, sodass nur N=5 gegen N=9 aus dem Placebo-Arm verglichen werden konnten. Unter Glycin zeigte sich nach zwölf Wochen eine nur knapp nicht signifikante ( $p = 0,053$ ) Reduktion der Zwangssymptomatik gegenüber Placebo. Aufgrund der methodischen Schwächen ergibt sich aus dieser Studie kein Rückschluss auf eine evidente Wirksamkeit von Glycin.

### *Morphin*

Koran et al. (2005) untersuchten mit einem RCT an 23 Patienten mit Zwangsstörungen, die auf mindestens zwei verschiedene zuvor durchgeführte SRI-Behandlungen nicht respondierten, die Wirksamkeit von Morphin oder Lorazepam im Vergleich zu Placebo. Innerhalb von zwei Wochen-Blöcken wurde den Probanden je einmal wöchentlich entweder Morphin, Lorazepam oder Placebo verabreicht. Insgesamt konnten 30 % der Patienten als Responder klassifiziert werden (Y-BOCS Verbesserung von >25 %). Signifikant mehr Responder zeigten sich bei der Morphin-Gruppe im Vergleich zu Placebo ( $p=0.05$ ). Die Lorazepam-Gruppe zeigte keinen Unterschied zu Placebo. Aufgrund der schwachen Evidenz kann die Anwendung von Morphin nicht empfohlen werden.

### *Baldrianwurzel*

In einem RCT (N=33) über 8 Wochen wurde die Wirksamkeit eines Extraktes der Baldrianwurzel (*Valeriana officinalis* L.) gegenüber Placebo bei Patienten mit Zwangsstörungen (Baseline Y-BOCS  $\geq 21$ ) untersucht (Pakseresht, Boostani & Sayyah, 2012), die keine psychiatrische Medikation innerhalb der 2 Wochen vor dem Versuchsbeginn erhielten und weder medikamentös noch psychotherapeutisch behandelt wurden. Die Teilnehmer erhielten dreimal täglich eine fixe Dosierung des Baldrianextraktes (750mg/d, N=16) oder Placebo (N=17). Allerdings erhielten die Teilnehmer bedarfsweise bei Insomnie zusätzlich 5 mg Oxazepam. Zu den Wochen 4, 6 und 8 zeigten sich zwar signifikant niedrigere mittlere Y-BOCS Werte in der Baldrian- verglichen mit der Placebogruppe, aufgrund der mehrfachen methodischen Schwächen (z.B. multiple Biasquellen, kurze Wash-Out Phase, Verwendung von Oxazepam als Bedarfsmedikation, wenig stringente Outcome Kriterien, kurze Dauer) ergibt sich aus dieser Studie kein Rückschluss auf eine evidente Wirksamkeit von Baldrian (*Valeriana officinalis* L.).

### *Ketamin*

(Es-)Ketamin ist ein NMDA-Antagonist, der schon lange als Anästhetikum im Einsatz ist und seit kurzem für die Behandlung der therapieresistenten Depression unter bestimmten Voraussetzungen zugelassen ist. Da die glutamaterge Neurotransmission zumindest bei der Aufrechterhaltung der Zwangsstörung eine Rolle zu spielen scheint, ist die Überprüfung der

Wirksamkeit von Ketamin naheliegend. Dabei kommt Ketamin nicht als Substanz zur Augmentation zum Einsatz.

In einer unkontrollierten Einzelfallstudie berichteten Rodriguez et al. (2011) von einer 24-jährigen, mit Ketamininfusionen behandelten Patientin mit schwerer Zwangsstörung (2 Behandlungen mit 0.5 mg/kg Ketamin in einwöchigem Abstand). Die Patientin hatte 3 erfolglose Behandlungsversuche mit SRI hinter sich, zeigte keine Compliance (Adhärenz) bei kognitiver Verhaltenstherapie und hatte eine Zwangsstörung schwerer Ausprägung (Y-BOCS-Wert von 30), sowie eine leichte depressive Symptomatik (HAM-D: 7). Auf die erste Infusion sprach sie nur minimal an, auf die zweite aber mit vollständigem Verschwinden der Zwangsgedanken. Nach 40 min kam es zu einem langsamen, aber stetigen Anstieg der Zwangsgedanken, die dann nach 7 Tagen wieder das Ausgangsniveau erreichten. Nebenwirkungen waren kaum vorhanden.

Sharma et al. (2020) untersuchten die Wirksamkeit wiederholter intravenöser Ketaminbehandlungen bei 14 Patienten (36.2 ± 12.9 Jahre) mit SRI-Therapie-Resistenz in einer retrospektiven Studie. 9 von 14 (=64%) der Patienten waren darüber hinaus behandlungsresistent gegenüber kognitiver Verhaltenstherapie. Ihre Behandlung erfolgte mit einer morgendlichen 40minütigen i.v. Injektion von 0.5 mg/kg Ketamin. Zuvor waren Y-BOCS und HAM-D Werte bestimmt worden. 2 bis 10 (im Schnitt 5.4) Infusionen wurden verabreicht. 13 der 14 Patienten erhielten darüber hinaus stabile Dosen an SRI.

Nach den Ketamininfusionen zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion der Y-BOCS-Werte von 31.4 (Baseline) auf 26.9 (nach Ketamin) (Friedman chi squared = 8.4, df = 2, p = 0.01), die auch dann erhalten blieb, wenn man den einen „Super-Responder“, dessen Y-BOCS-Wert auf 0 abfiel, ausschloss (Y-BOCS von 31.8 auf 29; Friedman chi squared = 7, df = 2, p = 0.03). Auch die HAM-D Werte zeigten eine statistisch signifikante Reduktion (Baseline = 17,8; Post-Ketamin = 12.4; Wilcoxon Z = -2.91, p ≤ 0.001]. An Nebenwirkungen zeigte ein Patient Übelkeit mit Erbrechen, 2 Patienten Depersonalisationserlebnisse und kurze Dyspnoe während der Infusionen. Dennoch war die langfristige Wirksamkeit von Ketamin eher gering, da nur ein Patient sich stark verbesserte und 2 weitere eine Teilresponse zeigten (25-35% Abnahme im Y-BOCS).

Bloch et al. (2012) führten eine Open-label-Studie mit intravenös appliziertem Ketamin (0,5 mg/kg über 40 min) bei 10 Patienten mit behandlungsresistenter Zwangsstörung (Y-BOCS Wert >24, trotz zweier SSRI in adäquater Dosierung und Dauer; zuvor Angebot einer KVT).



Die Dosierungen aller psychiatrischen Medikationen waren einen Monat vor Behandlungsbeginn und bei den SRI zumindest 2 Monate vor Studienaufnahme unverändert.

Die Autoren selektierten 10 Patienten mit schwerer Zwangssymptomatik (Y-BOCS Werte zwischen 31 und 36 mit 32.9 als Mittelwert). Die Patienten wurden eine Woche vor und nach der Ketamininfusion hospitalisiert, um eine konstante Umgebung sicher zu stellen. Ketamin in einer Dosierung von 0.5 mg/kg wurde über 40 min verabreicht. Nur 3 der 10 Patienten waren zum Zeitpunkt der Ketamininfusion medikamentenfrei, die anderen 7 erhielten SRI (davon 4 auch Antipsychotika, jeweils ein Patient NAC, bzw. Riluzol).

Klinische Ratings umfassten: 1) Y-BOCS Werte; 2) Hamilton Depression Rating Scale-17 (HDRS-17); 3) Clinician-Administered Dissociative States Scale und 4) Clinical Global Impression (CGI) scale.

Die Anzahl der Ratingskalen wurde begrenzt, um die Dauer der Beurteilung zu minimieren, da nur ein kurzes Zeitintervall zwischen den Beurteilungen in den ersten 3 Stunden nach Ketamingabe existierte. HDRS und Y-BOCS Ratings wurden leicht abgewandelt, um dem gedrängten zeitlichen Kontext der Bewertungen nach 1, 2 und 3 Stunden nach Infusion gerecht zu werden.

Eine Response auf Ketamin in der Abnahme der Zwangssymptome wurde definiert als >35% in der Y-BOCS und >50% hinsichtlich depressiver Symptome in der HDRS-17, gemessen zwischen 1 und 3 Tagen nach Infusion.

Keiner der 10 Teilnehmer zeigte eine mindestens 35%ige Verbesserung nach Ketamininfusion, definiert a priori als im Y-BOCS Wert zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Tag 1 und 3 nach der Infusion. Außerdem war keiner der Teilnehmer "sehr stark" oder "stark" verbessert in der CGI (während des gleichen Zeitraums).

Die Ketamininfusion führte zu einer lediglich ein bis drei Stunden anhaltenden Symptombesserung nach Ketamininfusion, die am nächsten Tag verschwand. Es wurde angenommen, dass die Veränderungen auf die dissoziativen und euphorisierenden Wirkungen von Ketamin zurückzuführen sind.

4 von 7 Teilnehmern mit signifikanten depressiven Symptomen hatten eine antidepressive Wirkung innerhalb der ersten 3 Tage nach Ketamininfusion. Auch waren die HDRS-17 Werte in den ersten 3 Tagen nach Ketamininfusion signifikant im Vergleich zur Baseline vermindert (Wilcoxon rank sum test:  $T = 2.20$ ,  $n = 7$ ,  $p = .03$ ). Sowohl die Zwangs- als auch die Depressionssymptome zeigten eine statistisch signifikante Verbesserung in den ersten 3 Tagen

nach Infusion, verglichen mit der Baseline, allerdings betrug die Reduktion der Zwangssymptome lediglich 12%.

In einer RCT-Pilotstudie (Proof-of-Concept-Study) an fünfzehn 18-55-jährigen Teilnehmern mit Zwangssymptomatik (Rodriguez et al., 2013) erhielten in einem Überkreuz-(cross-over) Design 8 Teilnehmer zuerst eine Behandlung mit Ketamininfusion (0.5 mg/kg) und die anderen 7 zuerst eine Placebobehandlung (Ringerlösung als Perfusion); die Patienten waren ansonsten medikationsfrei. Sie waren im Schnitt seit 2.9 Jahren ohne Behandlung und hatten im Schnitt einen Y-BOCS-Wert von >16. Sie hatten nahezu konstant Zwangsgedanken über den Tag verteilt (>8 Stunden täglich). Die Patienten hatten mindestens einen Versuch mit SRI und/oder kognitiver Verhaltenstherapie mit Expositionen hinter sich, oder hatten diese Behandlung aus individuellen Gründen abgelehnt. Patienten mit Depression wurden ausgeschlossen, wenn sie in der Hamilton Depression Rating Scale (HDRS-17) Werte von >25 hatten.

Patienten, die über ein 40-min-Intervall Ketamin bekamen, hatten einen geringeren mittleren geschätzten Baseline OCD-VAS-Wert (eine von den Autoren früher entwickelte Selbstbeurteilungsskala) zur Mitte der Infusion (um -4.52 Punkte, SE=1.23,  $p < 0.005$ ), 230 Minuten (um 3.84 Punkte, SE=1.59,  $p < 0.05$ ) und 7 Tage (um -3.67 Punkte, SE=1.36,  $p < 0.05$ ) nach Infusion, mit jeweils großer Effektstärke (Cohens  $d > 0.8$ ) im Vergleich mit denen, die eine Placeboinjektion mit 40-min-Intervall bekommen hatten. Es gab signifikante Carry-over-Effekte, die dafür sprechen, dass die Wirkung von Ketamin auf Zwangssymptome länger anhält als bislang angenommen (d.h., über mehr als 1 Woche). Im Durchschnitt kehrten Patienten, die Ketamin erhalten hatten, nicht vor der zweiten Ringer-Infusion zu ihrem Baseline-OCD-VAS Wert zurück ( $p < 0.05$ ), was für einen signifikanten Carry-over-Effekt spricht. Der mittlere geschätzte Baseline OCD-VAS Wert war für die Patienten, die Ringerlösung als Zweites erhielten, signifikant niedriger (um -3.3 Punkte, SE 1.1,  $p < 0.005$ ) als der mittlere Baselinewert der anderen Infusionen. Gleiches galt auch für die Y-BOCS-Mittelwerte, die in der Gruppe mit Ringer als zweiter Injektion eine geschätzte Abnahme um 10,8 Punkte aufwiesen. Wegen des Carry-over-Effektes konnten nur die ersten Daten (= Ketamin zuerst versus Ringer zuerst) dieses Cross-over-Designs in die Analyse einbezogen werden. Ein signifikant größerer Anteil derjenigen Teilnehmer, die Ketamin ( $n=8$ ) bekommen hatten, erreichte das Kriterium einer Behandlungs-Response ( $\geq 35\%$  Reduktion im Y-BOCS Wert), verglichen mit denjenigen, die Placebo erhalten bekommen hatten (50% vs 0%;  $\chi^2(1, N=15) = 4,77$ ,  $p < 0.05$ ). Die Schwere der Depression – gemessen mit der HDRS-17 – unterschied sich zur Baseline oder 3 Tage nach Infusion zwischen denen, die Ketamin und denen, die Ringerlösung bekommen hatten. Die

Gruppe, die Ketamin erhalten hatte, hatte eine höhere mittlere geschätzte Differenz im HDRS-17 Wert zu Baseline (um 1.37 Punkte, SE=1.67,  $p=0.42$ ), aber eine niedrigere 3 Tage nach Infusion (um -1.17, SE=1.86,  $p=0.53$ ) als jene, die Placebo erhielten.

Die Stichprobe mit jeweils unter 10 Teilnehmern in der Ketamin- und in der Placebogruppe ist klein, das intendierte Cross-over-Design ließ sich in seiner Wirkung nicht beurteilen, weil es Carry-over Effekte gab, und die Patienten hatten sehr unterschiedliche therapeutische Vorerfahrungen in Art und Dauer (z.T. Therapie mit SRI, z.T. mit kognitiver Verhaltenstherapie), sowie eine große Bandbreite an Baseline-Y-BOCS Werten (zwischen 7 und 36). Deshalb ist die Studie insgesamt ungeeignet, eine Empfehlung von Ketamin als Medikament zur Behandlung für Patienten mit Zwangsstörungen ableiten zu können.

Im Jahr 2017 berichteten Rodriguez et al. (2017) über eine einfach blinde randomisierte Studie mit intranasal verabreichtem Ketamin. Die Patienten mit Zwangsstörungen (18-55 Jahre; Y-BOCS Wert >16) und ohne schwere Depression erhielten entweder 50 mg Ketamin oder 50 mg Midazolam. Am Ende haben nur 2 von über 20 ursprünglich selektierten Patienten die Studie abgeschlossen.

Fazit: Zusammengenommen existiert unzureichende Evidenz, um Ketamin für die Behandlung von Zwangsstörungen zu empfehlen.

### *Saffran*

In einem RCT von Esalatmanesh et al. (2017) erhielten je 25 Patienten mit leichten bis mittelschweren Zwangsstörungen zweimal täglich Saffran (SaffroMood®, Green Plant Life; 15 mg Saffranextrakt enthaltend) oder Fluvoxamin 100 mg/d über 10 Wochen. Es gab keine signifikanten Effekte für Zeit-Behandlungs-Interaktionen hinsichtlich des Y-BOCS-Gesamtwertes [ $F(2.42, 106.87) = 0.70$ ,  $p = 0.52$ ]. Der Y-BOCS Gesamtmittelwert zu Baseline betrug 16.57 in der Saffran- und 15.91 in der Fluvoxamingruppe und sank über die Zeit hin kontinuierlich um 5.13 Punkte in der Saffran- und um 4.52 Punkte in der Fluvoxamingruppe. Dies ist eine kleine Studie ohne Placebogruppe, mit einer suboptimalen Tageshöchstdosis von Fluvoxamin und nur wenig betroffenen Patienten. Aufgrund dieser und weiterer methodischer Schwächen der Studie kann die Wirksamkeit von Saffran nicht evident nachgewiesen und daher die Anwendung nicht empfohlen werden.

### *Silybum-Extrakt*

In einem RCT verglichen Sayyah et al. (2010) die Wirkung von *Silybum marianum* (Mariendistel)-Extrakt (600 mg/d) mit der von Fluoxetin (30 mg/d) bei 19 bzw. 18 ambulant behandelten Patienten mit Zwangsstörung über einen Behandlungszeitraum von 8 Wochen. Die Patienten erhielten keine psychiatrische Medikation innerhalb der 2 Monate vor Studienbeginn, abgesehen von bedarfsweise Oxazepam 5 mg bei Insomnie.

Die Y-BOCS-Werte unterschieden sich weder zu Anfang noch zu Studienende zwischen den Gruppen (Greenhouse–Geisser correction; d.f.= 1,  $F = 0.04$ ,  $p = 0.94$ ). Beide Behandlungsarme erwiesen sich als effektiv (Einweg-Varianzanalysen mit Messwiederholung; ( $p = 0.0001$ ); die Verbesserungen in den Y-BOCS-Mittelwerten betrugen  $-11.00 \pm 4.15$  (mean  $\pm$  SD) und  $-12.50 \pm 4.54$  Punkte für *S. marianum* und für Fluoxetin. Aufgrund mehrfacher methodischer Schwächen (z.B. multiple Biasquellen, keine Placebo-Gruppe, relativ kurze Wash-Out Phase für Medikamente vor Versuchsbeginn, kurze Studiendauer, fehlende Rohdaten und stattdessen nur Angaben in Abbildungen, unzureichende Outcome Kriterien) ergibt aus dieser Studie kein Rückschluss auf eine evidente Wirksamkeit von *Silybum marianum* (Mariendistel)-Extrakt.

Fazit: Für keine der hier aufgeführten Substanzen konnte ausreichende Evidenz über die Wirksamkeit in der Behandlung von Patienten mit Zwangsstörungen erbracht werden.

## **6.8. Pharmakologische Augmentation der Verhaltenstherapie**

In den letzten Jahren wurden verschiedenen medikamentöse Optionen diskutiert wie die an sich hochwirksame Psychotherapie Methode der Expositionen im Rahmen einer Verhaltenstherapie in der Wirksamkeit verstärkt werden kann. Der Hintergrund dieser Idee ist die Vorstellung, die neurobiologischen Veränderungen der durch die Expositionen ausgelösten Lernprozesse zu fördern. Hauptsächlich untersucht wurde dabei die Substanz D-Cycloserin, eigentlich ein Tuberkulostatikum und im ZNS ein NMDA-Glutamat-Rezeptor Agonist, sowie neueren Datums das Cannabinoid Nabilon.

### **6.8.1. Pharmakologische Augmentation der Verhaltenstherapie mit Nabilon**

In einer kleinen ( $N=15$ ) einfach-verblindeten RCT-Pilotstudie von Kayser et al. (2020b) wurde das Cannabinoid Nabilon (2 x 1 mg/d) entweder allein oder zusammen mit einer Verhaltenstherapie mit Expositionen und Reaktionsmanagement über 4 Wochen verabreicht.

Drei Patienten (20%) brachen nach einer Dosis Nabilon ab (Nabilon-Gruppe, n = 1; Nabilon + Expo-Gruppe, n = 2). Daher wurde die Dosis für alle auf 2 x 0.25 bis 0.5 mg/d reduziert und graduell bis auf 2 x 1 mg/d aufdosiert. 11 TN schlossen die Studie ab.

Im Vergleich zu den Baseline Y-BOCS-Mittelwerten zeigte sich nach 4 Wochen eine Veränderung im Y-BOCS Wert ( $F_{1,8} = 16.81$ ,  $p = 0.005$ ), wobei diese für die Nabilon + Expo-Gruppe signifikant größer war als für die Gruppe mit Nabilon allein (Mittelwerte [SE], 11.3 [1.6] vs. 2.7 [1.4]). Zu Woche 8, d.h. nach vierwöchigem Follow-up, waren die Y-BOCS Werte der Nabilon Gruppe ohne Exposition 24.2 (5.5) und in der Gruppe mit Nabilon + Expo 15.8 (4.6). Es gab keine signifikanten Unterschiede in den HDRS-17 oder Depression Anxiety Stress Scale Mittelwerten zwischen Woche 0 und Woche 4 (alle p-Werte > 0.1). Zu Woche 8 waren die Y-BOCS-Werte der Nabilon-Gruppe 24.2 (5.5) und die der Nabilon + Expo-Gruppe 15.8 (4.6). Es gab keine schwerwiegenden negativen Ereignisse (AEs). Aufgrund der geringen Zahl der Teilnehmer und methodischer Schwächen (z.B. multiple Biasquellen: einfache Verblindung, keine Placebo-Gruppe, keine Beschreibung der Methode der Geheimhaltung der Randomisierung) ergibt sich aus dieser Studie kein Rückschluss auf eine evidente Wirksamkeit für die medikamentöse Augmentation von Verhaltenstherapie mit Exposition und Reaktionsmanagement durch das Cannabinoid Nabilon oder für eine Wirksamkeit einer Nabilon- Monotherapie bei Zwangsstörungen.

### **6.8.2. Pharmakologische Augmentation der Verhaltenstherapie mit D-Cycloserin (DCS)**

In einem RCT untersuchten Andersson et al. (2015) die Wirksamkeit von D-Cycloserin (DCS) als Augmentation einer internetbasierten kognitiven Verhaltenstherapie (I-KVT; mit Expositionen (ERP)) (Y-BOCS >16). Die Teilnehmer (TN) wurden über Zeitungsannoncen und durch Psychiatrische Kliniken in ganz Schweden rekrutiert. Sie waren mindestens 18 Jahre alt und durften die Medikation fortführen, die sie in stabiler Dosierung seit mindestens 2 Monaten eingenommen hatten. Von 314 vorselektierten TN nahmen 128 an der Untersuchung teil. 64 erhielten I-KVT/ERP und 5 Interventionen mit jeweils 50 mg DCS (1 Stunde vor Beginn der Expos) und 64 TN erhielten ein Placebo (PLA) und I-KVT/ERP. Behandlungsdauer mit Follow-up betrug insgesamt 12 Wochen. Obwohl in der DCS-Gruppe bis zu 6 TN und in der PLA-Gruppe bis zu 3 TN (abhängig vom Zeitpunkt: nach Behandlungsende, nach 3 Monaten) die Selbstbeurteilungsfragebögen und/oder die Visiten durch einen Psychiater nicht beantworteten, respektive zuließen, wurden die Daten von jeweils 64 TN analysiert)

Primäre Outcomemaße des Behandlungserfolgs waren die Änderungen im Y-BOCS-Wert. Responder (Veränderung des Y-BOCS um 35%) und Remission (Y-BOCS-Wert <12) wurden ebenfalls ausgewertet. Sekundäre Outcomemaße waren die Skalen Global Impression–Severity und Clinical Global Impression–Improvement. Außerdem wurde die Global Assessment of Functioning Skala und die Montgomery Asberg Depression Rating Skala–Self-report angewandt; die Lebensqualität wurde mittels des EuroQol EQ-5D erfasst.

Eine Auswertung aller Daten ergab zuerst keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe in den Y-BOCS-Werten ( $B = 0.82$ ;  $Z = 0.82$ ;  $p = .41$ ). Nach Herausrechnen der mit Antidepressiva behandelten Patienten zeigte sich aber, dass die Wirkungen von DCS vs Placebo davon abhingen, ob die Patienten mit Antidepressiva behandelt worden waren (Y-BOCS-Werte:  $B = -1.08$ ;  $Z = -2.79$ ;  $p = .005$ ; selbstbeurteilte Y-BOCS-Werte:  $B = -0.44$ ;  $Z = -3.72$ ;  $p < .001$ ). Gleiches galt für die Follow-up Werte nach 3 Monaten. Response und Remissions-Effekte unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen. Nebenwirkungen waren nicht signifikant und unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen. Sowohl das Selbstrating des Y-BOCS ( $B = -0.20$ ;  $Z = -1.92$ ;  $p = .06$ ) als auch das Global Assessment of Functioning Maß ( $B = 2.05$ ;  $Z = 2.03$ ;  $p = .04$ ) sprachen für eine Überlegenheit der Behandlung mit DCS gegenüber Placebo.

Grundsätzlich erscheinen die Ergebnisse reliabel und valide, wenngleich die Medikamente zu Hause eingenommen wurden; die Compliance wurde allerdings streng überwacht. Die Interaktionsergebnisse zur Medikation basierten auf post hoc Analysen und könnten so durch andere falsche, nicht gemessene Variablen beeinflusst sein. Auch dieses ist allerdings eher unwahrscheinlich.

Insgesamt sprechen die Ergebnisse für eine nur indirekte Wirkung von D-Cylcoserin bei gleichzeitiger Therapie mit Antidepressiva.

In einem 6-wöchigen RCT untersuchten De Leeuw et al. (2017) die Augmentation einer kognitiven Verhaltenstherapie mit Exposition- und Reaktionsverhinderung mit D-Cycloserin (DCS) (125 mg/d) gegenüber Placebo bei Patienten mit Zwangsstörung. Eine Fortführung einer stabilen Medikation, die seitmindestens 2 Monaten stabil war, war erlaubt, mit Ausnahme von Benzodiazepinen.

19 TN erhielten DCS (125 mg Einmaldosis/Woche für 6 Wochen) und 20 TN Placebo plus Expositions-Therapie. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in den Y-BOCS-Werten zur Baseline (21.7+5.0 und 22.2+4.0). Eine ANOVA ergab einen Haupteffekt der Zeit [ $F = 27.94$ ,  $df = 2.36$ ,  $p < 0.001$ , partial  $h^2 = 0.61$ ], aber die Zeit x Gruppe Interaktion

war nicht statistisch signifikant [ $F = 2.78$ ,  $df = 2.36$ ,  $p = 0.076$ ,  $\text{partial } h^2 = 0.13$ ]; ebenso gab es für die Gruppe keinen Haupteffekt. Auch eine Analyse der Completer führte nicht zu signifikanten Ergebnissen. Das heißt, die Verhaltenstherapie als solche war wirksam, das Hinzufügen von DCS dagegen nicht. Eine Augmentationstherapie mit D-Cycloserin kann deshalb auf Basis dieser Studie nicht empfohlen werden.

Kvale et al. (2020) weisen darauf hin, dass für Patienten mit schwer behandelbaren Zwangsstörungen wenig Therapieoptionen bestehen. Ziel einer Studie der Autoren war daher, ob D-cycloserine (DCS) die Wirkung konzentrierter Expositionen (ERP) bei Patienten mit schwierig zu behandelnden Zwangsstörungen verstärkt. Allerdings wurde diese Hypothese dann nicht an schwierig zu behandelnden Patienten mit Zwangsstörung getestet.

Einschlusskriterien war lediglich eine Vorbehandlung mit mindestens 6 Sitzungen ERP unabhängig vom Outcome. Alle Patienten erhielten eine individuelle, konzentrierte ERP Behandlung an 4 aufeinanderfolgenden Tagen im Gruppensetting – die Bergen 4-Tage Behandlung (B4DT, siehe Kap. 4) – kombiniert mit 100 mg oder 250 mg DCS, oder Placebo (3 Studienarme). Von initial 220 Patienten mit schwereren Formen von Zwangsstörungen wurden 163 Patienten in 3 Gruppen aufgeteilt:

Gruppe 1: ERP + 250 mg/d DCS: 67 Patienten, davon 2 Drop-outs am 1. Tag.

Gruppe 2: ERP + 100 mg/d DCS: 65 Patienten, davon 0 Drop-outs.

Gruppe 3: ERP + Placebo: 31 Patienten, davon 0 Drop-outs.

Es handelte es sich um eine randomisierte Placebo-kontrollierte dreifach maskierte Studie mit 12-monatigem Follow-up. 220 TN wurden zugewiesen, von denen 36 nicht die Einschlusskriterien erfüllten oder nicht antworteten und 21 verweigerten ihre Teilnahme. Die TN hatten entweder einen Rückfall ( $n = 100$ ) erlitten oder nicht auf eine vorangegangene ( $n = 63$ ) ERP-Behandlung angesprochen. Insgesamt beteiligten sich 9 spezialisierte OCD-Teams aus dem öffentlichen Gesundheitssektor Norwegens, was einer nationalen Abdeckung entspricht. Ein Expertenteam von Therapeuten führte die Behandlung durch.

Alle TN wurden mittels Y-BOCS und Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) für einen Einschluss gescreent. Danach erfolgte ein diagnostisches Interview SKID-5. Patienten wurden vor, nach und 3- und 12 Monate danach untersucht.

In den Y-BOCS-Werten als primärer Outcome zeigte sich kein Gruppenunterschied (ANOVA: Zeit x Gruppe). Insgesamt erreichten 91 (56.5%) eine Remission zum Posttreatment-Zeitpunkt, während dies bei 70 (47.9%) zum 12-monatigen Follow-up-Zeitpunkt nicht der Fall war. Es

gab keine signifikanten Unterschiede in den Remissionsraten zwischen den Gruppen. Es gab eine signifikante Symptomabnahme nach 12 Monaten, und die Effektstärken innerhalb einer Gruppe reichten von 3.01 (95%CI, 2.38-3.63) für die Gruppe, die 250mg DCS erhielt bis zu 3.49 (95%CI, 2.78-4.18) für die Gruppe, die 100mg DCS bekam (alle  $p < .001$ ). Es gab aber keinen signifikanten Behandlungseffekt der behandelten gegenüber der Placebo-Gruppe hinsichtlich Zwangssymptomen (250 mg Gruppe zu Posttreatment:  $d = 0.33$ ; 95%CI,  $-0.10$  bis  $0.76$ ; 100 mg Gruppe zu Posttreatment:  $d = 0.36$ ; 95%CI,  $-0.08$  bis  $0.79$ ), Depressions- und Angstsymptomen (z.B., PHQ-9 Wert für die 250 mg Gruppe zu 12-Monaten Follow-up:  $d = 0.30$ ; 95%CI,  $-0.17$  bis  $0.76$ ; GAD-7 Wert für die 100 mg Gruppe zu 12-Monaten Follow-up:  $d = 0.27$ ; 95%CI,  $-0.19$  bis  $0.73$ ). Insgesamt 91 Patienten erreichten eine Remission ( $<35\%$  Reduktion der Y-BOCS) und 44 einen Behandlungserfolg (Abnahme um mindestens 12 Punkte der Y-BOCS).

Insgesamt handelt es sich um eine methodisch hochwertige Studie, die abgesehen von der Einschränkung, das unklar bleibt, was unter „schwierig zu behandelnden Patienten“ zu verstehen ist, einen klaren Beleg für die hohe Wirksamkeit der B4DT-Therapie mit einem hohen Expositionsanteil, jedoch keinen Beleg für einen zusätzlichen augmentativen Effekt von DCS.

Fazit: Neben der Tatsache, dass die Behandlung mit D-Cycloserin in Deutschland keine klinisch-praktische Relevanz hat, kann D-Cycloserin auch nicht zur medikamentösen Augmentation einer Verhaltenstherapie mit Expositionen empfohlen werden.

---

## 6-26

**Die medikamentöse Augmentation einer Expositionstherapie mit D-Cycloserin<sup>1</sup> verstärkt nicht die Wirkung von Expositionen und soll nicht angewendet werden.**

**Empfehlungsgrad: A**

**(Annahme mit 90.7% Zustimmung, 2.3 % Ablehnung, 7% Enthaltungen)**

---



<sup>1</sup>ACHTUNG: Ist zur Behandlung von Zwangsstörungen in Deutschland nicht zugelassen. Für die Empfehlung zur Anwendung bei Zwangsstörungen müssen die „off label use“ Kriterien berücksichtigt werden: nachgewiesene Wirksamkeit, günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis, fehlender Alternativ-Heilversuch.

Ein „off label use“ ist dementsprechend nur bei schwerwiegender Erkrankung zulässig, wenn es keine Behandlungsalternative gibt. Nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse muss die begründete Aussicht bestehen, dass die Behandlung zu einem Erfolg führt. Darüber hinaus besteht eine besondere Aufklärungsverpflichtung. Die Patienten sind auf den Umstand des „off label use“ und daraus resultierenden möglichen Handlungskonsequenzen hinzuweisen und müssen über besondere Risiken der off-label-Anwendung aufgeklärt werden, die auch eine besondere ärztliche Sorgfaltspflicht nach sich zieht. Eine gemeinsame Entscheidungsfindung ist notwendig. Erstattungsrechtlich ist die Bestimmung des §2Abs. 1a SGB V zu berücksichtigen.

## **6.9. Rückfallraten nach medikamentöser Therapie und Interventionen zur Rückfallprophylaxe**

### **6.9.1. Rückfallraten nach SSRI-Therapie**

Über Rückfallraten unter Pharmakotherapie bzw. nach Absetzen der Medikation finden sich divergierende Angaben. „Rückfall“ wurde in manchen Studien zu Zwangsstörungen als ein Rückfall auf das Symptommiveau vor der Behandlung definiert und in anderen als eine Symptomverschlechterung bis zu einem bestimmten Ausmaß. Diese inkonsistenten Definitionen machen Vergleiche über Studien und über Behandlungsmodalitäten zu einer Herausforderung und führten zu unterschiedlichen Einschätzungen der Wirksamkeit von Behandlungen und des Rückfallrisikos (Mataix-Cols et al., 2016).

Eine ältere, häufig zitierte Untersuchung von Pato et al. (1988) fand, dass 89% der mit Clomipramin behandelten Patienten nach einer verblindet ausgeführten Umstellung auf Placebo eine »substanzielle Verschlechterung« der Zwangssymptomatik aufwiesen. Die NICE-Leitlinien führen fünf RCTs auf, die den rückfallpräventiven Effekt von SSRI im Vergleich mit Placebo oder Clomipramin untersuchten (Ansseau et al., 2004; Bailer et al., 2004; Hollander et al., 2003; Koran et al., 2002; Romano et al., 2001). Hollander et al. (2003) teilten 105 Responder auf Paroxetin nach zwölfwöchiger Therapie doppelblind einer Weiterbehandlung mit Paroxetin oder Placebo zu. Nach sechs Monaten fanden sich 38% versus 60% Verschlechterungen (CGI-

Erhöhung um mindestens einen Punkt) bzw. 9% vs. 23% Patienten, die sich bis auf den Y-BOCS-Ausgangswert verschlechterten, jeweils beim Vergleich Verum gegen Placebo. Diese Unterschiede waren jedoch statistisch nicht signifikant. In einer kleinen Studie von Ansseau et al. (2004) wurden ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in den Rückfallraten nach doppelblinder Umstellung von Paroxetin auf Placebo vs. Fortsetzung der Behandlung gefunden (25% vs. 10%). Romano et al. (2001) fanden bei 71 Fluoxetin-Respondern nach einem Jahr 17% Rückfälle unter fortgesetzter Therapie mit Fluoxetin (60 mg/d), 29% unter Fortführung von Fluoxetin (20-40 mg/Tag) und 38% nach Umstellung auf Placebo. Die Unterschiede waren nicht signifikant. Bei 223 erfolgreich mit Sertralin behandelten Patienten in der Studie von Koran et al. (2002) ergab sich ein nicht signifikanter Unterschied von 3.6% Rückfällen unter fortgesetzter Therapie gegenüber 5.2% unter Placebo.

In den APA Leitlinien (2007) wurden vier doppelblinde Absetzversuche (Pato et al., 1988; Koran et al., 2002; Romano et al., 2001; Hollander et al., 2003) und eine Open label-Absetzstudie (Ravizza, Barzega & Bellino, 1996) analysiert, die unterschiedliche Designs und unterschiedliche Absetz-Definitionen benutzten; geschlossen wurde, dass die Rückfallraten nach Beendigung einer SRI-Behandlung ansteigen; es wurde empfohlen, eine erfolgreiche Medikation für 1-2 Jahre fortzuführen, bevor man ein graduelles Ausschleichen in Erwägung zieht.

Fineberg et al. (2007) ermittelten in ihrem RCT mit 320 auf Escitalopram ansprechenden Patienten eine Rückfallrate von 52% unter Placebo. Dies entsprach einer Erhöhung des Rückfallrisikos um das 2.7-fache gegenüber einer Weiterbehandlung mit Escitalopram. Fineberg et al. (2007) berichteten über ein 24-wöchigen RCT mit Escitalopram-Erhaltungstherapie verglichen mit Placebo bei Erwachsenen mit Zwangsstörung im Anschluss an eine 16-wöchige Open-label Behandlung mit Escitalopram (10 mg; ansteigend auf 20 mg, falls die initiale Dosierung unwirksam war). Die Studie fand in 62 Zentren in 14 Ländern statt. Das primäre Outcome-Maß war die Zeit bis zu einem Rückfall, definiert als Zunahme des Y-BOCS Wertes um mindestens 5, oder ein durch den Untersucher festgestellter Wirksamkeitsverlust. Nach der Open-label Behandlungsperiode (n=468) wurden Teilnehmer (TN) mit einer Response (n=320) – definiert als Abnahme im Y-BOCS Wert um mindestens 25% – in eine doppelblinde Phase einbezogen, in der die TN zufällig zugeordnet wurden, die Escitalopram-Dosis weiter einzunehmen oder ein Placebo (mittleres Alter = 36 Jahre, 49% Frauen). TN, die zuerst Escitalopram 20 mg bekommen hatten und danach ein Placebo, erhielten ein einwöchiges Ausschleichen mit einer 10 mg Dosis und dann für den Rest der

Studie ein Placebo. Die TN hatten einen Y-BOCS Wert von mindestens 20 vor Studienbeginn, litten für mindestens ein Jahr unter einer Zwangsstörung, unter der sie für mindestens 6 Monate stabil blieben. TN mit einer Primärdiagnose einer anderen psychischen, Persönlichkeits- oder Entwicklungsstörung während der letzten 6 Monate wurden ausgeschlossen; ebenso TN mit Suizidgedanken oder Suizidrisiko. Eine Kaplan-Meier Überlebensanalyse zeigte, dass die Rückfallzeit signifikant länger war für TN der Escitalopram- im Vergleich zur Placebogruppe ( $p < 0.001$ ). In der Escitalopramgruppe hatten 23% der TN einen Rückfall, verglichen mit 52% in der Placebogruppe ( $p < 0.001$ ). Während der Verblindungsphase brachen 13 TN in der Escitalopram- (8%) und 14 in der Placebogruppe (9%) die Studie ab. Die Gesamthäufigkeit an adversen Ereignissen betrug 39% in der Escitalopram- und 31% in der Placebogruppe. In dieser Studie wurde eine beträchtliche TN-Zahl aus Allgemeinpraxen rekrutiert (Daten hierzu wurden nicht in der Studie, aber später durch NICE berichtet), was eine größere Behandlungsresponse als in Behandlungszentren zur Folge gehabt haben mag, da diese Praxen evtl. mehr behandlungsresistente Fälle hatten.

In einer Metaanalyse (Donovan et al. 2010) wurden die Daten dieser Studie (Fineberg et al., 2007) kombiniert mit denen von vier doppelblinden Absetzstudien, die in der APA Guideline Erwähnung finden (Pato et al., 1988; Koran et al., 2002; Romano et al., 2001; Hollander et al., 2003)). Ein "Rückfall" – in unterschiedlichen Studien unterschiedlich definiert – fand sich bei 108 von 474 (22.7%) TN unter aktiver Medikation gegenüber 198 von 476 (41.6%) TN, die ein Placebo während der unterschiedlich langen Follow-up-Perioden eingenommen hatten.

Simpson et al. (2005) kritisierten in ihrer Arbeit, dass die Kriterien für die Definition von Rückfällen in unterschiedlichen Studien uneinheitlich gehandhabt wurden. Sie konnten zeigen, dass bereits kleine Veränderungen der Rückfallkriterien große Unterschiede in den Ergebnissen nach sich zogen. So variierten die Rückfallraten in ihrer eigenen Studie (Simpson et al. 2004) je nach verwendetem Rückfallkriterium zwischen 7% und 67%.

Mataix-Cols et al. (2016) schlagen deswegen einen Weg vor, der sich auf die Ergebnisse einer internetbasierten Umfrage – der Delphi-Umfrage – stützt, deren Ziel es war, einen globalen Expertenkonsensus zu ermöglichen hinsichtlich konzeptueller und operationaler Definitionen des Rückfalls, adaptiert aus der Literatur zu Depression.

Es besteht weiterhin der Bedarf an einer konsistenten einheitlichen Verwendung der durch einen Expertenkonsens definierten und operationalisierten Rückfallkriterien für zukünftige Studien zu Rückfällen und zur Rückfallprophylaxe.

Aufgrund der in den Studien untersuchten Beobachtungsdauern sollte eine wirksame Pharmakotherapie über mindestens 1-2 Jahre fortgesetzt werden. Das Absetzen der Medikation sollte nur schrittweise über mehrere Monate unter kontinuierlicher ärztlicher Symptombeobachtung erfolgen, um einer erneuten Verschlechterung der Symptomatik gegebenenfalls frühzeitig mit erneuter Dosiserhöhung oder Wiederaufnahme einer KVT entgegenzuwirken.

---

## **6-27**

**Bei Ansprechen auf eine Therapie mit SSRI sollte diese zur Vermeidung von Rückfällen für 1-2 Jahre fortgesetzt werden.**

**Das Absetzen einer Therapie mit SSRI sollte über einen Zeitraum von mehreren Monaten unter kontinuierlicher Symptombeobachtung erfolgen.**

**Empfehlungsgrad: Expertenkonsens**

**(Annahme mit 93.55% Zustimmung, 6.45% Enthaltungen)**

---

### **6.9.2. Interventionen zur Rückfallprophylaxe**

Das Ziel der Behandlung der Zwangsstörung sollte sein, das bestmögliche Behandlungsergebnis zu erzielen. Sowohl Heilung als auch Remission sind dabei adäquate Ziele eines nicht-episodischen Verlaufs (Pallanti et al., 2002; Bech, Lönn & Overø, 2010; Hollander et al., 2010). Elsner et al. (2020) konnten zeigen, dass Rückfälle dann gehäuft vorkamen, wenn vorher keine Remission ( $Y\text{-BOCS} < 12$ ) erreicht worden war. Dies bestätigen auch Studien von Braga et al. (2005) und Eisen et al. (2013).

Analysen der Daten von 4 Studien zur Rückfallprävention mit Escitalopram wurden von Bech, Lönn & Overø (2010) durchgeführt, um Patienten mit und ohne Residualsymptome hinsichtlich Rückfallraten und Krankheit insgesamt während doppelblinder 24-wöchiger Perioden zu erfassen. Die eingeschlossenen Studien waren: Gorwood et al. (2007), Allgulander, Florea & Huusom (2006), Montgomery et al. (2005) und Fineberg et al. (2007). Werte der Clinical Global Impression-Severity Skala und Rückfallstatus wurden in den oben genannten 4 Studien erfasst,

von denen jeweils eine Studie Patienten mit Majoren depressiven Störung (MDD), generalisierter Angststörung, sozialer Angststörung und Zwangsstörung (Fineberg et al., 2007) rekrutiert hatten. Angewandt wurde ein Mixed-Effekt-Modell mit Messwiederholung als Funktion der Montgomery-Asberg Depression Rating Skala (MADRS) Werte in den Items 1, 3 und 7 bei Randomisierung. Alle Studien zeigten eine statistisch signifikante ( $p < .0001$ ) standardisierte Effektstärke von ca. 0.7 für Escitalopram versus Placebo. Das Vorhandensein von Residualsymptomen war mit einer signifikant stärkeren Krankheitsschwere in allen 4 diagnostischen Gruppen behaftet und mit einem höheren (obwohl nicht signifikanten) Rückfallrisiko bei Patienten mit MDD oder Zwangsstörung. Der größte Unterschied in allen Studien zeigte sich für mit Escitalopram behandelte Patienten (Rückfallraten ~ 20% gegenüber etwa 50% bei Placebogabe).

Die Auswirkungen von Rückfällen auf die Werte in der Sheehan Disability Scale – SDS und auf die in der Medical Outcomes Study Short Form – SF-36 wurden von Hollander et al. (2010) bei 320 Patienten untersucht, die auf eine Open-label, flexible-Dosis-Behandlung mit Escitalopram ansprachen und die für eine randomisierte Behandlung ausgewählt wurden, in der sie entweder Escitalopram oder ein Placebo bekamen (Fineberg et al., 2007). Die Sheehan Disability Scale Teilwerte und die SF-36 Werte sagten bei Randomisierung nicht zukünftige Rückfälle voraus. Zu Studienabschluss hatten 119 Patienten Rückfälle (81 aus der Placebogruppe und 38 aus der Escitalopramgruppe). Patienten mit Rückfällen berichteten über signifikant größere funktionelle Beeinträchtigungen in allen 3 SDS Subskalen. Die mittleren Subskalenwerte zur letzten Beurteilung von Patienten mit oder ohne Rückfall waren Familienleben: 4.59 versus 2.05, soziales Leben: 4.39 versus 1.96 und Arbeit: 4.50 versus 1.77 (alle  $p < .01$ ). Patienten mit Rückfällen hatten auch signifikant niedrigere Werte in allen 8 Dimensionen der SF-36 im Vergleich zu Patienten ohne Rückfall.

Patienten ohne Rückfall, die Escitalopram bekommen hatten, berichteten über signifikant weniger Beeinträchtigungen in den Subskalen zu Familienleben und Arbeit in der SDS ( $p < .05$ ) und hatten signifikant bessere Werte in den SF-36 Dimensionen für soziales Leben, mentale Gesundheit und rollenbezogene-emotionale Beeinträchtigungen ( $p < .01$ ) verglichen mit den Patienten, die ein Placebo bekommen hatten. Gesundheitswerte waren signifikant höher für Patienten ohne, im Vergleich zu Patienten mit Rückfall.

Während der Open-label-Periode zur Rückfallprophylaxe hatten die meisten Patienten (386 von 468), die Escitalopram 20 mg/d bekommen hatten, geringere SDS-Subskalenwerte von Baseline zu Woche 8 und von Woche 8 zu Woche 16. Verglichen mit Non-Respondern hatten

diejenigen, die auf die Behandlung ansprachen, in der 16. Woche der Open-label Periode signifikant höhere Werte in allen SF-36 Dimensionen mit Ausnahme von körperbezogenen Schmerzen.

Deswegen gibt es eine hohe Notwendigkeit, einheitliche Behandlungs-Outcome-Kriterien zu verwenden und diese auch konsistent zu implementieren. Initial in diese Richtung bewegten sich, wie bereits mehrfach erwähnt, Mataix-Cols et al. (2016), die aus der Literatur zu Depression die konzeptuellen und operationalen Definitionen der Response auf Behandlung, Remission, Heilung (Erholung) und Rückfall bei Patienten mit Zwangsstörungen adaptierten.

Ähnlich wie bei Behandlung einer Depression lässt sich die Behandlung der Zwangsstörungen in drei Phasen aufgliedern: die Akuttherapie, die Erhaltungstherapie und die Rezidivprophylaxe, obwohl die Erhaltungstherapien und Langzeittherapien noch unzureichend untersucht, definiert und etabliert sind.

In Studien wird weiterhin empfohlen, dass die akuten Effekte von KVT (entweder ERP oder kognitive Therapie) langfristig aufrechterhalten werden sollen bei Patienten mit Zwangsstörung. Eine zweijährige Follow-up-Studie untersuchte Patienten, die randomisiert entweder einer Gruppen- oder einer individueller KVT zugeteilt wurden, die aus Exposition und Reaktionsverhinderung oder aus KVT bestand (Whittal et al. 2008). Es gab keinen signifikanten Unterschied im Ergebnis nach 2 Jahren zwischen beiden Therapieformen bei individueller KVT, aber nur etwas über die Hälfte aus jeder Behandlungsgruppe stand für eine Follow-up Untersuchung zur Verfügung. Obwohl 25 von 41 (61%) Patienten ein SSRI oder ein trizyklisches Antidepressivum einnahmen, als sie ausgewertet wurden, waren der Medikationsstatus und Veränderungen in diesem irrelevant für das Ergebnis. Etwas mehr als die Hälfte jeder Gruppe erfüllte die Kriterien einer „Heilung“/recovery: Ein Y-BOCS Wert von 10 oder darunter und eine Abnahme von der Baseline um mindestens 6 Punkte. Für Patienten in der Gruppen-KVT, erbrachte ERP eine signifikant höhere Y-BOCS-Verbesserung als individuelle KVT – sowohl bei Behandlungsende als auch beim Follow-up nach 2 Jahren, aber der Unterschied war gering (1.3 Y-BOCS Punkte). Unter den 45 von 73 (62%) Completern der Behandlung, die nach 2 Jahren noch zur Evaluation zur Verfügung standen, nahmen etwas über die Hälfte ein SSRI oder Antidepressivum, und für 18 (40%) waren die Heilungs-(recovery) Kriterien nicht erfüllt. Eingeschränkt wird die Ergebnisinterpretation durch fehlende Verblindung, zwischenzeitliche Behandlungen und ein unvollständiges Follow-up. Dennoch ist das günstige Langzeitergebnis für viele Patienten ist ermutigend.

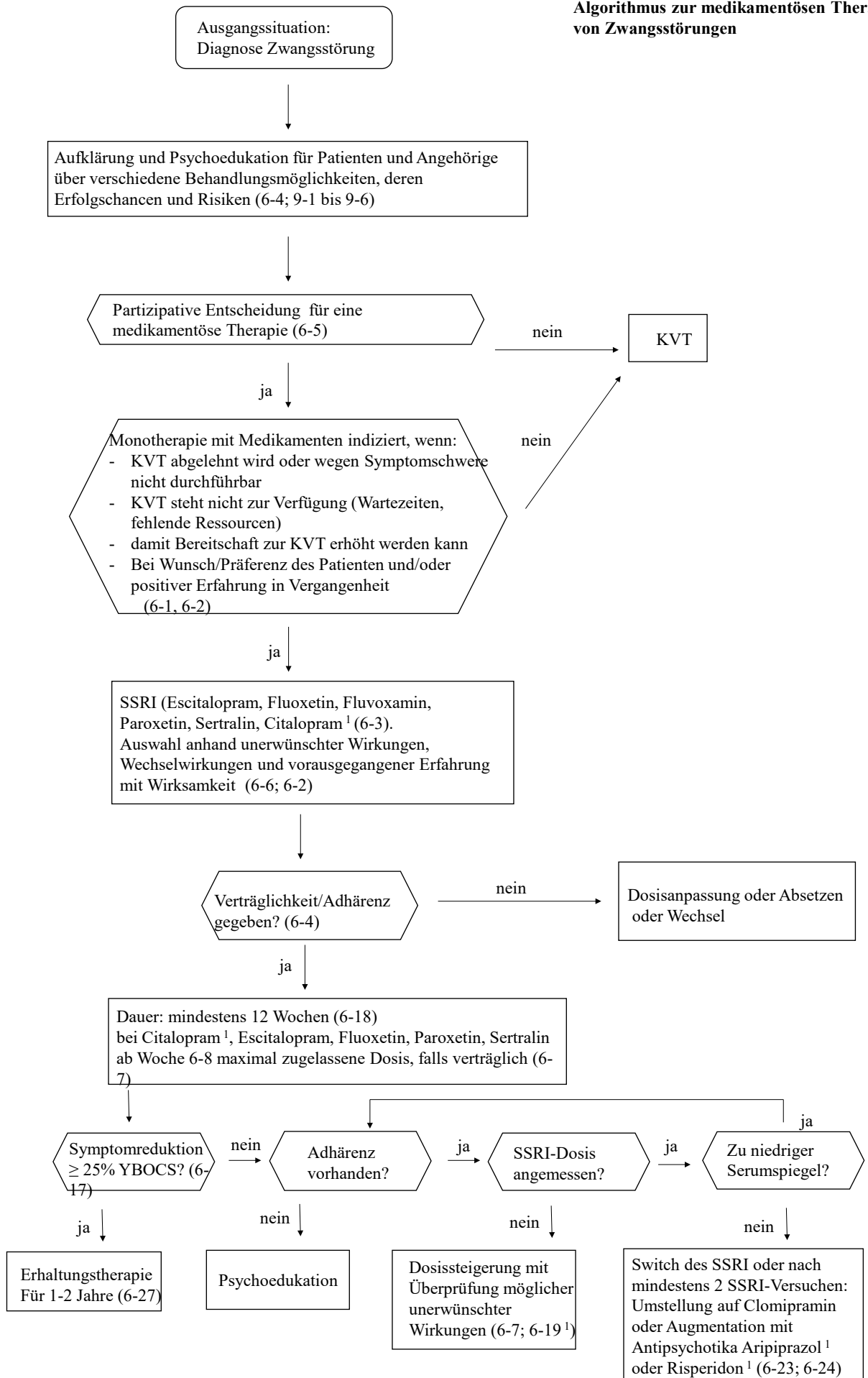
Eine fünfjährige Follow-up-Studie an 102 von 122 Patienten, die in einer von 2 randomisierten, doppelblinden Studien teilgenommen hatten, bei denen Fluvoxamin mit Kognitiver Therapie oder mit ERP zusammen angewandt wurde, zeigt, dass diese Anfangsbehandlungen aller Wahrscheinlichkeit nach sich langfristig positiv auswirken (Van Oppen et al. 2005). Da Patienten während der Follow-up-Periode unterschiedliche Behandlungen bekamen, kann man keine Schlussfolgerungen ziehen hinsichtlich der Langzeitwirksamkeit der initialen Behandlungen. Zur Follow-up Bewertung 5.5±1.3 Jahre nach Ende der Teilnahme an der Studie – nahmen 19% der Patienten, die kognitive Therapie bekommen hatten, und 33% derjenigen, die ERP bekamen, ein Antidepressivum ein, sowie 51% jener, die zufällig einer Fluvoxamin-Therapie zugeordnet worden waren. Die Mehrheit (63%) der Patienten hatten zusätzlich Psychotherapie innerhalb der Follow-up Periode bekommen. Definiert man “Heilung” als einen Y-BOCS Wert von 12 oder darunter und 7 oder mehr Punkte unter Baseline, dann fanden die Autoren keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Langzeiterholungsraten unter Patienten, die mindestens eine der drei initialen Behandlungen bekommen hatten: kognitive Therapie 53%, ERP 40%, Fluvoxamin 37%.

Für verschiedene Indikationsbereiche sind in jüngster Zeit Nachsorgekonzepte entwickelt und beforscht worden, die neben telefonbasierten Interventionen auch den Einsatz neuer Medien wie SMS, Computer oder Internet beinhalten (Siehe Psychotherapiekapitel 4.4 E-Mental Health). Erste Ergebnisse deuten auf positive Effekte hin (Andersson et al., 2014; Ferreri et al., 2019; Marzano et al., 2015). Weitere Forschungsaktivitäten speziell auch im Bereich der Zwangsstörungen sind nötig, um den Nutzen für diese Patientengruppe überprüfen zu können.

Zu empfehlen ist es, einen Rückfallmanagementplan in Kooperation mit den Patienten und ihren Familien zu entwickeln, basierend auf einer Wachsamkeit für auftretende Symptome und mit schnellem Zugang zu einer Behandlung, die sich zuvor als effektiv herausgestellt hatte. Sollte eine Medikation beendet werden, dann sollte dies graduell erfolgen, nach sorgfältiger Erklärung möglicher Konsequenzen, wie Absetzsymptome und Rückfallrisiko (Fineberg et al., 2020). Das Ausschleichen eines SSRI sollte eher über Monate erfolgen, um so das Risiko für Absetzsymptome sowie Rückfälle zu minimieren (Horowitz & Taylor, 2019).

# Algorithmus zur medikamentösen Therapie von Zwangsstörungen

Zusätzlich KVT zu jedem Therapiezeitpunkt empfehlen





## **7. Kombination von Psychotherapie und Psychopharmaka**

### **7.1. Einführung**

Nicht selten wird in der gegenwärtigen Versorgung von Patienten mit Zwangsstörung mit mehreren Therapien parallel gearbeitet, oft ohne explizite Koordination. Dies ist v.a. der Fall, wenn Patienten psychopharmakologisch anbehandelt werden und diese Behandlung dann über längere Zeit beibehalten wird. Einige dieser Patienten nehmen irgendwann auch eine Psychotherapie, häufig bei psychologischen Psychotherapeuten, in Anspruch und dann werden beide Therapien additiv durchgeführt. Es herrscht hierbei manchmal die Überzeugung, dass dies zu additiven Effekten führen könnte und damit den Patienten am besten geholfen wird. Es muss aber die Frage gestellt werden, ob die Kombination mehrerer wirksamer Komponenten tatsächlich eine weitere Steigerung der Effektivität mit sich bringt. Es ist vorstellbar, dass die Kombination von Psychotherapie und Pharmakotherapie additiv wirkt, aber es ist auch nicht auszuschließen, dass die Einnahme von Medikamenten eventuell die Motivation zur Durchführung von therapeutischen Übungen bzw. die Selbstwirksamkeitsüberzeugung verringern, was geringere Lernerfolge zur Konsequenz haben könnte. Häufig wird angenommen, dass Patienten, die aufgrund hohen Angsterlebens nicht zu einer Verhaltenstherapie bereit sind, durch die gleichzeitige psychopharmakologische Behandlung dazu in die Lage versetzt werden. Eine empirische Klärung dieser praktisch hochrelevanten Fragen ist dringend erforderlich. Im Folgenden soll der gegenwärtige Evidenzstand dargestellt werden.

### **7.2. Gegenwärtige Praxis**

Die gewählte Therapie bei der Behandlung von Patienten mit Zwangsstörung richtet sich meist nach der Verfügbarkeit von Behandlern, der Profession des aufgesuchten Behandlers und dem Zuweisungsmuster der primär aufgesuchten Helfer. Kombinationstherapie ist daher nicht selten eine wenig koordinierte Abfolge von Maßnahmen, die sich zu wenig an der wissenschaftlichen Evidenz und am klinischen Bild des Patienten orientiert. Eine verbesserte Zusammenarbeit der beteiligten Berufsgruppen ist daher für eine optimierte Behandlung anzustreben.

### **7.3. Ergebnis der Literaturrecherche**

Seit der letzten Version der Leitlinie sind einige neue Studien hinzugekommen. Diese werden in den jeweiligen Unterkapiteln dargestellt.

#### **7.4. Vergleich der Wirksamkeit kombinierter Therapie gegenüber Monotherapien mit Kognitiver Verhaltenstherapie oder mit SSRIs bzw. Clomipramin**

In der Leitlinienfassung von 2013 wurde festgestellt, dass Evidenz dafür existiert, dass eine kombinierte Therapie (Clomipramin oder SSRI + KVT) einer alleinigen Pharmakotherapie mit Clomipramin oder SSRI überlegen ist, während nur schwache Evidenz dafür existierte, dass zusätzliche Pharmakotherapie mit Clomipramin oder SSRI während einer VT, KT oder KVT bessere Therapieergebnisse erbringt. Am ehesten wurde eine additive Wirkung für Patienten, die hauptsächlich an Zwangsgedanken litten sowie bei Patienten mit ausgeprägter depressiver Symptomatik gefunden. Dabei waren die Vorteile einer kombinierten Therapie in den ersten Monaten der Therapie zu beobachten. Zudem zeigten manche Studien in der akuten Behandlungsphase eine schnellere Reduktion der Zwangssymptomatik unter kombinierter Therapie, wobei im weiteren Verlauf die Unterschiede zwischen einer kombinierten Therapie gegenüber einer alleinigen KVT nicht mehr signifikant waren. Es bleibt festzustellen, dass der größte Teil der Studien keine hohe methodische Qualität aufwies.

Neu dazugekommen sind Studien von Giasuddin et al. (2013) und Fineberg et al. (2018). Bei Giasuddin et al. (2013) wurde die Kombination von Fluoxetin und KVT (n = 15) mit einer Monotherapie mit Fluoxetin (n = 15) verglichen. In beiden Therapiearmen zeigten sich gute Besserungsraten (Reduktion um 40-50 % des Baselinewerts), die prä-post Differenzen unterschieden sich aber nicht signifikant zwischen den Gruppen. Die Studie verwendete keine ITT-Analysen, und zur Symptommessung wurde nicht die Y-BOCS herangezogen, sondern eine weitgehend unbekannte Selbstbeurteilungsskala. Dies machte eine Verblindung der Ergebnismessung unmöglich. Die Studie von Fineberg et al. (2018) wurde in manchen Aspekten in methodisch hochwertiger Weise durchgeführt (Randomisierung, Verblindung der Rater und Adhärenzüberprüfung), allerdings waren die Stichproben (Sertralin: n = 15; KVT + Sertralin: n = 16) sehr klein und die Dropout-Raten sehr hoch (Sertralin: 60%, Kombinationstherapie: 50 %). Demzufolge waren die statistischen Vergleiche ohne Aussagekraft. In den beiden Studien wurde also keine zusätzliche Evidenz gewonnen für die in früheren Studien beobachtete Tendenz, dass Kombinationstherapie (KVT + SSRI) der alleinigen SSRI-Behandlung überlegen ist, allerdings auch keine, die die früheren Ergebnisse relativiert.

In zwei neueren Metaanalysen wurde die Thematik der Kombinationstherapie mit Pharmaka und KVT über alle verfügbaren Studien hinweg adressiert. Öst et al. (2015) berichteten einen aggregierten Vergleich der Bedingungen KVT versus KVT + Pharmakotherapie (6 Studien),

der keinen signifikanten Unterschied im Ausmaß der Symptombesserung und der Quote klinisch signifikant gebesserter Patient\*innen zeigte. In der Netzwerk-Metaanalyse von Skapinakis et al. (2016) wird ein über den Effekt der SSRIs bzw. Clomipramin hinausgehender Effekt von Kombinationsbehandlungen mit KVT von - 5.2 Punkten auf der Y-BOCS (bei Fluvoxamin) und - 8.0 (bei Clomipramin) berichtet. Dies entspricht der Größenordnung der Effekte von KVT gegenüber Pillenplacebo oder psychologischen Placebobedingungen.

Zusammenfassend ist also festzustellen, dass zusätzliche KVT während einer Pharmakotherapie mit SSRI oder Clomipramin bessere Ergebnisse erwarten lässt, während zusätzliche Pharmakotherapie während einer KVT keine nachweisbare Überlegenheit gegenüber der KVT-Monotherapie besitzt, eine Tendenz dazu aber am ehesten im Frühverlauf der Therapie und bei Patienten vorliegt, die eine schwere komorbide Depression aufweisen.

---

#### **7-1**

**Die psychopharmakologische Therapie einer Zwangsstörung mit SSRI/Clomipramin soll mit einer Kognitiven Verhaltenstherapie (KVT) mit Expositionen kombiniert werden.**

**Empfehlungsgrad: A**

**(Annahme mit 92.5% Zustimmung; 7.5 % Enthaltungen)**

---

#### **7-2**

**Die Kognitive Verhaltenstherapie (KVT) mit Exposition kann mit dem Ziel eines schnelleren Wirkungseintritts und/oder bei Vorliegen einer komorbiden, mindestens mittelgradigen depressiven Episode durch eine leitliniengerechte Psychopharmakotherapie mit SSRI oder Clomipramin ergänzt werden.**

**Empfehlungsgrad: 0**

**(Annahme mit 90.7% Zustimmung; 2.3% Ablehnungen, 7% Enthaltungen)**

---

## **7.5. Wirksamkeit der Kombinationstherapie mit KVT und SSRI/Clomipramin im Anschluss an eine alleinige Psychopharmakotherapie**

Bei dieser Fragestellung geht es um die Wirksamkeit des Hinzufügens einer psychotherapeutischen Intervention zur weiterbestehenden SSRI-Medikation. Dies ist insbesondere für Situationen interessant, wo eine unzureichende Response auf die primäre psychopharmakologische Behandlung vorliegt. Die letzte Version der Leitlinie kam zu dem Schluss, dass randomisierte kontrollierte wie auch unkontrollierte Prä-post-Vergleiche konsistent zeigen, dass eine im Anschluss an eine adäquate Pharmakotherapie durchgeführte (K)VT zu weiteren bedeutsamen Besserungen der Zwangssymptomatik führt, und zwar sowohl bei Patienten, die ungenügend auf die Pharmakotherapie respondierten als auch bei solchen, die vorher eine Response (d.h. mindestens 25% Besserung im Y-BOCS Gesamtwert) gezeigt hatten. Daraus wurde die starke Empfehlung abgeleitet, dass bei nicht ausreichender Therapieresponse auf Psychopharmaka oder noch klinisch relevanter Zwangssymptomatik Patienten zusätzlich eine leitliniengerechte Kognitive Verhaltenstherapie mit Exposition und Reaktionsmanagement angeboten werden soll.

Im aktuellen Suchzeitraum kamen neue Studien hinzu, drei davon sind allerdings lediglich Weiterführungen der Studie von Simpson et al. (2008), welche bereits in die o.g. Beurteilung im Rahmen der letzten Leitlinienversion einging. Foa et al. (2013) führten nach Ende dieser 8-wöchigen randomisierten Studie bei den Patienten, die auf die jeweiligen Bedingungen positiv respondiert hatten, für 24 Wochen die jeweilige psychologische Interventionsbedingung fort. Die vorherige SSRI Medikation wurde beibehalten. Die psychologischen Interventionssitzungen waren niederfrequent (45 Minuten einmal im Monat). Die Gruppe mit Stressmanagement war allerdings sehr klein ( $n = 11$ ), die mit expositionsbasierter VT dagegen größer ( $n = 38$ ). Weitere Verbesserungen konnten nicht festgestellt werden, die Erfolge blieben aber in beiden Bedingungen erhalten, ebenso wie die Unterschiede zwischen den Bedingungen. Simpson et al. (2013) verglichen in einer weiteren Augmentationsstudie Patienten, die nach 12-wöchiger adäquater SSRI-Behandlung weiterhin eine zumindest moderate Symptomatik aufwiesen und daraufhin in Augmentationsbedingungen entweder mit Risperidon ( $n = 40$ ) oder mit expositionsbasierter VT ( $n = 40$ ) bzw. mit Placebo ( $n = 20$ ) randomisiert wurden. Expositionsbasierte VT war sowohl der Risperidonbedingung als auch der Placebobedingung signifikant überlegen. 43 % in der VT-Gruppe remittierten, während das nur bei 13% in der Risperidongruppe und bei 5% in der Placebogruppe der Fall war. Bei Foa et al. (2015) wurden dann die Follow-up Beobachtungen der zuletzt genannten Studie berichtet. Bei den Respondern

wurden die Augmentationsbedingungen weitere 6 Monate fortgeführt. Es zeigten sich weitere Besserungen in geringem Ausmaß, die Unterschiede zwischen den Bedingungen blieben erhalten. Zwei unkontrollierte Beobachtungsstudien sind mit den vorgenannten kontrollierten Studien kompatibel. Nakatani & Nakagawa (2008) behandelten Patienten, die nach Fluvoxamin-Behandlung weiterhin moderate bis schwere Symptome zeigten, zusätzlich mit expositionsbasierter VT. Sieben von 8 Patienten respondierten daraufhin, bei einer durchschnittlichen Y-BOCS Reduktion von 12 Punkten. McLean et al. (2015) zeigten in einer offenen Beobachtung an Patienten, die auf Augmentation der SSRIs mit Risperidon nicht ausreichend respondierten (Simpson et al., 2013; Foa et al., 2015), dass eine daraufhin durchgeführte expositionsbasierte VT bei 16% der Patienten zum Ende der 8-wöchigen VT-Therapie zur Remission führte, und bei 34% zur Remission bei der Nachbeobachtung nach 4 Monaten.

Insgesamt erhärten die neueren Studien die bisherige Schlussfolgerung, dass bei nicht ausreichender Therapieresponse auf psychopharmakologische Behandlung eine anschließende expositionsbasierte VT noch substanzielle Symptombesserungen erbringen kann. Diese sind nach ersten Beobachtungen, zumindest bei niederfrequenter Fortsetzung dieser Interventionen, nachhaltig.

---

### 7-3

**Bei nicht ausreichender Therapieresponse auf Psychopharmaka oder noch klinisch relevanter Zwangssymptomatik soll Patienten mit Zwangsstörung zusätzlich eine leitliniengerechte Kognitive Verhaltenstherapie (KVT) mit Exposition angeboten werden.**

**Empfehlungsgrad: A**

**(Annahme mit 95% Zustimmung, 5 % Enthaltungen)**

---

## **7.6. Wirksamkeit der Kombinationstherapie mit KVT und SSRI/Clomipramin im Anschluss an eine alleinige KVT**

Die Frage, ob bei ausbleibendem Erfolg einer (K)VT ein Wechsel auf bzw. eine zusätzliche Therapie mit SSRIs oder Clomipramin sinnvoll ist, wurde in der letzten Leitlinienversion gar nicht gestellt, da es dazu keine Studien gab. Mittlerweile ist eine Studie an erwachsenen Patienten publiziert, die dieses Thema adressiert.

Van Balkom et al. (2012) behandelten 48 Patienten, die nicht auf expositionsbasierte VT angesprochen hatten, randomisiert entweder mit Kognitiver Therapie (n = 22) oder mit Fluvoxamin (n = 26) weiter. Es gab allerdings viele Abbrecher, insbesondere in der Fluvoxamin-Bedingung (50%). Sowohl in der ITT Auswertung als auch bei den nach Protokoll Behandelten zeigte sich eine Überlegenheit der Fluvoxamin-Behandlung im Vergleich zur KT. Allerdings war auch die Verbesserung unter Fluvoxamin nur mäßig. Es wäre von hoher Relevanz, zu dieser Frage weitere Studien durchzuführen, da sie im klinischen Alltag häufig beantwortet werden muss. Da aktuell nur eine Studie vorliegt, die zudem wegen hoher Abbrecherraten nur eingeschränkt interpretierbar ist, lässt sich noch keine Empfehlung ableiten.

## **7.7. Effekte von Verhaltenstherapie beim Absetzen einer Psychopharmakotherapie**

An sich ist die Fragestellung, wie und wie lange mit einer Pharmakotherapie nach einer wirksamen kombinierten Therapie aus Kognitiver Verhaltenstherapie und Medikation weiter verfahren werden kann und soll, klinisch sehr bedeutsam. Insbesondere stellt sich die Frage, ob die Verhaltenstherapie vor einem Symptommrückfall nach Absetzen der Pharmakotherapie mit SSRI oder Clomipramin schützt, so wie in der Literatur nach einer Monotherapie zumindest teilweise beschrieben (siehe Kapitel 6). Seit der letzten Leitliniengabe gibt es dazu keine neuen Erkenntnisse aus Studien. Auch in internationalen Leitlinien wird dazu nicht explizit Stellung genommen. In der ersten Auflage dieser Leitlinie wurde eine eher schwache, aber konsistente Evidenz aus naturalistischen Studien, post-hoc Analysen und Nachbeobachtungsstudien dafür gesehen, dass die Durchführung einer VT oder KVT zusätzlich zur Pharmakotherapie die Rückfallraten bei Absetzen der Medikation reduziert.

Es ist daher empfehlenswert, vor dem Absetzen einer (wirksamen) Monotherapie mit SSRI oder Clomipramin eine KVT anzubieten, um möglichen Rückfällen bei Absetzen einer Medikation vorzubeugen.

## **8. Biologische, nicht-pharmakologische Verfahren in der Behandlung von Patienten mit therapierefraktären Zwangsstörungen**

Die in diesem Kapitel aufgeführten Verfahren stellen nicht primär eine Alternative zur psychotherapeutischen und pharmakologischen Therapie (Kapitel 4-6) dar. Es handelt sich vielmehr um Verfahren, die bei ausbleibender oder unzureichender Wirksamkeit (Therapierefraktärität) augmentativ eingesetzt wurden. Im Unterschied dazu erhält ein beträchtlicher Teil der mit tiefer Hirnstimulation (THS) behandelten Patienten keine pharmakologische Medikation, mithin stellt das Absetzen der Medikation ein nachrangiges Ziel der THS dar. Die hier vorgenommenen Empfehlungen zu den einzelnen Verfahren fußen auf der in Kapitel 12 angewendeten Definition von ungenügendem Ansprechen auf Therapie und setzen die Berücksichtigung der Empfehlungen zum Vorgehen bei ungenügendem Ansprechen voraus. In den herangezogenen Studien wurden allerdings unterschiedliche Definitionen für ungenügendes Ansprechen (Therapierefraktärität) verwendet. Im einfachsten Fall handelte es sich lediglich um eine pharmakologische Therapierefraktärität ohne Ausschöpfung psychotherapeutischer Optionen.

### **8.1. Nicht invasive Stimulationsverfahren**

Folgende nicht invasive Hirnstimulationsverfahren wurden bei Patienten mit Zwangsstörung eingesetzt: Elektrokonvulsionstherapie (EKT), Transkranielle Magnetstimulation (TMS) und die Transkranielle Gleichstromstimulation (transcranial direct current stimulation; tDCS). Außerdem findet sich eine Studie zu transkutaner Elektroakupunktur.

#### **8.1.1. Transkranielle Magnetstimulation (TMS)**

Über 20 RCTs mit mehr als 700 Patienten wurden bislang durchgeführt. Zielregionen waren der dorsolaterale Präfrontalcortex, und zwar links (3 Studien), rechts (6 Studien), beziehungsweise randomisiert rechts oder links (4 Studien). Weitere Zielregionen waren die supplementärmotorische Area (SMA; 6 Studien), der mediale Präfrontalcortex/Cingulum (2 Studien), ferner der orbitofrontale Cortex (2 Studien). Die Studien umfassten zwischen 10 und 50, sowie in der Studie von Carmi et al. (2019) 94 Teilnehmer bei Behandlungsdauern von 1-6 Wochen, mit im Höchstfall bis zu 3 Monaten Nachbeobachtungszeit. In den placebokontrollierten Studien wurden unterschiedliche (oft suboptimale) Placebo-Bedingungen gewählt: Äquivalente Stimulation einer hypothetisch nicht beteiligten Region (Greenberg et al.,

1997), Benutzung einer inaktiven Sham-Spule (Sachdev et al., 2007), Kippung der aktiven Spule um 45-90° (Alonso et al., 2001; Prasko et al., 2006). Da sich typischerweise mehrere Stimulationsparameter (Frequenz, Dauer, Häufigkeit, Hirnlokalisation der Placebostimulation) unterscheiden, sind die Studien miteinander nur eingeschränkt vergleichbar. In gut der Hälfte aller Studien fand sich ein signifikanter Effekt bzw. Unterschied zwischen aktiver Stimulation und Placebo-Bedingung hinsichtlich der Gesamtwerte in der Y-BOCS. Beobachtungen über mehrere Monate wurden zumeist nicht durchgeführt und Langzeituntersuchungen fehlen, so dass sich die Evidenz wesentlich auf einen Kurzeffekt über mehrere Wochen bezieht. Dessen ungeachtet zeigt - auch metaanalytisch - die niederfrequente Stimulation des linken dorsolateralen Präfrontalcortex (DLPFC) den stärksten Effekt, gefolgt von der SMA und dem rechten DLPFC (Liang et al., 2021).

Zwei von drei Studien (=13% aller Studien), die Einschätzungen der Teilnehmer bzgl. Gruppenzugehörigkeit beinhalten, zeigen keinen signifikanten Effekt der rTMS gegenüber Placebostimulation (Mansur et al., 2011). Die dritte Studie (Carmi et al., 2018) zeigte eine Überlegenheit von Hochfrequenzstimulation gegenüber Niederfrequenzstimulation. Es handelt sich jedoch lediglich um eine Completer-Analyse während eine ITT-Analyse bei vielen Studienabbruchern in dieser Studie entscheidend für die Beurteilung gewesen wäre.

Die zwei dreiarmligen Studien die jeweils direkt Hochfrequenzstimulation vs. Niederfrequenzstimulation vs. Placebostimulation verglichen haben, widersprechen sich bzgl. der Frequenzspezifität des therapeutischen Effektes (Carmi et al., 2018; Elbeh et al., 2016).

Mäßiggradige Nebenwirkungen waren in allen Studien entweder nur unter der Stimulation oder vorübergehend zu beobachten: häufig Kopfschmerzen, lokale Reizung der Kopfhaut, Stimulation des N. facialis. Bemerkenswerterweise finden sich über die Studien hinweg keine Unterschiede hinsichtlich Abbruchquote zwischen aktiver Bedingung und Kontrollbedingung (Acevedo et al., 2021; Liang et al., 2021). Bei fehlendem Direktvergleich ist hinsichtlich Nebenwirkungen von einem Vorteil gegenüber Antipsychotika-Augmentation auszugehen.

Zusammenfassend findet sich eine Evidenz für einen zumindest transienten, moderaten Effekt über Wochen bis wenige Monate mit einer mittleren Reduktion der Symptomatik von 20% (gegenüber 10% bei Scheinstimulation, bei sehr großer Spanne). Die Verträglichkeit der Behandlung war durchweg gut. Zu berücksichtigen sind vielfach inkonsistente Ergebnisse unter Verwendung heterogener Stimulationsprotokolle.



**Repetitive Transkranielle Magnetstimulation (rTMS) kann bei Patienten mit Zwangsstörung mit unzureichendem Ansprechen auf Verfahren der ersten Wahl mit dem Ziel einer kurzfristigen Symptumlinderung angewendet werden.**

**Empfehlungsgrad: 0**

**(Annahme mit 75.76% Zustimmung, Ablehnung 3.03%, Enthaltungen 21.21%)**

---

### **8.1.2. Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)**

Zu transkranieller Gleichstromstimulation (tDCS) liegen vier kleine RCTs mit insgesamt 117 Patienten vor; davon entfallen 60 Patienten auf den größten und relevantesten RCT von Yoosefee et al. 2020. Hier fand sich kein Zusatzeffekt einer anodalen tDCS zusätzlich zu Fluoxetin gegenüber einer Scheinstimulation und Fluoxetin, zu allen Zeitpunkten (4 Wo, 8 Wo, 4 Wo nach Beendigung). Sehr kurzfristige Effekte der tDCS wurden in zwei kleineren RCTs (Gowda et al., 2019; Bation et al., 2019; jeweils nach 5 Tagen Stimulation) zwar berichtet, verschwanden jedoch nach 4 bzw. 12 Wochen (Bation et al., 2019) während Gowda et al. längere Zeiträume nicht betrachteten.

Die Studie von d’Urso et al. (2016) erlaubt aufgrund der sehr kleinen, nichtrepräsentativen Stichprobe (4 vs. 6 Patienten mit kathodaler vs. anodaler Stimulation nach Screening von ursprünglich 155 Patienten) bei fehlender nicht stimulierter Kontrollgruppe keine Aussagen zur Wirksamkeit der tDCS.

Die Studien unterscheiden sich zudem stark insbesondere hinsichtlich der Patientenkollektive, Stimulationsprotokolle sowie Beobachtungsdauer. Nebenwirkungen sind ausgesprochen milde und auf Placebo-Niveau.

**Die Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) sollte wegen unzureichender Wirksamkeitsnachweise bei Patienten mit Zwangsstörung nicht durchgeführt werden.**

**Empfehlungsgrad: B**

**(Annahme mit 97% Zustimmung und 3% Enthaltungen)**

---

### **8.1.3. Elektrokonvulsionstherapie (EKT)**

Zur EKT existieren hinsichtlich der Anwendung bei therapierefraktären Patienten mit Zwangsstörung keine neueren Daten, die über die in die NICE-Leitlinie bereits eingeflossene Evidenz hinausgehen. Weiterhin stützt sich die Evidenz ausschließlich auf Fallberichte und retrospektive Fallserien, die vielfach Fragen bzgl. Diagnose, Komorbidität, Krankheitsschwere, Symptomspezifität der Symptomveränderung offen lassen. In der offenen Studie von Khanna et al. (1988) wurden zwar vorübergehende Besserungen der Zwangs- und depressiven Symptomatik beobachtet, die jedoch nach sechs Monaten wieder zum Ausgangswert zurückgingen.

Insgesamt fehlen methodisch verlässliche Daten aus kontrollierten, randomisierten Studien. EKT-behandelte Patienten erhielten dabei fast immer zusätzlich auch andere Therapieformen. Zudem findet sich eine hohe Komorbiditätsrate unter den Einzelfallbefunden (Schizophrenie, Depression, Tourette-Syndrom). Unabhängig davon sind die vorliegenden Daten zur EKT bei der Zwangsstörung insofern nicht ermutigend, als beobachtete Symptomveränderungen häufig nur vorübergehend waren (Khanna et al., 1988). Da die widersprüchliche und methodisch sehr schwache Evidenz vor allem aus Einzelfallbeobachtungen stammt, ist ein Positivbias zugunsten erfolgreicher Behandlungen wahrscheinlich.

Aus diesem Grund leiten die Autoren der größten Übersicht zur EKT bei Zwangsstörung (Fontenelle et al., 2015) keine Empfehlung zur EKT ab, obwohl in 50 Publikationen mit insgesamt 279 Patienten in 60% der Fälle irgendein (!) „positiver Effekt“ beobachtet wurde,

wobei die Y-BOCS nur teilweise eingesetzt wurde bei sehr variablen und oft unzureichend definierten Outcome-Kriterien.

Außerdem ist etwa im Vergleich zur TMS eine höhere Nebenwirkungsrate und -schwere zu berücksichtigen, auch weil die allgemeinen Risiken einer mehrfachen Narkose hinzukommen. Insgesamt fehlen also zuverlässige Wirksamkeitsnachweise, um unter Abwägung möglicher Nebenwirkungen eine Indikation für EKT bei therapierefraktärer Zwangsstörung zu begründen.

---

## **8-3**

**Elektrokonvulsionstherapie (EKT) sollte zur Behandlung von Patienten mit therapierefraktärer Zwangsstörung nicht angewendet werden.**

**Empfehlungsgrad: B**

**(Annahme mit 92.5% Zustimmung, 7.5 % Enthaltungen)**

---

## **8.2. Chirurgische Verfahren**

Neurochirurgische Eingriffe zur Behandlung therapierefraktärer Zwangsstörungen sind seit gut 20 Jahren wieder in das Interesse der Öffentlichkeit gerückt, insbesondere durch die Entwicklung der tiefen Hirnstimulation (THS) als ein minimalinvasives, reversibles Operationsverfahren als verhältnismäßig nebenwirkungsarme Alternative zu den bereits seit mehreren Jahrzehnten in einigen Ländern durchgeführten neuroläsionellen (ablativen) Verfahren. Während sich seit der NICE-Leitlinie keine grundlegend neuen Aspekte zu ablativen chirurgischen Verfahren ergeben, wurde die Evidenz hinsichtlich der tiefen Hirnstimulation nennenswert erweitert.

### **8.2.1. Tiefe Hirnstimulation (THS)**

Zur tiefen Hirnstimulation liegen neben einigen Fallstudien mittlerweile mehrere Doppelblindstudien mit Cross-over-Design („Stimulation an“ im Vergleich mit „Stimulation aus“ vs. „Stimulation aus“ im Vergleich mit „Stimulation an“) vor, meist mit recht kleinen Fallzahlen. Zielgebiete der Hirnstimulation waren der vordere Kapselschenkel (Capsula

interna), der Nucleus accumbens (NA), der Nucleus subthalamicus (NST) sowie der Nucleus Striae Terminalis (BNST).

Denys et al. (2010) konnten unter beidseitiger Stimulation des Nucleus accumbens bei 16 Patienten im Rahmen einer initialen 8-monatigen open-label Phase eine Y-BOCS Reduktion um 46% von im Mittel 33.7 auf 18.0 feststellen. Kein Patient verschlechterte sich unter der Stimulation, 9 Patienten zeigten eine klare Response im Sinne einer mindestens 35%igen Symptomreduktion. Eine anschließende 4-wöchige doppelblinde cross-over Phase konnte die signifikante Überlegenheit der aktiven Stimulation im Vergleich der Schein-Stimulation zeigen (25% größere Symptomreduktion).

Luyten und Mitarbeiter (2015) berichteten in einer Untersuchung mit 24 Patienten eine ähnliche Response-Rate von 53% in den ersten Monaten nach Implantation, in diesem Fall unter beidseitiger Stimulation des Nucleus Striae terminalis bzw. des vorderen Kapselschenkels. In der anschließenden doppelblinden cross-over Phase zeigte sich eine signifikant größere Symptomverbesserung während der aktiven Stimulation (42%) im Vergleich zur Scheinstimulation (11%). Dies spricht neben einem leichten Placebo- bzw. Mikroläsionseffekt in Übereinstimmung mit der o.g. Studie von Denys et al. für eine klare stimulationsabhängige therapeutische Wirkung.

Die Ergebnisse dieser beiden bislang größten randomisiert kontrollierten Doppelblindstudien werden recht konsistent von den zuvor publizierten Untersuchungen unterstützt (Nuttin et al., 1999, 2003; Abelson et al., 2005; Mallet et al., 2008; Huff et al., 2010), wobei der Effekt in der Studie von Huff und Mitarbeitern bei nur einseitiger Stimulation des Nucleus accumbens (n=10) nur moderat ausgeprägt war. Ebenfalls konsistent über die Studien zeigten sich mit der Reduktion der Zwangssymptome einhergehende Verbesserungen hinsichtlich Angst und Depressivität.

Unerwünschte Wirkungen werden von allen Arbeitsgruppen konsistent als häufig beschrieben und sind meist transienter Natur. Die Autoren beschreiben implantationsbedingte (Taubheit an der Implantationsstelle, Wundinfektion, Blutung an der Einstichstelle, Kopfschmerz, Müdigkeit, Übelkeit) und stimulationsabhängige Nebenwirkungen (Elektrisierungsgefühl um den Neurostimulator, unangenehmes Empfinden an den Kabelenden, transiente hypomane Symptome, anhaltende Libidozunahme, leichte Vergesslichkeit, Wortfindungsstörungen, Gewichtszunahme, Insomnie, Reizbarkeit, Krampfanfall, Suizidgedanken). Die Datenlage, insbesondere auch zu möglicherweise schwerwiegenden und anhaltenden unerwünschten Wirkungen, hat sich durch mehrere in den letzten Jahren publizierte Follow-Up Studien

deutlich erweitert. So konnten Graat et al. (2020) 50 Patienten über einen Zeitraum bis zu 13 Jahre nach Implantation beobachten und fanden außer unmittelbar implantationsbedingten unerwünschten Ereignissen (Infektion mit der Notwendigkeit der Explantation und Re-Implantation der Elektroden bei 1 Patienten; Re-Implantation aufgrund nicht optimaler Elektrodenposition bei 6 Patienten) keine über die oben beschriebenen hinausgehenden unerwünschten Wirkungen. Auch in einer größeren Studienpopulation (n=70) mit einem Follow-Up von 12 Monaten zeigten sich keine fatalen bzw. überdauernden unerwünschten Wirkungen (Denys et al., 2020). Menchon et al. (2019) kamen ebenfalls zu dem Schluss, dass die über 12 Monate hinweg bei 30 Patienten identifizierten Nebenwirkungen in Relation zum Nutzen der THS gut vertretbar seien. Zwar traten bei allen Studienteilnehmern unerwünschte Wirkungen auf, allerdings waren diese überwiegend milder Ausprägung und vorübergehender Natur. Zu den schwersten UAWs gehört ein epileptischer Anfall unter Änderung der Stimulationsparameter. Chabardes et al. (2020) berichteten dagegen von 2 Suiziden innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums von 5 Jahren bei ihren Studienteilnehmern (n=19). Während einer der beiden Patienten keine symptomatische Verbesserung der Zwangssymptomatik durch die THS erreichen konnte und der Suizid daher wahrscheinlich im Rahmen der unverändert chronischen und therapierefraktären Zwangserkrankung zu verstehen war, hatten sich die Y-BOCS Werte der zweiten Patientin in Folge der THS um 90% reduziert, allerdings litt sie an einer komorbiden, schweren depressiven Erkrankung. Bereits in einer frühen Fallserie wurde ein Suizid beobachtet (Abelson et al., 2005). Der Zusammenhang mit der THS ist als jeweils uneindeutig zu betrachten.

Über alle bislang publizierten Follow-Up Studien hinweg erwies sich der Effekt der tiefen Hirnstimulation als anhaltend. Die berichteten Responderraten (konsistent definiert als >35% Reduktion in der Y-BOCS) reichen im Langzeitverlauf von 50% (Graat et al., 2020) bis 74% (Chabardes et al., 2020). Über die reinen symptombezogenen Effekte hinaus konnten mehrere Arbeitsgruppen zudem deutliche und signifikante Verbesserungen in der Lebensqualität nachweisen (Ooms et al., 2014; Graat et al., 2020; Menchon et al., 2019; Winter et al., 2020). Winter et al. (2020) führten hierzu eine 8-jährige Nachbeobachtung im Rahmen einer Fallserie durch. Ooms et al. (2014) finden darüber hinaus Hinweise auf einen Mehrwert einer KVT unter Stimulation gegenüber alleiniger Stimulation. Kontrollierte Studien hierzu fehlen noch. Das Absetzen unzureichend wirksamer Medikation und die Ermöglichung einer erfolgreichen KVT sind weitere Ziele einer THS.

Fazit: Die bilaterale tiefe Hirnstimulation hat sich in randomisiert-kontrollierten Studien für schwersterkrankte Betroffene nach Ausschöpfung aller evidenzbasierten Verfahren als Behandlungsoption etabliert mit erwartbar weiterhin niedrigen Behandlungszahlen. Vor der Anwendung der THS sollten alle medikamentösen und psychotherapeutischen Behandlungsoptionen leitliniengerecht sicher ausgeschöpft worden sein, d.h. eine umfassende Therapierefraktärität (s. Definition Kap. 4) sichergestellt sein. In der bisherigen Praxis ist dies speziell für die Ausschöpfung psychotherapeutischer Optionen nicht umfassend erfolgt. Aufgrund des kritisch abzuwägenden Nutzen-Risiko-Verhältnisses und neurochirurgisch-neuropsychiatrischer Expertise bei Indikationsstellung und Nachsorge (Parametereinstellung) sollte diese Therapiemethode nur in dafür spezialisierten Zentren und standardisierter Evaluation durchgeführt werden.

---

#### **8-4**

**Die beidseitige tiefe Hirnstimulation kann unter kritischer Nutzen-/Risikoabwägung bei schwerstbetroffenen Patienten mit Zwangsstörung mit fehlendem Ansprechen auf mehrere leitliniengerechte Therapien<sup>1</sup> durchgeführt werden.**

**Empfehlungsgrad: 0**

**(Annahme mit 81.25% Zustimmung und 18.75% Enthaltungen)**

<sup>1</sup>siehe Statement 8-5

---

#### **8-5**

**Die Indikation zur tiefen Hirnstimulation stellen psychiatrische Zentren mit Expertise für dieses Verfahren.**

**Empfehlungsgrad: Statement**

**(Annahme mit 81.25% Zustimmung und 18.75% Enthaltungen)**

---

**8-6**

**Die beidseitige tiefe Hirnstimulation bei schwerstbetroffenen Patienten mit therapierefraktärer<sup>1</sup> Zwangsstörung soll möglichst nur an spezialisierten Zentren durchgeführt werden.**

**Empfehlungsgrad: Expertenkonsens**

**(Annahme mit 97.5% Zustimmung und 2.5 % Enthaltungen)**

**<sup>1</sup>Nach Ausschöpfung leitliniengerechter psychotherapeutischer und medikamentöser Standardverfahren (Empfehlungsgrad A) inkl. Empfehlungen zum Umgang mit Therapieresistenz (insb.: Ausr. Anzahl durchgeführter Expositionssitzungen? Stationäre Behandlung an spezialisiertem Zentrum erfolgt? Augmentation erfolgt?)**

---

### **8.2.2. Ablative Verfahren**

Neuroläsionelle oder ablativ Methoden haben eine sehr kontroverse Historie und sollten aufgrund ihrer Irreversibilität besonders kritisch betrachtet werden (NICE, 2006). In Deutschland haben ablativ-chirurgische Verfahren in der Behandlung von Patienten mit therapierefraktären Zwangsstörungen derzeit praktisch kaum Bedeutung. Angewendet wurden vor allem im angloamerikanischen und skandinavischen Raum die bilaterale Cingulotomie, die bilaterale vordere Kapsulotomie und die Leukotomie. Eine Beurteilung der Studien ist extrem schwierig. Es fehlen einheitliche Selektionskriterien, die Läsionen wurden unterschiedlich groß ausgeführt, teilweise nachbehandelt, d.h. bei Ineffektivität, die bestehende Läsion vergrößert oder unterschiedliche Läsionsverfahren miteinander kombiniert.

Aufgrund der Invasivität des Eingriffs ist eine Verblindung nicht möglich und Studien mit unbehandelten Kontrollgruppen liegen nicht vor. Neben einer Fülle historischer Fallstudien

existieren wenige Kohortenstudien mit relativ homogenen Daten, von denen zwei relevante Fallserien nicht in die NICE-Bewertung eingingen.

Eine schwedische Arbeitsgruppe (Rück et al., 2008) beschrieb die Langzeitergebnisse (zehn Jahre) nach unilateraler oder bilateraler Thermokapsulotomie bzw. Kapsulotomie. Sie beschreiben einen Rückgang der Y-BOCS-Werte von 34 präoperativ auf 18. Zwölf der 25 Patienten waren in Remission (Y-BOCS <16) nach zehn Jahren, allerdings lediglich drei ohne Nebenwirkungen. Neben Gewichtszunahme im ersten Jahr nach Therapie wurden vor allen Dingen Antriebsstörungen oder eine Enthemmung beschrieben. Diese traten häufiger auf, wenn die Patienten hohe Strahlendosen erhalten hatten oder mehrere chirurgische Eingriffe erfolgt waren. Insgesamt sind die Behandlungsmethoden in dieser Fallserie aufgrund der langen Einschlussperiode sehr heterogen.

In der Fallserie von Irle et al. (1998) wurde im Langzeitverlauf nach ventromedialer Leukotomie trotz beachtlicher und überwiegend stabiler Effekte auf die Zwangsstörung neben den bekannten die Kognition und Affektivität betreffenden Nebenwirkungen eine auffällig hohe Inzidenz von Substanzabhängigkeit beobachtet, die im Falle der Läsionierung des ventralen Striatums bei acht von elf Patienten festzustellen war.

Fazit: Insgesamt ist die Nutzen-Risiko-Relation ablativer neurochirurgischer Verfahren in der Behandlung von therapierefraktären Patienten mit Zwangsstörungen aufgrund der Datenlage und der bestehenden Alternative der THS zu negativ. Die Irreversibilität und die in Studien gezeigte Schwere möglicher Nebenwirkungen ablativer Verfahren begründet die Empfehlung, diese Verfahren nicht mehr anzuwenden.

---

## 8-7

**Ablative neurochirurgische Verfahren sollten wegen schwerer und teilweise irreversibler Nebenwirkungen bei Patienten mit therapierefraktärer Zwangsstörung nicht durchgeführt werden.**

**Empfehlungsgrad: B**

**(Annahme mit 97.5% Zustimmung und 2.5% Enthaltungen)**



### **8.2.3. Vagusnervstimulation (VNS)**

In der bislang einzigen, unkontrollierten Vagusnerv-Stimulationsstudie mit Pilotcharakter hatten sieben Patienten die Diagnose Zwangsstörung (George et al., 2008). Drei Patienten erfüllten gemäß der Y-BOCS die Response-Kriterien nach drei bzw. sechs Monaten. Heterogenität und Komorbidität der Stichprobe sowie Medikationseffekte erlauben jedoch keine Rückschlüsse auf die potenzielle Wirksamkeit des Verfahrens bei der Zwangsstörung. Die Vagusnervstimulation (VNS) kann daher derzeit bei Patienten mit therapierefraktären Zwangsstörungen wegen fehlender Wirksamkeitsnachweise nicht empfohlen werden. Studien zu transkutaner Vagusnervstimulation (tVNS) wurden bislang nicht publiziert.

### **8.2.4. Transkutane Elektroakupunkturstimulation**

Diese Intervention als Zusatztherapie bei Patienten mit Zwangsstörung wurde von Feng et al. (2016) in einer dreiarmligen randomisiert kontrollierten Studie an 360 Patienten untersucht. In Arm 1 erhielten 113 Patienten transkutane Elektroakupunkturstimulation (TEAS) + Kognitive Verhaltenstherapie (KVT) + Clomipramin für 12 Wochen. 120 Patienten wurden in ARM 2 mit TEAS + KVT + Placebo behandelt und in ARM 3 wurde bei 120 Patienten eine Behandlung mit simulierter TEAS + KVT + Clomipramin durchgeführt. Es fand sich eine signifikant größere Abnahme im Y-BOCS Gesamtwert und in den Werten der beiden Subskalen Zwangsgedanken und Zwangshandlungen für die Arme 1 und 2 zu allen Katamnese-Messpunkten im Vergleich zu Arm 3 ( $p < 0.001$ ). Remission fand sich in den Armen 1+2 ebenfalls signifikant häufiger mit 29.2% (35/120), 22.5% (27/120) bzw. nur 9.2% (11/120)). Die Studie weist eine sehr hohe Fallzahl und sehr geringe Dropout-Raten (6-7 %) auf. Allerdings erfolgte keine selektive Untersuchung nur von Akupunktur, sondern ausschließlich in Kombination mit Verhaltenstherapie oder Clomipramin-Gabe, bei relativ geringer Dosierung, so dass aus dieser Studie keine Empfehlungen abgeleitet werden können, insbesondere nicht zur alleinigen Wirksamkeit von Akupunktur.

## **9. Behandlungsziele und Einbeziehung von Patienten und Angehörigen**

### **9.1. Patientenaufklärung über Diagnosestellung und Behandlungsmöglichkeiten**

Die Patientenaufklärung spielt eine sehr wichtige Rolle, um die Compliance des Patienten zu sichern und adäquates Verhalten im Umgang mit der Störung zu fördern. Sie ist ein wesentlicher Bestandteil der Psychoedukation. Aufklärung beginnt häufig in den Medien (Internet, Zeitschriften, TV, etc.), muss aber im Kontakt zu den Behandlern ergänzt und eventuell korrigiert werden. Einen wesentlichen Beitrag zur generellen Aufklärung leisten auch Betroffenenverbände. Hier ist in Deutschland die Deutsche Gesellschaft Zwangserkrankungen e.V. (DGZ) zu nennen. Selbsthilfezentren sind zudem oft ein erster Anlaufpunkt für Beratung. Daneben müssen aber auch Hausärzte, Neurologen, Psychiater, Psychosomatiker und Psychotherapeuten verstärkt als Ansprechpartner für eine erste Beratung und Aufklärung über die Störung und ihre Behandlungsmöglichkeit dienen. Hier besteht ein erheblicher Bedarf für Fortbildung, so wie dies im Bereich der Depression bereits etabliert ist.

Im Rahmen der Aufklärung sind mehrere Ziele relevant. Ein erster Schritt ist das korrekte Erkennen und Einordnen der Störung. Im zweiten Schritt ist eine adäquate Beratung hinsichtlich der Behandlungsmöglichkeiten in Anlehnung an den aktuellen wissenschaftlichen Stand zu fordern. Hier können Leitlinien eine entscheidende Hilfe sein. Ebenso wichtig sind schließlich Auskünfte über geeignete und verfügbare Behandler und Einrichtungen, d.h. entsprechend ausgebildete Fachärzte für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychologische Psychotherapeuten, andere Ärzte sowie stationäre Einrichtungen. Zudem ist über die Bezahlung der Behandlung bzw. die Kostenübernahme zu informieren. Aufklärung im Rahmen einer adäquaten Behandlung muss ebenfalls die längerfristige Perspektive einbeziehen. So sollten die ambulante Weiterbehandlung nach stationärer Behandlung, die Möglichkeit zu Auffrischungssitzungen nach ambulanter Behandlung sowie das Aufsuchen von Selbsthilfegruppen thematisiert werden.

### **9.2. Krankheitsspezifische allgemeine Behandlungsziele**

Als allgemeine Behandlungsziele können für Patienten mit Zwangserkrankungen formuliert werden:

- die Fähigkeit zum frühzeitigen Erkennen spezifischer Krankheitssymptome und zur zeitnahen Inanspruchnahme professioneller Hilfe

- der Abbau von Vorurteilen und erlebter Stigmatisierung als Mitbedingungen für die verzögerte Inanspruchnahme professioneller Hilfe (Stengler-Wenzke & Angermeyer, 2005)
- die Vermeidung von Chronifizierungsprozessen sowie möglichst das Verhindern hinzukommender komorbider, v.a. depressiver Störungen
- die Reduzierung der spezifischen Zwangssymptome mit dem Ziel der möglichst vollständigen Symptomremission bzw. zumindest das Erreichen eines subsyndromalen Zustands (Elsner et al., 2021)
- die Aufrechterhaltung bzw. Wiederherstellung sozialer, familiärer und beruflicher Kontextbezüge
- die Steigerung der subjektiven Lebensqualität von Patienten mit Zwangsstörungen und ihrer Angehörigen einschließlich der Erweiterung des sozialen Aktionsradius
- die Reduzierung der Wahrscheinlichkeit von Krankheitsrückfällen

Vor dem Hintergrund der häufig vorkommenden engen und nicht selten pathologischen Einbindung enger Angehöriger in die Zwangssymptomatik (Stengler-Wenzke et al., 2006) gilt es, möglichst frühzeitig Angehörige bzw. enge Bezugspersonen in die diagnostischen und therapeutischen Prozesse einzubeziehen. Unbedingte Voraussetzung dafür ist selbstverständlich die Einwilligung des Patienten.

### **9.3. Patientenrelevante Ziele**

In einer grundsätzlich empathischen und von gegenseitiger Wertschätzung getragenen therapeutischen Beziehung gilt es, den Patienten jederzeit als aktiv Handelnden und Mitgestaltenden zu betrachten. Vor diesem Hintergrund ist es selbstverständlich, dass die Patienten umfangreiche und alle notwendigen Informationen über ihre Erkrankung erhalten, nicht nur, um den diagnostisch-therapeutischen Prozess gemeinsam mit den Therapeuten zu gestalten, sondern auch, weil das Inanspruchnahmeverhalten entscheidend vom Wissen der Patienten abhängig sein kann. So erfassten Goodwin et al. (2002) mangelndes Wissen um adäquate professionelle Hilfe in einer Stichtagserhebung als wesentlichen Prädiktor für nicht in Anspruch genommene Behandlung bei Patienten mit Zwangserkrankungen. Besiroglu, Cilli & Atkin (2004) wiesen ebenfalls auf die Bedeutung des vorbestehenden Wissens im Zusammenhang mit Inanspruchnahme von professioneller Hilfe hin. Daraus folgt, dass i.e.S.

psychoedukative Maßnahmen bei Patienten mit Zwangsstörungen (Terbrack & Hornung, 2004) wichtig sind, wenn es um Optimierung von Früherkennung und Entwicklung von Frühinterventionsstrategien geht.

Auch vor dem Hintergrund der von Patienten oft ausgeprägt erlebten Scham über die Zwangssymptomatik, die wahrscheinlich zur fehlenden Diagnosestellung selbst bei Fachärzten beiträgt (Wahl et al., 2010), kommt psychoedukativen Interventionen eine wichtige Rolle zu. Diese Maßnahmen umfassen dabei konkret:

- Aufklärung über das Krankheitsbild einschließlich Aspekten zur Früherkennung und Einordnung von ersten subjektiven Auffälligkeiten und krankheits- und behandlungsrelevanten Symptomen
- Wissensvermittlung hinsichtlich Ursachen, Bedingungen und Komorbiditäten der Erkrankung, sowie Einbindung einzelner Faktoren in ein multifaktorielles Bedingungsgefüge, aus dem sich logisch die Konsequenz eines mehrdimensionalen Therapiekonzeptes ableiten lässt
- Aufklärung über alle verfügbaren Behandlungsoptionen
- Aufklärung über die Langzeitprognose der Erkrankung und Erarbeitung eines Selbstmanagementkonzeptes für den langfristigen Umgang mit Restsymptomen und eingetretenen psychosozialen Behinderungen.

---

## 9-1

**Aufklärung und Informationsvermittlung haben bei der Behandlung von Patienten mit Zwangsstörungen einen hohen Stellenwert und sollen im Rahmen des diagnostischen Prozesses und im Sinne einer vertrauensvollen Beziehungsgestaltung möglichst frühzeitig erfolgen.**

**Empfehlungsgrad: Expertenkonsens**

**(Annahme mit 100% Zustimmung)**

---

## 9-2

**In Gesprächen mit Patienten und/oder Angehörigen ist eine verständliche Sprache zu verwenden und Fachausdrücke sind zu erklären.**

### **Empfehlungsgrad: Expertenkonsens**

**(Annahme mit 100% Zustimmung)**

---

### **9-3**

**Psychoedukation soll Bestandteil jeder Behandlung sein. Bezugspersonen bzw. Angehörige sollten, sofern möglich, in die Psychoedukation einbezogen werden.**

### **Empfehlungsgrad: Expertenkonsens**

**(Annahme mit 95% Zustimmung, 5 % Enthaltungen)**

---

Die Furcht vor Stigmatisierung und deren Bewältigung durch Geheimhaltung (Stengler-Wenzke et al., 2004a) sind für Zwangserkrankte wichtige Barrieren für die Aufnahme einer Behandlung. Es gilt also, erfolgreiche Stigmabewältigung als unterstützende Maßnahme zur (frühzeitigen) Inanspruchnahme von professioneller Hilfe zu verstehen. Weiterhin können kulturbedingt manche Zwangssymptome (insbesondere aggressive und sexuelle Zwangsgedanken) ausgeprägte Schamgefühle auslösen, was zur Verheimlichung führt und das Vermeiden der Inanspruchnahme professioneller Hilfe erklärt.

Obgleich in den meisten Studien Behandlungserfolge anhand der Symptomreduktion, gemessen mit diagnosespezifischen Symptomskalen beurteilt werden, sind für Patienten häufig auch andere Aspekte von großer Bedeutung. So kann die Wiederherstellung eines früheren Funktions- und Leistungsniveaus mit besserer Bewältigung von Stresssituationen trotz fortbestehender Zwangssymptome als ausreichendes subjektives Therapieziel gesehen werden (Bystritsky et al., 1999; Moritz et al., 2006; Diefenbach et al., 2007). Oft sind durch die Zwangsstörungen langdauernde Arbeitsunfähigkeiten oder gar Erwerbsunfähigkeiten eingetreten, die es durch berufliche Wiedereingliederungsmaßnahmen oder Maßnahmen zur Teilhabe zu überwinden gilt. Ebenso sind eine verbesserte familiäre oder partnerschaftliche Beziehung wichtige Teilaspekte im Therapieprozess und tragen zur Steigerung der

Lebenszufriedenheit und -qualität der Patienten und ihrer Angehörigen) bei (Stengler-Wenzke & Angermeyer, 2005).

---

#### **9-4**

**Neben der Symptomreduktion sollte die Verbesserung der subjektiven Lebensqualität von Patienten mit Zwangsstörung als Behandlungsziel Beachtung finden inklusive Handlungsfähigkeit/Aktivitäten, Teilhabe und interpersonelle Auswirkungen.**

**Empfehlungsgrad: Expertenkonsens**

**(Annahme mit 100% Zustimmung)**

---

#### **9.4 Einbeziehung der Patienten in den Behandlungsprozess (Shared Decision Making)**

Hierzu liegt ein Cochrane-Review (Duncan, Best & Hagen, 2010) vor, das die Einbeziehung von Patienten mit psychischen Erkrankungen in den Behandlungsprozess und deren Selbstbestimmung bei Auswahl und Einsatz von Behandlungsoptionen zum Gegenstand hat. In der Zusammenfassung konnten keine abschließenden und vor allem keine empirisch gut abgesicherten Schlussfolgerungen über Effekte von Shared Decision Making im therapeutischen Prozess bei psychischen Erkrankungen gemacht werden. Es besteht zumindest keine Evidenz hinsichtlich schädlicher Auswirkungen, ansonsten ist dringender Forschungsbedarf in diesem Bereich festzustellen. Derzeit gibt es keine dezidierten Aussagen zu spezifischen Aspekten bei Zwangserkrankungen, da bislang dieses Thema hauptsächlich im Bereich der Behandlung von Patienten mit schizophrenen und depressiven Erkrankungen Beachtung fand und dort in Kontext psychoedukativer Programme eingesetzt wurde. Aus der klinischen Praxis kann empfohlen werden, dass Patienten mit Zwangsstörungen nicht nur sehr gut über ihre Erkrankung informiert, sondern vielmehr bei behandlungsrelevanten Entscheidungen beteiligt sein sollten. Die gemeinsame Entscheidungsfindung zwischen Patienten und professionellen Helfern und Behandlern kann die Patientenzufriedenheit und Compliance steigern und den individuell abgestimmten Behandlungserfolg optimieren.

---

**Patienten sollen aktiv in die diagnostisch-therapeutischen Entscheidungsprozesse einbezogen werden.**

**Empfehlungsgrad: Expertenkonsens**

**(Annahme mit 100% Zustimmung)**

---

### **9.5. Beratung, Psychoedukation und Einbeziehung von Angehörigen bzw. nahen Bezugspersonen**

In der Versorgung von Patienten mit Zwangsstörungen ist die Einbeziehung von deren Angehörigen ein wesentlicher Aspekt im therapeutischen Prozess, wobei vorab das Einverständnis der Patienten eingeholt werden muss. Eine hohe Priorität kommt auch hier der psychoedukativen Arbeit zu, hier können manualisierte Programme Anregungen geben (Terbrack & Hornung, 2004). Angehörige brauchen umfassende Informationen, wenn sie mit ersten Auffälligkeiten im Frühverlauf der Zwangsstörung konfrontiert werden. Wissen über veränderte Verhaltensweisen kann Verständnis wecken und eine frühe Behandlungsaufnahme unterstützen (Stengler-Wenzke & Angermeyer, 2005). Die Einbeziehung der Angehörigen hat förderliche Aspekte für die Behandlung des Patienten mit Zwangsstörung selbst, aber auch für das durch die Erkrankung beeinträchtigte familiäre System und die Lebensqualität der Angehörigen (Steketee, 1997; Stengler-Wenzke et al., 2006). Angehörige von Patienten mit Zwangsstörungen befinden sich meist in einem Spannungsfeld zwischen Unterordnung und Widerstand gegen die Zwänge. Sie sind selbst belastet aufgrund der Auswirkungen der Erkrankung (Stengler-Wenzke et al., 2004b) und müssen nicht selten ihr eigenes soziales Umfeld neugestalten. Häufig werden Angehörige in die Ausführung von Zwangshandlungen und Ritualen von den Patienten mit einbezogen oder führen diese anstelle der Patienten aus. Meist glauben die Angehörigen, dadurch die Patienten zu entlasten, obwohl dieses Verhalten zur Aufrechterhaltung der Symptomatik beiträgt. Dies bedeutet gleichzeitig, dass bei richtigem Verhalten die Angehörigen als Co-Therapeuten wichtige Unterstützung im therapeutischen Prozess leisten können. Dies konnte jüngst in systematischen Reviews und Metaanalysen gezeigt werden. So zeigten McGrath & Abbott (2019) in einem Review zu 37 Studien und

insgesamt einer mehr als 1200 Teilnehmern umfassenden Stichprobe, dass der Umfang und die Intensität familiärer Einflussfaktoren sowohl auf Symptomebene als auch im Behandlungsverlauf relevant sind. Die Daten deuten darauf hin, dass je stärker familiäre Konstellationen in die Therapie einbezogen werden, desto positiver sich dies auf den Behandlungsprozess auswirken kann. Zu ähnlichen Schlussfolgerungen kommen Stewart et al. (2020) in einer Metaanalyse, die bei 15 einbezogenen Studien untersuchten, ob und welche Faktoren bei Einbeziehung von Familienangehörigen den therapeutischen Prozess von Zwangserkrankten beeinflussen. Im Ergebnis werden bei familientherapeutischen Interventionen, die in sich durchaus heterogen sind, für Zwangserkrankte im Erwachsenenalter sowohl eine Verbesserung auf Ebene der Zwangssymptome als auch im Bereich komorbider Symptome, wie Depressionen, Ängste und funktionelle Beeinträchtigung beschrieben. Zudem wurde von höherer Beziehungszufriedenheit in den Familien und deutlichen Verbesserungen der psychischen Gesundheit der Familienmitglieder berichtet. Limitierend für die Aussagekraft dieser Metaanalyse sind die kleinen Stichprobengrößen der in die Analyse eingegangenen Studien, weit definierte Einschlusskriterien und die Subjektivität einiger Moderatorenkategorien. Es bleibt aber ein positiver Effekt auch in den methodisch mindestens guten Kontroll- und Vergleichsstudien sowie Fallserien. Da diese Ergebnisse im Einklang mit klinischem Konsens stehen, lässt sich angesichts fehlender Risiken der Einbindung von Angehörigen eine Empfehlung für die Berücksichtigung familiärer Systeme in der Behandlung von Menschen mit Zwangserkrankungen aussprechen.

---

## **9-6**

**Bezugspersonen bzw. Angehörige sollten, soweit wie möglich, in den therapeutischen Prozess einbezogen werden.**

**Empfehlungsgrad: B**

**(Annahme mit 93% Zustimmung, 2.3% Ablehnung und 4.7% Enthaltungen)**

---



## **10. Spezielle Behandlungsaspekte**

### **10.1. Geschlechtsspezifische Besonderheiten**

Zwangsstörungen beginnen häufiger bei Jungen in der Kindheit und bei Frauen eher in der Adoleszenz/Erwachsenenalter insbesondere im Rahmen der Pubertät und Schwangerschaft (Mathes, Morabito & Schmidt, 2019). In epidemiologischen Studien zeigten sich Lebenszeitprävalenzraten der Zwangsstörung von 1-3 % (Bebbington, 1998; Kessler et al., 2012; Fawcett & Fawcett, 2020). Männer suchen im Durchschnitt 3,6 Jahre später professionelle Hilfe auf als Frauen (Stengler et al., 2013).

Bezüglich der Inhalte der Zwänge zeigen sich heterogene Ergebnisse in der Geschlechterverteilung.

Frauen haben unter einer Zwangsstörung eine schlechtere Lebensqualität als Männer, wie sich in einer Studie von 575 Probanden von Velloso et al. (2018) zeigte.

Für geschlechtsspezifische Wirksamkeits- und Verträglichkeitsunterschiede von Antidepressiva bei Patienten mit Depression liegen mehrere Studien vor, die keine Geschlechtsunterschiede (Hildebrandt et al., 2003, Nice Depression Update, 2010, Papakostas et al., 2007) fanden, publizierte Studien bei Zwangsstörungen liegen diesbezüglich nicht vor.

### **10.2. Behandlung von Schwangeren oder Stillenden**

Im Idealfall verläuft die Schwangerschaft und die postpartale Zeit bei Patientinnen mit Zwangsstörung geplant, mit den behandelnden Therapeuten abgestimmt, begleitet von den auch für gesunde Frauen möglichen Stimmungsschwankungen bzw. von der Freude und Zuversicht auf den Nachwuchs.

Allerdings ist bekannt, dass Schwangerschaft, Geburt und Postpartum sowohl mit einem erhöhten Prävalenzrisiko als auch mit höheren Exazerbationsraten und Verschlechterung der Symptomatik bei vorbestehender Zwangsstörung einhergehen können (Abramowitz et al., 2003; Labad et al., 2005; Zohar et al., 2007; Zambaldi et al., 2009), was insbesondere mit hormonell bedingten Zyklusschwankungen im Östrogen- und Progesteronstoffwechsel der Frau erklärt wird (Labad et al., 2005). Phänomenologisch imponieren post-partum besonders häufig aggressive Zwangsgedanken, dem neugeborenen Kind absichtlich oder aus Versehen Schaden zufügen zu können (Starcevic et al., 2020).

Grundsätzlich gelten die allgemeinen Prinzipien der Anwendung von Psychopharmaka in der Schwangerschaft und Stillzeit auch bei Patientinnen mit Zwangsstörung: zum Schutz des Fetus sollte eine vorbestehende psychopharmakologische Therapie auf das unbedingt nötige Maß reduziert bzw. wenn möglich im ersten Trimenon darauf gänzlich verzichtet werden (Shear & Mammen, 1995; Brandes, Soares & Cohen, 2004). Es gibt keine publizierten Studien, die die Wirksamkeit von Pharmakotherapie oder Kognitiver Verhaltenstherapie bei Patientinnen mit Zwangsstörungen während der Schwangerschaft untersucht haben. Kognitive Verhaltenstherapie wird aber als Mittel der ersten Wahl während der Schwangerschaft empfohlen, da sie die wirksamste Therapie ist und auch um auf Psychopharmaka während der Schwangerschaft zu verzichten (McDonough & Kennedy, 2002).

Für die Post-Partum Phase gibt es eine randomisiert-kontrollierte Studie mit n=34 Patientinnen, von denen n=17 eine zeitlich intensive Kognitive Verhaltenstherapie (iCBT) und n=17 Behandlung wie gewohnt (TAU) erhielten im Vergleich zu n=37 gesunden jungen Müttern (Challacombe et al., 2017). Es zeigte sich in der iCBT Gruppe eine mittlere Y-BOCS-Reduktion von 48.4% (SD = 25.2) und von 12.8% (SD = 22.6) in der TAU-Gruppe. Der Unterschied zwischen den Gruppen war signifikant ( $t_{31} = 4.27$ ,  $p < 0.0001$ ; nach 12 Monaten: Effektstärke Cohen's  $d = 1.32$ ). Eine Y-BOCS Veränderung  $\geq 30\%$  („klinisch bedeutsame Veränderung“) zeigten 12 von 17 Probanden in der iCBT-Gruppe und 3 von 16 Patienten in der TAU-Gruppe (signifikanter Unterschied,  $p = 0.005$ ). Als Nebebefund zeigte sich, dass die Art der Therapie keinen Einfluss auf die Mutter-Kind-Interaktion hatte.

Ein systematisches Review (Marchesi et al., 2016) von 18 Studien, in denen die pharmakologische und nicht-pharmakologische Behandlung von Angsterkrankungen in der perinatalen Periode untersucht wurde, fand eine Wirksamkeit sowohl der KVT als auch SSRIs bei Zwangsstörungen in der Schwangerschaft und postnatal. Die Autoren schließen daraus, dass KVT den Patientinnen als Ersttherapie angeboten werden sollte, dass aber auch SSRIs eine wirksame Therapie darstellen und nicht ausschließlich bei Therapieversagen der KVT zur Anwendung kommen können zumal KVT in der Regel oder zumindest oft nicht rasch verfügbar ist. Allerdings sind bisher keine randomisierten Placebo-kontrollierten Studien über die Pharmakotherapie der Zwangsstörung postpartum vorhanden (Sharma, 2018).

---

## 10-1

**Patientinnen mit Zwangsstörungen im gebärfähigen Alter sollen vor dem Beginn einer medikamentösen Therapie über die Bedeutung wirksamer Empfängnisverhütung aufgeklärt und**

**beraten werden. Die Gabe von Psychopharmaka bei Patientinnen im gebärfähigen Alter soll dabei einer sorgfältigen Nutzen- und Risikoabwägung folgen.**

**Empfehlungsgrad: Expertenkonsens**

**(Annahme mit 100% Zustimmung)**

---

## **10-2**

**Bei Patientinnen mit geplanter Schwangerschaft, schwangeren Patientinnen und bei Patientinnen in der postpartum Periode soll die Kognitive Verhaltenstherapie (KVT) mit Expositionen als Therapie der Wahl zur Anwendung kommen.**

**Empfehlungsgrad: Expertenkonsens**

**(Annahme mit 96.77% Zustimmung und 3.23% Enthaltungen)**

---

In den letzten Jahren haben sich die Erkenntnisse über teratogene Effekte der SSRI verdichtet. Zwar sind die Risikoraten als gering einzustufen, jedoch nicht wegdiskutierbar (Gao et al., 2018; Uguz, 2020; Kautzky, 2022; de Vries, 2021).

Gao et al. (2018) analysierten 29 Kohortenstudien mit insgesamt 9.085.954 Geburten. Die Einnahme von SSRI erhöhte signifikant das Risiko von relevanten kongenitalen Fehlbildungen um ein relatives Risiko (RR) von 1.11 und von kongenitalen Herzfehlbildungen um ein RR von 1,24. Citalopram, Fluoxetin und Paroxetin zeigten Fehlbildungsraten von etwa  $RR=1.2$ . Sertralin war mit Herzseptumdefekten mit einem RR von 2.69, mit atrialen Septumdefekten mit einem RR von 2.07 und mit Fehlbildungen des respiratorischen Systems mit einem RR von 2,65 assoziiert. In einer anderen Metaanalyse zeigte Uguz (2020) klar das erhöhte Risiko für kongenitale Fehlbildungen für Paroxetin und Fluoxetin auf. Von daher müssen ältere Arbeiten, die noch Zweifel an der teratogenen Potenz von SSRIs äußerten, als widerlegt gelten.

Eine Weiterbehandlung von Patientinnen mit Zwangsstörung in der Schwangerschaft mit SSRI sollte daher unbedingt kritisch geprüft werden und von individuellen Patienten abhängig gemacht werden.

Auch eine Augmentation einer SSRI Medikation mit Antipsychotika muss insbesondere während der Schwangerschaft kritisch geprüft werden, da es deutliche Befunde aus prospektiven Kohortenstudien und Geburtsregisterstudien gibt, wonach Fehlbildungsraten von 5.21-6.2% bei Neugeborenen nach Antipsychotika-Exposition während der Schwangerschaft berichtet werden. Dies stellt eine 1.5-2.5-fache Risikoerhöhung gegenüber Schwangerschaften ohne Antipsychotika-Exposition dar (Uguz, 2015).

Im Alltag soll immer die Einzelfallprüfung unter Zuhilfenahme entsprechender Datenbanken erfolgen. Zur individuellen Bewertung der verschiedenen Pharmaka im deutschsprachigen Raum ist die Datenbank Embryotox verfügbar (<https://www.embryotox.de/wirkstoffauswahl.html>).

---

### **10-3**

**Bei Patientinnen mit geplanter Schwangerschaft sollte eine Neueinstellung auf ein Medikament nur in Einzelfällen erfolgen. Die Patientinnen sollen über das möglicherweise erhöhte Teratogenitätsrisiko (Fehlbildungsrisiko) und die möglichen postpartalen Komplikationen aufgeklärt werden.**

**Empfehlungsgrad: Expertenkonsens**

**(Annahme mit 100% Zustimmung)**

---

### **10-4**

**Die Gabe von Psychopharmaka während der Schwangerschaft und Stillzeit soll einer sorgfältigen Nutzen- und Risikoabwägung folgen, welche die individuelle Vorgeschichte, das bisherige Ansprechen auf ein Medikament, die Verfügbarkeit und den potenziellen Nutzen einer KVT und die Präferenz der betroffenen Frauen berücksichtigt.**

**Empfehlungsgrad: Expertenkonsens**

**(Annahme mit 100% Zustimmung)**

## **10-5**

**Zum Schutz des Fetus sollte bei schwangeren Patientinnen mit Zwangsstörung eine vorbestehende psychopharmakologische Therapie auf das unbedingt nötige Maß reduziert werden bzw. wenn möglich im ersten Trimenon gänzlich.**

**Empfehlungsgrad: Expertenkonsens**

**(Annahme mit 87.1% Zustimmung, 3.23% Ablehnung und 9.68% Enthaltungen)**

---

## **10-6**

**Wenn eine Pharmakotherapie bei schwangeren Patientinnen erfolgen soll, sollte einer SSRI-Monotherapie der Vorzug gegeben werden. Zu beachten ist:**

- es sollte die geringste effektive Dosis gewählt werden;**
- der Einfluss fluktuierender medikamentöser Plasmaspiegel während der Schwangerschaft sollte berücksichtigt werden;**
- es sollte ein regelmäßiges Monitoring der Wirkstoffspiegel erfolgen und ein niedriger wirksamer Wirkstoffspiegel angestrebt werden;**
- ein abruptes Absetzen der Medikation sollte vermieden werden.**

**Empfehlungsgrad: Expertenkonsens**

**(Annahme mit 96.43% Zustimmung und 3.57% Enthaltungen)**

---

## **10-7**

**Wenn eine Pharmakotherapie mit SSRI bei schwangeren Patientinnen erfolgt ist, sollte eine fetale sonographische Feindiagnostik in der 20. SSW empfohlen werden. Dabei sollten die möglichen Konsequenzen aus den Untersuchungsbefunden vorher mit der Patientin und ggf. ihrem Partner erörtert werden.**

**Empfehlungsgrad: Expertenkonsens**

**(Annahme mit 74.07% Zustimmung, 3.7% Ablehnung und 22.22% Enthaltungen)**

---

## **10-8**

**Alle Psychopharmaka können Schwangerschaftsverlaufs- und Geburtskomplikationen hervorrufen und zu zentralnervösen, gastrointestinalen und respiratorischen Anpassungsstörungen beim Neugeborenen führen. Besteht bis zur Geburt eine Exposition des Fötus mit Psychopharmaka, so sollte diese in einer Klinik mit angeschlossener Neonatologie erfolgen.**

**Empfehlungsgrad: Expertenkonsens**

**(Annahme mit 93% Zustimmung und 7% Enthaltungen)**

---

Ähnlich wie in der Behandlung von Patientinnen mit Depression gilt der Einsatz von Antidepressiva in der Stillzeit auch bei Patientinnen mit Zwangsstörung nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung als grundsätzlich möglich und vereinbar. Mehrere Studien zeigten, dass die meisten SSRI in relativ geringen Dosen in der Muttermilch nachweisbar sind, wobei für Paroxetin, Citalopram und Sertralin ganz geringe oder sogar nicht nachweisbare Serumspiegel beim gestillten Säugling zu finden waren (Moretti, 2009). Diese SSRI gelten deshalb in der Stillzeit als empfehlenswert, wenn eine Antidepressiva-Therapie dringend indiziert ist (siehe auch „Drugs and Lactation Database“ (Lactmed)). Demgegenüber wurden in der Literatur gehäuft Fälle von Unverträglichkeit beim Säugling (Schlafstörung, Koliken, Trinkschwäche u.a.) unter Fluoxetin beschrieben (Hale et al., 2001; Heikkinen et al., 2003).

Obwohl angenommen werden kann, dass bestimmte oben genannte Antidepressiva (Paroxetin, Citalopram und Sertralin) in der Stillzeit angewendet werden könnten (Moretti, 2009), zeigen neue Studien, dass die Datenlage für eine Beurteilung dieses Sachverhalts gemäß den Prinzipien der evidenzbasierten Medizin noch nicht ausreichend ist (den Besten-Bertholee, 2019; Shoretsanitis et al, 2021). den Besten-Bertholee et al. (2019) analysierten 60 Artikel über den Einsatz von Antidepressiva entsprechend den vorläufigen Richtlinien der Food and Drug Administration (FDA), um die Qualität von Studien zum Stillen zu evaluieren sowie den Artikel von Begg et al. (2002). Sie fanden, dass für Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer und

Venlafaxin nur zwei Studien die absolute Dosierung und das Milch-Plasma-Verhältnis korrekt bestimmten; eine Sertralin- (Altshuler et al., 1995) und eine Fluoxetin-Studie (Kristensen et al, 1999).

Die Autoren fanden in vielen Studien einen Informationsmangel hinsichtlich der Brustmilch-Probennahmen. Die Konzentrationen, die für die Berechnungen notwendig waren, basierten auf Einmalmessungen, statt auf zumindest fünf Messungen während eines Dosierungsintervalls, und die relative Dosierung für Kleinkinder wurde nicht entsprechend dem mütterlichen Gewicht angepasst, oder es wurde ein mütterliches Gewicht von 70 kg als Standard benutzt. Die Autoren schlussfolgerten, dass die Qualität der gegenwärtigen Literatur zu dieser Thematik nicht den Standards der FDA entspricht und dass Studien mit höheren Qualitätsnormen notwendig sind, damit man für Antidepressiva das Ausmaß der Medikamentenübertragung auf die Brustfütterung bestimmen kann, um dann eine adäquate Empfehlung über die Anwendung dieser Medikamente während des Stillens geben zu können.

In der klinischen Praxis müssen stets die Vorteile (siehe Empfehlungen der Nationalen Stillkommission) gegenüber den Gefahren des Stillens durch den Übertritt von Antidepressiva in die Muttermilch abgewogen werden. Auch hier bietet sich an, im Einzelfall die jeweilige Substanz in entsprechenden Datenbanken, z.B. Embryotox (<http://www.embryotox.de/einfuehrung.html>), zu prüfen. In klinischen Situationen, in denen Stillen unvermeidlich ist, müssen die Vorteile (z.B. Mutter-Kind-Interaktion) des Stillens streng gegenüber den Gefahren für das Kind durch die kontinuierliche Belastung durch die verabreichten Substanzen abgewogen werden.

Eine engmaschige psychotherapeutische Begleitung scheint in jedem Falle angezeigt, da einerseits Unsicherheit und Zweifel krankheitsimmanent auftreten, andererseits Schwangerschaft und Geburt sowie die ersten Tage und Wochen mit dem Neugeborenen in jedem Falle für die Patientin eine Herausforderung darstellen können.

### **10.3. Kulturspezifische Faktoren**

Studien in unterschiedlichen Kulturen zeigten überraschend konsistente Inhalte und Formen der Zwangsstörungen (Horwath & Weissman, 2000; Matsunaga et al., 2008). Soziokulturelle Faktoren scheinen allerdings durchaus Details der Symptomatik zu beeinflussen (Fontenelle, 2004). So orientieren sich religiöse Zwangsgedanken und -handlungen primär an zugrundeliegenden kulturellen Vorstellungen. Der Patient mit einer Zwangsstörung verzerrt

die Inhalte jedoch auf rigide und übertriebene Weise, die so überwiegend nicht von anderen Mitgliedern der Gemeinschaft geteilt wird (Raphael, 1996; Tek & Ulug, 2001). Auch Kontaminationsbefürchtungen können den üblichen Umgang einer Gesellschaft mit Schmutz reflektieren, aber in der Zwangsstörung findet wiederum eine pathologische Interpretation dieses Umgangs statt.

Es zeigen sich allerdings Unterschiede in der ethnischen Zusammensetzung von Probanden in Studien und in der Behandlungsaufnahme. Williams et al. (2010) untersuchte 21 RCTs, die in Nordamerika durchgeführt wurden und fand, dass ethnische Minderheiten in den Studien unterrepräsentiert waren (91% der Teilnehmer war „weiß“). Bezüglich ethnischer Zusammensetzungen in UK zeigte sich, dass im Verhältnis zur Bevölkerungszusammensetzung deutlich weniger Patienten mit Zwangsstörungen aus ethnischen Minderheiten in Behandlung waren, im Verhältnis zu weißen Patienten mit Zwangsstörungen. Diese Diskrepanz war auch noch deutlich stärker als im Vergleich der ethnischen Hintergründe in Bezug auf depressive Patienten (de la Cruz et al., 2015).

Ebenso ist bei Flüchtlingen und Asylsuchenden eine inadäquate Nutzung bzw. ein fehlender Zugang bezüglich psychiatrischer Hilfe gezeigt worden u.a. aufgrund von Sprachbarrieren, Stigmatisierung, kultureller Unterschiede in dem Verhalten, Hilfe anzunehmen (Satinsky et al., 2019). Barrieren in der Versorgungsstruktur sollten berücksichtigt werden.

#### **10.4. Höheres Lebensalter**

Patienten mit Zwangsstörung in fortgeschrittenem Lebensalter können zum einen Patienten mit einem chronischen Verlauf der Erkrankung trotz möglicherweise frühem Beginn sein. Zum anderen kann es sich um Patienten mit einem untypischen späten Beginn (jenseits des 50. Lebensjahres) der Erkrankung handeln, die einer ausführlicheren internistisch-neurologischen und neuropsychologischen Diagnostik bedürfen (siehe Kapitel 3.5.2.).

Late-onset Zwangsstörung kann mit frontotemporaler Demenz, progressiver supranukleärer Blickparese, Morbus Huntington, fokaler zerebraler Läsionen und Lewy body-Demenz einhergehen. Frileux, Millet & Fossati (2020) vermuten, dass durch Dysfunktion des Putamens die Zwangssymptome lange vor den dementiellen Symptomen bei der Lewy body-Demenz hervortreten.

Frydman et al. (2014) untersuchten Risikofaktoren bei Late-onset Zwangsstörung ohne somatische Komponente und fanden häufiger Erkrankungen bei Frauen, die lange subklinische



Zwangssymptome hatten, in Assoziation mit einem traumatischen Ereignis nach dem 40. Lebensjahr und im Zusammenhang mit einer Schwangerschaft (eigene oder bei bedeutsamen Bezugspersonen).

Mit dem Einsatz der SSRI haben sich bessere Möglichkeiten ergeben, auch ältere Patienten pharmakologisch zu behandeln. Dabei erfordern die veränderte Pharmakokinetik und die aufgrund häufiger somatischer Komorbidität bestehende Multimedikation besondere Vorsicht bei der Dosierung und dem allgemeinen Monitoring der Pharmakotherapie (Zohar et al., 2007).

Hesse et al. (2011) zeigte, dass bisher nicht mit Psychopharmaka behandelte Patienten mit Zwangsstörung und spätem Beginn (>17 Lebensjahre; late-onset) ein abnormal vermindertes dysfunktionales Serotonin-transporter System im limbischen System bei PET-Untersuchungen zeigten im Vergleich mit Patienten mit frühem Beginn. Dies sei auch ein Hinweis für das schlechtere Ansprechen von early-onset Patienten, wie beispielsweise dargestellt bei do Rosario-Campos et al. (2001).

Unabhängig vom Erkrankungsalter ist die Kognitive Verhaltenstherapie die Therapie der ersten Wahl, wenn nicht primär eine organische Ursache zu behandeln ist (Calamari et al., 2012).

## **11. Behandlung bei psychischer und körperlicher Komorbidität**

Für dieses Kapitel erfolgte zusätzlich eine eigene Literaturrecherche über die Literaturdatenbank PubMed mit den Ergebnissen für die Suchworte Zwangsstörung und Komorbidität (OCD+ depression/unipolar affective disorder/bipolar affective disorder/schizophrenia/drug dependency/ alcohol dependency /posttraumatic stress disorder/anxiety disorder/eating disorder/tic disorder/body dysmorphic disorder/pathological gambling/trichotillomania/ skin picking/ autism/personality disorder/ epilepsy /genetic syndromes/ infection/ somatic; Zeitraum der Recherche Februar-April 2021). Komorbidität wird definiert als das Vorhandensein von mehr als einer Erkrankung bei einer Person. Dabei kann es sich um das zusätzliche Vorliegen einer psychischen oder körperlichen Erkrankung handeln. Es wurden, wenn nicht anders hervorgehoben, nur Studien von Erwachsenen ( $\geq 18$  Jahre) eingeschlossen. Es werden weder Aussagen zur Chronologie des Auftretens noch zur Kausalität gemacht, da aussagekräftige Analysen hierzu in den meisten Publikationen fehlen. Es finden sich nicht zu allen komorbiden Störungen, die auftreten, Empfehlungen, da trotz erheblicher Prävalenz teilweise keine oder nur Studien von geringer Qualität vorliegen. Patienten mit Zwangsstörungen haben eine hohe Komorbidität ( $>50\%$ ) mit anderen psychischen Erkrankungen (Brakoulias et al., 2017). Bez. der Behandlung komorbider psychischer Störungen wird grundsätzlich auf entsprechende andere Leitlinien zu den jeweiligen psychischen Störungen verwiesen.

### **11.1. Behandlung bei psychischer Komorbidität**

#### **11.1.1. Depressive Störungen**

Die Depression stellt die häufigste Komorbidität der Zwangsstörung dar: unter 3711 Probanden mit einer Zwangsstörung zeigten über 50% eine Lebenszeitdiagnose einer majoren Depression diagnostiziert nach DSM-IV-TR (Brakoulias et al., 2017).

(Hinweis: Depression wird in deutschen Studien nach ICD-10 (mind. 4 Symptome) und in den USA nach DSM-4/5 (mindestens 5 Symptome) diagnostiziert (siehe auch S3-Leitlinie der Unipolaren Depression). In Zusammenhang mit der Diagnostik werden zum Teil Screening – Verfahren, Fragebögen und Interviews mit unterschiedlichen Symptomzeiträumen eingeschlossen u.a. 7 Tage/14 Tage, Life-time etc.; zudem werden in einigen Studien auch mittelschwere oder schwere depressive Episoden komorbide als Ausschlusskriterium für

Therapiestudien definiert. Wir möchten auf diese Unterschiede und heterogenen Einschluss- und Ausschlusskriterien sowie Messmethoden explizit hinweisen.

Nachdem es wiederholt Hinweise dafür gab, dass eine depressive Komorbidität die Behandlungseffekte für die Zwangsstörung beeinträchtigen würde, gibt es nun optimistische Ergebnisse aus einer Metaanalyse von RCTs mit KVT und Exposition und Reaktionsverhinderung (ERV), in der 2020 Probanden eingeschlossen wurden (Studien an Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen) (Reid et al., 2021). In dieser Metaanalyse zeigten sich keine moderierenden Effekte durch die Baseline Depressivität und die Reduktion der depressiven Symptome unter der Therapie (gemessen mit dem Beckschen Depressions Inventar; BDI-Fragebogen). Das Ergebnis wird interpretiert im Sinne einer hohen Effektivität der KVT für Patienten mit Zwangsstörung auch bei begleitender Depressivität.

---

## 11-1

**Patienten mit Zwangsstörung mit komorbider depressiver Störung soll Kognitive Verhaltenstherapie (KVT) mit Exposition angeboten werden.**

**Empfehlungsgrad: A**

**(Annahme mit 96.3% Zustimmung und 3.7% Enthaltungen)**

---

In den überwiegenden Studien verbessert sich parallel mit den verbesserten Zwangssymptomen auch die Depression. Erste Effekte in der Behandlung mit Mindfulness Skills (Key et al., 2017) und ACT (Twohig et al., 2018) konnten signifikante Reduktionen der Zwangssymptomatik und der komorbiden depressiven Symptomatik zeigen. Weitere Analysen sind notwendig für weiterführende Empfehlungen.

Eine Erweiterung der Behandlung mit KVT, Pharmakotherapie und Musiktherapie (12 Sitzungen über 4 Wochen) zeigte signifikant bessere Symptomreduktion (Zwangssymptomatik und Depressivität) gegenüber einer Therapie ohne zusätzliche Musiktherapie (Shiranibidabadi & Mehryar, 2015). Zudem konnte in einer Pilotstudie eine Wirkung von strukturierten zusätzlichen Sportprogrammen zu KVT nachgewiesen werden, die auf Zwangssymptome und Depressivität wirkten (Rector et al., 2015).

Kordon et al. (2008) zeigten bei einer 12-wöchigen Augmentationstherapie mit SSRI und Quetiapin keine signifikanten augmentativen Effekte weder auf die Zwangssymptomatik noch auf die komorbide Depressionssymptomatik bei Patienten, die ein intensives stationäres KVT-basiertes Therapieprogramm erhielten.

Hingegen zeigte sich bei therapieresistenten Patienten bei einer SSRI/Clomipraminbehandlung mit Aripipazolaugmentation sowohl signifikant reduzierte Werte in der Zwangs- als auch in der Depressionssymptomatik (Muscatello et al., 2011). Pittenger et al. zeigten in der Riluzolaugmentation bei therapieresistenter Zwangssymptomatik keine signifikanten Therapieeffekte auf komorbide depressive Symptomatik (Pittenger et al., 2015; Emamzadehfard et al., 2016). Bloch et al. untersuchten die Wirkung von Ketamin auf die Symptomatik der Zwänge und der Depression und konstatierten, dass „ironischer Weise“ bei Patienten mit vordergründiger depressiver Symptomatik Ketamin nur auf die Depression wirken würde (und weniger auf die Zwangssymptomatik) und umgekehrt (Bloch et al., 2012). Bei zwei Patienten mit geringer komorbider Depression und Zwangsstörung zeigte sich eine verzögerte Entwicklung u.a. von suizidalen Gedanken, diese Beobachtungen wurden in einer Falldarstellung publiziert (Niciu et al., 2013).

### **11.1.2. Substanzabhängigkeit**

Substanzabhängigkeit von Alkohol und Drogen tritt bei 9,5–16% der Patienten mit Zwangsstörungen auf (Janowitz et al., 2009); damit handelt es sich um eine häufige komorbide Störung. Eine dysfunktionale Bewältigungsstrategie z.T. als »Selbstmedikation« benannt, wird teilweise angenommen. In einem RCT (Fals-Stewart & Schafer, 1992) von 60 Patienten, die die Diagnose einer Zwangsstörung und einer komorbiden Substanzabhängigkeit [(Kokain (39 %), Alkohol (28 %), Heroin (25 %), Amphetamin (4 %) und »sonstige« (4 %)] erfüllten, wurden die Patienten in drei randomisierten Gruppen behandelt. Die eine Untersuchungsgruppe erhielt Interventionen bezüglich der Zwangsstörung und Substanzabhängigkeit, eine Gruppe nur Interventionen bezüglich der Substanzabhängigkeit und eine Kontrollgruppe erhielt Interventionen bezüglich der Substanzabhängigkeit und progressive Muskelrelaxation. Patienten, bei denen spezifisch auch die Zwangsstörung behandelt wurde, blieben länger in Behandlung, zeigten eine stärkere Reduktion der Zwangssymptome und hatten höhere Abstinenzraten im Zwölf-Monats-Follow-up.

In Brasilien untersuchten Laurito et al.(2018) in einer Gruppe von Patienten mit Angst- und Zwangsstörung, die eine Spezialklinik zur Behandlung ihrer Angsterkrankung aufsuchten, die

Benzodiazepineinnahme. Patienten mit Zwangsstörung wiesen in 34 % eine aktuelle Einnahme von Benzodiazepinen auf, sowie eine Lebenszeitprävalenz der Benzodiazepineinnahme von 63 %. Über die Hälfte davon (60 %) zeigten ein chronisches Einnahmeverhalten. Dies zeigt grundsätzlich die Gefahr komorbider Abhängigkeitserkrankungen und einer möglichen Beeinträchtigung psychotherapeutischer Prozesse durch Benzodiazepingabe.

### **11.1.3. Tic-Störung**

Tic-Störungen wurden von Nestadt et al. (2009) bei über einem Viertel (26.2%) der Patienten beobachtet, bei Kindern und Jugendlichen zwischen 7 und 17 Jahren von Conelea et al. (2014) sogar in 53%. In einem placebo-kontrollierten RCT zur Augmentation einer SSRI-Therapie mit Risperidon bei Patienten mit Zwangsstörungen zeigten sich keine Behandlungsunterschiede bei Patienten mit komorbider Tic-Störung im Vergleich zu Patienten ohne komorbider Tic-Störung. Symptome der Zwangsstörung sowie depressive und ängstliche Symptome konnten signifikant reduziert werden (McDougle et al., 2000). In einer offenen Studie mit 74 Patienten mit Zwangsstörungen mit (N=61) oder ohne Tic-Störungen (N=13) konnten nach achtwöchiger Therapie mit Fluoxetin keine Responseunterschiede verzeichnet werden (Husted et al., 2007). Dies stand im Gegensatz zu einer vorangehenden retrospektiven Studie mit 33 Patienten mit komorbider Tic-Störung und 33 geschlechts- und altersgematchten Patienten ohne chronische Tic-Störung, die mit Fluvoxamin behandelt wurden. Es zeigten sich bei weniger Patienten mit einer komorbiden Tic-Störung (N=7 vs. N=17) und im geringeren Maße eine Reduktion der Zwangssymptomatik (17% vs. 32 % Y-BOCS-Wert-Reduktion) (McDougle et al., 1993). Bei Kindern und Jugendlichen zwischen 7 und 17 Jahren zeigten sich keine Unterschiede im Behandlungsergebnis zwischen Patienten mit oder ohne komorbider Tic-Störung bei der Anwendung einer medikamentösen Therapie oder von Medikamenten in Kombination mit Psychoedukation sowie Entwicklung einer Behandlungshierarchie und Exposition-Hausaufgaben oder einer KVT (zusätzlich mit kognitivem Training, ERM und Elternsitzungen (Conelea et al., 2014).

Eine Metaanalyse zur augmentativen Behandlung der Zwangsstörung mit 9 verschiedenen Antipsychotika fand einen häufigeren Behandlungserfolg bei Zwangspatienten mit komorbider Tic-Störung als bei solchen ohne die Komorbidität (Bloch et al., 2006). Dieses Ergebnis konnte jedoch in einer Netzwerk-Metaanalyse von 20 Artikeln mit insgesamt 790 Patienten (Zhou et al., 2019) nicht bestätigt werden. In der OCD-Subgruppe mit Tics ergab sich keine

Überlegenheit der Augmentation mit einem Antipsychotikum über Placebo (siehe auch Kap. 6).

Sowohl die Tics im Rahmen eines Tourette-Syndroms als auch die komorbide Zwangsstörung wurden in einer offenen Studie an erwachsenen Patienten durch Aripiprazol gebessert (Gerasch et al., 2016): von 9 Patienten mit dieser Komorbidität erfüllten nach Abschluss der Therapie 4 nicht mehr die Diagnosekriterien einer Zwangsstörung. Allerdings unterschieden sich die Werte der Psychometrie, z.B. der Y-BOCS, nicht signifikant.

In einem Cochrane Review (Curtis, Clarke & Rickards, 2009) konnte in nur 2 einbezogenen Studien eine schwache Wirksamkeit von Cannabinoiden auf Tics und Zwangssymptomatik i.d.R. Tourette-Syndroms in wenigen der erhobenen Parameter festgestellt werden. Zudem war die Studienqualität problematisch und die Studienpopulation klein.

#### **11.1.4. Schizophrenie**

Die Lebenszeitprävalenz für Zwangssymptome und Zwangsstörung bei Patienten mit einer Schizophrenie ist mit 10–30 % erhöht (Poyurovsky, Fuchs & Weizman, 1999; Bermanzohn et al., 2000; Eisen et al., 1997), wobei es sich wahrscheinlich häufiger um Zwangssymptome handelt ohne dass die Diagnosekriterien der Zwangsstörung erfüllt sind. Zum Beispiel zeigte eine Metaanalyse mit 3978 Teilnehmern aus 43 Studien eine Prävalenz für eine Zwangsstörung von 12.3% und eine Prävalenz für Zwangssymptome von 30.7% bei Menschen mit einer Schizophrenie (Swets et al., 2014). Die komorbiden Zwangssymptome bei den Patienten mit Schizophrenie können entweder als sekundäre, durch bestimmte Antipsychotika-induzierte Symptome (Mahendran et al., 2007; Poyurovsky et al., 2004) oder als schwere Verlaufsform/Subgruppe der psychotischen Grunderkrankung erklärt werden (Bottas et al., 2005; Reznik et al., 2001). Durch die Behandlung der Schizophrenie mit atypischen Antipsychotika können Zwangssymptome ausgelöst werden oder exazerbieren, was möglicherweise auf deren antiserotonerge Wirkkomponente zurückzuführen ist. Dies gilt insbesondere für die Behandlung mit Clozapin und Olanzapin (Fonseka, Richter & Müller, 2014), ist aber auch unter Risperidon und Quetiapin berichtet worden (Grover, Sahoo & Surendran, 2019). In diesem Falle sollten die niedrigst-möglichen Antipsychotikadosen, verabreicht werden, bei Clozapin-induzierten Zwangssymptomen könnte die Komedikation mit Aripiprazol hilfreich sein (Grillault Laroche & Gaillard, 2016).

Die AWMF-S3-Leitlinie „Schizophrenie (2019)“ empfiehlt bei Patienten mit einer Schizophrenie und komorbiden Zwangssymptomen oder einer komorbiden Zwangsstörung, bei denen ein Verdacht auf eine sekundäre Ursache durch die antipsychotische Behandlung besteht, dass „eine Dosisreduktion oder ein Wechsel auf ein Präparat mit geringerem Risiko für Zwangssymptome (z.B. Aripiprazol, Risperidon) unter Aufklärung über das Risiko einer Zunahme des psychotischen Erlebens angeboten werden soll“ (Expertenkonsens).

In einer offenen Untersuchung von schizophrenen (N=5) und schizoaffektiven (N=6) Patienten mit Zwangssymptomen wurde die Augmentation der antipsychotischen Medikation mit Lamotrigin (langsame Eindosierung über drei Wochen mit einer Enddosis von 200 mg/d) in einer achtwöchigen Behandlung bewertet (Poyurovsky, Glick & Koran, 2010). Es zeigten sich signifikante Verbesserungen der affektiven und Zwangssymptomatik bei den schizoaffektiven Patienten. Insgesamt wurde die Augmentation gut toleriert. Es erfolgte keine Untersuchung in einer Kontrollgruppe.

113 Patienten mit einer Erstdiagnose einer Schizophrenie und einer komorbiden Zwangsstörung (DSM-IV-Diagnose) zeigten in einer prospektiven Studie schwerere depressive Symptome als Patienten mit einer Schizophrenie ohne Zwangsstörung oder mit »milder« Zwangsstörung (erfüllten nicht die DSM-IV-Kriterien). Es zeigten sich keine Unterschiede in der Negativsymptomatik. Die Zwangssymptome zeigten sich nach einer regulären stationären Behandlung der Schizophrenie nach sechs Wochen unverändert (de Haan et al., 2005).

In einer sechswöchigen offenen Studie wurden 15 Schizophrenie-Patienten mit komorbiden Zwangssymptomen mit Aripiprazol behandelt. Acht Patienten beendeten die Studie nicht. Von den sieben Patienten, die die Studie beendeten, erzielten sechs eine Y-BOCS-Reduktion von 35% (Glick et al., 2008). Eine Kontrollgruppenuntersuchung fand nicht statt. Die amerikanische Practice Guideline (Koran et al., 2007) empfiehlt initial die Stabilisierung der psychotischen Symptomatik, bevor die Zwangssymptomatik gezielt behandelt wird. Eine Therapie mit SSRI wird meist gut vertragen und kann klinisch sinnvoll sein. Obwohl es dadurch nur selten zu Exazerbationen der Psychose kommt, sollten die Patienten engmaschig behandelt werden.

Die NICE-Leitlinie zur Behandlung von Zwangsstörungen (2005) betont, dass die Behandlung von Patienten mit einer Schizophrenie und relevanten Zwangssymptomen aufgrund der Komplexität dieses kombinierten Störungsbildes eine Indikation für eine vollstationäre Behandlung sein kann.

Bei Patienten mit einer stabil gebesserten Schizophrenie und einer komorbiden Zwangsstörung kann eine kognitive Verhaltenstherapie (KVT) unter Fortführung einer leitlinienorientierten

antipsychotischen Medikation und unter engmaschigem Monitoring der psychotischen Symptomatik gut wirksam sein (Schirmbeck et al., 2013). Eine Metaanalyse konnte die Wirksamkeit und Sicherheit der KVT bei psychotischen Erkrankungen und Zwangsstörung bestätigen (Tundo & Necci, 2016).

#### **11.1.5. Bipolare Störung**

Bei Patienten mit Zwangsstörung tritt eine komorbide bipolare Störung mit einer Lebenszeit-Prävalenz von 6-10% auf (Amerio et al., 2014a). Die Zwangssymptomatik tritt dann eher episodisch auf, typischerweise mit Verschlechterung in der depressiven Episode und Besserungen in der manischen oder hypomanen Episode. Ergeben sich aus der Anamnese Hinweise auf eine episodisch verlaufende Zwangsstörung, so sollte an das Vorliegen einer Bipolaren Störung gedacht werden und dahingehend der Patient exploriert werden. Eine sehr unterschiedliche Schwere der Zwangssymptome in Abhängigkeit von affektiven Symptomen unabhängig von jeglicher Therapie ist dafür charakteristisch.

In einer prospektiven klinischen Studie mit Patienten mit vs. ohne Bipolare Störung zeigten sich unter der Behandlung mit Clomipramin und zum Teil mit SSRI häufiger ein Wechsel in hypomane Episoden, insbesondere bei den Patienten ohne vorherige Behandlung mit Phasenprophylaktikum. Überwiegend war bei den Patienten mit einer Bipolaren Störung eine Therapie mit Stimmungsstabilisierern oder Antipsychotika notwendig. Insgesamt zeigten diese Patienten eine schlechtere Stimmungsstabilisierung und eine schlechtere Gesamtverbesserung (Perugi et al., 2002).

In einer Untersuchung von Raja und Azzoni (Raja & Azzoni, 2008) bei Patienten (N=7) mit Bipolarer Störung und komorbider Zwangsstörung wird empfohlen, den therapeutischen Fokus auf die Bipolare Störung zu legen und mit Stimmungsstabilisierern und Antipsychotika der 2. Generation zu behandeln. In einem systematischen Review von 14 eingeschlossenen Studien mit meist niedrigem Evidenzgrad (Fallstudien, Querschnittsstudien) stellten Amerio et al. (Amerio et al., 2014b) fest, dass Patienten mit komorbider Bipolarer Störung in allen Studien einen oder mehrere Stimmungsstabilisierer erhielten, in einer Minderzahl auch in Kombination mit atypischen Antipsychotika. Eine klinische Remission beider Erkrankungen durch die Zugabe von Antidepressiva ergab sich nur in einer Studie, einige Patienten profitierten von zusätzlicher Psychotherapie. Das Review und die eingeschlossenen Studien zeigen jedoch erhebliche methodische Mängel.



Die Zugabe von Aripiprazol in einer Dosis von 10-15 mg/die zu einer Therapie mit Stimmungsstabilisierern (Lithium, Valproat) scheint nach einem systematischen Review von Amerio, Maina & Ghaemi (2019) zu signifikanter Remission der affektiven und Zwangssymptomatik beizutragen. Die einbezogenen Studien erreichten dabei allerdings nur einen niedrigen Evidenzgrad (meist Fallstudien), das Review zeigt insgesamt deutliche methodische Mängel.

#### **11.1.6. Angststörungen**

Angststörungen (zusätzliche nicht auf die Zwangsstörung bezogene Angst) treten sehr häufig komorbid bei Patienten mit Zwangsstörung auf. Ebenso wie bei der komorbiden Depression sind die Messinstrumente und Definitionen von komorbider Angststörung/-Symptomatik heterogen in den Studien.

Generalisierte Angststörungen, soziale Phobien und spezifische Phobien treten bei ca. 19 % der Betroffenen komorbid auf (Brakoulias et al., 2017). Costa et al. (2017) zeigten eine Besserung der Angstsymptomatik (keine Diagnose) bei Therapie mit N-Acetylcystein. Cannabinoid Augmentation bei KVT zeigte keinen Effekt auf komorbide Angstsymptomatik (Kayser et al., 2020). Pittenger konnte keine Effekte von Riluzol Augmentation auf die komorbide Angstsymptomatik zeigen (Pittenger et al., 2015). Zudem konnte eine Reduktion von komorbiden Angstsymptomen (gemessen mit der Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS) mit bei Zwangssymptomen bei einer Augmentation von Methylphenidat erreicht werden, allerdings waren Benzodiazepine in dieser Studie als „rescue“-Medikation erlaubt (Zheng et al., 2019). Die oben genannten Studien weisen jedoch alle erhebliche methodische Mängel auf, sodass keine gesonderten Empfehlungen bez. der Behandlung komorbider Angststörungen bei Zwangsstörungen auf Basis dieser Studien möglich ist.

#### **11.1.7. Posttraumatische Belastungsstörung (PTBS)**

Grabe et al. konnten keine signifikant erhöhte PTBS-Lebenszeitprävalenz (ca. 6%) für Patienten mit Zwangsstörungen gegenüber Kontrollprobanden zeigen (Grabe et al., 2008). In einer kleinen Stichprobe (N=15) wurden Patienten mit therapieresistenter Zwangsstörung mit und ohne komorbide PTBS in Bezug auf Behandlungserfolge nach Verhaltenstherapie mit Expositionen verglichen (Gershuny et al., 2002). Es zeigten sich keine signifikanten

Symptomverbesserungen bei den Patienten mit komorbider PTBS (Gershuny et al., 2002). Abgesehen von dem kleinen Stichprobenumfang sind diese Ergebnisse überlagert von zusätzlicher Pharmakotherapie und multiplen weiteren komorbiden Erkrankungen wie z. B. Persönlichkeitsstörungen (Gershuny et al., 2002). Allerdings existieren keine Studien zur Behandlung dieser wichtigen Komorbidität. Bei primärer PTBS mit nachfolgender Entwicklung einer Zwangsstörung kann die Zwangssymptomatik ggf. eine dysfunktionale Emotionsregulation darstellen, sodass möglicherweise zunächst die Behandlung der PTBS-Symptomatik erfolgen sollte. Shavitt et al. konnten keinen Unterschied im Behandlungserfolg bei einer 12-wöchigen Gruppen-KVT oder einer SSRI-Monotherapie bei Zwangspatienten mit komorbider PTBS (n=22), mit einer Traumavorgeschichte ohne PTBS (n=38) oder ohne diese Komorbidität bei einer Studienpopulation von 215 Patienten feststellen (Shavitt et al., 2010).

#### **11.1.8. Körperdysmorphie Störung**

Die körperdysmorphie Störung tritt bei 8–37% der Patienten mit Zwangsstörung komorbid auf (Brawman-Mintzer et al., 1995; Hollander, 1993) (Rosen, Reiter & Orosan, 1995 zeigten in einem RCT (N =54) bei Durchführung von Kognitiver Verhaltenstherapie klinische Therapieerfolge bei 81.5% der Patienten. Diese Studie wird auch von der NICE-Leitlinie zur körperdysmorphen Störung aufgeführt (National Collaborating Centre for Mental Health (UK), 2006). Allerdings wurde in dieser Studie keine Behandlung der bestehenden komorbiden Zwangsstörung durchgeführt bzw. keine weitere Aussage dazu getroffen. Bei der Pharmakotherapie scheint die körperdysmorphie Störung ebenso wie die Zwangsstörung auf SSRI anzusprechen, auch wenn neben den Symptomen der körperdysmorphen Störung auch gleichzeitig Zwangssymptome vorhanden sind (Hollander et al., 1999). Vorläufige Daten legen allerdings nahe, dass der negative Einfluss auf den klinischen Verlauf des Patienten größer ist, wenn bei Patienten mit primärer Zwangserkrankung Symptome einer körperdysmorphen Störung hinzutreten als umgekehrt (Frías et al., 2015).

#### **11.1.9. Essstörungen**

Die Daten zur Lebenszeitprävalenz von Essstörungen bei Patienten mit Zwangsstörungen zeigen Häufigkeiten von 1-17% (Fahy, Osacar & Marks, 1993; Brakoulias et al., 2017). In einer naturalistischen Studie von N=56 mit KVT und ERP bezogen auf Zwangsgedanken und -handlungen sowie auf Ängste bezüglich Essen und Körperbild konnten unter einer

multimodalen Therapie bei Patienten mit einer Bulimie/Anorexia und mit einer Zwangsstörung verbesserte Symptomatik in beiden Erkrankungen und in der Depressivität gezeigt werden. Die Studie war weder kontrolliert noch randomisiert und hatte eine hohe Therapiefrequenz mit 5 Einzelgesprächen pro Woche und 5 Expositionen in Begleitung pro Woche. Bei Patienten mit komorbider Anorexia nervosa verbesserten sich die BMI Werte im Rahmen der Behandlung in dieser Studie (Simpson et al., 2013).

Eine Studie mit 254 Frauen, die sowohl eine Essstörung als auch eine Zwangsstörung hatten und einer zusätzlichen Gruppe von 254 Frauen, die nur eine Essstörung hatten, zeigte ein anderes Ergebnis, in dem es ein reziprokes Verhältnis in der Verbesserung der jeweils einen Symptomatik und einer Verschlechterung der anderen Symptomatik nach KVT Behandlung mit Familien- und Körperschematherapie gab (auch bei den Probandinnen ohne Zwangsstörung zeigte sich zwanghafte Symptomatik bei der Therapie der Essstörung) (Olatunji et al., 2010).

#### **11.1.10. Pathologisches Spielen**

Wenige Daten liegen vor zur Komorbidität mit dem pathologischen Spielen, welches im DSM-5 klar als Abhängigkeitserkrankung klassifiziert wird (Nautiyal et al., 2017). Patienten mit pathologischer Spielsucht haben in ca. 8–17% eine komorbide Zwangsstörung (Cunningham-Williams et al., 1998; Bland et al., 1993). Über die Therapie bei Vorliegen der Komorbidität gibt es keine Untersuchungen.

#### **11.1.11. Trichotillomanie**

Trichotillomanie (pathologisches Herausreißen) ist in der Allgemeinbevölkerung eine seltene Erkrankung (0.6%;(Duke et al., 2010)), allerdings ist sie häufiger mit einer Zwangserkrankung assoziiert (13%;(Swedo & Leonard, 1992)). Es gibt Hinweise, dass Clomipramin, Olanzapin und N-Acetylcystein effektiv sein können in der Behandlung von Trichotillomanie (Baczynski & Sharma, 2020). Therapiestudien zur Komorbidität existieren nicht.

#### **11.1.12. Autismusspektrumstörungen**

Obwohl der hochfunktionelle Asperger-Autismus häufig durch zwanghafte Verhaltensweisen gekennzeichnet ist, liegen nicht ausreichend Studien zur Komorbidität von Autismus und Zwangsstörung bei Kindern und Jugendlichen und bei Erwachsenen vor. Eine Metaanalyse von

van Steensel, Bögels & Perrin (2011) analysierte 31 Studien und konnte bei 17.4% der untersuchten Kinder und Jugendlichen unter 18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störungen (n=2.121) eine Komorbidität einer Zwangsstörung nachweisen. In einer unkontrollierten Studie an 9 Jugendlichen (11-17 Jahre) mit Autismus-Spektrum-Störung und Zwangsstörung konnte mittels individualisierter intensiver Kognitiver Verhaltenstherapie einschließlich Exposition mit Reaktionsverhinderung bei 7 von 9 Teilnehmern (78%) ein Therapie-Ansprechen erzielt werden mit einer hohen Effektstärke von  $d = 1.35-2.58$  (Inieta-Sepúlveda et al., 2018). In einer randomisierten Studie an 46 adoleszenten und erwachsenen Patienten (mittleres Alter 26,9 Jahre) mit Autismus-Spektrumstörung und komorbider Zwangsstörung zeigten sich sowohl die kognitive Verhaltenstherapie als auch ein „Angstmanagement“ als Kontrollbedingung als wirksame Behandlungsoptionen, wobei sich allerdings weder die Effektstärken für die KVT (1.01) und das Angstmanagement (0.6) noch die Ansprechraten (45 vs. 20%) signifikant unterschieden (Russell et al., 2013).

In einer doppelblinden placebokontrollierten Studie an 37 Erwachsenen mit Autismus-Spektrum-Störung, die aber nicht notwendigerweise einer Zwangsstörung aufwiesen, zeigte sich eine milde Abnahme repetitiver Verhaltensweisen und zwanghafter Symptomatik unter Fluoxetin (Hollander et al., 2012). In einer Literaturübersicht über 11 eingeschlossene Studien an 170 Patienten untersuchten Kose et al. (Kose, Fox & Storch, 2018) die Wirksamkeit von modifizierten kognitiv-behavioralen Therapien. Drei der eingeschlossenen Studien waren randomisiert kontrollierte Studien an insgesamt 118 Patienten von 8 bis 65 Jahren, die meisten davon im Kindes- und Jugendalter. KVT zeigte dabei eine Überlegenheit in der Reduktion der Zwangssymptomatik gegenüber üblicher medizinischer Behandlung (TAU) oder Warteliste, nicht aber gegenüber einem Angstmanagement. Die Modifikationen der KVT betrafen die Miteinbeziehung der Eltern, die Nutzung von Visualisierungen und Metaphern, Selbstbeobachtung, positiver Verstärkung und vereinfachter Instruktionen. Die Literaturübersicht bezieht auch Fall- und Fallkontrollstudien mit ein und lässt aufgrund der Heterogenität der Einschlussbedingungen nur begrenzte Aussagen zu.

### **11.1.13. Persönlichkeitsstörungen**

Samuels et al. (2000) fanden bei über 44% der Patienten mit Zwangsstörungen Persönlichkeitsstörungen, im Besonderen im Cluster C (Selbstunsichere, Zwanghafte, Dependente, Passiv-aggressive Persönlichkeitsstörung). Borderline-Persönlichkeitsstörungen (Cluster B) traten bei ca. 6% auf. In einer Metaanalyse fanden Friborg und Kollegen (Friborg et al., 2013) sogar eine Komorbidität jeglicher Persönlichkeitsstörungen von 52%. Eine Metaanalyse von Pozza und Kollegen (2021) über 34 Studien konnte nachweisen, dass eine

zwanghafte Persönlichkeitsstörung bei 25% der Zwangspatienten vorliegt und insbesondere mit männlichem Geschlecht, späterem Krankheitsbeginn und geringerer Symptomschwere verbunden ist. Die Prävalenz der zwanghaften Persönlichkeitsstörung bei Zwangspatienten ist damit im Literaturvergleich höher als von jeder anderen Persönlichkeitsstörung.

In einer Studie von Fricke et al. (2006) konnten ermutigende Ergebnisse bezüglich der Behandlungserfolge für Patienten mit Zwangsstörungen mit einer komorbiden Persönlichkeitsstörung erzielt werden. Es wurden 55 Patienten nach KVT untersucht, davon 24 mit einer zusätzlichen Persönlichkeitsstörung. Einen Trend für schlechte Behandlungserfolge zeigte sich nur bei je einem Patienten mit schizotyper und passiv-aggressiver Persönlichkeitsstörung. Eine kleine Studie (n=46) konnte gleich gute Therapieergebnisse durch Exposition mit Reaktionsverhinderung bei Zwangspatienten mit einer zwanghaften Persönlichkeitsstörung oder hohen Werten im Persönlichkeitsmerkmal „Gewissenhaftigkeit“ feststellen im Vergleich mit Patienten ohne diese Persönlichkeitseigenschaften (Sadri et al., 2017). In einem ähnlichen Design kamen Pinto et al. (2011) hingegen zu einem gegenteiligen Ergebnis: In dieser Studie (n=49) erzielten Zwangspatienten bei einer Therapie mit Exposition und „ritual prevention“ ein schlechteres Therapieergebnis, wenn sie gleichzeitig eine zwanghafte Persönlichkeitsstörung aufwiesen, wobei dies sowohl für die kategoriale Diagnose der Persönlichkeitsstörung als auch für eine hohe Anzahl an erfüllten Symptomen der Persönlichkeitsstörung als dimensionales Schweregradmaß zutraf. Insbesondere hohe Werte für das Persönlichkeitsmerkmal „Perfektionismus“ verschlechterten den Outcome. Hermesh, Shahar & Munitz (1987) brachten bei acht von 39 Patienten (20%) die komorbide Borderline-Persönlichkeitsstörung mit schlechterer Therapieadhärenz in Verbindung. In einer Vergleichsstudie zu klinischen Charakteristika von Patienten mit komorbider (N = 15) und ohne schizotype Persönlichkeitsstörung (N = 31) wurden weniger Einsicht, mehr Negativsymptomatik, niedrigeres Funktionsniveau, häufigere Augmentation mit Antipsychotika und häufiger Erstgradangehörige mit Erkrankungen des Schizophreniespektrums gefunden (Poyurovsky et al., 2008). Es ist zu vermuten, dass diese Charakteristika die Therapieergebnisse einer KVT beeinträchtigen.

Ein systematisches Review von Thiel und Kollegen (Thiel et al., 2014) kann zu dem Ergebnis, dass Zwangspatienten mit komorbider Cluster A-, insbesondere schizotyper Persönlichkeitsstörung, sowie narzisstischer oder mit zwei oder mehr Persönlichkeitsstörungen schlechtere Behandlungsergebnisse zeigen. Insgesamt sind die Ergebnisse jedoch noch inkonsistent.

#### 11.1.14 Neuropsychologische Störungen

Wenn die Patienten mit Zwangsstörung über im Alltag relevante neurokognitive Beeinträchtigungen berichten oder über solche Beeinträchtigungen von Angehörigen berichtet wird, kann eine orientierende Untersuchung der neurokognitiven Leistungsfähigkeit mit standardisierten psychometrischen Verfahren in Betracht gezogen werden. Erhält man ein Leistungsprofil, welches Auffälligkeiten zeigt, ist eine weitere neuropsychiatrische Untersuchung angeraten, um die Ursachen zu ergründen. Einzelne neurokognitive Funktionen sind nicht isoliert, sondern stets im Kontext anderer neurokognitiver Funktionen, der psychischen Befindlichkeit sowie des Verhaltens zu betrachten (Thöne-Otto et al. 2020; Thöne-Otto und Markowitsch 2004). Daher wird die Untersuchung der neurokognitiven Leistungen stets in eine ausführliche neuropsychologische Untersuchung eingebunden (Thöne-Otto et al., 2020). Dem Patienten und – soweit das Einverständnis des Patienten vorliegt – seinen Angehörigen sollten die neuropsychologischen Untersuchungsergebnisse sowie dem übrigen Behandlungsteam die Ergebnisse mitgeteilt werden (Thöne-Otto et al. 2020). Aktuell gibt es jedoch keine einzelnen AWMF/GNP Leitlinien zur Neurorehabilitation neurokognitiver Defizite bei Zwangsstörungen und für die meisten anderen psychiatrischen Störungen. Es gibt jedoch (S2) AWMF-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Gedächtnisstörungen bei neurologischen Erkrankungen (Thöne-Otto et al. 2020), S2e-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Aufmerksamkeitsstörungen bei neurologischen Erkrankungen (aktuell im Prozess der Reaktualisierung) und S2-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Gedächtnisstörungen bei neurologischen Erkrankungen (Müller et al. 2019), deren Inhalte z. T. auch zur neuropsychologischen Rehabilitation psychiatrischer Krankheiten anwendbar sind (Levine et al. 2011; Cameron, McCabe et al., 2020)

In Deutschland ist die neuropsychologische Therapie eine wissenschaftlich anerkannte Psychotherapiemethode zur Behandlung „organisch bedingter psychischer Störungen“. In den vergangenen Jahren sind zunehmend Therapieprogramme zur Verbesserung neurokognitiver Beeinträchtigungen unter dem Begriff Kognitive Remediation (cognitive remediation) auch bei psychiatrischen Erkrankungen entwickelt worden (Siehe S3-Leitlinien für Schizophrenie) (s.a. Loschiavo-Alvares et al. 2018; Rezapour et al. 2018; Gómez-Gastiasoro et al. 2019). Kognitive Remediation ist als eine trainingsbasierte Intervention zur Verbesserung neurokognitiver Prozesse (Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Exekutivfunktionen, soziale Kognitionen oder Metakognitionen) mit dem Ziel der Dauerhaftigkeit und der Generalisierung/ des Transfers in den Alltag definiert (Wilson 2008; Kim et al. 2018).

Trotz gewisser Evidenz, dass einzelne neuropsychologische Rehabilitationsinterventionen spezifische neurokognitive Funktionen bei Patienten mit Zwangsstörungen verbessern (Buhlmann et al. 2006; Cameron et al. 2020; Park et al. 2006), fehlt gegenwärtig breite meta-analytische Evidenz für die Wirksamkeit und Alltagsrelevanz von neuropsychologischer Rehabilitation bei Zwangsstörung (s. das negative Ergebnis von van Passel et al. 2020). Für zukünftige Leitlinien ist zu hoffen, dass sich mehr Studien dieser Thematik annehmen (Abramowitch et al. 2015; Kashyap und Abramowitch 2021; Kim et al. 2018; Rezapour et al. 2018).

---

## 11-2

**Patienten mit Zwangsstörung mit einer komorbiden psychischen Störung (z.B. schwere Depression, Essstörung, Abhängigkeitserkrankung, emotional instabile Persönlichkeitsstörung, Posttraumatische Belastungsstörung), die die Behandlung der Zwangsstörung mit KVT erheblich erschwert, sollten initial eine leitliniengerechte Behandlung der komorbiden Störung vor der Behandlung der Zwangsstörung erhalten.**

**Empfehlungsgrad: Expertenkonsens**

**(Annahme mit 92.86% Zustimmung und 7.14% Enthaltungen)**

---

### 11.2. Behandlung bei somatischer Komorbidität

Zwangssymptomatik kann in Folge diverser neurologischer Erkrankungen auftreten wie Schädelhirn-Trauma, Schlaganfall, Temporallappen-Epilepsie, Prader-Willi Syndrom, Sydenhams Chorea, Kohlenmonoxid-Vergiftung, Mangan-Vergiftung und neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Parkinson und Morbus Huntington (Koran, 1999; Isaacs et al., 2004; Weiss & Jenike, 2000). Die APA Practice Guidelines (Koran et al., 2007) raten zu einer initialen Behandlung der neurologischen Erkrankungen und nach Stabilisierung ggf. zu einer Behandlung mit SSRI oder Kognitiver Verhaltenstherapie, die laut Fallbeispielen zu Therapieerfolgen führen können. Zur Behandlung dieser Erkrankungen liegen Fallstudien oder

Fallberichte, aber keine kontrollierten Behandlungsstudien vor. Ein seltenes Beispiel für eine Zwangsstörung im Rahmen von Morbus Wilson wurde beschrieben. Der Patient profitierte nicht unter sechsmonatiger Behandlung mit Fluoxetin, allerdings unter Behandlung mit Chelatbildnern und Verhaltenstherapie (Kumawat et al., 2007). Sieben von zehn Patienten mit geistiger Behinderung/Intelligenzminderung und Zwangssymptomen profitierten von Pharmakotherapie mit Fluoxetin in einer Studie mit sechs Kontrollpatienten (Bodfish & Madison, 1993). In mehreren Fallbeispielen von Patienten mit Zwangsstörungen mit Trisomie 21 erbrachte die Augmentation einer SSRI-Behandlung mit Risperidon eine klinische Verbesserung (Sutor, Hansen & Black, 2006). Die Maskierung einer neurodegenerativen Erkrankung unter der Entwicklung von psychopathologischen Symptomen sollte bei entsprechenden klinischen Hinweisen immer erwogen werden.

#### **11.2.1. Dermatologische Behandlungsaspekte**

In einem Review von Mavrogiorgou et al. (2015) werden folgende dermatologische Behandlungsempfehlungen gegeben: Bei Patienten mit Wasch- und Reinigungszwängen werden lipidspeichernde Salben und Cremes empfohlen, sowie zinkhaltige Salben und Pasten für Dermatitisläsionen, wenn dies von Patienten toleriert wird. Betroffene Patienten insistieren oft, dass ihnen Handschuhe (aus Latex oder Baumwolle) verschrieben werden mögen, aber davon sollte aufgrund des Vermeidungsverhaltens durch die Kontaktminderung möglichst Abstand genommen werden. Bei schweren Ekzemen können je nach Schwere der Inflammation und der Läsionen topische oder systemische Corticosteroide notwendig sein (Diepgen et al., 2015). Systemische Corticoide sollten nur kurze Zeit und unter engmaschiger Behandlung verschrieben werden, da es darunter zu Stimmungsschwankungen (manische und auch depressive Stimmungen) kommen kann. Bei Pruritus und psychodermatologischer Erkrankung kann sedierend, angstlösend und juckreiz-mildernd Doxepin (25-300mg/d) angewendet werden.



## **12. Versorgungsstrukturen**

### **12.1. Versorgungsstrukturen bei psychischen Erkrankungen und wissenschaftliche Evidenz**

Im deutschsprachigen Raum gibt es genauso wie in anderen Ländern unterschiedliche Versorgungsstrukturen, in denen Menschen mit psychischen Erkrankungen behandelt werden. Zwischen den Ländern gibt es zum Teil große Unterschiede, z. B. bezüglich der Häufigkeit und Art stationärer Behandlungsprogramme, aber auch der ambulanten Strukturen. Bezüglich der Unterschiede spielen die traditionelle Entwicklung in den jeweiligen Ländern und Finanzierungsmodelle eine Rolle. Wissenschaftliche Evidenz im Sinne von Wirksamkeitsvergleichen der Behandlung in unterschiedlichen Versorgungssettings liegen insgesamt für psychische Erkrankungen nur in äußerst begrenzter Zahl vor und auch bei Zwangsstörungen gibt es keine kontrollierten Studien, die etwa die Wirksamkeit einer Behandlung in unterschiedlichen Behandlungssettings (ambulant, teilstationär, stationär etc.) mit randomisierter Zuteilung gemessen hätten. Generell gelten für die Zuteilung zu einer Therapieform daher immer auch ökonomische Aspekte.

Insofern sollte die kostengünstigere ambulante Behandlung der teureren stationären Behandlung im ersten Schritt in der Regel vorgezogen werden.

### **12.2. Niederschwellige Angebote**

In der Versorgung psychischer Erkrankungen sollten auch gesundheitsökonomische Aspekte mit bedacht werden. Insbesondere bei leichten Formen der Erkrankung können auch unterschiedliche Ansätze der Informationsvermittlung und Aufklärung über das Krankheitsbild und den Umgang damit für die Betroffenen und auch deren Angehörigen nützlich sein. Dies umfasst z. B. Ratgeber über Zwangsstörungen in der klassischen Buchform oder auch über Internetseiten, z. B. der Deutschen Gesellschaft Zwangserkrankungen e.V. Weltweit werden aktuell unterschiedliche Apps für psychische Erkrankungen entwickelt, die die Betroffenen nutzen können und in denen Informationen und therapeutische Empfehlungen zur Krankheitsbewältigung vorgehalten werden.

Eine niedrigschwellige Form der Therapie stellen auch Internet-Therapieprogramme dar (siehe Kapitel 4).

Auch gibt es bisher nur wenig Forschung zur Wirksamkeit niederschwelliger Angebote im Vergleich mit Standardangeboten. Insbesondere niederschwellige Angebote wie ungeleitete oder geleitete internetbasierte Selbsthilfeprogramme stellen eine neue Form niederschwelliger Angebote dar.

Lovell und Mitarbeiter untersuchten im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Studie die klinische Wirksamkeit, Kosteneffektivität und Akzeptanz eines niedrigschwelligen Interventionsangebotes bei Zwangsstörungen (Lovell et al., 2017). Insgesamt 475 Patienten wurden randomisiert entweder einem niederschwelligen Angebot zugeteilt (therapeutenunterstützte computerisierte KVT (N = 158), geleitete Selbsthilfe (N = 158)) und einer Warteliste für hochintensive KVT (N = 159). Der Zugang zu geleiteter Selbsthilfe und assistierter computerisierter KVT führte zu einer verminderten Inanspruchnahme hochintensiver KVT, ohne dass dies Einfluss auf das Outcome nach 12 Monaten hatte. Nach 12, nicht aber nach 3 Monaten ergaben sich Hinweise für eine Kosteneffektivität der geleiteten Selbsthilfe und auch der computerisierten KVT im Vergleich zur Wartelistengruppe. Qualitative Analysen ergaben eine höhere Akzeptanz für die geleitete Selbsthilfe im Vergleich zur unterstützten computerisierten KVT. Die Autoren schlussfolgern, dass niedrigschwellige Interventionen zwar nicht mit klinisch signifikanten Verbesserungen der Zwangssymptomatik verbunden sind, aber dennoch kosteneffektiv im Vergleich zu einer Warteliste sind, jedoch zukünftige Forschung sich mit einer Verbesserung der klinischen Effektivität niederschwelliger Interventionen befassen muss.

Eine weitere Studie befasste sich mit der Kosteneffektivität eines internetbasierten Booster-Programms für Patienten mit Zwangsstörung. Hierzu wurde die Kosteneffektivität einer randomisierten kontrollierten Studie analysiert, in welcher die Patienten an einer internetbasierten KVT teilgenommen haben. Die Teilnehmer wurden dann nochmals randomisiert einem zusätzlichen Booster-Programm zugeteilt und mit einer Kontrollgruppe ohne Booster-Programm verglichen. In der Booster-Gruppe wurden zum Endzeitpunkt nach 24 Monaten 27 von 43 Teilnehmern (63 %) als Responder, in der Kontrollgruppe 27 von 44 (61 %) klassifiziert. In der Booster-Gruppe waren signifikant weniger Rückfälle zum 7- und 12-Monatszeitpunkt, jedoch nicht nach 24 Monaten. Die Autoren schlussfolgern, dass internetbasierte Booster-Programme möglicherweise eine kosteneffektive Alternative innerhalb des ersten Jahres nach einer Therapie sein könnten und weitere Behandlung erforderlich ist, um Kosteneffektivität auch bis zu zwei Jahren aufrechtzuerhalten (Anderson et al., 2015).

Insgesamt erscheint die Datenlage zu niedrigschwelligen Angeboten noch nicht ausreichend, um konkrete Empfehlungen abzuleiten.

### **12.3. Ambulante Behandlung**

Die wissenschaftliche Evidenz zur Wirksamkeit psychotherapeutischer Verfahren bei Zwangsstörungen, in erster Linie der kognitiven Verhaltenstherapie mit Exposition und Reaktionsmanagement stammt überwiegend aus Studien, die ambulant durchgeführt wurden (siehe auch Kap. 4). Wenn verfügbar, sollte eine kognitive Verhaltenstherapie mit Exposition und Reaktionsmanagement ambulant durchgeführt werden, falls keine anderen Gründe für eine stationäre Therapie (siehe 12-1) vorliegen.

### **12.4. Stationäre Behandlung**

Eine Behandlung in einem geeigneten stationären Setting ist für Patienten mit ambulant nicht ausreichend behandelbarer Zwangsstörung angezeigt oder eine Behandlungsoption, wenn ambulante Psychotherapie nicht verfügbar ist.

Eine nicht ausreichende Behandelbarkeit kann aufgrund verschiedener Faktoren vorliegen, z.B. bei einer sehr schweren Form der Zwangsstörung, aufgrund derer der Patient keine ambulante Therapie wahrnehmen kann oder wenn ausgeprägte psychische oder somatische Komorbiditäten vorliegen oder besondere Umstände der Lebenssituation vorhanden sind, die eine temporäre Herausnahme aus diesem Umfeld für einen Therapieerfolg notwendig erscheinen lassen. Kriterien für die Indikation für eine stationäre Therapie finden sich in der Empfehlung 12-1.

Ein geeignetes stationäres Setting bedeutet nach den Ausführungen von Kap. 4 eine Klinik, die ein spezialisiertes Konzept mit KVT und Exposition für Zwangsstörungen vorhält.

Gründe für eine stationäre Therapie bei Zwangsstörungen sind:

---

#### **12-1**

**Bei Vorliegen mindestens eines oder mehrerer der folgenden Kriterien soll bei Zwangsstörung eine stationäre Therapie in einer spezialisierten Therapieeinrichtung<sup>1</sup> erfolgen:**

**–Fehlen oder Nicht-Ansprechen leitliniengerechter störungsspezifischer ambulanter Therapie**

**–Gefahr für das Leben**

**–schwerwiegende Vernachlässigung oder Verwahrlosung**

**–wenn das Zwangs- und Vermeidungsverhalten entweder so schwerwiegend ist oder so gewohnheitsmäßig ausgeführt wird, dass ein normaler Tagesablauf und das Wahrnehmen einer ambulanten Therapie nicht mehr möglich sind**

**–bei starkem Leidensdruck und starker Beeinträchtigung der psychosozialen Funktionsfähigkeit**

**–Vorliegen psychischer oder somatischer Komorbiditäten, die eine ambulante Behandlung erheblich erschweren**

**–ausgeprägtes, krankheitsförderndes häusliches Umfeld**

**Empfehlungsgrad: Expertenkonsens**

**(Annahme mit 97.7% Zustimmung und 2.3% Enthaltungen)**

**1** Eine spezialisierte stationäre Therapieeinrichtung ist nach den Ausführungen in Kap. 4 eine Klinik, die ein spezialisiertes Konzept mit KVT und Exposition für Zwangsstörungen vorhält.

---

Eine Indikation zur stationären Behandlung kann sich auch aus der Verwahrlosung oder Vernachlässigung von abhängigen Dritten wie zum Beispiel von Kindern ergeben.

Eine Alternative zu einer stationären Behandlung stellt auch eine teilstationäre Behandlung in einer Tagesklinik dar, sofern die Tagesklinik ein spezialisiertes Behandlungskonzept für Zwangsstörungen vorhält.

## **12.5. Neue Formen von Behandlungssettings**

Neben ambulanter und stationärer Therapie wurden in den vergangenen Jahren auch neue, alternative Behandlungssettings für Menschen mit schweren psychischen Erkrankungen entwickelt, wie z.B. eine aufsuchende multiprofessionelle Intensivbehandlung. Diese hat das Ziel, den betroffenen Personen eine ähnlich intensive Therapie wie bei einer stationären Behandlung anzubieten, wobei die betroffenen Patienten in ihrem häuslichen Umfeld verbleiben können. Betroffene mit Zwangsstörungen zeigen typischerweise ein sehr

ausgeprägtes Zwangs- und Vermeidungsverhalten gerade in ihrem persönlichen Umfeld und der Einbezug der häuslichen Situation mit Expositionsübungen im persönlichen Umfeld der Betroffenen hat eine besondere Bedeutung für die Bewältigung der Zwangsstörungen. Daher sind solche Versorgungsmodelle von großem Interesse für die Weiterentwicklung der Therapie von Zwangsstörungen. Studienergebnisse mit solchen Behandlungsformen liegen für Zwangsstörungen noch nicht vor.

Für die aufsuchende, im häuslichen Milieu angesiedelte Behandlung und Versorgung von Menschen mit (schweren) psychischen Erkrankungen werden in der S3 Leitlinie Psychosoziale Therapien (DGPPN, 2018) verschiedene Möglichkeiten mit hoher Evidenz angegeben. Die Unterschiede zwischen den verschiedenen praktizierten Versorgungsansätzen lassen sich in Anlehnung an Becker et al. (2008) vor allem hinsichtlich Akuität der Erkrankung (akut vs. anhaltend/chronisch), Teambasiertheit des Modells und Krankheitsschwere definieren. Eine dezidierte Differenzierung oder Zuordnung zu bestimmten Krankheitsdiagnosen gibt es hierbei nicht. Zwangserkrankungen zählen gemäß einer hier getroffenen Definition zu den sog. schweren psychischen Erkrankungen (severe mental illness – SMI) (DGPPN, 2018) und können deshalb Zielgruppe dieser aufsuchenden Versorgungsansätze sein.

In den in Deutschland etablierten Psychiatrischen Institutsambulanzen (PIA) werden definitionsgemäß Patienten versorgt, die aufgrund der Schwere, Dauer und Art der Erkrankung multiprofessioneller und auch aufsuchender Behandlung bedürfen, behandelt (GKV-Spitzenverband, 2010). Im Leistungs- und Diagnosenkatalog werden hier u.a. Zwangserkrankungen als prioritäre Zielgruppe aufgezählt. Es gibt einige wenige Erfahrungen mit der spezialisierten Behandlung von Zwangserkrankten im Kontext der PIAs in Deutschland – dies aber durchaus mit erfolgreichen Tendenzen bzgl. der langfristigen Teilhabeperspektive dieser Menschen (Jahn, Lehnert & Stengler, 2019). Seit 2018 gibt es in Deutschland außerdem die gesetzlich definierte Möglichkeit, im Rahmen der sogenannten „stationsäquivalenten Behandlung“ (StäB) Menschen, die aufgrund der Schwere und Akuität ihrer Erkrankung einer stationären Behandlung bedürfen, in der StäB - äquivalent zur stationären Behandlung im Krankenhaus – in der häuslichen Umgebung zu behandeln (GKV-Spitzenverband, 2017).

Während es mittlerweile einige publizierte Daten zur StäB allgemein bei schweren psychischen Erkrankungen in Deutschland gibt (Knorr et al., 2021; Raschmann et al., 2021), sind den Autoren bislang nur erste kasuistische Daten zur StäB bei Patienten mit schweren Zwangserkrankungen bekannt (Jahn et al., 2020; Jahn et al., 2021).

Diese ersten klinischen Erfahrungen zeigen jedoch, dass diese Form der aufsuchenden intensiven und stationären Behandlung adäquaten Therapie für Menschen mit schwer(st)en Zwangserkrankungen hilfreich und bzgl. der Effekte auf soziale und berufliche Teilhabesicherung erfolgreich sein kann (Jahn & Stengler, 2020).

Kontrollierte Studien zur Wirksamkeit aufsuchender intensiver Behandlung bzw. zur stationsäquivalenten Behandlung (StäB) liegen noch nicht vor.

---

## 12-2

**Menschen mit schweren Zwangserkrankungen, die insbesondere in der sozialen und beruflichen Teilhabe aufgrund der Zwänge und der potenziellen Folgeschäden schwer beeinträchtigt sind, sollen Angebote aufsuchender intensiver, vor allem multiprofessioneller Behandlung erhalten.**

**Empfehlungsgrad: Expertenkonsens**

**(Annahme mit 100% Zustimmung)**

---

Auch im Bereich der ambulanten Psychotherapie gibt es aktuell Entwicklungen, für bestimmte Patientengruppen intensivere Behandlungsformen anzubieten, wie z.B. eine ambulante Komplexbehandlung. Die Finanzierung solcher Versorgungsmodelle, die über das übliche Setting der Psychotherapie hinausgehen, werden derzeit noch vom gemeinsamen Bundesausschuss (GB-A) abgestimmt.

### 12.6. Ungenügendes Ansprechen auf Therapie

Die Effektivität der Kognitiven Verhaltenstherapie (KVT) sowie pharmakologischer Behandlungen mit SSRI/Clomipramin sind durch kontrollierte Studien gut belegt. Dennoch profitieren 40–50% der Patienten nicht ausreichend von einer der beiden oder einer kombinierten Therapie. Diese Patienten werden häufig als therapieresistent oder therapierefraktär bezeichnet. In dieser Leitlinie benutzen wir den Begriff ungenügendes Ansprechen auf Therapie.

Nach einer neueren Arbeit von Mataix-Cols und Mitarbeitern (2016) ist Ansprechen bzw. ungenügendes Ansprechen auf Therapie auf Basis eines internationalen Expertenkonsensus wie folgt operationalisiert worden (Tab. 12.1).

Stadium	Kriterien
Response	$\geq 35$ % Verminderung in der (Kinder und Jugend) Y-BOCS-Skala + CGI-Verbesserung von 1 („sehr gut gebessert“) oder 2 („gut gebessert“), für die Dauer von mindestens einer Woche
Teilresponse	$< 35$ % Verminderung im (C) Y-BOCS- + CGI-I-Rating von mindestens 3 („minimal gebessert“) für die Dauer einer Woche
Remission	Falls ein strukturiertes diagnostisches Interview anwendbar ist, erfüllt die Person nicht mehr die diagnostischen Kriterien für eine Zwangsstörung für mindestens eine Woche. Ohne ein diagnostisches Interview: (C) Y-BOCS-Score $\leq 12$ + CGI-Schweregrad (CGI-S) 1 („normal, überhaupt nicht krank“) oder 2 („grenzwertig psychisch krank“), für die Dauer von mindestens einer Woche.
Recovery (geheilt)	Gleiche Kriterien wie für Remission oben, aber für die Dauer eines Jahres.
Rückfall	<p>Für Responder, die nicht notwendigerweise eine Remission oder Recovery erreichen: Die Person erfüllt nicht länger eine <math>\geq 35</math> % Verminderung der (C) Y-BOCS-Skala (in Relation zu vor der Behandlung) + CGI-I von 6 („viel schlechter“) oder noch höher für mindestens einen Monat.</p> <p>Für Personen mit Remission oder Recovery: Die Kriterien für Zwangsstörung sind wieder erfüllt, entsprechend einem strukturierten Interview (wenn anwendbar). Alternativ erfüllt die Person nicht mehr die Definition von Remission/Recovery (d.h., die Person erreicht wieder einen (C) Y-BOCS-Score von 13 oder höher + CGI-I von 6 („viel schlechter“) oder höher für mindestens einen Monat.</p>

Tabelle 12.1: Einteilung der Therapieresponse nach Mataix-Cols et al. (2016)

In den vorliegenden Empfehlungen bezeichnet der Begriff Ungenügendes Ansprechen (Therapieresistenz) eine fehlende klinisch relevante Verbesserung durch die erfolgte Therapie. Dies entspricht am ehesten einer Y-BOCS-Reduktion von weniger als 25 %.

Klinische Erfahrungen und Patientenbefragungen zur Versorgungssituation zeigen, dass sowohl Psychotherapie als auch pharmakologische Behandlungen oft nicht leitliniengerecht angewendet werden, in dem zum Beispiel die empfohlenen Expositionsbehandlungen gar nicht durchgeführt werden oder nicht durch Therapeuten begleitet werden, oder im Falle von pharmakologischer Therapie die Dosierungen unter den empfohlenen Dosierungen bleiben oder das Medikament gar nicht eingenommen wurde. Ein erster Schritt bei ungenügendem Ansprechen auf Therapie stellt daher immer die Überprüfung der leitliniengerechten Anwendung der Therapie dar.

---

## 12-3

**Bei ungenügendem Ansprechen auf Therapie sollte überprüft werden, ob die Leitlinien-Empfehlungen zur Therapie angewendet worden sind.**

**Empfehlungsgrad: Expertenkonsens**

**(Annahme mit 100% Zustimmung)**

---

Neben einer nicht leitliniengerechten Anwendung von Therapie können auch zahlreiche andere Faktoren zu einem ungenügenden Ansprechen auf die Therapie beitragen. In erster Linie sind dies patientenseitige Faktoren wie ausgeprägte komorbide psychische Störungen oder andere ungünstige soziale Faktoren, die zur Aufrechterhaltung der Störung beitragen.

Bei Therapieresistenz unter diesen Bedingungen sollte zunächst in Betracht gezogen werden, ob folgende innere oder äußere Faktoren der Therapie entgegenwirken:

- komorbide Erkrankungen wie z. B. Depression, Alkohol- oder Drogenabhängigkeit oder gravierende Persönlichkeitsstörung (insbesondere schizotype, zwanghafte und Borderline- Persönlichkeitsstörung)
- früh beginnende Zwangsstörung (Early-onset OCD) mit wenig Einsicht
- Zwangssymptomatik im Rahmen anderer psychischer oder somatischer Erkrankungen



- spezielle Symptomkonstellationen wie z. B. zwanghaftes Horten, sexuelle oder religiöse Zwangsgedanken, Tic-Störungen
- ausreichende Mitarbeit des Patienten (Adherence)
- ausreichendes Verständnis des Therapierationalals
- fehlende Toleranz gegenüber psychotherapeutischen Maßnahmen
- Probleme in der therapeutischen Beziehung
- Einfluss intra- und interindividueller Funktionen der Symptomatik
- Ausmaß der familiären Einbindung
- akute psychosoziale Stressoren

Bei pharmakologischer Behandlung sind zusätzlich zu berücksichtigen:

- fehlende Toleranz gegenüber (ausreichend hohen) Medikamentendosierungen
- metabolische Besonderheiten, welche die Medikamentenwirkung beeinflussen könnten

Bezüglich der oben genannten Faktoren sei hier auf die entsprechenden Kapitel zu Psychotherapie, Pharmakotherapie und Komorbidität verwiesen.

---

## **12.8. Kulturelle Aspekte**

---

### **12-4**

**Kultur- und migrationsspezifische Faktoren sollen im Rahmen der Anamnese, Diagnostik und Therapie der Zwangsstörungen berücksichtigt werden.**

**Empfehlungsgrad: Expertenkonsens**

**(Annahme mit 100% Zustimmung)**

---

### **12-5**

**Die Berücksichtigung kulturspezifischer Krankheits- und Behandlungskonzepte im Rahmen einer partizipativen Entscheidungsfindung erleichtert die Akzeptanz der Behandlung und die therapeutische Mitarbeit (Adhärenz).**

**Empfehlungsgrad: Statement**

**(Annahme mit 100% Zustimmung)**

---