

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. J. Förstl)

**Cochrane Metaanalysen über die Antipsychotika
Benperidol, Perazin und Perphenazin bei der
Behandlung schizophrener Psychosen**

Benno Hartung

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der
Technischen Universität München
zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. St. M. Leucht
2. Univ.-Prof. Dr. J. Förstl

Die Dissertation wurde am 07.06.2005 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 06.07.2005 angenommen.

Inhalt

1. EINLEITUNG	S. 5
1.1 Konzept der ‚Evidence-based Medicine‘	S. 5
1.2 Abgrenzung von evidenzbasierter Medizin zu nicht-evidenzbasierter Medizin	S. 6
1.3 Graduierung der Evidenz in der evidenzbasierten Medizin	S. 8
1.4 Die Cochrane Collaboration	S. 9
1.5 Systematische Übersichtsarbeiten bzw. Metaanalysen	S. 10
1.6 Schizophrenie	S. 12
1.7 Behandlung der Schizophrenie mit Antipsychotika	S. 15
1.8 Benperidol, Perazin und Perphenazin	S. 17
1.9 Ziel der Untersuchungen	S. 19
2. METHODIK	S. 20
2.1 Studienauswahl	S. 20
2.2 Outcome-Parameter	S. 20
2.3 Suchstrategie	S. 22
2.4 Methodik	S. 23
2.4.1 Beurteilung der Ergebnisse der Literaturrecherche	S. 23
2.4.2 Beurteilung der Qualität	S. 24
2.4.3 Datenextraktion	S. 25
2.4.4 Datensynthese	S. 25
2.4.5 Heterogenität	S. 29
2.4.6 Publikationsbias	S. 29
2.4.7 Graphische Darstellung der Ergebnisse	S. 29
2.4.8 Statistikprogramm	S. 29
3. ERGEBNISSE	S. 30
3.1 Benperidol	S. 30
3.1.1 Beschreibung der ein- und ausgeschlossenen Studien	S. 30
3.1.2 Ergebnisse	S. 31

3.2 Perazin	S. 31
3.2.1 Beschreibung der ein- und ausgeschlossenen Studien	S. 31
3.2.2 Ergebnisse	S. 35
3.3 Perphenazin	S. 37
3.3.1 Beschreibung der ein- und ausgeschlossenen Studien	S. 37
3.3.2 Ergebnisse	S. 51
4. DISKUSSION	S. 64
4.1 Benperidol	S. 65
4.2 Perazin	S. 66
4.3 Perphenazin	S. 68
5. ZUSAMMENFASSUNG	S. 72
6. LITERATURVERZEICHNIS	S. 75
7. TABELLENVERZEICHNIS	S. 92
8. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	S. 93
9. DANKSAGUNG	S. 94

Häufig verwendete Abkürzungen

AMDP	Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie (AMDP 1981)
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale (Overall und Gorham 1970)
CGI	Skala zur Beurteilung des klinischen Gesamteindrucks - Clinical Global Impression (Guy 1976)
DSM-III-R	Diagnostisches und Statistisches Handbuch Mentaler Störungen, dritte, überarbeitete Ausgabe (Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders)
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EPS	Extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen (extrapyramidal side-effects)
EWL	Eigenschaftswörterliste (Jahnke und Gebus 1977).
F	Frauen
GAS	Global Assessment of Symptoms Scale (Endicott et al. 1976).
Gerlach Skala	(Gerlach und Korsgaard 1983).
ICD-9	Internationale Krankheitsklassifikation, neunte, überarbeitete Ausgabe (International Classification of Diseases)
IQ	Intelligenzquotient
i.v.	intravenös
liqu.	liquide
M	Männer
max.	maximal
mg	Milligramm
n	Anzahl
n.b.	nicht beurteilbar
NNT	Numbers needed to treat
NOSIE	Nurses Observation Scale for Inpatient Evaluation (Honigfeld et al. 1962)
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia (Kay et al. 1987)
p.o.	per os
RCT	randomisierte kontrollierte Studie
SAS	Simpson and Angus Scale (Simpson und Angus 1970)
SD	Standardabweichung (standard-deviation)

t.i.d. drei mal täglich (lat.: ter in die)

1. EINLEITUNG

1.1 Konzept der ‚Evidence-based Medicine‘

In der öffentlichen Meinung bestehen gegenüber medizinischen Therapieverfahren nicht selten erhebliche Vorbehalte. Die Psychiatrie sieht sich diesen Vorwürfen dabei in besonderem Maße ausgesetzt. In der Tat lassen sich medizingeschichtlich Therapiemethoden finden, die z.T. auch heute noch von Psychiatern angewendet werden, ohne daß deren Wirksamkeit nachgewiesen wurde, wie z.B. Leukotomie oder Psychoanalyse, Fieber- und Schlafkuren (Geddes 1997). Einmal anerkannte Therapiemodelle, wie z.B. das sogenannte ‚Kielholz-Schema‘ in der Depressionsbehandlung, stellen eine wichtige Entscheidungsgrundlage dar, obwohl diese mehr auf klinischen Eindrücken und Meinungen, denn auf gesicherter wissenschaftlicher Erkenntnis fußen (Kielholz 1972). Auch die Handhabung von Antipsychotika in der allgemeinen Praxis beruht in manchen Situationen mehr auf Empirie denn auf gesicherter wissenschaftlicher Erkenntnis (Hirsch und Barnes 1994). Auf der anderen Seite werden einige Verfahren trotz nachgewiesener wissenschaftlicher Wirksamkeit nicht überall eingesetzt, wie etwa die Familientherapie bei der Behandlung schizophrener Patienten (Mari und Streiner 1997).

Ziel der sogenannten evidenzbasierten Medizin ist es daher, das vorhandene Wissen systematisch zu sichten und so aufzubereiten, daß es im klinischen Alltag angewendet werden kann. ‚Evidence-based Medicine‘ (‚evidence‘=Beweis, Anzeichen, im Weiteren wird der deutsche Begriff Evidenz synonym verwendet, da sich dieser allgemein eingebürgert hat) kann man auch als gewissenhafte und vernünftige Anwendung der besten zur Zeit vorhandenen wissenschaftlich-empirischen Belege in Kombination mit der individuellen klinischen Erfahrung bei medizinischen Entscheidungen, die nur durch praktische klinische Tätigkeit erworben werden kann, verstehen. Eine Entscheidung, die nur auf einer dieser beiden Säulen ruht, ist häufig unausgewogen. Trotz blendender Studienergebnisse kann der Einsatz eines bestimmten Antipsychotikums im Einzelfall kontraindiziert sein, da der Patient bereits früher Nebenwirkungen unter der Medikation hatte. Ebenso bedarf die Abschätzung der Prognose einer bestimmten Krankheit mehr als nur klinischer Erfahrung. Die Praxis der ‚Evidence-based Medicine‘ wird so als ein lebenslanger Lernprozeß gesehen, der darauf abzielt, sich durch problemorientiertes kontinuierliches Lernen dem sich schnell verändernden medizinischen Wissen anzupassen (Berner et al. 2000).

1.2 Abgrenzung von evidenzbasierter Medizin zu nicht-evidenzbasierter Medizin

Die Entscheidungsfindung im Rahmen der ‚Evidence-based Medicine‘ beruht auf verschiedenen Grundannahmen, wie sie z.B. von der EBM-Working-Group (EBMWG 1992) zusammengestellt wurden und die sich von der ‚Non-evidence-based Medicine‘ klar abgrenzen lassen (Tabelle 1). Bei letzterer werden Entscheidungen auf der Basis von Erfahrung aufgrund klinischer Tätigkeit, dem Studium der zugrundeliegenden Pathophysiologie, dem Vertrauen auf klinische Autoritäten und gesundem Menschenverstand gefällt. Vertreter der Evidenz-basierten Medizin hinterfragen dieses Vorgehen kritisch. Ihrer Ansicht nach sollten Beobachtungen systematisch erfolgen und Entscheidungen nicht nur ob des bloßen Wissens um pathophysiologische Zusammenhänge gefällt werden, sondern viel mehr unter Miteinbeziehung von Statistik und Epidemiologie. Hierbei steht nicht die Entscheidung selbst im Kreuzfeuer der Kritik, sondern die Art und Weise der Entscheidungsfindung (EBMWG 1992).

Trotz des Versuchs der evidenzbasierten Medizin, ärztliches Handeln, wenn immer möglich, auf wissenschaftlich fundierten Fakten basieren zu lassen, ist natürlich auch hier der Austausch unter Kollegen und Experten elementarer Bestandteil des klinischen Alltags, obwohl natürlich auch anerkannte Autoritäten kritisch hinterfragt werden müssen.

Im Idealfall sollte evidenzbasiertes medizinisches Handeln in fünf Schritten erfolgen (Sackett et al. 1997):

1. Problemdefinition

Der aus dem klinischen Alltag entstandene Informationsbedarf wird in klinische Fragen umgewandelt:

- Wie ist das Problem des Patienten zu definieren?
- Wie sieht die vorzunehmende Intervention aus?
- Welche Alternativen stehen zur Verfügung?
- Wie ist das als relevant angesehene Ergebnis zu definieren?

2. Literaturrecherche

Im Idealfall sollen randomisierte kontrollierte doppelblinde klinische Studien zu einer Fragestellung gefunden werden. Gibt es solche nicht, können auch methodisch weniger wertvolle Studien Berücksichtigung finden (Tabelle 2 unter Abschnitt 1.3).

3. Bewertung

Unter Zuhilfenahme epidemiologisch-statistischer Methoden werden die gefundenen Studien hinsichtlich Validität und Praktikabilität kritisch überprüft.

4. Integration

Die gefundenen Ergebnisse werden in das klinische Handeln integriert und unter Einbeziehung objektivierbarer und subjektiver Kriterien angewendet (,Ist die gefundene Evidenz gut für den Patienten und wünscht der Patient eine solche Behandlung überhaupt?‘).

5. Evaluation

Zuletzt erfolgt eine kritische Betrachtung der erbrachten eigenen Leistungen und Ergebnisse.

Tabelle 1: Grundannahmen der ‚Non-evidence-based Medicine‘ und ‚Evidence-based Medicine‘ (nach Berner et al. 2000)

‚Non-evidence-based Medicine‘	‚Evidence-based Medicine‘
Unsystematische Beobachtungen aus der jeweiligen klinischen Erfahrung sind die geeignete Methode, um klinisches Wissen des Praktikers hinsichtlich Prognose, diagnostischer Verfahren und der geeigneten Behandlung aufzubauen und zu erhalten.	Klinische Erfahrung und die Entwicklung eines ‚klinischen Instinkts‘ sind entscheidendes und unverzichtbares Rüstzeug eines kompetenten Praktikers. Systematische Beobachtung erhöht jedoch das Vertrauen in Aussagen zur Prognose, zu diagnostischen Verfahren und zu der geeigneten Behandlung. Klinische Erfahrung ist nicht frei von Fehlschlüssen.
Das Studium und Verständnis grundlegender pathophysiologischer Mechanismen und Prinzipien liefert ausreichende Anleitung für die klinische Praxis.	Das Studium und Verständnis grundlegender pathophysiologischer Mechanismen und Prinzipien ist notwendig, jedoch liefern diese keine ausreichende Anleitung für die klinische Praxis. Entscheidungen auf dieser Grundlage können falsch und unpräzise sein.
Die Kombination aus traditioneller Medizinerbildung und gesundem Menschenverstand reicht aus, um die Wertigkeit neuer Testverfahren und Behandlungsstrategien zu beurteilen.	Die Kenntnis gewisser Prinzipien der klinischen Epidemiologie und Statistik ist nötig, um medizinische Literatur hinsichtlich Prognose, diagnostischer Verfahren und Behandlungsstrategien adäquat zu beurteilen.
Weitreichende klinische Erfahrung stellt ausreichende Autorität zur Erstellung suffizienter Behandlungsrichtlinien für die klinische Praxis dar.	Austausch unter Kollegen und Expertentum sind wichtige Bestandteile des klinischen Alltags, doch auch Autoritäten können irren.

Unter Berücksichtigung dieser fünf Arbeitsschritte läßt sich der entstandene Informationsbedarf aus Quellen systematischer Beobachtung gewinnen, die wiederum auf ihre Validität hin überprüft werden. Die sich daraus ergebende Handlungsänderung wird ebenfalls hinsichtlich Praktikabilität und erbrachtem Ergebnis kritisch überprüft.

1.3 Graduierung der Evidenz in der evidenzbasierten Medizin

In der evidenzbasierten Medizin sollten Ärzte ihre Entscheidung anhand qualitativ möglichst hochwertiger Studien fällen, weil seit längerem bekannt ist, daß die Qualität das Ergebnis von Studien beeinflussen kann. So konnten z.B. Moher et al. 1998 in einer Veröffentlichung in der Zeitschrift Lancet nachweisen, daß Primärstudien von niedriger Qualität zu einer Überschätzung des Nutzens führen und häufiger signifikante Ergebnisse aufweisen als methodisch bessere Studien.

In der evidenzbasierten Medizin wird die Beweiskraft einer Aussage in die folgenden fünf Stufen unterteilt:

Tabelle 2: Graduierung der Evidenz (nach Canadian Task Force on the Periodic Health Examination 1994)

-
- I.** Wenigstens eine systematische Übersichtsarbeit auf der Basis methodisch hochwertiger randomisierter kontrollierter Studien
 - II.** Wenigstens eine ausreichend große, methodisch hochwertige randomisierte kontrollierte Studie
 - III.** Methodisch hochwertige Studien ohne Randomisierung (Kohorten, Fall-Kontroll-Studien)
 - IV.** Mehr als eine methodisch hochwertige nichtexperimentelle Studie
 - V.** Meinungen von respektierten Autoritäten, Expertenkommissionen, beschreibende Studien
-

I = hohe Evidenz; **V** = wenig Evidenz

1.4 Die Cochrane Collaboration

Eine zentrale Rolle in der evidenzbasierten Medizin spielt die Cochrane Collaboration. Namenspatron dieser Organisation ist Archie Cochrane, ein britischer Epidemiologe, der schon 1972 in seinem wegweisenden Buch eine großes, kollektives Unwissen hinsichtlich des Nutzens des Gesundheitswesens beklagte (Cochrane 1972). Er postulierte, daß Entscheidungen im Gesundheitswesen zum einen auf dem Mangel an Zugangsmöglichkeiten und zum anderen am Fehlen valider Quellen unnötig erschwert werden. Außerdem legte er dar, wie sich die aus randomisierten kontrollierten klinischen Studien erbrachten Ergebnisse auf rationale Weise verwerten lassen. Im Oktober 1992 wurde in Oxford, England das ‚Cochrane Centre‘ gegründet. Ein Jahr später fanden sich 77 Personen aus 9 Ländern zusammen und gründeten die ‚Cochrane Collaboration‘. Dies sollte das erste der seither jährlich stattfindenden ‚Cochrane Kolloquien‘ sein.

Heute ist die ‚Cochrane Collaboration‘ ein weltweites Netz von Wissenschaftlern und Ärzten. Ziel ist es, systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen zur Bewertung von Therapien zu erstellen, diese regelmäßig zu aktualisieren und zu verbreiten. Als Basis gelten alle verfügbaren Daten zur jeweiligen Fragestellung (nach Möglichkeit aus randomisierten Studien), damit ein objektives Bild zu einer Therapie gezeichnet werden kann. Die Reviews werden von Review-Gruppen verfaßt, die problemorientiert (z.B. Schizophrenie), interventionsbasiert (z.B. Neuroleptika) oder an Bereichen der medizinischen Versorgung (z.B. Primärversorgung) ausgerichtet sein können. Sie sollen auch sicherstellen, daß nur korrekt durchgeführte, qualitativ hochwertige Arbeiten Eingang in die Datenbank finden. Für psychiatrische Themen gibt es derzeit fünf Reviewgruppen: Diese sind die ‚Schizophrenia Group‘, die ‚Dementia and Cognitive Improvement Group‘, die ‚Depression, Anxiety and Neurosis Group‘, die Gruppe für ‚Developmental, Psychosocial and Learning Problems‘ sowie die ‚Drugs and Alcohol Group‘. Gleichzeitig gibt es in vielen Ländern sogenannte Cochrane-Zentren (z.B. in Deutschland in Freiburg), die Öffentlichkeitsarbeit betreiben und Reviewer logistisch unterstützen, indem sie z.B. Workshops organisieren.

Bei den Mitarbeitern der Cochrane Collaboration handelt es sich um an Forschung interessierten Personen, die zu einem erheblichen Anteil auch Laien einschließt. Die Mitarbeit erfolgt dabei ehrenamtlich, da es sich nicht um ein gewinnorientiertes Unternehmen handelt (www.cochrane.org).

1.5 Systematische Übersichtsarbeiten bzw. Metaanalysen

Aufgrund Zeitmangels und fehlender Möglichkeiten läßt sich der unter 1.2 beschriebene Algorithmus zur Entscheidungsfindung in der Praxis leider nur sehr selten realisieren. Der in der praktischen Patientenversorgung tätige Arzt ist deshalb häufig darauf angewiesen, daß die Ergebnisse relevanter Einzelstudien in systematischen Reviews und Metaanalysen zusammengefaßt werden.

Im allgemeinen Sprachgebrauch werden die Begriffe systematischer Review und Metaanalyse oft synonym gebraucht, sie beschreiben jedoch zwei verschiedene Aspekte. Unter einem systematischen Review versteht man das systematische Vorgehen bei der Zusammenfassung aller Studien, um sie in standardisierter, objektiver Form auszuwerten. Hier werden Forschungsergebnisse verschiedener Studien zusammengefaßt und kritisch bewertet, wobei jeder einzelne Schritt von der Literaturbeschaffung bis zur Datensynthese für den Leser nachvollziehbar bleibt. Metaanalyse beschreibt hingegen eine quantitative Methode, um die Ergebnisse der Einzelstudien statistisch zu kombinieren.

Dank dieser Definitionen lassen sich die Metaanalyse und der systematische Übersichtsartikel auch gegenüber dem klassischen Übersichtsartikel (engl.: overview oder review) abgrenzen. Bei einem konventionellen, unsystematischen Review erläutert ein Experte seine persönliche Meinung in bezug auf eine neue therapeutische Entwicklung, wozu er alle ihm relevant scheinenden Studien heranzieht.

Man könnte sich fragen, warum zu einer therapeutischen Fragestellung oder medikamentösen Behandlung überhaupt mehrere Studien angefertigt werden. Die Fragwürdigkeit erhöht sich, wenn schon die erste Studie ein signifikantes Ergebnis aufwies. Hierzu muß gesagt werden, daß gerade in frühen Pilotstudien oft zu kleine Teilnehmerzahlen rekrutiert werden, um mit ausreichender Wahrscheinlichkeit einen vorhandenen, signifikanten Therapieunterschied aufzudecken. Bei Studien mit kleinen Teilnehmerzahlen handelt es sich bei den gefundenen Ergebnissen häufig um Zufallsbefunde. Ferner ist die Replikation einer wissenschaftlichen Erkenntnis ein entscheidendes Kriterium für die Aussagekraft des Resultates. Ein valides Ergebnis sollte sich unter anderen Rahmenbedingungen (z.B. ein anderes Setting oder ein anderes Land etc.) erneut zeigen.

In der Medikamentenforschung ist ein weiterer wichtiger Grund zur Durchführung mehrerer Studien zu einem Medikament die Abhängigkeit der Wirksamkeit von der richtigen Dosis, den Therapiemodalitäten und dem Patientengut. Zwar sollten diese Fragen schon vor der Phase III im Rahmen der Medikamentenzulassung geklärt sein, doch ist eine Änderung im Entwicklungsplan für ein neues Medikament keine Seltenheit (Koch und Ziegler 2000).

Die Wahrscheinlichkeit einer verlässlichen Aussage durch eine Metaanalyse mehrerer randomisierter kontrollierter Studien (RCTs) ist wesentlich höher als die Wahrscheinlichkeit einer Fehleinschätzung zu unterliegen. Metaanalysen werden von manchen Autoren als ‚Goldstandard‘ zur Beurteilung einer Therapie angesehen (Sackett et al. 1997).

Dennoch gibt es natürlich eine Reihe von methodischen Problemen, die bei der Interpretation einer Metaanalyse beachtet werden müssen. Wie bereits erwähnt ist für die Validität einer Metaanalyse die Qualität der Primärstudien entscheidend. Studien von niedriger methodischer Qualität führen häufig zu einer Überschätzung des Nutzens einer gewissen Intervention (Moher et al. 1998). Nicht selten ist die Qualität der Präsentation der Originalstudien so mangelhaft, daß metaanalytische Berechnungen nicht möglich sind. Die schwankende Studienqualität führt zu verzerrten Abbildern in der Gesamtbetrachtung. Ein möglicher Ausweg wäre ein höheres statistisches Gewicht von Studien mit höherer methodischer Qualität, was praktisch aber nicht so einfach durchführbar ist, weil eine solche Bewertung in gewisser Weise immer subjektiv ist. Zur Aufdeckung seltener Nebenwirkungen ist die Metaanalyse von RCTs ebenfalls ungeeignet, weil sogar die metaanalytische Kombination mehrerer RCTs oft nicht ausreicht, um auf statistisch erforderliche Fallzahlen zu kommen. Ein Ergebnis von statistischer Signifikanz kann hier nur zufällig erfolgen, weshalb epidemiologisch angelegte Studien bzw. Reihenuntersuchungen für solche Fragestellungen oft besser geeignet sind.

Bei einem weiteren häufigen Kritikpunkt handelt es sich um die eingeschlossenen Patienten. In der Schizophrenieforschung gibt es z.B. das Problem, daß das Krankheitsbild sehr vielfältig ausgeprägt sein kann, so daß sich Ergebnisse einer Subform (z.B. paranoide Schizophrenie) nicht automatisch auf die anderen Formen (z.B. hebephrene oder katatone Schizophrenie) übertragen lassen. Zusätzlich repräsentieren die für Prüfstudien randomisierten Patienten den klinischen Alltag oft nur bedingt. Eine rechtlich vertretbare Einwilligung ist bei akut psychotischen Patienten aufgrund der formalen Denkstörungen nicht möglich, weshalb sich

die untersuchten Patienten oft aus bereits etwas stabilisierten Kranken rekrutieren. Dies erschwert wiederum die Verallgemeinbarkeit auf die Akutformen.

Ein weiterer Punkt betrifft Interessenskonflikte bei der Durchführung von Studien (insbesondere in Bezug auf pharmazeutische Unternehmen). Der Studienauftraggeber erhofft sich ein bestimmtes Ergebnis, bei dessen Nichterfüllung er von einer Veröffentlichung absieht, was als ‚selektive Veröffentlichung‘ bzw. ‚Publikationsbias‘ umschrieben wird. Studien mit negativen Ergebnissen haben dabei eine geringere Chance publiziert zu werden, was das Ergebnis eines Reviews zu positiv ausfallen läßt.

Schließlich ist die Interpretation von Metaanalysen oft schwierig, was an folgendem Beispiel verdeutlicht werden soll: In den letzten 30 Jahren haben sich 10 Kohorten- und 8 Fallstudien mit dem Zusammenhang zwischen Passivrauchen und koronarer Herzkrankheit (KHK) beschäftigt. Die Ergebnisse einer Metaanalyse im New England Journal of Medicine (1999; 340: 920-926) ermöglichten erstmals ein genaues Abschätzen des Risikos. Ein Nichtraucher, der täglich bis zu 19 Zigaretten ‚passiv raucht‘, hat dabei ein um 23 Prozent erhöhtes Risiko an einer KHK zu erkranken. Bei 20 oder mehr Zigaretten täglich steigt das relative Zusatzrisiko um 31 Prozent. Damit ist Passivrauchen in Bezug auf das KHK-Risiko kaum weniger gefährlich als aktives Inhalieren, welches das KHK-Risiko um 75 Prozent steigert. Die Diskrepanz zwischen Aktiv- und Passivrauchen in Bezug auf das KHK-Risiko bzw. Lungenkrebs wurde in einem Leserbrief kritisiert. John Bailer von der Universität Chicago wies darauf hin, daß das Lungenkrebsrisiko durch Passivrauchen nach epidemiologischen Untersuchungen zwar auch ‚nur‘ um 25 Prozent steigt. Das Aktivrauchen erhöht das Lungenkrebsrisiko hingegen um 1200 Prozent. Wie diese Diskrepanz des höheren Unterschieds beim Lungenkarzinom im Vergleich zur KHK zu erklären ist, ist unklar (Meyer 1999).

1.6 Schizophrenie

Unter Schizophrenie versteht man eine Gruppe psychotischer Störungen, die durch massive Störungen des Denkens, der Emotionen und des Verhaltens gekennzeichnet ist (Lexikon der Psychologie 2002).

Das Lebenszeitrisko an einer schizophrenen Psychose zu erkranken liegt bei ungefähr 1%, die Inzidenzrate beträgt je nach Quelle zwischen 0,1 und 0,7%. 62% der Männer und 47% der Frauen bereits vor Erreichen des 25. Lebensjahres, wobei beide Geschlechter insgesamt gleichhäufig erkranken (Gastpar et al. 2000).

Historisch gesehen arbeitete Emil Kraepelin Ende des 19. Jahrhunderts Gemeinsamkeiten hinter den vielgestaltigen Erscheinungsbildern heraus und faßte sie unter dem Begriff der ‚Dementia praecox‘ zusammen. Diese Benennung folgt im Wesentlichen den beobachteten Denkstörungen und dem oft schon frühen Krankheitsbeginn. Kraepelin gelang es dabei auch, die Dementia praecox von den manisch-depressiven Krankheiten abzugrenzen, die heute affektive Psychosen genannt werden.

Der nächste entscheidende Schritt zur Neufassung der Krankheit wurde von Eugen Bleuler im Jahr 1911 vollzogen, der ihr auch die heute noch gültige Bezeichnung Schizophrenie gab. Für die Umbenennung hatte er gute Gründe. So erwiesen sich doch weder die Demenz noch der frühe Beginn als obligatorische Krankheitsmerkmale. Dank seiner Erfahrung als klinisch tätiger Arzt gelang es ihm außerdem in die zunächst deskriptive Krankheitskonzeption auch psychodynamische Aspekte einzubringen. Ihm schienen ‚die elementarsten Störungen in einer mangelhaften Einheit, in einer Zersplitterung und Aufspaltung des Denkens, Fühlens und Wollens und des subjektiven Gefühls der Persönlichkeit zu liegen‘. Bleuler erkannte somit die Grundstörungen der Krankheit (Tölle et al. 2003).

Fast alle psychischen Funktionen können bei einer schizophrenen Psychose betroffen sein. In der Regel sind Bewußtsein, Intelligenz, Orientierung und Gedächtnis klinisch unauffällig. Bei voller Symptomausprägung stehen Störungen der folgenden Funktionen im Vordergrund:

- Konzentration und Aufmerksamkeit
- Inhaltliches und formales Denken
- Ich-Funktionen
- Wahrnehmung
- Intentionalität und Antrieb
- Affektivität und Psychomotorik

Je nach Funktionsstörung unterscheidet man eine Positiv- oder Plus-Symptomatik (wie z.B. Halluzinationen, Wahn, Denk- und Affektstörungen) von einer Negativ- oder Minus-Symptomatik (wie z.B. Apathie, Interesselosigkeit und Autismus).

Am weitaus häufigsten läßt sich mit ca. 2/3 der Fälle die paranoide Verlaufsform finden, bei der Wahnvorstellungen und Halluzinationen im Vordergrund stehen. Zu den klassischen Unterformen gehören außerdem die hebephrene Verlaufsform, bei der sich psychopathologisch die Trias von Affekt-, Denk- und Aktivitätsstörungen in Verbindung mit einer heiter-läppischen Grundstimmung finden läßt und die katatone Schizophrenie, die sich durch katatone Symptome wie Erregungszustände, Stupor oder Mutismus auszeichnet, sowie die Schizophrenia simplex, die einen symptomarmen Verlauf nimmt mit langsam progredientem blandem Wesenswandel. Der ICD-10 kennt darüberhinaus die undifferenzierte Schizophrenie, die postschizophrene Depression, das schizophrene Residuum, andere Schizophrenien und nicht näher bezeichnete Schizophrenien. Die verschiedenen Formen stellen dabei klinische Prägnanztypen dar, die sich am psychopathologischen Querschnittsbefund orientieren und keinen Rückschluß auf die Ätiologie zulassen.

Ätiologisch wird von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen, d.h. es müssen neurobiologische, psychologische und soziale Faktoren berücksichtigt werden. Anhand von Zwillings- und Adoptionsstudien ergeben sich auch klare Hinweise auf eine genetische Disposition. Bei einem erkrankten Elternteil liegt das Erkrankungsrisiko des Kindes bei 10-12%, bei zwei erkrankten Elternteilen bereits bei 40%. Die Konkordanzrate bei eineiigen Zwillingen liegt gar bei 45-50%, wobei die fehlende 100%ige Penetranz als Hinweis auf die Wirksamkeit von Umweltfaktoren gewertet wird.

Im Verlauf der Erkrankung können verschiedene Krankheitsphasen und -stadien unterschieden werden. Wochen bis Monate anhaltende akute Exazerbationen wechseln mit nicht oder weniger akuten Phasen ab. Ein akutes Stadium kann in ein chronisches mit persistierender psychotischer Symptomatik übergehen. Akute Exazerbationen werden bei remittierendem Verlauf, ohne Verbleib einer typischen Restsymptomatik als Episoden, bei residualem Verlauf als Schub bezeichnet. Entsprechend werden episodische und schubförmige Verläufe unterschieden. Als prognostische Faustregel gilt, daß 1/3 ein relativ normales Leben führen können, 1/3 deutliche Symptome zeigen, aber sozial integriert bleiben

und 1/3 schwer beeinträchtigt sind und häufig rehospitalisiert werden, von denen wiederum ca. 10% dauerhospitalisiert sind (Gastpar et al. 2000).

Den Grundpfeiler der Behandlung stellt die Gabe neuroleptischer Medikamente dar, deren Effektivität hier in drei Fällen untersucht werden soll. Diese werden sowohl in der Akut- als auch in der Langzeittherapie eingesetzt. Nach Ablauf der Akutphase werden zusätzlich psychotherapeutische (wie z.B. Verhaltens-, Familien- oder Gruppentherapie) und soziotherapeutische Maßnahmen (wie Ergotherapie oder Milieugestaltung) ergriffen, die für die Rezidivprophylaxe und Rehabilitation von großer Bedeutung sind. In einzelnen schweren Fällen kann auch eine Elektrokrampftherapie indiziert sein.

1.7 Behandlung der Schizophrenie mit Antipsychotika

Zu den nahezu unbedingten Indikationen für Antipsychotikagabe gelten die schizophrenen Psychosen, was von Wissenschaftlern wie Praktikern gleichermaßen anerkannt wird (Andrews et al. 1986).

Antipsychotika gehören zur Gruppe der psychisch vorwiegend dämpfenden Pharmaka, die über ihren sedierenden Effekt hinaus eine antipsychotische Wirkung entfalten. Dadurch unterscheiden sie sich grundlegend von den Tranquilizern und Hypnotika. Diese Medikamente bewirken eine Antriebs- und Affekthemmung und damit eine relative Indifferenz gegenüber Innen- und Außenwelt. Ihre antipsychotische Wirkung zeigt sich vor allem in einer Beeinflussung sog. produktiver psychotischer Symptome (Positivsymptome), d.h. Halluzinationen, Wahn, Denk- und Affektstörungen. Weniger ausgeprägt und oft erst nach längerer Behandlung bewirken sie eine Besserung sog. negativer schizophrener Symptome (Minussymptome) wie Apathie, Interesselosigkeit und Autismus. Indikationen sind neben akuten und chronischen Schizophrenien, Manien und wahnhaftige Depressionen, die auf alleinige Behandlung mit Antidepressiva nicht ansprechen (Gastpar et al. 2000). Neuroleptika können in die Gruppe der klassischen und der atypischen unterteilt werden. Im Gegensatz zu den klassischen Neuroleptika zeichnen sich die atypischen Antipsychotika klinisch durch eine geringe oder fehlende Auslösung extrapyramidalmotorischer Nebenwirkungen (EPS) bei guter antipsychotischer Eigenschaft aus. Klassische Neuroleptika wirken dabei hauptsächlich über eine Blockade der Dopamin-Typ II-Rezeptoren, während die

atypischen ihre Wirkung vorwiegend durch Serotonin-Typ II- und Dopamin-Typ II-Rezeptorblockade entfalten. Allerdings gibt es auch reine Dopaminrezeptorantagonisten wie z.B. Amisulprid, die durch eine selektive Wirkung auf mesolimbische Dopaminrezeptoren ebenfalls atypische Eigenschaften aufweisen. Nach der chemischen Struktur werden trizyklische Neuroleptika wie Thioxanthen- und Phenothiazin-Derivate unterschieden, wobei sowohl Perazin als auch Perphenazin und Chlorpromazin letzteren angehören. Weitere wichtige Vertreter sind die Butyrophenon-Derivate (wie Benperidol oder auch Haloperidol) und die Diphenylbutylpiperidine. Die neuroleptische Potenz eines Medikamentes orientiert sich dabei an der Wirkungsintensität Chlorpromazins, dem die Potenz 1 übertragen wurde. Mit zunehmender Potenz schwindet die sedierende und steigt die antipsychotische Wirkungskomponente (Brunnhuber und Lieb 2000). Die neuen ‚atypischen‘ Antipsychotika lassen sich hier allerdings nicht klar einordnen. Neuroleptika sind für ihr teilweise sehr ausgeprägtes Nebenwirkungsprofil bekannt, wobei neben der sedierenden Wirkung insbesondere die EPS den Einsatz limitieren. EPS sind für den Patienten ausgesprochen belastend und ein häufiger Grund für ein frühzeitiges Absetzen der Medikamente. Zu den wichtigsten EPS gehören neben den Frühdyskinesien, die sich oft schon nach einer Woche v.a. im Gesichtsbereich manifestieren, das Parkinson-Syndrom, das bei Frauen etwa doppelt so häufig auftritt wie bei Männern und i.d.R. gut auf Biperiden anspricht. Biperiden, aber auch Benzodiazepine oder Betablocker helfen oft auch bei starker innerer Unruhe, der sog. Akathisie, die ebenfalls bei Frauen öfter vorkommen soll. Erst nach langer Behandlung äußern sich die Spätdyskinesien. Klonische Kontraktionen, meist an Augen, Lippen oder Fingern werden hierbei beobachtet. Der Erkennungszeitpunkt bestimmt die Prognose der Spätdyskinesien, da die therapeutischen Möglichkeiten unbefriedigend sind. Die stärksten Nebenwirkungen des Herz-Kreislauf-Systems werden unter Phenothiazingabe beobachtet, wozu auch Perazin gehört; Butyrophenone wie Benperidol sind für diese Nebenwirkung hingegen relativ unverdächtig. Die Agranulozytose ist eine charakteristische unerwünschte Wirkung der Clozapingabe, Thioridazin werden besonders häufige sexuelle Nebenwirkungen nachgesagt. Die sehr schwerwiegende Komplikation des Malignen Neuroleptischen Syndroms mit einer Mortalität von ca. 20% tritt besonders unter Haloperidol- und Depot-Fluphenazingabe auf (Gastpar et al. 2000).

Die verbesserten pharmakotherapeutischen Behandlungsmöglichkeiten psychischer Erkrankungen gehören zweifelsohne zu den großen medizinischen Fortschritten der vergangenen Jahrzehnte. Insbesondere den Neuroleptika ist es zu verdanken, daß früher kaum

therapierbare Erkrankungen, die zu Dauerhospitalisierungen führten, inzwischen in einem großen Prozentsatz medikamentös beeinflussbar sind (Langer und Heimann 1983).

Neuroleptika können die schizophrene Akutsymptomatik unterdrücken und teilweise sogar vollständig beseitigen. Im Idealfall können zuvor lebensunfähige Patienten unter antipsychotischer Therapie wieder zu ihrer ursprünglichen intakten Persönlichkeit zurückfinden und eine ungestörte Lebensentwicklung nehmen. Seit Einführung der Neuroleptika konnte die langwierige Therapie in Dauereinrichtungen weitgehend durch die ambulante Behandlungseinrichtungen ersetzt werden, so daß niedergelassene Nervenärzte zur tragenden Therapiesäule wurden (Linden et al. 1988).

1.8 Benperidol, Perazin und Perphenazin

In der vorliegenden Arbeit wurden drei relativ alte, klassische Neuroleptika (Benperidol, Perazin, Perphenazin), die in den späten fünfziger bzw. frühen sechziger Jahren entwickelt wurden und kurze Zeit später auch im Handel erhältlich waren, überprüft. In der Folge sollen einige wesentliche pharmakologische Daten zu den jeweiligen Medikamenten vorgestellt werden.

Bei Benperidol handelt es sich um ein Butyrophenonderivat, einem spezifischen Dopaminantagonisten, der selektiv an den D₂-Rezeptor bindet und in geringerem Maße auch an den Serotoninrezeptor. Bei höheren Dosierungen wurden alphaadrenerge und geringe antihistaminerge Eigenschaften beschrieben (Fachinformation 1999). Die Potenz von Benperidol in Bezug auf den Antagonismus des Dopaminrezeptors wird auf das hundertfache derer von Chlorpromazin geschätzt. Man schätzt die Potenz von Haloperidol im Vergleich zu Benperidol nur auf 60 Prozent (Langer und Heimann 1983), was erhebliche Nebenwirkungen von Benperidol nahelegt, aber auch eine möglicherweise bessere Wirkung erhoffen läßt. Benperidol wird einfach absorbiert und unterliegt einem hohen first-pass-Effekt. Es läßt sich nur ein Prozent der ursprünglich aufgenommenen Menge im Urin nachweisen (Fachinformation 1999), der wichtigste Metabolisierungsschritt eines Butyrophenons wie Benperidol ist die N-Dealkylierung am Piperidinring (Benkert und Hippus 1996). Die empfohlene Initialdosis liegt bei 2-6 mg/d, die Maximaldosis bei 40 mg/d. Die Halbwertszeit liegt bei 8h, die Gabe sollte daher drei mal täglich erfolgen (Fachinformation 1999).

Benperidol wird mit einem hohen Risiko extrapyramidalmotorischer Nebenwirkungen, wie z.B. Tremor, Akathisie oder Dyskinesien, in Verbindung gebracht (Nedopil et al. 1979).

Das Phenothiazinderivat Perazin besitzt eine Bindungsquote an den Dopaminrezeptor, die jener von Chlorpromazin entspricht und niedriger ist als die von Haloperidol (Seeman 1981). Die extrapyramidalen Nebenwirkungen werden als verhältnismäßig gering erachtet (Benkert und Hippus 1996). Dieses vermeintlich günstige Nebenwirkungsprofil für extrapyramidale Nebenwirkungen könnte aber auch durch eine vergleichsweise hohe Bindungskraft an cholinerge Rezeptoren erklärt werden, die der Blockade des Dopaminrezeptors entgegenwirken (Menge und Brand 1988). Im weiteren handelt es sich bei Perazin um einen potenten Inhibitor der zentralen Histaminrezeptoren, was im Falle psychotischer Agitiertheit von Nutzen sein könnte (Menge und Brand 1988). Die antagonistischen Effekte auf α 1-adrenerge Rezeptoren können mit kardiovaskulären Risiken einhergehen. Perazin besitzt zwei Metaboliten, das Desmethyl-Perazin und das Perazin-Sulfoxid, die beide keine klinisch signifikanten Effekte zu besitzen scheinen. Die übliche empfohlene Dosierungsbreite beträgt für stationäre Patienten 75-600 mg/d bei einer Maximaldosis von 1000 mg/d. Bei akut erkrankten Patienten und bei schweren Verlaufsformen kann Perazin in Dosierungen zu 50 mg alle 30min intramuskulär verabreicht werden.

Bei Perphenazin handelt es sich um ein Phenothiazinderivat mit einer Piperazin-Seitenkette (Parfitt 1999). Die neuroleptische Potenz ist relativ hoch, so daß man auch hier häufig extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen findet (Benkert und Hippus 1996). Es unterliegt einem erheblichen First-pass-Effekt und die Bioverfügbarkeit beträgt nur circa 40%. Die im Harn gefundenen Hauptmetabolite Perphenazins sind Glucuronide und Sulfoxide. Nur zwei Prozent des absorbierten Perphenazins werden unmetabolisiert wieder mit dem Harn ausgeschieden. Die Halbwertszeit liegt bei ungefähr 20 Stunden. Perphenazin kann die Plazentaschranke passieren, obgleich die in Fötus und Amnion gefundenen Konzentrationen niedrig sind. Ebenso wird es in die Muttermilch sezerniert, wo die Konzentration der des mütterlichen Blutes entspricht (Bundesverband 2001).

Die Aufnahme aller drei Antipsychotika erfolgt gewöhnlich oral, im Falle einer akuten Psychose können sie jedoch auch intramuskulär verabreicht werden. Einzig bei Perphenazin ist darüber hinausgehend auch die intravenöse Gabe möglich, zusätzlich wurden zwei

langwirkende Depotformen entwickelt, das Perphenazin-enanthat sowie das –decanoat (Parfitt 1999).

Die Hauptindikation ist die Behandlung der Schizophrenie, alle drei finden jedoch auch bei anderen psychiatrischen Erkrankungen Verwendung, wie beispielsweise der Manie oder schweren Angstzuständen. Benperidol kann darüber hinausgehend bei Sexualstraftätern oder akuter Suizidalität angewendet werden. Frühe unkontrollierte Studien zeigten sowohl für Benperidol (Flügel und Pfeiffer 1967) als auch für Perazin (Enss et al. 1958) gute Erfolge in der Behandlung der Schizophrenie. Perphenazin ist insbesondere in Skandinavien, aber auch in Japan weiterhin ein Standardmedikament.

Eine Überprüfung dieser drei seit Jahrzehnten in Deutschland häufig verordneten Medikamente erschien uns aufgrund des Mangels an systematischen Reviews zu diesen Antipsychotika sinnvoll. Ein weiterer Grund für die Auswahl der hier untersuchten Medikamente war der zwar in Deutschland häufige Gebrauch, der jedoch auf nur wenige andere Länder limitiert bleibt: Benperidol ist meines Wissens nach nur in fünf weiteren westeuropäischen Ländern im Handel (Belgien, Großbritannien, Griechenland, Italien und die Niederlande), die Vermarktung von Perazin ist auf das frühere Jugoslawien, die Niederlande und Polen beschränkt. Perphenazin ist etwas weiter verbreitet, findet seine größte Verwendung jedoch ebenfalls in Europa (v.a. Nordeuropa) sowie in Japan.

1.9 Ziel der Untersuchungen

Ziel der Untersuchung war es, mit Hilfe systematischer Cochrane Reviews Wirkung und Verträglichkeit der Neuroleptika Benperidol, Perazin und Perphenazin in der Behandlung schizophrener Psychosen zu überprüfen. Dies erfolgte im Vergleich zu Placebo bzw. anderen Neuroleptika.

2. METHODIK

In allen drei Reviews wurde im Grunde dieselbe Methodik verwendet. Wenn sich geringfügige Abweichungen ergaben, sind diese im Text gesondert aufgeführt.

2.1 Studienauswahl

2.1.1 Studiendesign

Es kamen alle randomisierten kontrollierten Studien zu den drei Medikamenten in Betracht.

2.1.2 Studienteilnehmer

Es mußte sich um an Schizophrenie oder an der Schizophrenie ähnlichen Störungen erkrankte Patienten handeln, wie z.B. die schizophreniforme Störung oder die schizoaffektive Psychose, unabhängig vom verwendeten Diagnoseschlüssel. Ebenso wurden Probanden mit ‚schwerer/chronischer Geisteskrankheit‘ oder ‚psychotischer Krankheit‘ eingeschlossen. Wo es möglich war, wurden Personen, die an Depressionen, dementiellen Erkrankungen und primär mit Sucht assoziierten Problemen litten, ausgeschlossen.

2.1.3 Darreichungsform und Dosierung

Bei allen drei Medikamenten wurde jede Dosierung sowie jeder Aufnahmeweg akzeptiert. Die Depotneuroleptika Perphenazin-enanthat und –decanoat wurden hingegen ausgeschlossen, da sie Gegenstand eines bereits publizierten Cochrane Reviews waren (David et al. 2004).

Als Vergleichsgruppe konnten sowohl Placebo bzw. keine Behandlung dienen als auch andere Neuroleptika in jeglicher Dosis und Darreichungsform.

2.2 Outcome-Parameter

Die folgenden Outcome-Parameter sollten untersucht werden:

Vorzeitiger Studienabbruch (Drop-outs)

Veränderungen des psychischen Zustandes

Klinisch signifikante Besserung des psychischen Allgemeinzustandes – wie in den jeweiligen Studien definiert (z.B. klinischer Gesamteindruck – CGI, Guy 1976)

Durchschnittlicher Endpunktwert/Veränderungswert von Skalen zur Einschätzung des psychischen Allgemeinzustandes

Klinisch signifikante Besserung des allgemeinen psychopathologischen Zustandes (z.B. gemessen mit der Brief Psychiatric Rating Scale, Overall und Gorham 1962) – wie in den jeweiligen Studien definiert

Durchschnittlicher Endpunktwert/Veränderungswert von Skalen zur Einschätzung des psychopathologischen Zustandes

Klinisch signifikante Besserung der Positivsymptome - wie in den jeweiligen Studien definiert

Durchschnittlicher Endpunktwert/Veränderungswert von Skalen zur Einschätzung der Positivsymptome

Klinisch signifikante Besserung der Negativsymptome - wie in den jeweiligen Studien definiert

Durchschnittlicher Endpunktwert/Veränderungswert von Skalen zur Einschätzung der Negativsymptome

Verhalten

Klinisch signifikante Verbesserung des Verhaltens (z.B. aggressives Verhalten, Verhalten auf Station, etc.) - wie in den jeweiligen Studien definiert

Durchschnittlicher Punktwert/Veränderungswert von Skalen zur Einschätzung des Verhaltens

Extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen

Häufigkeit des Gebrauchs an Antiparkinson-Medikamenten

Klinisch signifikante extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen – wie in den jeweiligen Studien definiert

Durchschnittlicher Punktwert/Veränderungswert von Skalen zur Einschätzung der extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen (z.B. gemessen mit der Simpson und Angus Scale, Simpson und Angus 1970)

Andere Nebenwirkungen

Vorzeitiger Studienabbruch aufgrund von Nebenwirkungen

Anticholinerge Nebenwirkungen
 Dermatologische Nebenwirkungen
 EEG-Veränderungen
 Endokrine Nebenwirkungen
 Erregung
 Gastrointestinale Nebenwirkungen
 Hämatologische Nebenwirkungen
 Kardiovaskuläre Nebenwirkungen
 Mindestens eine Nebenwirkung
 Pathologische Laborwerte
 Urogenitale Nebenwirkungen
 Vegetative Nebenwirkungen
 Zentrales Nervensystem Nebenwirkungen
 Sonstige Nebenwirkungen

Die Outcome-Parameter wurden je nach Dauer der Studien in kurzfristig (bis zu 12 Wochen), mittelfristig (12-36 Wochen), sowie langfristig (über 36 Wochen) unterteilt.

2.3 Suchstrategie

2.3.1 Elektronische Suche

Für die Literaturrecherche wurde das Register kontrollierter Therapiestudien der Cochrane Schizophrenia Group herangezogen, für das die elektronischen Datenbanken Biological Abstracts, CINAHL, Cochrane Library, EMBASE, LILACS, MEDLINE, PSYINDEX, PsycINFO, System for the Information on Grey Literature in Europe und Sociofile sowie zahlreiche einzelne Zeitschriften und Abstraktbände regelmäßig nach kontrollierten Studien durchsucht werden.

Die folgenden Suchbegriffe wurden verwendet:

Benperidol (Januar 2001):

[benperidol or benperidolo or benperidolum or benzperidol or CB-8089 or "cb 8089" or "8089 CB" or McN-JR-4584 or "mcn jr 4584" or R-4584 or "r 4584" or benperidone or benzoperidol or frenactyl or glianimon or phenactil or frenactil or anquil or Psychoben or "1-[1-[3-(p-Fluorobenzoyl)propyl]-4-piperidyl]-2-benzimidazolinone" or "4'-Flour-4-[4-(2-oxo-1-

benzimidazoliny]piperidino]butyrophenon]" or "1 [1 [3 (para fluorobenzoyl)propyl]piperid 4 yl] 2 benzimidazolinone" or "1 [1 [4 (para fluorophenyl) 4 oxobutyl]piperidin 4 yl] 2 benzimidazolinone" or "4' fluoro 4 [4 (2 oxobenzimidazolin 1 yl)].

Perazin (Juni 2000):

[perazin or perazine or pernazinum or taxilan or pernazine or #13 = "phenothiazine tranquilizers" or (#13 = piperazines) or perazin-neuraxpharm or methylpiperazin or piperaziny].

Perphenazin (Juni 2001):

[aethaperazin or apo-perphenazine or decentan or fentazin or f-mon or peratsin or perfenazine or perfenazin leciva or pms-perphenazine or trilafon or trilifan or trilafon prolongatum or trilafon repetabs or 10-{3-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperaziny]-propyl}-2-chlor-phenothiazin].

2.3.2 Kontaktaufnahme mit den Autoren der Studien

Wir kontaktierten die Erstautoren aller in die Metaanalysen eingeschlossenen Studien bezüglich unveröffentlichter Studien und fehlender Informationen.

2.3.3 Pharmazeutische Unternehmen

Die Hersteller der jeweiligen Medikamente wurden ebenfalls mit der Bitte um weiterführende Daten angeschrieben. Im einzelnen waren dies für Benperidol die Bayer AG, Deutschland; für Perazin die Firma Lundbeck, Dänemark; für Perphenazin die Firma Merck aus Deutschland.

2.4 Methodik

2.4.1 Beurteilung der Ergebnisse der Literaturrecherche

Zwei Reviewer (BH, SL) inspizierten unabhängig voneinander alle gefundenen Literaturstellen. Meinungsverschiedenheiten wurden im Dialog ausgeräumt. Bei weiterhin bestehendem Zweifel wurde der vollständige Artikel zur eingehenden Überprüfung angefordert. In diesem Fall wurde zuerst von BH entschieden, ob der Artikel die Reviewkriterien erfüllte, was später von SL kontrolliert wurde. Auch hier wurde versucht,

Unstimmigkeiten im Dialog zu beseitigen. Falls immer noch Zweifel bestanden, wurde die Studie unter ‚Awaiting assessment‘ (weiterer Klärungsbedarf) geführt, bis das Problem geklärt wurde. Diese Regeln konnten nicht auf die japanischen Perphenazinstudien angewandt werden. Hier wurde die Begutachtung von dem japanischen Psychiater Makoto Wada (MW) durchgeführt, der seine Entscheidungen BH und SL erklären mußte.

2.4.2 Beurteilung der Qualität

Zur Beurteilung der Qualität der Studien wurden die im Cochrane Collaboration Handbook (Clarke und Oxman 2000) aufgeführten Kriterien verwendet. Die Einteilung der Kriterien basiert auf der Tatsache, daß methodisch minderwertige Studien Effekte oft überschätzen. Die Einteilung ist die folgende:

- A: geringes Risiko für einen Bias (adäquate Methodik)
- B: mäßiges Risiko für einen Bias (es bestehen Zweifel an den Ergebnissen)
- C: hohes Risiko für einen Bias (inadäquate Methodik)

Die sogenannte Jadad Skala (Jadad et al. 1996) beinhaltet ein breiteres Spektrum an Faktoren, die möglicherweise die Studienqualität beeinflussen können. Insgesamt werden drei Punkte berücksichtigt:

- Wurde die Studie als randomisiert beschrieben?
- Wurde die Studie als doppelblind beschrieben?
- Werden in der Studie frühzeitige Studienabbrecher erwähnt?

Für jede bejahte Frage gibt es hierbei einen Punkt. Außerdem gibt es jeweils einen Zusatzpunkt bei den ersten beiden Fragen, wenn die Durchführung der Randomisierung bzw. der Verblindung der Beschreibung nach adäquat erfolgte. Im Fall einer inadäquaten Randomisierung bzw. Verblindung wird ein Punkt abgezogen.

In den vorliegenden Reviews wurden diejenigen Studien eingeschlossen, die entweder Kriterium A oder B des Cochrane Handbuchs erfüllten. Studien, die nicht (adäquat) randomisiert waren, fielen unter Kriterium C und wurden daher ausgeschlossen. Die Jadad

Skala wurde nicht zum Ein- oder Ausschluß von Studien verwendet, sondern um die Qualität der eingeschlossenen Studien genauer beschreiben zu können.

2.4.3 Datenextraktion

2.4.3.1 Verbesserung der Reliabilität der Datenextraktion

BH und SL überprüften die ausgewählten Studien hinsichtlich verwertbarer Daten. Unklarheiten wurden nach Möglichkeit im Dialog bereinigt. Falls weiterhin Zweifel bestanden oder zusätzliche Informationen erforderlich waren, wurden die angegebenen Daten vorläufig nicht verwertet, sondern der Erstautor zur Klärung des Problems angeschrieben. Diese Regeln konnten nicht auf die japanischen Perphenazinstudien angewandt werden. Hierzu bedurfte es erneut der Begutachtung von MW, der seine Analyse BH und SL erklären mußte.

2.4.3.2 Verschiedene Dosierungen

Wurde eine der Prüfsubstanzen in mehreren unterschiedlichen Dosierungen mit der Kontrollgruppe verglichen, so wurden diese verschiedenen Dosierungen zu einer Gruppe gemittelt. Bei dichotomen Daten wurden dabei alle mit der Prüfsubstanz behandelten Patienten als eine Gruppe betrachtet. Handelte es sich um kontinuierliche Daten, wurde der Mittelwert der verschiedenen Dosisgruppen als Vergleichswert herangezogen. Eine solche Mittelwertsbildung war letztendlich aber bei keiner Studie erforderlich.

2.4.4 Datensynthese

2.4.4.1 Datentypen

Bei den verwendeten Outcome-Parametern lassen sich kontinuierliche (z.B. durchschnittlicher Veränderungswert auf einer Verhaltensskala), kategoriale (z.B. eine von drei möglichen Kategorien der Verhaltensskala – geringe, mäßige oder erhebliche Veränderung) und dichotome (z.B. unwesentliche vs. wesentliche Verhaltensänderung) Datentypen unterscheiden. Da sich kategoriale Parameter mit der verwendeten Software Review Manager 4.2 (<http://www.cochrane.org/software/download.htm>) nicht auswerten lassen, wurden diese wenn möglich mit Hilfe von Cut-off-Werten in dichotome Werte umgewandelt.

2.4.4.2 Unvollständige Daten

Abgesehen vom Outcome-Parameter ‚Vorzeitiger Studienabbruch‘, wurden Ergebnisse mit der Bemerkung ‚möglicherweise fehlerhaft‘ (‚prone to bias‘) versehen, falls mehr als 50% der Teilnehmer von Kurz- oder Mittelzeitstudien bzw. 60% von Langzeitstudien nicht das Studienende erreichten. Falls ein solcher Prozentsatz an Patienten das Ende einer Studie nicht erreichte, können die Ergebnisse nur sehr bedingt valide ausgewertet werden. Daher wurde zusätzlich mittels einer Sensitivitätsanalyse überprüft, ob der Ausschluß dieser Studien einen statistisch signifikanten Unterschied verursachte.

2.4.4.3 Dichotome/binäre Daten

2.4.4.3.1 Verwendung von Cut-off Werten

Wenn die Autoren der jeweiligen Studien Parameter wie ‚klinisch verbessert‘ bzw. ‚klinisch nicht verbessert‘ angaben und die Bewertung auf deren eigenem klinischen Urteil, auf vorbestimmten Kriterien o.ä. gründete, so wurden die in den Originalstudien angegebenen Kriterien verwendet. Wo es möglich war, wurden kategoriale oder kontinuierliche Daten in dichotome Variablen umgewandelt, indem Cut-off Werte der Meßskalen festgelegt wurden. Beispielsweise wird die Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS – Overall und Gorham 1962) in Studien häufig benutzt, um die Veränderung des psychischen Zustands eines Patienten zu bewerten. Als klinisch signifikant legten wir bei akut erkrankten Patienten eine zumindest 50%ige Reduktion des Ausgangswerts bei Studienbeginn der BPRS fest. Es wird aber diskutiert, dass bei therapieresistenten Verläufen eine weniger strenge Definition, z.B. mindestens 20% Reduktion des Ausgangswert, ebenso als klinisch relevant angesehen werden kann. Wo individuelle Patientendaten angegeben wurden, wurde daher bei akut erkrankten Patienten eine mindestens 50%ige Reduktion als Grenzwert angesehen, sowie bei chronischen, therapieresistenten Patienten eine Reduktion um mindestens 20%.

2.4.4.3.2 Intention-to-treat-Analyse

Es wurde versucht, die Daten in Form eines konsequenten intent-to-treat-Ansatzes zu analysieren. Bei frühzeitigen Studienabbrechern gingen wir davon aus, dass sie keine Veränderungen der Outcome-Parameter aufgewiesen hätten, sofern sie die Studie beendet hätten. Bei einem Patienten, der vorzeitig aus der Studie ausgeschieden war, gingen wir also

davon aus, daß er nicht auf die Behandlung angesprochen hätte, auch wenn er bis zum Ende in der Studie geblieben wäre.

2.4.4.3 Effektstärkenmaße

In allen Reviews wurde für dichotome Variablen das Relative Risiko (RR) zusammen mit seinem 95% Konfidenzintervall (CI) basierend auf einem Random Effects Modell nach DerSimonian und Laird (Laird 1978) als Effektstärkenmaß angegeben. Das Random Effects Modell berücksichtigt gewisse Unterschiede zwischen den Ergebnissen der einzelnen Studien, selbst wenn die Heterogenität nicht statistisch signifikant ist. Random Effects Modelle sind daher in der Regel konservativer als Fixed effects Modelle. Die Entscheidung für das Relative Risiko anstatt der Odds Ratio (OR) begründet sich unter anderem auf den Nachweis von Boissel (Boissel et al. 1999), daß das RR intuitiver interpretiert werden kann als die Odds Ratio. Odds Ratios werden von Ärzten oft als RR angesehen (Deeks 2000). Diese Fehleinschätzung kann dann zu einer Überschätzung des untersuchten Effektes führen. Kombiniert wurden die Effektstärken mit der konventionellen Mantel-Haenszel Methode. Wenn sich ein statistisch signifikantes Ergebnis ergab, wurde eine ‚Number needed to treat‘ (NNT) bzw. eine ‚Number needed to harm‘ (NNH) als Kehrwert der absoluten Risikoreduktion berechnet.

2.4.4.4 Kontinuierliche Daten

2.4.4.4.1 ‚Intention-to-treat Analyse‘ versus ‚Completer-Analyse‘

Auch bei kontinuierlichen Daten ist grundsätzlich eine ‚Intention-to-treat‘ Analyse einer ‚Completer-Analyse‘ vorzuziehen. Da aber gerade ältere Studien häufig auf der Basis eines ‚Completer-Ansatzes‘ erstellt wurden und in einem solchen Fall eine ‚Intention-to-treat Analyse‘ im Nachhinein nicht mehr möglich ist, mußten die Daten so verwendet werden wie sie in den Originalpublikationen angegeben worden waren.

2.4.4.4.2 Beurteilungsskalen

Es gibt viele Skalen zur Erhebung des psychopathologischen Befundes. Die Qualität ist jedoch sehr heterogen, da viele niemals auf ihre Validität und Reliabilität hin untersucht wurden, sondern vielmehr von den Autoren für die jeweilige Studie entwickelt worden waren.

Solche Skalen können Studienergebnisse verfälschen (Marshall 1999). Als Minimalanforderungen wurden aus Skalen gewonnene kontinuierliche Daten nur dann verwendet, wenn die Skala zuvor in der Fachliteratur beschrieben worden war.

2.4.4.3 Normalverteilung der Daten

Kontinuierliche Daten zur Beschreibung des psychischen Befindens sind oft nicht-normalverteilt. Die metaanalytische Statistik setzt jedoch eine Normalverteilung voraus. Um nicht-normalverteilte Daten von der statistischen Analyse weitgehend auszuschließen, wurden die Daten vor dem Einschluß hinsichtlich folgender Kriterien überprüft:

- Standardabweichungen und Mittelwerte wurden in der Studie angegeben bzw. sie konnten beim Studienautor erfragt werden.
- Bei Skalen mit Null als Ausgangspunkt ist die mit zwei multiplizierte Standardabweichung geringer als der Mittelwert (andernfalls ist es unwahrscheinlich, daß der Mittelwert ein geeignetes Maß zur Bestimmung des Zentrums der Verteilung darstellt – Altman und Bland 1996).
- Wenn eine Skala einen positiven Ausgangswert hat (wie z.B. PANSS, die Werte zwischen 30 und 210 aufweist), wurde die in (b) beschriebene Berechnung modifiziert und der Ausgangswert berücksichtigt. Es handelt sich dann um nicht-normalverteilte Daten, wenn gilt: $2SD > (S - S_{min})$, wobei S der Mittelwert ist, SD die Standardabweichung und S_{min} der Minimalwert der Skala.

2.4.4.4 Endpunktdaten versus Veränderungsdaten

Bei Veränderungsdaten ist die Beurteilung der Normalverteilung schwieriger als bei Endpunktdaten. Zwar ist es wahrscheinlich, daß viele Veränderungsdaten nicht normalverteilt sind, dies kann aber nicht einmal mit der oben beschriebenen Faustregel abgeschätzt werden. Daher wurden Veränderungswerte ohne weitere Überprüfung verwendet. Standen beide Datenformen zur Verfügung, gaben wir Endpunktdaten den Vorzug.

2.4.4.4.5 Effektstärkenmaß bei kontinuierlichen Variablen

Bei kontinuierlichen Meßwerten wurde der gewichtete Mittelwertsunterschied (weighted mean difference – WMD) bestimmt. Auch hierzu verwendeten wir das ‚Random Effects Model‘ nach DerSimonian und Laird (Laird 1978). Die Gewichtung der einzelnen Studien erfolgte nach dem konventionellen ‚inverse Varianz Ansatz‘.

2.4.5 Heterogenität

Wir bewerteten die Heterogenität der Versuchsergebnisse sowohl durch visuelle Inspektion der metaanalytischen Abbildungen als auch durch Berechnung eines Chi-Quadrat-Tests für Homogenität. Ein Signifikanzwert $p < 0.10$ wurde als Hinweis für Heterogenität gewertet. Im Fall statistisch signifikanter Heterogenität wurden Gründe für die Heterogenität gesucht und diskutiert.

2.4.6 Publikationsbias

Die Daten aller ausgewerteten Studien wurden mit dem Ziel der Aufdeckung eines systemischen Fehlers durch selektive Veröffentlichung in einen ‚Funnel-Plot‘ (Versuchswirkung versus Versuchsgröße) eingegeben (Egger et al. 1997).

2.4.7 Graphische Darstellung der Ergebnisse

Nach Möglichkeit wurden die Daten so in die metaanalytische Software RevMan 4.2 eingegeben, daß Ergebnisse auf der linken Seite der y-Achse eine Wirkung zugunsten von Perphenazin anzeigte (s.a. 3.2.2 und 3.3.2).

2.4.8 Statistikprogramm

Alle metaanalytischen Berechnungen wurden mit dem Programm RevMan 4.2 durchgeführt (<http://www.cochrane.org/software/download.htm>).

3. ERGEBNISSE

3.1 Benperidol

3.1.1 Beschreibung der ein- und ausgeschlossenen Studien

Mit der oben beschriebenen Suchstrategie wurden 35 Literaturstellen identifiziert, wobei sich nur 10 Studien mit Benperidol befaßten. Neun dieser zehn Studien mußten aus folgenden Gründen ausgeschlossen werden: Vier Studien waren nicht randomisiert (Flügel und Pfeiffer 1967, Haase et al. 1964, Nedopil und Rütther 1981, Sieberns 1986). Weitere drei bezogen sich nicht auf Schizophrenie (Bobon et al. 1963/Demenz, Collard und Lecoq 1964/Neurose, Muijen et al. 1992/psychiatrische Patienten im allgemeinen). Bei den verbleibenden zwei Studien (Nedopil et al. 1985, Seiler et al. 1994) handelte es sich um Vergleiche verschiedener Dosierungen Benperidols, diese wurden jedoch weder mit einer Placebogruppe noch mit einem anderen Neuroleptikum verglichen.

Lediglich ein unveröffentlichtes Manuskript einer kleinen (n=40) Studie (Eckmann und Weber 1984) erfüllte die Einschlußkriterien. Bei dieser Studie handelte es sich um eine randomisierte Doppelblind-Studie, deren Dauer 30 Tage betrug. Auf welche Art Randomisierung und Verblindung erfolgten, wurde ebenso wenig beschrieben wie die Gründe für vorzeitigen Studienabbruch, so daß die Studie anhand der Jadad-Skala nur zwei Punkte erhielt (möglicher Bereich: 0-5). Die Anwendung der unter 2.4.6 beschriebenen ‚Funnel-Plot‘ Methode war bei nur einer eingeschlossenen Studie nicht möglich. Bei den Studienteilnehmern handelte es sich um Patienten mit akuten Schüben paranoid-halluzinatorischer Schizophrenie. Der Altersdurchschnitt war etwa 34 Jahre und die Altersspanne der Patienten betrug 20-45 Jahre, es waren 24 Männer und 16 Frauen. Unter stationären Bedingungen wurde oral verabreichtes Benperidol (6-12 mg/d, n=20) mit oral gegebenem Perphenazin (12-24 mg/d, n=20) verglichen, wobei Anticholinergika und Sedativa bei Bedarf gegeben werden konnten.

Am Studienende bewerteten die Untersucher die Wirksamkeit der Behandlung anhand folgender Einteilung: sehr gut, gut, mäßig, Zustand unverändert oder Zustand verschlechtert. Es wurde eine Vielzahl von Meßskalen zur Beurteilung des psychopathologischen Zustandes (BPRS, AMDP), des Verhaltens (NOSIE) und von extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen (SAS) herangezogen. Da die zur Datenanalyse notwendigen

Standardabweichungen nicht aufgeführt wurden, konnte ein Großteil dieser Daten nicht berücksichtigt werden.

3.1.2 Ergebnisse der Studie

Die beiden einzigen auswertbaren Outcome-Parameter waren die Verbesserung des psychischen Allgemeinzustandes und das vorzeitige Abbrechen der Studie. Hinsichtlich der Drop-out-Raten fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (n=40; für beide Gruppen 0, daher RR nicht berechenbar). Jedoch waren signifikant mehr Patienten der Benperidolgruppe hinsichtlich des Allgemeinzustandes ‚nicht besser oder verschlechtert‘ (1 RCT; n=40; RR 8,0 CI 2,1 bis 30,0; NNT 1,4 CI 1 bis 2). Weitere Ergebnisse konnten aufgrund fehlender Informationen, insbesondere Standardabweichungen, mit der verwendeten Software RevMan2 nicht ausgewertet werden. Dennoch soll berichtet werden, daß Eckmann und Weber 1984 in allen 5 Faktoren der BPRS, in 6 von 7 Faktoren der NOSIE-Skala und in der Summe der positiven und negativen Faktoren eine signifikante Überlegenheit von Perphenazin fanden. Auch traten in der Benperidol-Gruppe statistisch signifikant mehr vegetative und extrapyramidale Nebenwirkungen als in der Perphenazin-Gruppe auf.

3.2 Perazin

3.2.1 Beschreibung der ein- und ausgeschlossenen Studien

Von insgesamt 40 identifizierten Literaturstellen befaßten sich 26 mit Perazin. Von diesen mußten 17 wegen fehlender Randomisierung ausgeschlossen werden (Bender et al. 1999, Czekalla et al. 1999, Fischer et al. 1992, Gaebel et al. 1981, Gaebel et al. 1988, Grabe et al. 1999, Jockers-Scherübl et al. 1997, Kuhs und Eikelmann 1988, Pietzker et al. 1981, Pietzker und Müller-Oerlinghausen 1984, Rein et al. 1983, Schied et al. 1983, Schmidt und Siemetzki 1988, Terminska und Mrowiec 1989, Volz et al. 1994, Wetterling und Müßigbrodt 1996, Wetzal et al. 1991 II). Eine Studie (Gaebel und Oschinsky 1986) konnte wegen für diesen Review ungeeigneter Patienten (neurotische Störungen) nicht berücksichtigt werden, in zwei weiteren Studien mit gemischten Patientenkollektiven (Gaebel und Wölwer 1992, Jarema und Konieczynska 1999) fehlten Daten zu den für uns relevanten Gruppen der schizophrenen Patienten bzw. der Patienten mit Perazingabe.

Sechs randomisierte Kurzzeitstudien wurden eingeschlossen, deren Versuchszentren alle in Deutschland lagen. Wichtige Charakteristika werden in Tabelle 3 dargestellt.

Insgesamt wurden 288 Patienten untersucht, wobei der Großteil an einer Schizophrenie litt. Nur Bender et al. 1997 und Rütger und Blanke 1988 schlossen auch Patienten mit schizophrenieähnlichen Störungen wie schizoaffektiver Störung oder schizophreniformer Störung ein.

Fünf Studien diagnostizierten die Patienten nach ICD-9, Bender et al. 1997 richtete sich nach DSM-III-R. Drei Studien schlossen nur akut kranke Patienten ein (Klimke et al. 1993, Rütger und Blanke 1988 und Schmidt et al. 1982), Wetzal et al. 1991 schlossen nur Patienten mit Positivsymptomen in die Studie ein.

Alter und Geschlecht der Patienten waren nicht in allen Studien angegeben. Angaben sind für 80 männliche und 72 weibliche Patienten vorhanden. Das Alter reicht hierbei von 18 bis zu 70 Jahren, das angegebene Durchschnittsalter lag zwischen 31 und 37 Jahren.

Fünf der sechs Studien wurden an stationären Patienten durchgeführt, bei einer Studie (Dieterle et al. 1991) ist das Setting unklar. Keine der eingeschlossenen Studien untersucht mehr als 100 Patienten, die Studiengrößen betragen zwischen 23 und 95 Patienten.

Perazin wurde in Dosierungen zwischen 75 und 1000 mg/d verabreicht. Die Durchschnittswerte lagen zwischen 300 und 650 mg/d. Nur die neueste Studie (Bender et al. 1997) war gewissermaßen Placebo-kontrolliert. Die Vergleichsgruppe erhielt Trimipramin, ein trizyklisches Antidepressivum. Es wurde von uns als aktives Placebo eingestuft. Zwei Studien verglichen Perazin mit Haloperidol. Drei Studien zogen atypische Antipsychotika (Amisulprid: Rütger und Blanke 1988; Zotepin: Dieterle et al. 1991, Wetzal et al. 1991) als Vergleich heran. In diesen Studien wurde Perazin jeweils als Goldstandard zur Evaluation der neuen, atypischen Antipsychotika angesehen.

Eine detaillierte Beschreibung des Randomisierungsvorgangs wurde in keiner Studie angegeben.

In zwei Fällen wurde beschrieben wie die Verblindung gewährleistet wurde. In erstem Fall wurden identische Kapseln benutzt (Dieterle et al. 1991). In zweitem Fall wurde die eine Gruppe mit Perazintabletten und Placeboflüssigkeit behandelt, die andere Gruppe mit Placebotabletten und flüssigem Haloperidol (Schmidt et al. 1982). Fünf der sechs verbleibenden Studien gaben zwar an, daß ein Verblindungsversuch stattgefunden hatte, eine nähere Beschreibung hierzu fehlt jedoch. Auf der Jadad-Skala zur Beurteilung der Studienqualität erhielten alle Studien 3 Punkte.

Die Qualität der Darstellung kontinuierlicher Daten war oftmals nur dürftig. Regelmäßig waren Standardabweichungen nicht angegeben und es wurden oft nur Signifikanztests innerhalb eines Graphen präsentiert. Lediglich in zwei Studien wurden die Ergebnisse im Sinne eines ‚Intent-to-treat‘-Ansatzes ausgewertet (Klimke et al. 1993, Bender et al. 1997). Da Standardabweichungen für metaanalytische Berechnungen notwendig sind, wurden alle Erstautoren mit der Bitte um Originaldaten angeschrieben. Wir konnten jedoch keine zusätzlichen verwertbaren Daten erhalten.

Die unter 2.4.6 beschriebene ‚Funnel-Plot‘ Methode konnte wegen der geringen Anzahl an Studien nicht sinnvoll zur Identifikation eines Publikationsbias angewandt werden. Aufgrund der umfangreichen Suchstrategie und der Anfrage bei der Herstellerfirma ist es aber unwahrscheinlich, daß viele Studien mit nachteiligen Ergebnissen nicht erfaßt wurden.

Tabelle 3: Perazin Review - Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Studie	Methodik	Teilnehmer	Interventionen
Bender et al. 1997	Zuordnung: randomisiert (onA) Verblindung: doppelt (onA) Dauer: 35 Tage Multizentrische Studie	Diagnose: Schizophrenie oder schizophreniforme Störung (DSM-III-R), BPRS >39, N=95 Geschlecht: nicht angegeben Alter: zwischen 18 und 70 Jahren Setting: stationär	1.Perazin: Dosis 450-600mg/d. N=50 2.Trimipramin: Dosis 300-400 mg/d. N=45
Dieterle et al. 1991	Zuordnung: randomisiert (onA) Verblindung: doppelt – identische Kapseln Dauer: 28 Tage Monozentrische Studie	Diagnose: Schizophrenie (ICD-9), N=40 Geschlecht: 13M, 27F Alter: Durchschnitt ~33 Jahre Setting: unklar	1.Perazin: Durchschnittsdosis 350 mg/d (Spanne 75-675). N=20 2.Zotepin: Durchschnittsdosis 240 mg/d (Spanne 50-450). N=20
Klimke et al. 1993	Zuordnung: randomisiert (onA) Verblindung: doppelt (onA) Dauer: 28 Tage Monozentrische Studie	Diagnose: akute Schizophrenie (ICD-9) ohne antipsychotische Behandlung zum Einweisungszeitpunkt, N=50 Geschlecht: 21M, 29F Alter: Durchschnitt ~36.6 Jahre (Altersspanne: 20-62 Jahre) Setting: stationär	Alle Patienten 15 mg/d Haloperidol i.v. für 3d. Anschließend Randomisierung zu: 1.Perazin: 300 mg/d. N=25 2.Haloperidol: 15 mg/d. N=25
Rüther und Blanke 1988	Zuordnung: randomisiert (onA) Verblindung: doppelt (onA) Dauer: 28 Tage Monozentrische Studie	Diagnose: Schizophrenie(-artige) Störungen (ICD-9 295.1-295.7) Geschlecht: 14M, 16F Alter: Durchschnitt ~35 Jahre Setting: stationär	1.Perazin: Anfangsdosis 400 mg/d (max. 1000 mg/d). N=15 2.Aminosulprid: Anfangsdosis 400 mg/d (max. 1000 mg/d). N=15
Schmidt et al. 1982	Zuordnung: randomisiert (onA) Verblindung: doppelt – Haloperidoltablets und Placeboflüssigkeit oder Perazin (liqu.) und Placebotablets Dauer: 28 Tage Monozentrische Studie	Diagnose: akute paranoide Schizophrenie (ICD-9 295.3), N=32 Geschlecht: 32M, 0F Alter: Durchschnitt ~31 Jahre Setting: stationär	1.Perazin: 300, 600 oder 900 mg/d je nach klinischer Notwendigkeit. N=17 2.Haloperidol: 15, 30 oder 45 mg/d je nach klinischer Notwendigkeit. N= 15
Wetzel et al. 1991	Zuordnung: randomisiert (onA) Verblindung: doppelt (onA) Dauer: 28 Tage Monozentrische Studie	Diagnose: Schizophrenie mit Positivsymptomen (ICD-9), N=41 Geschlecht: 16M, 25F Alter: Durchschnitt ~40 Jahre Setting: stationär	1.Perazin: Anfangsdosis 150 mg/d, danach flexibel (max. 900 mg/d). N=21 2.Zotepin: Anfangsdosis 100 mg/d, danach flexibel (max. 600mg/d). N=20

F = Frauen, M = Männer, N = Anzahl, d = Tag, i.v. = intravenös, liqu. = flüssig (liquide), max. = maximal, mg = Milligramm, onA = ohne nähere Angaben, p.o. = oral (per os), t.i.d. = drei mal täglich (lat: ter in die), SD = Standardabweichung (standard-deviation), BPRS - Brief Psychiatric Rating Scale (Overall und Gorham 1970), DSM-III-R - Diagnostisches und Statistisches Handbuch Mentaler Störungen, dritte, überarbeitete Ausgabe, ICD-9 - Internationale Krankheitsklassifikation, neunte, überarbeitete Ausgabe

3.2.2 Ergebnisse

3.2.2.1 Perazin versus Placebo

95 Teilnehmer aus einer Studie (Bender et al. 1997) gingen in diesen Vergleich ein.

Hinsichtlich des vorzeitigen Studienabbruchs bestand zwischen Perphenazin und Trimipramin kein signifikanter Unterschied (1 RCT; n=95; RR 0,6; CI 0,4-1,1). Die Gründe für den frühzeitigen Studienabbruch wurden nicht im Einzelnen aufgelistet.

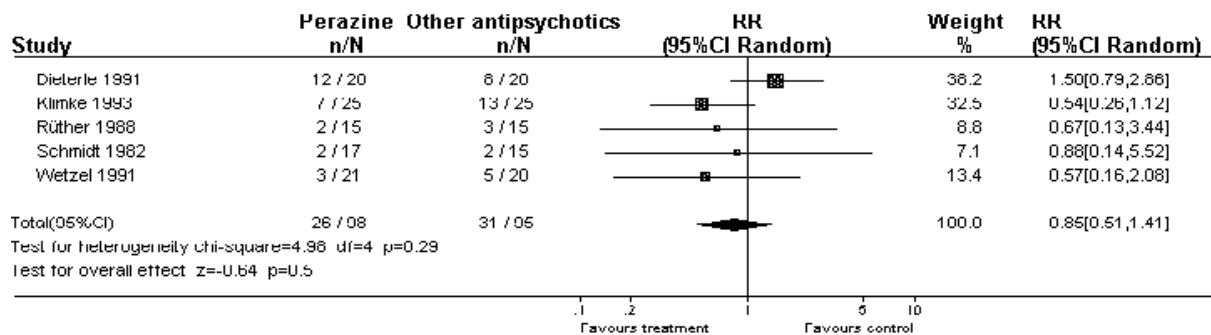
Über die Veränderung des klinischen Allgemeinzustandes gab nur eine kleine fünfwöchige Studie Auskunft (Bender et al. 1997). Diese zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Perazin im Vergleich zu dem hier als aktives Placebo angesehenen trizyklischen Antidepressivum Trimipramin (1 RCT; n=95; RR 0,8; CI 0,3-0,9; NNT 4; CI 2-17).

Hinsichtlich des psychopathologischen Zustandes ließ sich anhand des Cut-offs ‚BPRS-Reduktion < 30%‘ kein statistisch signifikanter Unterschied unter den gebesserten Patienten feststellen (1 RCT; n=95; RR 0,8; CI 0,6-1,1). Auch der durchschnittliche BPRS-Endwert zeigte im Gruppenvergleich keinen statistisch signifikanten Unterschied (1 RCT; n=95; WMD -6,2; CI -12,5-0,1).

3.2.2.2 Perazin versus andere Antipsychotika

In diesen Vergleich gingen insgesamt 193 Patienten aus fünf Studien ein. Zwei Studien verwendeten Haloperidol in der Kontrollgruppe (Schmidt et al. 1982, Klimke et al. 1993). In den drei anderen Studien wurden Vergleiche mit atypischen Antipsychotika durchgeführt, einerseits mit Amisulprid (Rüther und Blanke 1988) und andererseits mit Zotepin (Dieterle et al. 1991, Wetzl et al. 1991). In den drei letztgenannten Studien wurde jeweils Perazin als Goldstandard zur Bewertung der atypischen Neuroleptika herangezogen.

Bezüglich des vorzeitigen Studienabbruchs konnten alle fünf eingeschlossenen Studien ausgewertet werden (s. Abb. 1), eine statistisch signifikante Differenz zwischen den Gruppen war jedoch nicht auszumachen (5 RCTs; n=193; RR 0,9; CI 0,5-1,4).

Abbildung 1: Perazin versus Placebo - Vorzeitiger Studienabbruch

In Rüther und Blanke 1988 war die Wahrscheinlichkeit für die Patienten am Studienende einen ‚unveränderten oder verschlechterten allgemeinen psychischen Zustand‘ aufzuweisen für die Perazin- und Amisulpridgruppe gleich hoch (1 RCT; n=30; RR 1,3; CI 0,4-5,0). Für die Perazingruppe wurde in der gleichen Studie ein nicht signifikant höherer Durchschnittswert für die Schwere der Krankheit gemäß des klinischen Gesamteindruckes gefunden (1 RCT; n=30; WMD 1,9; CI 1,1-2,7). Ein ähnliches Ergebnis fand sich in der Studie von Wetzel et al. 1991 gemäß der Global Assessment Skala (GAS) im Vergleich zu Zotepin.

Bei der Betrachtung des psychopathologischen Zustandes wurden die Meßergebnisse in vielfältiger Weise dargeboten. Schmidt et al. 1982 lieferten Daten zu den Outcome-Parametern ‚psychischer Allgemeinzustand‘ und ‚unveränderte oder verschlechterte allgemeine psychische Verfassung‘, konnten jedoch keinen Unterschied zwischen Perazin und Haloperidol feststellen (1 RCT; n=32; RR 1,2; CI 0,5-2,6). Wetzel et al. 1991 gaben den durchschnittlichen BPRS-Endwert an und fanden eine signifikante Unterlegenheit Perazins im Vergleich zu Zotepin (1 RCT; n=34; WMD 7,9; CI 0,5-2,6). Dieterle et al. 1991 berechnete denselben Wert mittels einer anderen Methode und konnte demzufolge nicht in derselben Analyse ausgewertet werden. Bei Dieterle wurde eine signifikante Unterlegenheit von Zotepin im Vergleich zu Perazin gefunden (1 RCT; n=40; WMD -0,4; CI -0,7-(-)0,1), womit es sich um zwei gegensätzliche Ergebnisse handelt. Darüber hinausgehend präsentierten Dieterle et al. 1991 die Daten der Positivsymptome, die Teil des BPRS-Gesamtwertes sind. Auch hier fanden sie eine signifikante Überlegenheit Perazins im Vergleich zu Zotepin (1 RCT; n=40; WMD -0,40; CI -0,8-(-)0,02). Da die BPRS-Daten von Rüther und Blanke 1988 sowie die AMDP-Daten von Schmidt et al. 1982 wahrscheinlich nicht normalverteilt sind, konnten sie

nicht metaanalytisch ausgewertet werden. In beiden Studien fanden sich jedoch keine signifikanten Wirksamkeitsunterschiede.

Über die aufgetretenen Nebenwirkungen wurde in den eingeschlossenen Studien nicht durchgängig berichtet. Hinsichtlich der extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen wurden metaanalytisch zwischen Perazin und den atypischen Antipsychotika keine signifikanten Unterschiede festgestellt. Auch die einzelnen Ergebnisse der Studien waren nicht signifikant. Bei den Outcome-Parametern handelt es sich um Akathisie (3 RCTs; n=111; RR 0,3; CI 0,1-1,1), Dyskinesie (3 RCTs; n=111; RR 0,5 CI 0,1-3,5), Parkinsonismus (2 RCTs; n=81; RR 1,2; CI 0,5-2,8) und Tremor (1 RCT; n=80; RR 0,8; CI 0,3-2,6). Aus den Daten der drei Haloperidolstudien konnte bezüglich extrapyramidaler Nebenwirkungen nur ein Outcome-Parameter metaanalytisch verwendet werden, da die Datenaufarbeitung unzulänglich war (fehlende Standardabweichungen). Bei dem einen eingeschlossenen Vergleich handelt es sich um einen Fall eines malignen neuroleptischen Syndroms in der Studie von Schmidt et al. 1982 (1 RCT; n=32; RR 0,3; CI 0,01-6,8).

Die Inzidenz anticholinergischer Nebenwirkungen (zwei Studien), der EEG-Veränderungen (eine Studie), der Erregung (eine Studie), der Hypersalivation (eine Studie), orthostatischer Hypotension (zwei Studien), pathologischer Laborwerte (vier Studien) und vegetativer Nebenwirkungen im Allgemeinen (eine Studie) war in jeweils beiden Gruppen ähnlich. Den kleinen Fallzahlen zufolge sind die Ergebnisse jedoch sehr begrenzt aussagekräftig.

3.3 Perphenazin

3.3.1 Beschreibung der ein- und ausgeschlossenen Studien

Aufgrund der großen Anzahl an identifizierten Literaturstellen sind hier die ausgeschlossenen Studien gesondert aufgelistet (siehe Tabelle 4).

3.3.1.1 Ausgeschlossene Studien

Bei der Literatursuche wurden 133 Studien gefunden, von denen 127 aufgrund möglicher Relevanz genauer begutachtet wurden. Hiervon mußten 88 Studien ausgeschlossen werden, davon 19 Studien wegen fehlender Randomisierung. Zwölfmal wurden die Depotformen

Tabelle 4: Perphenazin – Gründe warum Studien ausgeschlossen wurden

Studie	Ausschlußgrund
Affleck et al. 1969	Interventionen: Perphenazin versus Penicillamin; Perphenazin und Placebo versus Penicillamin; Penicillamin versus Placebo.
Ahlfors et al. 1980	Interventionen: Perphenazin-enanthat versus Clopenthixol-decanoat.
Angst und Woggon 1975	Interventionen: Perphenazin-enanthat versus Fluphenazin-decanoate vs. Fluspirilen vs. Penfluridol vs. Pipothiazin-palmitat.
Anonymous 1966	Zuordnung: nicht randomisiert.
Asada et al. 1976	Zuordnung: nicht randomisiert – Paarbildung.
Bakke 1973	Interventionen: Perphenazin-enanthat versus Fluphenazin-enanthat.
Becker 1970	Interventionen: Perphenazin und Amitriptylin versus Perphenazin und Placebo
Bjerkelund et al. 1965	Teilnehmer: Patienten mit akutem Myokardinfarkt.
Den Boer et al. 2000	Zuordnung: nicht randomisiert.
Böhlau und Weber 1985	Teilnehmer: Patienten mit Demenz.
Cannistra und Abrams 1959	Teilnehmer: Patientinnen aus der Geburtshilfe.
Ceskova und Svestka 1994	Interventionen: Perphenazin versus Risperidon. Daten zu den einzelnen Phasen sind nicht mehr verfügbar.
Ceskova und Svestka 1996	Interventionen: Perphenazin versus Haloperidol. Daten zu den einzelnen Phasen sind nicht mehr verfügbar.
Clarke und Oxman 1981	Zuordnung: nicht randomisiert, offene klinische Studie.
Cohen 1958	Zuordnung: nicht randomisiert, offene klinische Studie.
Cooper et al. 1979	Interventionen: Perphenazin versus Amitriptylin vs. Perphenazin und Amitriptylin.
Dencker et al. 1994	Interventionen: Perphenazin-decanoat versus Haloperidol-decanoat.
Erb und Stoltman 1982	Teilnehmer: gesunde, männliche Probanden.
Eufe und Wegener 1979	Interventionen: Perphenazin-enanthat versus Flupenthixol-enanthat.
Fahn 1964	Teilnehmer: Patienten mit choreatischen Störungen.
Fitzgerald 1969	Teilnehmer: Patienten mit jeglicher akutpsychiatrischer Krankheit.
Gerlach et al. 1977	Zuordnung: nicht randomisiert.
Gerlach 1988	Teilnehmer: Patienten mit Spätdyskinesien.
Gerson et al. 1964	Interventionen: Perphenazin oder Chlorpromazin oder Trifluoperazin oder Prochlorperazin oder Methaminodiazepoxid oder Fluphenazin oder Phenelzin oder Imipramin Tranilcypromine vs. 4-(3, 4-Dimethoxyphenetyl)-2, 6-Piperazinedion und 2-methyl-3-orthotolyl-4-quinazolinon.
Gianelli et al. 1990	Interventionen: Perphenazin-enanthat versus Fluphenazin-decanoat vs. Haloperidol-decanoat.
Hadlik et al. 1970	Interventionen: Perphenazin versus Thiothixem. Daten zu den einzelnen Phasen sind nicht mehr verfügbar.
Hansen et al. 1979	Interventionen: Perphenazin versus Perphenazin und Biperiden vs. Perphenazin und Orphenadrin.
Haran 1960	Zuordnung: nicht randomisiert.

Fortsetzung Tabelle 4: Perphenazin – Gründe warum Studien ausgeschlossen wurden

Studie	Ausschlußgrund
Holden et al. 1969	Zuordnung: nicht randomisiert – Paarbildung.
Hollister et al. 1967 II	Teilnehmer: Patienten mit Depression als Hauptsymptom.
Hollister et al. 1974	Zuordnung: nicht randomisiert.
Huang und Kurland 1964	Zuordnung: nicht randomisiert.
Kaim und Klett 1972	Teilnehmer: Patienten mit Delirium tremens.
Kaji et al. 1974	Interventionen: Perphenazin und Levomepromazin versus Clozapamin und Levomepromazin.
Kawakita 1965	Zuordnung: nicht randomisiert.
Kistrup et al. 1991	Interventionen: Perphenazin-decanoat versus cis(z)-Flupentixol.
Kline et al. 1968	Zuordnung: nicht randomisiert.
Knudsen et al. 1985	Interventionen: Perphenazin-decanoat versus Perphenazin-enanthat.
Kothari et al. 1960	Zuordnung: nicht randomisiert.
Lapolla 1967	Zuordnung: nicht randomisiert.
Levine et al. 1997	Interventionen: Perphenazin versus Chlorpromazin vs. Placebo. Kontaktiert am 12.03.03: Daten zur Methodik sind nicht mehr verfügbar.
Lindholm et al. 1978	Interventionen: Perphenazin-enanthat versus Perphenazin-enanthat.
Linnoila et al. 1982	Teilnehmer: Patienten mit Depression.
Loprete und Palm 1967	Interventionen: Perphenazin und Amitriptylin (Etrafon) vs. Perphenazin and Amitriptylin (Etrafon forte) vs. Nichtbarbiturat-Sedativa (Dormison) vs. Phenobarbital vs. Placebo.
Mason-Browne und Borthwick 1957	Zuordnung: nicht randomisiert – Paarbildung.
Moore et al. 1958	Teilnehmer: Patienten mit Narkosebedarf zwecks Operation.
Müller 1994	Teilnehmer: gesunde, freiwillige Probanden.
Nahunek et al. 1968	Interventionen: Perphenazin versus Octoclothebin.
Nahunek et al. 1969	Interventionen: Perphenazin versus Triperidol. Daten zu den einzelnen Phasen sind nicht mehr verfügbar.
Nahunek et al. 1970	Interventionen: Perphenazin versus Triperidol. Daten zu den einzelnen Phasen sind nicht mehr verfügbar.
Nahunek et al. 1970 II	Interventionen: Perphenazin versus Flupentixol. Daten zu den einzelnen Phasen sind nicht mehr verfügbar.
Nahunek et al. 1975	Interventionen: Perphenazin versus Clozapin. Daten zu den einzelnen Phasen sind nicht mehr verfügbar.
Nahunek et al. 1976	Interventionen: Perphenazin versus Clozapin vs. Levopromazin vs. Thioridazin vs. Chlorpromazin vs. Flupentixol vs. Methophenazin vs. Oxypertin vs. Clothiapin vs. Pimozid vs. Methylperidol vs. Triperidol vs. Oxyprothepin vs. Octoclothebin vs. Thiothixen. Daten zu den einzelnen Phasen sind nicht mehr verfügbar.
Nahunek et al. 1980	Interventionen: Perphenazin versus Perphenazin.
Nordic Dyskenisia Study Group 1986	Teilnehmer: Patienten mit Spätdyskinesien.

Fortsetzung Tabelle 4: Perphenazin – Gründe warum Studien ausgeschlossen wurden

Studie	Ausschlußgrund
---------------	-----------------------

O'Reilly et al. 1957	Interventionen: Perphenazin versus Chlorpromazin oder Placebo (variabel).
Oltman und Friedman 1966	Zuordnung: nicht randomisiert.
Omerov et al. 1989	Interventionen: Perphenazin versus Perphenazin.
Pfeiffer et al. 1965	Zuordnung: nicht randomisiert.
Prien et al. 1973	Zuordnung: nicht randomisiert.
Prusoff et al. 1979	Interventionen: Amitriptylin und Perphenazin versus Placebo.
Rapp 1972	Interventionen: Perphenazin-enanthat versus Fluphenazin-decanoat.
Rapp et al. 1986	Interventionen: Perphenazin-enanthat versus Haloperidol-decanoat.
Rappaport 1967	Outcome-Parameter: Verständlichkeitswert (intelligibility score).
Rappaport 1968	Outcome-Parameter: Verständlichkeitswert (intelligibility score).
Reznik et al. 2000	Interventionen: Perphenazin versus Perphenazin und Fluvoxamin.
Rickels et al. 1982	Teilnehmer: Patienten mit Depression.
Ritter und Davidson 1971	Teilnehmer: Patienten mit akutem Rückzugssyndrom.
Rodova et al. 1971	Interventionen: Perphenazin versus Clothiapin. Daten zu den einzelnen Phasen sind nicht mehr verfügbar.
Rodova et al. 1973	Interventionen: Perphenazin versus Clozapin. Daten zu den einzelnen Phasen sind nicht mehr verfügbar.
Scurr und Robbie 1958	Teilnehmer: Patienten mit anstehender Operation.
Shalev et al. 1993	Interventionen: Perphenazin versus Haloperidol versus Levomepromazin. Kontaktiert am 12.03.03: Daten zu den einzelnen Phasen sind nicht mehr verfügbar.
Silver et al. 2000	Interventionen: Antipsychotikum und Fluvoxamin versus Antipsychotikum und Placebo.
Simopoulos et al. 1971	Interventionen: Dilantin vs. Dilantin und Thorazin vs. Dilantin und Thioridazin vs. Dilantin und Perphenazin.
Simpson und Angus 1970	Interventionen: Perphenazin versus Perphenazin-Amitriptylin.
Smith et al. 1959	Zuordnung: nicht randomisiert.
Spiker et al. 1985	Teilnehmer: Patienten mit Depression.
Svestka und Nahunek 1970	Interventionen: Perphenazin versus Methylperidol. Daten zu den einzelnen Phasen sind nicht mehr verfügbar.
Svestka und Nahunek 1972	Interventionen: Perphenazin versus Pimozid. Daten zu den einzelnen Phasen sind nicht mehr verfügbar.
Svestka et al. 1973	Interventionen: Perphenazin versus Oxyprotepin. Daten zu den einzelnen Phasen sind nicht mehr verfügbar.

Fortsetzung Tabelle 4: Perphenazin – Gründe warum Studien ausgeschlossen wurden

Studie	Ausschlußgrund
Svestka et al. 1974	Interventionen: Perphenazin versus Oxyperitin. Daten zu den einzelnen Phasen sind nicht mehr verfügbar.
Svestka et al. 1975	Interventionen: Perphenazin versus Trifluoperazin. Daten zu den einzelnen Phasen sind nicht mehr verfügbar.
Svestka et al. 1989	Interventionen: Perphenazin versus Isofloxythepin.
Svestka et al. 1989 II	Interventionen: Perphenazin versus Carbamazepin.
Svestka et al. 1990	Interventionen: Perphenazin versus Sulpirid. Daten zu den einzelnen Phasen sind nicht mehr verfügbar.
Syvalahti et al. 1997	Interventionen: Perphenazin oder Haloperidol oder Chlorpromazin versus Placebo oder Citalopram.
Tegeler und Floru 1979	Interventionen: Perphenazin-enanthat versus Fluspirilen.
Yagi 1976	Interventionen: Perphenazin und Chlorpromazin versus Carbipramin und Chlorpromazin versus Placebo und Chlorpromazin.

Perphenazin-enanthat oder –decanoat untersucht, zehnmal wurde Perphenazin in Kombination mit anderen Medikamenten verabreicht, in drei Fällen erfolgte ein Vergleich mit nicht zugelassenen Antipsychotika und zwei Studien stellten Vergleiche verschiedener Dosierungen von Perphenazin an. In fünf Studien wurden weder Placebo noch Neuroleptika als Vergleichsmedikamente verwendet und mußten ebenfalls ausgeschlossen werden. Für diese Metaanalyse irrelevante Probanden fanden sich in 17 Fällen. Klinisch belanglose Parameter wurden in zwei Studien untersucht. 18 Studien erfüllten die formalen Einschlusskriterien, Daten zu Methodik und Meßergebnisse waren jedoch nicht mehr verfügbar und konnten daher keine Berücksichtigung finden. Mit Ausnahme von Levine et al. 1997 wurden alle diese Studien von einer Brünner Forschungsgruppe (Tschechische Republik) unter Leitung von Professor Svestka durchgeführt. Die Ausschlußgründe der einzelnen Studien werden in Tabelle 4 aufgeführt.

3.3.1.2 Studien mit weiterem Klärungsbedarf

Es lagen 14 Publikationen vor, die ohne weiterführende Informationen der Autoren nicht ausgewertet werden konnten (Akimoto et al. 1966, Casey et al. 1960, Eklund 1976, Freedman und de Jong 1961, Freyhan 1959, Galdi und Bonato 1988, Goldstein et al. 1969, Hollister et al. 1967, Kellam und Jones 1971, Naukkarinen et al. 2000, Povlsen et al. 1987, Schulsinger und Jensen 1958, Szafranski et al. 1999, Vinar 1968). Die Erstautoren der jeweiligen Studien

wurden mit der Bitte um diese Informationen vor langer Zeit angeschrieben, die Antworten stehen noch aus, weshalb diese Studien unter ‚Weiterer Klärungsbedarf‘ aufgelistet werden.

Die unter 2.4.6 beschriebene ‚Funnel-Plot‘ Methode ergab keinen Anhalt für einen Publikationsbias.

3.3.1.3 Eingeschlossene Studien

25 randomisierte kontrollierte Studien erfüllten die Einschlußkriterien und die angegebenen Daten konnten für wenigstens einen Vergleich herangezogen werden. Die Studienzentren lagen dabei in Nordeuropa, Japan und in den USA. Wichtige Charakteristika der eingeschlossenen Studien werden in Tabelle 5 aufgeführt.

3.3.1.3.1 Qualität der eingeschlossenen Studien

Die Art der Randomisierung erläuterten nur Amakusa und Majima 1973 und Itoh et al. für die im Jahr 1969 publizierten Versuche. 23 Studien sind als doppelt verblindet beschrieben, wobei in dreizehn Studien die Durchführung der Verblindung erläutert ist. Unklar blieb die Verblindung bei zwei Studien (Bennett und Kooi 1961, Nahunek et al. 1967). Die Qualität der eingeschlossenen Studien wurde auch hier mittels der Jadad Skala beurteilt. Der Jadad-Score variierte zwischen 1 und 5 (möglicher Bereich: 0-5), der Median betrug 4.

Zwei Studien gaben Auskunft über die zugrunde gelegten diagnostische Kriterien: Eckmann und Weber 1984 verwendete die ICD-9 Kriterien und Hoyberg et al. 1993 nutzte DSM-III-R. Die übrigen Diagnosen erfolgten nach klinischen Gesichtspunkten.

3.3.1.3.2 Studiendauer

23 Studien fielen in die Kurzzeitkategorie und zwei in die mittelzeitige Kategorie (Hanlon et al. 1964, Lepola et al. 1989). Die mit zehn Tagen kürzeste Studie war van Praag et al. 1976, Lepola et al. 1989 führten die mit vier Monaten am längsten dauernde Studie durch.

3.3.1.3.3 Einschlußdiagnosen

Ausschließlich Patienten mit chronischen Verlaufsformen der Schizophrenie wurden in acht Studien, nur akut erkrankte Patienten wurden in fünf Studien eingeschlossen. Bei Lepola et al. 1989 und Takahashi et al. 1982 fanden sowohl akute als auch chronische Patienten Berücksichtigung. In den verbleibenden zehn Studien wurde nicht gesondert auf die Chronizität der Erkrankung hingewiesen.

Einschlußdiagnosen, die über das Krankheitsbild der Schizophrenie hinausgingen, waren bei vier Studien zu finden. Fruensgaard et al. 1978 schlossen Patienten mit einer akuten schizophreniformen Episode, einer akuten Exazerbation eines chronisch schizophrenen Prozesses oder einer psychogenen Psychose ein. Hanlon et al. 1964 untersuchten 115 Patienten, von denen 99 an Schizophrenie litten. Hanlon et al. 1965 schlossen 52 Patienten mit entweder neurotischer Störung oder Persönlichkeitsstörung sowie 270 schizophrene Patienten ein. Kurland et al. 1961 beschrieben ihre Patienten als ‚überwiegend schizophren‘. Da es sich bei dem randomisierten Patientengut jedoch größtenteils um schizophrene Patienten handelte, wurden sie in den systematischen Review eingeschlossen.

22 Studien randomisierten nur stationäre Patienten. Die drei verbleibenden Studien fanden im ambulanten Rahmen statt (Chouinard et al. 1975, Hoyberg et al. 1993 und Whittaker und Hoy 1963).

3.3.1.3.4 Studiengrößen

Die Studiengröße betrug zwischen 22 und 322 Teilnehmer (Durchschnitt 95, SD 57). 28% der Studien randomisierten mehr als 100 Patienten. 40 oder weniger Teilnehmer wurden in 32% der Studien untersucht. Insgesamt nahmen 2478 Personen an den 25 ausgewerteten Studien teil, wovon 2285 in für diesen Review relevante Vergleichsgruppen randomisiert wurden.

3.3.1.3.5 Interventionen

Eine Gesamtzahl von 848 Patienten wurde während der Versuche mit Perphenazin behandelt. Die Dosierungen betragen hierbei zwischen 4 und 120 mg/d. Sechs Studien nutzten eine feste Dosis (Bennett und Kooi 1961, Chouinard et al. 1975, Chouinard und Annable 1977, Collins

und Dundas 1967, Hanlon et al. 1964, Woggon und Angst 1978), in 18 Studien konnte die Dosis angepaßt werden. Bei Itoh et al. 1969 II ist die Dosierung unklar.

Betrachtet man die in den Vergleichsgruppen verwendeten Neuroleptika, läßt sich eine sehr heterogene Zusammensetzung finden: Chlorpromazin, Prochlorperazin und Triflupromazin wurden je dreimal verwendet. Loxapin, Mepazin und Sulpirid waren die Vergleichspräparate in je zwei Studien. Darüberhinaus wurden die im Folgenden aufgelisteten Neuroleptika jeweils einmal verwendet: Benperidol, Bromperidol, Clocapramin, Clothiapin, Clozapin, Fluphenazin, Haloperidol, Methophenazin, Methylperidol, Penfluridol, Promazin, Risperidon, Thiopropazat, Thioridazin, Thiotixen, Timiperon, Trifluoperazin, Zotepin und Zuclopenthixol.

Es ist zu beachten, daß manche Studien mehrere Vergleichsgruppen mit verschiedenen Medikamenten hatten. Es gab also mehr Vergleichsmedikamente als Studien.

3.3.1.3.6 Outcome-Parameter

Bei den Outcome-Parametern bestand ein hohes Maß an Inhomogenität zwischen den eingeschlossenen Studien. Ein grundlegendes Problem bestand darin, daß viele Studien die Ergebnisse graphisch darstellten, was die Datenextraktion oftmals unmöglich machte. An mehreren Stellen konnten kontinuierliche Daten wegen fehlender Standardabweichungen nicht verwendet werden. Meistens ließen sich aber Angaben über vorzeitiges Abbrechen der Studien, den klinischen Gesamteindruck und Nebenwirkungen auswerten.

Tabelle 5: Perphenazin - Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Studie	Methodik	Teilnehmer	Interventionen
Amakusa und Majima 1973	Zuordnung: randomisiert – durch Nummernzuteilung Blindheit: doppelt (onA) Dauer: 6 Wochen, 7-tägiges Ausschleichen des vorherigen Medikamentes sowie mehrtägige Auswaschphase Multizentrische Studie	Diagnose: chronische Schizophrenie; 51 hebephren, 5 kataton, 2 delusional, 6 nicht näher spezifiziert N=64 Geschlecht: 44M, 20F Altersspanne: 20-64 Jahre Anamnese: keine Angaben Setting: unklar	1.Perphenazin: erste Woche 12 mg/d, zweite Woche 18 mg/d, anschließend nach Ermessen des behandelnden Arztes (max. 30 mg/d).N=32 2.Sulpirid: erste Woche 400 mg/d, zweite Woche 600 mg/d, anschließend nach Ermessen des behandelnden Arztes (max. 1000 mg). N=20
Bennett und Kooi 1961	Zuordnung: randomisiert (onA) Blindheit: unklar (onA) Dauer: 12 Wochen, vorangehende zweiwöchige Auswaschphase Monozentrische Studie	Diagnose: chronische Schizophrenie N=30 Geschlecht: 30M, 0F Alter: Durchschnitt ~37Jahre (Altersspanne: 20-64 Jahre) Anamnese: keine Angaben Setting: stationär	1. Perphenazin: kontinuierliche Dosissteigerung von 16 mg/d auf 48 mg/d in der fünften Woche. Dann bis Studienende 96 mg/d. N=5 2.Chlorpromazin: kontinuierliche Dosissteigerung von 200 mg/d auf 600 mg/d in der fünften Woche. Dann bis Studienende 1200 mg/d. N=5 3.Prochlorperazin: kontinuierliche Dosissteigerung von 25 mg/d auf 75 mg/d in der fünften Woche. Dann bis Studienende 150 mg/d. N=5 4.Triflupromazin: kontinuierliche Dosissteigerung von 50 mg/d auf 150 mg/d in der fünften Woche. Dann bis Studienende 300 mg/d. N=5 5. Mepazin: kontinuierliche Dosissteigerung von 50 mg/d auf 150 mg/d in der fünften Woche. Dann bis Studienende 300 mg/d. N=5 6. Phenobarbital: kontinuierliche Dosissteigerung von 32 mg/d auf 100 mg/d in der fünften Woche. Dann bis Studienende 200 mg/d. N=5
Chouinard et al. 1975	Zuordnung: randomisiert (onA) Blindheit: doppelt – identische Kapseln Dauer: 12 Wochen, vorangehende zweiwöchige Behandlung mit 125 mg/d Chlorpromazin Multizentrische Studie	Diagnose: chronische Schizophrenie N=96 Geschlecht: 48M, 48F Alter: Durchschnitt ~42 Jahre (SD 9.3) Anamnese: keine Angaben Setting: ambulant	1. Perphenazin: 20 mg/d. N=24 2. Amitriptylin-perphenazin: 20 mg/d. N=24 3. Amitriptylin-hydrochlorid: 125 mg/d. N=24 4. Placebo: 5 Tabletten/d. N=24
Chouinard und Annable 1977	Zuordnung: randomisiert (onA) Blindheit: doppelt – identische Kapseln Dauer: 12 Wochen, vorangehende zweiwöchige Behandlung mit 125 mg/d Chlorpromazin Monozentrische Studie	Diagnose: chronische Schizophrenie N=54 Geschlecht: 27M, 27F Alter: Durchschnitt ~44 Jahre Anamnese: keine Angaben Setting: stationär	1. Perphenazin: 20 mg/d. N=18 2. Amitriptylin-perphenazin: 125 mg/d. N=18 3. Placebo: 5 Tabletten/d. N=18

Fortsetzung Tabelle 5: Perphenazin - Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Studie	Methodik	Teilnehmer	Interventionen
Collins und Dundas 1967	Zuordnung: randomisiert (onA) Blindheit: doppelt (onA) Dauer: 10 Wochen, vorangehende zweiwöchige Auswaschphase Monozentrische Studie	Diagnose: chronische Schizophrenie N=87 Geschlecht: keine Angaben Alter: Durchschnitt ~41 Jahre Anamnese: Langzeitpatienten einer großen Nervenklinik Setting: stationär	1. Perphenazin: 4 mg/d für 5 Wochen, dann 8 mg/d bis Studienende. N=29 2. Perphenazin und Amitriptylin: 4 bzw. 25 mg/d für 5 Wochen, dann 8 bzw. 50 mg/d bis Studienende. N=29 3. Placebo: 5 Tabletten/d für 5 Wochen, dann 8 Tabl./d bis Studienende. N=29
Eckmann und Weber 1984	Zuordnung: randomisiert (onA) Blindheit: doppelt (onA) Dauer: 30 Tage Monozentrische Studie	Diagnose: akute paranoid-halluzinatorische Schizophrenie (ICD 295.3) N=40 Geschlecht: 24M, 16F Alter: Durchschnitt ~34 Jahre (Altersspanne 20-45) Setting: stationär	1. Perphenazin: Dosis 12 oder 24 mg/d. N=20 2. Benperidol: Dosis 6 oder 12mg/d (2 Patienten erhielten vom 4.-6. Tag 9mg/d und einer zusätzlich vom 19.-30. Tag). N=20
Fruensgaard et al. 1978 a	Zuordnung: randomisiert (onA) Blindheit: doppelt (onA) Dauer: 3 Wochen Multizentrische Studie	Diagnose: chronische Schizophrenie N=22 Geschlecht: 13M, 9F Alter: Durchschnitt ~37 Jahre Setting: stationär	1. Perphenazin: Dosis 16mg/d (max. 120 mg/d, Durchschnitt 34.0 mg/d). N=10 2. Loxapine: Dosis 20 mg/d (max. 150 mg/d, Durchschnitt 54.4 mg/d). N=12
Fruensgaard et al. 1978 b	Zuordnung: randomisiert (onA) Blindheit: doppelt (onA) Dauer: 12 Wochen Multizentrische Studie	Diagnose: chronische Schizophrenie N=25 Geschlecht: 19M, 6F Alter: Durchschnitt ~45 Jahre Setting: stationär	1. Perphenazin: Dosis 16mg/d (max. 120 mg/d, Durchschnitt 90.1 mg/d nach zwei Monaten). N=14 2. Loxapine: Dosis 20 mg/d (max. 150 mg/d, Durchschnitt 81.1 mg/d nach zwei Monaten). N=12
Hanlon et al. 1964	Zuordnung: randomisiert (onA) Blindheit: doppelt - identische Verpackung aus der Apotheke Dauer: 12 Wochen, zweiwöchige Auswaschphase Multizentrische Studie	Diagnose: anergische, zu zurückgezogene (withdrawn), psychotische Frauen (115 Frauen, davon mindestens 99 mit Schizophrenie) N=115 Geschlecht: 0M, 115F Alter: Durchschnitt ~54 Jahre (SD 10.5 Jahre) Setting: stationär	1. Perphenazin: Dosis 12 mg/d in den ersten drei Wochen, dann 24 mg/d. N=29 2. Amitriptyline: Dosis 75 mg/d in den ersten drei Wochen, dann 150 mg/d. N=29 3. Amitriptyline-perphenazin: Dosis 75 bzw. 12 mg/d in den ersten drei Wochen, dann 150 zw. 24 mg/d. N=28 4. Placebo: 3 Tabletten/d in den ersten drei Wochen, dann 6 Tabl./d. N=29

Fortsetzung Tabelle 5: Perphenazin - Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Studie	Methodik	Teilnehmer	Interventionen
Hanlon et al. 1965	Zuordnung: randomisiert (onA) Blindheit: doppelt - identische Kapseln Dauer: 30 Tage Multizentrische Studie	Diagnose: Schizophrenie (270), neurotische oder manifeste Persönlichkeitsstörung (52) – nur zu den 322 Patienten, die die Studie vollendeten, gibt es Angaben N=421 Geschlecht: 160M, 162F Alter: Durchschnitt ~36 Jahre (Spanne 18-60 Jahre) Setting: stationär	1.Perphenazin: Kapseln zu 8 und 16 mg, min. 24 mg/d. N=53 2.Chlorpromazin: Kapseln zu 100 und 200 mg, min.300 mg/d. N=52 3.Thioridazin: Kapseln zu 50 und 100 mg, min. 150 mg/. N=53 4.Triflupromazin: Kapseln zu 25 und 50 mg, min. 75 mg/. N=53 5.Prochlorperazin: Kapseln zu 12.5 und 25 mg, min. 37.5 mg/d. N=52 6.Thiopropazat: Kapseln zu 5 und 10 mg, min. 15 mg/d. N=53 7.Trifluoperazin: Kapseln zu 2.5 und 5 mg, min. 7.5 mg/. N=52 8.Fluphenazin: Kapseln zu 1.25 und 2.5 mg, min. 3.75 mg/. N=53
Hoyberg et al. 1993	Zuordnung: randomisiert – Parallelgruppendesign Blindheit: doppelt-identische Tabletten Dauer: 8 Wochen, Auswaschphase onA Multizentrische Studie	Diagnose: chronische schizophrene Störung mit akuter Exazerbation (DSM-III-R) N=107 Geschlecht: 30M, 77F Alter: Durchschnitt ~36 Jahre (Spanne 20-67 Jahre) Setting: ambulant	1.Perphenazin: Initialdosis 16 mg/d, während der ersten vier Wochen nach Ermessen des behandelnden Arztes (max. 48 mg/d), dann bis Studienende unverändert (Dosis durfte bei Nebenwirkungen jedoch reduziert werden). N=52 2.Risperidon: Initialdosis 5 mg/d, während der ersten vier Wochen nach Ermessen des behandelnden Arztes (max. 15 mg/d), dann bis Studienende unverändert (Dosis durfte bei Nebenwirkungen jedoch reduziert werden). N=55
Imai et al. 1980	Zuordnung: randomisiert (onA) Blindheit: doppelt (onA) Dauer: 8 Wochen, 3-7tägige Auswaschphase Multizentrische Studie	Diagnose: Schizophrenie N=95 Geschlecht: 76M, 19F Alterspanne: 20-55 Jahre Setting: stationär	1.Perphenazin: Initialdosis 12 mg/d und inaktives Placebo, dann nach Ermessen des behandelnden Arztes (max. 24 mg/d). N=49 2.Zotepin: Initialdosis 75 mg/d und inaktives Placebo, dann nach Ermessen des behandelnden Arztes (max. 150 mg/d). N=46
Itoh et al. 1969	Zuordnung: randomisiert - Nummernzuteilung Blindheit: doppelt - Form und Farbe der Tabletten Dauer: 8 Wochen, einwöchige Auswaschphase Multizentrische Studie	Diagnose: Schizophrenie N=80 Geschlecht: 62M, 18F Alter: Durchschnitt ~34 Jahre (SD 8.2 Jahre) Setting: stationär	1.Perphenazin: Initialdosis 45 mg/d, die bis zum Ende der ersten Woche auf 90 mg/d erhöht wurde, dann nach Ermessen des behandelnden Arztes. N=40 2.Clothiapin: Initialdosis 12 mg/d, die bis zum Ende der ersten Woche auf 24 mg/d erhöht wurde, dann nach Ermessen des behandelnden Arztes. N=40

Fortsetzung Tabelle 5: Perphenazin - Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Studie	Methodik	Teilnehmer	Interventionen
Itoh et al. 1969 II	Zuordnung: randomisiert - durch Nummernzuteilung Blindheit: doppelt - identische Form und Farbe der Tabletten Dauer: unklar Anzahl der teilnehmenden Zentren unklar	Diagnose: Schizophrenie N=86 Geschlecht: unklar Alter: unklar Setting: unklar	1.Perphenazin: onA. N=43 2.Thiothixene: onA. N=43
Itoh et al. 1969 III	Zuordnung: randomisiert - Nummernzuteilung Blindheit: doppelt - identische Tabletten Dauer: 60 Tage, einwöchige Auswaschphase Multizentrische Studie	Diagnose: Schizophrenie N=78 Geschlecht: unklar Alter: unklar Setting: stationär	1.Perphenazin: Initialdosis 9 mg/d, die bis zum Ende der ersten Woche auf 18 mg/d erhöht wurde, dann nach Ermessen des behandelnden Arztes. N=39 2.Methylperidol: Initialdosis 15 mg/d, die bis zum Ende der ersten Woche auf 30 mg/d erhöht wurde, dann nach Ermessen des behandelnden Arztes. N=39
Itoh et al. 1976	Zuordnung: randomisiert (onA) Blindheit: doppelt (onA) Dauer: 12 Wochen, einwöchige Auswaschphase Multizentrische Studie	Diagnose: Schizophrenie N=105 Geschlecht: 47M, 58F Alter: unklar Setting: stationär	1.Perphenazin: 12 mg/d in der ersten Woche, 24 mg/d in der zweiten, 36 mg/d in der dritten, dann nach Ermessen des Arztes (max. 60 mg/d). N=51 2.Penfluridol: 20 mg/d in der ersten Woche, 120 mg/d in der zweiten, 180 mg/d in der dritten, dann nach Ermessen des Arztes (max. 300 mg/d). N=51
Kuri-hara et al. 1983	Zuordnung: randomisiert (onA) Blindheit: doppelt - identische Kapseln Dauer: 8 Wochen Multizentrische Studie	Diagnose: Schizophrenie Geschlecht: 160M, 124F Alter: unklar Setting: stationär	1.Perphenazin: 9 mg/d in der ersten Woche, 18 mg/d in der zweiten, dann nach Ermessen des Arztes. N=95 2.Clocapramin: 75 mg/d in der ersten Woche, 150 mg/d in der zweiten, dann nach Ermessen des Arztes. N=97 3.Haloperidol: 3 mg/d in der ersten Woche, 6 mg/d in der zweiten, dann nach Ermessen des Arztes. N=94
Kur-land et al. 1961	Zuordnung: randomisiert (onA) Blindheit: doppelt - identische Kapseln Dauer: 6 Wochen, zweitägige Auswaschphase Monozentrische Studie	Diagnose: überwiegend Schizophrenie - onA N=238 Geschlecht: M/F=1/2-onA Alter: Durchschnitt ~39 Jahre Setting: stationär	1.Perphenazin: 15 mg/d i.v. (2d), dann 8, 16 oder Faktor von 16 mg/d p.o. N=31 2.Prochlorperazin: 15 mg/d i.v. (2d), dann 10, 25 oder Faktor von 25 mg/d p.o. N=29 3.Triflupromazin: 75 mg/d i.v. (2d), dann 25, 50 oder Faktor von 50 mg/d p.o. N=31 4.Mepazin: 75 mg/d i.v. (2d), dann 25, 50 oder Faktor von 50 mg/d p.o. N=27 5.Chlorpromazin: 75 mg/d i.v. (2d), dann 100, 200 oder Faktor von 200 mg/d p.o. N=32 6.Promazin: 150 mg/d i.v. (2d), dann 100, 200 oder Faktor von 200 mg/d p.o. N=29 7.Phenobarbital: 195 mg/d i.v. (2d), dann 32.5, 65 oder Faktor von 65 mg/d p.o. N=29 8.Placebo: 3 Kochsalzampullen/d i.v. (2d), dann Laktose p.o. N=30

Fortsetzung Tabelle 5: Perphenazin - Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Studie	Methodik	Teilnehmer	Interventionen
Lepola et al. 1989	Zuordnung: randomisiert – Parallelgruppendesign Blindheit: doppelt – identische Tabletten Dauer: 4 Monate, vorangehende mindestens vierwöchige Auswaschphase Monozentrische Studie	Diagnose: akute Schizophrenie (17), chronische Schizophrenie (30) N=47 Geschlecht: 20M, 27F Alter: Durchschnitt ~39 Jahre (Spanne 18-66 Jahre) Setting: stationär	1.Perphenazin: Initialdosis 12 mg/d, dann nach Ermessen des behandelnden Arztes (max. 40 mg/d). N=24 2.Sulpirid: Initialdosis 600 mg/d, dann nach Ermessen des behandelnden Arztes (max. 2000 mg/d). N=23
Nahunek et al. 1969	Zuordnung: randomisiert – cross-over Design Blindheit: unklar Dauer: 21 Tage Monozentrische Studie	Diagnose: Schizophrenie; paranoid (25), simplex und hebephren (11) N=36 Geschlecht: 0M, 36F Alter: Durchschnitt ~35 Jahre Setting: stationär	1.Perphenazin: zwischen 16 und 104 mg/d, nach Ermessen des behandelnden Arztes. N=19 2.Sulpirid: zwischen 15 und 120 mg/d, nach Ermessen des behandelnden Arztes. N=17
Van Praag et al. 1976	Zuordnung: randomisiert (onA) Blindheit: doppelt – identische Kapseln Dauer: 10 Tage, vorangehende 5-10tägige Auswaschphase Monozentrische Studie	Diagnose: akute Psychose N=28 Geschlecht: 9M, 15F Alter: Durchschnitt ~35 Jahre (Spanne 19-69 Jahre) Setting: stationär	1.Perphenazin: Kapseln zu 0, 2, 4 und 8 mg. Drei von der Verfassung abhängige Kapseln täglich (Durchschnitt 21 mg/d). N=15 2.Clozapin: Kapseln zu 0, 50, 100 und 200 mg. Drei von der Verfassung abhängige Kapseln täglich (Durchschnitt 300 mg/d). N=13
Remvig et al. 1987	Zuordnung: randomisiert (onA) Blindheit: doppelt (onA) Dauer: 3-12 Wochen Multizentrische Studie	Diagnose: akute Psychose oder Exazerbation einer chronischen Psychose N=54 Geschlecht: 15M, 25F (soweit sie mind. 3 Wochen der Studie komplettiert haben) Alter: Durchschnitt ~38 Jahre (Altersspanne: 20-60 Jahre) Setting: stationär	1.Perphenazin: Initialdosis zwischen 16 und 24 mg/d., dann je nach Indikation (Durchschnitt 30 mg/d). N=27 2.Zuclopenthixol: Initialdosis zwischen 20 und 30 mg/d., dann je nach Indikation (Durchschnitt 37 mg/d). N=27

Fortsetzung Tabelle 5: Perphenazin - Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Studie	Methodik	Teilnehmer	Interventionen
Takahashi et al. 1982	Zuordnung: randomisiert (onA) Blindheit: doppelt – Entschlüsselung der Medikamente am Ende der 12. Woche Dauer: 12 Wochen Multizentrische Studie	Diagnose: Schizophrenie; hebephren (127), paranoid (38), kataton (24), hebephren-kataton (4), hebephren-paranoid (2), schizoauffektiv (1), undifferentiert (2) N=205 Geschlecht: keine Angaben Altersspanne: 18-60 Jahre Setting: stationär	1.Perphenazin: Initialdosis 8-12 mg/d und eine Placebotablette, dann nach Ermessen des Arztes (max. 48 mg/d). N=99 2.Timiperon: Initialdosis 2-3 mg/d und eine Placebotablette, dann nach Ermessen des Arztes (max. 12 mg/d). N=99
Whittaker und Hoy 1963	Zuordnung: randomisiert – willkürlich Blindheit: doppelt (onA) Dauer: 10 Wochen, vorangehende 23-25 tägige Auswaschphase mit Perphenazin Multizentrische Studie	Diagnose: chronische Schizophrenie; paranoid (36), paranoid-kataton (2), paranoid-hebephren (1) N=39 Geschlecht: 39M, 0F Alter: Durchschnitt ~50 Jahre (Altersspanne: 27-66 Jahre) Setting: ambulant	1.Perphenazin: 10 Patienten mit bis zu 24 mg/d, 1 Patient 36 mg/d, 1 Patient 20 mg/d, 1 Patient 12 mg/d. N=13 2.Placebo: Placeboelixier t.i.d. N=13 3.Ohne Medikation. N=13
Woggon und Angst 1978	Zuordnung: randomisiert (onA) Blindheit: doppelt (onA) Dauer: 30 Tage Multizentrische Studie	Diagnose: Schizophrenie; akute paranoide schizophrene Episode (29), hebephren (5), Residualzustand (2), schizoauffektiv (2), undifferentiert (1) N=40 Geschlecht: 21M, 19F Alter: Durchschnitt ~39 Jahre Setting: stationär	1.Perphenazin: Durchschnitt 20 mg/d. N=20 2.Bromperidol: Durchschnitt 6 mg/d. N=20

F = Frauen, M = Männer, N = Anzahl, d = Tag, i.v. = intravenös, max. = maximal, mg = Milligramm, onA = ohne nähere Angaben, p.o. = oral (per os), t.i.d. = drei mal täglich (lat: ter in die), SD = Standardabweichung (standard-deviation), DSM-III-R - Diagnostisches und Statistisches Handbuch Mentaler Störungen, dritte, überarbeitete Ausgabe (Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders), ICD-9 - Internationale Krankheitsklassifikation, neunte, überarbeitete Ausgabe (International Classification of Diseases).

3.3.2 Ergebnisse

3.3.2.1 Perphenazin versus Placebo

Sechs Studien verglichen Perphenazin (n=144) mit Placebo (n=156).

3.3.2.1.1 Vorzeitiger Studienabbruch („Drop-out“)

Fünf Kurzzeitstudien (Chouinard et al. 1975, Chouinard und Annable 1977, Collins und Dundas 1967, Kurland et al. 1961, Whittaker und Hoy 1963) und eine Mittelzeitstudie (Hanlon et al. 1964) zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Perphenazin und Placebo, was Studienabbrecher aus irgendeinem Grund betraf (6 RCTs; n=300; RR 0,3; CI 0,1-1,7). Die auffallend hohe Drop-out-Rate von Kurland 1961 et al. (>40%) war durch Verlegungen und Ausschluß wegen gebesserten Gesundheitszustandes verursacht. Es zeigten sich auch keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf vorzeitiges Abbrechen der Studie wegen Nebenwirkungen (3 RCTs; n=158; RR 2,2; CI 0,1-38,6). Allerdings war Perphenazin Placebo signifikant hinsichtlich vorzeitigem Studienabbruchs wegen Unwirksamkeit der Behandlung bzw. Rückfalls überlegen (2 RCTs; n=84; RR 0,1 CI 0,03-0,4; NNT 2; CI 1-20).

3.3.2.1.2 Allgemeines psychisches Befinden und Verhalten

Was das allgemeine psychische Befinden betrifft, fanden Chouinard et al. 1975 und Whittaker und Hoy 1983 eine signifikante Überlegenheit Perphenazins gegenüber Placebo (2 RCTs; n=87; RR 0,1; CI 0,03-0,5; NNT 3; CI 1-11).

Über Verhaltensänderungen berichteten Collins und Dundas 1967. Weder ‚sozialer Rückzug‘ (1 RCT; n=58; WMD 0,8; CI -0,5-2,0) noch ‚sozial unangepaßtes Verhalten‘ (1 RCT; n=58; WMD 0,1; CI -0,5-0,7) wiesen einen signifikanten Unterschied auf.

3.3.2.1.3 Extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen

Motorische Nebenwirkungen wurden in vier Studien untersucht (Chouinard et al. 1975, Chouinard und Annable 1977, Collins und Dundas 1967, Hanlon et al. 1964). Mit Ausnahme des Parameters ‚Tremor‘ (Chouinard et al. 1975, Hanlon et al. 1964) basierten alle Resultate auf jeweils nur einer Studie. Keines war statistisch signifikant: Akathisie (1 RCT; n=48; RR nicht berechenbar), Akinesie (1 RCT; n=48; RR 3,0; CI 0,1-70,2), Dystonie (1 RCT; n=48; RR 1,0; CI 0,1-15,1), extrapyramidalmotorisches Syndrom (1 RCT; n=48; RR 1,8; CI 0,6-5,2), Salbengesicht (1 RCT; n=48; RR 5,0; CI 0,3-99,0), Körperhaltung und kleinschrittiger Gang (1 RCT; n=48; RR 5,0; CI 0,3-99,0), okulogyre Krise (1 RCT; n=48; RR 3,0; CI 0,1-

70,2), body-rocking (1 RCT; n=48; RR 3,0; CI 0,1-70,2), Parkinsonismus (1 RCT; n=58; RR 7,0; CI 0,4-129,8) und Tremor (1 RCT; n=106; RR 1,25; CI 0,4-4,4).

Auch bezüglich des Parameters ‚mindestens einmaliger Bedarf an Antiparkinson-Medikamenten‘ war kein Gruppenunterschied feststellbar (1 RCT; n=38; RR 3,0; CI 0,1-69,1).

3.3.2.1.4 Weitere Nebenwirkungen

Die im folgenden beschriebenen Ergebnisse zu weiteren Nebenwirkungen zeigten mit Ausnahme des Parameters Erregung keinen signifikanten Unterschied zwischen Perphenazin und Placebo.

Anticholinerge Nebenwirkungen

Über anticholinerge Nebenwirkungen berichteten Chouinard et al. 1975 und Hanlon et al. 1964. In beiden Vergleichsgruppen trat kein Fall von Verschwommensehen auf (1 RCT; n=48; RR nicht berechenbar). Mundtrockenheit (2 RCTs; n=106; RR 1,34; CI 0,3-5,7) trat in sieben Fällen auf (Perphenazingruppe: 4/53, 7,5%; Placebogruppe 3/53, 5,7%). Weiterhin wurde von einem Patienten der Perphenazingruppe angegeben, er habe an erschwerter Nasenatmung gelitten (1 RCT; n=48; RR 3,0; CI 0,1-70,2).

Benommenheit

Die Kombination der Studien von Chouinard et al. 1975 und Hanlon et al. 1964 zeigten keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich an Benommenheit leidender Patienten (2 RCTs; n=106; RR 0,2; CI 0,04-1,1).

Dermatologische Nebenwirkungen

Unter dermatologischen Nebenwirkungen beschrieben Chouinard et al. 1975 einen Fall neu aufgetretener Dermatitis in der Placebogruppe (1 RCT; n=48; RR 0,3; CI 0,01-7,8). Hanlon et al. 1964 beschrieben Ödeme bei einem mit Placebo behandelten Patienten (1 RCT; n=58; RR 0,3; CI 0,01-7,9).

Endokrine Nebenwirkungen

Bei Chouinard et al. 1975 handelt es sich um die einzige Publikation, die Daten zu endokrinen Nebenwirkungen (Laktation) aufführte - jeweils kein Vorfall in beiden Gruppen (1 RCT; n=48).

Erregung

Signifikant mehr Patienten der Placebogruppe litten an Erregung (2 RCTs; n=106; RR 0,5; CI 0,2-0,9). Eine NNT war allerdings nicht berechenbar, da unter Verwendung der absoluten Risikoreduktion das Ergebnis nicht signifikant war.

Gastrointestinale Nebenwirkungen

Chouinard et al. 1975 machten Angaben zu den gastrointestinalen Nebenwirkungen Obstipation (1 RCT; n=48; RR 0,8; CI 0,2-2,6) und Diarrhoe (1 RCT; n=48; RR 0,3; CI 0,01-7,8), sowie gemeinsam mit Hanlon et al. 1964 zu Übelkeit und Erbrechen (2 RCTs; n=106; RR 1,1; CI 0,2-7,9). Signifikante Gruppenunterschiede fanden sich nicht.

Insomnie

Insomnie wurde bei neun Patienten in der Perphenazingruppe sowie 16 Patienten in der Placebogruppe festgestellt, dieser Unterschied war aber nicht statistisch signifikant (2 RCTs; n=106; RR 0,6; CI 0,3-1,0).

Kardiovaskuläre Nebenwirkungen

Es fanden sich Angaben über vier verschiedene kardiovaskuläre Nebenwirkungen. Chouinard und Annable 1977 untersuchten in ihrer Studie gezielt EKG-Abnormalitäten (1 RCT; n=36; RR 2,0; CI 0,4-9,6). Weitere Studien fanden für Ohnmacht und/oder kardiovaskulär bedingte Schwächeanfälle fünf Fälle in jeder Gruppe (2 RCTs; n=106; RR 1,0; CI 0,3-3,3). Hanlon et al. 1965 machten Angaben zu Hypotension, wobei sie zwei Fälle in der Perphenazingruppe angaben (1 RCT; n=58; RR 5,0; CI 0,3-99,8). Chouinard et al. 1975 beschrieben einen Fall von Tachykardie (1 RCT; n=48; RR 0,3; CI 0,01-7,8).

Pathologische Leberwerte

In zehn Fällen traten bei Chouinard et al. 1975 pathologische Laborwerte auf; sechs Patienten in der Behandlungs- und vier in der Kontrollgruppe waren hiervon betroffen (1 RCT; n=48; RR 1,5; CI 0,5-4,7).

Zerebrale Nebenwirkungen

Bei den zerebralen Nebenwirkungen gab der Vergleich von Chouinard et al. 1975 sieben Patienten mit Kopfweh an, davon drei in der mit Perphenazin und vier in der mit Placebo behandelten Gruppe (1 RCT; n=48; RR 0,8; CI 0,2-3,0).

3.3.2.2 Perphenazin versus andere Antipsychotika

Zwanzig Studien verglichen Perphenazin (n=738) mit anderen Antipsychotika (n=1278). Mit Ausnahme von Lepola et al. 1989 (Studie mittelzeitiger Länge) waren alle eingeschlossenen Vergleiche Kurzzeitstudien.

3.3.2.2.1 Vorzeitiger Studienabbruch

Signifikant mehr Patienten aus der Perphenazingruppe brachen die Studie vorzeitig ab (20 RCTs; n=2016; RR 1,2; CI 1,1-1,4). Bei eingehender Betrachtung dieses Vergleichs fällt auf, daß die Überlegenheit der Kontrollgruppe hauptsächlich der Studie von Kurland et al. 1961 zuzuschreiben ist, die bei der statistischen Auswertung des relativen Risikos eine Gewichtung von 63% erhielt. Im Gegensatz dazu steht eine Gewichtung von nur 4% bei der Berechnung des absoluten Risikounterschieds. Unter Verwendung des absoluten Risikounterschieds fand sich entsprechend auch kein signifikanter Unterschied (siehe Abbildungen 2 und 3).

Wurden spezifische Gründe für das vorzeitige Abbrechen der Studien analysiert, so fanden sich weder für die Nebenwirkungen (8 RCTs; n=1380; RR 1,4; CI 0,9-2,0) noch für ungenügende Wirksamkeit/Rückfall (7 RCTs; n=701; RR 1,4; CI 0,9-2,3) signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

Abbildung 2: Perphenazin versus andere Antipsychotika – vorzeitiger Studienabbruch
- Relatives Risiko -

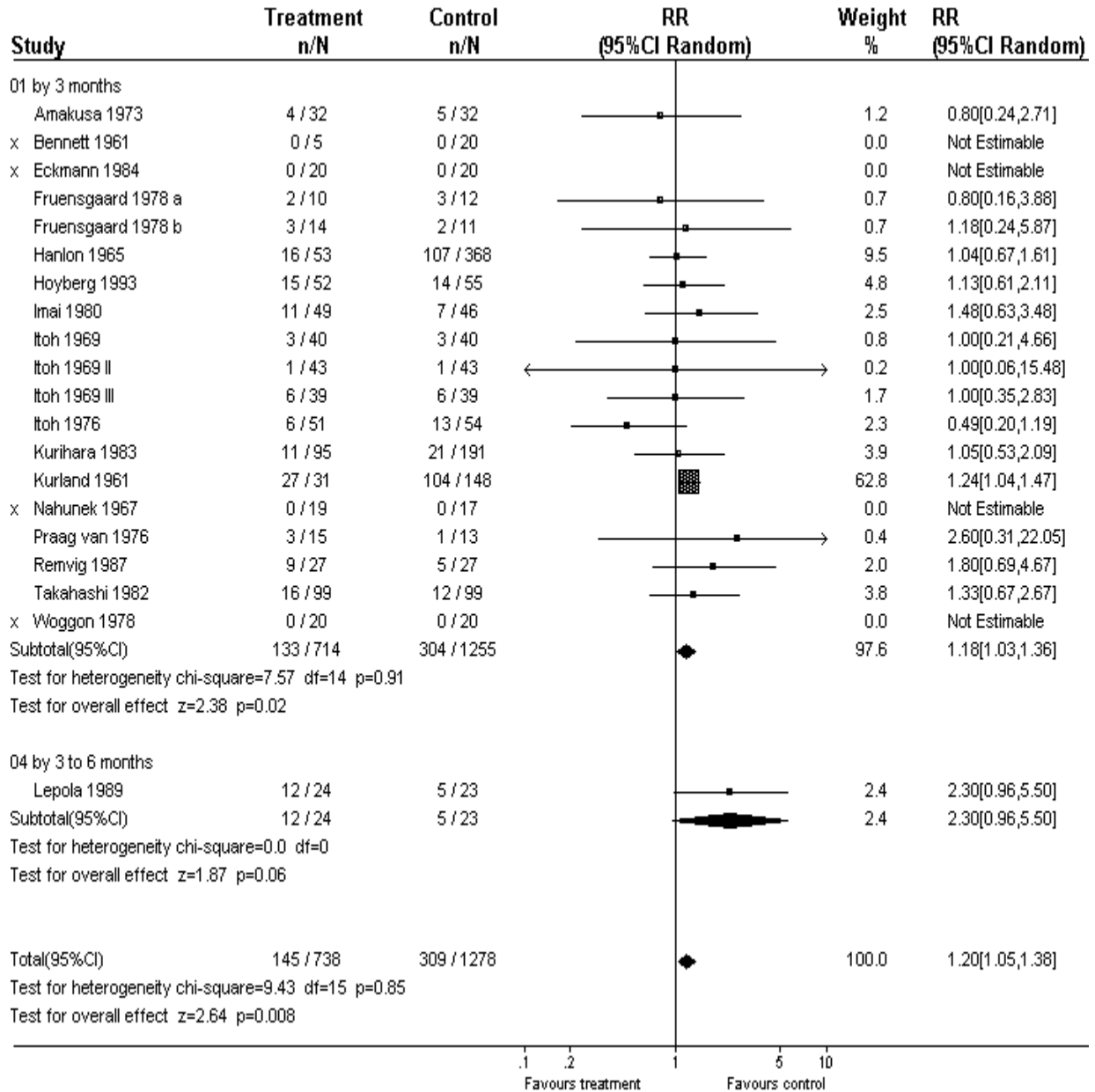
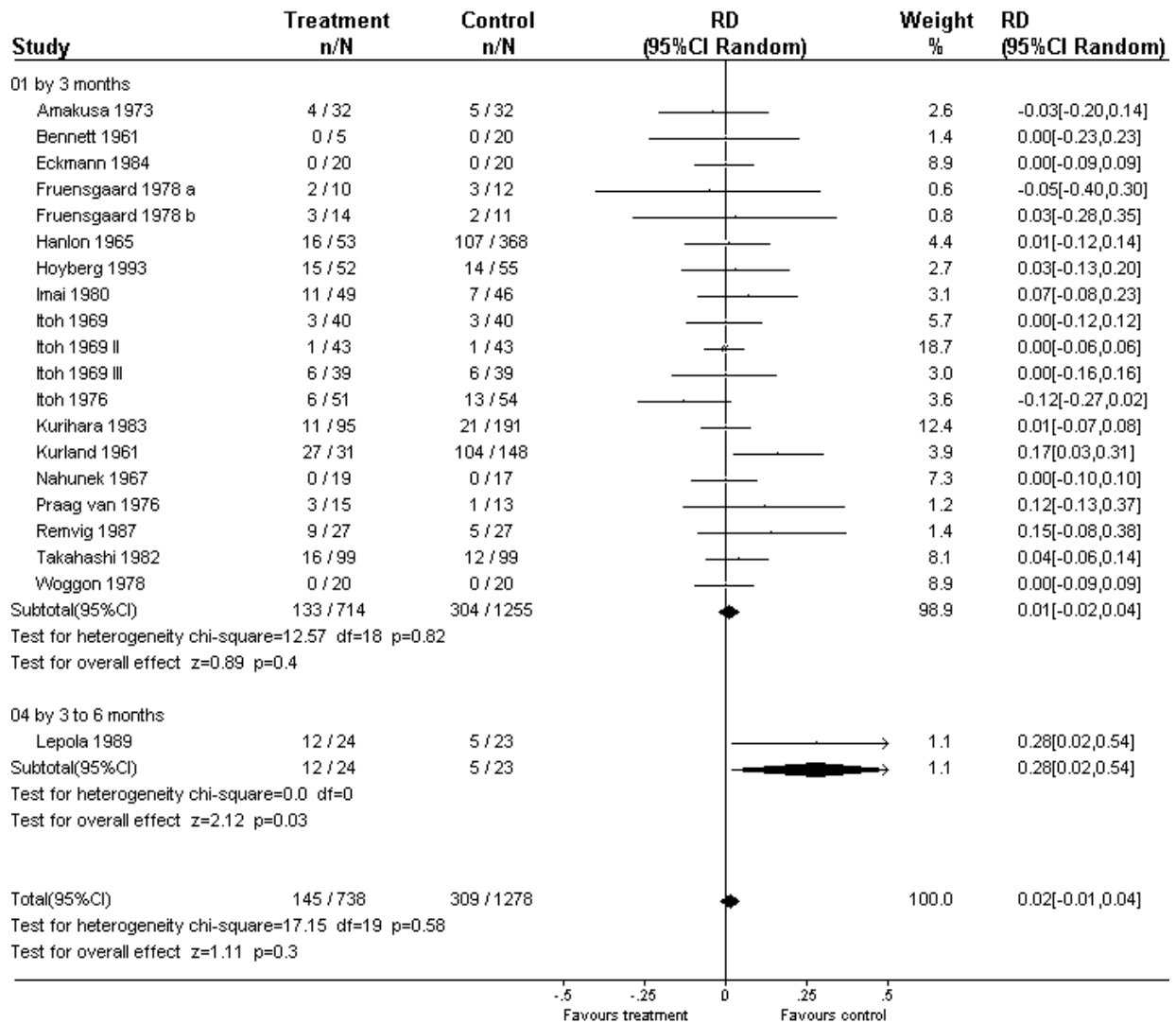


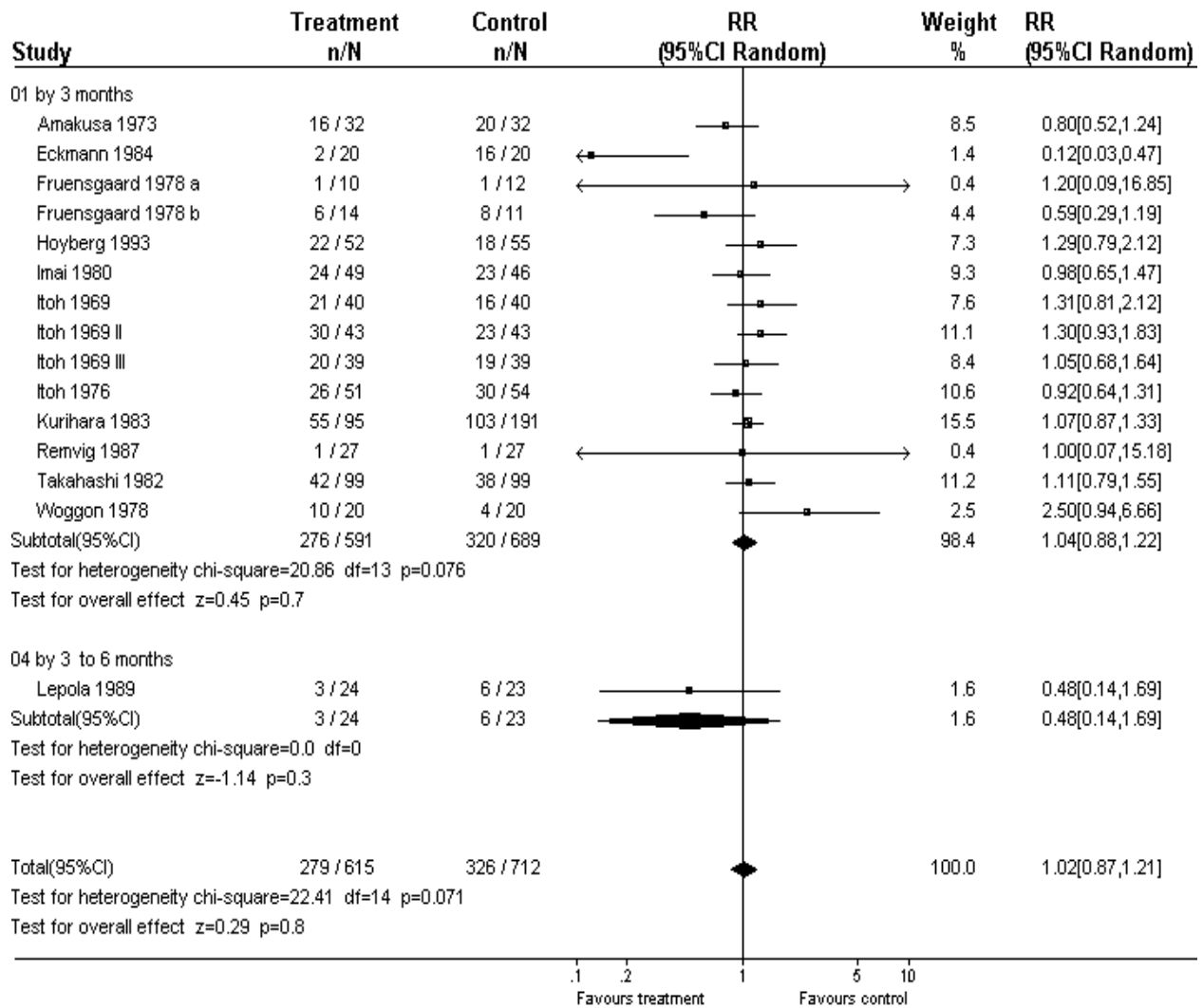
Abbildung 3: Perphenazin versus andere Antipsychotika – vorzeitiger Studienabbruch
- absoluter Risikounterschied -



3.3.2.2 Allgemeines psychisches Befinden

15 Studien berichteten über das allgemeine psychische Befinden der Patienten, meist mit Hilfe der Skala ‚Clinical Global Impression (CGI)‘. Ein signifikanter Unterschied zwischen Perphenazin und der Vergleichsgruppe fand sich nicht (15 RCTs; n=1327; RR 1,0; CI 0,9-1,2) wie in Abbildung 4 ersichtlich ist:

Abbildung 4: Perphenazin versus andere Antipsychotika – psychischer Allgemeinzustand



3.3.2.2.3 Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) und Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Nur sehr wenige der oft alten Studien verwendeten die BPRS oder die PANSS zur Erfassung schizophrener Symptome. Hoyberg et al. 1993 untersuchten wieviele Patienten eine weniger als 20%ige Reduktion des BPRS-Gesamtwertes bei Aufnahme erreichten. Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Perphenazin und Risperidon (1 RCT; n=107; RR 1,4; CI 0,9-2,0).

Lepola et al. 1989 (n=47) verglichen in ihrer Studie den mittleren BPRS-Gesamtscore bei Studienende. Akut und chronisch erkrankte Patienten wurden getrennt ausgewertet. Bei den

akut erkrankten Patienten lag der mittlere BPRS-Endwert mit 15,5 in der Perphenazingruppe (n=7; SD 23,8) deutlich höher als in der Sulpiridgruppe mit 4,0 (n=10; SD 6,3). Eine ‚weighted mean difference‘ konnte aber nicht berechnet werden, weil die Daten nach der unter 2.4.4.4 beschriebener Regel wohl nicht normalverteilt waren. Im Vergleich der chronisch kranken Patienten fand sich ein ähnliches Bild: Perphenazin 30,5 (n=17; SD 14,4) und Sulpirid 26,0 (n=13; SD 14,4).

Hoyberg et al. 1993 verglichen Perphenazin mit Risperidon hinsichtlich einer PANSS-Reduktion von weniger als 20%. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant (n=107; RR 1,6; CI 0,9-1,8).

Ferner fanden Hoyberg et al. 1993 keine signifikanten Gruppenunterschiede hinsichtlich der mittleren Veränderung zwischen Ausgangs- und Endwert der PANSS (1 RCT; n=107; WMD 4,0; CI (-)5,0-13,0).

3.3.2.2.4 Verhalten

Nur die drei Studien von Itoh et al. aus dem Jahr 1969 machten Angaben über Verhaltensänderungen. Es bestand zwischen Perphenazin und den drei Kontrollsubstanzen (Clothiapin, Thiothixen und Methylperidol) kein signifikanter Unterschied (3 RCTs; n=244; RR 1,3; CI 0,8-2,2).

3.3.2.2.5 Extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen

Die beiden im Jahr 1978 von Fruensgaard durchgeführten Studien zeigten bzgl. extrapyramidalen Nebenwirkungen im Allgemeinen keinen signifikanten Unterschied (2 RCTs; n=47; RR 1,0; CI 0,6-1,6).

Zehn Studien machten Angaben über die Anzahl an Patienten, die unter Akathisie litten, fanden aber keine signifikanten Gruppenunterschiede (10 RCTs; n=1419; RR 1,0; CI 0,7-1,4). Hanlon et al. 1965 und Remvig et al. 1987 beschrieben neun Patienten mit Akinesie, davon 2 in der Perphenazin- und 7 in der Kontrollgruppe (2 RCTs; n=475; RR 0,8; CI 0,04-13,8).

Die Ataxie als Nebenwirkung wurde von Amakusa und Majima 1973, Itoh et al. 1969 II, Itoh et al. 1969 III und Kurihara et al. 1983 angegeben. Zusammen untersuchten sie 514 Patienten und fanden jeweils 7 Fälle von Ataxie (4 RCTs; n=514; RR 0,8; CI 0,3-2,4).

Dyskinesien traten in der Perphenazingruppe 29/459 (6%) signifikant seltener als in der Kontrollgruppe 66/870 (8%) auf (9 RCTs; n=1329; RR 0,6; CI 0,4-1,0). Eine NNT war nicht berechenbar, da der absolute Risikounterschied im Gegensatz zum relativen Risiko kein signifikantes Ergebnis aufwies. Daher kann auch dieser Unterschied nicht als robust bezeichnet werden.

Fruensgaard 1978a, Hoyberg et al. 1993 und Takahashi et al. 1982 machten Angaben zu Dystonien. 4/161 (2,5%) Patienten der Perphenazingruppe sowie 9/166 (5,4%) Patienten der Kontrollgruppe waren betroffen (3 RCTs; n=327; RR 0,6; CI 0,2-1,6).

Hoyberg et al. 1993 berichteten über 19 Fälle von Hyperkinesien, wovon elf in der Perphenazin- und die verbleibenden acht in der Vergleichsgruppe der anderen Antipsychotika aufgetreten waren (1 RCT; n=107; RR 1,5; CI 0,6-3,3).

Perphenazin unterschied sich auch in Bezug auf Parkinsonismus nicht signifikant von den übrigen Neuroleptika. Sieben Studien machten hierzu Angaben, wobei Parkinsonismus unter Perphenazingabe bei 35% der Patienten auftrat und bei 23% unter Kontrollmedikation (7 RCTs; n=1254; RR 1,1; CI 0,9-1,4).

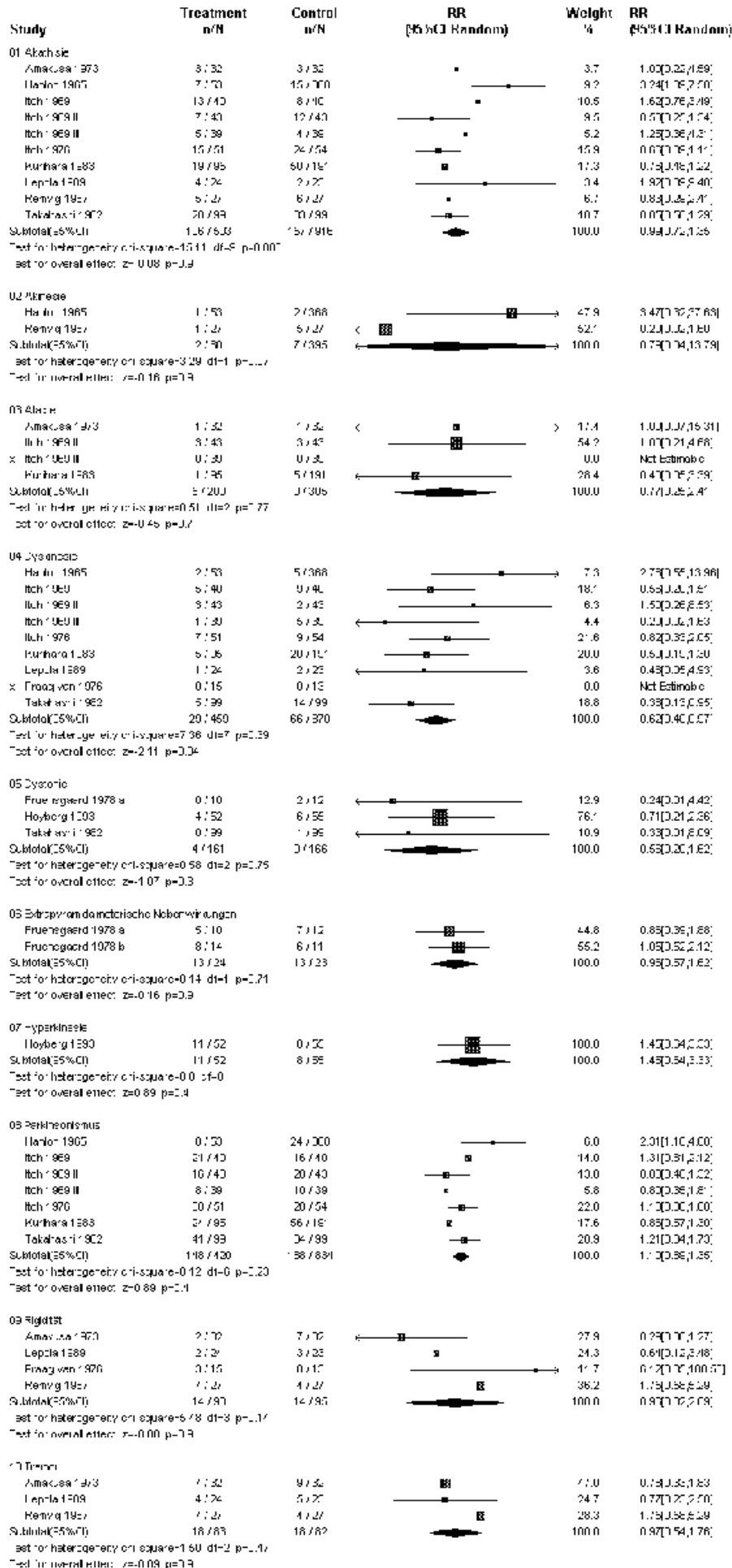
Rigidität wurde bei 14/98 (14,3%) Patienten der Perphenazingruppe und bei 14/95 (13,7%) der Vergleichsgruppe beobachtet (4 RCTs; n=193; RR 1,0; CI 0,3-2,9).

Amakusa und Majima 1973, Lepola et al. 1989 und Remvig et al. 1987 beschrieben 36 Fälle von Tremor, die je 18mal in der Perphenazingruppe (n=83) und in der Kontrollgruppe (n=82) auftraten (3 RCTs; n=165; RR 1,0; CI 0,5-1,8).

Acht Studien machten Angaben zum Gebrauch von Antiparkinson-Medikation, welche in beiden Gruppen in ähnlicher Häufigkeit eingesetzt wurde (8 RCTs; n=693; RR 1,2; CI 1,0-1,4).

Für Details siehe Abbildung 5.

Abbildung 5: Perphenazin versus andere Antipsychotika – motorische Nebenwirkungen



3.3.2.2.6 Weitere Nebenwirkungen

Anticholinerge Nebenwirkungen

In sechs japanischen Studien litten signifikant weniger Patienten in der Perphenazin- (7/359; 2%) als in der Vergleichsgruppe (25/458; 5%) an Verschwommensehen (6 RCTs; n=817; RR 0,4; CI 0,2-1,0; NNT nicht berechenbar, da der absolute Risikounterschied im Gegensatz zum relativen Risiko kein signifikantes Ergebnis aufwies). Weitere anticholinerge Nebenwirkungen wie trockener Mund (8 RCTs; n=853; RR 0,9; CI 0,6-1,4) oder behinderte Nasenatmung (1 RCT; n=80; RR 3,0; CI 0,1-71,5) traten nicht in signifikant unterschiedlicher Häufigkeit auf.

Benommenheit und Schläfrigkeit

Weder Benommenheit (5 RCTs; n=378; RR 0,9; CI 0,4-2,0) noch Schläfrigkeit (5 RCTs; n=584; RR 1,0; CI 0,7-1,5) trat in einer der beiden Gruppen statistisch signifikant gehäuft auf.

Dermatologische Nebenwirkungen

Bei den dermatologischen Nebenwirkungen gab es keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede: Ausschlag (7 RCTs; n=806; RR 1,0; CI 0,5-2,3), Ödeme (1 RCT; n=105; RR 3,2; CI 0,1-76,2) und Pruritus (3 RCTs; n=498; RR 0,8; CI 0,3-1,7).

Endokrine Nebenwirkungen

Hoyberg et al. 1993 (n=107) und Lepola et al. 1989 (n=47) dokumentierten endokrine Nebenwirkungen. Signifikante Gruppenunterschiede fanden sich nicht: Amenorrhoe trat bei 5/76 (6,6%) Patienten der Perphenazingruppe und bei 10/78 (12,8%) Patienten der Kontrollgruppe auf (2 RCTs; n= 154; RR 0,5; CI 0,2-1,4). Hoyberg et al. 1993 berichteten von einem Fall neuauftretener Gynäkomastie (1 RCT; n=107; RR 0,4; CI 0,01-8,5) sowie von vier Fällen Menorrhagie (1 RCT; n=107; RR 0,1; CI 0,01-2,1), die alle in der Kontrollgruppe (Risperidon) auftraten. Weiterhin kam es in den Studien von Hoyberg et al. 1993 und Lepola et al. 1989 zu drei Fällen von Laktation in der Gruppe der anderen Antipsychotika (2 RCTs; n=154; RR 0,3; CI 0,03-2,3).

Erregung

Auffällig ist die Heterogenität beim Outcome-Parameter Erregung (4 RCTs; n=363; RR 1,4; CI 0,5-4,0). Grund hierfür ist die klare Überlegenheit der Kontrollgruppe in der Studie von Takahashi et al. 1982, wo 19/99 (19,2%) der Patienten der Perphenazingruppe, aber nur 4/99 (4,0%) der Kontrollgruppe unter gesteigerter Reizbarkeit litten. Insgesamt zeigte sich aber kein signifikanter Unterschied zwischen Perphenazin und den Vergleichsmedikamenten.

Gastrointestinale Nebenwirkungen

In acht Studien wurden gastrointestinale Nebenwirkungen dokumentiert (Amakusa und Majima 1973, Hoyberg et al. 1993, Itoh et al. 1969, Itoh et al. 1969 II, Itoh et al. 1969 III, Itoh et al. 1976, Kurihara et al. 1983, Lepola et al. 1989). Trotz teilweise hoher Teilnehmerzahlen fand sich bezüglich der folgenden Nebenwirkungen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen: Appetitverlust (6 RCTs; n=699; RR 1,0; CI 0,7-1,4), Diarrhoe (1 RCT; n=107; RR 0,7; CI 0,2-2,4), Gewichtsverlust (2 RCTs; n=171; RR 2,8; CI 0,5-17,0), Gewichtszunahme (2 RCTs; n=171; RR 1,2; CI 0,1-13,5), Ikterus (3 RCTs; n=450; RR 0,3; CI 0,01-8,0), Obstipation (7 RCTs; n=806; RR 0,8; CI 0,5-1,4) sowie Übelkeit und/oder Erbrechen (8 RCTs; n=853; RR 1,1; CI 0,8-1,6).

Insomnie

Trotz einer großen eingeschlossenen Patientenzahl zeigt das Ergebnis keinen statistischen Unterschied zwischen der Perphenazingruppe und der Vergleichsgruppe der anderen Neuroleptika (10 RCTs; n=1105; RR 1,0; CI 0,9-1,2).

Kardiovaskuläre Nebenwirkungen

Für folgende kardiovaskulären Nebenwirkungen fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen: Abgeschlagenheit (1 RCT; n=198; RR 1,1; CI 0,6-2,1), Angina Pectoris (2 RCTs; n=391; RR 0,6; CI 0,3-1,3), Ohnmacht und Schwächeanfälle (6 RCTs; n=630; RR 1,0; CI 0,7-1,4) sowie Tachykardie (2 RCTs; n=202; RR 0,5; CI 0,2-1,3). Nur Palpitationen traten in der Kontrollgruppe (22/245; 9%) signifikant häufiger als in der Perphenazingruppe (3/146; 2%) auf (2 RCTs; n=391; RR 0,2; CI 0,1-0,7). Eine NNT war

nicht berechenbar, da der absolute Risikounterschied keinen signifikanten Unterschied aufwies. Das Ergebnis kann daher nicht als robust betrachtet werden.

Urogenitale Nebenwirkungen

Es ließen sich verschiedene Nebenwirkungen aus dem urogenitalen Bereich auswerten. Lediglich das Ergebnis der von Hoyberg et al. 1993 beschriebenen ejakulatorischen Dysfunktion war signifikant. Unter den mit Perphenazin behandelten Patienten trat kein solcher Fall auf 0/52 (0%), jedoch neun Mal in der Risperidongruppe (9/55, 16,4%; 1 RCT; n=107; RR 0,1; CI 0,0-0,9; NNT 6; CI 4-17). Die Ergebnisse bezüglich der erektilen Dysfunktion (1 RCT; n=107; RR 0,4, CI 0,1-1,7), des gesteigerten Sexualtriebs (2 RCTs; n=212; RR 1,2; CI 0,5-3,4), der Störungen der Miktion (6 RCTs; n=742; RR 0,9; CI 0,3-3,0), der orgasmischen Dysfunktion (1 RCT; n=107; RR 0,1; CI 0,0-1,1) und des verminderten Sexualtriebs (3 RCTs; n=498; RR 1,1; CI 0,3-3,4) waren statistisch nicht signifikant.

Zentrales Nervensystem

Obwohl einige Outcome-Parameter, die das zentrale Nervensystem betrafen, teilweise auf hohen Patientenzahlen basierten, fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Perphenazin und den anderen Neuroleptika. Im Einzelnen handelte es sich um Bewußtseinsstörungen (4 RCTs; n=648; RR 0,8; CI 0,1-6,8), Desorientiertheit (1 RCT; n=198; RR 0,7; CI 0,1-3,9), Dysartikulation (1 RCT; n=198; RR 0,8; CI 0,4-1,8), Elektroenzephalogramm-Veränderungen (1 RCT; n=25; RR 1,5; CI 0,6-3,7), Kopfwegh (8 RCTs; n=1004; RR 0,8; CI 0,5-1,3), Krämpfe (1 RCT; n=198; RR n.b.; CI n.b.), Parästhesien (6 RCTs; n=726; RR 1,3; CI 0,5-3,3) und Schwindel (2 RCTs; n=364; RR 0,9; CI 0,4-1,7).

4. DISKUSSION

Bei Benperidol, Perazin und Perphenazin handelt es sich um drei klassische Neuroleptika, die in Deutschland seit vier Jahrzehnten Verwendung finden. Diese Arbeit und die dazugehörigen Publikationen in der Cochrane Library stellen den ersten Versuch dar, das Wissen über die hierzu vorhandenen randomisierten, kontrollierten Studien systematisch zusammenzufassen. Trotz der umfassenden Literaturrecherche - insgesamt wurden 208 Studien gesichtet – war bei allen drei Substanzen die Erstellung eines systematischen Reviews nach dem Cochrane Verfahren erschwert:

Bekanntermaßen handelt es sich bei der Schizophrenie um eine chronische Krankheit, unter der die Betroffenen oft lebenslang leiden. In diese Reviews wurden aber überwiegend Kurzzeitstudien eingeschlossen. Die zur Beurteilung längerfristiger Therapieauswirkungen erforderlichen Langzeitstudien fehlen nahezu vollständig.

Auch die Übertragbarkeit auf ambulante Patienten ist fraglich, wurden die meisten Vergleiche doch in Krankenhäusern angestrengt.

Zwar werden die in die Studien eingeschlossenen schizophrenen Patienten so auch im psychiatrischen Alltag häufig gesehen, eine allgemeingültige Aussage ist dennoch schwierig, da nur ein Bruchteil stationärer, schizophrener Patienten in eine Prüfstudie gelangt. Der Selektionsprozeß, insbesondere Angaben zu den ausgeschlossenen Patienten, die die geforderten Einschlusskriterien erfüllt hätten, wurde in den wenigsten Studien beschrieben.

Ebenso fehlen spezifische Daten zu Patienten mit Erstmanifestation der Schizophrenie, zu älteren Patienten sowie zu den Subtypen der Schizophrenie.

Es ist erstaunlich, daß in der Regel weder zum Randomisierungsvorgang noch zur Durchführung der Verblindung detaillierte Angaben gemacht wurden. Diese wären wichtig, um die Studienqualität besser einschätzen und die Outcome-Parameter entsprechend gewichten zu können. Darüberhinaus wäre zur Durchführung metaanalytischer Berechnungen häufig die Angabe von Rohdaten hilfreich gewesen, bedauerlicherweise wurden viele Daten jedoch nur in graphischer Form ohne genaue Angaben von Mittelwerten oder Standardabweichungen präsentiert. Für metaanalytische Berechnungen sind diese jedoch erforderlich. Insbesondere wurden viele Studien vor der Übereinkunft zur Durchführung von

randomisierten Studien (CONSORT Statement, Begg 1996) durchgeführt. Eine klare und strenge Anlehnung an das CONSORT Statement für alle Outcome-Parameter dieser Reviews hätte informativere Resultate erbracht.

Weiterhin muß trotz fehlender dezidierter Aussagen, davon ausgegangen werden, daß die Einschätzung des Therapieerfolges in der Regel ebenfalls dem Therapeuten unterlag. Bei diesem Vorgehen lässt sich nicht ausschließen, daß Daten, die subjektiven Beurteilungen unterlagen, unbewußt dem gewünschten Therapieziel angenähert wurden.

Ein weiteres Problem besteht darin, daß es sich bei fast allen Studien um Prüfstudien handelt, die rigiden Protokollanweisungen (z.B. den Ein- und Ausschlußkriterien oder der erlaubten Begleitmedikation) unterlagen. Ebenso wurden trotz aufwendiger Studienprotokolle meist nur die reine Wirksamkeit und Nebenwirkungen gemessen. Für die Praxis bedeutsame Parameter wie die Auswirkung der Therapie auf die Arbeitsfähigkeit, die Veränderung kognitiver Funktionen, familiäre Probleme sowie der immer bedeutender werdende Kostenfaktor wurden nicht untersucht. Die Generalisierbarkeit der Ergebnisse auf die klinischen Routine ist daher fraglich.

Die folgende Diskussion muß vor dem Hintergrund dieser allgemeine Probleme gesehen werden.

4.1. Benperidol

Obwohl Benperidol seit Jahrzehnten ein gängiges Mittel der psychiatrischen Pharmakotherapie darstellt, konnte nur eine kleine, noch dazu unveröffentlichte Studie ausfindig gemacht werden. Dies demonstriert anschaulich den Wandel der Zulassungsbestimmungen für Pharmakotherapeutika. Unter den heutigen Bedingungen wäre eine Markteinführung von Benperidol bei dieser Datenlage nicht möglich gewesen.

Große Vorsicht ist bei der Schlußfolgerung einer signifikanten Unterlegenheit Benperidols gegenüber Perphenazin angebracht. Anhand einer kleinen, unpublizierten Studie ist die Beurteilung der wahren klinischen Wirkung auf der Basis randomisierter Studien nicht möglich.

Benperidol besitzt ein interessantes Rezeptorbindungsprofil. Es wird als das Antipsychotikum mit der stärksten Blockade von Dopaminrezeptoren angesehen, wobei gut vorstellbar ist, daß z.B. therapieresistente Formen schizophrener Patienten von dieser Eigenschaft profitieren könnten. In der Forschung findet Benperidol aber kaum mehr Berücksichtigung, da es schlichtweg zu alt und zu preisgünstig ist, so daß von seiten der Herstellerfirma kein besonderes Interesse an der Durchführung einer neuen, großangelegten Studie mit modernen Standards zu erwarten ist. So besteht die Gefahr, daß ein Wirkstoff mit möglicherweise wertvollen Eigenschaften der Pharmakotherapie für immer verloren geht.

Es ist daher zu hoffen, dass Kliniker mit weiteren randomisierten kontrollierten Studien das Wirksamkeits- und Nebenwirkungsprofil von Benperidol herausarbeiten werden.

4.2 Perazin

Auch Perazin wurde in den vergangenen 40 Jahren seit seiner Markteinführung nur in sechs randomisierten Studien mit 288 Patienten untersucht. Vergleicht man diese Zahl mit den Patienten, die bislang nach zwei Cochrane Reviews (Gilbody et al. 2000, Hunter et al 2003) für das neue Antipsychotikum Risperidon randomisiert wurden (n=5528), wird erneut klar wie dürftig diese Datenlage ist.

Bei den sechs eingeschlossenen Studien handelt es sich um deutsche Studien, schließlich stellt Deutschland den mit Abstand größten Absatzmarkt für Perazin dar. Die Übertragung der Ergebnisse auf andere Länder wird dadurch jedoch erschwert.

4.2.1 Perazin versus aktives Placebo

Nur eine erst vor wenigen Jahren durchgeführte Studie wurde in diesen Vergleich einbezogen (Bender et al. 1997). Perazin wurde also seit Jahrzehnten ohne den Beweis der Überlegenheit gegenüber Placebo verschrieben. Selbstverständlich läßt sich darüber diskutieren, ob man das Vergleichsmedikament Trimipramin – ein Antidepressivum – als aktives Placebo bezeichnen kann. Bisher ging man aber nicht davon aus, daß Antidepressiva auch antipsychotische Eigenschaften besitzen.

Daten lagen für vorzeitige Studienabbrecher, für den psychischen Allgemeinzustand und den psychopathologischen Befund vor. Die Zahl der vorzeitigen Studienabbrecher war in der

Perazingruppe ähnlich hoch wie in der Trimipramingruppe. Das überrascht, da eine anerkannte antipsychotische Behandlung für einen Patienten mit Schizophrenie akzeptabler als ein Antidepressivum sein sollte. Immerhin war Perazin Trimipramin in Bezug auf den klinischen Gesamteindruck signifikant überlegen.

4.2.2 Perazin versus andere Antipsychotika

In den untersuchten Kurzzeitstudien brachen 24 Prozent der Perazingruppe und 30 Prozent der Kontrollgruppe die Studie frühzeitig ab. Der Unterschied zwischen Perazin und den Vergleichsantipsychotika war nicht statistisch signifikant, so daß von einer ähnlichen Akzeptanz beider Gruppen ausgegangen werden kann. Verglichen mit neueren Studien zu atypischen Antipsychotika, bei denen die Abbruchraten bis zu 60% betragen (Wahlbeck et al. 2001), handelt es sich hierbei um einen annehmbaren Wert.

Die hier untersuchten Studien verwendeten für identische Outcome-Parameter oft verschiedene Skalen, aus denen sich keine gemeinsame mittlere Effektstärke berechnen ließ. Die Ergebnisse müssen hier deshalb getrennt diskutiert werden.

In den Vergleichsstudien mit den atypischen Antipsychotika Amisulprid (Clinical Global Impression Skala) und Zotepin (Global Assessment Skala), schnitt Perazin bezüglich des psychischen Allgemeinzustandes der Teilnehmer am Studienende signifikant schlechter ab.

Die Ergebnisse zum allgemeinen psychopathologischen Zustand waren teilweise widersprüchlich. Schmidt et al. 1982 (n=32) fanden eine ähnliche Wirksamkeit ähnlich der von Haloperidol. Wetzel et al. 1991 (n=34) zeigten eine signifikante Überlegenheit zugunsten des atypischen Antipsychotikums Zotepins, während Dieterle et al. 1991 (n=40) für denselben Vergleich eine Überlegenheit von Perazin feststellten. Aufgrund der geringen Teilnehmerzahlen könnte es sich hierbei um Zufallsfunde handeln, weshalb auch hier eine weitere Studie mit größeren Patientenzahlen notwendig wäre.

Für die Nebenwirkungen gilt, daß Perazin keinen signifikanten Unterschied gegenüber den Kontrollmedikationen aufwies. Auch dies ist aber in keiner Weise ein gesichertes Ergebnis, da die einzelnen Outcome-Parameter in der Regel nur auf ein oder zwei Studien gründeten. Am aussagekräftigsten war der Parameter des Therapieabbruchs wegen Nebenwirkungen, zu dem fünf Studien Daten beitrugen. Diese legen für Perazin eine ähnliche Verträglichkeit wie

für die Vergleichsmedikamente nahe. Drei Studien, die Perazin mit den atypischen Antipsychotika Amisulprid und Zotepin verglichen, ergaben ein ähnliches extrapyramidales Nebenwirkungsrisiko für Perazin wie für Zotepin. Es könnte daher sein, daß Perazin ein ‚altes atypisches‘ Antipsychotikum ist. Zwar bedarf es zur Bestätigung weiterer Untersuchungen, es ist aber schon lange bekannt, daß Perazin als mittelpotentes Antipsychotikum weniger extrapyramidale Nebenwirkungen aufweist als Haloperidol. Die beiden Vergleiche mit Haloperidol zeigten in den Originalpublikationen weniger extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen unter Perazin, auch wenn diese aufgrund der mangelhaften Darstellung der Daten nicht metaanalytisch kombinierbar waren.

Bei Perazin handelt es sich um ein preisgünstiges Neuroleptikum mit einem möglicherweise atypischen Wirkungsprofil. Die Überprüfung dieser Hypothese könnte langfristig zu großen Kosteneinsparungen führen.

4.3 Perphenazin

Für Perphenazin lagen mit 25 deutlich mehr einzuschließende Studien vor als für Perazin (5) und Benperidol (1). Die meisten wurden in Europa, Japan und in den USA durchgeführt. Insgesamt kann man sagen, dass die Dosierungen (in der Regel 8 bis 24 mg pro Tag) in den Studien denen der täglichen klinischen Praxis in der Regel glichen. In manchen Studien wurden allerdings auch extrem hohe Dosierungen verwendet. So war z.B. in Fruensgaard 1978 eine Maximaldosis von 120 mg möglich. Erstaunlich war jedoch die Vielzahl an verwendeten Vergleichsmedikamenten: In den 20 Vergleichen mit anderen Antipsychotika wurden 25 verschiedene Vergleichspräparate herangezogen. Dies ist auf der einen Seite ein Vorteil des Reviews: So wurde z.B. in den meisten Zulassungsstudien über neue, sogenannte atypische Antipsychotika Haloperidol als Vergleichspräparat verwendet. Haloperidol hat ein hohes Risiko für EPS, so daß es nicht verwunderlich ist, daß alle ‚atypischen‘ Antipsychotika diesbezüglich besser abschnitten. Diesen ‚Vorwurf‘ kann man den Perphenazinstudien nicht machen. Auf der anderen Seite ist es natürlich gut möglich, dass die hohe Anzahl an verschiedenen Substanzen Unterschiede zu bestimmten Einzelpräparaten verschleiert hat. Für detailliertere Vergleiche wären aber wieder nicht genügend Studien vorgelegen. Diese Vielzahl an Vergleichsmedikamenten erklärt wohl auch die häufige Heterogenität der Ergebnisse, auf die daher im Einzelnen nicht mehr eingegangen wurde.

4.3.1 Perphenazin versus Placebo

4.3.1.1 Vorzeitiger Studienabbruch

Die Gesamtzahl der vorzeitigen Studienabbrecher kann als ein indirektes Maß dafür gesehen werden, wie akzeptabel ein Medikament für die Patienten ist. Hier zeigte sich ebenso wenig wie bei dem Abbruchsgrund Nebenwirkungen ein signifikanter Unterschied zwischen Perphenazin und Placebo. Allerdings war Perphenazin Placebo signifikant in Bezug auf Studienabbrüche wegen mangelnder Wirksamkeit überlegen, was ein Beleg für seine Wirksamkeit ist.

4.3.1.2 Allgemeiner psychischer Zustand und Verhalten

Im Hinblick auf das allgemeine psychische Befinden nach globalem klinischem Eindruck der Ärzte war Perphenazin gegenüber Placebo signifikant effektiver. Ein weiterer Wirksamkeitsbeweis ist, daß es in der Langzeitbehandlung unter Placebo zu deutlich mehr Rückfällen kam. Erneut soll darauf hingewiesen werden, dass die geringe Zahl an randomisierten Patienten für diese Parameter (n=87) die Verallgemeinbarkeit einschränkt. Ähnlich verhält es sich mit Parametern über Verhaltensänderungen, für die nur zwei Studien Daten lieferten (Collins und Dundas 1967), die keine signifikanten Gruppenunterschiede zeigten.

4.3.1.3 Nebenwirkungen

Es ließen sich keine signifikanten Unterschiede in den Nebenwirkungsraten nachweisen. Dieses Ergebnis ist nicht plausibel, weil aus dem klinischen Alltag wohlbekannt ist, daß Perphenazin Nebenwirkungen verursacht. Am wahrscheinlichsten liegt es erneut an der fehlenden statistischen Aussagekraft, weil nur zwei kleine Studien verwertbare Daten über Nebenwirkungen lieferten (Chouinard und Annable 1977, Collins und Dundas 1967).

4.3.2 Perphenazin versus andere Antipsychotika

4.3.2.1 Vorzeitiger Studienabbruch

Zwar brachen signifikant mehr mit Perphenazin behandelte Patienten die Studien aufgrund irgendeines Grundes ab. Wie bereits im Ergebnisteil beschrieben, war dies stark von der verwendeten Effektstärke (Relatives Risiko versus absoluter Risikounterschied) abhängig.

Daher kann auch dieses Ergebnis nicht als eindeutiger Befund beschrieben werden. Auch ließen sich aus den spezifischen Gründen für Therapieabbrecher keine Hinweise für mehr oder weniger Nebenwirkungen bzw. höherer oder geringerer Wirksamkeit im Vergleich zu anderen Antipsychotika ableiten.

4.3.2.2 Allgemeiner psychischer Zustand und Verhalten

Die Veränderung des psychischen Allgemeinzustandes (nicht besser oder verschlechtert) wurde für insgesamt 1327 Patienten in 15 Studien angegeben. Es ist erstaunlich, dass sich unabhängig von der Medikation bei nahezu 45% der Patienten der Zustand nicht besserte oder sogar verschlechterte. Dies weist darauf hin, daß in die Studien wohl viele relativ therapieresistente Patienten eingeschlossen wurden. Signifikante Unterschiede im Vergleich zu anderen Antipsychotika als Gruppe fanden sich nicht, auch verbesserte Perphenazin Aspekte des Verhaltens schizophrener Patienten nicht stärker, wobei zu letzterem Parameter aber auch nur die drei Studien von Itoh et al. aus dem Jahr 1969 Angaben machten.

4.3.2.3 Psychopathologischer Zustand

Hier sind klare Aussagen wieder aufgrund sehr kleiner Fallzahlen unmöglich. Nur eine Studie mit 107 Patienten (Remvig et al. 1987) machte verwertbare Angaben zur Brief Psychiatric Rating Scale und eine weitere zur Positive and Negative Syndrome Scale (Remvig et al. 1987). Daß so wenige Studien verwertbare Daten lieferten, mag zum einen am Alter vieler der Veröffentlichungen liegen. Viele Studien wurden in den 60er Jahren publiziert, als solche Meßinstrumente noch nicht standardmäßig verwendet wurden. Ferner wurden, wie oben erläutert, für viele dieser Ergebnisse die für die Berechnung von Effektstärken notwendigen Standardabweichungen nicht angegeben.

4.3.2.4 Nebenwirkungen

Man hätte erwarten können, dass Perphenazin im Vergleich zu anderen Antipsychotika mit verhältnismäßig wenig extrapyramidalen Nebenwirkungen einhergeht (Benkert und Hippus 1996). Dies konnte in dem vorliegenden Review nicht bestätigt werden. Einzig traten Dyskinesien signifikant seltener unter Perphenazin auf. Gerade hier muß aber bedacht werden, dass in den Vergleichsgruppen 25 unterschiedliche Medikamente verwendet werden, z.B. hochpotente Neuroleptika wie Haloperidol, aber auch niedrigpotente Neuroleptika wie

Chlorpromazin. Dies kann Unterschiede in den EPS-Raten verschleiert haben. Für Subgruppenanalysen hätten aber wiederum die Fallzahlen für die einzelnen Vergleichspräparate nicht genügt.

Diese Einschränkung gilt ähnlich auch für nicht-extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen, hinsichtlich derer auch nur wenige signifikante Unterschiede zu anderen Substanzen gefunden wurden. Das signifikant seltenere Auftreten von Herzrasen (Itoh et al. 1976, Kurihara et al. 1983) und ejakulatorischer Dysfunktion (Hoyberg et al. 1993) unter Perphenazin sollte aufgrund niedriger Teilnehmerzahlen zurückhaltend interpretiert werden, obwohl in Hoyberg et al. 1993 die Vergleichssubstanz Risperidon war, das bekanntermaßen mit ejakulatorischer Dysfunktion einhergehen kann. Verschwommensehen hingegen schloß immerhin sechs - allesamt in Japan durchgeführte - Studien ein, wobei die neueste Studie aus dem Jahr 1983 stammt und zum Teil inzwischen veraltete Neuroleptika als Vergleichsmedikation herangezogen wurden (Methylperidol, Penfluridol). Aussagen über Nebenwirkungen unter Perphenazin sind auch deshalb nur eingeschränkt möglich, weil fast alle Studien Kurzzeitstudien von nur einigen Wochen Dauer waren. Manche Nebenwirkungen lassen sich aber nur nach längerer Beobachtung erfassen. Randomisierte Langzeitstudien wären auch hier wichtig, um die langfristigen Wirkungen und Nebenwirkungen eindeutig beurteilen zu können.

Obwohl Perphenazin deutlich besser untersucht wurde als Perazin und Benperidol, läßt sich sein spezifisches Profil im Vergleich zu anderen Substanzen im Rahmen dieses Reviews wegen oben genannter Probleme (siehe 4.3) nicht scharf abgrenzen. Wir können also nur sagen, daß es ähnlich wirksam ist und ähnliche Nebenwirkungen aufweist wie eine Reihe anderer bekannter Antipsychotika. Perphenazin wird aber, international betrachtet, in vielen Ländern wie z.B. Japan weiterhin oft eingesetzt und es ist im Vergleich zu neuen, sogenannten ‚atypischen‘ Antipsychotika deutlich billiger. Deshalb wären weitere Studien über Perphenazin durchaus erstrebenswert.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Die Schizophrenie stellt eine sehr schwerwiegende psychische Erkrankung dar. Die Einführung wirksamer Medikamente, der sogenannten Antipsychotika bzw. Neuroleptika, hat die Behandlungsmöglichkeiten dieser Krankheit entscheidend verbessert. Während schizophrene Patienten früher mangels Therapierbarkeit häufig dauerhospitalisiert werden mußten, kann die Therapie mittlerweile zu einem großen Anteil ambulant erfolgen, wozu Antipsychotika einen wesentlichen Beitrag leisten. Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um drei Metaanalysen nach der Cochrane-Methode zu den Antipsychotika Benperidol, Perazin und Perphenazin, die bereits in anderer Form in der Cochrane Library publiziert worden sind (Leucht und Hartung 2001, 2005; Leucht und Hartung 2002; Hartung et al. 2005). Obwohl diese Substanzen in Deutschland schon seit den sechziger Jahren verfügbar waren, handelt es sich wohl um die erste metaanalytische Evaluierung ihrer Wirksamkeit und Verträglichkeit.

Für die Literaturrecherche wurde das Register kontrollierter Therapiestudien der Cochrane Schizophrenia Group herangezogen, für das die elektronischen Datenbanken Biological Abstracts, CINAHL, Cochrane Library, EMBASE, LILACS, MEDLINE, PSYINDEX, PsycINFO, System for the Information on Grey Literature in Europe und Sociofile sowie zahlreiche einzelne Zeitschriften und Abstraktbände regelmäßig nach kontrollierten Studien durchsucht werden. Die Literaturrecherche wurde durch Anfragen bei den Pharmakaherstellern, bei allen Erstautoren der eingeschlossenen Studien und durch die sich aus den Literaturverzeichnissen anderer Reviews ergebenden Quellen komplettiert. Entsprechend den Qualitätsmaßstäben der Cochrane Collaboration wurden nur randomisiert-kontrollierte Studien über Patienten mit Schizophrenie oder schizophrenieähnlichen Störungen (schizophreniforme Störung, schizoaffektive Störung, wahnhafte Störung) in die Metaanalysen einbezogen. In den metaanalytischen Berechnungen wurden dichotome Variablen im Rahmen eines ‚intent-to-treat‘ Ansatzes als relatives Risiko ausgewertet. Als Effektstärkenmaß für kontinuierliche Variablen wurde der standardisierte mittlere Unterschied berechnet. Die Berechnung mittlerer Effektstärken erfolgte bei dichotomen Variablen durch die Mantel-Haenszel Methode, bei kontinuierlichen Variablen durch einen ‚Gewichtung nach der inversen Varianz‘-Ansatz. In beiden Fällen wurde bei der Mittelung der Effektstärken ein ‚random-effects‘ Modell nach Der-Simonian und Laird herangezogen. Bei statistisch signifikanten Ergebnissen wurde bei dichotomen Variablen die ‚Number-needed-to-treat‘ als Kehrwert der absoluten Risikodifferenz berechnet. Eine

Homogenitätsstatistik diente der Prüfung der Homogenität der einzelnen Studien. Mithilfe von ‚Funnel-Plots‘ wurde die Möglichkeit eines Publikationsbias untersucht.

Die Recherche für Benperidol ergab 35 Literaturstellen. Trotz etwa 40 Jahren klinischen Einsatzes fand sich aber nur eine kleine randomisierte Studie (n=40), die die Einschlusskriterien erfüllte. Es handelte sich um ein bisher nicht publiziertes Manuskript, in dem nach globalem klinischem Eindruck der Prüfarzte signifikant weniger Patienten in der Benperidolgruppe als in der neuroleptischen Vergleichsgruppe auf die Behandlung angesprochen hatten (n=40; RR 8,00; CI 2,1-30; NNT 1,4; CI 1-2). Signifikante Unterschiede in den Drop-out Raten fanden sich nicht. Ein robustes Ergebnis läßt sich aus nur einer Studie mit einer so kleinen Patientenzahl nicht ableiten. Es ist erstaunlich wie ungenügend dieses häufig verwendete Medikament in randomisierten Studien bisher untersucht worden ist.

Die Recherche für Perazin ergab 40 Literaturstellen, von denen sechs Studien mit insgesamt 288 Patienten die Einschlusskriterien erfüllten. In einer Studie mit 95 Teilnehmern war Perazin ‚aktivem Placebo‘ (Trimipramin) signifikant hinsichtlich der Anzahl nach klinischem Eindruck gebesserter Patienten überlegen (n=95; RR 0,6; CI 0,3-0,9; NNT 4; CI 2-17). Die anderen fünf Studien mit insgesamt 193 Teilnehmern verglichen Perazin mit anderen Antipsychotika. Es fanden sich weder in Bezug auf Wirksamkeit noch in Bezug auf Nebenwirkungen klare Unterschiede zwischen Perazin und den Vergleichspräparaten. Immerhin zeigten drei kleine Vergleiche mit den ‚atypischen‘ Antipsychotika Zotepin und Amisulprid kein erhöhtes Risiko für extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen unter Perazin. Es ist daher gut möglich, dass es sich bei Perazin um ein altes ‚atypisches‘ Antipsychotikum handelt. Dies müßte aber in größeren Studien untersucht werden.

In die Metaanalyse über Perphenazin ging die größte Studienzahl ein. Von 133 ursprünglich gefundenen Literaturstellen erfüllten 25 Studien mit 2478 Patienten die Einschlusskriterien. Hiervon wurden 2285 Teilnehmer in für diesen Review relevante Kontrollgruppen randomisiert. Sechs Studien verglichen Perphenazin mit Placebo. Es fand sich eine signifikante Wirksamkeitsüberlegenheit des Medikaments Placebo hinsichtlich des allgemeinen psychischen Befindens (2 RCTs; n=87; RR 0,1; CI 0,03-0,5; NNT 3; CI 1-11) und in Bezug auf Studienabbrüche wegen mangelnder Wirksamkeit oder Rückfalls (2 RCTs; n=84; RR 0,1; CI 0,03-0,4; NNT 2; CI 1-20).

20 Studien verglichen Perphenazin mit anderen Antipsychotika. Weder in Bezug auf Wirksamkeit noch in Bezug auf Nebenwirkungen fanden sich eindeutige Unterschiede. So

war Perphenazin ähnlich wirksam wie die Vergleichsmedikamente (klinischer Gesamteindruck; 15 RCTs; n=1327; RR 1,0; CI 0,9-1,2). Auch zeigte sich kein substantieller Unterschied hinsichtlich extrapyramidalmotorischer Nebenwirkungen. Bei der Bewertung dieser Ergebnisse muß bedacht werden, daß in den 20 Studien 26 unterschiedliche Medikamente verwendet wurden, unter anderem hochpotente Neuroleptika wie Haloperidol, aber auch niedrigpotente Neuroleptika wie Chlorpromazin. Es ist möglich, dass diese Heterogenität der Vergleichsmedikamente Unterschiede in den EPS-Raten verschleiert hat.

Für alle drei untersuchten Medikamente gilt, daß sie nicht ausreichend in randomisierten Studien untersucht worden sind, um ihr Wirksamkeits- und Nebenwirkungsprofil von anderen Antipsychotika abzugrenzen. Weitere Untersuchungen wären sicher sinnvoll, weil diese klassischen Medikamente in vielen Krankenhäusern nach wie vor häufig eingesetzt werden. Ein entscheidender Vorteil im Vergleich zu neuen, sogenannten ‚atypischen‘ Antipsychotika ist ihr geringer Preis. Insbesondere Perazin könnte sich in solchen Studien als kostengünstiges ‚atypisches‘ Neuroleptikum erweisen.

6. LITERATURVERZEICHNIS

Fanden sich mehrere Publikationen zu einer Studie, so wurde die Hauptpublikation angegeben und im Anschluß in Klammern weitere Nebenpublikationen (z.B. Kongreßberichte). Dies sollte die Zuordnung der Publikationen erleichtern.

Affleck JW, Cooper AJ, Forrest AD, Smythies JR, Zealley AK. Penicillamine and schizophrenia - a clinical trial. *British Journal of Psychiatry* 1969;115(519):173-6.

Ahlfors UG, Dencker SJ, Gravem A, Remvig J. Clopenthixol decanoate and perphenazine enanthate in schizophrenic patients. A double-blind Nordic multicentre trial. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum* 1980;279:77-91.

Ahmed I, Soares K, Seifas R, Adams CE. Randomised controlled trials in Archives of General Psychiatry (1959-1995): a prevalence study. *Archives of General Psychiatry* 1998;754-5.

Akimoto H, Shimazaki T, Shibata N, Sato Y, Takahashi R, et al. Current status of pharmacotherapy in schizophrenia. *Folia Psychiatrica et Neurologica Japonica* 1966;20(1):1-8.

Altman DG, Bland JM. Detecting skewness from summary information. *BMJ* 1996;313:1200.

Amakusa T, Majima T. The comparison of therapeutic effects of FK-880 (sulpiride) and perphenazine in schizophrenia by a double-blind controlled study. *Juntendo Igako* 1973;239-49.

AMDP - Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie. Das AMDP-System: Manual zur Dokumentation psychiatrischer Befunde. 4 Edition. Berlin: Springer, 1981.

Andrews S, Vaughan K, Harvey R, Andrews G. A survey of practising psychiatrists view on the treatment of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 1986;149:357-64.

Angst J, Woggon B. Clinical study on five depot neuroleptics. Comparison of effective profiles of fluphenazine decanoate, fluspirilene, penfluridol, perphenazine enanthate and pipothiazine palmitate. *Arzneimittel Forschung* 1975;25(2):267-70.

Anonymous. Schizophrenic and other psychotic reactions. *Medical Letter* 1966:15-6.

Asada S, Ishimaru T, Kubo S, Kodama H, Masuda K. Study of the clinical effects of sulpiride and perphenazine in 82 schizophrenic patients by the double-blind method [Etude des effets cliniques du sulpiride et de la perphenazine chez 82 schizophrenes par la methode du double aveugle]. *Encephale* 1976;2(1):73-83.

Bakke O. Clinical experience with depot neuroleptics. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum* 1973;246:32-4.

Becker RE. Evaluation of an amitriptyline-perphenazine combination in chronic schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 1970;127(6):127-131.

Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, Pitkin R, Rennie D, Schulz KF, Simel D, Stroup DF. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT Statement. *JAMA* 1996;276(8):637-9.

Bender S, Olbrich H, Hornstein C, Schöne W, Falkai P. Antipsychotic efficacy of trimipramine: double-blind comparison with a classical neuroleptic. *Pharmacopsychiatry* 1997;30(5):151.

Weitere Zitate: Blaeser-Kiel G. Schizoaffective disorders - testing of antipsychotic components of trimipramine [Schizoaffective Störungen. Antipsychotische Komponente von Trimipramin im Test]. *TW Neurologie Psychiatrie* 1996;10(10):780-1.

Bender S, Czekalla J, Hille S, Schlömer T, Schlebusch A, Gastpar M. Evaluation of dry mouth and its treatment in the course of antipsychotic pharmacotherapy. *European Neuropsychopharmacology* 1999; 9, Suppl. 5:293.

Benkert O, Hippus H. *Psychiatrische Pharmakotherapie*. 6. Edition. Berlin: Springer Verlag, 1996.

Bennett JL, Kooi KA. Five Phenothiazine Derivates. Evaluation and Toxicity Studies. *Archives of General Psychiatry* 1961;4:413-8.

Berner M, Rütther A, Stieglitz R-D, Berger M. Das Konzept der ‚Evidence-based Medicine in der Psychiatrie‘ – Ein Weg zu einer rationaleren Psychiatrie?. *Nervenarzt* 2000;71:173-180.

Bjerkelund C, Nitter-Hauge S, Jakobsen E. Perphenazine (trilafon) in the prophylaxis of nausea and vomiting following acute myocardial infarct. *Acta Medica Scandinavica* 1965;177:729-37.

Bland JM, Kerry SM. Trials randomised in clusters. *BMJ* 1997;315:600.

Bobon J, Collard J, Lecoq R. Benperidol and promazine: a double-blind comparative study in senile dementia [Benperidol et promazine: une etude comparative "double-blind" en geriatrie mentale]. *Acta Neurologica Psychiatrica Belgica* 1963;63(10):839-843.

Böhlau V, Weber J. Therapie dementieller Prozesse bei Alterspatienten. *Therapiewoche* 1985;35(47):5445-8.

Boer den JA, Vahlne J-O, Post P, Heck AH, Daubenton F, Olbrich R. Ritanserin as add-on medication to neuroleptic therapy for patients with chronic or subchronic schizophrenia. *Human Psychopharmacology* 2000;15:179-189.

Boissel JP, Cucherat M, Li W, Chatellier G, Gueyffier F, Buyse M, Boutitie F, Nony P, Haugh M, Mignot G. The problem of therapeutic efficacy indices. 3. Comparison of the indices and their use. *Therapie* 1999;54(4): 405-11.

Brunnhuber S, Lieb K. *Kurzlehrbuch Psychiatrie*. 4.Auflage. München/Jena: Urban & Fischer Verlag;2000:115-34.

Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie. *Fachinformation Decentan* 2001:1-4.

Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. *Canadian Guide to clinical preventive health care*. Minister of Supply and Services, Ottawa. 1994.

Cannistra F, Abrams AA. Perphenazine in obstetrics. Evaluation of its use to replace an analgesic. *Obstetrics and Gynecology* 1959;14(3):337-41.

Casey JF, Lasky JJ, Klett CJ, Hollister LE. Treatment of schizophrenic reactions with phenothiazine derivates. A comparative study of chlorpromazine, triflupromazine, mepazine, prochlorperazine, perphenazine and phenobarbital. *American Journal of Psychiatry* 1960;117:97-105.

Ceskova E, Svestka J. Risperidone vs. perphenazine - a double-blind comparison and prolactine plasma levels[Risperidone gegen Risperhenazine - ein doppelt-blinder Vergleich und Prolaktin-Plasmaspiegel]. *Psychiatria Danubina* 1994;6(3-4):151-5.

Ceskova E, Svestka J. Efficacy and tolerability of risperidone in different dose levels[Ucinnost a snasenlivost risperidonu pri ruznem davkovani (sdeleni z praxe)]. *Ceskoslovenska Psychiatrie* 1996;92(1):50-6.

Chouinard G, Annable L, Serrano M, Albert JM, Charette R. Amitriptyline-perphenazine interaction in ambulatory schizophrenic patients. A controlled study of drug interaction. *Archives of General Psychiatry* 1975;32:1295-307.

Chouinard G, Annable L. Phenothiazine-induced ECG abnormalities. Effect of a glucose load. *Archives of General Psychiatry* 1977;34(8):951-4.

CIPS - Collegium Internationale Psychiatricae Salarum. Internationale Skalen für Psychiatrie. Weinheim: Beltz, 1986.

Clarke JMC. Amitriptyline and perphenazine (triptafen DA) in chronic pain. *Anaesthesia* 1981;36:210-2.

Clarke M, Oxman AD. *Cochrane Reviewers' Handbook 4.0* [updated July 2000]. The Cochrane Library [database on disk and CDRom],1,2000. Oxford: Update Software.

Cochrane A. *Effectiveness and Efficiency. Random Reflections on Health Services*, London: Nutfield Provincial Hospital Trust, 1972.

Cohen H. Trilafon in the treatment of chronically psychotic hospitalized patients. Prüfbericht, New York. E. Merck Darmstadt 1958.

Collard J, Lecoq R. Benperidol and placebo: a double blind of the treatment of neurosis in ambulatory patients [Benperidol et placebo: une etude „double blind“ chez les nevroses en traitement ambulatoire]. *Acta Neurologica Psychiatrica Belgica* 1964;64(4):353-355.

Collins AD, Dundas J. A double-blind trial of amitriptyline-perphenazine, perphenazine and placebo in chronic withdrawn inert schizophrenics. *British Journal of Psychiatry* 1967;113:1425-9.

Cooper SF, Dugal R, Elie R, Albert JM. Metabolic interaction between amitriptyline and perphenazine in psychiatric patients. *Neuro-Psychopharmacology* 1979;3:369-76.

Czekalla J, Bender S, Dittmann RW, Gastpar M. Effect of olanzapine on salivation is less prominent than predicted by its in vitro muscarinic binding profile. *European Neuropsychopharmacology* 1999; 9, Suppl. 5:292-3.

David A, Adams CE, Eisenbruch M, Quraishi S, Rathbone J. Depot fluphenazine decanoate and enanthate for schizophrenia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 2. Art. No.: CD000307. DOI: 10.1002/14651858.CD000307.

Deeks J. Issues in the selection for Metaanalyses of binary data. Abstracts of 8th International Cochrane Colloquium; 2000 Oct 25-29th; Cape Town, South Africa. Cape Town: Cochrane Collaboration, 2000.

Dencker SJ, Gios I, Martenson E, Norden T, Nyberg G, Persson R, Roman G, Stockman O, Svard KO. A long-term cross-over pharmacokinetic study comparing perphenazine decanoate and haloperidol decanoate in schizophrenic patients. *Psychopharmacology* 1994;114(1):24-30.

Dieterle DM, Müller-Spahn F, Ackenheil M. Efficacy and tolerance of zotepine in a double-blind comparison with perazine in schizophrenics [Wirksamkeit und Verträglichkeit von Zotepin im Doppelblindvergleich mit Perazin bei schizophrenen Patienten]. *Fortschritte der Neurologie und Psychiatrie* 1991;59 Suppl. 1:18-22.

Weitere Zitate: Ackenheil M, Dieterle D, Kapfhammer HP, Müller-Spahn F, Hippus H. In: Helmchen H, Hippus H, Tölle R. *Therapie mit Neuroleptika – Perazin*. Stuttgart, New York: Thieme Verlag, 1988:60-4.

Dieterle DM, Müller-Spahn F, Ackenheil M. Comparison of zotepine and perazine in schizophrenia. *Psychopharmacology* 1988;96 Suppl. 1:340.

Müller-Spahn F, Dieterle D, Ackenheil M. Clinical efficacy of zotepine in the treatment of schizophrenic negative symptoms: results of an open and a double-blind controlled study [Klinische Wirksamkeit von Zotepin in der Behandlung schizophrener Minussymptomatik: Ergebnisse einer offenen und einer doppelblind-kontrollierten Studie]. *Fortschritte der Neurologie und Psychiatrie* 1991;59:30-5.

Divine GW, Brown JT, Frazer LM. The unit of analysis error in studies about physicians' patient care behavior. *Journal of General Internal Medicine* 1992;7:623-9.

EBMWG (Evidence-based-Medicine-Working-Group). Evidence-based medicine: a new approach to teaching the practice of medicine. *J Am Med Assoc* 1992;268:2420-5.

Eckmann F, Weber J. Vergleich zwischen Perphenazin und Benperidol. Eine kontrollierte Doppelblind-Studie. Uneröffentlichtes Manuskript; 1984.

Egger M, Davey-Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple graphical test. *BMJ* 1997;315: 629-35.

Eklund KL. A double-blind comparison study between penfluridol and perphenazine in acute schizophrenic patients. *Nordisk Psykiatrisk Tidsskrift* 1976;30(5):384-391.

Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JC. The global assessment scale. *Archives of General Psychiatry* 1976;33:766-71.

Enss H, Hartmann K, Richter H-E. Klinische Erfahrungen mit einem neuen Piperazin-Derivat des Phenothiazins in der Neuro-Psychiatrie. *Archiv für Neurologie und Nervenkrankheiten* 1958;197:534.

Erb RJ, Stoltman WP. Serum prolactin level increase in normal subjects following administration of perphenazine oral dosage forms: possible application to bioavailability testing. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 1982;71(8):883-8.

Eufe R, Wegener G. Double-blind comparison of 2 depot neuroleptics (perphenazine enanthate and flupentixol enanthate) in chronic schizophrenia. *Nervenarzt* 1979;50(8):534-9.

Fachinformation Glianimon (R). Bayer Vital GmbH. 1999:1-4.

Fahn S. Treatment of choreic movements with perphenazine. *Diseases of The Nervous System* 1972;33:653-8.

Fischer S, Kissling W, Kuß H-J. Schizophrenic patients treated with high dose phenothiazine or thioxanthene become deficient in polyunsaturated fatty acids in their thrombocytes. *Biochemical Pharmacology* 1992;44(2):317-23.

Fitzgerald CH. A double-blind comparison of haloperidol with perphenazine in acute psychiatric patients. *Current Therapeutic Research* 1969;11(8):515-9.

Flügel KA, Pfeiffer WM. A clinical trial of benperidol[Klinische Erfahrungen mit dem Butyrophenon Benperidol]. *Arzneimittelforschung* 1967;17(4):483-5.

Freedman DX, Jong de J. Thresholds for drug-induced akathisia. *Journal of American Psychiatry* 1961;117:930-1.

Freyhan FA. Therapeutic implications of differential effects of new phenothiazine compounds. *American Journal of Psychiatry* 1959;116:577-85.

Fruensgaard K, Wollenberg J, Hansen KM, Fensbo C, Sihm F. Loxapine versus perphenazine in psychotic patients. A double-blind, randomized, multicentre trial. *Current Medical Research and Opinion* 1978;5(8):601-7.

Gaebel W, Pietzcker A, Poppenberg A. Predictors of the course of schizophrenic diseases under neuroleptic long-term medication[Prädiktoren des Verlaufs schizophrener Erkrankungen unter neuroleptischer Langzeitmedikation]. *Pharmacopsychiatry* 1981;14:180-8.

Gaebel W, Oschinsky AM. Low-dose neuroleptic treatment in neurotic disorders. Poster presented at the 15. CINP-Congress; San Juan, Puerto Rico 1986.

Gaebel W, Pietzcker A, Ulrich G, Schley J, Müller-Oerlinghausen B. Predictors of neuroleptic treatment response in acute schizophrenia: results of a treatment study with perazine. *Pharmacopsychiatry* 1988;21:384-6.

Weitere Zitate: Gaebel W, Schley J, Müller-Oerlinghausen B. Early pharmacokinetic and clinical data as predictors of response to acute antipsychotic treatment with perazine. Poster presented at the 15. CINP-Congress; San Juan, Puerto Rico 1986.

Gaebel W, Schley J, Renfordt E, Müller-Oerlinghausen B. Early treatment effects of perazine as predictor of acute antipsychotic treatment outcome in schizophrenics. *Acta Pharmacologica Toxicologica* 1986; 59, Suppl. 5:43.

Gaebel W, Wölwer W. Facial expression and emotional face recognition in schizophrenia and depression. *Psychiatry and Clinical Neuroscience* 1992;242:46-52.

Galdi J, Bonato RB. Relationship of adverse drug reactions to length of hospital-stay in genetically subgrouped schizophrenics. *Canadian Journal of Psychiatry* 1988;33(9):816-818.

Gastpar MT, Kasper S, Linden M. *Psychiatrie*. Berlin/ New York: de Gruyter, 2000;88-98.

Geddes J. Über die Notwendigkeit einer auf Studienergebnissen basierenden Psychiatrie (EBM-Notiz). *Evidence Based Medicine (German ed)* 1997;1:9-10.

Gerson IM, Chat E, Twigger NA. Clinical trial of a potentiated diketopiperazine derivative as a psychopharmacological agent for the treatment of psychotic patients. *American Journal of Psychiatry* 1964;121:179-81.

Gerlach J, Korsgaard S. Classification of abnormal involuntary movements in psychiatric patients. *Neuropsychiatric Clinics* 1983;201-8.

Gerlach J, Rasmussen PT, Hansen L, Kristjansen P. Antiparkinsonian agents and long-term neuroleptic treatment. Effect of G31.406, orphenadrine, and placebo on parkinsonism, schizophrenic symptoms, depression and anxiety. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1977;55(4):251-60.

Gerlach J. Pathophysiological mechanisms and clinical trials. *L'Encephale* 1988;14:227-32.

Gianelli A, Rabboni M, Zarattini F. Profili clinici di azione, indicazioni preferenziali, effetti terapeutici e controindicazioni di tre neuroletti depot in trial multicentro di confronto. *Rivista di Psichiatria* 1990;25(1):7-24.

Gilbody SM, Bagnall AM, Duggan L, Tuunainen A. Risperidone versus other atypical antipsychotic medication for schizophrenia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 3. Art. No.: CD002306. DOI: 10.1002/14651858.CD002306.

Goldstein BJ, Brauzer B, Clyde DJ, Caldwell JM. The differential prediction of response to two anti-psychotic drugs. *Psychosomatics* 1969;10(3):193-7.

Grabe HJ, Wolf T, Grätz S, Laux G. The influence of clozapine and typical neuroleptics on information processing of the central nervous system under clinical conditions in schizophrenic disorders: implications for fitness to drive. *Neuropsychobiology* 1999;40:196-201.

Grohmann R, Koch R, Rüter E, Schmidt LG. In: Helmchen H, Hippus H, Tölle R: *Therapie mit Neuroleptika – Perazin*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 1988:74-83.

Gulliford MC, Ukoumunne OC, Chinn S. Components of variance and intraclass correlations for the design of community-based surveys and intervention studies: data from the Health Survey for England 1994. *American Journal of Epidemiology* 1999;149:876-83.

Guy W. Clinical Global Impressions. ECDEU assessment manual for psychopharmacology, revised (DHEW Publ No ADM 76-338). National Institute of Mental Health, Rockville, MD, 1976: 218-222.

Haase H-J, Mattke D, Schönbeck M. Klinisch-neuroleptische Prüfungen am Beispiel der Butyrophenonderivate Benzperidol und Spiroperidol. *Psychopharmacologia* 1964;6(6):435-52.

Hadlik J, Svestka J, Nahunek K, Rodova A. Controlled studies with thiothixene and perphenazine in schizophrenic psychoses[Kontrolovaná studie s thiothixenem a perfenazinem u psychoz schizofrenního okruhu]. *Activitas Nervosa Superior* 1970;12(1):60-1.

Hanlon TE, Nussbaum K, Wittig B, Hanlon DD, Kurland AA. The comparative effectiveness of amitriptyline, perphenazine, and their combination in the treatment of chronic psychotic female patients. *The Journal of New Drugs* 1964;4:52-60.

Hanlon TE, Michaux MH, Ota KY, Shaffer JW, Kurland AA. The comparative effectiveness of eight phenothiazines. *Psychopharmacologia* 1965;7(2):89-106.

Hansen BL, Elley J, Christensen RT, Laersen NE, Naestoft J, Hvidberg EF. Plasma levels of perphenazine and its metabolites during simultaneous treatment with anticholinergic drugs. *British Journal of clinical Pharmacology* 1979;7:75-80.

Haran T. Perphenazine (Fentazine) in the management of chronic schizophrenia. *Journal of the Irish Medical Association* 1960;46:135-8.

Hartung B, Wada M, Laux G, Leucht S. Perphenazine for schizophrenia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 1. Art. No.: CD003443.

Hippius H. Long-term pharmacotherapy of schizophrenia. *Proceedings of the II International Conference of the Manfred Sakel Foundation*. New York: CC Page and Co, 1962.

Hirsch S, Barnes T. Clinical use of high-dose neuroleptics. *British Journal of Psychiatry* 1994;164:94-6.

Holden JM, Itil TM, Keskiner A. Comparison of perphenazine and P-5227 in chronic schizophrenics: clinical and EEG effects. *Journal of Clinical Pharmacology and the Journal of New Drugs* 1969;9(3):163-75.

Hollister LE, Overall JE, Bennett JL, Kimbell I, Shelton J. Specific therapeutic actions of acetophenazine, perphenazine, and benzquinamide in newly admitted schizophrenic patients. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1967;8(2):249-55.

Hollister LE, Overall JE, Shelton J, Pennington V, Kimbell I, Johnson M. Drug therapy of depression. *Archives of General Psychiatry* 1967;17:486-93.

Hollister LE, Overall JE, Kimbell I Jr, Pokorny A. Specific indications for different classes of phenothiazines. *Archives of General Psychiatry* 1974;30(1):94-9.

Honigfeld G, Gillis RD, Klett CJ. NOSIE-30: A treatment sensitive ward behavior scale. *Psychological reports* 1962;62(10):799-812.

Hoyberg OJ, Fensbo C, Remvig J, Lingjaerde O, Sloth Nielsen M, Salvesen I. Risperidone versus perphenazine in the treatment of chronic schizophrenic patients with acute exacerbations. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1993;88(6):395-402.

Huang CL, Kurland AA. Perphenazine (trilafon) metabolism in psychotic patients. *Archives of General Psychiatry* 1964;10:639-46.

Hunter RH, Joy CB, Kennedy E, Gilbody SM, Song F. Risperidone versus typical antipsychotic medication for schizophrenia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art. No.: CD000440. DOI: 10.1002/14651858.CD000440.

Imai H, Nakamura M, Fukui Y et al. Comparison of efficacy of zotepine and perphenazine in schizophrenia by double-blind, controlled study. *Shinkei Seishin Yakuri* 1980;2(3):285-99.

Itoh H, Okamoto M, Miura S et al. Comparison of a butyrophenone derivative (methylperidol) and a phenothiazine derivative (perphenazine) in schizophrenic patients using double-blind technique: statistical analysis by sequential method and wilcoxon test. *Seishin Igaku* 1969;11(2):131-42.

Itoh H, Miura S, Asai M, et al. Comparison of thiothixene and perphenazine in schizophrenic patients using double-blind technique. *Seishin Igaku* 1969;11(4):284-97.

Itoh H, Okamoto M, Miura S, Suzuki Y, Takemasa K, Shigeta M, Mochizuki N, Yagi G, Asaka H. A comparison between the clinical effectiveness of a dibenzothiazepine derivative and a phenothiazine derivative in schizophrenia. A controlled double blind study using clotiapine (W 130) and perphenazine. *Seishin Igaku* 1969;11(6):465-75.

Itoh H, Miura S, Yagi G, Ogita K, Ohtsuka N, Koga Y, Okamoto M, Ohtsuka T, Kasahara T, Hara Y, Sakurai S, Suzuki T, Maeshiro S, Tashiro I, Kunitoshi K. Comparison of clinical effects of penfluridol, a long-acting oral neuroleptic, and perphenazine in schizophrenia using double-blind technique. *Rinsho Hyoka* 1976;4(1):101-29.

Jadad A, Moore A, Carrol D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavanagh DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomised controlled trials: is blinding necessary?. *Controlled Clinical Trials* 1996;17:1-12.

Jahnke W, Debus G. Die Eigenschaftswörterliste (EWL-K). Ein Verfahren zur Messung der Befindlichkeit. Göttingen: Hogrefe, 1977.

Jarema M, Konieczynska Z. Quality of life of schizophrenic patients treated with classic and "old" atypical neuroleptics. *European Neuropsychopharmacology* 1999;9,Suppl. 5:269.

Jockers-Scherübl MC, Godemann F, Pietzcker A. Paroxetine augmentation of neuroleptic treatment in chronic schizophrenia: An open pilot study. *Proceedings of the 20th Symposium of the AGNP, Nürnberg* 1997.

Jüni P, Altman D, Egger M. Assessing the quality of randomised controlled trials. *BMJ* 2001; 3232001:42-6.

Kaim SC, Klett CJ. Treatment of delirium tremens. A comparative evaluation of four drugs. *Quart. J. Stud.* 1972;33:1065-72.

Kaji S, Tsukada K, Hasegawa S et al. Comparison of clinical efficacy of clozapine and perphenazine for chronic schizophrenia by the double-blind study. *Rinsyo Seisin Igaku* 1974;3(8):867-74.

Kawakita Y. Drug therapy of acute schizophrenia. *Saishin Igaku* 1965;20(9):2440-8.

Kay SR, Fiszbein, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1987;13(2): 261-76.

Kellam AMP, Jones KS. A double-blind controlled trial of thiothixene and perphenazine in chronic schizophrenics shown to require maintenance therapy. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1971;47(2):174-85.

Kielholz P. Diagnostische Voraussetzungen der Depressionsbehandlung. In: Kielholz P, Depressive Zustände. Erkennung, Bewertung, Behandlung. Hans Huber, Bern:11-2.

Kistrup K, Gerlach J, Aaes Jorgensen T, Larsen NE. Perphenazine decanoate and cis(z)-flupentixol decanoate in maintenance treatment of schizophrenic outpatients. Serum levels at the minimum effective dose. *Psychopharmacology* 1991;105(1):42-8.

Klimke A, Klieser E, Lehmann E, Miele L. Initial improvement as a criterion for drug choice in acute schizophrenia [Frühes Ansprechen als Kriterium der Medikamentenwahl bei akuter Schizophrenie]. *Pharmacopsychiatry* 1993;26: 25-9.

Weitere Zitate: Klimke A, Klieser E. Clinical relevance of the test dose model for drug choice and response in acute schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 1992;25:85.

Kline NS, Blair J, Cooper TB, Esser AH, Hackett E, Vestergaard P. A controlled seven year study of endocrine and other indices in drug treated chronic schizophrenics. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum* 1968;206:7-75.

Knudsen P, Hansen LB, Auken G, et al. Perphenazine decanoate vs. perphenazine enanthate - efficacy and side-effects in a 6 week double-blind, comparative study of 50 drug monitored psychotic patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum* 1985;322:15-28.

Koch A, Ziegler S. Metaanalyse als Werkzeug zum Erkenntnisgewinn. *Medizinische Klinik* 2000;95(2):109-16.

Kothari NJ, Saunders JC, Kline NS, Griffen JA. A comparison of perphenazine, prokazine, nialamide and MO-482 in chronic schizophrenics. *American Journal of Psychiatry* 1960;117:358-60.

Krüger HJ, Schwarz H. Neue Aspekte der psychiatrischen Langzeittherapie in der psychiatrischen Ambulanz und Klinik. *Medizinische Welt* 1963;9:463-7.

Kuhs H, Eikermann B. Therapie mit Neuroleptika-Perazin. 1988:51-6. Helmchen H, Hippus H, Tölle R. Thieme-Verlag. Stuttgart, New York.

Kurihara M, Ito H, Kato N et al. Clinical evaluation of clozapine (clofekon) in schizophrenia: a double blind comparison of clozapine, haloperidol and perphenazine. *Rinsho Seishin Igaku* 1983;12(4):519-38.

Kurland AA, Hanlon TE, Tatom MH, Ota KY, Simopoulos AM. The comparative effectiveness of six phenothiazine compounds, phenobarbital and inert placebo in the treatment of acutely ill patients: global measures of severity of illness. *Journal of Nervous and Mental Disease* 1961;133(1):1-18.

Weitere Zitate: Kurland AA, Hanlon TE, Tatom MH, Simopoulos AM. Comparative studies of the phenothiazine tranquilizers: methodological and logistical considerations. *Journal of Nervous and Mental Disease* 1961;132:61-74.

Laird N. Nonparametric maximum likelihood estimation of a mixture distribution. *Journal of the American Statistical Association* 1978;73:805-11.

Langer G, Heimann H. *Psychopharmaka, Grundlagen und Therapie*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 1983.

Lapolla A. A double-blind evaluation of chlorpromazine versus a combination of perphenazine and amitriptyline. *International Journal of Neuropsychiatry* 1967;3(5):403-5.

Lepola U, Koskinen T, Rimon R, Salo H, Gordin A. Sulpiride and perphenazine in schizophrenia. A double-blind clinical trial. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1989;80(1):92-6.

Leucht S, Hartung B. Benperidol for schizophrenia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 2. Art. No.: CD003083.

Weitere Zitate: Leucht S, Hartung B. Benperidol for schizophrenia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 1. Art. No.: CD003083.

Leucht S, Hartung B. Perazine for schizophrenia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 1. Art. No.: CD002832.

Levine J, Caspi N, Laufer N. Immediate effects of chlorpromazine and perphenazine following neuroleptic washout on word association of schizophrenic patients. *Schizophrenia Research* 1997;26:55-63.

Lexikon der Psychologie, Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag, 2000-2002.

Linden M, Gaebel W, Gutzmann H, Lachmund I, Otto W, Reischies FM, Schüssler G. Behandlung von schizophrenen Patienten mit Neuroleptika durch niedergelassene Nervenärzte. In: Helmchen H, Hippus H, Tölle R. *Therapie mit Neuroleptika – Perazin*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 1988:110-7.

Lindholm H, Gullberg B, Ohman A, Sedvall G. Effects of perphenazine injections on prolactin levels in plasma from schizophrenic women and men. *Psychopharmacology* 1978;57(1):1-4.

Linnoila M, George L, Guthrie S. Interaction between antidepressants and perphenazine in psychiatric inpatients. *American Journal of Psychiatry* 1982;139(10):1329-31.

Loprete FP, Palm C. Sleep in psychotic patients: a comparative clinical study. *International journal of neuropsychiatry* 1967;3(6):497-500.

Mari J, Streiner D. The effects of family intervention for those with schizophrenia. In: Adams C, Anderson J, deJesus M. *Schizophrenia Module of the Cochrane database of systematic reviews*. BMJ Publishing Group, London, 1997.

Marshall M. Improving quality in general practice: quality case study of barriers faced by health authorities. *British Medical Journal* 1999;319(7203): 164-7.

Marshall M, Lockwood A, Bradley C, Adams C, Joy C, Fenton M. Unpublished rating scales: a major source of bias in randomised controlled trials of treatments for schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 2000;176: 249-52.

Mason-Browne NL, Borthwick JW. Effect of perphenazine (trilafon) on modification of crude consciousness. *Diseases of the Nervous System* 1957;18: 300-6.

Mason-Browne NL. Perphenazine - a drug modifying consciousness. *American Journal of Psychiatry* 1957;114:173-4.

Menge HG, Brand U. Pharmakologie von Perazin und seinen Hauptmetaboliten. In: Helmchen H, Hippus H, Tölle R. Therapie mit Neuroleptika – Perazin. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 1988:9-13.

Meyer R. Metaanalysen und ihre Grenzen. *Deutsches Ärzteblatt* 1999;96(20):1308.

Milton J, Logan S, Gilbert R, Patel S. How well are recent randomised controlled trials reported?. Abstracts presented at the 9th International Cochrane Colloquium, 9.-13. Okt.2001, Palais des Congres, Lyon, France. 2001.

Moher D et al. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in Metaanalyses? *Lancet* 1998;352:609-13.

Moore DC, Bridenbaugh LD, Ackeren van EG, Cole EV. Control of postoperative vomiting with perphenazine (trilafone): a double-blind study. *Anesthesiology* 1958;19:72-4.

Müller M. Pharmakokinetik/Bioavailibility Evaluation of Three Different Perphenazine Formulations (Decentan) in 18 healthy volunteers[Pharmakokinetik/Bioverfügbarkeits-Studie mit drei verschiedenen Perphenazin-Zubereitungen (Decentan) mit 18 gesunden Freiwilligen]. E. Merck, Darmstadt 1994.

Muijen M, Marks I, Connolly J, Audini B. Home based care and standard hospital care for patients with severe mental illness: a randomised controlled trial. *British Medical Journal* 1992;304(6829):749-54.

Mulrow CD, Oxman AD. In: The Cochrane Collaboration. The Cochrane Library [database on disk and CD-ROM]. Oxford: Update Software; 1996. Vierteljährliches Update.

Nahunek K, Svestka J, Misurec J. Clinical comparison of methophenazine and perphenazine in schizophrenia. A controlled study. Effects on the photomyoclonic threshold[Klinischer Vergleich von Methophrenazin (Frenolon) und Perphenazin bei Schizophrenie. Kontrollierte Studie. Beeinflussung der photomyoklonischen Schwelle]. *Activitas Nervosa Superior* 1967;9(4):404-5.

Nahunek K, Svestka J, Rodova A. Clinical experience with octoclothepein in psychoses. Comparison with perphenazine. *Activitas Nervosa Superior* 1968;10(3):339-40.

Nahunek K, Hadlik J, Svestka J, Rodova A, Vanysek J. A comparison of therapeutic effects of triperidol and perphenazine in schizophrenia[Srovnani lecebneho ucinku triperidolu s perphenazinem u schizofrenie]. Ceskoslovenska Psychiatrie 1969;65(5):281-9.

Nahunek K, Hadlik J, Rodova A, Misurec J, Vanysek J. Comparison of triperidol with perphenazine in schizophrenic psychoses. Effect on the photomyoclonic threshold[Srovnani triperidolu s perphenazinem u schizofrennich psychoz vliv na fotomyoklonicky prah]. Activitas Nervosa Superior 1970;12(1):56-7.

Nahunek K, Svestka J, Rodova A. Comparison of the therapeutic effect of flupenthixol and perphenazine in schizophrenia. Activitas Nervosa Superior 1970;12(3):247-8.

Nahunek K, Svestka J, Misurec J, Rodova A. Clinical experience with clozapin[Klinicke zkusenosti s clozapinem]. Ceskoslovenska Psychiatrie 1975;71(1):11-20.

Nahunek K, Rodova A, Svestka J. Outline classification of neuroleptic drugs based on results of short-term control crossed studies in schizophrenia[Pokus o klasifikaci neuroleptik na podklade vysledku kratkodobych kontrolovanых zkrizenych studii u schizofrenie]. Ceskoslovenska Psychiatrie 1976;72(2): 104-14.

Weitere Zitate: Nahunek K, Svestka J, Ceskova E. On the question of differences between therapeutic responses after particular neuroleptics in comparison to perphenazine in schizophrenics[Kotazce rozdilnosti terapeutickych odpovedi po jednotlivych neurolepticich ve srovnani s perphenazinem u schizofrennich nemocnych]. Ceskoslovenska Psychiatrie 1981;77(1):25-30.

Nahunek K, Svestka J, Ceskova E. Controlled 'comparison' of perphenazine with perphenazine in schizophrenia - a methodical check of a double-blind cross-over design. Activitas Nervosa Superior 1980;22(3):154-5.

Naukkarinen H, Rimon R, Katila H, Riihikangas R, Heikkilä L. Olanzapine and perphenazine in schizophrenia. Schizophrenia Research 2000;41(1):190.

Nedopil N, Ruether E, Zander K. Comparison of a high and a medium dosage of benperidol in antipsychotic treatment. Vergleich einer hohen und einer mittleren Dosierung von Benperidol bei der antipsychotischen Therapie. Ärztliches Gespräch 1979;18(30):7-19.

Nedopil N, Rüter E. Initial improvement as predictor of outcome of neuroleptic therapy. Pharmacopsychiatry 1981;14(6):205-7.

Nedopil N, Eben E, Klein H, Krüger R, Rüter E, Schmauss M. High-dosage neuroleptic therapy for acute schizophrenic patients - two double-blind studies with benperidol. Pharmacopsychiatry 1985;18(1):63-6.

Nordic Dyskinesia Study Group. Effect of different neuroleptics in tardive dyskinesia and parkinsonism. A video-controlled multicenter study with chlorprothixene, perphenazine, haloperidol and haloperidol + biperiden. Psychopharmacology 1986;90(4):423-9.

Oltman JE, Friedman S. Perphenazine-amitriptyline in the treatment of schizophrenia. American Journal of Psychiatry 1966;123(5):607-9.

Omerov M, Wistedt B, Bolvig HL, Larsen NE. The relationship between perphenazine plasma levels and clinical response in acute schizophrenia. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry* 1989; 13(1-2):159-66.

O'Reilly PO, Wojcicki HM, Hrychuk W, Keogh RP. Perphenazine (Trilafon) in the treatment of psychoses. *Canadian Medical Association Journal* 1957;77:952-5.

Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychological Reports* 1962;10:799-812.

Parfitt K. Martindale. The complete drug reference. 32. Edition. London: Pharmaceutical Press, 1999.

Pfeiffer CC, Goldstein L, Murphree HB, Sugerman AA. Time-series frequency analysis, and electrogenesis of the EEGs of normals and psychotics before and after drugs. *American Journal of Psychiatry* 1965;122:1147-55.

Pietzcker A, Poppenberg A, Schley J, Müller-Oerlinghausen B. Outcome and risks of ultra-long-term treatment with an oral neuroleptic drug. *Archives of Psychiatry and Neurological Sciences* 1981;229:315-29.

Pietzcker A, Müller-Oerlinghausen B. The outpatient clinic for patients under chronic lithium treatment as a phase-IV research tool[Katamnesen für Patienten unter Lithium- und Neuroleptikabehandlung als Forschungshilfsinstrument in der Phase IV der Arzneimittelforschung]. *Pharmacopsychiatry* 1984;17:162-7.

Povlsen UJ, Noring U, Meidahl B, Korsgaard S, Waehrens J, Gerlach J. The effects of neuroleptics on tardive dyskinesias. A video-controlled, randomized study of chlorprothixene, perphenazine, haloperidol and haloperidol + biperiden[Neuroleptikas virkning pa tardive dyskinesier. En videokontrolleret, randomiseret undersogelse med klorprotixen, perfenazin, haloperidol og haloperidol+biperiden]. *Ugeskrift for Laeger* 1987;149(25):1682-5.

Praag van HM, Korf J, Dolc LCW. Clozapine versus perphenazine: the value of the biochemical mode of action of neuroleptics in predicting their therapeutic activity. *British Journal of Psychiatry* 1976;129:547-55.

Prien RF, Gillis RD, Caffey EM. Intermittent pharmacotherapy in chronic schizophrenia. *Hospital and Community Psychiatry* 1973;24(5):317-22.

Prusoff BA, Williams DH, Weissman MM, Astrachan BM. A controlled clinical trial of amitriptyline added to perphenazine in the treatment of depressed schizophrenics. *Psychopharmacology Bulletin* 1979;15(2):80-1.

Rapp W. Preliminary study of perphenazine enanthate in the treatment of chronic schizophrenia. *Pharmakopsychiatrie Neuropsychopharmakologie* 1972;5:205-14.

Rapp W, Hellbom E, Norrman O, Palm U, et al. A double blind crossover study comparing haloperidol decanoate and perphenazine enanthate. *Current Therapeutic Research* 1986;39(5):665-70.

Rappaport M. Competing voice messages. Effects of a message load and drugs on the ability of acute schizophrenics to attend. *Archives of General Psychiatry* 1967.

Rappaport M. Attention to competing voice messages by nonacute schizophrenic patients. Effects of message load, drugs, dosage levels and patient background. *Journal of Nervous and Mental Disease* 1968;146(5):404-11.

Rein W, Schied HW, Breyer-Pfaff U, Straube E. Prediction and evaluation criteria in perazine therapy of acute schizophrenics: Methodological considerations, sample population, and research variables[Prädiktion und Verlaufsbeurteilung bei Perazin-Therapie akut Schizophrener: Methodologische Überlegungen, Patientengut und Untersuchungsvariable]. *Pharmacopsychiatry* 1983;16:147-51.

Remvig J, Larsen H, Rask P, Skausig OB, Skov S, Strömngren LS. Zuclopenthixol and perphenazine in patients with acute psychotic states. A double-blind multicentre study. *Pharmacopsychiatry* 1987;20:147-54.

Reznik I, Sirota P, Psych M. Obsessive and compulsive symptoms in schizophrenia: a randomized controlled trial with fluvoxamine and neuroleptics. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2000;20(4):410-16.

Weitere Zitate: Reznik I, Sirota P. Treatment of obsessive and compulsive symptoms in schizophrenia with SSRI's and neuroleptics: a randomized controlled trial. 21st Congress of Collegium Internationale Neuro-psychopharmacologicum, Glasgow, Scotland, UK 1998.

Rickels K, Csanalosi I, Werblowsky J, Weise CC, Weinstock R, Brown AS. Amitriptyline-perphenazine and doxepin in depressed outpatients: a controlled double-blind study. *Journal of Clinical Psychiatry* 1982;43(10):419-22.

Ritter RM, Davidson DE. Haloperidol for acute psychiatric emergencies. A double-blind comparison with perphenazine in acute alcoholic psychosis. *Southern Medical Journal* 1971;64(2):249-50.

Rodova A, Nahunek K, Svestka J. Comparison of the therapeutic results of clothiapin and perphenazine in schizophrenia. *Activitas Nervosa Superior* 1971;13(3):171-3.

Rodova A, Svestka J, Nahunek K, Ceskova E. A blind comparison of clozapine and perphenazine in schizophrenics. *Activitas Nervosa Superior* 1973;15(2):94-5.

Rüther E, Blanke J. In: Helmchen H, Hippus H, Tölle R. Therapie mit Neuroleptika – Perazin. Stuttgart, New York: Thieme Verlag, 1988:65-70.

Sackett D, Richardson W, Rosenberg W, Haynes R. Evidence-based Medicine. How to Practice and Teach EBM. Churchill Livingstone, New York/Edinburg/London. 1997.

Schied HW, Rein W, Straube E, Jung H, Breyer-Pfaff U. Prediction and evaluation criteria in perazine therapy of acute schizophrenics: psychopathological results[Prädiktion und Verlaufsbeurteilung bei Perazin-Therapie akut Schizophrener: Psychopathologische Ergebnisse]. *Pharmacopsychiatry* 1983;16:152-9.

Schmidt LG, Schüssler G, Kappes C-V, Müller-Oerlinghausen B. A double-blind trial of 2 oral neuroleptics (perazine vs. haloperidol) in different dosages for acute schizophrenic patients[Vergleich einer höher dosierten Haloperidol-Therapie mit einer Perazin-Standard-Therapie bei akut schizophrenen Patienten]. *Nervenarzt* 1982;53(9): 530-6.

Weitere Zitate: Küstner U, Renfordt E, Müller-Oerlinghausen B. Relationship between neuroleptic medication, handwriting area and therapeutic response. Proceedings of the 14. CINP-Congress, Florence. 1984.

Meya U, Renfordt E. Can changes in eye-contacts predict therapeutic outcome in schizophrenic patients undergoing neuroleptic treatment?. *Pharmacopsychiatry* 1986;19:429-33.

Renfordt E, Küstner U, Müller-Oerlinghausen B. In: Helmchen H, Hippus H, Tölle R. Therapie mit Neuroleptika – Perazin. Stuttgart, New York: Thieme-Verlag, 1988:55-60.
Schmidt LG, Schüssler G, Kappes V, Mühlbauer H, Müller-Oerlinghausen B. A double-blind comparison of the antipsychotic efficacy of perazine compared to haloperidol[Doppelblind-Studie zur antipsychotischen Wirkung von Perazin verglichen mit Haloperidol]. *Arzneimittel-Forschung* 1982;32(8): 910.

Schüssler G, Müller-Oerlinghausen B, Schmidt LG. In: Helmchen H, Hippus H, Tölle R. Therapie mit Neuroleptika – Perazin. Stuttgart, New York: Thieme-Verlag, 1988:40-50.

Schmidt LG, Siemetzki H. Assessment of neuroleptic therapy in schizophrenic patients admitted to a university psychiatric department[Differentielle Wirkprofile der neuroleptischen Therapie akut Schizophrener]. *Nervenarzt* 1988;59:721-6.

Schulsinger F, Jensen R. Trilafon (perphenazine) and largactil (chlorpromazine) in chronic schizophrenia. A comparison[Trilafon (perfenazin) og largactil (klorpromazin) hos kronisk sindssyge. En sammenligning]. *Ugeskrift for Laeger* 1958;120(12):366-9.

Scurr CF, Robbie DS. Trials of perphenazine in the prevention of postoperative vomiting. *British Medical Journal* 1958;1:922-3.

Seeman P. Brain dopamine receptors. *Pharmacological Review* 1981;32:3.

Seiler W, Wetzel H, Hillert A, Schollnhammer G, Benkert O, Hiemke C. Plasma levels of benperidol, prolactin, and homovanillic acid after intravenous versus two different kinds of oral application of the neuroleptic in schizophrenic patients. *Experimental and Clinical Endocrinology* 1994;102(4):326-333.

Shalev A, Hermesh H, Rothberg J, Munitz H. Poor neuroleptic response in acutely exacerbated schizophrenic patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1993;87(2):86-91.

Siebers S. Acute treatment of schizophrenic psychoses with benperidol[Akut-Behandlung schizophrener Psychosen mit Benperidol]. *Krankenhausarzt* 1986;59(12):925-930.

Silver H, Barash I, Aharon N, Kaplan A, Poyurovsky M. Fluvoxamine augmentation of antipsychotics improves negative symptoms in psychotic chronic schizophrenic patients: a placebo-controlled study. *International Clinical Psychopharmacology* 2000;15(5):257-61.

Simopoulos AM, Pinto A, Uhlenhuth EH, Mcgee J. Old wine in new bottles: decreased hostility in chronic psychotic inpatients treated with diphenylhydantoin (Dilantin). 5th World Congress of Psychiatry, Ciudad de Mexico 1971:526.

Simpson GM, Krakov L, Kunz-Bartholini E. A controlled trial of combined medications on behavioral and extrapyramidal effects. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum* 1970;212:20-7.

- Simpson M, Angus JW. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1970;212:11-9.
- Smith JA, Christian D, Mansfield E, Figaredo A. A graphic comparison of five phenothiazines. *American Journal of Psychiatry* 1959:392-9.
- Spiker DG, Cofsky Weiss J, Dealy RS, Griffin SJ, Hanin I, Neil JF et al. The pharmacological treatment of delusional depression. *American Journal of Psychiatry* 1985;142:430-6.
- Svestka J, Nahunek K. Controlled comparative study of methylperidol and perphenazine in schizophrenic psychoses [Kontrolovane srovnani metylperidolu s perfenazinem u psychoz schizofrenniho ikruhu]. *Activitas Nervosa Superior* 1970;12(1):57-8.
- Svestka J, Nahunek K. A comparison of pimozide with perphenazine in the treatment of acute schizophrenic episodes. *Activitas Nervositas Superior* 1972;14(2):93-4.
- Svestka J, Rodova A, Nahunek K. Comparison of the short-term therapeutic effect of oxyprothepine and perphenazine in schizophrenic patients. A controlled study. *Activitas: randomisiert - cross-over Design. Nervosa Superior* 1973;15(2):103-4.
- Svestka J, Nahunek K, Rodova A, Ceskova E. A controlled comparison of oxypertine and perphenazine in schizophrenic psychoses. *Activitas Nervosa Superior* 1974;16(3):165-6.
- Svestka J, Nahunek K, Rodova A, Ceskova E. The position of trifluoperazine in the group of neuroleptics (a controlled clinical comparative study). *Activitas Nervosa Superior* 1975;17(3):208.
- Svestka J, Nahunek K, Ceskova E, Rysanek R et al. Controlled cross over comparison of isofloxythepin and perphenazine in the treatment of schizophrenic psychoses. *Activitas Nervosa Superior* 1989;31(1):32-4.
- Svestka J, Ceskova E, Rysanek R, Nahunek K. Controlled cross over comparison of carbamazepine with perphenazine in schizophrenic psychoses. 31st Annual Psychopharmacology Meeting (1989, Jesenik, Czechoslovakia). *Activitas Nervosa Superior* 1989;31(4):276-7.
- Svestka J, Rysanek R, Nahunek K, Ceskova E. Therapeutic results in schizophrenic and schizoaffective psychoses with sulpiride (Eglonyl Alkaloid), as compared with perphenazine (Perfenazin Spofa) [Vysledky lechy schizofrennich a schizoafektivnich nemocnych sulpiridem (Eglonyl Alkaloid) ve srovnani s perfenazinem (Perfenazin Spofa)]. *Ceskoslovenska Psychiatrie* 1990;86(3):145-56.
- Syvalahti EK, Taiminen T, Saarijarvi S, Lehto H, Niemi H, Ahola V, Dahl ML, Salokangas RK. Citalopram causes no significant alterations in plasma neuroleptic levels in schizophrenic patients. *Journal of International Medical Research* 1997;25(1):24-32.
- Szafranski T, Jarema M, Olajossy M, Chrzanowski W, Araszkievicz A, Landowski J, Rybakowski J, Bilikiewicz A, Bomba J. Subjective experiences of schizophrenic patients on atypical antipsychotic olanzapine and typical antipsychotic perphenazine. *Journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 1999;9: 273.

Takahashi R, Inanaga K, Samejima K, Sarai K, Asada S, Otsuki S, Nakano S. Comparison of efficacy of a new butyrophenone derivative, timiperone and perphenazine in schizophrenia by a multicentre controlled study. *Journal of International Medical Research* 1982;10(4):257-67.

Tegeler J, Floru L. A comparative study of the longacting neuroleptics perphenazine enanthate and flusipirilene. *Pharmakopsychiatrie Neuropsychopharmakologie* 1979;12(5):357-65.

Terminska K, Mrowiec W. Comparison of influence of perazine, fluphenazine, trifluoroperazine, chlorpromazine and haloperidol on primary and deficit schizophrenic symptoms in patients first hospitalized because of paranoid schizophrenia [Badanie Porownawcze Wplywu Perazyny, Flufenazyny, Trifluoroperazyny, Chloropramazyny I Haloperidolu Na Objawy Pierwotne I Deficytowe Pierwszego Zachorowania Na Schizofrenie Paranoidalna]. *Psychiatria Polska* 1989;23(1):24-30.

Tölle R, Windgassen K, Lempp R, Du Bois R. *Psychiatrie*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 2003:191-202.

Vinar O. Differences in therapeutic effects of phenothiazine drugs. *Agressologie* 1968;9(2):315-7.

Volz HP, Mackert A, Diefenbacher A, Friedrich A, Gaebel W, Müller H, Stock G, Möller HJ. Orthostatic challenge during neuroleptic test dose: A possible predictor of short-term outcome. *Pharmacopsychiatry* 1994;30(2-3):94-100.

Wahlbeck K, Tuunainen A, Ahokas A, Leucht S. Dropout rates in randomised antipsychotic drug trials. *Psychopharmacology* 2001;155(3):230-3.

Wetterling T, Müßigbrodt H. Gewichtszunahme: eine Nebenwirkung von Zotepin (Nipolept)? *Nervenarzt* 1996;67:256-61.

Wetzel H, Bardeleben U, Holsboer F, Benkert O. Zotepine versus perazine in paranoid schizophrenia: a double-blind controlled trial of antipsychotic efficacy [Zotepin versus Perazin bei Patienten mit paranoider Schizophrenie: eine doppelblind-kontrollierte Wirksamkeitsprüfung]. *Fortschritte der Neurologie und Psychiatrie* 1991; 59 Suppl.1:23-9.

Wetzel H, Wiedemann K, Holsboer F, Benkert O. Savoxepine: Invalidation of an "atypical" neuroleptic response pattern predicted by animal models in an open clinical trial with acute schizophrenic patients. *Psychopharmacology* 1991;103(2):280-3.

Whittaker CB, Hoy RM. Withdrawal of perphenazine in chronic schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 1963;109:422-7.

Woggon B, Angst J. Double-blind comparison of bromperidol and perphenazine. *International Pharmacopsychiatry* 1978;13:165-76.

Woggon B. Effects and side-effects of bromperidol in comparison with other antipsychotic drugs. *Acta Psychiatrica Belgica* 1978;78(1):155-72.

Yagi G. A double-blind controlled study on the usefulness of carpipramine-chlorpromazine combination in the pharmacotherapy of chronic schizophrenic patients. *Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation)* 1976;4(3):351-403.

7. TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Grundannahmen der ‚Non-evidence-based Medicine‘ und ‚Evidence-based Medicine‘ (nach Berner et al. 2000)	S. 7
Tabelle 2: Graduierung der Evidenz (nach Canadian Task Force on the Periodic Health System 1994)	S. 8
Tabelle 3: Perazin - Charakteristika der eingeschlossenen Studien	S. 34
Tabelle 4: Perphenazin – Gründe warum Studien ausgeschlossen wurden	S. 38
Tabelle 5: Perphenazin – Charakteristika der eingeschlossenen Studien	S. 45

8. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Perazin versus Placebo – Vorzeitiger Studienabbruch	S. 36
Abbildung 2: Perphenazin versus andere Antipsychotika – vorzeitiger Studienabbruch (Relatives Risiko)	S. 55
Abbildung 3: Perphenazin versus andere Antipsychotika – vorzeitiger Studienabbruch (absoluter Risikounterschied)	S. 56
Abbildung 4: Perphenazin versus andere Antipsychotika – psychischer Allgemeinzustand	S. 57
Abbildung 5: Perphenazin versus andere Antipsychotika – motorische Nebenwirkungen	S. 60

9. DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. H. Förstl für die Überlassung des Themas danken.

Weiterhin möchte ich Herrn Dr. S. Mirisch für die Supervision unserer Tätigkeit danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. S. Leucht für seine stets freundliche, anspornende Unterstützung und große Hilfsbereitschaft bei der Durchführung dieser Arbeit.

Nicht zuletzt wird mir ein hochinteressantes psychiatrisches Konsil mit olfaktorischen Halluzinationen in Erinnerung bleiben.

Hoc erat in nobis votis (nach Horaz, 65-8 v. Chr.).