

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. J. Förstl)

**Metaanalyse doppelblinder, randomisierter, Haloperidol-
kontrollierter Studien zur Überprüfung der These der
vergleichbaren Wirksamkeit konventioneller Antipsychotika in
der Pharmakotherapie der Schizophrenie**

Dr. med. univ. Markus Dold

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. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. S. M. Leucht
2. Univ.-Prof. Dr. J. Förstl

Die Dissertation wurde am 30.05.2012 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 21.11.2012 angenommen.

Verzeichnis der Abkürzungen

BPRS	“Brief Psychiatric Rating Scale”
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CGI	“Clinical Global Impression”
CGI-I	“Clinical Global Impression - Improvement Scale”
CI	Konfidenzintervall
DSM-II, -III, -III-R	verschiedene Versionen des “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders“
F	Frauen
ICD-8	“International Classification of Diseases”, 8. Revision
i.m.	intramuskulär
inkl.	inklusive
ITT	“intention-to-treat“
M	Männer
max.	maximal
Mg	Milligramm
MH	Mantel-Haenszel
min.	minimum
N	Anzahl an Studien
n	Anzahl an Studienteilnehmern
NNH	“Number needed to harm“
NNT	“Number needed to treat“
PANSS	“Positive and Negative Syndrome Scale”
RD	Risikodifferenz
RR	relatives Risiko, “risk ratio“
SANS	“Scale for the Assessment of Negative Symptoms“
SAPS	“Scale for the Assessment of Positive Symptoms“
SMD	standardisierte mittlere Differenz
sog.	sogenannte (n, r, s)
v.a.	vor allem
z.B.	zum Beispiel

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1. Schizophrenie	5
1.2. Pharmakotherapie der Schizophrenie	5
1.3. Antipsychotika	6
1.4. Antipsychotika der zweiten Generation	6
1.5. Antipsychotika der ersten Generation	7
1.6. Haloperidol	8
2. Problemstellung	9
3. Material und Methodik	10
3.1. Einschlusskriterien	10
3.2. Suchstrategie und Studienselektion	10
3.3. Outcome-Parameter	11
3.3.1. Primäres Outcome	11
3.3.2. Sekundäre Outcomes	12
3.4. Datenextraktion	13
3.5. Methodische Qualität der eingeschlossenen Studien	13
3.6. Statistische Analyse	13
3.6.1. Dichotome Daten	13
3.6.2. Kontinuierliche Daten	14
3.6.3. Datensynthese	15
3.6.4. Graphische Darstellung der Ergebnisse	15
3.6.5. Heterogenität	15
3.6.6. Publikationsbias	16
3.6.7. Software	16
3.7. Sensitivitätsanalysen des primären Outcome	16
4. Ergebnisse	17
4.1. Literatursuche und Charakteristika der eingeschlossenen Studien	17
4.2. Methodische Qualität der inkludierten Studien	32
4.3. Charakteristika der ausgeschlossenen Studien	33
4.4. Primäres Outcome: Klinisch relevantes Ansprechen auf die Pharmakotherapie	37
4.5. Sekundäre Outcomes	39
4.5.1. Veränderung der schizophrenen Symptomatik	39
4.5.2. Positivsymptomatik der Schizophrenie	39

4.5.3. Negativsymptomatik der Schizophrenie	40
4.5.4. Vorzeitiger Studienabbruch aus unbestimmten Gründen	40
4.5.5. Vorzeitiger Studienabbruch aus spezifischen Gründen	41
4.5.6. Mindestens eine unerwünschte Wirkung	41
4.5.7. Mindestens eine extrapyramidale Nebenwirkung	42
4.5.8. Notwendigkeit einer Anti-Parkinson-Medikation	42
4.5.9. Akathisie	43
4.5.10. Akinesie	43
4.5.11. Dyskinesie	44
4.5.12. Dystonie	44
4.5.13. Rigor	44
4.5.14. Tardive Dyskinesie	44
4.5.15. Tremor	44
4.5.16. Hypotension	45
4.5.17. Sedation	45
4.5.18. Gewichtszunahme	45
4.5.19. Lebensqualität	45
4.5.20. Ökonomische Outcomes	45
4.6. Sensitivitätsanalysen des primären Outcomes	45
4.7. Heterogenität	46
4.8. Publikationsbias	47
5. Diskussion	48
6. Zusammenfassung	53
7. Literaturverzeichnis	55
8. Tabellenverzeichnis	75
9. Abbildungsverzeichnis	75
10. Danksagung	77

1. Einleitung

1.1. Schizophrenie

Die Lebenszeitprävalenzrate der Schizophrenie wird mit etwa 0,4 bis 1% angegeben (Perälä et al., 2007; Saha et al., 2005). Fasst man alle schizophrenen Störungen zu einer Krankheitsentität zusammen, beträgt die Rate bis zu ca. 2,3% (Perälä et al., 2007). Es kann davon ausgegangen werden, dass in Europa insgesamt etwa 5 Millionen Menschen an einer schizophrenen Erkrankung leiden (Wittchen et al., 2011). Die mittlere jährliche Inzidenzrate für Schizophrenie, also die Rate an Neuerkrankungen innerhalb einer Population, liegt bei 15,2 pro 100000 Personen (McGrath et al., 2008) und unter Einbeziehung schizoaffektiver Psychosen bei 0,05% (Möller et al., 2011). Hinsichtlich der verlorenen Lebenszeit durch frühe Sterblichkeit und der mit Behinderung gelebten Lebensjahre ("disability-adjusted life years (DALY)") rangiert Schizophrenie in Europa an sechster Stelle aller psychiatrischen Krankheitsbilder (Wittchen et al., 2011). Typische Manifestationen der Schizophrenie umfassen sog. Positivsymptome wie Halluzinationen, Wahnideen, Formale Denkstörungen und Feindseligkeit sowie sog. Negativsymptome wie Affektverflachung, Anhedonie, Apathie, Alogie und Aufmerksamkeitsstörungen. Während sich in einigen epidemiologischen Untersuchungen keine Geschlechterunterschiede zeigten (Perälä et al., 2007; Saha et al., 2005), konnten andere eine erhöhte Prävalenz für die männliche Bevölkerung identifizieren (Ratio bis zu 1,4:1) (McGrath et al., 2008; Wittchen et al., 2011), für die das durchschnittliche Prädilektionsalter für den Krankheitsbeginn mit 21 Jahren angegeben wird (Möller et al., 2011). Bei Männern wird die Diagnose einer Schizophrenie in der Regel früher gestellt als bei Frauen (van Os und Kapur, 2009). Etwa 80 bis 90% der Erkrankten können keiner Erwerbstätigkeit nachgehen (Marvaha und Johnson, 2005) und die Mortalität von Patienten mit einer Schizophrenie ist im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung um das 2,5 fache erhöht (Saha et al., 2007).

1.2. Pharmakotherapie der Schizophrenie

Die Effektivität einer Pharmakotherapie mit Antipsychotika zur Behandlung der Schizophrenie und schizophrener Psychosen wurde in einer Vielzahl von randomisierten, kontrollierten Studien nachgewiesen (Davis et al., 1989; Leucht et al., 2009a). Die Leitlinien der internationalen Fachgesellschaften empfehlen daher sowohl für die akute Behandlung als auch zur Rückfallprophylaxe eine Medikation mit Antipsychotika als Therapieoption der ersten Wahl (Falkai et al., 2005, 2006; Gaebel et al., 2006; Lehman et al., 2004; NICE, 2009; ÖGPB, 2008). Zum gegenwärtigen Zeitpunkt konnte keine klare Überlegenheit eines der

verfügbaren Antipsychotika über die anderen aufgezeigt werden. Die Auswahl des Antipsychotikums erfolgt daher individuell vor allem aufgrund des Nebenwirkungsprofils, in welchem die Substanzen teilweise stark divergieren. Clozapin kann als Goldstandard bei Therapieresistenz angesehen werden. Sein Einsatz wird in den Behandlungsleitlinien aber aufgrund seines ungünstigen Risikoprofils (vor allem in Bezug auf Arterulozytose) erst nach zwei vorangegangenen gescheiterten Therapieversuchen mit verschiedenen Antipsychotika empfohlen (Leucht et al., 2011). Für andere pharmakologische Behandlungsstrategien wie der Augmentation mit Antidepressiva, Benzodiazepinen oder Stimmungsstabilisatoren sowie der Kombination mehrerer Antipsychotika findet sich zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine ausreichende Evidenz (Leucht et al., 2011).

1.3. Antipsychotika

Der Dopaminhypothese der Schizophrenie folgend ist allen Antipsychotika ein Antagonismus an Dopamin-Rezeptoren als neuromolekularer Wirkmechanismus gemeinsam. Vor allem der Blockade von Dopamin-D2-Rezeptoren in den mesolimbisch-mesokortikalen Projektionsbahnen des Zentralen Nervensystems (ZNS) kann die antipsychotische Effektivität zugeschrieben werden. Als unerwünschte Wirkungen werden über die Hemmung der dopaminergen Neurotransmission im nigrostriatalem System extrapyramidale Symptome vermittelt und der dopaminerge Antagonismus im tubero-infundibulären System kann zum Auftreten neuroendokriner Nebenwirkungen, vor allem der Erhöhung der Prolaktinkonzentration im Blut, führen (Benkert und Hippus, 2011). Die notwendige Dosis eines Antipsychotikums zur Verbesserung psychotischer Zustände korreliert mit der Affinität der Substanz zu den D2-Rezeptoren (Seeman et al., 1976).

Basierend auf der Wahrscheinlichkeit von Bewegungsstörungen werden Antipsychotika in sog. Atypika (Antipsychotika der zweiten Generation) auf der einen und sog. Typika (Antipsychotika der ersten Generation, konventionelle Antipsychotika) auf der anderen Seite eingeteilt.

1.4. Antipsychotika der zweiten Generation

Seit der Markteinführung von Clozapin, des ersten Antipsychotikums der zweiten Generation, sind eine Vielzahl atypischer Antipsychotika entwickelt worden, um die pharmakologischen Behandlungsoptionen bei Schizophrenie zu optimieren. Wenn man der gängigen Definition der Atypika folgt, zeichnet sich der molekulare Wirkmechanismus klassischerweise durch eine kombinierte Dopamin-D2- und Serotonin-5-HT_{2A}-Rezeptorblockade aus. Klinisch wird

diesen Substanzen neben der Wirkung auf die schizophrene Positivsymptomatik auch eine Effektivität in Bezug auf die Negativsymptomatik zugeschrieben und hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils ist vor allem ein fehlendes bzw. geringes Risiko für das Auftreten extrapyramidaler Nebenwirkungen charakteristisch (Benkert und Hippus, 2011). Aber nur für die Atypika Amisulprid, Clozapin, Olanzapin und Risperidon konnte im Vergleich mit den Antipsychotika der ersten Generation eine signifikant höhere Gesamteffektivität nachgewiesen werden (Davis et al., 2003; Geddes et al., 2000; Leucht et al., 2009b) und auch bei Evaluation der Wirksamkeit auf die schizophrene Negativsymptomatik zeigte sich nur für Amisulprid, Clozapin, Olanzapin und Risperidon eine signifikante Überlegenheit über die konventionellen Antipsychotika (Leucht et al., 2009b). Des Weiteren muss beachtet werden, dass auch einige Atypika wie Amisulprid und Risperidon häufig extrapyramidale Nebenwirkungen hervorrufen (Leucht et al., 2009b) und durch die Rezeptorbindungsprofile von Substanzen wie Amisulprid (selektiver Dopamin-Antagonismus) und Aripiprazol (partieller Dopamin-Agonismus) muss auch auf molekularer Ebene die klassische Definition der Antipsychotika der zweiten Generation, welche primär auf den Charakteristika von Clozapin beruht, als zu eng angesehen werden. Vor diesem Hintergrund erscheint die gängige dichotome pauschalisierte Unterteilung in typische Antipsychotika auf der einen und atypische Antipsychotika auf der anderen Seite als fragwürdig und bedarf einer differenzierten Betrachtung.

1.5. Antipsychotika der ersten Generation

Aufgrund der unterschiedlichen Affinität zu den Dopamin-Rezeptoren werden die Antipsychotika der ersten Generation in niedrig-, mittel- und hochpotente unterteilt. Dabei wird davon ausgegangen, dass die hochpotenten Typika wie zum Beispiel Bromperidol, Fluphenazin und Haloperidol hinsichtlich des Risikoprofiles vor allem extrapyramidale Nebenwirkungen verursachen, während die niedrig- und mittelpotenten, wie zum Beispiel Chlorprothixen und Levomepromazin, in erster Linie anticholinerge (z.B. Mundtrockenheit, Obstipation und Harnverhalt), antiadrenerge (z.B. orthostatische Dysregulation) und antihistaminerge (z.B. Sedierung und Gewichtszunahme) Effekte hervorrufen (Benkert und Hippus, 2011).

Eine zentrale Frage, die in der vorliegenden Arbeit als primäres Outcome evaluiert wurde, ist, inwieweit und ob sich überhaupt die verschiedenen konventionellen Antipsychotika in ihrer Effektivität bezüglich der Reduzierung der schizophrenen Symptomatik unterscheiden. Während die Unterschiede hinsichtlich der Nebenwirkungsprofile unbestritten sind, konnten

narrative, unsystematische Übersichtsarbeiten aufzeigen, dass die Antipsychotika der ersten Generation eine vergleichbare antipsychotische Wirksamkeit aufweisen (Davis und Garver, 1978; Klein und Davis, 1969). Diese Annahme widerspricht dem klinischen Eindruck, wonach die Ausprägung der antipsychotischen Wirkung mit der Affinität zu D2-Rezeptoren positiv zu korrelieren scheint. Dieses wird zum Beispiel daran deutlich, dass das hochpotente konventionelle Antipsychotikum Haloperidol bei akut erkrankten Patienten viel häufiger verwendet wird als andere Typika. Dennoch ist die These einer vergleichbaren Wirksamkeit aller Antipsychotika der ersten Generation von den meisten Behandlungsleitlinien und psychiatrischen Lehrbüchern übernommen worden. Vor diesem Hintergrund erscheint es dringend notwendig, die empirische Lücke betreffend dieser Annahme der Psychopharmakologie mittels adäquaten metaanalytischen Methoden erstmals systematisch zu überprüfen. Da die Antipsychotika der ersten Generation weiterhin über einen hohen Marktanteil - auch in Deutschland (Lohse und Müller-Oerlinghausen, 2010) - verfügen (Kaye et al., 2003; Paton et al., 2003), ist eine Untersuchung dieser Substanzen im Rahmen von Forschungsprojekten weiterhin als sinnvoll zu erachten.

1.6. Haloperidol

Haloperidol ist eines der weltweit am häufigsten verwendeten Antipsychotika mit hohem Marktanteil (Kaye et al., 2003; Paton et al., 2003). Zusätzlich diente es zur Markteinführung vieler anderer Antipsychotika als Standard-Referenzsubstanz. Der hohe Stellenwert von Haloperidol kann auch daran abgelesen werden, dass es auf der Liste der essentiellen Medikamente der Weltgesundheitsorganisation geführt wird (WHO, 2009). Daher erscheint die Durchführung von Forschungsprojekten zu dieser Substanz besonders wichtig und von hoher praktischer Relevanz.

Chemisch gesehen gehört Haloperidol zu den Derivaten der Butyrophenonen. Durch seine ausgeprägte Affinität zu Dopamin-D2-Rezeptoren kann Haloperidol als hochpotentes Antipsychotikum angesehen werden (Benkert und Hippus, 2011). Die mittlere Eliminationshalbwertszeit wird mit 15 bis 37 Stunden angegeben und die Bioverfügbarkeit liegt zwischen 60 und 70% (Kudo und Ishizaki, 1999), wodurch ein hoher "first-pass" Effekt abgeleitet werden kann. Die antipsychotische Wirksamkeit ist empirisch ausreichend gesichert (Davis et al., 1989; Joy et al., 2006). Bezüglich des Risikoprofiles ist Haloperidol vor allem mit dem Auftreten extrapyramidaler Nebenwirkungen wie akuter Dyskinesie, Akathisie, Parkinsonsyndrom oder Spätdykinesien assoziiert. Weitere berichtete unerwünschte Wirkungen einer Medikation mit Haloperidol umfassen anticholinerge Effekte

wie Mundtrockenheit, Obstipation, verschwommenes Sehen und Harnverhalt. Darüber hinaus muss mit sedativen Effekten, einem Anstieg des Prolaktinspiegels im Blutserum und dem Auftreten sexueller Dysfunktionen gerechnet werden (Benkert und Hippus, 2011). Auch eine Assoziation mit plötzlichen Todesfällen konnte aufgezeigt werden (Ray et al., 2001).

2. Problemstellung

Narrativen, unsystematischen Übersichtsarbeiten zufolge werden Antipsychotika der ersten Generation durch eine vergleichbare Effektivität hinsichtlich einer Verbesserung schizophrener Symptomatiken charakterisiert (Davis und Garver, 1978; Klein und Davis, 1969). Diese Annahme diente der vorliegenden Metaanalyse als Haupthypothese und wurde zum ersten Mal mittels adäquater metaanalytischer Statistik systematisch untersucht. Dazu wurde als primärer Endpunkt die antipsychotische Wirksamkeit von Haloperidol der der anderen konventionellen Antipsychotika gegenübergestellt (mit der Ausnahme von Chlorpromazin, Chlorprothixen, Levopromazin, Mesoridazin, Perazin, Prochlorpromazin und Thioridazin) und in sekundären Analysen zusätzlich Aspekte der Akzeptabilität und Tolerabilität der antipsychotischen Substanzen einbezogen.

3. Material und Methodik

3.1. Einschlusskriterien

In die vorliegende Arbeit wurden doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studien eingeschlossen, die Haloperidol mit einem anderen Antipsychotikum der ersten Generation verglichen haben. Die niedrigpotenten konventionellen Antipsychotika Chlorpromazin, Chlorprothixen, Levopromazin, Mesoridazin, Perazin, Prochlorpromazin und Thioridazin wurden als Referenzsubstanzen ausgeschlossen, da diese Medikamente bereits in früheren systematischen Übersichtsarbeiten Haloperidol gegenübergestellt wurden (Leucht et al., 2008; Tardy et al., 2011). Eine parenterale Medikation war nur erlaubt, wenn die Studienteilnehmer innerhalb der ersten Woche auf eine orale umgestellt wurden. Studien, die eine Augmentations- oder Kombinationsbehandlung evaluiert haben, wurden exkludiert. Zur Vermeidung sog. Carry-Over Effekte wurden für Cross-Over Studien nur die Ergebnisse bis zum ersten Wechsel der Medikation (sog. erstes Cross-Over) verwendet. Studien mit einer Quasi- oder Cluster-Randomisierung wurden von der metaanalytischen Statistik ausgeschlossen. Wenn in einer Studie nicht explizit eine Randomisierung erwähnt war, diese jedoch als doppelblind beschrieben wurde, so wurde diese in die gepoolte Datenanalyse inkludiert (angenommene Randomisierung) und zusätzlich im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse untersucht.

Mindestens 75% der Probanden innerhalb einer Studie mussten die Diagnose einer Schizophrenie und/oder einer schizophrenen Psychose (z.B. schizophreniforme oder schizoaffektive Störung) aufweisen oder es mussten Ergebnisse für diese Krankheitsbilder separat zur Verfügung gestellt werden. In Einklang mit den Empfehlungen der Cochrane Schizophrenia Group wurden auch solche Studien eingeschlossen, die das Vorliegen einer Schizophrenie mit anderen diagnostischen Kriterien als nach dem "International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD)" oder dem "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)" evaluiert haben.

Es gab keine Limitierung hinsichtlich der Studiendauer, jedoch wurden Langzeitstudien mit einer Dauer von über sechs Monaten separat metaanalytisch ausgewertet.

3.2. Suchstrategie und Studienselektion

Das Studienregister der Cochrane Schizophrenia Group wurde im Oktober 2011 ohne Sprachlimitierung auf alle relevanten Publikationen hin gescreent. Dieses auf das Krankheitsbild der Schizophrenie fokussierte Register beinhaltet die Ergebnisse regelmäßig durchgeführter systematischer elektronischer Literaturrecherchen in medizinischen

Datenbanken („BIOSIS“, „CINAHL“, „Dissertation Abstracts“, „EMBASE“, „LILACS“, „MEDLINE“, „PSYINDEX“, „PsycINFO“, „RUSSMED“ und „Sociofile“) und wird ergänzt durch manuelles Screening relevanter Fachzeitschriften und Publikationen wissenschaftlicher Fachtagungen. Um alle die a priori definierten Einschlusskriterien erfüllenden Literaturzitate zu erfassen, wurden Suchanfragen mit allen Substanz- und Handelsnamen von Haloperidol getätigt. Die genauen Suchbegriffe dazu lauteten: *haloperi*, *R-1625*, *haldol*, *alased*, *aloperidi*, *bioperido*, *buterid*, *ceree*, *dozic*, *duraperido*, *fortuna*, *serena*, *serenel*, *seviu*, *sigaperid*, *sylad* und *zafri*. Darüber hinaus wurden die Literaturlisten der nach den erläuterten Kriterien gefundenen Studienartikel sowie ältere Übersichtsarbeiten und Metaanalysen zu dieser Thematik manuell nach weiteren potentiell relevanten Veröffentlichungen durchgesehen.

Die Studienselektion wurde unabhängig von einer weiteren Reviewerin in einem zufällig ausgewählten Anteil von 25% aller gefundenen Publikationen verifiziert. Unklarheiten bezüglich des Erfüllens der Einschlusskriterien wurden mit einem dritten Reviewer diskutiert und wenn notwendig die Autoren der Originalstudien zur Klärung kontaktiert.

3.3. Outcome-Parameter

3.3.1. Primäres Outcome

Als primärer Endpunkt der Metaanalyse wurde zur Evaluation der Effektivität einer Pharmakotherapie mit Antipsychotika der ersten Generation das Erreichen von klinisch relevantem Therapieansprechen untersucht. Klinisch relevantes Ansprechen auf die antipsychotische Pharmakotherapie wurde unter Verwendung folgender Hierarchie definiert: Als oberstes Kriterium wurde eine während der Studienphase mindestens 50%ige Reduktion in der „Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)“ (Kay et al., 1987) angesehen und, wenn keine entsprechenden PANSS-Daten verfügbar waren, eine mindestens 50%ige Reduktion in der „Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)“ (Overall und Gorham, 1962). Wenn weder PANSS- noch BPRS-Daten verfügbar waren, wurde ein Wert von mindestens 2 („much improved“) auf der „Clinical Global Impression – Improvement Scale (CGI-I)“ (Guy, 1976) für die Datenextraktion als Grenze herangezogen. In Validationsstudien konnte aufgezeigt werden, dass diese Cutt-off-Werte klinisch bedeutsam sind (Leucht et al., 2005a; 2005b; 2006). Wenn keine entsprechenden Daten vorhanden waren, wurden die Definitionen für Therapieresponse aus den jeweiligen Originalstudien übernommen.

3.3.2. Sekundäre Outcomes

1. Veränderung der schizophrenen Symptomatik im Studienverlauf: Gemessen wurde dieses kontinuierliche Outcome durch die Erhebungen von psychiatrischen Rating-Skalen in folgender Hierarchie: Sofern vorhanden wurden die Veränderungen der Mittelwerte der PANSS im Studienverlauf verwendet, ansonsten die der BPRS. Wenn diese Variablen nicht verfügbar waren, wurden die mittleren Werte dieser Skalen am Studienende für die statistische Auswertung herangezogen.
2. Positivsymptomatik der Schizophrenie: Evaluiert wurde dieses kontinuierliche Outcome durch die Positivskala der PANSS (Wahnideen, Formale Denkstörungen, Halluzinationen, Erregung, Größenideen, Misstrauen/Verfolgungsideen und Feindseligkeit) und der "Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS)" (Andreasen, 1983).
3. Negativsymptomatik der Schizophrenie: Erhoben wurde dieses kontinuierliche Outcome durch die Negativskala der PANSS (Affektverflachung, emotionaler Rückzug, mangelnder affektiver Rapport, passiver/apathischer sozialer Rückzug, Schwierigkeiten beim abstrakten Denken, mangelnde Spontanität und stereotypische Gedanken) und der "Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)" (Andreasen, 1989).
4. Vorzeitiger Studienabbruch aus unbestimmten Gründen (allgemeine Akzeptabilität der Pharmakotherapie): Dazu wurde die Anzahl der Studienteilnehmer in beiden Studienarmen, die die Studie vorzeitig beendet hatten, unabhängig vom Grund des Studienabbruchs miteinander verglichen.
5. Vorzeitiger Studienabbruch aus spezifischen Gründen: Dazu wurde die Anzahl der vorzeitigen Studienabbrecher in beiden Studienarmen verglichen, die die Studie aufgrund des Auftretens unerwünschter Wirkungen (Evaluation der allgemeinen Tolerabilität der Pharmakotherapie) oder Ineffektivität vorzeitig abgebrochen hatten.
6. Nebenwirkungen: Für diese Endpunkte wurde in dichotomer Form die Benennung von aufgetretenen Nebenwirkungen in den Studienkollektiven ausgewertet. Erfasst wurde das Auftreten von mindestens einer unerwünschten Wirkung, von mindestens einer extrapyramidalen Nebenwirkung, der Notwendigkeit einer Anti-Parkinson-Medikation, Akathisie, Akinesie, Dyskinesie, Dystonie, Rigor, Tardive Dyskinesie, Tremor, Hypotension, Sedation und Gewichtszunahme.
7. Lebensqualität.
8. Ökonomische Outcomes.

3.4. Datenextraktion

Die Datenextraktion wurde in standardisierter Form von mindestens zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen. Unklarheiten wurden mit einem dritten Reviewer diskutiert und gegebenenfalls die Autoren der Originalstudien zur Klärung kontaktiert. Sofern verfügbar wurden die auf einer "intention-to-treat" (ITT) - Analyse basierenden Ergebnisse verwendet.

Wenn keine ITT-Daten verfügbar waren, wurde für dichotome Daten angenommen, dass bei der gleichen Prozentzahl an Studienabbrechern ein Ereignis eingetreten ist wie bei denjenigen Probanden, die bis zum Ende in der Studie verblieben sind. Für die kontinuierlichen Variablen wurden die Daten so übernommen, wie sie von den Studienautoren zur Verfügung gestellt worden sind.

3.5. Methodische Qualität der eingeschlossenen Studien

Die für die vorliegende Metaanalyse anhand der Einschlusskriterien identifizierten Studien wurden von mindestens zwei Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich der methodologischen Qualität mit dem "Risk of bias tool" der Cochrane Collaboration (Higgins und Green, 2011) quantifiziert. Geratet werden mit diesem Messinstrument das Prozedere und die Geheimhaltung der Randomisierung, die Qualität der Verblindung im Studienverlauf (Beobachter-Bias und "performance bias"), die Vollständigkeit der evaluierten Studienendpunkte, die selektive Berichterstattung sowie mögliche andere Quellen für einen Bias. Jedes einzelne Item wurde dazu mit einem hohen, unklaren oder niedrigen Risiko für einen Bias bewertet.

3.6. Statistische Analyse

3.6.1. Dichotome Daten

Für dichotome Daten (z.B. Anzahl der Responder oder Anzahl der vorzeitigen Studienabbrecher) wurde als Effektstärke die relativen Risiken (risk ratios, RRs) nach Mantel-Haenszel mit den dazugehörigen 95%igen Konfidenzintervallen (CIs) berechnet. Das RR bezeichnet das Verhältnis zwischen dem Eintreten eines Ereignisses in der Interventionsgruppe und in der Kontrollgruppe. Zahlenwerte grösser als 1 weisen im Kontext der Therapieresponse auf ein höheres Ansprechen auf die Pharmakotherapie mit Haloperidol hin als auf die Medikation mit anderen Antipsychotika der ersten Generation und im Kontext der allgemeinen Akzeptabilität und Tolerabilität auf eine höhere Anzahl an vorzeitigen Studienabbrechern in der Haloperidol-Gruppe. Hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils

veranschaulichen Zahlenwerte grösser als 1 ein häufigeres Auftreten der untersuchten unerwünschten Wirkung unter einer Medikation mit Haloperidol. Wenn die assoziierten 95%igen Konfidenzintervalle nicht den Wert 1 einnehmen, kann von einem statistisch signifikanten Effekt ausgegangen werden.

Im Falle statistisch signifikanter Gruppenunterschiede wurde wegen der hohen klinischen Anschaulichkeit zusätzlich die sog. Anzahl notwendiger Behandlungen („Number needed to treat (NNT)“ bzw. „Number needed to harm (NNH)“) mit den 95%igen Konfidenzintervallen (CIs) berechnet (Kehrwert der gepoolten Risikodifferenz (RD)). Im Kontext der vorliegenden Arbeit gibt die NNT die Anzahl an Patienten an, die behandelt werden müssen, um bei einem von ihnen ein Therapieansprechen zu erzielen, welches unter der Alternativbehandlung nicht eingetreten wäre. Analog dazu veranschaulicht die NNH die Anzahl an Patienten, bei denen ein zusätzliches unerwünschtes Ereignis auftritt.

3.6.2. Kontinuierliche Daten

Da verschiedene Rating-Skalen (PANSS und BPRS) im Rahmen der statistischen Analyse gepoolt wurden, wurden kontinuierliche Daten mittels der standardisierten mittleren Differenzen (SMDs) nach Hedges`g mit den assoziierten 95%igen Konfidenzintervallen (CIs) kalkuliert. Dazu wurden Veränderungen der Mittelwerte im Studienverlauf sowie Skalenwerte am Studienende zur statistischen Datenanalyse herangezogen. Zahlenwerte kleiner als 0 weisen auf eine Überlegenheit von Haloperidol hin. Wenn die korrespondierenden 95%igen Konfidenzintervalle nicht den Wert 0 einnehmen, kann von statistischer Signifikanz ausgegangen werden. Fehlende Standardabweichungen wurden aus den Konfidenzintervallen, Standardfehlern, p- oder t-Werten berechnet. Dazu wurden die Formeln des Handbuches für systematische Reviews der Cochrane Collaboration verwendet (Higgins und Green, 2011). War auch dieses nicht möglich und wurden die Standardabweichungen von den Autoren der Originalstudien nicht zur Verfügung gestellt, wurde der Mittelwert der anderen inkludierten Einzelstudien als Datengrundlage herangezogen. Um größtmögliche Transparenz zu gewährleisten, wurde im Ergebnisteil der vorliegenden Arbeit auf jede Kalkulation von Standardabweichungen aus anderen Studien hingewiesen.

Auf klinischen Rating-Skalen basierende kontinuierliche Daten sind häufig nicht normalverteilt. Um den Fehler zu vermeiden, parametrische Tests bei nicht-parametrischen Daten anzuwenden, wurden nicht normalverteilte Daten von der metaanalytischen Statistik ausgeschlossen. Zur Identifizierung einer Normalverteilung wurden die Regeln angewendet, welche im Handbuch der Cochrane Collaboration vorgeschlagen werden (Altman und Bland,

1996; Higgins und Green, 2011). Bezogen auf PANSS und BPRS bedeutet dieses, dass eine Normalverteilung angenommen wurde, wenn der um den Minimalwert der entsprechenden Skala subtrahierte Mittelwert größer war als die verdoppelte Standardabweichung.

3.6.3. Datensynthese

Für die Berechnung der gepoolten Effektstärken wurde das Random-Effects-Modell nach Der-Simonian and Laird (Der-Simonian und Laird, 1986) angewendet. Dieses Modell berücksichtigt die Variabilität zwischen den verschiedenen Studien (Huf et al., 2011), was sich statistisch in einer Vergrößerung der Konfidenzintervalle widerspiegelt. Im Falle keiner Heterogenität ergeben die Anwendung eines Random-Effects-Modells und einer Fixed-Effects-Methode identische Ergebnisse. Die Problematik des Random-Effects-Ansatzes besteht darin, dass Studien mit einem kleinen Teilnehmerkollektiv verhältnismäßig stark im Rahmen einer Poolung der Ergebnisse gewichtet werden. Aus diesem Grund wurde a priori beschlossen, in einer Sensitivitätsanalyse für das primäre Outcome zusätzlich die Verwendung eines Fixed-Effects-Modells zu untersuchen.

3.6.4. Graphische Darstellung der Ergebnisse

Graphisch dargestellt werden sowohl die dichotomen (RRs) als auch die kontinuierlichen Variablen (SMDs) mittels Forest plots. Dabei erfolgte sowohl für das primäre Outcome als auch für die sekundären Endpunkte eine Stratifikation hinsichtlich der verschiedenen Antipsychotika der ersten Generation, mit denen Haloperidol verglichen wurde. Langzeitstudien mit einer Studiendauer von über sechs Monaten wurden getrennt dargestellt.

3.6.5. Heterogenität

Um sowohl die klinische als auch die methodische Heterogenität der eingeschlossenen Studien zu berücksichtigen, wurde für alle gepoolten Datenanalysen die statistische Heterogenität mit dem Heterogenitätsindikator I^2 und dem Chi^2 -Test erfasst. Das Vorliegen von substantieller Heterogenität wurde durch einen I^2 -Wert über 50% in Verbindung mit einem signifikanten Chi^2 -Test ($P < 0,05$) definiert. Das Vorliegen substantieller Heterogenität bei statistisch signifikanten Gruppenunterschieden in den metaanalytischen Auswertungen wurde im Ergebnisteil berichtet und mögliche Gründe dafür im Rahmen der Diskussion erörtert.

3.6.6. Publikationsbias

Die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines Publikationsbias wurde visuell mittels einer Funnel plot Darstellung untersucht (logarithmierte Effektstärke gegen den Standardfehler aufgetragen). Zusätzlich wurde der Regressionstest nach Egger durchgeführt (Egger, 1997) sowie Duval und Tweedie's "Trim and Fill" Methode angewendet (Duval und Tweedie, 2000).

3.6.7. Software

Die statistischen Auswertungen wurden mit der Software "Comprehensive Meta-Analysis" Version 2.2 (Borenstein et al., 2006) und "Review Manager (RevMan)" 5.1.6 (The Cochrane Collaboration, 2011) durchgeführt.

3.7. Sensitivitätsanalysen des primären Outcome

A priori wurden folgende Sensitivitätsanalysen hinsichtlich des primären Endpunktes der Metaanalyse (klinisch relevantes Ansprechen auf die Pharmakotherapie mit Antipsychotika) geplant:

1. Ausschluss der Studien, deren Teilnehmer aus Kindern oder Jugendlichen (<18 Jahre) bestanden.
2. Ausschluss der Studien mit einer angenommenen Randomisierung.
3. Ausschluss der Studien mit einem Cross-Over Studiendesign.
4. Ausschluss der Studien, die primär therapieresistente Studienteilnehmer (>50% des gesamten Studienkollektives) untersucht haben.
5. Einschluss von randomisierten, kontrollierten Studien, die nicht doppelt verblindet waren, aber in allen anderen Punkten die Einschlusskriterien erfüllt haben.
6. Anwendung eines Fixed-Effects-Modells anstelle eines Random-Effects-Modells für die Berechnung der gepoolten Effektstärken.

Die Methodik der vorliegenden Arbeit orientiert sich an den Richtlinien der Cochrane Schizophrenia Group zur Durchführung von Metaanalysen, welche im Rahmen eines Standardprotokolls veröffentlicht wurden (Almerie et al., 2010). Es muss beachtet werden, dass die in diesem Standardprotokoll ausgeführten methodologischen Vorgehensweisen für die vorliegende Arbeit in einigen Punkten modifiziert wurden, um eine Anpassung an die spezifischen Fragestellungen dieser Metaanalyse zu ermöglichen.

4. Ergebnisse

4.1. Literatursuche und Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Mittels der systematischen Literaturrecherche im Studienregister der Cochrane Schizophrenia Group konnten insgesamt 2944 Publikationen erfasst werden (detaillierte Beschreibung der einzelnen Suchschritte in Abbildung 1). Davon wurden 158, welche die Ergebnisse von 127 klinischen Studien berichten, als potentiell relevant eingestuft und die gesamten Artikel hinsichtlich der Einschlusskriterien evaluiert.

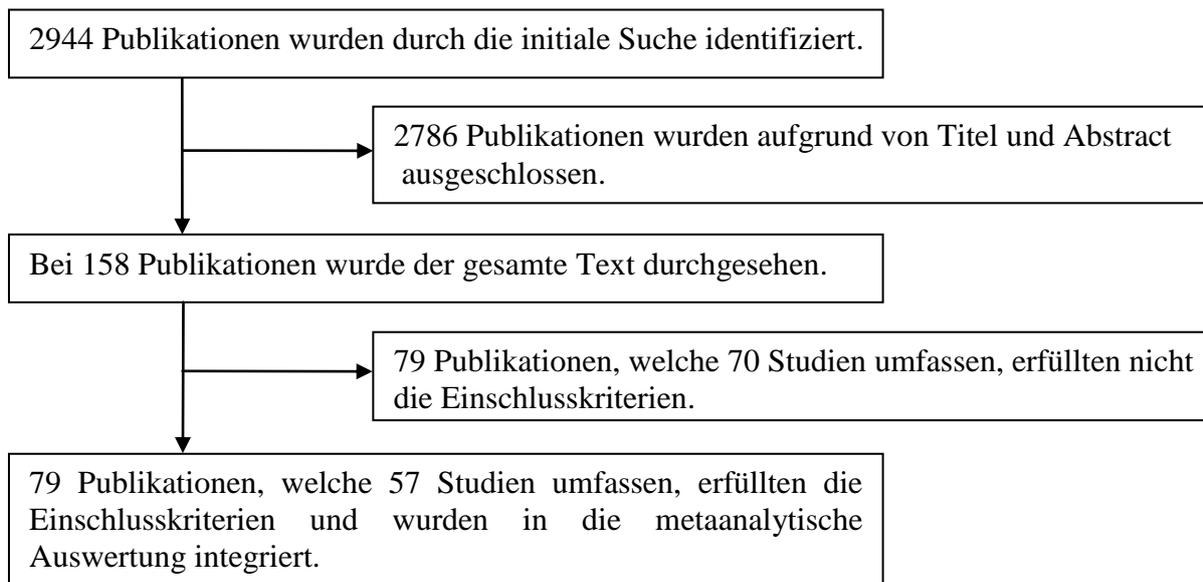


Abbildung 1: Flussdiagramm der systematischen Literaturrecherche.

Insgesamt konnten 57 doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studien in die vorliegende Metaanalyse eingeschlossen werden (Tabelle 1), welche zusammen ein Teilnehmerkollektiv von 3372 Patienten umfassten. Als Vergleichssubstanzen zu Haloperidol wurde in neun Studien Bromperidol (Brannen et al., 1981; Denijs, 1980; Germana und Rapisarda, 1990; Itoh, 1985; Kodama et al., 1984; Malfroid et al., 1978; Mauri et al., 1994; Pöldinger et al., 1977; Spina et al., 1992), in zwei Clopenthixol (Heikkilä et al., 1981; Serafetinides et al., 1972), in zwei Droperidol (Cocchi et al., 1971; Cocito et al., 1970), in drei Fluphenazin (Faretra et al., 1970; Hall et al., 1968; Kinon et al., 1993) in sechs Loxapin (Bueno, 1979; Mattke und Wisuschil, 1976; Paprocki et al., 1976; Pool et al., 1976; Selman et al., 1976; Versiani et al., 1978), in einer Methylperidol (Nishimatu et al., 1975), in einer Nemonaprid (Mori et al., 1989), in einer Mesoridazin (White et al., 1981), in vier Molindon (Dufresne et al., 1993; Fuentenebro et al., 1989; Escobar et al., 1985; Glazer und Hafez, 1990), in zwei Perphenazin

(Goldstein et al., 1969; Kurihara et al., 1983), in drei Pimozid (Gowardman et al., 1973; Haas und Beckmann, 1982; Silverstone et al., 1984), in drei Pipotiazin (Bechelli et al., 1983; Darondel et al., 1981; Giordana und Frenay, 1984), in einer Propericiazin (Nishikawa et al., 1984), in vier Sulpirid (Cassano et al., 1975; Gerlach et al., 1985; Okuda et al., 1979; Rama Rao et al., 1981), in einer Thiopropazat (Hollister et al., 1962), in fünf Thiothixen (Abuzzahab und Zimmerman, 1982; Engelhardt et al., 1978; Howard, 1974; Teja et al., 1975; Tobin und Robinson, 1980), in einer Timiperon (Kariya et al., 1983), in sechs Trifluoperazin (Goldstein und Clyde, 1966; Luckey und Schiele, 1967; O'Brien et al., 1974; Rubin, 1971; Stewart et al., 1969; Teja et al., 1975), in zwei Trifluperidol (Gallant et al., 1967; Ulmar et al., 1990) und in einer Zuclopenthixol (Heikkilä et al., 1992) verabreicht.

Von den 57 inkludierten klinischen Studien untersuchten eine ein kindliches (Faretra et al., 1970) und zwei ein jugendliches Teilnehmerkollektiv (Pool et al., 1976; Versiani et al., 1978). In zwei Studien wurde ein Cross-Over Studiendesign verwendet (Gerlach et al., 1985; Stewart et al., 1969).

Eine Studie zur Evaluation der Wirksamkeit einer antipsychotischen Rückfallprophylaxe wurde mit einer Studiendauer von über sechs Monaten durchgeführt (Nishikawa et al., 1984). Über alle eingeschlossenen Studien hinweg umfasste die Dauer der doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studienphase eine Zeitspanne von sechs Tagen (Baastrup et al., 1993) bis zu einer maximalen Dauer von einem Jahr (Nishikawa et al., 1984) und die Anzahl der Studienteilnehmer in den Einzelstudien variierte zwischen 18 (Glazer und Hafez, 1990; Rubin, 1971) und 206 (Itoh, 1985).

Während in der Mehrheit der Studien ein flexibles Dosierungsschema angewendet wurde, wurden fünf Studien mit einer fixen Dosierung der untersuchten Medikamente durchgeführt (Cocchi et al., 1971; Darondel et al., 1981; Kinon et al., 1993; Mauri et al., 1994; Nishikawa et al., 1984). Die mittlere Haloperidol-Dosis am Studienende variierte zwischen 6,6 mg/Tag (Pöldinger et al., 1977) und 30,4 mg/Tag (Brannen et al., 1981). In der Langzeitstudie zur Rückfallprophylaxe von Nishikawa et al. (1984) war die Dosierung von Haloperidol auf maximal 6 mg/Tag begrenzt. Die höchste maximal zulässige Haloperidol-Dosis betrug 100 mg/Tag in der Studie von White et al. (1981).

Tabelle 1: Charakteristika der 57 in die Metaanalyse inkludierten doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studien (angeordnet in alphabetischer Reihenfolge nach dem Namen der einzelnen Antipsychotika der ersten Generation in der Kontrollgruppe).

Studie	Methodik	Teilnehmer	Interventionen
Bromperidol			
Brannen et al., 1981	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelblind Studiendesign: parallel Studiendauer: 4 Wochen Setting: stationär	Studienteilnehmer (n): 47 Diagnosen (DSM-II): chronisch undifferenzierte Schizophrenie (n=21), paranoide Schizophrenie (n=18), akute Schizophrenie (n=3), schizoaffektive Störung (n=3), hebephrene Schizophrenie (n=2) Geschlecht: 23 M, 24 F Alter: Durchschnitt: 32 Jahre	1. Haloperidol (mittlere finale Dosierung: 30,4 mg/Tag), n=24 2. Bromperidol (mittlere finale Dosierung: 39,8 mg/Tag), n=23
Denijs, 1980	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelblind Studiendesign: parallel Studiendauer: 4 Wochen Setting: stationär	Studienteilnehmer (n): 37 Diagnose: paranoide schizophrene Psychose (n=15), paranoide psychogene Psychose (n=7), manische Psychose (n=5), katatone schizophrene Psychose (n=2), transiente Psychose (n=1), andere Formen der Psychose (n=7) Geschlecht: 15 M, 22 F Alter: Durchschnitt: 33 Jahre	1. Haloperidol (mittlere Dosierung: 12 mg/Tag), n=17 2. Bromperidol (mittlere Dosierung: 9-12 mg/Tag), n=20
Germana und Rapisarda, 1990	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelblind Studiendesign: parallel Studiendauer: mittlere Dauer: 19 Tage Setting: stationär	Studienteilnehmer (n): 36 Diagnose: Schizophrenie (n=27), delirantes Syndrom (n=2), verschiedene Formen von Psychosen (n=7) Geschlecht: 24 M, 12 F Alter: Durchschnitt: 36 Jahre	1. Haloperidol (mittlere Dosierung: 5,3 mg/Tag), n=18 2. Bromperidol (mittlere Dosierung: 5,5 mg/Tag), n=28
Itoh, 1985	Zuordnung: angenommene Randomisierung Verblindung: doppelblind Studiendesign: parallel Studiendauer: 12 Wochen Setting: unklar	Studienteilnehmer (n): 164 Diagnose: Schizophrenie Geschlecht: unklar Alter: unklar	1. Haloperidol (bis zu 18 mg/Tag erlaubt), n=80 2. Bromperidol (bis zu 18 mg/Tag erlaubt), n=84

Kodoma et al., 1984	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelblind Studiendesign: parallel Studiendauer: 8 Wochen Setting: stationär und ambulant	Studienteilnehmer (n): 68 Diagnose: Schizophrenie Geschlecht (n=46): 26 M, 40 F Alter: 30-49 Jahre	1. Haloperidol (Dosierungsspanne zwischen 2 und 30 mg/Tag), n=32 2. Bromperidol (Dosierungsspanne zwischen 3 und 30 mg/Tag), n=34
Malfroid et al., 1978	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelblind Studiendesign: parallel Studiendauer: 4 Wochen Setting: unklar	Studienteilnehmer (n): 24 Diagnose: paranoide Schizophrenie (n=12), katatone Schizophrenie (n=9), chronische Psychose (n=3) Geschlecht: 24 M Alter: Durchschnitt: 49 Jahre	1. Haloperidol (mittlere Dosierung: 6-8 mg/Tag), n=12 2. Bromperidol (mittlere Dosierung: 4-8 mg/Tag), n=12
Mauri et al., 1994	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelblind Studiendesign: parallel Studiendauer: unklar Setting: stationär	Studienteilnehmer (n): 40 Diagnose (DSM-III-R): paranoide Schizophrenie (n=18), undifferenzierte Schizophrenie (n=10), desorganisierte Schizophrenie (n=6), residuale Schizophrenie und schizoaffektive Störung (n=2), schizophrene Störung (n=4) Geschlecht: 23 M, 17 F Alter: Durchschnitt: 34 Jahre	1. Haloperidol (fixe Dosierung: 10 mg/Tag), n=20 2. Bromperidol (fixe Dosierung: 10 mg/Tag), n=20
Pöldinger et al., 1977	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelblind Studiendesign: parallel Studiendauer: 28 Tage Setting: unklar	Studienteilnehmer (n): 40 Diagnose: schizophreses Syndrom (n=33), erregbare Persönlichkeit (n=4), paranoides Syndrom (n=1), reaktive Erregung (n=1), hypochondriale Neurose (n=1) Geschlecht: unklar Alter: Durchschnitt: 50 Jahre	1. Haloperidol (mittlere finale Dosierung: 6,6 mg/Tag), n=20 2. Bromperidol (mittlere finale Dosierung: 6,6 mg/Tag), n=20
Spina et al., 1992	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelblind Studiendesign: parallel Studiendauer: 8 Wochen Setting: stationär (zumindest zu Studienbeginn)	Studienteilnehmer (n): 42 Diagnose: residuale Schizophrenie (n=19), paranoide Schizophrenie (n=11), desorganisierte Schizophrenie (n=7), undifferenzierte Schizophrenie (n=4), katatone Schizophrenie (n=1) Geschlecht: 31 M, 11 F Alter: Durchschnitt: 43 Jahre	1. Haloperidol (mittlere finale Dosierung: 6,7 mg/Tag), n=21 2. Bromperidol (mittlere finale Dosierung: 7,1 mg/Tag), n=21

Clopenthixol			
Heikkliä et al., 1981	Zuordnung: angenommene Randomisierung Verblindung: doppelblind Studiendesign: parallel Studiendauer: min. 8 Wochen Setting: stationär	Studienteilnehmer (n): 62 Diagnose: Schizophrenie (n=58), sonstige Diagnosen wie paranoide Zustände, Depression oder Persönlichkeitsstörungen (n=5) Geschlecht: 41 M, 42 F Alter: Durchschnitt: 43 Jahre	1. Haloperidol (mittlere finale Dosierung: 10 mg/Tag), n=33 2. Cis(Z)-clopenthixol (mittlere finale Dosierung: 40 mg/Tag), n=30
Serafetinidis et al., 1972	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelblind Studiendesign: parallel (weitere Studienarme untersuchen Chlorpromazin und Plazebo) Studiendauer: 12 Wochen Setting: stationär	Studienteilnehmer (n): 29 Diagnose: chronische Schizophrenie Geschlecht: 12 M, 17 F Alter: Durchschnitt: 42 Jahre	1. Haloperidol (mittlere Dosierung: 12,3 mg/Tag), n=14 2. Clopenthixol (mittlere Dosierung: 205 mg/Tag), n=15
Droperidol			
Cocchi et al., 1971	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelblind Studiendesign: parallel Studiendauer: 30 Tage Setting: stationär	Studienteilnehmer (n): 40 Diagnose: paranoide Schizophrenie (n=17), hebephrene Schizophrenie (n=12), pseudoneurotische Schizophrenie (n=4), Schizophrenia simplex (n=4), andere Formen der Schizophrenie (n=3) Geschlecht: 24 M, 16 F Alter: Durchschnitt: 25 Jahre	1. Haloperidol (fixes Dosierungsschema: Plateau von 10mg/Tag über 10 Tage), n=20 2. Droperidol (fixes Dosierungsschema: Plateau von 10mg/Tag über 10 Tage), n=20
Cocito et al., 1970	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelblind Studiendesign: parallel Studiendauer: mittlere Dauer: 63 Tage Setting: stationär	Studienteilnehmer (n): 46 Diagnose: paranoide Schizophrenie (n=22), hebephrene Schizophrenie (n=10), katatone Schizophrenie (n=2), atypische wahnhafte Symptomatik (n=1), andere Formen der Schizophrenie (n=10) Geschlecht: 46 M Alter: Durchschnitt: 35 Jahre	1. Haloperidol (mittlere Dosierung: 6 mg/Tag), n=23 2. Droperidol (mittlere Dosierung: 6,32 mg/Tag), n=22

Fluphenazin			
Faretra et al., 1970	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelblind Studiendesign: parallel Studiendauer: 8 Wochen Setting: stationär	Studienteilnehmer (n): 60 Kinder Diagnose: kindliche Schizophrenie (n=52), Psychose mit organischer Hirnschädigung (n=4), Psychose mit mentaler Retardierung (n=3), primäre Verhaltensstörung (n=1) Geschlecht: 44 M, 16 F Alter: Durchschnitt: 10 Jahre	1. Haloperidol (initiale Dosierung: 0,75 mg/Tag; max. Dosis: 3,75 mg/Tag), n=30 2. Fluphenazin (initiale Dosierung: 0,75 mg/Tag; max. Dosis: 3,75 mg/Tag), n=30
Hall et al., 1968	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelblind Studiendesign: parallel Studiendauer: 12 Wochen Setting: stationär	Studienteilnehmer (n): 50 Diagnose: Schizophrenie (therapierefraktär) Geschlecht: 50 M Alter: Durchschnitt: 45 Jahre	1. Haloperidol (mittlere finale Dosierung: 6,96 mg/Tag), n=25 2. Fluphenazin (mittlere finale Dosierung: 17,86 mg/Tag), n=25
Kinon et al., 1993	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelblind Studiendesign: parallel Studiendauer: 4 Wochen Setting: stationär	Studienteilnehmer (n): 58 (Non-Responder auf eine offene Pharmakotherapie mit Fluphenazin (n=156)) Diagnose (DSM-III-R) (n=78): Schizophrenie (n=120), schizoaffektive Störung (n=26), schizophrene Störung (n=10) Geschlecht (n=156): 100 M, 56 F Alter (n=156): Durchschnitt: 29 Jahre	1. Haloperidol (fixe Dosierung: 20 mg/Tag), n=13 (Studienbeender) 2. Fluphenazin (fixe Dosierung: 20 mg/Tag), n=18 (Studienbeender) 3. Fluphenazin (fixe Dosierung: 80 mg/Tag), n=16 (Studienbeender)
Loxapin			
Bueno, 1979	Zuordnung: angenommene Randomisierung Verblindung: doppelblind Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Wochen Setting: stationär	Studienteilnehmer (n): 40 Diagnose: Schizophrenie (n=28), akute schizophrene Episode (n=4), katatone Schizophrenie (n=3), hebephrene Schizophrenie (n=3) Geschlecht: 27 M, 11 F Alter: Durchschnitt: 29 Jahre	1. Haloperidol (mittlere Dosierung: 5,4 mg/Tag), n=19 (Studienbeender) 2. Loxapin (mittlere Dosierung: 58,3 mg/Tag), n=19 (Studienbeender)
Mattke und Wisuschil, 1976	Zuordnung: angenommene Randomisierung Verblindung: doppelblind Studiendesign: parallel Studiendauer: 4 Wochen Setting: unklar	Studienteilnehmer (n): 40 Diagnose: akute Schizophrenie (ICD-8) Geschlecht: 17 M, 23 F Alter: Durchschnitt: 29 Jahre	1. Haloperidol, n=18 2. Loxapin, n=22

Paprocki et al., 1976	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelblind Studiendesign: parallel Studiendauer: 90 Tage Setting: stationär	Studienteilnehmer (n): 50 Diagnose: Schizophrenie Geschlecht: 50 F Alter: unklar	1. Haloperidol, n=25 2. Loxapin, n=25
Pool et al., 1976	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelblind Studiendesign: parallel (dritter Studienarm untersucht Plazebo) Studiendauer: 4 Wochen Setting: stationär	Studienteilnehmer (n): 51 Diagnose: Schizophrenie Geschlecht: 28 M, 23 F Alter: Durchschnitt: 16 Jahre	1. Haloperidol (mittlere Dosierung: 9,8 mg/Tag), n=25 2. Loxapin (mittlere Dosierung: 87,5 mg/Tag), n=26
Selman et al., 1976	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelblind Studiendesign: parallel (dritter Studienarm untersucht Plazebo) Studiendauer: 12 Wochen Setting: stationär	Studienteilnehmer (n): 58 Diagnose: Schizophrenie Geschlecht: 47 M, 11 F Alter: Durchschnitt: 32 Jahre	1. Haloperidol (mittlere finale Dosierung: 12 mg/Tag), n=29 2. Loxapin (mittlere finale Dosierung: 150 mg/Tag), n=29
Versiani et al., 1978	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelblind Studiendesign: parallel Studiendauer: 4 Wochen Setting: stationär	Studienteilnehmer (n): 50 Diagnose: hebephrene Schizophrenie (n=17), katatone Schizophrenie (n=17), paranoide Schizophrenie (n=9), schizoaffektive Schizophrenie (n=4), Schizophrenia simplex (n=2), residuale Schizophrenie (n=1) Geschlecht: 48 M, 2 F Alter: Durchschnitt: 16 Jahre	1. Haloperidol (mittlere Dosierung: 7,6 mg/Tag), n=25 2. Loxapin (mittlere Dosierung: 70,4 mg/Tag), n=25
Methylperidol			
Nishimatu et al., 1975	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelblind Studiendesign: parallel Studiendauer: 8 Wochen Setting: v.a. stationär	Studienteilnehmer (n): 82 Diagnose: Schizophrenie Geschlecht (n=72): 51 M, 21 F Alter (n=72): Durchschnitt: 30 Jahre	1. Haloperidol (min. Dosierung: 6 mg/Tag), n=37 (Studienbeender) 2. Methylperidol (min. Dosierung: 30 mg/Tag), n=35 (Studienbeender)

Nemonaprid			
Mori et al., 1989	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelblind Studiendesign: parallel Studiendauer: 8 Wochen Setting: v.a. stationär	Studienteilnehmer (n): 167 Diagnose: Schizophrenie Geschlecht: 101 M, 66 F Alter: unklar	1. Haloperidol (max. Dosierung: 20 mg/Tag), n=86 2. Nemonaprid (max. Dosierung: 30 mg/Tag), n=81
Mesoridazin			
White et al., 1981	Zuordnung: angenommene Randomisierung Verblindung: doppelblind Studiendesign: parallel Studiendauer: 4 Wochen Setting: stationär	Studienteilnehmer (n): 39 Diagnose: paranoide Schizophrenie (n=17), nicht-paranoide Schizophrenie (n=22) Geschlecht: 18 M, 21 F Alter: Durchschnitt: 28 Jahre	1. Haloperidol (mittlere Dosierung: 28 mg/Tag), n=21 2. Mesoridazin (mittlere Dosierung: 421 mg/Tag), n=18
Molindon			
Dufresne et al., 1993	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelblind Studiendesign: parallel (dritter Studienarm untersucht Thioridazin) Studiendauer: 6 Wochen Setting: unklar	Studienteilnehmer (n): 30 Diagnose: Schizophrenie (DSM-III) Geschlecht: 16 M, 14 F Alter (n=35): Durchschnitt: 34 Jahre	1. Haloperidol (max. Dosierung: 40 mg/Tag), n=16 2. Molindon (max. Dosierung: 200 mg/Tag), n=14
Fuentenebro et al., 1989	Zuordnung: angenommene Randomisierung Verblindung: doppelblind Studiendesign: parallel Studiendauer: 2 Wochen Setting: unklar	Studienteilnehmer (n): 50 Diagnose: Schizophrenie (DSM-III) Geschlecht: unklar Alter: unklar	1. Haloperidol (initial 5 mg i.m., danach Umstellung auf orale Medikation innerhalb der ersten 24-48 Stunden), n=unklar 2. Molindon (initial 2 mg i.m., danach Umstellung auf orale Medikation innerhalb der ersten 24-48 Stunden), n=unklar

Escobar et al., 1985	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelblind Studiendesign: parallel Studiendauer: 4 Wochen Setting: stationär (zumindest zu Studienbeginn)	Studienteilnehmer (n): 35 Diagnose: akute Exazerbation einer Schizophrenie (DSM-III) Geschlecht: 32 M, 3 F Alter: Durchschnitt: 37 Jahre	1. Haloperidol (max. erlaubte orale Dosierung: 32,4 mg/Tag; Spanne zwischen 10 und 60 mg/Tag), n=15 (Probanden mit zumindest einer Woche oraler Medikation) 2. Molindon (max. erlaubte orale Dosierung: 160 mg/Tag; Spanne zwischen 50 und 400 mg/Tag), n=15 (Probanden mit zumindest einer Woche oraler Medikation) (i.m. Medikation war für beide Substanzen nur innerhalb der ersten 12-72 Stunden erlaubt)
Glazer und Hafez, 1990	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelblind Studiendesign: parallel Studiendauer: min. 2 Wochen Setting: ambulant	Studienteilnehmer (n): 18 Diagnose: Schizophrenie und schizoaffektive Störung, jeweils zusammen mit tardiver Dyskinesie Geschlecht: 8 M, 10 F. Alter: Durchschnitt: 47 Jahre	1. Haloperidol (mittlere Dosierung zwischen 19,3 mg/Tag und 34,3 mg/Tag), n=9 2. Molindon (mittlere Dosierung zwischen 75 mg/Tag und 145 mg/Tag), n=9
Perphenazin			
Goldstein et al., 1969	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelblind Studiendesign: parallel Studiendauer: 5 Wochen (erste Studienphase) Setting: stationär	Studienteilnehmer (n): 250 Diagnose: Psychose Geschlecht: unklar Alter: Einschlusskriterium: 21-65 Jahre	1. Haloperidol, n=unklar 2. Perphenazin, n=unklar
Kurihara et al., 1983	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelblind Studiendesign: parallel (dritter Studienarm untersucht Clozapamin) Studiendauer: 8 Wochen Setting: v.a. stationär	Studienteilnehmer (n): 189 Diagnose: Schizophrenie Geschlecht: 105 M, 84 F Alter: die meisten Studienteilnehmer waren zwischen 30 und 49 Jahre alt	1. Haloperidol (Dosierungsspanne: 3 bis 12 mg/Tag), n=94 2. Perphenazin: (Dosierungsspanne: 9 bis 36 mg/Tag), n=95

Pimozid			
Gowardman et al., 1973	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelblind Studiendesign: parallel Studiendauer: 12 Wochen Setting: stationär	Studienteilnehmer (n): 20 Diagnose: paranoide Schizophrenie (n=15), hebephrene Schizophrenie (n=3), katatone Schizophrenie (n=1), schizoaffektive Psychose (n=1) Geschlecht: unklar Alter: Durchschnitt: 49 Jahre	1. Haloperidol (mittlere Dosierung: 10,15 mg/Tag), n=10 2. Pimozid (mittlere Dosierung: 5,1 mg/Tag), n=10
Haas und Beckmann, 1982	Zuordnung: angenommene Randomisierung Verblindung: doppelblind Studiendesign: parallel Studiendauer: 30 Tage Setting: stationär	Studienteilnehmer (n): 30 Diagnose (ICD-8): paranoid-halluzinatorische Schizophrenie (n=19), chronisch undifferenzierte Schizophrenie (n=10), schizoaffektive Schizophrenie (n=1) Geschlecht: 13 M, 17 F Alter: Durchschnitt: 39 Jahre	1. Haloperidol (mittlere finale Dosierung: 23,75 mg/Tag), n=15 2. Pimozid (mittlere finale Dosierung: 20,36 mg/Tag), n=15
Silverstone et al., 1984	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelblind Studiendesign: parallel Studiendauer: 28 Tage Setting: stationär	Studienteilnehmer (n): 22 Diagnose: akute Schizophrenie Geschlecht: 11 M, 11 F Alter: Durchschnitt: 39 Jahre	1. Haloperidol (mittlere finale Dosierung: 22,2 mg/Tag), n=12 2. Pimozid (mittlere finale Dosierung: 21,6 mg/Tag), n=10
Pipotiazin			
Bechelli et al., 1983	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelblind Studiendesign: parallel (dritter Studienarm untersucht Plazebo) Studiendauer: 27 Tage Setting: stationär	Studienteilnehmer (n): 59 Diagnose: hebephrene Schizophrenie (n=34), Schizophrenia simplex (n=14), paranoide Schizophrenie (n=9), residuale Schizophrenie (n=2). Geschlecht: 59 M Alter: Durchschnitt: 29 Jahre	1. Haloperidol (mittlere Dosierung: 11,5 mg/Tag), n=30 2. Pipotiazin (mittlere Dosierung: 21,4 mg/Tag), n=29
Darondel et al., 1981	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelblind Studiendesign: parallel Studiendauer: 4 Wochen Setting: stationär	Studienteilnehmer (n): 45 Diagnose: paranoide Schizophrenie (n=20), hebephrene Schizophrenie (n=9), Schizophrenia simplex (n=7), residuale Schizophrenie (n=1), Paranoia (n=1), delirantes Syndrom (n=7) Geschlecht: 34 M, 11 F Alter: Durchschnitt: 41 Jahre	1. Haloperidol (fixe Dosierung: 15 mg/Tag), n=23 2. Pipotiazin (fixe Dosierung: 30 mg/Tag), n=22

Giordana und Frebay, 1984	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelblind Studiendesign: parallel Studiendauer: 3 Wochen Setting: stationär und ambulant	Studienteilnehmer (n): 30 Diagnose: paranoide Schizophrenie (n=16), hebephrene Schizophrenie (n=5), Schizophrenia simplex (n=5), dysthyme Schizophrenie (n=4) Geschlecht: unklar Alter: Durchschnitt: 37 Jahre	1. Haloperidol (initiale Dosierung: 15 mg/Tag), n=15 2. Pipotiazin (initiale Dosierung: 15 mg/Tag), n=15
Propericiazin			
Nishikawa et al., 1984	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelblind Studiendesign: parallel Studiendauer: max. 1 Jahr Setting: ambulant	Studienteilnehmer (n): 74 Diagnose: Schizophrenie (DSM-III) Geschlecht: 44 M, 30 F Alter: unklar	1. Haloperidol (fixe Dosierung: 1 mg/Tag (n=13), 3 mg/Tag (n=12) oder 6 mg/Tag (n=12)), n=37 2. Propericiazin (fixe Dosierung: 10 mg/Tag (n=13), 30 mg/Tag (n=12) oder 60 mg/Tag (n=12)), n=37
Sulpirid			
Cassano et al., 1975	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelblind Studiendesign: parallel Studiendauer: 30 Tage Setting: stationär	Studienteilnehmer (n): 76 Diagnose: paranoide und hebephrene Schizophrenie Geschlecht: unklar Alter: Durchschnitt: 38 Jahre	1. Haloperidol (mittlere Dosierung: 5 mg/Tag), n=36 (analysierte Studienteilnehmer) 2. Sulpirid (mittlere Dosierung: 1000 mg/Tag), n=34 (analysierte Studienteilnehmer)
Gerlach et al., 1985	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelblind Studiendesign: cross-over Studiendauer: 12 Wochen (bis zum ersten cross-over) Setting: stationär	Studienteilnehmer (n): 28 Diagnose: Schizophrenie Geschlecht (n=20): 17 M, 3 F Alter (n=20): Durchschnitt: 34 Jahre	1. Haloperidol (mittlere finale Dosierung: 12 mg/Tag), n=10 (Studienbeender) 2. Sulpirid (mittlere finale Dosierung: 2000 mg/Tag), n=10 (Studienbeender)
Okuda et al., 1979	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelblind Studiendesign: parallel Studiendauer: 8 Wochen Setting: stationär	Studienteilnehmer (n): 74 Diagnose: chronische Schizophrenie (n=40), akute Schizophrenie (n=34) Geschlecht: 36 M, 28 F Alter: 14-54 Jahre	1. Haloperidol (Dosierungsspanne: 3 bis 10 mg/Tag), n=37 2. Sulpirid: (Dosierungsspanne: 300 bis 1200 mg/Tag), n=37
Rama Rao et al., 1981	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelblind Studiendesign: parallel Studiendauer: 12 Wochen Setting: stationär	Studienteilnehmer (n): 30 Diagnose: Schizophrenie Geschlecht: 30 F Alter: Durchschnitt: 60 Jahre	1. Haloperidol (Fortsetzung der Dosierung vor Studieneinschluss), n=15 2. Sulpirid (fixe Dosierung: 1200 mg/Tag), n=15

Thiopropazat			
Hollister et al., 1962	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelblind Studiendesign: parallel Studiendauer: 12 Wochen Setting: stationär	Studienteilnehmer (n): 112 Diagnose: paranoide Schizophrenie (n=59), undifferenzierte Schizophrenie (n=23), katatone Schizophrenie (n=7), hebephrene Schizophrenie (n=3), andere Arten der Schizophrenie (n=4) Geschlecht: 112 M Alter: Durchschnitt: 36 Jahre	1. Haloperidol (mittlere finale Dosierung: 8 mg/Tag), n=52 (Studienbeender von min. 6 Wochen) 2. Thiopropazat (mittlere finale Dosierung: 80 mg/Tag), n=44 (Studienbeender von min. 6 Wochen)
Thiothixen			
Abbuzzahab und Zimmerman, 1982	Zuordnung: angenommene Randomisierung Verblindung: doppelblind Studiendesign: parallel Studiendauer: 24 Wochen Setting: ambulant	Studienteilnehmer (n): 57 Diagnose: Schizophrenie Geschlecht (n=46): 20 M, 16 F Alter (n=46): Durchschnitt: 34 Jahre	1. Haloperidol (mittlere Dosierung: 17,5 mg/Tag), n=22 2. Thiothixen (mittlere Dosierung: 31,8 mg/Tag), n=24
Engelhardt et al., 1978	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelblind Studiendesign: parallel Studiendauer: 24 Wochen Setting: ambulant	Studienteilnehmer (n): 80 Diagnose (n=36): chronisch undifferenzierte Schizophrenie (n=24), paranoide Schizophrenie (n=12) Geschlecht (n=36): 22 M, 14 F Alter (n=36): 35 Jahre	1. Haloperidol (mittlere Dosierung: 5,7 mg/Tag), n=38 2. Thiothixen (mittlere Dosierung: 31,8 mg/Tag), n=42
Howard, 1974	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelblind Studiendesign: parallel (dritter Studienarm untersucht Plazebo) Studiendauer: max. 12 Wochen Setting: stationär	Studienteilnehmer (n): 33 Diagnose: Schizophrenie (n=26), bipolare Depression (n=4), psychotische Reaktion infolge eines Traumas (n=1), Psychose mit mentaler Retardierung (n=1), involutive Psychose (n=1); alle Patientinnen therapieresistent Geschlecht: 33 F Alter: Durchschnitt: 46 Jahre	1. Haloperidol (max. Dosierung: 200 mg), n=17 2. Thiothixen (max. Dosierung: 200 mg), n=16

Teja et al., 1975	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelblind Studiendesign: parallel (weitere Studienarme untersuchen Chlorpromazin und Plazebo) Studiendauer: 16 Wochen Setting: stationär	Studienteilnehmer (n): 42 Diagnose: chronische therapierefraktäre Schizophrenie Geschlecht (n=66): 36 F, 30 M Alter (n=66): Durchschnitt: 38 Jahre	1. Haloperidol („Standarddosierung“ nach 2 Wochen: 25 mg, max. Dosierung nach 6 Wochen: 45 mg), n=13 2. Thiothixen („Standarddosierung“ nach 2 Wochen: 50 mg, max. Dosierung nach 6 Wochen: 90 mg), n=14 3. Trifluoperazin („Standarddosierung“ nach 2 Wochen: 50 mg, max. Dosierung nach 6 Wochen: 90 mg), n=15
Tobin und Robinson, 1980	Zuordnung: angenommene Randomisierung Verblindung: doppelblind Studiendesign: parallel Studiendauer: 12 Wochen Setting: ambulant	Studienteilnehmer (n): 50 Diagnose: paranoide Schizophrenie (n=33), schizoaffektive Schizophrenie (n=7), undifferenzierte Schizophrenie (n=5), hebephrene Schizophrenie (n=3), katatone Schizophrenie (n=2) Geschlecht: 18 M, 32 F Alter: Durchschnitt: 32 Jahre	1. Haloperidol (mittlere Dosierung: ca. 4 mg/Tag), n=25 2. Thiothixen (mittlere Dosierung: ca. 8 mg/Tag), n=25
Timiperon			
Kariya et al., 1983	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelblind Studiendesign: parallel Studiendauer: 12 Wochen Setting: v.a. stationär	Studienteilnehmer (n): 212 Diagnose: Schizophrenie Geschlecht: 109 M, 97 F Alter: Einschlusskriterium: 15-60 Jahre	1. Haloperidol (max. Dosierung: 18 mg/Tag), n=106 (Studienbeender) 2. Timiperon (max. Dosierung: 12 mg/Tag), n=100 (Studienbeender)
Trifluoperazin			
Goldstein und Clyde, 1966	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelblind Studiendesign: parallel Studiendauer: unklar Setting: stationär	Studienteilnehmer (n): 21 Diagnose: akute Psychose Geschlecht: unklar Alter: Einschlusskriterium: 21-55 Jahre	1. Haloperidol (Dosierung zwischen 10 und 22 mg/Tag), n=8 (Studienbeender) 2. Trifluoperazin (Dosierung zwischen 7 und 20 mg/Tag), n=10 (Studienbeender)
Luckey und Schiele, 1967	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelblind Studiendesign: parallel Studiendauer: 12 Wochen Setting: ambulant	Studienteilnehmer (n): 29 Diagnose (n=9): paranoide Schizophrenie (n=4), schizoaffektive Schizophrenie (n=3), undifferenzierte Schizophrenie (n=2) Geschlecht: unklar Alter: unklar	1. Haloperidol (max. Dosierung: 15 mg/Tag), n=13 2. Trifluoperazin (max. Dosierung: 30 mg/Tag), n=13

O'Brian et al., 1974	Zuordnung: angenommene Randomisierung Verblindung: doppelblind Studiendesign: parallel Studiendauer: 3 Wochen Setting: stationär	Studienteilnehmer (n): 30 Diagnose: paranoide Schizophrenie (n=20), paranoide Persönlichkeitsstörung (n=2), paranoider Zustand (n=1), impulsive Persönlichkeitsstörung (n=1) Geschlecht: 22 M, 2 F Alter: Durchschnitt: 30 Jahre	1. Haloperidol (max. Dosierung: 20 mg/Tag), n=15 2. Trifluoperazin (max. Dosierung: 48 mg/Tag), n=15
Rubin, 1971	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelblind Studiendesign: parallel Studiendauer: 5-79 Tage Setting: stationär	Studienteilnehmer (n): 18 Diagnose: paranoide Schizophrenie (n=13), undifferenzierte Schizophrenie (n=4), bipolare Störung (n=1) Geschlecht: 18 M Alter: Durchschnitt: 38 Jahre	1. Haloperidol (min. Dosierung: 2 mg/Tag, max. Dosierung: 20 mg/Tag), n=10 2. Trifluoperazin (min. Dosierung: 6 mg/Tag, max. Dosierung: 60 mg/Tag), n=8
Stewart et al., 1969	Zuordnung: angenommene Randomisierung Verblindung: doppelblind Studiendesign: cross-over Studiendauer: unklar Setting: unklar	Studienteilnehmer (n): 50 Diagnose: chronische Schizophrenie Geschlecht: 34 M, 16 F Alter: Durchschnitt: 49 Jahre	1. Haloperidol (mittlere Dosis bis zum Auftreten extrapyramidaler Nebenwirkungen: 10,5 mg/Tag), n=25 2. Trifluoperazin (mittlere Dosis bis zum Auftreten extrapyramidaler Nebenwirkungen: 14,3 mg/Tag), n=25
Teja et al., 1975	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelblind Studiendesign: parallel (weitere Studienarme untersuchen Chlorpromazin und Plazebo) Studiendauer: 16 Wochen Setting: stationär	Studienteilnehmer (n): 42 Diagnose: chronische therapierefraktäre Schizophrenie Geschlecht (n=66): 36 F, 30 M Alter (n=66): Durchschnitt: 38 Jahre	1. Haloperidol („Standarddosierung“ nach 2 Wochen: 25 mg, max. Dosierung nach 6 Wochen: 45 mg), n=13 2. Thiothixen („Standarddosierung“ nach 2 Wochen: 50 mg, max. Dosierung nach 6 Wochen: 90 mg), n=14 3. Trifluoperazin („Standarddosierung“ nach 2 Wochen: 50 mg, max. Dosierung nach 6 Wochen: 90 mg), n=15

Trifluperidol			
Gallant et al., 1967	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelblind Studiendesign: parallel (dritter Studienarm untersucht Chlorpromazin) Studiendauer: 30 Tage Setting: stationär	Studienteilnehmer (n): 39 Diagnose: Schizophrenie Geschlecht (n=58 (inkl. Chlorpromazin-Gruppe)): 30 M, 28 F Alter (n=58): Durchschnitt: 33 Jahre	1. Haloperidol (max. Dosierung: 16 mg/Tag), n=19 2. Trifluperidol (max. Dosierung: 4 mg/Tag), n=20
Ulmar et al., 1990	Zuordnung: angenommene Randomisierung Verblindung: doppelblind Studiendesign: parallel Studiendauer: 28 Tage Setting: unklar	Studienteilnehmer (n): 70 Diagnose: Schizophrenie Geschlecht: unklar Alter: 18-65 Jahre	1. Haloperidol, n=unklar 2. Trifluperidol, n=unklar
Zuclopenthixol			
Heikkilä et al., 1992	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelblind Studiendesign: parallel Studiendauer: 8 Wochen Setting: stationär	Studienteilnehmer (n): 49 Diagnose: akute Schizophrenie, Exazerbation einer chronischen Schizophrenie, paranoider Zustand oder reaktive paranoide Psychose Geschlecht: 19 M, 19 F Alter (n=38): Durchschnitt: 36 Jahre	1. Haloperidol (mittlere Dosierung in der vierten Woche: 10,3 mg/Tag), n=23 2. Zuclopenthixol (mittlere Dosierung in der vierten Woche: 33,5 mg/Tag), n=26

4.2. Methodische Qualität der inkludierten Studien

Nur drei der inkludierten Studien beschrieben ein adäquates Randomisierungsverfahren (Engelhardt et al., 1978; Gerlach et al., 1985; Giordana und Frenay, 1984), während für die übrigen Studien eine Randomisierung angegeben wurde, ohne den Mechanismus weiter zu spezifizieren. In 12 Studien (Abuzzahab und Zimmerman, 1982; Bueno, 1979; Fuentenebro et al., 1989; Haas und Beckmann, 1982; Heikkilä et al., 1981; Itoh, 1985; Mattke und Wisuschil, 1976; O'Brien et al., 1974; Stewart et al., 1969; Tobin und Robinson, 1980; Ulmar et al., 1990; White et al., 1981) wurde zwar keine zufällige Verteilung der Teilnehmer in die einzelnen Studiengruppen explizit erwähnt, jedoch wurde eine doppelte Verblindung beschrieben, so dass eine Randomisierung angenommen wurde. Keine Studie berichtete über möglicherweise getroffene Maßnahmen zur Sicherstellung der Geheimhaltung der Randomisierungsfolge ("allocation concealment").

Gemäß den Einschlusskriterien waren alle Studien doppelt verblindet, aber nur in 39 wurden detaillierte Informationen über den Mechanismus der Verblindung zur Verfügung gestellt. In den meisten Fällen war die Medikation mit Haloperidol äußerlich nicht von der Kontrollmedikation zu unterscheiden.

Die Studienabbruchsraten waren hoch (>25% des gesamten Teilnehmerkollektives) in 15 Studien, niedrig (<10%) in 17 Studien und moderat (10-25%) bzw. unklar in 25 Studien.

Nur zwei Studien erschienen frei von selektiver Berichterstattung (Cocito et al., 1970; Darondel et al., 1981), während 45 Studien ein hohes Risiko für dieses Item des "Risk of bias tool" aufwiesen. Insbesondere Standardabweichungen wurden in den Originalstudien häufig nicht ausgewiesen.

In nur drei Studien fanden sich keine Hinweise für das Vorliegen weiterer möglicher Bias-Quellen (Selman et al., 1976; Serafetinides et al., 1972; Spina et al., 1992).

Eine graphische Übersicht über die Ratings für die einzelnen Items des "Risk of bias tool" findet sich in Abbildung 2.

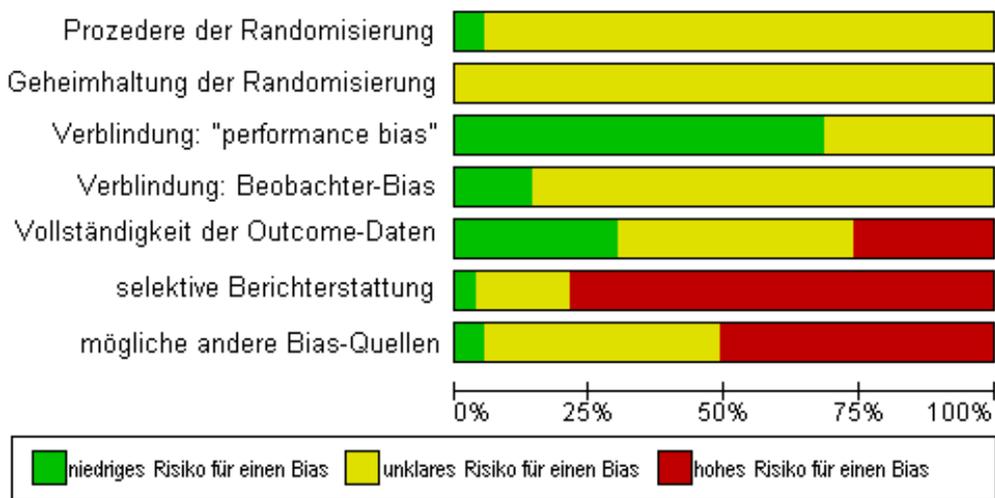


Abbildung 2: Dieses Balkendiagramm bildet die Ratings für jedes Item des "Risk of bias tool" als Prozentangaben über alle inkludierten Studien hinweg ab. Der grüne Anteil des Balkens repräsentiert ein niedriges Risiko für einen Bias, der gelbe Anteil illustriert ein unklares Risiko und der rote ein hohes Risiko.

4.3. Charakteristika der ausgeschlossenen Studien

Von den 127 klinischen Studien, die im Rahmen der systematischen Literaturrecherche detailliert analysiert worden sind, wurden insgesamt 70 ausgeschlossen. Der häufigste Grund für den Ausschluss von der metaanalytischen Statistik war eine fehlende bzw. inadäquate Randomisierung (N=28) gefolgt von einer fehlenden Umstellung auf eine orale Medikation innerhalb der ersten Studienwoche (N=9). Nicht den Einschlusskriterien entsprechende Diagnosen der Studienteilnehmer (N=8), keine doppelte Verblindung (N=6), ein Cross-Over Studiendesign ohne Präsentation der Ergebnisse für die erste Studienphase (N=6) und eine mit den Einschlusskriterien nicht konforme Medikation in der Kontrollgruppe (N=6) waren weitere Gründe für eine Exkludierung. Drei Studien untersuchten Augmentationstherapien und in zwei wurden keine Informationen über die Diagnosen der Teilnehmer zur Verfügung gestellt. Eine Publikation war eine Übersichtsarbeit und in einer weiteren wurden nur Responder auf eine parenterale antipsychotische Medikation auf eine orale umgestellt. Die detaillierten Gründe für den Ausschluss von der systematischen Datenanalyse werden separat für jede Studie in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Charakteristika der 70 von der metaanalytischen Auswertung ausgeschlossenen Studien mit Angabe der jeweiligen Gründe für die Exkludierung.

Studie	Grund des Ausschlusses
Al Haddad et al., 1996	Zuteilung: angenommene Randomisierung Studienteilnehmer: Patienten mit Manie, akuter Psychose und Exazerbation einer akuten Psychose Intervention: Haloperidol (i.m., danach orale Medikation) versus Zuclopenthixol i.m.
Alpert et al., 1995	Zuteilung: in der Publikation wurde keine Randomisierung erwähnt
Azima et al., 1960	Zuteilung: angenommene Randomisierung Studienteilnehmer: unklar Intervention: Haloperidol versus Plazebo
Baastrop et al., 1993	Zuordnung: randomisiert Verblindung: offen (keine Verblindung)
Barch und Carter, 2005	Zuteilung: in der Publikation wurde keine Randomisierung zwischen Haloperidol und Fluphenazin erwähnt
Baro et al., 1972	Zuteilung: in der Publikation wurde keine Randomisierung erwähnt
Bechelli und Navas-Filho, 1986	Zuteilung: angenommene Randomisierung Studienteilnehmer: stationäre schizophrene Patienten Intervention: Haloperidol (i.m., danach orale Medikation) versus Pipotiazin (i.m., danach Medikation mit Plazebo)
Boyer und Puech, 1987	Zuteilung: randomisiert Studienteilnehmer: Patienten mit Schizophrenie (DSM-III) Intervention: Haloperidol versus Amisulprid
Brook et al., 1998	Zuteilung: randomisiert Studienteilnehmer: von insgesamt 44 Studienteilnehmern hatten 27 eine Psychose infolge von Substanz-Missbrauch und 23 Studienteilnehmer wiesen positive Urin-Werte für Cannabis auf
Chin et al., 1998	Zuteilung: randomisiert Studienteilnehmer: Patienten mit schizophrener Störung oder Exazerbation einer chronischen Psychose Intervention: Haloperidol versus Zuclopenthixol Acetat (keine orale Medikation)
Classen und Laux, 1988	Zuteilung: in der Publikation wurde keine Randomisierung erwähnt
Cole und Tsuang, 1970	Zuteilung: angenommene Randomisierung Studienteilnehmer: Patienten mit geriatrischen Diagnosen Intervention: Haloperidol versus Thioridazin
Cosar et al., 1999	Zuordnung: randomisiert Verblindung: unklar
Costa et al., 2007	Zuteilung: keine Randomisierung zwischen den Antipsychotika der ersten Generation
Crow et al., 1986	Zuteilung: randomisiert Studienteilnehmer: Patienten mit einer ersten psychotischen Episode Intervention: Haloperidol versus Plazebo (Evaluierung der Rückfallprophylaxe)
Davies et al., 2007	Zuteilung: keine Randomisierung zwischen den Antipsychotika der ersten Generation
de Jesus Mari et al., 2004	Zuteilung: in der Publikation wurde keine Randomisierung zwischen den Antipsychotika der ersten Generation erwähnt
Digo et al., 1967	Zuteilung: in der Publikation wurde keine Randomisierung erwähnt
Dubin et al., 1985	Zuteilung: randomisiert Studienteilnehmer: nur 48,4 % mit der Diagnose einer Schizophrenie

Durost et al., 1964	Zuteilung: angenommene Randomisierung Studienteilnehmer: weniger als 50% der Studienteilnehmer mit der Diagnose einer Psychose Intervention: Haloperidol versus Plazebo
Ehmann et al., 1987	Zuteilung: randomisiert Studiendesign: Cross-Over Studie ohne separate Ergebnisse für die erste Studienphase (vor dem ersten Cross-Over)
Eitan et al., 1992	Zuteilung: in der Publikation wurde keine Randomisierung erwähnt
Engelhardt et al., 1973	Zuteilung: inadäquate Randomisierung
Fitzgerald, 1969	Zuteilung: randomisiert Studienteilnehmer: unklar Intervention: Haloperidol versus Perphenazin (parenterale Medikation)
Galderisi et al., 1994	Zuteilung: in der Publikation wurde keine Randomisierung erwähnt
Gerlach und Simmelsgaard, 1978	Zuteilung: in der Publikation wurde keine Randomisierung erwähnt Studienteilnehmer: gerontopsychiatrische Patienten
Gillis, 1977	Zuteilung: keine Randomisierung zwischen Haloperidol und den Antipsychotika der ersten Generation
Harris et al., 1992	Zuteilung: randomisiert Studienteilnehmer: unklar
Holden et al., 1970	Zuteilung: angenommene Randomisierung Studiendesign: Cross-Over Studie ohne separate Ergebnisse für die erste Studienphase (vor dem ersten Cross-Over)
Huang und Chen, 2005	Zuteilung: keine Randomisierung zwischen Haloperidol und den Antipsychotika der ersten Generation
Hyugano, 1986	Zuteilung: in der Publikation wurde keine Randomisierung erwähnt
Itil et al., 1975	Zuteilung: randomisiert Studiendesign: Cross-Over Studie ohne separate Ergebnisse für die erste Studienphase (vor dem ersten Cross-Over)
Jones et al., 2006	Zuteilung: keine Randomisierung zwischen den Antipsychotika der ersten Generation
Karsten et al., 1981	Zuteilung: randomisiert Studienteilnehmer: geistig retardierte Patienten
Kazamatsuri et al., 1972	Zuteilung: randomisiert Studienteilnehmer: unklar
Kelwala et al., 1984	Zuteilung: randomisiert Studienteilnehmer: mehr Patienten mit der Diagnose einer Manie (n=23) als einer Schizophrenie (n=21) Intervention: parenterale Verabreichung der Antipsychotika
Kurt et al., 2007	Zuteilung: keine Randomisierung zwischen Haloperidol und den Antipsychotika der ersten Generation
Lamure et al., 2003	Zuteilung: randomisiert Studienteilnehmer: Patienten mit einer akuten Exazerbation einer Schizophrenie (DSM-III-R) Intervention: Haloperidol versus Zuclopenthixol (48,6% in der Haloperidol-Gruppe und 71,9% in der Zuclopenthixol-Gruppe wurden mit Depot-Injektionen behandelt)
Lehmann et al., 1967	Zuteilung: randomisiert Studienteilnehmer: Patienten mit chronischer Schizophrenie Intervention: Evaluation von Augmentationstherapien
Levenson et al., 1976	Zuteilung: randomisiert Studienteilnehmer: Patienten mit akuter Schizophrenie Intervention: parenterale Verabreichung der Antipsychotika
Liu und Lung, 1996	Zuteilung: in der Publikation wurde keine Randomisierung erwähnt
Lovett et al., 1987	Zuteilung: randomisiert Studienteilnehmer: ältere Patienten mit seniler Psychose

Lublin et al., 1991	Zuteilung: randomisiert Studienteilnehmer: Patienten mit Psychose Studiendesign: cross-over Intervention: Haloperidol + Basismedikation mit Haloperidol versus Zuclopenthixol + Basismedikation mit Haloperidol
Malt et al., 1995	Zuteilung: randomisiert Studienteilnehmer: Patienten mit mentaler Retardierung
Mosolov et al., 2000	Zuteilung: randomisiert Studienteilnehmer: Patienten mit akuter Schizophrenie und schizoaffektiver Störung Intervention: Haloperidol versus Clopixol (beide Substanzen 7 Tage i.m., danach orale Medikation für 14 Tage)
Nahunek et al., 1982	Zuteilung: alternierend
Nedopil und Ruther, 1981	Zuteilung: randomisiert Verblindung: die Rater waren verblindet, keine weiteren Informationen
Nordic Dyskinesia Study Group, 1986	Zuteilung: randomisiert Studiendesign: Cross-Over Studie ohne separate Ergebnisse für die erste Studienphase (vor dem ersten Cross-Over)
Onodera et al., 1984	Zuteilung: in der Publikation wurde keine Randomisierung erwähnt
Paprocki und Versiani, 1977	Zuteilung: randomisiert Verblindung: doppelblind Studiendauer: 4 Wochen orale Medikation (zu Studienbeginn 4 Tage parenterale Medikation und nur Responder auf die parenterale Medikation wurden auf eine orale Medikation umgestellt)
Parent und Toussaint, 1983	Zuordnung: randomisiert Verblindung: offen (keine Verblindung)
Pedros Rosello und Tenias, 2004	Zuteilung: in der Publikation wurde keine Randomisierung erwähnt
Reimold et al., 2007	Zuteilung: in der Publikation wurde keine Randomisierung zwischen Haloperidol und Flupenthixol erwähnt
Reznik et al., 2000	Zuteilung: randomisiert Studienteilnehmer: Patienten mit Schizophrenie Intervention: SSRI + Antipsychotikum versus Antipsychotikum
Saletu et al., 1986	Zuteilung: randomisiert Studienteilnehmer: Patienten mit einer Schizophrenie Intervention: Haloperidol versus Fluperlapin
Samuels, 1961	Zuteilung: in der Publikation wurde keine Randomisierung erwähnt
Serban und Siegel, 1984	Zuteilung: computer-generierte Randomisierung Studienteilnehmer: 30,8% mit einer Borderline-Persönlichkeitsstörung
Shalev et al., 1993	Zuordnung: randomisiert Verblindung: unklar
Simpson et al., 1967	Zuteilung: randomisiert Studienteilnehmer: Patienten mit chronischer Schizophrenie Intervention: Haloperidol versus Plazebo
Singh, 1976	Zuteilung: unklar Studiendesign: Cross-Over Studie ohne separate Ergebnisse für die erste Studienphase (vor dem ersten Cross-Over)
Smith et al., 1984	Zuteilung: in der Publikation wurde keine Randomisierung erwähnt
Stotsky, 1977	Zuteilung: randomisiert Studienteilnehmer: Patienten mit Psychose Intervention: parenterale Medikation mit Antipsychotika
Su et al., 2002	Zuteilung: in der Publikation wurde keine Randomisierung erwähnt Studiendesign: Cross-Over Studie ohne separate Ergebnisse für die erste Studienphase (vor dem ersten Cross-Over)

Taymeeyapradit und Kuasirikul, 2002	Zuteilung: randomisiert Studienteilnehmer: Patienten mit akuter Psychose (akute Exazerbation einer Schizophrenie, Manie oder andere Formen einer Psychose) Intervention: Haloperidol versus Zuclopenthixol Acetat (parenterale Medikation)
Terminska und Mrowiec, 1989	Zuteilung: nicht randomisiert
Tuason, 1986	Zuordnung: randomisiert Verblindung: modifiziert doppelblind (nur die Rater waren verblindet)
van Lommel et al., 1974	Zuteilung: in der Publikation wurde keine Randomisierung erwähnt
van Putten et al., 1984	Übersichtsarbeit zu Dosis-Vergleichsstudien
van Putten und Marder, 1986	Zuteilung: in der Publikation wurde keine Randomisierung erwähnt
Zuoning et al., 1999	Zuteilung: in der Publikation wurde keine Randomisierung erwähnt

4.4. Primäres Outcome: Klinisch relevantes Ansprechen auf die Pharmakotherapie

Von den 20 verschiedenen typischen Antipsychotika, die die Kontrollgruppe zu Haloperidol bildeten, konnte nur für Nemonaprid eine statistisch signifikante Überlegenheit über Haloperidol identifiziert werden (N=1; n=167; RR=0,55, 95% CI: 0,33 bis 0,93; NNT=6, 95% CI: 3,4 bis 33,3). Für alle anderen Vergleiche zeigten sich keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede. Der Forest plot in Abbildung 3 ermöglicht einen detaillierten Überblick über die Effektstärken der einzelnen in diese Analyse inkludierten Studien.

Nach der doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studienphase erfüllten in der gepoolten Haloperidol-Gruppe insgesamt 418 von 1008 Studienteilnehmern (41%) die a priori definierten Kriterien für ein klinisch relevantes Therapieansprechen, während dieses in der gepoolten Kontrollgruppe der anderen konventionellen Antipsychotika bei 489 von 1036 Probanden (47%) der Fall war. Das gepoolte relative Risiko (RR) für die Responder-Raten deckte mit 0,90 (N=37; n=2044; 95% CI: 0,83 bis 0,99; NNT nicht berechenbar, da die RD nicht signifikant war) einen statistisch signifikanten Gruppenunterschied zugunsten der Kontrollgruppe auf.

In der einzigen in die vorliegende Arbeit inkludierten Langzeitstudie (>6 Monate Studiendauer) zur Evaluation einer pharmakologischen Erhaltungstherapie mit Antipsychotika (Nishikawa et al., 1984) wurde das primäre Outcome der Metaanalyse nicht als Studienendpunkt definiert.

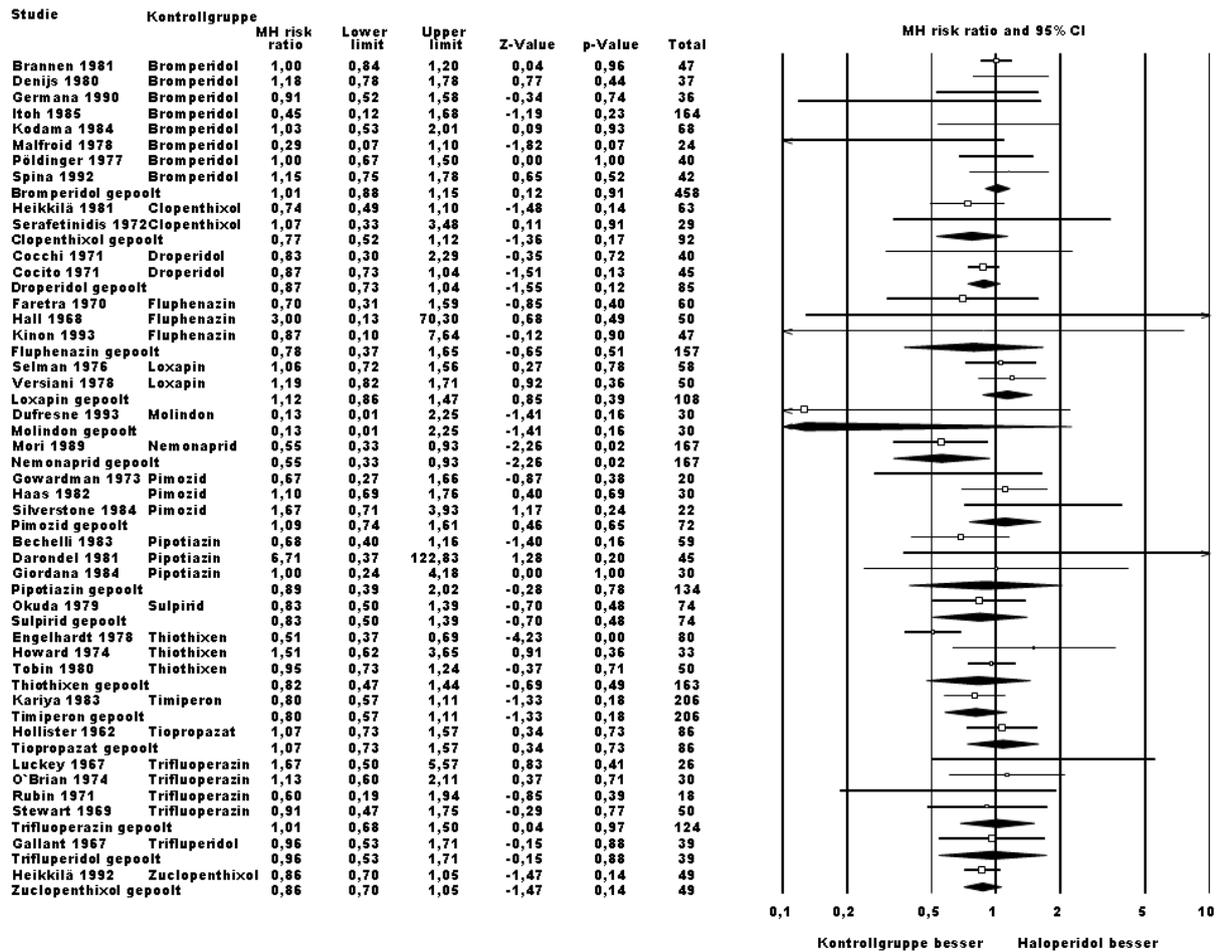


Abbildung 3: Forest plot: Vergleich: Haloperidol versus andere Antipsychotika der ersten Generation; Outcome: Klinisch relevantes Ansprechen auf die Psychopharmakotherapie; Subgruppenanalyse: unterschiedliche Substanzklassen der Antipsychotika. Der Forest plot zeigt die relativen Risiken (RRs) nach Mantel-Haenszel (MH) mit den dazugehörigen 95%igen Konfidenzintervallen (CIs). Die RRs beziehen sich auf das Verhältnis zwischen den Therapie-Respondern in den Haloperidol-Gruppen und in den Kontrollgruppen. Zahlenwerte größer als 1 weisen auf ein höheres Ansprechen auf Haloperidol hin als auf die anderen konventionellen Antipsychotika.

4.5. Sekundäre Outcomes

4.5.1. Veränderung der schizophrenen Symptomatik

Hinsichtlich der Veränderung der schizophrenen Symptomatik im Studienverlauf mit kontinuierlichen Rating-Skalen wie zum Beispiel dem BPRS war Haloperidol nur Trifluoperazin statistisch signifikant überlegen (N=1; n=21; Hedges`g = -1,42, 95% CI: -2,35 bis -0,50) (Abbildung 4). In diesem Kontext muss jedoch beachtet werden, dass für 11 (Brannen et al., 1981; Dufresne et al., 1993; Gerlach et al., 1985; Hall et al., 1968; Heikkilä et al., 1981; Hollister et al., 1962; Luckey und Schiele, 1967; Selman et al., 1976; Serafetinidis et al., 1972; Tobin und Robinson, 1980; Versiani et al., 1978) der 20 in diese Analyse eingeschlossenen Studien die Standardabweichungen aus den Mittelwerten der anderen Studien berechnet werden mussten.

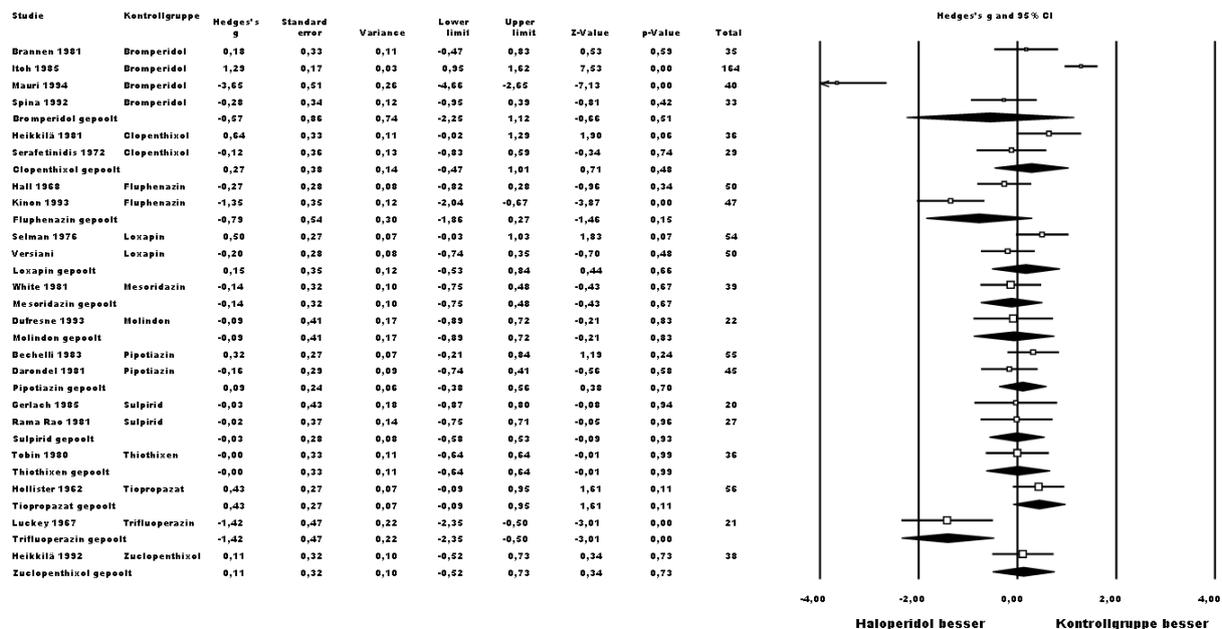


Abbildung 4: Forest plot: Vergleich: Haloperidol versus andere Antipsychotika der ersten Generation; Outcome: Veränderung der schizophrenen Symptomatik im Therapieverlauf; Subgruppenanalyse: unterschiedliche Substanzklassen der Antipsychotika. Der Forest plot zeigt die standardisierten mittleren Differenzen (SMDs) nach Hedges`g mit den assoziierten 95%igen Konfidenzintervallen (CIs). Zahlenwerte kleiner als 0 weisen auf eine stärkere Reduktion der schizophrenen Symptomatik durch Haloperidol hin als durch die anderen typischen Antipsychotika.

4.5.2. Positivsymptomatik der Schizophrenie

In der einzigen Studie, die Daten zu diesem Outcome zur Verfügung stellte, reduzierte Haloperidol die mittels SAPS beurteilte Positivsymptomatik statistisch signifikant besser als Bromperidol (N=1; n=40; Hedges`g = -3,29, 95% CI: -4,23 bis -2,34).

4.5.3. Negativsymptomatik der Schizophrenie

Bezüglich der mittels SANS evaluierten Minussymptomatik zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Haloperidol und Bromperidol (N=1; n=40).

4.5.4. Vorzeitiger Studienabbruch aus unbestimmten Gründen (allgemeine Akzeptabilität der Pharmakotherapie)

28 Studien mit zusammen 1361 Probanden berichteten die Gesamtanzahl der vorzeitigen Studienabbrecher in den einzelnen Studienarmen, durch die in der vorliegenden Arbeit die allgemeine Akzeptabilität der Psychopharmakotherapie erfasst wurde. Für keines der konventionellen Antipsychotika, mit denen Haloperidol verglichen wurde, konnte ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied nachgewiesen werden (Abbildung 5).

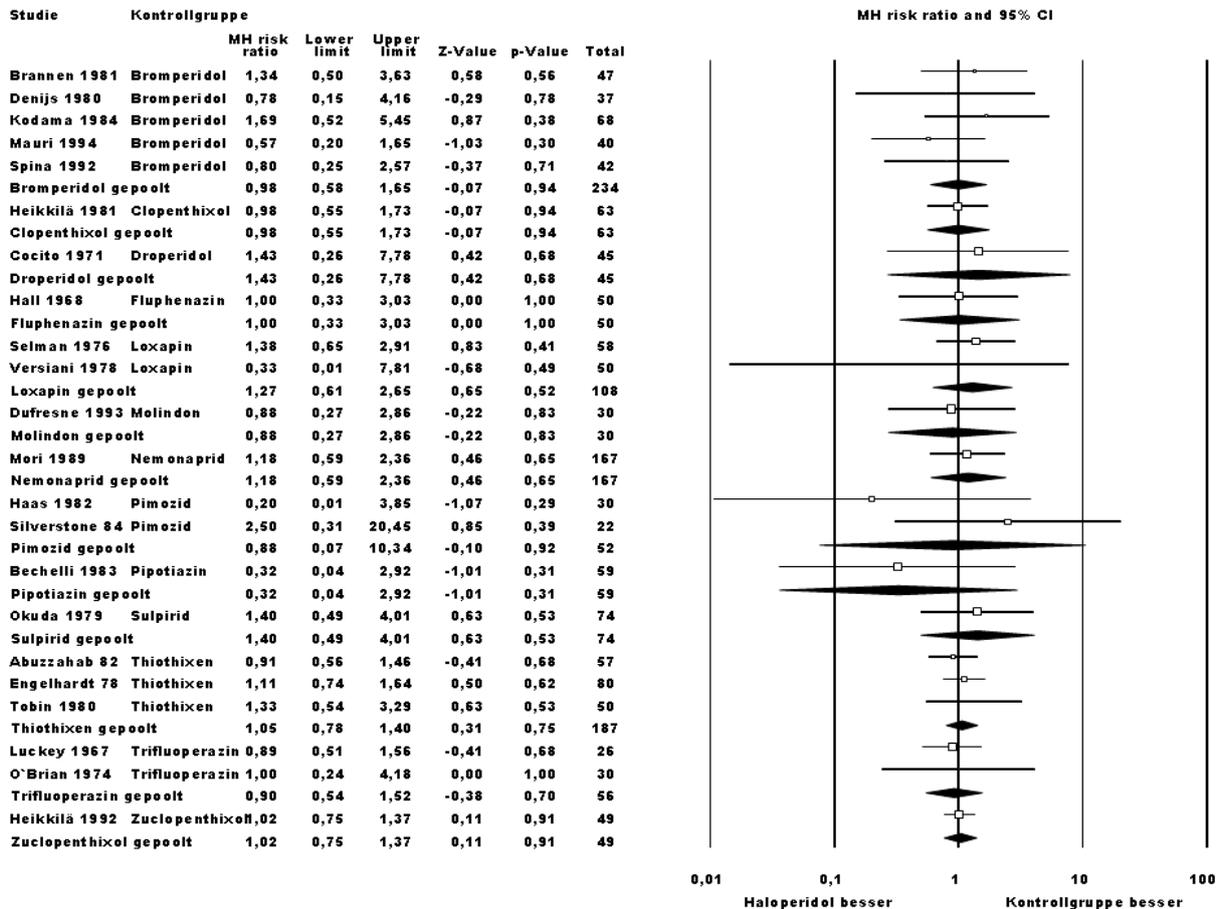


Abbildung 5: Forest plot: Vergleich: Haloperidol versus andere Antipsychotika der ersten Generation; Outcome: Anzahl der vorzeitigen Studienabbrecher aus unbestimmten Gründen (allgemeine Akzeptabilität der Psychopharmakotherapie); Subgruppenanalyse: unterschiedliche Substanzklassen der Antipsychotika. Der Forest plot zeigt die relativen Risiken (RRs) nach Mantel-Haenszel (MH) mit den dazugehörigen 95%igen Konfidenzintervallen (CIs). Die RRs beziehen sich auf das Verhältnis zwischen vorzeitigen Studienabbrechern in den Haloperidol-Gruppen und in den Kontrollgruppen.

4.5.5. Vorzeitiger Studienabbruch aus spezifischen Gründen

Weder für die durch Ineffektivität bedingten (N=13, n=507) noch für die durch unerwünschte Wirkungen (N=16, n=662) bedingten Studienabbruchsraten konnte ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zwischen Haloperidol und einem der anderen Antipsychotika der ersten Generation ermittelt werden.

4.5.6. Mindestens eine unerwünschte Wirkung

Unter einer Psychopharmakotherapie mit Haloperidol kam es bei statistisch signifikant mehr Studienteilnehmern zum Auftreten von mindestens einer unerwünschten Wirkung im Therapieverlauf als unter einer Medikation mit Pimozid (N=1; n=20; RR=9,00, 95% CI: 1,39 bis 58,44; NNH=1, 95% CI: 0,9 bis 1,9). Im Vergleich zu allen anderen typischen Antipsychotika konnten keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede eruiert werden (Abbildung 6).

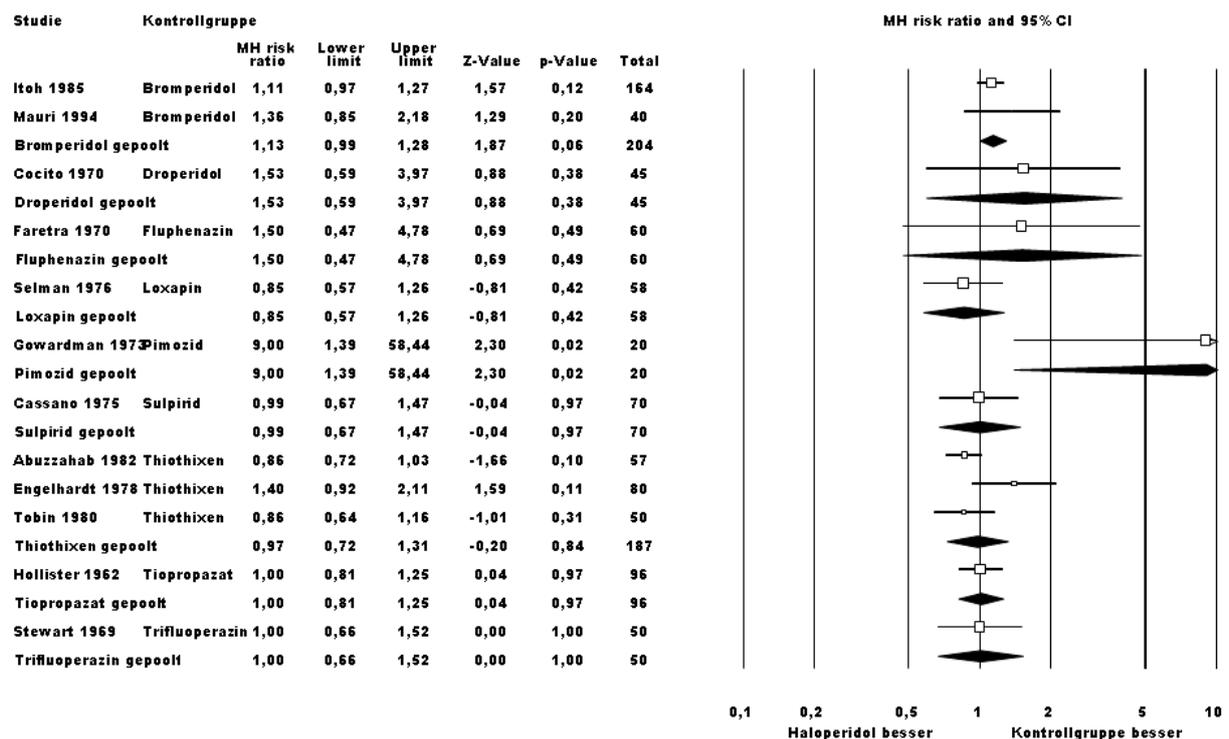


Abbildung 6: Forest plot: Vergleich: Haloperidol versus andere Antipsychotika der ersten Generation; Outcome: Anzahl der Probanden, bei denen im Studienverlauf mindestens eine unerwünschte Wirkung auftrat; Subgruppenanalyse: unterschiedliche Substanzklassen der Antipsychotika. Der Forest plot zeigt die relativen Risiken (RRs) nach Mantel-Haenszel (MH) mit den dazugehörigen 95%igen Konfidenzintervallen (CIs). Die RRs beziehen sich auf das Verhältnis zwischen den Patienten mit mindestens einer Nebenwirkung in den Haloperidol-Gruppen und in den Kontrollgruppen.

4.5.7. Mindestens eine extrapyramidale Nebenwirkung

Haloperidol verursachte bei statistisch signifikant mehr Patienten extrapyramidale Nebenwirkungen als Pimozid (N=1; n=20; RR=9,00, 95% CI: 1,39 bis 58,44; NNH=1, 95% CI: 0,9 bis 1,9). Hinsichtlich der übrigen konventionellen Antipsychotika ließen sich keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede zu Haloperidol darstellen (Abbildung 7).

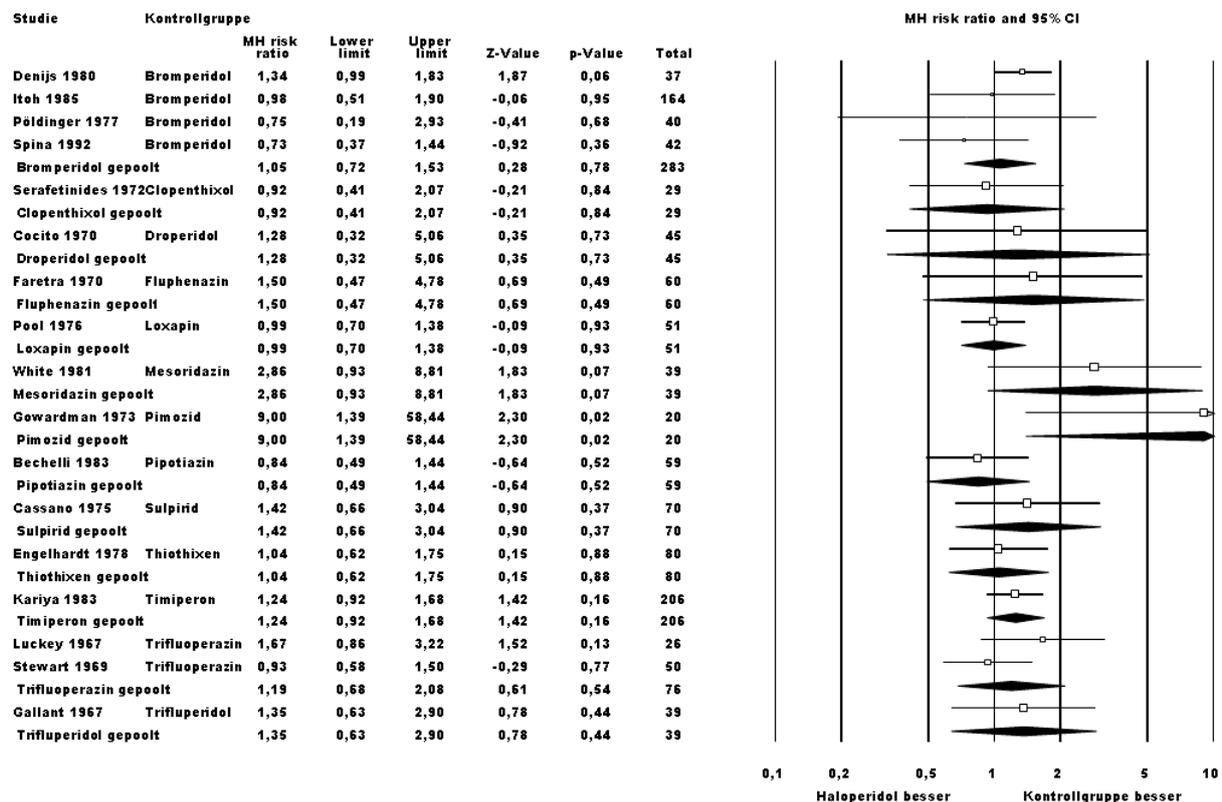


Abbildung 7: Forest plot: Vergleich: Haloperidol versus andere Antipsychotika der ersten Generation; Outcome: Anzahl der Probanden, bei denen im Studienverlauf mindestens eine extrapyramidale Nebenwirkung auftrat; Subgruppenanalyse: unterschiedliche Substanzklassen der Antipsychotika. Der Forest plot zeigt die relativen Risiken (RRs) nach Mantel-Haenszel (MH) mit den dazugehörigen 95%igen Konfidenzintervallen (CIs). Die RRs beziehen sich auf das Verhältnis zwischen den Studienteilnehmern mit mindestens einer Bewegungsstörung in den Haloperidol-Gruppen und in den Kontrollgruppen.

4.5.8. Notwendigkeit einer Anti-Parkinson-Medikation

Unter einer Medikation mit Haloperidol musste statistisch signifikant weniger Studienteilnehmern eine Anti-Parkinson-Medikation verabreicht werden als unter einer Behandlung mit Pimozid (N=2; n=52; RR=0,42, 95% CI: 0,26 bis 0,68; NNH=2, 95% CI: 1,3 bis 2,9). Im Vergleich zu den anderen Antipsychotika der ersten Generation konnten für Haloperidol keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede identifiziert werden (Abbildung 8).

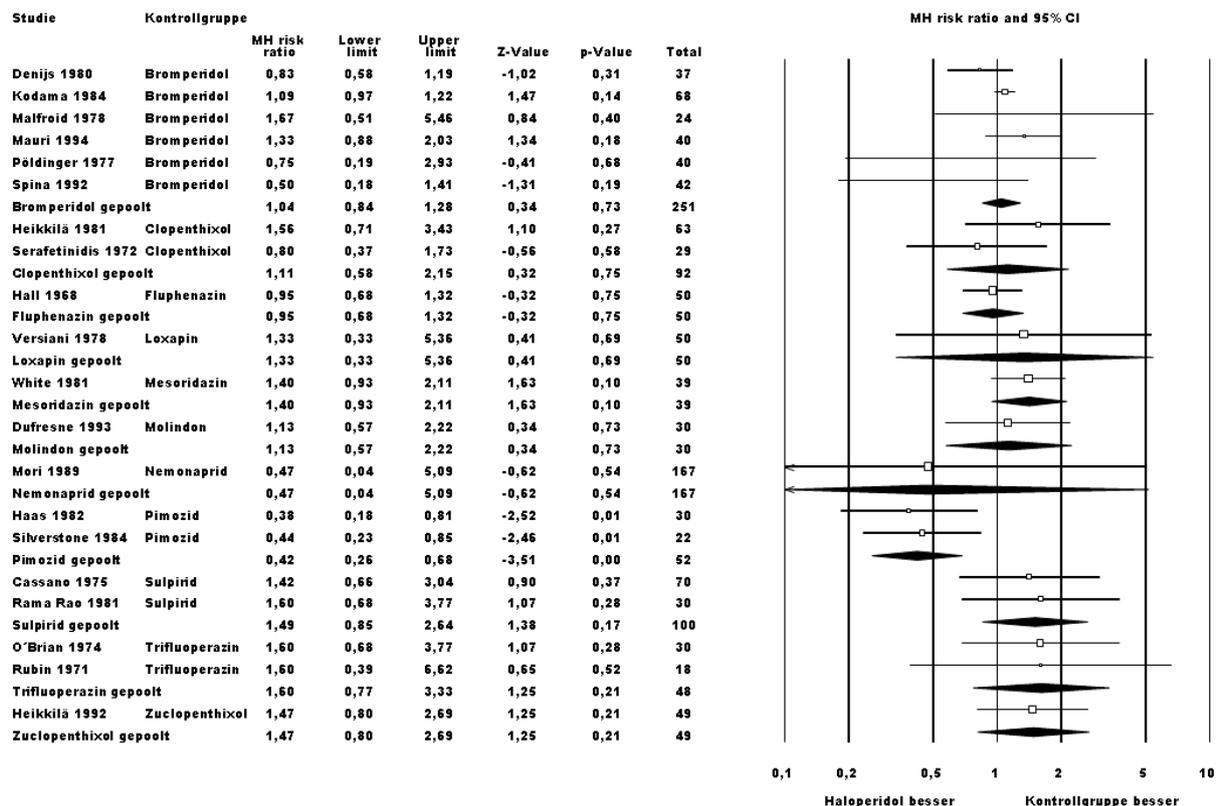


Abbildung 8: Forest plot: Vergleich: Haloperidol versus andere Antipsychotika der ersten Generation; Outcome: Anzahl der Patienten, denen im Studienverlauf eine Anti-Parkinson-Medikation verabreicht werden musste; Subgruppenanalyse: unterschiedliche Substanzklassen der Antipsychotika. Der Forest plot zeigt die relativen Risiken (RRs) nach Mantel-Haenszel (MH) mit den dazugehörigen 95%igen Konfidenzintervallen (CIs). Die RRs beziehen sich auf das Verhältnis zwischen der Anzahl an Probanden in den Haloperidol-Gruppen und in den Kontrollgruppen, die während der medikamentösen Interventionen eine Anti-Parkinson-Medikation erhielten.

4.5.9. Akathisie

22 Studien mit insgesamt 1651 Teilnehmern berichteten über das Auftreten von Akathisie unter der antipsychotischen Psychopharmakotherapie. Dabei dienten Bromperidol (N=6), Droperidol (N=1), Fluphenazin (N=1), Loxapin (N=1), Methylperidol (N=1), Molindon (N=1), Nemonaprid (N=1), Perphenazin (N=1), Pimozid (N=1), Pipotiazin (N=1), Sulpirid (N=2), Thiopropazat (N=1), Thiothixen (N=2), Timiperon (N=1) und Trifluoperazin (N=1) als Vergleichssubstanzen zu Haloperidol, ohne dass für eine dieser Medikamentenklassen ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied nachgewiesen werden konnte.

4.5.10. Akinesie

Insgesamt zwei Studien mit Bromperidol bzw. Nemonaprid als Kontrollsubstanzen konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zu Haloperidol nachweisen.

4.5.11. Dyskinesie

Haloperidol verursachte in vergleichbarem Ausmaß wie Bromperidol (N=4), Perphenazin (N=1), Pimozid (N=1), Sulpirid (N=1), Thiothixen (N=1), Timiperon (N=1) und Trifluoperidol (N=1) Dyskinesien.

4.5.12. Dystonie

Unter der Pharmakotherapie mit Haloperidol traten dystone Nebenwirkungen statistisch signifikant häufiger auf als unter Bromperidol (N=5; n=361; RR=1,73, 95% CI: 1,03 bis 2,91; NNH=14, 95% CI: 7,1 bis 100). Keine statistisch signifikanten Differenzen zeigten sich im Vergleich zu Fluphenazin (N=1), Mesoridazin (N=1), Molindon (N=1), Nemonaprid (N=1), Perphenazin (N=1), Pimozid (N=1), Pipotiazin (N=1), Thiothixen (N=1) und Trifluoperazin (N=1).

4.5.13. Rigor

Es konnten für Haloperidol keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich zu Bromperidol (N=3), Loxapin (N=2), Methylperidol (N=1), Molindon (N=1), Nemonaprid (N=1), Pimozid (N=1), Thiopropazat (N=1), Thiothixen (N=2) und Timiperon (N=1) erhoben werden.

4.5.14. Tardive Dyskinesie

Drei Studien mit jeweils Bromperidol, Nemonaprid und Thiothixen als Vergleichssubstanzen konnten bezüglich des Auftretens von Spätdyskinesien keine statistisch signifikanten Unterschiede zu Haloperidol eruieren.

4.5.15. Tremor

Statistisch signifikant mehr Patienten in der Haloperidol-Gruppe entwickelten im Studienverlauf einen Tremor als unter einer Psychopharmakotherapie mit Bromperidol (N=4; n=181; RR=1.59, 95% CI: 1,10 bis 2,29; NNH nicht berechenbar, da die RD nicht signifikant war). Keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede konnten hingegen im Vergleich zu Droperidol (N=1), Loxapin (N=2), Molindon (N=1), Nemonaprid (N=1), Pimozid (N=2), Pipotiazin (N=1), Thiopropazat (N=1) und Thiothixen (N=2) ermittelt werden.

4.5.16. Hypotension

Für Bromperidol (N=7), Clopenthixol (N=1), Pimozid (N=2), Thiopropazat (N=1), Trifluoperidol (N=1) und Trifluoperazin konnten keine signifikanten Unterschiede zu Haloperidol identifiziert werden.

4.5.17. Sedation

Während Clopenthixol (N=1; n=29; RR=0,32, 95% CI: 0,11 bis 0,93; NNH=2, 95% CI: 1,3 bis 7,7) und Loxapin (N=1; n=51; RR=0,64, 95% CI: 0,42 bis 0,98; NNH=3, 95% CI: 1,9 bis 25) bei statistisch signifikant mehr Patienten eine Sedierung hervorriefen als Haloperidol, zeigten sich für Bromperidol (N=1), Nemonaprid (N=1) und Pimozid (N=1) keine Differenzen auf statistisch signifikantem Niveau.

4.5.18. Gewichtszunahme

Thiothixen verursachte bei statistisch signifikant mehr Studienteilnehmern eine Gewichtszunahme als Haloperidol (N=2; n=107; RR=0,20, 95% CI: 0,06 bis 0,64; NNH nicht berechenbar, da die RD nicht signifikant war). Keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede fanden sich hingegen für Bromperidol (N=2), Clopenthixol (N=1), Molindon (N=1) und Pipotiazin (N=1).

4.5.19. Lebensqualität

Dieses Outcome wurde in keiner der inkludierten Studien untersucht.

4.5.20. Ökonomische Outcomes

Dieses Outcome wurde in keiner der inkludierten Studien untersucht.

4.6. Sensitivitätsanalysen des primären Outcome

Der Ausschluss der Studien mit Kindern und Jugendlichen (Faretra et al., 1970; Pool et al., 1976; Versiani et al., 1978), mit angenommener Randomisierung (Abuzzahab und Zimmerman, 1982; Bueno, 1979; Fuentenebro et al., 1989; Haas und Beckmann, 1982; Heikkilä et al., 1981; Itoh, 1985; Mattke und Wisuschil, 1976; O'Brien et al., 1974; Stewart et al., 1969; Tobin und Robinson, 1980; Ulmar et al., 1990; White et al., 1981), mit Cross-Over Design (Gerlach et al., 1985; Stewart et al., 1969) und einem primär therapieresistenten Teilnehmerkollektiv (Hall et al., 1968; Howard, 1974; Kinon et al., 1993; Teja et al., 1975) sowie der zusätzliche Einschluss von randomisierten, kontrollierten Studien ohne doppelte

Verblindung (Nedopil und Ruther, 1981; Parent und Toussaint, 1983; Shalev et al., 1993; Cosar et al., 1999; Baastrup et al., 1993; Tuason, 1986) veränderten die metaanalytischen Ergebnisse für den primären Endpunkt der vorliegenden Metaanalyse nicht auf statistisch signifikantem Niveau.

Bei Anwendung eines Fixed-Effects-Modells anstelle eines Random-Effects-Modells für die Poolung der Studien zeigte sich ergänzend zu Nemonaprid auch für Thiothixen eine statistisch signifikante Überlegenheit über Haloperidol im Erreichen von klinisch bedeutsamen Ansprechen auf die antipsychotische Pharmakotherapie (N=3; n=163; RR=0,72, 95% CI: 0,59 bis 0,89; NNT=4, 95% CI: 2,9 bis 10). Für dieses Ergebnis fand sich ein substantielles Level an Heterogenität (Heterogenitätsindikator $I^2 = 83\%$ in Kombination mit einem statistisch signifikanten Chi²-Test (P<0,05)).

4.7. Heterogenität

Für keinen der im Rahmen der metaanalytischen Kalkulationen identifizierten statistisch signifikanten Gruppenunterschiede konnte ein substantielles Level an Heterogenität nachgewiesen werden. Eine Ausnahme bildete der Vergleich von Thiothixen mit Haloperidol im Rahmen der Sensitivitätsanalyse des primären Outcome zur Untersuchung der Anwendung eines Fixed-Effects-Modells anstelle eines Random-Effects-Modells für die Berechnung der gepoolten Effektstärken.

4.8. Publikationsbias

Aufgrund der symmetrischen Anordnung der Studien in der Funnel plot Darstellung ergaben sich keine Hinweise für das Vorliegen eines Publikationsbias (Abbildung 9).

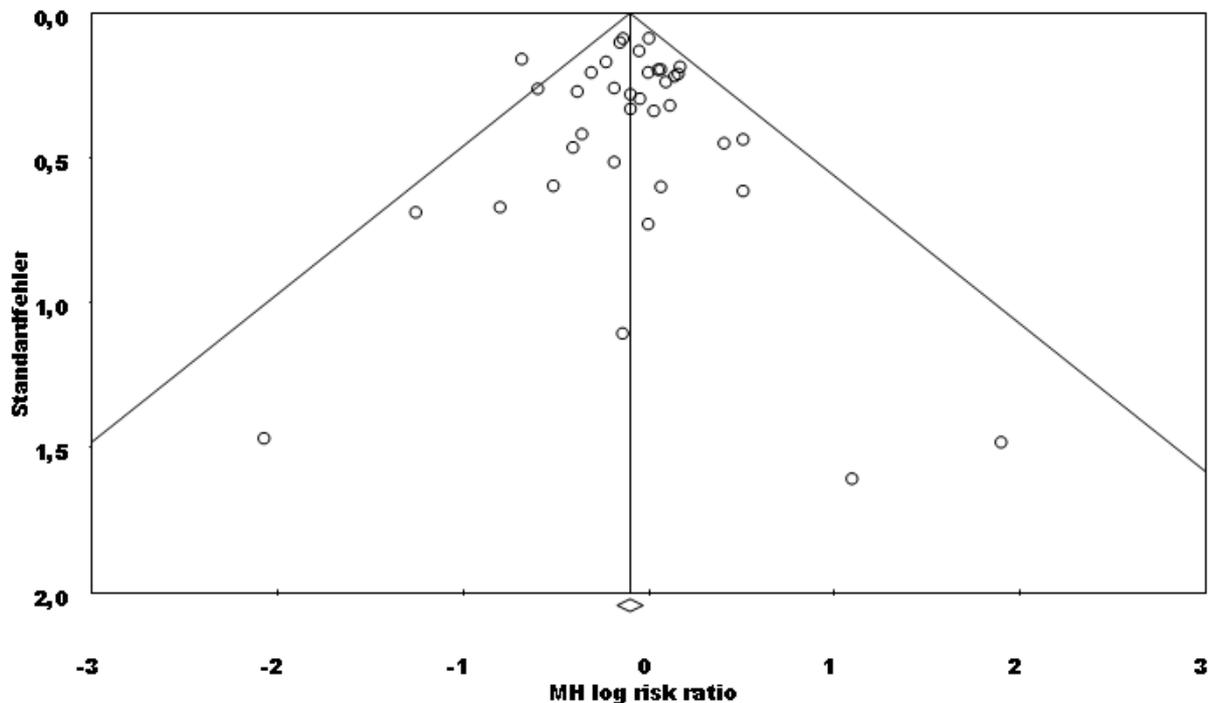


Abbildung 9: Funnel plot: Die logarithmierten relativen Risiken (RRs) für das primäre Outcome (x-Achse) sind gegen die Standardfehler (y-Achse) aufgetragen. Aufgrund der weitgehend symmetrischen Anordnung der einzelnen Studien um die gepoolte Effektstärke als Äquivalenzlinie kann die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Publikationsbias als gering eingestuft werden.

Diese Beobachtung wurde durch einen nicht-signifikanten Egger-Regressionstest ($P=0,99$) untermauert. Nach Anwendung der “Trim and Fill“ Methode nach Duval und Tweedie lag das relative Risiko (RR) für das gepoolte primäre Outcome weiterhin bei 0,90 (95% CI: 0,83 bis 0,98). Dazu wurden zwei künstliche Studien eingefügt.

5. Diskussion

In der vorliegenden Metaanalyse wurde die Effektivität, Akzeptabilität und Tolerabilität von Haloperidol, der Standard-Referenzsubstanz der Typika, mit anderen Antipsychotika der ersten Generation (mit der Ausnahme von Chlorpromazin, Chlorprothixen, Levopromazin, Mesoridazin, Perazin, Prochlorpromazin und Thioridazin) bei Schizophrenie und schizophrenen Psychosen verglichen. Mittels systematischer Literaturrecherche konnten 57 relevante doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studien mit insgesamt 3372 Teilnehmern identifiziert werden.

Von den 20 konventionellen Antipsychotika, die als Vergleichssubstanzen zu Haloperidol dienten, konnte hinsichtlich des Erreichens von klinisch relevantem Therapieansprechen lediglich für Nemonaprid ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zu Haloperidol identifiziert werden, der jedoch auf den Ergebnissen von nur einer klinischen Studie basiert (Mori et al., 1989). Bei der Analyse der kontinuierlichen Variablen zur Evaluierung der schizophrenen Symptomatik am Studienende war Haloperidol lediglich Trifluoperazin signifikant überlegen. Auch dieses Ergebnis beruht auf den Daten von nur einer Studie (Luckey und Schiele, 1967). Bei den sekundären Analysen zeigte sich weiter, dass Haloperidol im Vergleich zu Bromperidol in einer Studie die Positivsymptomatik auf signifikantem Niveau reduzierte und Haloperidol bei signifikant mehr Patienten unerwünschte extrapyramidale Wirkungen hervorrief als Pimozid. Dystonie und Tremor traten unter einer Pharmakotherapie mit Haloperidol signifikant häufiger auf als unter Bromperidol. Des Weiteren bewirkte Clopenthixol und Loxapin bei signifikant mehr Studienteilnehmern eine Sedierung als Haloperidol, und Thiothixen verursachte im Vergleich zu Haloperidol bei signifikant mehr Probanden eine Gewichtszunahme. Hinsichtlich der allgemeinen Akzeptabilität (vorzeitiger Studienabbruch aus unbestimmten Gründen) und allgemeinen Tolerabilität (vorzeitiger Studienabbruch aufgrund des Auftretens von Nebenwirkungen) konnten keine signifikanten Gruppenunterschiede nachgewiesen werden.

Studien mit den niedrigpotenten Antipsychotika Chlorpromazin, Chlorprothixen, Levopromazin, Mesoridazin, Perazin, Prochlorpromazin und Thioridazin wurden von den metaanalytischen Auswertungen ausgeschlossen, da diese Substanzen bereits in früheren systematischen Reviews untersucht worden sind (Leucht et al., 2008; Tardy et al., 2011). Hinsichtlich der antipsychotischen Effektivität konnten in diesen Forschungsprojekten, in Einklang mit den Resultaten der vorliegenden Arbeit, keine statistisch signifikanten

Gruppenunterschiede zwischen Haloperidol und einer der Kontrollsubstanzen dargestellt werden.

Zusammengefasst scheinen die metaanalytischen Ergebnisse die auf den Schlussfolgerungen von narrativen, unsystematischen Übersichtsarbeiten beruhende Annahme einer vergleichbaren Effektivität der Typika hinsichtlich einer Verbesserung schizophrener Symptomatiken (Davis und Garver, 1978; Klein und Davis, 1969) zu bestätigen. Nur für Nemonaprid konnte ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zu Haloperidol identifiziert werden. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass die Evidenz hierfür auf den Resultaten von nur einer klinischen Studie beruht.

Wenn man der gängigen Unterteilung der konventionellen Antipsychotika in niedrig-, mittel- und hochpotente folgt, dann weisen die hochpotenten hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils aufgrund einer starken Affinität zu Dopamin-Rezeptoren ein hohes Risiko für extrapyramidale Nebenwirkungen auf. Die niedrig- und mittelpotenten hingegen interagieren vor allem mit histaminergen, alpha-adrenergen und muskarinergen Rezeptoren und rufen somit andere prädominierende unerwünschte Wirkungen hervor, wie zum Beispiel vermehrte Müdigkeit, Mundtrockenheit und Orthostase.

Die Beobachtungen für die Outcomes Sedierung und Gewichtszunahme spiegeln diese unterschiedlichen Charakteristika im Risikoprofil der Antipsychotika der ersten Generation wider. Die mittelpotenten Antipsychotika Clopenthixol und Loxapin bedingten bei signifikant mehr Studienteilnehmern eine Sedierung als das hochpotente Haloperidol, während sich für die hochpotenten Antipsychotika im Vergleich mit Haloperidol keine signifikanten Gruppenunterschiede zeigten. Ebenso kann durch diese unterschiedlichen Rezeptorbindungsprofile der Typika auch der signifikante Gruppenunterschied zwischen Haloperidol und dem mittelpotenten Antipsychotikum Thiothixen für eine Gewichtszunahme erklärt werden.

Auf der anderen Seite muss beachtet werden, dass die These, wonach hochpotente Antipsychotika der ersten Generation mehr Bewegungsstörungen bedingen als mittelpotente, durch die metaanalytische Statistik nicht verifiziert werden konnte. Es ließ sich kein verstärktes Auftreten extrapyramidaler Nebenwirkungen durch das hochpotente Antipsychotikum Haloperidol im Vergleich zu den in die vorliegende Arbeit eingeschlossenen mittelpotenten Antipsychotika (z.B. Clopenthixol, Loxapin oder Thiothixen) nachweisen. Hinsichtlich der Interpretation der Ergebnisse muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass einige - vor allem niedrigpotente - Typika nicht in die

systematische Datenanalyse eingeschlossen worden sind. Es konnte für die extrapyramidalen unerwünschten Wirkungen aufgezeigt werden, dass das hochpotente Antipsychotikum Pimozid bezüglich des Auftretens von Bewegungsstörungen ein signifikant besseres Risikoprofil aufwies als Haloperidol. Divergierend dazu benötigten unter Pimozid signifikant mehr Patienten eine Anti-Parkinson-Medikation als unter Haloperidol. In diesem Kontext muss berücksichtigt werden, dass die Evidenz für den Vergleich von Haloperidol mit Pimozid in Bezug auf die extrapyramidalen Nebenwirkungen auf den Ergebnissen von nur einer klinischen Studie beruht (Gowardman et al., 1973), während den Resultaten für das Outcome der Notwendigkeit einer Anti-Parkinson-Medikation wiederum zwei andere Untersuchungen zugrunde liegen (Haas und Beckmann, 1982; Silverstone et al., 1982), in denen Pimozid in einer deutlich höheren Dosierung verabreicht wurde.

Des Weiteren konnte aufgezeigt werden, dass statistisch mehr Patienten unter Haloperidol Dystonie und Tremor entwickelten als unter Bromperidol. Da Haloperidol und Bromperidol eine vergleichbare D2-Affinität zugeschrieben wird, erscheint es unwahrscheinlich, dass die signifikanten Differenzen ausschließlich auf eine unterschiedlich starke Dopamin-Blockade zurückgeführt werden können.

Zusammenfassend zeigten sich in Bezug auf extrapyramidale Nebenwirkungen nur wenige signifikante Unterschiede zwischen Haloperidol und den Kontrollsubstanzen.

Die Beobachtung eines vergleichbaren Risikoprofiles wurde durch die fehlende Nachweise signifikanter Gruppenunterschiede zwischen Haloperidol und den antipsychotischen Kontrollsubstanzen hinsichtlich der generellen und durch Nebenwirkungen bedingten Raten an Probanden, die die Psychopharmakotherapie mit Antipsychotika bereits vor dem Studienende abgebrochen haben, zusätzlich untermauert.

Bei der Interpretation der metaanalytischen Resultate muss beachtet werden, dass die Ergebnisse verschiedener Einzelstudien miteinander gepoolt worden sind und diese sich methodologisch teilweise erheblich voneinander unterschieden. So variierten die inkludierten Studien zum Beispiel hinsichtlich des Teilnehmerkollektives (z.B. Patienten mit einer ersten schizophrenen Episode, Probanden mit multiplen Episoden, therapierefraktäre Patienten oder Patienten in Remission), der Behandlungsmodalitäten (ambulante oder stationäre Therapie), der Studiendauer, der verabreichten antipsychotischen Dosierungen, der erhobenen Studienendpunkte und der angewendeten Diagnosekriterien. Als möglicher Grund für diese Diversität in den Studiendesigns kann unter anderem die große Zeitspanne (1962 bis 1993) angesehen werden, in der die Forschungsprojekte durchgeführt wurden. Die klinische und

methodologische Heterogenität der inkludierten Einzelstudien sind kritische Punkte, die die Aussagekraft der Metaanalyse erheblich limitieren. Es muss auf der anderen Seite aber auch beachtet werden, dass durch die Anwendung statistischer Methoden zur Evaluierung der Heterogenität (Heterogenitätsindikator I^2 und Chi^2 -Test) für die statistisch signifikanten Ergebnisse der vorliegenden Arbeit kein substantielles Level an Heterogenität identifiziert werden konnte.

Die Interpretation der metaanalytischen Ergebnisse wird darüber hinaus durch die mangelhafte methodologische Qualität in vielen inkludierten Originalstudien limitiert. Auch wenn nur doppelblinde, randomisierte, kontrollierte klinische Studien in die metaanalytische Statistik eingeschlossen worden sind, blieb für die Mehrheit der Studien unklar, ob das Prozedere der Randomisierung angemessen war und ob die doppelte Verblindung über den gesamten Studienverlauf hinweg aufrechterhalten werden konnte. Darüber hinaus muss beachtet werden, dass 15 Studien hohe Studienabbruchsraten ($>25\%$ des gesamten Teilnehmerkollektives) aufwiesen. Des Weiteren wurden die Outcomes in vielen Fällen nicht vollständig berichtet, so dass ein Einschluss in die gepoolten Datenanalysen oft nicht möglich war. Für die Berechnung der kontinuierlichen Variablen war in diesem Zusammenhang besonders relevant, dass viele Standardabweichungen aus den Mittelwerten der anderen Studien kalkuliert werden mussten. Zusammengefasst kann die durchschnittliche methodologische Qualität der inkludierten Studien als moderat bis gering eingestuft werden.

Hinsichtlich der Evaluation des Auftretens unerwünschter Wirkungen muss beachtet werden, dass nur eine Auswahl der wichtigsten und am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen untersucht wurde, jedoch noch weitere existieren können.

Die systematische Literaturrecherche beruhte in erster Linie auf dem Studienregister der Cochrane Schizophrenia Group, welches vor allem publizierte Literatur enthält. Aus diesem Grund muss berücksichtigt werden, dass möglicherweise weitere für diese Arbeit relevante unpublizierte Studien durchgeführt worden sind, die mittels der systematischen Literaturrecherche nicht erfasst wurden. Es kann davon ausgegangen werden, dass vor allem klinische Studien mit positiven Resultaten für Haloperidol und mit einer geringen Anzahl an Studienteilnehmern von dieser Problematik betroffen sein könnten. Daher muss die Möglichkeit eines Publikationsbias in Betracht gezogen werden, obwohl die symmetrische Anordnung der Einzelstudien im Funnel plot sowie die statistische Überprüfung mittels Egger-Regressionstest und Duval und Tweedie's "Trim and Fill" Methode diese als unwahrscheinlich erachten lässt.

Eine weitere wesentliche Limitierung der vorliegenden Arbeit stellt die Tatsache dar, dass Haloperidol in den meisten Einzelstudien als Kontrollsubstanz diente. Die Evaluierung des anderen konventionellen Antipsychotikums, das in der Metaanalyse die Vergleichsgruppe bildete, stand im Mittelpunkt der Einzelstudie. Insbesondere für diejenigen Studien, die vom Hersteller des anderen Antipsychotikums der ersten Generation gesponsert worden sind, muss in diesem Zusammenhang auf die Möglichkeit des Vorliegens eines "Industriebias" hingewiesen werden.

6. Zusammenfassung

Narrativen, unsystematischen Übersichtsarbeiten zufolge weisen Antipsychotika der ersten Generation eine vergleichbare antipsychotische Wirksamkeit auf. Obwohl oft dem klinischen Eindruck widersprechend, wurde diese Annahme von den Behandlungsleitlinien der psychiatrischen Fachgesellschaften, wie zum Beispiel der "American Psychiatric Association (APA)" (Lehman et al., 2004), mehrheitlich übernommen. In der vorliegenden Arbeit wurde diese These der Psychopharmakologie erstmalig mittels adäquater metaanalytischer Statistik eruiert, indem die Effektivität von Haloperidol mit der anderer konventioneller Antipsychotika systematisch verglichen wurde.

Ohne Sprachlimitierung wurde das Studienregister der Cochrane Schizophrenia Group unter Verwendung aller Substanz- und Handelsnamen von Haloperidol nach doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studien gescreent, die die antipsychotische Wirksamkeit von Haloperidol im direkten Vergleich zu allen übrigen typischen Antipsychotika (mit der Ausnahme von Chlorpromazin, Chlorprothixen, Levopromazin, Mesoridazin, Perazin, Prochlorpromazin und Thioridazin) bei Schizophrenie und schizophrenen Psychosen untersucht haben. Als primärer Endpunkt der Metaanalyse wurde klinisch relevantes Ansprechen auf die antipsychotische Psychopharmakotherapie definiert. Sekundäre Outcomes waren die durch kontinuierliche Rating-Skalen gemessene Veränderung der schizophrenen Symptomatik, die schizophrene Positiv- und Negativsymptomatik, die Anzahl der vorzeitigen Studienabbrecher aus unbestimmten Gründen (Evaluation der allgemeinen Akzeptabilität der antipsychotischen Medikation) und aus spezifischen Gründen, das Auftreten von spezifischen Nebenwirkungen, die Lebensqualität und ökonomische Variablen.

Die Datenextraktion wurde von mindestens zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen. Die Gruppenunterschiede wurden für dichotome Variablen mit dem relativen Risiko (RR) nach Mantel-Haenszel berechnet und für kontinuierliche Daten mit der standardisierten mittleren Differenz (SMD) nach Hedges'g kalkuliert, jeweils mit den korrespondierenden 95%igen Konfidenzintervallen (CIs). Die methodologische Qualität der inkludierten Studien wurde von mindestens zwei Reviewern unabhängig voneinander mit dem "Risk of bias tool" der Cochrane Collaboration erhoben.

Insgesamt konnten 57 Studien mit zusammen 3372 Patienten in die Metaanalyse eingeschlossen werden. Die am häufigsten verwendeten Vergleichssubstanzen zu Haloperidol waren Bromperidol (N=9), Loxapin (N=6) und Trifluoperazin (N=6). Hinsichtlich des primären Outcome der Therapieresponse zeigte sich als einziger statistisch signifikanter Gruppenunterschied eine Überlegenheit von Nemonaprid über Haloperidol, der auf den

Ergebnissen von nur einer Studie beruht (N=1; n=167; RR=0,55, 95% CI: 0,33 bis 0,93; NNT=6, 95% CI: 3,4 bis 33,3). Bei Evaluierung der Veränderung der schizophrenen Symptomatik mit kontinuierlichen Rating-Skalen reduzierte Haloperidol diese nur im Vergleich zu Trifluoperazin auf statistisch signifikantem Niveau (N=1; n=21; Hedges`g = -1,42, 95% CI: -2,35 bis -0,50). Für die Anzahl der Patienten mit einem vorzeitigen Studienabbruch aus unbestimmten oder spezifischen Gründen konnten keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede nachgewiesen werden.

Unter Haloperidol kam es statistisch signifikant häufiger zum Auftreten von mindestens einer Nebenwirkung und mindestens einer Bewegungsstörung als unter einer Medikation mit Pimozid. Darüber hinaus verursachte Haloperidol häufiger Dystonie und Tremor als Bromperidol. Statistisch signifikante Gruppenunterschiede zugunsten von Haloperidol fanden sich im Vergleich zu Pimozid in Bezug auf die Notwendigkeit einer Anti-Parkinson-Medikation, Clopenthixol (Sedation), Loxapin (Sedation) und Thiothixen (Gewichtszunahme).

Zusammengefasst untermauern die metaanalytischen Ergebnisse - zumindest im direkten Vergleich zur Referenzsubstanz Haloperidol - die Schlussfolgerungen vorangegangener narrativer, unsystematischer Reviews, wonach die Antipsychotika der ersten Generation durch eine vergleichbare antipsychotische Effektivität charakterisiert werden. Auch hinsichtlich des Risikoprofiles war Haloperidol, mit Ausnahme der antihistaminergen Nebenwirkungen Sedierung und Gewichtszunahme, mit der Mehrheit der Kontrollsubstanzen komparabel.

Er muss bezüglich der Interpretation der Resultate der vorliegenden Arbeit berücksichtigt werden, dass diese durch eine teilweise geringe methodologische Qualität der Einzelstudien limitiert werden.

7. Literaturverzeichnis

Abuzzahab, F.S., Zimmerman, R.L. Psychopharmacological correlates of post psychotic depression: a double-blind investigation of haloperidol vs thiothixene in outpatient schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry* 43 (1982) 105 - 110

Al Haddad, M.K., Kamel, C., Sequeria, R.P., Mawgood, M.A. Zuclopenthixol versus haloperidol in the initial treatment of schizophrenic psychoses, affective psychoses and paranoid states: a controlled clinical trial. *Arab J. Psychiatry* 7 (1996) 44 - 54

Almerie, M.Q., Al Marhi, M.O., Alsabbagh, M., Jawoosh, M., Matar, H.E., Soares-Weiser, K. Social skills programmes for schizophrenia (Protocol). *Cochrane Database Syst. Rev.* (2010)

Alpert, M., Pouget, E.R., Sison, C., Yahia, M., Allan, E. Clinical and acoustic measures of the negative syndrome. *Psychopharmacol. Bull.* 31 (1995) 321 - 326

Altman, D.G., Bland, J.M. Detecting skewness from summary information. *BMJ* 313 (1996) 1200

Andreasen, N.C. "The Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS)" The University of Iowa, Iowa City, IA, 1983

Andreasen, N.C. Scale for the assessment of negative symptoms. *Br. J. Psychiatry* 155 (1989) 53 - 58

Azima, H., Durost, H., Arthurs, D. The effect of R-1625 (haloperidol) in mental syndromes: a multiblind study. *Am. J. Psychiatry* 117 (1960) 546 - 567

Baastrup, P.C., Alhfors, U.G., Bjerkenstedt, L., Dencker, S.J., Fensbo, C., Gravem, A., Pedersen, V., Elgen, K., Brekke, B., Fredslund-Andersen, K., Lindholm, H., Lybeck, I., Morawski, R., Nummi, K., Silferhjelm, H., Vartiainen, H., Wiesel, F.A., Aarvold, A. A controlled Nordic multicentre study of zuclopenthixol acetate in oil solution, haloperidol and zuclopenthixol in the treatment of acute psychosis. *Acta Psychiatr. Scand.* 87 (1993) 48 - 58

Barch, D.M., Carter, C.S. Amphetamine improves cognitive function in medicated individuals with schizophrenia and in healthy volunteers. *Schizophr. Res.* 77 (2005) 43 - 58

Baro, F., van Lommel, R., Dom, R., De Mesmaecker, L. Pimozide treatment of chronic schizophrenics as compared with haloperidol and penfluridol maintenance treatment. A multidisciplinary approach. *Acta Psychiatr. Belg.* 72 (1972) 199 - 214

Bechelli, L.P., Navas-Filho, F. Short term double-blind trial of pipothiazine palmitate and haloperidol in the acute phase of schizophrenia. *Encephale* 12 (1986) 121 - 125

Bechelli, L.P., Ruffino-Netto, A., Hetem, G. A double-blind controlled trial of pipotiazine, haloperidol and placebo in recently-hospitalized acute schizophrenic patients. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 16 (1983) 305 - 311

Benkert, O., Hippus, H. "Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie", 8. Auflage, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 2011

Borenstein, M., Hedges, L.V., Higgins, J.P.T., Rothstein, H. "Comprehensive Meta-Analysis, Version 2" Biostat, Englewood, New York, 2006

Boyer, P., Puech, A.J. Determinants for clinical activity of neuroleptic drugs: chemical substances, doses, assessment tools [Modalities d'action clinique des neuroleptiques: substances, doses, instruments de mesure utilises]. *Psychiatr. Psychobiol.* 2 (1987) 296 - 305

Brannen, J.O., McEvoy, J.P., Wilson, W.H., Petrie, W.M., Ban, T.A., Berney, S.A., Schaffer, J.D. A double-blind comparison of bromperidol and haloperidol in newly admitted schizophrenic patients. *Pharmacopsychiatria* 14 (1981) 139 - 140

Brook, S., Berk, M., Selemani, S., Kolloori, J., Nzo, I. A randomized controlled double blind study of zuclopenthixol acetate compared to haloperidol in acute psychosis. *Hum. Psychopharmacol.* 13 (1998) 17 - 20

Bueno, J.R. Ensaio clinico comparativo e duplo-cego com succina de loxapina e haloperidol no tratamento da esquizofrenia [A double-blind comparative clinical trial with loxapine succinate and haloperidol in the treatment of Schizophrenia]. *Folha Med.* 78 (1979) 47 - 52

Cassano, G.B., Castrogiovanni, P., Conti, L., Bonollo, L. Sulpiride versus haloperidol in schizophrenia: a double-blind comparative trial. *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* 17 (1975) 189 - 201

Chin, C.N., Hamid, A.R., Philip, G., Ramlee, T., Mahmud, M., Zulkifli, G., Loh, C.C., Zakariah, M.S., Norhamidah, M.S., Suraya, Y., Roslan, K.A., Chandramohan, P., Cheah, Y.C., Leonard, A.O. A double-blind comparison of zuclopenthixol acetate with haloperidol in the management of acutely disturbed schizophrenics. *Med. J. Malaysia* 53 (1998) 365 - 371

Classen, W., Laux, G. Sensorimotor and cognitive performance of schizophrenic inpatients treated with haloperidol, flupenthixol, or clozapine. *Pharmacopsychiatry* 21 (1988) 295 - 297

Cocchi, A., Fonda, P., Perosino, N. Droperidol: studio clinico in doppio cieco [Droperidol: a double-blind clinical study]. *Riv. Sper. Freniatr. Med. Leg. Alien. Ment.* 95 (1971) 1109 - 1125

Cocito, E., Ambrosini, G., Arata, A., Bevilacqua, P., Tortora, E. Clinical evaluation in 112 psychiatric patients of a butyrophenone neuroleptic, dehydrobenzperidol (R 4749). A controlled study in 45 patients of dehydrobenzperidol versus haloperidol. *Arzneimittelforschung* 20 (1970) 1119 - 1125

Cole, J.O., Tsuang, M. Haloperidol in geriatrics. *Psychopharmacol. Bull.* 6 (1970) 86 - 88

Cosar, B., Candansayar, S., Taner, E., Isik, E. Comparison of efficacy of clozapine, sulpiride, chlorpromazine and haloperidol in chronic schizophrenic patients therapy. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 9 (1999) 287

Costa, A.M.N., De Lima, M.S., Faria, M., Filho, S.R., De Oliveira, I.R., de Jesus Mari, J. A naturalistic, 9-month follow-up, comparing olanzapine and conventional antipsychotics on sexual function and hormonal profile for males with schizophrenia. *J. Psychopharmacol.* 21 (2007) 165 - 170

Crow, T.J., MacMillan, J.F., Johnson, A.L., Johnstone, E.C. A randomised controlled trial of prophylactic neuroleptic treatment. *Br. J. Psychiatry* 148 (1986) 120 - 127

Darondel, A., Balthazard, J.C., Brun, J.P. A double-blind comparison between pipotiazine and haloperidol [Bilan d'une etude controlee a double insu pipotiazine versus haloperidol]. *Psychol. Med. (Paris)* 13 (1981) 171 - 180

Davies, L.M., Lewis, S., Jones, P.B., Barnes, T.R.E., Gaughran, F., Hayhurst, K., Markwick, A., Lloyd, H. Cost-effectiveness of first- vs second-generation antipsychotic drugs: results from a randomised controlled trial in schizophrenia responding poorly to previous therapy. *Br. J. Psychiatry* 191 (2007) 14 - 22

Davis, J.M., Barter, J.T., Kane, J.M. Antipsychotic drugs. In: "Comprehensive textbook of psychiatry", Kaplan, H.I., Saddock, B.J. (Eds.), Williams and Wilkins, Baltimore, 1989, 1591 - 1626

Davis, J.M., Chen, N., Glick, I.D. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch. Gen. Psychiatry.* 60 (2003) 553 - 564

Davis, J.M., Garver, D.L. Neuroleptics: clinical use in psychiatry. In: "Handbook of Psychopharmacology", Iversen, L., Iversen, S., Snyder, S. (Eds.), Plenum Press, New York, 1978, 129 - 164

de Jesus Mari, J., Lima, M.S., Costa, A.N., Alexandrino, N., Rodrigues-Filho, S., de Oliveira, I.R., Tollefson, G.D. The prevalence of tardive dyskinesia after a nine month naturalistic randomised trial comparing olanzapine with conventional treatment for schizophrenia and related disorders. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 254 (2004) 356 - 361

Denijs, E.L. Clinical evaluation of bromperidol versus haloperidol in psychotic patients. *Int. Pharmacopsychiatry* 15 (1980) 309 - 317

Der-Simonian, R., Laird, N. Meta-analysis in clinical trials. *Control. Clin. Trials* 7 (1986) 177 - 188

Digo, R., Karavokyros, D., Mlynarski, J.C. Use of a new butyrophenone in psychiatric service. Outline of a differential study [Utilisation d'une nouvelle butyrophenone dans un service psychiatrique. Esquisse d'une etude differentielle]. *Encephale* 56 (1967) 75 - 91

Dubin, W.R., Waxman, H.M., Weiss, K.J., Ramchandani, D., Tavani-Petrone, C. Rapid tranquilization: the efficacy of oral concentrate. *J. Clin. Psychiatry* 46 (1985) 475 - 478

Dufresne, R.L., Valentino, D., Kass, D.J. Thioridazine improves affective symptoms in schizophrenic patients. *Psychopharmacol. Bull.* 29 (1993) 249 - 255

Durost, H., Lee, H., Arthurs, D. An early evaluation of haloperidol. In: "The Butyrophenones in Psychiatry", Ban, H.E., Lehmann, T.A. (Eds.), Quebec Psychopharmacological Research Association, Quebec, 1964, first edition, 70 - 73

Duval, S., Tweedie, R. Trim and fill: A simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. *Biometrics* 56 (2000) 455 - 463

Egger, M., Davey Smith, G., Schneider, M., Minder, C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 315 (1997) 629 - 634

Ehmann, T.S., Delva, N.J., Beninger, R.J. Flupenthixol in chronic schizophrenic inpatients: a controlled comparison with haloperidol. *J. Clin. Psychopharmacol.* 7 (1987) 173 - 175

Eitan, N., Levin, Y., Ben Artzi, E., Levy, A., Neumann, M. Effects of antipsychotic drugs on memory functions of schizophrenic patients. *Acta Psychiatr. Scand.* 85 (1992) 74 - 76

Engelhardt, D.M., Polizos, P., Waizer, J., Hoffman, S.P. A double-blind comparison of fluphenazine and haloperidol in outpatient schizophrenic children. *J. Autism Child. Schizophr.* 3 (1973) 128 - 137

Engelhardt, D.M., Rudorfer, L., Rosen, B. Haloperidol and thiothixene in the long-term treatment of chronic schizophrenic outpatients in an urban community: social and vocational adjustment. *J. Clin. Psychiatry* 39 (1978) 834 - 840

Escobar, J.I., Mann, J.J., Keller, J., Wilkins, J., Mason, B., Mills, M.J. Comparison of injectable molindone and haloperidol followed by oral dosage forms in acutely ill schizophrenics. *J. Clin. Psychiatry* 46 (1985) 15 - 19

Falkai, P., Wobrock, T., Lieberman, J., Glenthøj, B., Gattaz, W.F., Möller, H.J., WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 1: acute treatment of schizophrenia. *World J. Biol. Psychiatry* 6 (2005) 132 - 191

Falkai, P., Wobrock, T., Lieberman, J., Glenthøj, B., Gattaz, W.F., Möller, H.J., WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: long-term treatment of schizophrenia. *World J. Biol. Psychiatry* 7 (2006) 5 - 40

Faretra, G., Doohar, L., Dowling, J. Comparison of haloperidol and fluphenazine in disturbed children. *Am. J. Psychiatry* 126 (1970) 1670 - 1673

Fitzgerald, C.H. A double-blind comparison of haloperidol with perphenazine. *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* 11 (1969) 515 - 519

Fuentenebro, F., Escobar, J.I., Keller, J., Lopez de Ochoa, E.F., Vazquez, C. Predicción de la respuesta al tratamiento neuroleptico en la esquizofrenia [Prediction of the therapeutic response to neuroleptics in schizophrenia]. *Psiquis* 10 (1989) 22 - 28

Gaebel, W., Falkai, P., Weinmann, S. "Behandlungsleitlinie Schizophrenie" Steinkopff, Darmstadt, 2006

Galderisi, S., Maj, M., Mucci, A., Bucci, P., Kemali, D. QEEG alpha1 changes after a single dose of high-potency neuroleptics as a predictor of short-term response to treatment in schizophrenic patients. *Biol. Psychiatry* 35 (1994) 367 - 374

Gallant, D.M., Bishop, M., Guerrero-Figueroa, R. Effects of two butyrophenone compounds on acute schizophrenic patients: speculation on the neurophysiologic sites of action. *Int. J. Neuropsychiatry* 3 (Suppl. 1) (1967) 53 - 57

Geddes, J., Freemantle, N., Harrison, P., Bebbington, P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ* 321 (2000) 1371 - 1376

Gerlach, J., Behnke, K., Heltberg, J., Munk-Anderson, E., Nielsen, H. Sulpiride and haloperidol in schizophrenia: a double-blind cross-over study of therapeutic effect, side effects and plasma concentrations. *Br. J. Psychiatry* 147 (1985) 283 - 288

Gerlach, J., Simmelsgaard, H. Tardive dyskinesia during and following treatment with haloperidol, haloperidol + biperiden, thioridazine, and clozapine. *Psychopharmacology (Berl.)* 59 (1978) 105 - 112

Germana, B., Rapisarda, V. Esperienze clinico terapeutiche con bromperidolo - prova in doppio cieco e in chiaro [Clinical therapeutic experience with bromperidol - a double-blind study]. *Riv. Psichiatr.* 4 (1990) 233 - 235

Gillis, J.S. The effects of selected antipsychotic drugs of human judgment. *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* 21 (1977) 224 - 232

Giordana, J.Y., Frenay, S. Etude comparative de la pipothiazine (dans sa forme non esterifiee) et de l'haloperidol au cours d'etats psychotiques aigus et subaigus [Comparative study of pipotiazine (in its non-esterified form) and of haloperidol in acute or subacute psychotic states]. *Psychol. Med. (Paris)* 16 (1984) 1803 - 1815

Glazer, W.M., Hafez, H. A comparison of masking effects of haloperidol versus molindone in tardive dyskinesia. *Schizophr. Res.* 3 (1990) 315 - 320

Goldstein, B.J., Brauzer, B., Clyde, D.J., Caldwell, J.M. The differential prediction of response to two anti-psychotic drugs. *Psychosomatics* 10 (1969) 193 - 197

Goldstein, B.J., Clyde, D.J. Haloperidol in controlling the symptoms of acute psychoses. Part II. A double-blind evaluation of haloperidol and trifluoperazine. *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* 8 (1966) 236 - 240

Gowardman, M., Barrer, B., Brown, R.A. Pimozide (R6238) in chronic schizophrenia: double-blind trial. *N. Z. Med. J.* 78 (1973) 487 - 491

Guy, W. "ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology (DOTES: Dosage Record and Treatment Emergent Symptom Scale)" National Institute of Mental Health, Rockville, 1976

Haas, S., Beckmann, H. Pimozide versus Haloperidol in acute schizophrenia. A double blind controlled study. *Pharmacopsychiatria* 15 (1982) 70 - 74

Hall, W.B., Vestre, N.D., Schiele, B.C., Zimmermann, R. A controlled comparison of haloperidol and fluphenazine in chronic treatment-resistant schizophrenics. *Dis. Nerv. Syst.* 29 (1968) 405 - 408

Harris, M.J., Panton, D., Caligiuri, M.P., Krull, A.J., Tran Johnson, T.K., Jeste, D.V. High incidence of tardive dyskinesia in older outpatients on low doses of neuroleptics. *Psychopharmacol. Bull.* 28 (1992) 87 - 92

Heikkilä, L., Eliander, H., Vartiainen, H., Turunen, M., Pedersen, V. Zuclopenthixol and haloperidol in patients with acute psychotic states. A double-blind, multi-centre study. *Curr. Med. Res. Opin.* 12 (1992) 594 - 603

Heikkilä, L., Laitinen, J., Vartiainen, H. Cis(Z)-clopenthixol and haloperidol in chronic schizophrenic patients - a double-blind clinical multicentre investigation. *Acta Psychiatr. Scand.* 294 (Suppl. 1) (1981) 30 - 38

Higgins, J.P.T., Green, S. (2011) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011] (<http://www.cochrane-handbook.org>)
Stand: 24.05.2012

Holden, J.M., Itil, T.M., Keskiner, A. Assessment and significance of changes in laboratory values with haloperidol and fluphenazine hydrochloride therapy. *Biol. Psychiatry* 2 (1970) 173 - 182

Hollister, L.E., Overall, J.E., Caffey, E. Jr., Bennett, J.L., Meyer, F., Kimbell, I. Jr., Honigfeld, G. Controlled comparison of Haloperidol with thiopropazate in newly admitted schizophrenics. *J. Nerv. Ment. Dis.* 135 (1962) 544 - 549

Howard. J.S. Haloperidol for chronically hospitalized psychotics: a double-blind comparison with thiothixene and placebo; a follow-up open evaluation. *Dis. Nerv. Syst.* 35 (1974) 458 - 463

Huang, T.L., Chen, J.F. Serum lipid profiles and schizophrenia: effects of conventional or atypical antipsychotic drugs in Taiwan. *Schizophr. Res.* 80 (2005) 55 - 59

Huf, W., Kalcher, K., Pail, G., Friedrich, M.E., Filzmoser, P., Kasper, S. Meta-analysis: fact or fiction? How to interpret meta-analyses. *World J. Biol. Psychiatry* 12 (2011) 188 - 200

Hyugano, H. The clinical psychopharmacological efficacy of bromperidol for schizophrenia in comparison with haloperidol by the single-blind cross-over method. *Shinryo to Shinyaku* 21 (1986) 1296 - 1306

Itil, T.M., Marasa, J., Saletu, B., Davis, S., Mucciardi, A.N. Computerized EEG: predictor of outcome in schizophrenia. *J. Nerv. Ment. Dis.* 160 (1975) 188 - 203

Itoh, H. A comparison of the clinical effects of bromperidol, a new butyrophenone derivative, and haloperidol on schizophrenia using a double-blind technique. *Psychopharmacol. Bull.* 21 (1985) 120 - 122

Jones, P.B., Barnes, T.R.E., Davies, L., Dunn, G., Lloyd, H., Hayhurst, K.P., Murray, R.M., Markwick, A., Lewis, S.W. Randomized controlled trial of the effect on quality of life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Arch. Gen. Psychiatry* 63 (2006) 1079 - 1087

Joy, C.B., Adams, C.E., Lawrie, S.M. Haloperidol versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2006) CD 003082

Kariya, T., Shimazono, Y., Itoh, H., Mori, A., Murasaki, M., Sugano, K., Toru, M., Yamashita, I. A comparison of the clinical effects of timiperone, a new butyrophenone derivative, and haloperidol on schizophrenia using a double-blind technique. *J. Int. Med. Res.* 11 (1983) 66 - 77

Karsten, D., Kivimaki, T., Linna, S.L., Pollari, L., Turunen, S. Neuroleptic treatment of oligophrenic patients. A double-blind clinical multicentre trial of cis(z)-clopenthixol and haloperidol. *Acta Psychiatr. Scand. Supplementum* 294 (1981) 39 - 45

Kay, S.R., Fiszbein, A., Opler, L.A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 13 (1987) 261 - 276

Kaye, J.A., Bradbury, B.D., Jick, H. Changes in antipsychotic drug prescribing by general practitioners in the United Kingdom from 1991 to 2000: a population-based observational study. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 56 (2003) 569 - 575

Kazamatsuri, H., Chien, C., Cole, J.O. Treatment of tardive dyskinesia. II. Short-term efficacy of dopamine-blocking agents haloperidol and thiopropazate. *Arch. Gen. Psychiatry* 27 (1972) 100 - 103

Kelwala, S., Ban, T.A., Berney, S.A., Wilson, W.H. Rapid tranquilization - a comparative study of thiothixene and haloperidol. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 8 (1984) 77 - 83

Kinon, B.J., Kane, J.M., Johns, C., Perovich, R., Ismi, M., Koreen, A., Weiden, P. Treatment of neuroleptic-resistant schizophrenic relapse. *Psychopharmacol. Bull.* 29 (1993) 309 - 314

Klein, D.F., Davis, J.M. "Diagnosis and drug treatment of psychiatric disorders" Williams and Wilkins, Baltimore, 1969

Kodama, H., Sarai, K., Nakahara, T. The clinical efficacy of bromperidol for schizophrenia: comparison with haloperidol by the double-blind method. *Igaku to Yakugaku* 12 (1984) 269 - 286

Kudo, S., Ishizaki, T. Pharmacokinetics of haloperidol: an update. *Clin. Pharmacokinet.* 37 (1999) 435 - 456

Kurihara, M., Ito, H., Kato, N. Clinical evaluation of clocapramine (clofekton) in schizophrenia: a double-blind comparison of clocapramine, haloperidol and perphenazine. *Rinsho Seishin Igaku (Japanese Journal of Clinical Psychiatry)* 12 (1983) 519 - 538

Kurt, E., Akman, B., Alata, G., Dadelen, S., Oral, T. Comparison of cardiac influences of antipsychotic drugs in patients with schizophrenia [Sizofreni tanili hastalarda antipsikotik laclarin kardiyak etkilerinin karilatilirmasi]. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 17 (2007) 155 - 161

Lamure, M., Toumi, M., Chabannes, J.P., Dansette, G.Y., Benyaya, J., Hansen, K. Zuclopenthixol versus haloperidol: an observational randomised pharmaco-economic evaluation of patients with chronic schizophrenia exhibiting acute psychosis. *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* 7 (2003) 177 - 185

Lehman, A.F., Lieberman, J.A., Dixon, L.B., McGlashan, T.H., Miller, A.L., Perkins, D.O., Kreyenbuhl, J., American Psychiatric Association, Steering Committee on Practice Guidelines. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am. J. Psychiatry* 161 (2004) 1 - 56

Lehmann, H.E., Ban, T.A., Lee, H. The effectiveness of combined phenothiazine and butyrophenone treatment in chronic schizophrenic patients. *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* 9 (1967) 36 - 37

Leucht, C., Kitzmantel, M., Kane, J., Leucht, S., Chua, W.L.L.C. Haloperidol versus chlorpromazine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2008) CD004278

Leucht, S., Arbter, D., Engel, R.R., Kissling, W., Davis, J.M. How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Mol. Psychiatry* 14 (2009a) 429 - 447

Leucht, S., Corves, C., Arbter, D., Engel, R., Li, C., Davis, J.M. A meta-analysis comparing second-generation and first-generation antipsychotics for schizophrenia. *Lancet* 373 (2009b) 31 - 41

Leucht, S., Heres, S., Kissling, W., Davis, J.M. Evidence-based pharmacotherapy of schizophrenia. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 14 (2011) 269 - 284

Leucht, S., Kane, J.M., Etschel, E., Kissling, W., Hamann, J., Engel, R.R. Linking the PANSS, BPRS, and CGI: clinical implications. *Neuropsychopharmacology* 31 (2006) 2318 - 2325

Leucht, S., Kane, J.M., Kissling, W., Hamann, J., Etschel, E., Engel, R. What does the PANSS mean? *Schizophr. Res.* 79 (2005a) 231 - 238

Leucht, S., Kane, J.M., Kissling, W., Hamann, J., Etschel, E., Engel, R. Clinical implications of brief psychiatric rating scale scores. *Br. J. Psychiatry* 187 (2005b) 366 - 371

Levenson, A.J., Burnett, G.B., Nottingham, J.D., Sermas, C.E., Thornby, J.I. Speed and rate of remission in acute schizophrenia: a comparison of intramuscularly administered fluphenazine HCl with thiothixene and haloperidol. *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* 20 (1976) 695 - 700

Liu, K., Lung, F.W. Difference in prolactin response of schizophrenic patients to equivalent doses of haloperidol, remoxipride and sulpiride. *Kaohsiung J. Med. Sci.* 12 (1996) 685 - 690

Lohse, M.J., Müller-Oerlinghausen, B. Psychopharmaka. In: "Arzneimittelverordnungsreport 2010", Schwabe, U., Pfaffrath, D. (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 2010, 1. Auflage, 797 - 842

Lovett, W.C., Stokes, D.K., Taylor, L.B., Young, M.L., Free, S.M., Phelan, D.G. Management of behavioral symptoms in disturbed elderly patients: comparison of trifluoperazine and haloperidol. *J. Clin. Psychiatry* 48 (1987) 234 - 236

Lublin, H., Gerlach, J., Hagert, U., Meidahl, B., Molbjerg, C., Pedersen, V., Rendtorff, C., Tolvanen, E. Zuclopenthixol, a combined dopamine D1/D2 antagonist, versus haloperidol, a dopamine D2 antagonist, in tardive dyskinesia. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1 (1991) 541 - 548

Luckey, W.T., Schiele, B.C. A comparison of haloperidol and trifluoperazine. (A double-blind, controlled study on chronic schizophrenic outpatients). *Dis. Nerv. Syst.* 28 (1967) 181 - 186

Malfroid, M., Hens, L., Roosen, P., Dom, R. Double-blind- evaluation of bromperidol versus haloperidol treatment in chronic psychotic patients. *Acta Psychiatr. Belg.* 78 (1978) 147 - 154

Malt, U.F., Nystad, R., Bache, T., Noren, O., Sjaastad, M., Solberg, K.O., Tonseth, S., Zachariassen, P., Maehlum, E. Effectiveness of zuclopenthixol compared with haloperidol in the treatment of behavioural disturbances in learning disabled patients. *Br. J. Psychiatry* 166 (1995) 374 - 377

Marvaha, S., Johnson, S. Schizophrenia and employment? A review. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 39 (2004) 337 - 349

Mattke, D.J., Wisuschil, W. Eine Methode zur Untersuchung der Pupillomotorik unter dem Einfluss neuroleptischer Medikation [A method for studying pupilomotorics under the influence of neuroleptic medication]. *Arzneimittelforschung* 25 (1976) 946 - 950

Mauri, M., Cassano, G.B., Canova, L., Cocconcelli, C., Faravelli, C., Kemali, D., Mariani, G., Rapisarda, V., Ravizza, L. Disturbo schizofrenico in fase attiva: studio in doppia cecita tra Bromperidolo e Aloperidolo [Schizophrenic disorder in active phase: double-blind study between bromperidol and haloperidol]. *Giorn. Neuropsicofarm.* 16 (1994) 187 - 193

McGrath, J., Saha, S., Chant, D., Welham, J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol. Rev.* 30 (2008) 67 - 76

Möller, H.J., Schaub, A., Riedel, M. Schizophrene Psychosen. In: "Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie", Möller, H.J., Laux, G., Kapfhammer, H.P. (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 2011, 4. Auflage, 215 - 324

Mori, A., Kazamatsuri, H., Kaneno, S., Kamijima, K., Kariya, T., Murasaki, M., Yagi, G., Yamauchi, T., Hasegawa, K. A double-blind comparison of a new benzamide compound YM 09151 with haloperidol in the treatment of schizophrenia. *Rinsho Hyoka* 17 (1989) 349 - 377

Mosolov, S.N., Molodetskikh, A.V., Eryomin, A.V., Graikov, G.M., Nourislamov, S.V. Effect and tolerability of clopixol and haloperidol in patients with acute symptoms of schizophrenia: comparative randomized investigation. *Sotsial'Naia I Klinicheskaia Psikiatria* 10 (2000) 47 - 52

Nahunek, K., Svestka, J., Ceskova, E., Rysanek, R. Blind comparison of oxyprothepin and haloperidol in six-week treatment periods in schizophrenia. *Act. Nerv. Super. (Praha)* 24 (1982) 219 - 220

National Institute for Clinical Excellence (NICE). "Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care (update)" NICE, 2009

Nedopil, N., Ruther, E. Initial improvement as predictor of outcome of neuroleptic treatment. *Pharmacopsychiatria* 14 (1981) 205 - 207

Nishikawa, T., Tsuda, A., Tanaka, M., Hoaki, Y., Koga, I., Uchida, Y. Prophylactic effect of neuroleptics in symptom-free schizophrenics - a comparative dose-response study of haloperidol and propericiazine. *Psychopharmacology (Berl.)* 82 (1984) 153 - 156

Nishimatu, O., Horigudchi, J., Akita, K., Nomura, S., Sarai, K., Kodama, H. Comparison of the clinical efficacy of methylperidol (luvatren) and haloperidol for schizophrenia by the double-blind method. *Seishin Igaku (Clinical Psychiatry)* 4 (1975) 973 - 985

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 (Berl.)* 90 (1986) 423 - 429

O'Brien, C.P., DiGiacomo, J.N., Webb, W. Management of hostile, suspicious patients - trifluoperazine versus haloperidol. *Dis. Nerv. Syst.* 35 (1974) 75 - 78

Okuda, O., Akaue, Y., Okishio, Y. The efficacy of sulpiride in the treatment of schizophrenia by the double-blind method. *Japanese Pharmacology and Therapeutics [Yakuri to Chiryō]* 7 (1979) 439 - 458

Onodera, I., Ito, K., Ito, K. The double-blind comparative study of bromperidol and haloperidol in the treatment of schizophrenic inpatients. *Kiso to Rinsho* 18 (1984) 3349 - 3371

Österreichische Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie (ÖGPB). Schizophrenie, Medikamentöse Therapie, Konsensus-Statement - State of the art. *CliniCum neuropsy Sonderausgabe* (2008)

Overall, J.E., Gorham, D.R. The brief psychiatric rating scale. *Psychol. Rep.* 10 (1962) 799 - 812

Paprocki, J., Barcala Peixoto, M.P., Andrade, N.M. A controlled double-blind comparison between loxapine and haloperidol in acute newly hospitalized schizophrenic patients. *Psychopharmacol. Bull.* 12 (1976) 32 - 34

Paprocki, J., Versiani, M. A double-blind comparison between loxapine and haloperidol by parenteral route in acute schizophrenia. *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* 21 (1977) 80 - 100

Parent, M., Toussaint, C. Flupenthixol versus haloperidol in acute psychosis. *Pharmatherapeutica* 3 (1983) 354 - 364

Paton, C., Lelliott, P., Harrington, M., Okocha, C., Sensky, T., Duffett, R. Patterns of antipsychotic and anticholinergic prescribing for hospital inpatients. *J. Psychopharmacol.* 17 (2003) 223 - 229

Pedros Rosello, A., Tenias, J.M. Neuroleptics election and clinical outcomes in acute psychosis: a comparative study of risperidone versus other neuroleptics [Eleccion de neuroleptico y respuesta clinica en psicosis aguda: un estudio comparativo de risperidona frente a otros neurolepticos]. *Anales de Psiquiatria* 20 (2004) 167 - 171

Perälä, J., Suvisaari, J., Saarni, S.I., Kuoppasalmi, K., Isometsä, E., Pirkola, S., Partonen, T., Tuulio-Henriksson, A., Hintikka, J., Kieseppä, T., Härkänen, T., Koskinen, S., Lönnqvist, J. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch. Gen. Psychiatry* 64 (2007) 19 - 28

Pöldinger, W., Bures, E., Haage, H. Double-blind study with two butyrophenone derivatives: bromperidol vs. haloperidol. *Int. Pharmacopsychiatry* 12 (1977) 184 - 192

Pool, D., Bloom, W., Mielke, D.H., Roniger, J.J. Jr., Gallant, D.M. A controlled evaluation of loxitane in seventy-five adolescent schizophrenic patients. *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* 19 (1976) 99 - 104

Rama Rao, V., Bailey, J., Bishop, M., Coppen, A. A clinical and pharmacodynamic evaluation of sulpiride. *Psychopharmacology (Berl.)* 73 (1981) 77 - 80

Ray, W.A., Meredith, S., Thapa, P.B., Meador, K.G., Hall, K., Murray, K.T. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch. Gen. Psychiatry.* 58 (2001) 1161 - 1167

Reimold, M., Solbach, C., Noda, S., Schaefer, J.E., Bartels, M., Beneke, M., Machulla, H.J., Bares, R., Glaser, T., Wormstall, H. Occupancy of dopamine D(1), D (2) and serotonin (2A) receptors in schizophrenic patients treated with flupenthixol in comparison with risperidone and haloperidol. *Psychopharmacology (Berl.)* 190 (2007) 241 - 249

Reznik, I., Sirota, P., Psych, M. Obsessive and compulsive symptoms in schizophrenia: a randomized controlled trial with fluvoxamine and neuroleptics. *J. Clin. Psychopharmacol.* 20 (2000) 410 - 416

Rubin, R. A double-blind comparison of the onset of activity of haloperidol and trifluoperazine. *Ala. J. Med. Sci.* 8 (1971) 414 - 418

Saha, S., Chant, D., McGrath, J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch. Gen. Psychiatry* 64 (2007) 1123 - 1131

Saha, S., Chant, D., Welham, J., McGrath, J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med.* 2 (2005) e141

Saletu, B., Kufferle, B., Grunberger, J., Anderer, P. Quantitative EEG, SPEM, and psychometric studies in schizophrenics before and during differential neuroleptic therapy. *Pharmacopsychiatry* 19 (1986) 434 - 437

Samuels, A.S. A controlled study of haloperidol: the effects of small dosages. *Am. J. Psychiatry* 11 (1961) 253 - 254

Seeman, P., Lee, T., Chau-Wong, M., Wong, K. Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature* 261 (1976) 717 - 719

Selman, F.B., McClure, R.F., Helwig, H. Loxapine succinate: a double-blind comparison with haloperidol and placebo in acute schizophrenics. *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* 19 (1976) 645 - 652

Serafetinides, E.A., Collins, S., Clark, M.L. Haloperidol, clopenthixol, and chlorpromazine in chronic schizophrenia. Chemically unrelated antipsychotics as therapeutic alternatives. *J. Nerv. Ment. Dis.* 154 (1972) 31 - 42

Serban, G., Siegel, S. Response of borderline and schizotypal patients to small doses of thiothixene and haloperidol. *Am. J. Psychiatry* 141 (1984) 1455 - 1458

Shalev, A., Hermesh, H., Rothberg, J., Munitz, H. Poor neuroleptic response in acutely exacerbated schizophrenic patients. *Acta Psychiatr. Scand.* 87 (1993) 86 - 91

Silverstone, T., Cookson, J., Ball, R., Chin, C.N., Jacobs, D., Lader, S., Gould, S. The relationship of dopamine receptor blockade to clinical response in schizophrenic patients treated with pimozide or haloperidol. *J. Psychiatr. Res.* 18 (1984) 255 - 268

Simpson, G.M., Angus, J.W., Edwards, J.G. A controlled study of haloperidol in chronic schizophrenia. *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* 9 (1967) 407 - 412

Singh, M.M. Dysphoric response to neuroleptic treatment in schizophrenia and its prognostic significance. *Dis. Nerv. Syst.* 37 (1976) 191 - 196

Smith, R.C., Baumgartner, R., Ravichandran, G.K., Mauldin, M., Burd, A., Vroulis, G., Gordon, J., Calderon, M. Lateral ventricular enlargement and clinical response in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 14 (1985) 241 - 253

Spina, E., De Domenico, P., Bonazinga, M., D'Agostino, M.A., Gitto, C., Di Rosa, A.E., Caputi, A.P. A double-blind comparative study of bromperidol versus haloperidol in schizophrenic patients. *New Trends in Exp. Clin. Psychiatr.* 7 (1992) 67 - 71

Stewart, A., Lafave, H.G., Segovia, G. Haloperidol - new addition to the drug treatment of schizophrenia. *Behav. Neuropsychiatry* 1 (1969) 23 - 28

Stotsky, B.A. Relative efficacy of parenteral haloperidol and thiothixene for the emergency treatment of acutely excited and agitated patients. *Dis. Nerv. Syst.* 38 (1977) 967 - 973

Su, K.P., Shen, W.W., Chuang, C.L., Chen, K.P., Chen, C.C. A pilot cross-over design study on QTc interval prolongation associated with sulpiride and haloperidol. *Schizophr. Res.* 59 (2002) 93 - 94

Tardy, M., Leucht, S., Potapov, A., Engel, R., Huhn, M., Komossa, K. Haloperidol versus low-potency first generation antipsychotic drugs for schizophrenia (Protocol). *Cochrane Database Syst. Rev.* (2011)

Taymeeyapradit, U., Kuasirikul, S. Comparative study of the effectiveness of zuclopenthixol acetate and haloperidol in acutely disturbed psychotic patients. *J. Med. Assoc. Thai.* 85 (2002) 1301 - 1308

Teja, J.S., Grey, W.H., Clum, J.M., Warren, C. Tranquilizers or anti-depressants for chronic schizophrenics: a long term study. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 9 (1975) 241 - 247

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 perazyiny, flufenazyiny, trifluoroperazyiny, chlorpromazyiny i haloperydolu na objawy pierwotne i deficytowe pierwszego zachorowania na schizofrenie paranoidalna]. *Psychiatr. Pol.* 1 (1989) 24 - 30

The Cochrance Collaboration (2011) Software Review Manager (RevMan), Version 5.1.6. (<http://ims.cochrane.org/revman>) Stand: 24.05.2012

Tobin, J.M., Robinson, G.M. Double blind comparison of haloperidol and thiothixene with after care treatment evaluation in psychiatric outpatients with schizophrenia. *Psychiatr. J. Univ. Ott.* 5 (1980) 168 - 174

Tuason, V.B. A comparison of parenteral loxapine and haloperidol in hostile and aggressive acutely schizophrenic patients. *J. Clin. Psychiatry* 47 (1986) 126 - 129

Ulmar, G., Edler, R., Hagen, M. Trifluoperidol vs haloperidol - a double-blind trial. Abstract book of the 17th Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum Congress, Kyoto, Japan (1990) 296

van Lommel, R., Baro, F., Dom, R. The influence of haloperidol and penfluridol on the learning capacity of the schizophrenic. *Arzneimittelforschung* 24 (1974) 1072 - 1074

van Os, J., Kapur, S. Schizophrenia. *Lancet* 374 (2009) 635 - 645

van Putten, T., Marder, S.R. Low-dose treatment strategies. *J. Clin. Psychiatry* 47 (1986) 12 - 16

van Putten, T., May, P.R., Marder, S.R. Akathisia with haloperidol and thiothixene. *Arch. Gen. Psychiatry* 41 (1984) 1036 - 1039

Versiani, M., da Silva, J.A., Frota, L.H., Mundim, F.D. Double-blind comparison between loxapine and haloperidol in the treatment of adolescent schizophrenic patients. *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* 24 (1978) 559 - 566

White, K., Busk, J., Eaton, E., Gomez, G., Razani, J., Sloane, R.B. Dysphoric response to neuroleptics as a predictor of treatment outcome with schizophrenics. A comparative study of haloperidol versus mesoridazine. *Int. Pharmacopsychiatry* 16 (1981) 34 - 38

Wittchen, H.U., Jacobi, F., Rehm, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Jönsson, B., Olesen, J., Allgulander, C., Alonso, J., Faravelli, C., Fratiglioni, L., Jennum, P., Lieb, R., Maercker, A., van Os, J., Preisig, M., Salvador-Carulla, L., Simon, R., Steinhausen, H.C. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 21 (2011) 655 - 679

World Health Organisation (WHO). Essential drugs. *WHO Drug Information* 13 (2009) 249 - 292

Zuoning, J., Huang, S.Z., Qin, Y.F., Yamamoto, M. Comparative clinical study of nemonapride, a benzamide compound with dopamine D-2-like receptor blocking activity, and haloperidol in schizophrenic patients. *Res. Comm. Biol. Psychol. Psychiatry* 24 (1999) 35 - 46

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakteristika der 57 in die Metaanalyse inkludierten doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studien (angeordnet in alphabetischer Reihenfolge nach dem Namen der einzelnen Antipsychotika der ersten Generation in der Kontrollgruppe).

Tabelle 2: Charakteristika der 70 von der metaanalytischen Auswertung ausgeschlossenen Studien mit Angabe der jeweiligen Gründe für die Exkludierung.

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm der systematischen Literaturrecherche.

Abbildung 2: Balkendiagramm zur Illustration der Ratings für jedes Item des “Risk of bias tool” als Prozentangaben über alle inkludierten Studien hinweg.

Abbildung 3: Forest plot: Vergleich: Haloperidol versus andere Antipsychotika der ersten Generation; Outcome: Klinisch relevantes Ansprechen auf die Psychopharmakotherapie; Subgruppenanalyse: unterschiedliche Substanzklassen der Antipsychotika.

Abbildung 4: Forest plot: Vergleich: Haloperidol versus andere Antipsychotika der ersten Generation; Outcome: Veränderung der schizophrenen Symptomatik im Therapieverlauf; Subgruppenanalyse: unterschiedliche Substanzklassen der Antipsychotika.

Abbildung 5: Forest plot: Vergleich: Haloperidol versus andere Antipsychotika der ersten Generation; Outcome: Anzahl der vorzeitigen Studienabbrecher aus unbestimmten Gründen (allgemeine Akzeptabilität der Psychopharmakotherapie); Subgruppenanalyse: unterschiedliche Substanzklassen der Antipsychotika.

Abbildung 6: Forest plot: Vergleich: Haloperidol versus andere Antipsychotika der ersten Generation; Outcome: Anzahl der Probanden, bei denen im Studienverlauf mindestens eine unerwünschte Wirkung auftrat; Subgruppenanalyse: unterschiedliche Substanzklassen der Antipsychotika.

Abbildung 7: Forest plot: Vergleich: Haloperidol versus andere Antipsychotika der ersten Generation; Outcome: Anzahl der Probanden, bei denen im Studienverlauf mindestens eine extrapyramidale Nebenwirkung auftrat; Subgruppenanalyse: unterschiedliche Substanzklassen der Antipsychotika.

Abbildung 8: Forest plot: Vergleich: Haloperidol versus andere Antipsychotika der ersten Generation; Outcome: Anzahl der Patienten, denen im Studienverlauf eine Anti-Parkinson-Medikation verabreicht werden musste; Subgruppenanalyse: unterschiedliche Substanzklassen der Antipsychotika.

Abbildung 9: Funnel plot: Die logarithmierten relativen Risiken (RRs) für das primäre Outcome (x-Achse) sind gegen die Standardfehler (y-Achse) aufgetragen.

10. Danksagung

Herrn Prof. Dr. Stefan Leucht möchte ich ganz herzlich für die Überlassung des Themas sowie für seine engagierte Supervision der vorliegenden Arbeit danken. Durch sein Mentoring und den vielen Möglichkeiten zum fachlichen Austausch konnte ich mir im Rahmen der Durchführung der Promotion fundierte Kenntnisse über die Methodik von Metaanalysen und klinischen Studien aneignen.

Für die Unterstützung bei der Studienselektion, Datenextraktion und der Bewertung der methodologischen Qualität der in die Metaanalyse eingeschlossenen klinischen Studien mit dem "Risk of bias tool" der Cochrane Collaboration bedanke ich mich bei Frau Dr. Myrto Samara.

Ebenso möchte ich Herrn Prof. Dr. Chunbo Li für die Hilfestellung hinsichtlich der Studienselektion, Datenextraktion und der Ratings des "Risk of bias tool" in Bezug auf die Studien in japanischer Sprache danken.

Des Weiteren gilt mein besonderer Dank Frau Magdolna Tardy, M.Sc. für ihre Unterstützung und für die Einführungen in den Umgang mit der metaanalytischen Software.

Bedanken möchte ich mich außerdem ganz herzlich bei der Cochrane Schizophrenia Group, die die elektronische Literaturrecherche in ihrem Studienregister durchgeführt hat.