

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

Cochrane Metaanalysen über Benzodiazepine in der Behandlung schizophrener Psychosen

Vesal Khorsand

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

Doktors der Medizin

Genehmigten Dissertation.

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

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

Die Dissertation wurde am 07.12.2006 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 24.01.2007 angenommen.

Häufig verwendete Abkürzungen

AMDP	Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
CGI	Clinical Global Impression
d	Tag
DSM-III-R	Diagnostisches und Statistisches Handbuch Mentaler Störungen, dritte, überarbeitete Ausgabe (Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders)
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EPS	Extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen
EWL	Eigenschaftswörterliste
F	Frauen
GAS	Global Assessment of Symptoms Scale
ICD-9	Internationale Krankheitsklassifikation, neunte, überarbeitete Ausgabe (International Classification of Diseases)
IQ	Intelligenzquotient
i.v.	intravenös
liqu.	liquide
M	Männer
max.	maximal
mg	Milligramm
n	Anzahl
n.b.	nicht beurteilbar
NOSIE	Nurses Observation Scale for Inpatient Evaluation
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia
p.o.	per os
SAS	Simpson and Angus Scale
SD	Standardabweichung
t.i.d.	drei mal täglich (lat.: ter in die)

Inhaltverzeichnis:

1	EINLEITUNG	5
1.1	Konzept der ‚Evidence based Medicine‘	5
1.2	Abgrenzung von evidenzbasierter Medizin zu nicht-evidenzbasierter Medizin .	7
1.3	Graduierung der Evidenz in der evidenzbasierten Medizin	9
1.4	Cochrane Collaboration and Library	10
1.5	Metaanalyse.....	11
1.6	Schizophrenie	14
1.7	Therapie mit Psychopharmaka	17
1.8	Benzodiazepine	19
1.9	Ziel der Untersuchungen.....	21
2	METHODIK.....	22
2.1	Studienauswahl.....	22
2.1.1	Studiendesign.....	22
2.1.2	Studienteilnehmer.....	22
2.2	Outcome-Parameter	22
2.3	Suchstrategie	23
2.3.1	Elektronische Suche	23
2.3.2	Literaturverzeichnisse.....	25
2.3.3	Kontaktaufnahme mit den Autoren der Studien	25
2.4	Methodik	25
2.4.1	Beurteilung der Ergebnisse der Literaturrecherche	25
2.4.2	Beurteilung der Qualität.....	26
2.4.3	Datenextraktion	27
2.4.4	Datensynthese.....	27
2.4.5	Heterogenität.....	31
2.4.6	Publikationsbias.....	31
2.4.7	Graphische Darstellung der Ergebnisse	31
2.4.8	Statistikprogramm.....	31
3	ERGEBNISSE	32
3.1	Monotherapie mit Benzodiazepinen versus Palzebo	35
3.1.1	Beschreibung der eingeschlossenen Studien.....	35
3.1.2	Ergebnisse des Vergleichs Monotherapie mit Benzodiazepine vs Plazebo	40
3.2	Benzodiazepine als Monotherapie vs. Antipsychotica als Monotherapie	44
3.2.1	Beschreibung der ein- und ausgeschlossenen Studien.....	44

3.2.2	Ergebnisse des Vergleichs Benzodiazepine als Monotherapie vs. Antipsychotika als Monotherapie	53
3.3	Benzodiazepine als adjuvante Therapie zur Antipsychotika	60
3.3.1	Beschreibung der ein- und ausgeschlossenen Studien.....	60
3.3.2	Ergebnisse des Vergleichs Antipsychotika + Benzodiazepine vs. Antipsychotika+ Plazebo.....	70
4	DISKUSSION	79
4.1	Benzodiazepine versus Plazebo	79
4.2	Benzodiazepine versus Antipsychotika.....	80
4.3	Benzodiazepine als adjuvante Therapie zur Antipsychotika	81
4.4	Schlussfolgerungen	83
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	84
6	LITERATURVERZEICHNIS.....	87
7	TABELLENVERZEICHNIS	103
8	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	104
9	DANKSAGUNG	105

1 EINLEITUNG

1.1 Konzept der ‚Evidence based Medicine‘

Evidenz-basierte Medizin (EBM) ist ein Begriff, der in letzter Zeit zunehmend in der Presse und bei ärztlichen Gesprächen verwendet wird. Man versteht unter evidenz-basierter Medizin die beste Patientenbehandlung auf der Grundlage der besten vorhandenen wissenschaftlichen Untersuchungen. Damit wird eine ärztliche Haltung beschrieben, die die eigene ärztliche Erfahrung mit den besten Behandlungsergebnissen aus der klinischen Forschung ersetzt. Bisherige, allgemein anerkannte Untersuchung- und Behandlungsverfahren werden neu bewertet und ggf. durch solche ersetzt, die wirksamer, genauer und sicherer sind.

"EBM ist der gewissenhafte, ausdrückliche und vernünftige Gebrauch der gegenwärtig besten externen, wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung individueller Patienten. Die Praxis der EBM bedeutet die Integration individueller klinischer Expertise mit der bestmöglichen externen Evidenz aus systematischer Forschung" (Sackett 1996, S. 1).

Die Medizin ist seit ihren Ursprüngen eine Handlungswissenschaft. Jede Krankheit hat ihren natürlichen Verlauf, der allerdings auch tödlich enden kann. *Medicus curat, natura sanat*, das heißt: Der Arzt pflegt, die Natur heilt. Die ärztliche Handlung besteht in der Veränderung eines natürlichen Krankheitsverlaufs. Jeder Arzt lernt während seiner Ausbildung, für eine bestimmte Krankheit die richtige Therapie anzuwenden. Durch Erfahrung und Weiterbildung kann er seine Therapie zum Nutzen seiner Patienten verbessern.

Evidenz-basierte Medizin will dem Arzt diese Problematik erleichtern, indem ihm aus der veröffentlichten medizinischen Literatur herausgefilterte und bewertete, wissenschaftlich abgesicherte Erkenntnisse und Leitlinien angeboten werden, die die tatsächliche Wirksamkeit von Therapien und Maßnahmen beschreiben. Auf diese Weise kann er seinen Patienten die augenblicklich beste Therapie anbieten.

Das Verfahren der EBM sieht im Wesentlichen folgende Schritte vor:

- Formulierung einer klinisch relevanten Fragestellung,

-
- Identifizierung der relevanten Literatur (z. B. mit Hilfe der Cochrane-Collaboration),
 - Kritische Würdigung der gefundenen Evidenz (gemessen an Hierarchie-Stufen) und
 - Prüfung der Anwendbarkeit auf die konkrete klinische Situation. Die entscheidende Grundlage dafür bildet stets die klinische Epidemiologie, um Zufall, systematische Fehler (bias) und Fehleinschätzung der unabhängigen Variablen (confounding) möglichst auszuschließen.

In der öffentlichen Meinung bestehen gegenüber medizinischen Therapieverfahren nicht selten erhebliche Vorbehalte. Die Psychiatrie sieht sich diesen Vorwürfen dabei in besonderem Maße ausgesetzt. In der Tat lassen sich medizingeschichtlich Therapiemethoden finden, die z.T. auch heute noch von Psychiatern angewendet werden, ohne dass deren Wirksamkeit nachgewiesen wurde, wie z.B. Leukotomie oder Psychoanalyse, Fieber- und Schlafkuren (Geddes 1997). Einmal anerkannte Therapiemodelle, wie z.B. das sogenannte ‚Kielholz-Schema‘ in der Depressionsbehandlung, stellen eine wichtige Entscheidungsgrundlage dar, obwohl diese mehr auf klinischen Eindrücken und Meinungen, denn auf gesicherter wissenschaftlicher Erkenntnis fußen (Kielholz 1972).

Auch die Handhabung von Antipsychotika in der allgemeinen Praxis beruht in manchen Situationen mehr auf Empirie denn auf gesicherter wissenschaftlicher Erkenntnis (Hirsch und Barnes 1994). Auf der anderen Seite werden einige Verfahren trotz nachgewiesener wissenschaftlicher Wirksamkeit nicht überall eingesetzt, wie etwa die Familientherapie bei der Behandlung schizophrener Patienten (Mari und Streiner 1997).

Trotz blendender Studienergebnisse kann der Einsatz eines bestimmten Antipsychotikums im Einzelfall kontraindiziert sein, da der Patient bereits früher Nebenwirkungen unter der Medikation hatte. Ebenso bedarf die Abschätzung der Prognose einer bestimmten Krankheit mehr als nur klinischer Erfahrung. Die Praxis der ‚Evidence based Medicine‘ wird so als ein lebenslanger Lernprozess gesehen, der darauf abzielt, sich durch problemorientiertes kontinuierliches Lernen dem sich schnell verändernden medizinischen Wissen anzupassen (Berner et al. 2000).

1.2 Abgrenzung von evidenzbasierter Medizin zu nicht-evidenzbasierter Medizin

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

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

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

Problemdefinition

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

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

2. Literaturrecherche

Im Idealfall sollen randomisierte kontrollierte doppelblinde klinische Studien zu einer Fragestellung gefunden werden. Gibt es solche nicht, können auch metho-

disch weniger wertvolle Studien Berücksichtigung finden (Tabelle 2 unter Abschnitt 1.3).

3. Bewertung

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

4. Integration

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

5. Evaluation

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

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

‚Non-evidence-based Medicine‘	‚Evidence-based Medicine‘
Unsystematische Beobachtungen aus der jeweiligen klinischen Erfahrung sind die geeignete Methode, um klinisches Wissen des Praktikers hinsichtlich Prognose, diagnostischer Verfahren und der geeigneten Behandlung aufzubauen und zu erhalten.	Klinische Erfahrung und die Entwicklung eines ‚klinischen Instinkts‘ sind entscheidendes und unverzichtbares Rüstzeug eines kompetenten Praktikers. Systematische Beobachtung erhöht jedoch das Vertrauen in Aussagen zur Prognose, zu diagnostischen Verfahren und zu der geeigneten Behandlung. Klinische Erfahrung ist nicht frei von Fehlschlüssen.
Das Studium und Verständnis grundlegender pathophysiologischer Mechanismen und Prinzipien liefert ausreichende Anleitung für die klinische Praxis.	Das Studium und Verständnis grundlegender pathophysiologischer Mechanismen und Prinzipien ist notwendig, jedoch liefern diese keine ausreichende Anleitung für die klinische Praxis. Entscheidungen auf dieser Grundlage können falsch und unprä-

	zise sein.
Die Kombination aus traditioneller Medizinerbildung und gesundem Menschenverstand reicht aus, um die Wertigkeit neuer Testverfahren und Behandlungsstrategien zu beurteilen.	Die Kenntnis gewisser Prinzipien der klinischen Epidemiologie und Statistik ist nötig, um medizinische Literatur hinsichtlich Prognose, diagnostischer Verfahren und Behandlungsstrategien adäquat zu beurteilen.
Weitreichende klinische Erfahrung stellt ausreichende Autorität zur Erstellung suffizienter Behandlungsrichtlinien für die klinische Praxis dar.	Austausch unter Kollegen und Experten sind wichtige Bestandteile des klinischen Alltags, doch auch Autoritäten können irren.

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

1.3 Graduierung der Evidenz in der evidenzbasierten Medizin

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

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

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

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

1.4 Cochrane Collaboration and Library

Die Cochrane Collaboration ist ein weltweites Netz von Wissenschaftlern und Ärzten, deren Ziel ist, systematische Übersichtsarbeiten zur Bewertung von Therapien zu erstellen, aktuell zu halten und zu verbreiten. Diese Reviews werden in der Cochrane Library einer elektronischen Datenbank die über das Internet oder als CD-ROM erhältlich ist, publiziert. Als Basis gelten alle zur Verfügung stehenden Daten (in der Regel aus randomisierten Studien) zu einer Fragestellung, damit ein objektives Bild zu einer Therapie gezeichnet werden kann. Die Reviews werden von Review-Gruppen verfasst, die problemorientiert (z. B. Schizophrenie), Interventions-basiert (z. B. Antipsychotika) oder an Bereichen der medizinischen Versorgung (z.B. Primärversorgung) orientiert sein können. Die Mitarbeit in einer Review-Gruppe ist unabhängig von lokalen Verhältnissen, gewünscht ist eine internationale Zusammensetzung. Jede Gruppe wird von einem redaktionellen Team betreut, das für die Begutachtung und Veröffentlichung der erarbeiteten Übersichten als Teil der periodisch aktualisierten Cochrane-Datenbank systematischer Reviews verantwortlich ist.

Für Koordination, Organisation und Öffentlichkeitsarbeit sind die weltweit im Aufbau befindlichen Cochrane-Zentren zuständig. Sie unterstützen und fördern die Bildung neuer Review-Gruppen und sollen sicherstellen, dass nur korrekt durchgeführte, qualitativ hochwertige Übersichtsarbeiten Eingang in die Cochrane-Datenbank finden. Cochrane-Zentren existieren heute v. a. in Adelaide, Amsterdam, Barcelona, Boston,

Freiburg, Hamilton, Kapstadt, Kopenhagen, Mailand, Oxford, Providence, San Francisco, Japan, China und Sao Paulo.

Die Cochrane-Collaboration ist eine Non-for-Profit-Organisation. Die Mitarbeit ist freiwillig. Die Cochrane-Zentren werden unterstützt von Gesundheitsbehörden, Universitäten oder von wissenschaftlichen Fonds. Die Rechte der erstellten Reviews bleiben bei den Autoren. Die Datenbanken sind kollektives Eigentum der Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen.

1.5 Metaanalyse

Eine Metaanalyse ist ein statistisches Verfahren, um die Resultate aus verschiedenen, aber vergleichbaren Studien zu vereinen. Das Zusammenfassen der verschiedenen Resultate zu einem „Metaresultat“, quasi dem Mittelwert, wird „pooling“ genannt. Das Ziel einer Metaanalyse ist es, durch Poolen der Daten hohe Patientenzahlen zu erlangen um genauere Aussagen über die Effektivität z. B. einer Intervention aufzuzeigen. Die Begriffe Metaanalyse und systematische Übersicht (systematic Review) werden teilweise synonym verwendet. Unter einem systematischen Review versteht man das systematische Vorgehen bei der Zusammenfassung aller Studien, um sie in standardisierter, objektiver Form auszuwerten. Hier werden Forschungsergebnisse verschiedener Studien zusammengefasst und kritisch bewertet, wobei jeder einzelne Schritt von der Literaturbeschaffung bis zur Datensynthese für den Leser nachvollziehbar bleibt. Metaanalyse beschreibt hingegen eine quantitative Methode, um die Ergebnisse der Einzelstudien statistisch zu kombinieren.

Metaanalysen werden meist im Rahmen einer systemischen Übersichtsarbeit verwendet, um die identifizierten Studien quantitativ zu analysieren.

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

Man könnte sich fragen, warum zu einer therapeutischen Fragestellung oder medikamentösen Behandlung überhaupt mehrere Studien angefertigt werden. Die Fragwürdigkeit erhöht sich, wenn schon die erste Studie ein signifikantes Ergebnis auf-

wies. Hierzu muß gesagt werden, daß gerade in frühen Pilotstudien oft zu kleine Teilnehmerzahlen rekrutiert werden, um mit ausreichender Wahrscheinlichkeit einen vorhandenen, signifikanten Therapieunterschied aufzudecken. Bei Studien mit kleinen Teilnehmerzahlen handelt es sich bei den gefundenen Ergebnissen häufig um Zufallsbefunde. Ferner ist die Replikation einer wissenschaftlichen Erkenntnis ein entscheidendes Kriterium für die Aussagekraft des Resultats. Ein valides Ergebnis sollte sich unter anderen Rahmenbedingungen (z. B. ein anderes Setting oder ein anderes Land etc.) erneut zeigen.

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

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

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

gisch angelegte Studien bzw. Reihenuntersuchungen für solche Fragestellungen oft besser geeignet sind.

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

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

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

Unterschieds beim Lungenkarzinom im Vergleich zur KHK zu erklären ist, ist unklar (Meyer 1999).

1.6 Schizophrenie

Der Begriff der Schizophrenie wurde zu Anfang des 20. Jahrhunderts von dem Psychiater Eugen Bleuler gebildet. "Schizo" kommt aus dem Griechischen und bedeutet "ich spalte", "phren" entstammt ebenfalls dem Griechischen und heißt "der Geist". Bleuler wollte mit dem Begriff ausdrücken, dass bei den Erkrankten Denken, Fühlen und Wollen auseinanderfallen. Der von Bleuler geprägte Begriff wurde von ihm für die Erkrankungen verwendet, die bereits seit dem Altertum bekannt sind. Sie wurden zuvor als "Geisteskrankheiten" und "Verrücktheit" bezeichnet. Ende des 19. Jahrhunderts existierte der Begriff der "Dementia praecox", welcher einen unweigerlich vorschreitenden, bösartigen Verlauf der Erkrankung beinhaltete. Die damalige pessimistische Auffassung war aufgrund der mangelhaften Behandlungsmöglichkeiten entstanden, sie ist heute widerlegt.

Im medizinischen Sinne wird der Begriff Schizophrenie für eine ganze Gruppe von Erkrankungen verwendet, welche zu den sogenannten endogenen Psychosen gehören. Psychose ist ein Sammelbegriff für psychische Erkrankungen die mit Realitätsverlust, Trugwahrnehmungen, Wahnvorstellungen, Bewußtseinsstörungen, Störungen des Denkens und der Gefühlswelt verbunden sind. Der Begriff "endogen" meint, dass die Ursachen der Psychose nur bedingt erklärbar sind, die Erkrankung entsteht aus einer Vielzahl von Faktoren "von innen" heraus.

Das Bemühen, die Psychosen aus dem schizophrenen Formenkreis zu systematisieren, war und ist außerordentlich vielgestaltig. Es entstanden eine Reihe verschiedenster und unterschiedlich detaillierter Klassifikationssysteme, alle mit dem Bestreben, der Vielfalt von Erscheinungsformen dieser Erkrankungsgruppe gerecht zu werden.

Die verbreitetste Systematisierung dieser großen Erkrankungsgruppe besteht darin, dass man eine Reihe der wichtigsten Symptombereiche definiert, welche für eine schizophrene Erkrankung charakteristisch sind. Einzelne Symptome für sich allein genommen reichen jedoch nicht aus, um die Diagnose zu rechtfertigen. Erst das kombinierte Auftreten einzelner Symptome ermöglicht die Zuordnung zu einem spe-

ziellen Erkrankungstyp, dabei spielt die Dauer innerhalb derer die Symptome vorhanden sind eine bedeutsame Rolle.

Folgende Symptombereiche mit den charakteristischen Veränderungen sind für eine schizophrene Erkrankung bedeutsam:

Das veränderte Erleben der eigenen Person, der eigenen Identität: Ich-Störungen

Der Erkrankte erlebt sich fremd und unwirklich. Gedanken, Gefühle, Entscheidungen und Handlungen werden nicht mehr als selbst gesteuert empfunden. Stattdessen wird erlebt, dass die eigenen Gedanken von anderen Menschen gelesen werden können, dass Gedanken von außen blockiert, entzogen, weggenommen werden können.

Die Veränderung der Wahrnehmung: Halluzinationen (Trugwahrnehmungen)

Halluzinationen sind Sinneswahrnehmungen, die für einen realen Sinneseindruck gehalten werden, obwohl der entsprechende Sinnesreiz gar nicht vorhanden ist. Halluzinationen können alle Sinnesbereiche betreffen (Hören, Sehen, Fühlen, Riechen, Schmecken), am typischsten für eine schizophrene Erkrankung sind Halluzinationen im Bereich des Hörens, die sogenannten akustischen Halluzinationen. Eine häufige akustische Halluzination bei einer schizophrenen Erkrankung ist das Hören von Stimmen. Die gehörten Stimmen können das Handeln des Betroffenen kommentieren, sie können sich über ihn unterhalten oder ihm Anweisungen geben.

Die Veränderung der Realitätsauffassung: Wahn

Wahn ist eine falsche, nichtkorrigierbare Beurteilung der Realität. Häufige Wahnvorstellungen bei schizophrenen Erkrankten sind die Überzeugung, beobachtet und verfolgt zu werden, oder dass äußere Kräfte eine Beeinflussung des Denkens, Fühlens und Handelns verursachen. In enger Verbindung mit der sich verändernden Realitätsauffassung steht eine Besonderheit schizophrener Psychosen, die oft fehlende Krankheitseinsicht.

Die Veränderung des Denkens: Formale Denkstörungen

Das Denken entspricht nach seinen formalen Kriterien nicht mehr den Regeln Gesunder. Die Betroffenen bemerken selbst oft Sperrungen oder ein Abreißen des Gedankenflusses, ebenso wird oft ein Gedankendringen, eine regelrechte Gedankenflut berichtet. Formale Denkstörungen finden ihren Ausdruck vor allem in einem veränderten Sprachgebrauch. So können die Sätze schizophrener Erkrankter sehr verworren

und sprunghaft sein, unlogische Gedankengänge und Verknüpfungen sind beobachtbar. Die Verschmelzung und Neuschöpfung von Wörtern bis hin zu absurden Wortkonstruktionen kann entstehen.

Die Veränderung der Gefühle: Affektive Störungen

Die Veränderungen des Gefühlslebens können sehr vielgestaltig sein. Typischerweise ist bei schizophrenen Erkrankten der emotionale Kontakt zu anderen Menschen reduziert. Der Ausdruck von Gefühlen kann im Rahmen von affektiven Störungen nicht angemessen sein, die Gefühlsäußerung und der mimische Ausdruck passen nicht zur Situation. Die Stimmung kann verändert sein, so können gehobene, fast manische Stimmungslagen genauso auftreten wie depressive Verstimmungen. Nach dem Abklingen akuter Erkrankungen kann eine gefühlsmäßige Verarmung eintreten. Die veränderte Wahrnehmung der eigenen Person, gepaart mit Halluzinationen und wahnhafter Verknennung werden oftmals sehr angstvoll erlebt.

Psychomotorische Störungen

Im Rahmen der Erkrankung kann es geschehen, dass der Betroffene bei voll erhaltenem Bewußtsein regungslos verharrt, oder dass das Gegenteil eintritt, nämlich eine starke motorische Unruhe. Die Unruhezustände können mit heftigen Erregungszuständen einhergehen. Zum Teil können auch automatenhafte oder stereotype, sich beständig wiederholende Bewegungsabläufe auftreten.

Eine weitere Einteilungsmöglichkeit schizophrener Symptomatik besteht in der Unterscheidung zwischen Positiv- und Negativsymptomatik bzw. Plus- und Minussymptomatik.

Positiv- bzw. Plussymptomatik meint, dass Merkmale hinzukommen, die über das Verhalten und Erleben eines Gesunden hinausgehen (z.B. Halluzinationen, Wahn). Ein weiterer Begriff für Positiv- bzw. Plussymptome, der in der Fachsprache Anwendung findet, ist der Begriff der produktiven Symptome.

Der Begriff Negativ- bzw. Minussymptome wird verwendet, wenn das Verhalten des Erkrankten im Vergleich zu Gesunden Defizite aufweist (z.B. Antriebsmangel, Affektarmut).

1.7 Therapie mit Psychopharmaka

Die Behandlung von schizophrenen Psychosen erfolgt in erster Linie durch die Pharmakotherapie. Die Gruppe der dazu eingesetzten Medikamente heißt Antipsychotika. Antipsychotika haben bei schizophrenen Erkrankungen folgende drei Hauptwirkungen:

- sie lindern die akuten produktiven Symptome
- sie wirken entspannend und schlafanstoßend
- sie bieten einen deutlichen Schutz vor einer Wiedererkrankung (Rezidiv). Aus diesem Grund wird nach einer akuten Erkrankung die weitere Medikamenteneinnahme dringend empfohlen (ohne weitere Medikamenteneinnahme 80% Rückfallrate innerhalb eines Jahres).

Antipsychotika rufen eine Dopamin(DA)-Rezeptorblockade hervor und verringern dadurch die Wirksamkeit von DA als Übertragersubstanz. Die verschiedenen Antipsychotika haben eine unterschiedliche Affinität zu den Untertypen der DA-Rezeptoren. Dabei ist die klinische Wirksamkeit eines Pharmakons hinsichtlich seiner antipsychotischen Eigenschaften sehr eng mit der Fähigkeit, D2-artige Rezeptoren zu antagonisieren, korreliert (Peroutka u. Snyder 1980).

Antipsychotika können in die Gruppe der klassischen (z.B. Haloperidol, Chlorpromazin) und der atypischen (z.B. Clozapin, Risperidon, Olanzapin) unterteilt werden. Im Gegensatz zu den klassischen Antipsychotika zeichnen sich die atypischen Antipsychotika klinisch durch eine geringe oder fehlende Auslösung extrapyramidalmotorischer Nebenwirkungen (EPS) bei guter antipsychotischer Wirksamkeit aus. Klassische Antipsychotika wirken dabei hauptsächlich über eine Blockade der Dopamin-Typ II-Rezeptoren, während die atypischen ihre Wirkung vorwiegend durch Serotonin-Typ II- und Dopamin-Typ II-Rezeptorblockade entfalten.

Eine Besonderheit der Antipsychotika ist, dass sie nicht sofort ihre vollständige Wirkung auf die Symptome zeigen. Der Wirkungseintritt eines Antipsychotikums bedarf eines über Tage bis Wochen behutsam aufgebauten Medikamentenspiegels. Um das Erleben der bis zum allmählichen Wirkungseintritt noch vorhandenen Symptome zu lindern, wird die Antipsychotikagabe häufig mit einem rasch wirksamen entspannenden und angstlösenden Medikament, also vor allem einem Benzodiazepin kombiniert. Die Benzodiazepingabe wird im Behandlungsverlauf wieder ausgeschlichen.

Die Darstellung der klinischen Wirkung der Antipsychotika geht, wie die Beschreibung der klinisch-therapeutischen Effekte der Antidepressiva, davon aus, dass die therapeutischen Wirkungen in erster Linie syndromgerichtet sind (Freyhan 1957). Eine Abgrenzung der Indikationsgebiete der Antipsychotika nach Krankheitsursachen wird erst in zweiter Linie versucht. Die „Zielsymptome“ für Antipsychotika sind breit gefächert, und therapeutisch ist eine spezifische Zuordnung eines Antipsychotikums zu nur einem Zielsymptom nicht möglich. Es gibt bisher 4 Indikationsschwerpunkte für die antipsychotische Therapie:

1. akute psychotische Zustandbilder,
2. chronisch verlaufende schizophrene Psychosen und psychotische Residualzustände,
3. Rezidivprophylaxe bei chronisch-rezidivierenden, zumeist schizophrenen Psychosen,
4. psychomotorische Erregheit.

Antipsychotika mit vorwiegend initial dämpfender und schlafanstoßender Wirkung eignen sich besonders für die Behandlung von psychomotorischen Erregungszuständen. Antipsychotika mit gering ausgeprägter dämpfender Wirkung, aber starker antipsychotischen Wirkung, bewähren sich in erster Linie bei psychotischen Zustandbildern und bei der Behandlung akut und chronisch verlaufender schizophrener Psychosen und Residualzuständen.

Neben den Antipsychotika gibt es noch vier weitere Hauptgruppen von Medikamenten, die in der Therapie schizophrener Psychosen verwendet werden:

- Benzodiazepine bei Angst- und Unruhezuständen
- Antiepileptika bei ausgeprägten manischen oder depressiven Symptomen
- Antidepressiva bei depressiven Symptomen
- Antiparkinsonmittel, z.B. Biperiden, bei Nebenwirkungen der Antipsychotika

1.8 Benzodiazepine

Chemisch werden 1,4- und 1,5-Benzodiazepine sowie modifizierte Benzodiazepine unterschieden. Zu den Benzodiazepinen gehören Wirkstoffe wie Bromazepam, Brotizolam, Diazepam, Flunitrazepam, Lormetazepam, Lorazepam, Nitrazepam, Oxazepam, Temazepam, Tetrazepam und Triazolam mit unterschiedlich ausgeprägten Wirkungen. Neben den unterschiedlich ausgeprägten Wirkungen unterscheiden sich die Präparate in der Schnelligkeit des Wirkungseintritts, in der Wirkdauer, in der Art der Verstoffwechslung und in der Zeit, die der Organismus zum Abbau benötigt. Je nach Wirkstoff kann sich dieser Abbau über einige Stunden bis hin zu mehreren Tagen erstrecken.

Grundsätzlich zeichnen sich Benzodiazepine durch eine angstlösende, emotional entspannende, beruhigende, antikonvulsive, erregungs- und aggressionsdämpfende und schlafanstoßende Wirkung aus. Je nach Substanz überwiegt die eine oder andere Wirkung, und je nach Empfindlichkeit und Dosis können als unerwünschte Effekte Müdigkeit, Kopfschmerzen, Niedergeschlagenheit, Muskelschwäche, Benommenheit, Schwindelgefühl und ein Nachlassen sexueller Bedürfnisse auftreten. Bei älteren Menschen sind Reaktionen wie Erregung und Verwirrtheit möglich. Bestimmte Benzodiazepine können - bei entsprechender individueller Disposition - infolge einer sehr rasch anflutenden zentralnervösen Wirkung ein rauschartiges, so genanntes Kick-Gefühl hervorrufen, das über die subjektive Wohlbefindlichkeit hinausgeht.

Bei einer Abhängigkeitserkrankung, speziell bei Drogenabhängigen, können komplexe Rauschzustände auftreten, die von Euphorie, deliranter Ekstase oder psychotischer Erlebnisverarbeitung begleitet sind.

Benzodiazepine wirken über spezifische Benzodiazepin-Rezeptoren an GABAergen Synapsen, die im Gehirn, Rückenmark und in peripheren Organen die Aktivität des hemmenden Neurotransmitters Gamma-Amino-Buttersäure verändern. Hierdurch werden auch nachgeschaltete Überträgerstoffe, wie z. B. Noradrenalin, Acetylcholin und Serotonin, mitbeeinflusst, woraus sich die verschiedenen pharmakologischen Wirkungen ergeben.

GABA entsteht durch Decarboxylierung mit Hilfe des Enzyms Glutaminsäure-decarboxylase aus Glutaminsäure. Diese wiederum wird durch Transaminierung aus der α -Ketoglutarensäure, einem Intermediärprodukt des Zitronensäurezyklus, gebildet.

GABA-Rezeptoren können nach pharmakologischen, neurochemischen und elektro-physiologischen Kriterien in 2 Subtypen unterteilt werden (Bowery et al 1984). Benzodiazepine steigern das Bindungsvermögen der GABA an die A-Rezeptoren und verstärken dadurch die GABA-Wirkung auf die Leitfähigkeit des Chloridionenkanals, wodurch es über einen Einstrom von Chloridionen zu einer Hyperpolarisation und dadurch zu einer Mindererregbarkeit der Nervenzelle kommt. Durch GABA kann eine präsynaptische und auch eine postsynaptische Hemmung herbeigeführt werden. Bei der präsynaptischen Hemmung wird die Transmitterfreisetzung an exzitatorischen Synapsen vermindert; bei der postsynaptischen Hemmung nimmt die Erregbarkeit des gehemmten Zielneurons auf exzitatorische Impulse ab (Haefely 1983).

Benzodiazepine verstärken die hemmende Funktion GABAerger Neuronen, indem sie mit spezifischen Benzodiazepinrezeptoren im ZNS interagieren (Richards u. Möhler 1984). Für die verschiedenen Benzodiazepine besteht eine gute Korrelation zwischen der in vitro gemessenen Affinität zum Rezeptor und der pharmakologischen Aktivität in vivo. Daher ist anzunehmen, dass es sich bei diesen Bindungsstellen um physiologisch relevante Rezeptoren handelt. Die Verteilung der Benzodiazepinrezeptoren im ZNS ist ungleichmäßig; die höchsten Rezeptordichten finden sich im Großhirnkortex, im limbischen System sowie im Zerebellum; nur relativ wenige Benzodiazepinbindungsstellen weisen Rückenmark, Pons und Medulla Oblongata auf.

Die Kinetik eines Benzodiazepins wird von seiner molekularen Struktur, seinen physiochemischen Eigenschaften, wie z. B. Lipophilie, und durch das biologische Verhalten des metabolisierenden Organismus bestimmt. Aufgrund ihrer stark lipophilen Struktur werden die Benzodiazepine bei oraler Gabe gut und relativ schnell resorbiert. Die am schnellsten absorbierbaren Benzodiazepine sind Diazepam und dikaliumclorazepam, die dann in Nordazepam umgewandelt werden. Lorazepam und Alprazolam werden relativ schnell, Oxazepam und Prazepam relativ langsam absorbiert.

Benzodiazepine haben in der Akutbehandlung psychiatrischer Erkrankungen eine wichtige Indikation. Unabhängig von diagnostische Einordnungen gibt es folgende wichtige Zielsymptome für die Verordnung von Benzodiazepine: Angst, Unruhe, motorische Spannung, Hypervigilanz, besonderes mit Gereiztheit, vegetativer Überregbarkeit und Schlafstörungen. Der therapeutische Effekt von Benzodiazepinen bei diesen Symptomen beruht darauf, dass sie rasch beruhigend und affektiv entspan-

nend wirken, ohne in niedrigen Dosierungen gleichzeitig eine nennenswerte Schlafinduktion hervorzurufen. Die engen Beziehungen zwischen Affektivität und vegetativen Funktionen machen es außerdem verständlich, dass Benzodiazepine mit ihrem emotional entspannenden Effekt auch auf psychosomatische Symptome besonders in den ersten Tagen der Behandlung wirken können. In höheren Dosen wirken alle Benzodiazepine mehr oder weniger hypnotisch; diese Komponente macht man sich bei der Behandlung von Schlafstörungen zunutze.

Akute schizophrene Erkrankungen gehen mit einer Vielzahl der genannten Zielsymptomen von Benzodiazepine einher wie z. B. Angst, Unruhe, motorische Spannung, Gereiztheit, vegetative Übererregbarkeit und Schlafstörungen. Wenn eine antipsychotische Therapie nicht ausreicht, werden in der Klinik daher oft Benzodiazepine zu Antipsychotika hinzugegeben.

1.9 Ziel der Untersuchungen

Ziel der Untersuchung war es, in einem systematischen Cochrane Review Wirkung und Nebenwirkung von Benzodiazepinen bei der Behandlung schizophrener Erkrankungen zu untersuchen. Hierbei wurden folgende drei Kategorien von Studien getrennt ausgewertet:

1. Benzodiazepine versus Plazebo
2. Benzodiazepine versus Antipsychotika
3. Benzodiazepine als Augmentativa von Antipsychotika

2 METHODIK

2.1 Studienauswahl

2.1.1 Studiendesign

Es kamen alle randomisiert kontrollierten Studien in Betracht.

2.1.2 Studienteilnehmer

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

2.2 Outcome-Parameter

Die folgenden Outcome-Parameter sollten untersucht werden:

Vorzeitiger Studienabbruch (Drop-outs)

Studienabbruch aus verschiedenen Gründen

Studienabbruch wegen Nebenwirkungen

Studienabbruch aus Unwirksamkeitsgründen

Allgemein

Keine Allgemeinverbesserung

Dauer des Krankenhausaufenthalts

Rückfälle – per Definition der einzelnen Studien

Unzufriedenheit mit der Therapie- Teilnehmer/Arzt

Psychische Symptome

- Allgemeine Symptome
- Spezifische Symptome

Positivsymptome (Wahn, Halluzination, Kommunikationsstörung)

Negativsymptome (verwahrlos, grobe Affekte, Verlangsamung)

Depressivität

Verhalten

- Allgemeines Verhalten
- Spezifisches Verhalten

Berufsstatus (berufstätig/ nichtberufstätig)

Auftreten von Gewalttätigkeit (gegenüber sich selbst, oder anderen gegenüber)

Nebenwirkungen

- Allgemeine Nebenwirkungen
- Spezifische Nebenwirkungen

Kosten

Alle Ergebnisse waren nach Studienlänge geordnet. Kurze Studien (bis zu 12 Wochen)-, mittelfristige Studien (13 bis 26 Wochen) und lange Studien (über 26 Wochen).

2.3 Suchstrategie

2.3.1 Elektronische Suche

Die folgenden elektronischen Datenbanken wurden für die Auswahl der Studien verwendet: Biological Abstracts, Cochrane CENTRAL Trials Register, Cochrane Schizophrenia Group's Register, EMBASE, MEDLINE, PsycLIT and PSYINDEX.

- a. Biological Abstracts (1980 - August 1998) wurden durchsucht. Hier wurde der Suchsatz der Cochrane Schizophrenia Group für randomisierte kontrollierte Studien unter Kombination mit folgendem Satz benutzt:

[and (benzodiazepine* or alprazolam* or bromazepam* or neo* or brotizolam* or chlordiazepoxid* or clobazam* or clotiazepam* or diazepam* or dikaliumclorazepat* or flunitrazepam* or flurazepam* or loprazolam* or lorazepam* or lormetazepam* or medazepam* or metaclazepam* or midazolam* or nitrazepam* or nordazepam* or oxazepam* or prazepam* or temazepam* or triazolam*)]

- b. The Cochrane Library (issue 3, 1998) wurde wie folgt durchsucht:

[and (benzodiazepine* or alprazolam* or bromazepam* or neo* or brotizolam* or chlordiazepoxid* or clobazam* or clotiazepam* or diazepam* or dikaliumclorazepat* or flunitrazepam* or flurazepam* or loprazolam* or lorazepam* or lormetazepam* or medazepam* or metaclozepam* or midazolam* or nitrazepam* or nordazepam* or oxazepam* or prazepam* or temazepam* or triazolam*)]

- c. Das Cochrane Schizophrenia Group Register of Trials (August 1998) wurde wie folgt durchsucht:

[and (benzodiazepine* or alprazolam* or bromazepam* or neo* or brotizolam* or chlordiazepoxid* or clobazam* or clotiazepam* or diazepam* or dikaliumclorazepat* or flunitrazepam* or flurazepam* or loprazolam* or lorazepam* or lormetazepam* or medazepam* or metaclozepam* or midazolam* or nitrazepam* or nordazepam* or oxazepam* or prazepam* or temazepam* or triazolam*)]

- d. EMBASE (1980 - August 1998) wurde durchsucht. Hier wurde der Suchsatz der Cochrane Schizophrenia Group für randomisierte kontrollierte Studien unter Kombination mit folgendem Satz benutzt:

[and (benzodiazepine* or alprazolam* or bromazepam* or neo* or brotizolam* or chlordiazepoxid* or clobazam* or clotiazepam* or diazepam* or dikaliumclorazepat* or flunitrazepam* or flurazepam* or loprazolam* or lorazepam* or lormetazepam* or medazepam* or metaclozepam* or midazolam* or nitrazepam* or nordazepam* or oxazepam* or prazepam* or temazepam* or triazolam*)]

- e. MEDLINE (1966 - August 1998) wurde durchsucht. Hier wurde der Suchsatz der Cochrane Schizophrenia Group für randomisierte kontrollierte Studien unter Kombination mit folgendem Satz benutzt:

[and (benzodiazepine* or alprazolam* or bromazepam* or neo* or brotizolam* or chlordiazepoxid* or clobazam* or clotiazepam* or diazepam* or dikaliumclorazepat* or flunitrazepam* or flurazepam* or loprazolam* or lorazepam* or lormetazepam* or medazepam* or metaclozepam* or midazolam* or nitrazepam* or nordazepam* or oxazepam* or prazepam* or temazepam* or triazolam*)]

- f. PsycLIT (1886 - August 1998) wurde durchsucht. Hier wurde der Suchsatz der Cochrane Schizophrenia Group für randomisierte kontrollierte Studien unter Kombination mit folgendem Satz benutzt:

[and (benzodiazepine* or alprazolam* or bromazepam* or neo* or brotizolam* or chlordiazepoxid* or clobazam* or clotiazepam* or diazepam* or dikaliumclorazepat* or flunitrazepam* or flurazepam* or loprazolam* or lorazepam* or lormetazepam* or medazepam* or metaclozepam* or midazolam* or nitrazepam* or nordazepam* or oxazepam* or prazepam* or temazepam* or triazolam*)]

- g. PSYNDEX (1974 - August 1998) wurde durchsucht. Hier wurde der Suchsatz der Cochrane Schizophrenia Group für randomisierte kontrollierte Studien unter Kombination mit folgendem Satz benutzt:

[and (benzodiazepine* or alprazolam* or bromazepam* or neo* or brotizolam* or chlordiazepoxid* or clobazam* or clotiazepam* or diazepam* or dikaliumclorazepat* or flunitrazepam* or flurazepam* or loprazolam* or lorazepam* or lormetazepam* or medazepam* or metaclozepam* or midazolam* or nitrazepam* or nordazepam* or oxazepam* or prazepam* or temazepam* or triazolam*)]

2.3.2 Literaturverzeichnisse

Die Literaturverzeichnisse der eingeschlossenen Studien wurden nach weiteren relevanten Publikationen durchsucht. Im Jahr 2005 erfragte noch einmal ein Update der Literaturrecherche, für das nur das „Cochrane Schizophrenia Group Register of Trials“ verwendet wurde. Dieses schließt inzwischen alle obengenannten Datenbanken ein.

2.3.3 Kontaktaufnahme mit den Autoren der Studien

Wir kontaktierten die Erstautoren aller in die Metaanalysen eingeschlossenen Studien bezüglich weiterer Studien und fehlender Informationen zu ihren Studien.

2.4 Methodik

2.4.1 Beurteilung der Ergebnisse der Literaturrecherche

Zwei Reviewer inspizierten unabhängig voneinander alle gefundenen Literaturstellen. Stefan Leucht (der Doktorvater) überprüfte die Daten der eingeschlossenen Studien. Meinungsverschiedenheiten wurden im Dialog ausgeräumt. Bei weiterhin bestehendem Zweifel wurde der vollständige Artikel zur eingehenden Überprüfung angefordert. Gründe für den Ausschluß der jeweiligen ausgeschlossenen Studien wurden

dokumentiert. Falls immer noch Zweifel bestanden, wurde die Studie unter ‚Awaiting assessment‘ (weiterer Klärungsbedarf) geführt, bis das Problem geklärt wurde.

2.4.2 Beurteilung der Qualität

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

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

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

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

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

In den vorliegenden Reviews wurden diejenigen Studien eingeschlossen, die entweder Kriterium A oder B des Cochrane Handbuchs erfüllten. Studien, die nicht (adäquat) randomisiert waren, fielen unter Kriterium C und wurden daher ausgeschlossen. Die Jadad Skala wurde nicht zum Ein- oder Ausschluß von Studien verwendet, sondern um die Qualität der eingeschlossenen Studien beschreiben zu können.

(siehe Tabellen über die eingeschlossenen Studien)

2.4.3 Datenextraktion

2.4.3.1 Verbesserung der Reliabilität der Datenextraktion

Mindestens ein Reviewer extrahierte die erforderlichen Daten aus den ausgewählten Studien. Stefan Leucht überprüfte die Datenextraktion. Unklarheiten wurden nach Möglichkeit im Dialog bereinigt. Falls weiterhin Zweifel bestanden oder zusätzliche Informationen erforderlich waren, wurden die angegebenen Daten vorläufig nicht verwertet, sondern der Erstautor zur Klärung des Problems angeschrieben.

2.4.3.2 Verschiedene Dosierungen

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

2.4.4 Datensynthese

2.4.4.1 Datentypen

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

2.4.4.2 Unvollständige Daten

Abgesehen vom Outcome-Parameter ‚Vorzeitiger Studienabbruch‘, wurden Ergebnisse mit der Bemerkung ‚möglicherweise fehlerhaft‘ (‚prone to bias‘) versehen, falls mehr als 50% der Teilnehmer von Kurz- oder Mittelzeitstudien bzw. 60% von Langzeitstudien nicht das Studienende erreichten. Falls ein solcher Prozentsatz an Patien-

ten das Ende einer Studie nicht erreichte, können die Ergebnisse nur sehr bedingt valide ausgewertet werden. Daher wurde zusätzlich mittels einer Sensitivitätsanalyse überprüft, ob der Ausschluß dieser Studien einen statistisch signifikanten Unterschied verursachte.

2.4.4.3 Dichotome/binäre Daten

2.4.4.3.1 Verwendung von Cut-off Werten

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

2.4.4.3.2 Intention-to-treat-Analyse

Es wurde versucht, die Daten in Form eines konsequenten intent-to-treat-Ansatzes zu analysieren. Bei frühzeitigen Studienabbruchern gingen wir davon aus, dass sie keine Veränderungen der Outcome-Parameter aufgewiesen hätten, sofern sie die Studie beendet hätten. Bei einem Patienten, der vorzeitig aus der Studie ausgeschieden war, gingen wir also davon aus, dass er nicht auf die Behandlung angesprochen hätte, auch wenn er bis zum Ende in der Studie geblieben wäre. Bei Nebenwirkungen gingen wir allerdings davon aus, dass er bei Verbleib in der Studie solche nicht entwickelt hätte.

2.4.4.3.3 Effektstärkenmaße

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

2.4.4.4 Kontinuierliche Daten

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

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

Die Qualität der Darstellung kontinuierlicher Daten war oftmals nur dürftig. Regelmäßig waren Standardabweichungen nicht angegeben und es wurde oft nur Signifikanztests innerhalb eines Graphen präsentiert. Da Standardabweichungen für metaanalytische Berechnungen notwendig sind, wurden alle Erstautoren mit der Bitte um Originaldaten angeschrieben. Wir konnten jedoch keine zusätzlichen verwertbaren Daten erhalten.

2.4.4.2 Beurteilungsskalen

Es gibt viele Skalen zur Erhebung des psychopathologischen Befundes. Die Qualität ist jedoch sehr heterogen, da viele sind niemals auf ihre Validität und Reliabilität hin untersucht wurden, sondern vielmehr von den Autoren für die jeweilige Studie entwickelt worden waren. Solche Skalen können Studienergebnisse verfälschen (Marshall 1999). Als Minimalanforderungen wurden aus Skalen gewonnene kontinuierliche Daten nur dann verwendet, wenn die Skala zuvor in der Fachliteratur veröffentlicht worden war.

2.4.4.3 Normalverteilung der Daten

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

Standardabweichungen und Mittelwerte wurden in der Studie angegeben bzw. sie konnten beim Studienautor erfragt werden.

Bei Skalen mit Null als Ausgangspunkt ist die mit zwei multiplizierte Standardabweichung geringer als der Mittelwert (andernfalls ist es unwahrscheinlich, daß der Mittelwert ein geeignetes Maß zur Bestimmung des Zentrums der Verteilung darstellt – Altman und Bland 1996).

Wenn eine Skala einen positiven Ausgangswert hat (wie z.B. PANSS, die Werte zwischen 30 und 210 aufweist), wurde die in (b) beschriebene Berechnung modifiziert und der Ausgangswert berücksichtigt. Es handelt sich dann um nicht-normalverteilte Daten, wenn gilt: $2SD > (S - S_{min})$, wobei S der Mittelwert ist, SD die Standardabweichung und S_{min} der Minimalwert der Skala.

2.4.4.4 Endpunktdaten versus Veränderungsdaten

Bei Veränderungsdaten ist die Beurteilung der Normalverteilung schwieriger als bei Endpunktdaten. Zwar ist es wahrscheinlich, daß viele Veränderungsdaten nicht normalverteilt sind, dies kann aber nicht einmal mit der oben beschriebenen Faustregel abgeschätzt werden. Daher mussten Veränderungswerte ohne weitere Überprüfung verwendet werden in der Hoffnung, dass sie ausreichend normal verteilt waren. Ständen beide Datenformen zur Verfügung, gaben wir Endpunktdaten den Vorzug.

2.4.4.4.5 Effektstärkenmaß bei kontinuierlichen Variablen

Bei kontinuierlichen Meßwerten wurde der gewichtete Mittelwertsunterschied (weighted mean difference – WMD) bestimmt. Auch hierzu verwendeten wir das ‚Random Effects Model‘ nach DerSimonian und Laird (Laird 1978).

Wurden verschiedene Skalen zur Messung derselben Effekte benutzt, so wurden die Ergebnisse beider Skalen getrennt präsentiert.

2.4.5 Heterogenität

Wir bewerteten die Heterogenität der Versuchsergebnisse sowohl durch visuelle Inspektion der metaanalytischen Abbildungen als auch durch Berechnung einer I-square Statistik. Eine I-Square Statistik größer gleich 75% wurde als Hinweis für hohe Heterogenität (Higgins 2003) gewertet. Im Fall statistisch signifikanter Heterogenität wurden Gründe für die Heterogenität gesucht und diskutiert.

2.4.6 Publikationsbias

Die Daten aller ausgewerteten Studien sollten mit dem Ziel der Aufdeckung eines systemischen Fehlers durch selektive Veröffentlichung in einen ‚Funnel-Plot‘ (Versuchswirkung versus Versuchsgröße) eingegeben werden (Eggert et al. 1997). Da diese Methode auf Symmetrie beruht, in der vorliegenden Arbeit die Studienzahl aber gering war, konnte das Verfahren letztlich nicht sinnvoll eingesetzt werden.

2.4.7 Graphische Darstellung der Ergebnisse

Nach Möglichkeit wurden die Daten so in die metaanalytische Software RevMan 4.2 eingegeben, daß Ergebnisse auf der linken Seite der y-Achse eine Wirkung zugunsten von Benzodiazepinen anzeigte.

2.4.8 Statistikprogramm

Alle metaanalytischen Berechnungen wurden mit dem Programm RevMan 4.2 durchgeführt (www.cochrane.org).

3 ERGEBNISSE

Beschreibung der Literaturrecherche:

Mit der oben beschriebenen Suchstrategie wurden 180 Literaturstellen identifiziert, wobei sich 82 Publikationen mit der Fragestellung dieses Reviews befassten.. 38 dieser 82 Studien mussten aus folgenden Gründen ausgeschlossen werden: fehlender Randomisierung (n=18), fehlende Vergleichsgruppe (n=6), Cross-over Design (n=4), Fallberichte (n=3), Reviews (n=2), nicht relevante Diagnose (n=1), Anteil der Patienten mit schizophrenen Psychosen unter 50% (n=4) ausgeschlossen werden.

Tabelle 3: Gründe warum Studien ausgeschlossen wurden

Studie	Ausschlussgrund
Adler et al 1985	Zuordnung: randomisiert, einfach blind, cross over Design
Anath et al 1979	Zuordnung: randomisiert, doppelblind, keine adäquate Kontrollgruppe. Teilnehmer: chronisch geriatrische Patienten mit psychiatrische Symptome
Bieneck et al 1997	Zuordnung: randomisiert, doppelblind, keine adäquate Kontrollgruppe
Bobruff et al 1981	Zuordnung: randomisiert; Teilnehmer: Patienten mit tardive Dyskinesie, keine Diagnose
Cohen et al 1987	Zuordnung: nicht randomisiert
Crosse et al 1974	Zuordnung: nicht randomisiert
Dubin et al 1988	Zuordnung: Review
Greenfeld et al 1987	Zuordnung: Fallberichte, nicht randomisiert
Haas et al 1982	Zuordnung: nicht randomisiert
Hanus et al 1973	Zuordnung: keine adequate Kontrollgruppe
Hartelius et al 1978	Zuordnung: randomisiert; Teilnehmer: nur 39 schizophrenische Patienten, Gesamtteilnehmer 143
Hekimian 1967	Zuordnung: nicht randomisiert
Hesso et al 1975	Zuordnung: nicht randomisiert

Horiguchi et al 1992	Zuordnung: randomisiert, keine adäquate Kontrollgruppe
Itil et al 1972	Zuordnung: nicht randomisiert
Jibiki et al 1994	Zuordnung: nicht randomisiert
Jirmeson et al 1982	Zuordnung: nicht randomisiert
Jungkunz et al 1984	Zuordnung: randomisiert, keine adäquate Vergleichsgruppe (Methionin versus Diazepam)
Karson et al 1982	Zuordnung: nicht randomisiert
Maar et al 1983	keine adäquate Kontrollgruppe
Monroe et al 1967	Zuordnung: nicht randomisiert
Nestoros et al 1983	Zuordnung: randomisiert, keine adäquate Kontrollgruppe
Pato et al 1989	Zuordnung: randomisiert, keine adäquate Kontrollgruppe
Pecknold et al 1993	Zuordnung: retrospektive Studie
Remington et al 1993	Zuordnung: nicht randomisiert, Fallbericht
Richards et al 1998	Zuordnung: nicht randomisiert,
Ruskin et al 1978	Zuordnung: nicht randomisiert,
Salam et al 1988	Zuordnung: nicht randomisiert ,Fallbericht
Saletu et al 1971	Zuordnung: nicht randomisiert
Soldatos et al 1986	Zuordnung: nicht randomisiert
Sterlin et al 1971	Zuordnung: nicht randomisiert
Stonehill et al 1971	Zuordnung: doppelblind, Design: cross over, keine adäquate Kontrollgruppe.
Subramaney et al 1997	Zuordnung: randomisiert, doppelblind Teilnehmer: organische Halluzination (psychoaktive Drogenmissbrauch) N=24, Schizophrenie N=16, bipolare Störung N=14
TREC-Vellore et al 2004	Zuordnung: randomisiert, Tabelle der Randomisierung, blinde Zuteilung, Design: parallel, Teilnehmer: Schizophrenie (N=37), akute Psychose (N=22), Manie (N=97), Depression (N=19), Medikamentenmissbrauch (N=10), andere (N=15)
Weber et al 1983	Zuordnung: doppelblind, Cross over, unklare Anfangsgruppenzahl, keine auswertbare Ergebnisse
Wolkowitz et al 1986	Zuordnung: nicht randomisiert

Wolkowitz et al 1988	Zuordnung: nicht randomisiert
Yang et al 2003	Zuordnung: randomisiert, Blindheit unklar, keine adäquate Kontrollgruppe

Folgende drei Studien mussten zunächst zurückgestellt werden.

Maculans et al 1964 und Ungvari 1999 wurden kontaktiert um Daten über die erste Cross-Over Phase zu erhalten. Salzman 1991 wurde angeschrieben um die Anzahl der Teilnehmer bei Studienbeginn sowie fehlende Standardabweichung zu erfragen. Es gab keine Studien, die aktuell noch nicht abgeschlossen waren. 34 Studien wurden eingeschlossen. 30 Studien hatten ein paralleles Design und vier Studien wurden als Cross-Over beschrieben.

Die meisten Studien waren Kurzzeitstudien von einer bis 13 Wochen (n=13). Acht Studien waren von sehr kurzer Dauer (bis zu 24 Stunden). Die restlichen zwei Studien waren zu Langzeitstudien von 18 Monaten bis zu 3 Jahren Dauer.

Insgesamt wurden 2454 Patienten untersucht, wobei der Großteil an einer Schizophrenie litt. Die Studiengrößen betragen zwischen 8 (Kellner 1975) und 301 (TREC-Rio 2003) Patienten. 19 Studien schlossen Patienten mit Schizophrenie oder schizophrenieähnlichen Psychosen ein. Die diagnostischen Kriterien variierten erheblich, da die Studien über einen Zeiträume von 43 Jahren durchgeführt wurden. 15 Studien schlossen zusätzlich Patienten mit andere Diagnosen ein. Die Studien wurden eingeschlossen, da mindestens 50% der Teilnehmer die Diagnosekriterien der Schizophrenie oder schizophrenieähnliche Psychosen erfüllten. Eine Ausnahme wurden gemacht. Die Studie Azima 1962 schloss 184 Patienten ein, von denen nur 22 an Schizophrenie litten. Wir verwendeten aber nur Daten über die 22 schizophrenen Patienten.

3.1 Monotherapie mit Benzodiazepinen versus Plazebo

3.1.1 Beschreibung der eingeschlossenen Studien

Charakteristika der in diesen Vergleich eingeschlossenen Studien werden in Tabelle 3 aufgeführt. Acht Studien verglichen Benzodiazepine (N=194) mit Plazebo (N=246)

Insgesamt wurden 732 Patienten untersucht, wobei der Großteil an einer Schizophrenie litt.

Alter und Geschlecht der Patienten waren nur in einer Studie (Nestoros et al 1982) nicht angegeben. Insgesamt nahmen 366 weibliche und 312 männliche Patienten an den Studien teil. Das Alter reichte hierbei von 20-71 Jahren, das angegebene Durchschnittsalter lag zwischen 33,7 und 46,5 Jahren.

Vier der acht Studien wurden an stationären Patienten durchgeführt, bei drei Studien (Azima et al 1962, Gundlach et al 1966, Kellner et al 1975) war das Setting unklar. Die Studiengrößen betragen zwischen 8 und 174 Patienten.

Es wurden die Benzodiazepine Chlordiazepoxid in einer Dosierung zwischen 10 mg/d und 300 mg/d, Diazepam in einer Dosierung zwischen 10 mg/d und 400 mg sowie Alpidem 100 mg/d verabreicht. Drei Studien verglichen Chlordiazepoxid mit Plazebo. Vier der Studien verglichen Diazepam mit Plazebo. Lediglich eine Studie befasste sich mit Alpidem versus Plazebo.

In keine Studie wurde beschrieben, wie die Verblindung gewährleistet wurde. Alle Studien gaben zwar an, daß ein Verblindungsversuch stattgefunden hatte, eine nähere Beschreibung hierzu fehlt jedoch. Auf der Jadad-Skala zur Beurteilung der Studienqualität erhielten alle Studien 3 Punkte.

Tabelle 4: Benzodiazepine als Monotherapie vs. Plazebo als Monotherapie bei der Behandlung der schizophrenen Psychosen

Studie	Methode	Teilnehmer	Interventionen
Azima et al 1962	Zuordnung: Randomisiert Blindheit: Doppelt Design: parallel Dauer: 3 Wochen Setting: unklar	Diagnose: Neurotische Reaktion N=150 Schizophrenie N=22, Psychotische Depression N=12 , Diagnostische Kriterien nicht näher bezeichnete Störung N=184 Alter: ~41 J Geschlecht: 82 m, 102 w	1) Chlordiazepoxid 70 mg/d, N=92 (davon 8 mit Schizophrenie) 2) Plazebo, N= 92 (davon 14 mit Schizophrenie)
Carpenter et al 1999	Zuordnung: Randomisiert Blindheit: Doppelt Design: parallel Dauer: 4 Wochen Setting: stationär	Diagnose: Schizophrenie und schizoaffektive Störung (DSM- III-R) und DCR N=53 Alter: ~ 35,6 J Geschlecht: 38 m, 15 w	1) Diazepam 10 mg in Einzeldosis bis 30 mg/d, N=15 2) Plazebo, N= 20 3) Fluphenazin 5 mg in Einzeldosis bis zu 15 mg/d, N=18
Gundlach et al 1966	Zuordnung: Randomisiert Blindheit: Doppelt Design: parallel Dauer: 6 Wochen Setting: unklar	Diagnose: paranoide Schizophrenie (N=22), Andere Schizophrenie Typen (N= 41), Involutionenpsychose (N=9) Angststörung (N=18), Charakterstörung (N=8), andere Diagnosen (N=2) N=100 Alter: ~40 J Geschlecht: 39 m, 61 w	1) Diazepam 15-40 mg/d, N=52 2) Plazebo, N=48

Hankoff et al 1962	Zuordnung: Randomisiert Blindheit: Doppelt Design: parallel Dauer: 2 Wochen Setting: ambulant	Diagnose: Schizophrenie (N=90) keine Schizophrenie (N=84) N=174 Alter: 20-71 J Geschlecht: 70 m, 64 w	1) Chlordiazepoxid 10 mg/d, N=27 2) Plazebo, N= 95 3) Chlorpromazin 50 mg/d, N=25 4) Meprobamat 200 mg/d, N=27
Merlis et al 1962	Zuordnung: Randomisiert Blindheit: Doppelt Design: parallel Dauer: 4 Wochen Setting: stationär	Diagnose: paranoide Schizophrenie (N=32), herbephren Schizophrenie (N=12), Katatone Schizophrenie (N=12), andere Subtypen (N=14), Psychosen und mentale Störungen (N=5), Psychosen und psychopathische Per- sönlichkeiten (N=5) N=80 Alter: ~38 J Geschlecht: 40 m, 40 w	1) Chlordiazepoxid 25 mg/d, N=20 2) Diazepam 10 mg/d, N=20 3) Chlorpromazin 50 mg/d, N=25 4) Plazebo, N=20
Minervini et al 1990	Zuordnung: Randomisiert Blindheit: Doppelt Design: parallel Dauer: 3 Wochen Setting: stationär	Diagnose: desorganisierte Schizophrenie (N=11), paranoide Schizophrenie (N=43), Ka- tatone Schizophrenie (N=3), andere Subty- pen(N=9) (DSM-III-R) N=66 Alter: ~46,5 J Geschlecht: 66 w	1) Alpidem 100 mg/d, N=33 2) Plazebo, N=33

Nestoros et al 1982	Zuordnung: Randomisiert Blindheit: Doppelt Design: parallel Dauer: 7 Tagen Setting: stationär	Diagnose: Schizophrenie (N=12) (RDC, DSM- III-R) N=12 Alter: unklar Geschlecht: unklar	1) Diazepam 70- 400 mg/d, N=6 2) Plazebo, N=6
Nishikawa et al 1982	Zuordnung: Randomisiert Blindheit: Doppelt Design: parallel Dauer: 3 Jahren Setting: ambulant	Diagnose: Schizophrenie (DSM- III-R) Form: chronisch N= 55 Alter: ~ 33,7 J Geschlecht: 37 m, 18 w	1) Diazepam 15 mg/d, N=10 2) Plazebo, N=10 3) Haldoperidol 3 mg/d, N=10 4) Chlorpromazin 75 mg/d, N=10 5) Imipramin 50 mg/d, N=12

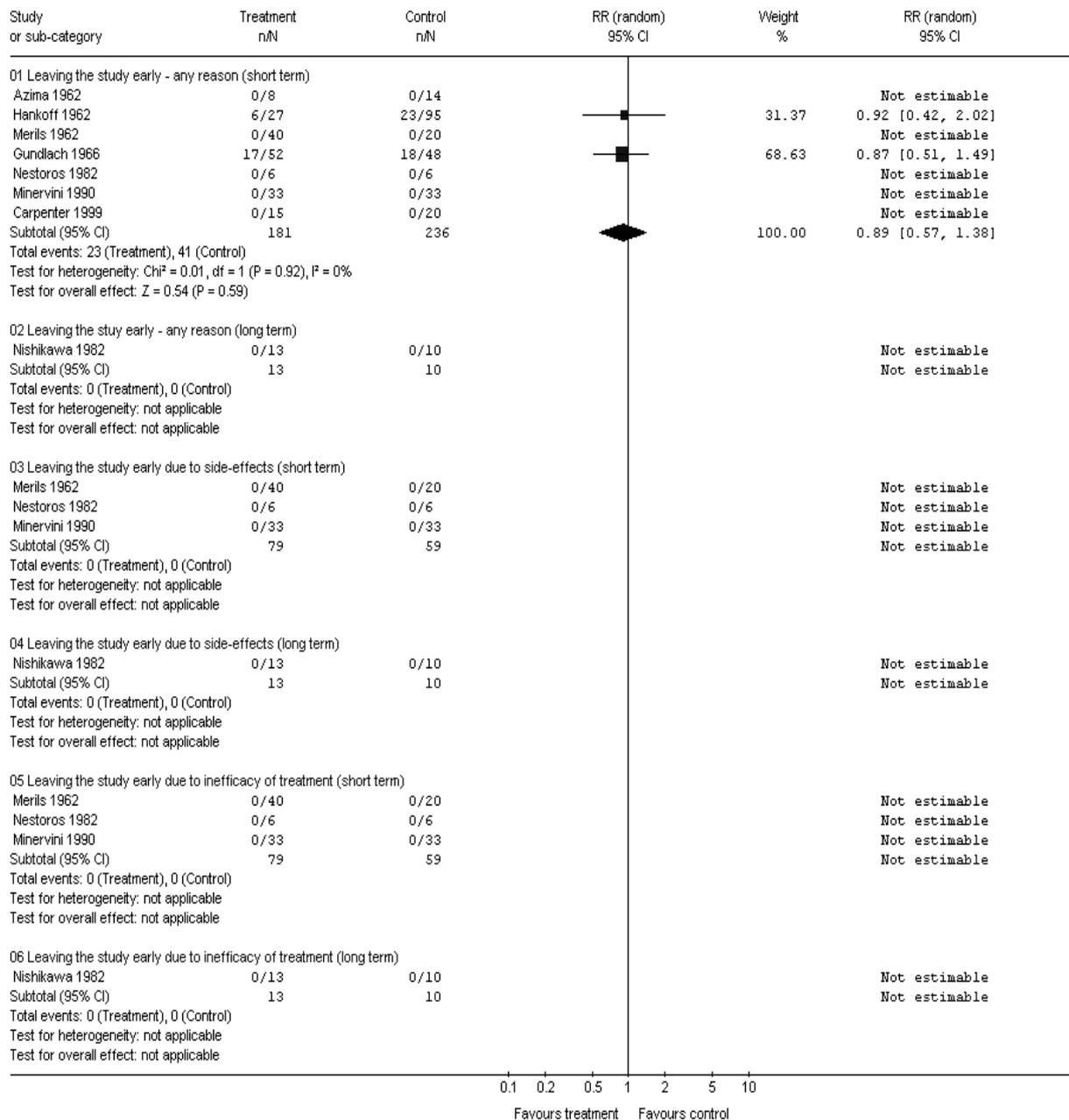
d	Tag
DSM-III-R	Diagnostisches und Statistisches Handbuch Mentaler Störungen, dritte, überarbeitete Ausgabe (Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders)
ICD-9	Internationale Krankheitsklassifikation, neunte, überarbeitete Ausgabe (International Classification of Diseases)
IQ	Intelligenzquotient
i.v.	intravenös
J	jahr
M	männlich
max.	maximal
mg	Milligramm
N	Anzahl
n.b.	nicht beurteilbar
NOSIE	Nurses Observation Scale for Inpatient Evaluation (Honigfeld et al. 1962)
p.o.	per os
W	weiblich

3.1.2 Ergebnisse des Vergleichs Monotherapie mit Benzodiazepine vs Plazebo

Vorzeitiger Studienabbruch („Drop-out“)

Sieben Kurzzeitstudien (Azima et al. 1962, Hankoff et al 1962, Merlis et al 1962, Gundlach et al 1966, Nestoros et al 1982, Minervini et al 1990 und Carpenter et al 1999) und eine Langzeitstudie (Nishikawa et al 1972) zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Benzodiazepin und Placebo, was Studienabbrecher aus irgendeinem Grund betraf (8 RCTs, n=417, RR 0,89, CI 0,57 bis 1,37). Die relative hohe Drop-out-Rate von Hankoff et al 1962 (>24%) war durch Verlegungen und Ausschluß wegen gebesserten Gesundheitszustandes verursacht. Drei Studien (Merlis et al, Minervini et al 1990 und Nestoros et al 1982) untersuchten Studienabbrecher auf Grund Unwirksamkeit der Behandlung oder Nebenwirkungen. Da kein Studienabbrecher in diesen Studien vorkam, konnte auch kein relatives Risiko ermittelt werden. Eine Langzeitstudie (Nishikawa et al 1982) dokumentierte ebenfalls über Studienabbrecher aus den gleichen Gründen. Hier gab es ebenfalls keine Ausfälle, so dass keine relative Risiken berechnet werden konnten.

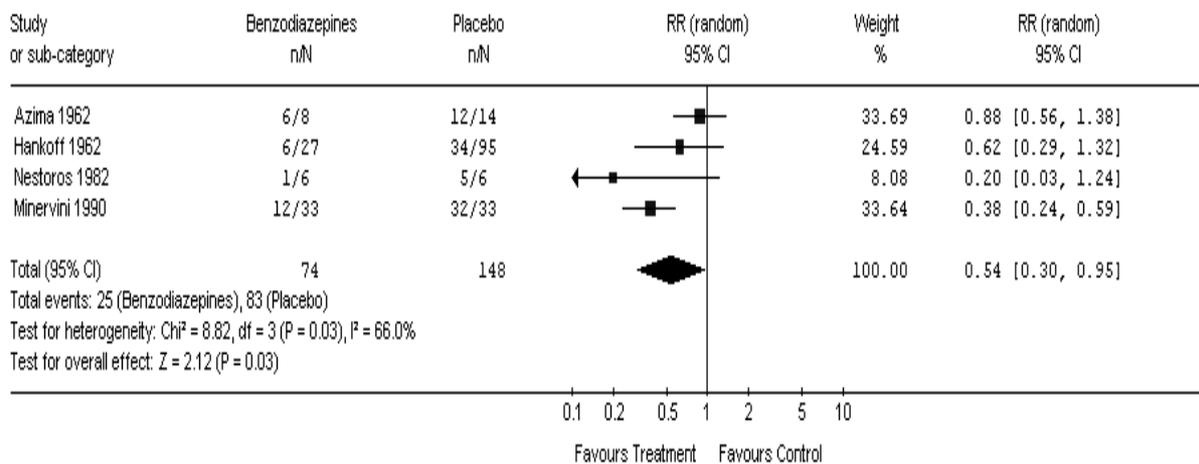
Abbildung 1: Monotherapie mit Benzodiazepin vs. Plazebo Vorzeitiger Studienabbruch



Allgemeines psychisches Befinden und Verhalten

Was das allgemeine psychische Befinden betrifft, fanden Azima et al 1962, Hankoff et al 1962, Nestoros et al 1982 und Minervini et al 1990 eine signifikante Überlegenheit Benzodiazepins gegenüber Placebo. Alle Studien waren von kurzer Dauer. Die Verbesserung des Allgemeinzustandes unterschied sich signifikant zwischen den beiden Gruppen (4 RCTs, n=222, RR 0.5, CI 0.3 bis 1.0, NNT 3, CI 2 bis 17). Zwei Studien (Carpenter et al 1999 und Nishikawa et al 1982) zeichneten die Rückfallrate nach einem Jahr auf. Kein signifikanter Unterschied zwischen der Therapiegruppe und Placebogruppe war zu beobachten (2 RTCs, n= 58, RR 0.67, CI 0.4 bis 1.2).

Abbildung 2: Benzodiazepine als Monotherapie vs. Placebo als Monotherapie
Keine Verbesserung oder Verschlechterung



Merlis et al 1962 untersuchten den allgemeinen psychischen Status mit Hilfe der BPRS- und der MMS-Skala. Sie fanden keinen signifikanten Unterschied beider Gruppen weder mit der BPRS Skala (1 RCTs, n=60, RR 1.0, CI 0.7 bis 1.4) noch mit MMS Skala (1 RCTs, n=60, RR 1.1, CI 0.7 bis 1.9). Im Gegensatz dazu berichten Minervini et al 1990 einen signifikanten Unterschied im allgemeinen psychischen Status Mittels BPRS Skala zu Gunsten der Benzodiazepingruppe nach drei Wochen (1 RCTs, n=66, WMD -17.6, CI 22.6 bis 12.6).

Zwei Studien (Gundlach et al 1966, Minervini et al 1990) untersuchten die „Angst“ mit spezieller Skala. Gundlach et al 1966 nutzte das TSRS nach 6 Wochen und fanden keinen Beweis für Signifikante Gruppenunterschiede (2 RCTs, n=39, RR 1.2, CI 0.6 bis 2.2).

Nebenwirkungen

Nur Gundlach et al 1966 berichten über die Anzahl der Patienten mit irgendeiner Nebenwirkungen in der Benzodiazepingruppe. Es fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen(1 RCT, n=100 RR 1,44 CI 1,02 bis 2,04, NNH 5, CI 3 bis 50).

Anticholinerge Nebenwirkungen

Über anticholinerge Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit berichteten Gundlach et al 1966. 13 Teilnehmer in Benzodiazepingruppe und 7 in der Placebogruppe hatten diese Nebenwirkung (1RCT, n=100 RR1,71 CI 0,75 bis 3,93).

Bewegungsstörungen

Motorische Nebenwirkungen wurden in zwei Studien untersucht (Azima et al. 1962 und Hankoff et al 1962). Bewegungsstörungen wurden signifikant häufiger in der Benzodiazepingruppe beobachtet (2 RCTs, n= 144, RR 8,18 CI 1,35 bis 49,74, NNH 10 CI 5).

Benommenheit

Die Kombination der Studien von Nestoros et al. 1982 und Minervini et al. 1990 zeigten keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich an Benommenheit leidender Patienten (2 RCTs, n=78, RR 3,0, CI 0,15 bis 61,74).

Gastrointestinale Nebenwirkungen

Hankoff et al. 1962, Gundlach et al 1966 und Minervini et al 1990 machten Angaben zu den gastrointestinalen Nebenwirkungen. Signifikante Gruppenunterschiede fanden sich nicht. (3 RCTs, n=288, RR 0,99, CI 0,29 bis 3,37).

Insomnie

Insomnie wurde bei einem Patienten in der Placebogruppe sowie einen Patienten in der Benzodiazepingruppe festgestellt, dieser Unterschied war aber nicht statistisch signifikant (1 RCT, n=122, RR 1.1, CI 0.1 bis 27.3).

Kopfschmerzen

Bei Hankoff et al. 1962 und Gundlach et al 1966 sind bei 4 Patienten in der Benzodiazepingruppe und bei fünf Patienten in der Placebogruppe Kopfschmerzen aufgetre-

ten. Es handelte sich um keinen signifikanten Unterschied beider Patientengruppen. (2 RCTs, n=222, RR 0,75 , CI 0,20 bis 2,8).

Kardiovaskuläre Nebenwirkungen

Bei Hankoff et al. 1962 handelt es sich um die einzige Publikation, die Daten zu kardiovaskuläre Nebenwirkungen aufführte - jeweils kein Vorfall in beiden Gruppen (1 RCT, n=122, ein relatives Risiko ließ sich nicht berechnen).

Schläfrigkeit / Antriebslosigkeit

Müdigkeit, Schläfrigkeit und Antriebslosigkeit wurde in zwei Studien (Hankoff et al 1962 und Gundlach et al 1966) untersucht. Hier waren die Symptome in der Placebogruppe signifikant weniger zu beobachten (2 RCTs, n=222, RR 2.18, CI 1.38 bis 3.43, NNH 5, CI 3 - 25).

3.2 Benzodiazepine als Monotherapie vs. Antipsychotica als Monotherapie

3.2.1 Beschreibung der ein- und ausgeschlossenen Studien

3.2.1.1 Eingeschlossene Studien

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

3.2.1.2 Qualität der eingeschlossenen Studien

Die Art der Randomisierung erläuterten nur drei Studien (Battaglia et al 1997, Carpenter et a. 1999, TREC-Rio 2003). 12 Studien sind als doppelt blind beschrieben. Wayant et al 1990 beschreiben die Studie als einfach blind. Graza-Trevino et al 1989 machte keine Angaben über die Verblindung an.

Die Qualität der eingeschlossenen Studien wurde auch hier mittels der Jadad Skala beurteilt. Der Jadad-Score variierte zwischen 1 und 5 (möglicher Bereich: 0-5), der Median betrug 4.

Sechs Studien gaben Auskunft über die zugrunde gelegten diagnostische Kriterien: Carpenter et al 1999, Chouinard et al 1993, Foster et al 1993, Nishikawa et al 1982 und Pujalte et al 1994 verwendeten die DSM-III-R Kriterien Cheung et al 1993 nutzte die Parker-Kriterien. Die übrigen Diagnosen erfolgten nach klinischen Gesichtspunkten.

3.2.1.3 Studiendauer

Sieben Studien fielen in die Kurzzeitkategorie und weitere sechs in die mittellange Kategorie. Die mit 60 Minuten kürzeste Studie war von Graza-Trevino et al 1989, Nishikawa et al 1982 führten die mit drei Jahren am längsten dauernde Studie durch.

3.2.1.4 Einschlussdiagnosen

Ausschließlich Patienten mit chronischen Verlaufsformen der Schizophrenie wurden in sechs Studien untersucht (Carpenter et al 1999, Cheung et al 1993, Holden et al 1968, Merlis et al 1962, Nishikawa et al 1982, Wyant et al 1990), nur akut erkrankte Patienten schlossen Chouinard et al 1993, Forster et al 1993, Kellner et al 1975, Lerner et al 1979 und TREC-Rio 2003 in ihren Studien ein. In den verbleibenden vier Studien wurde nicht gesondert auf die Chronizität der Erkrankung hingewiesen.

Fünf Studien randomisierten nur stationäre Patienten. Drei Studien fanden im ambulanten Rahmen statt (Cheung et al 1993, Hankoff et al 1962, Nishikawa et al 1982). In sieben Studien war das Setting unklar.

Einschlussdiagnosen, die über das Krankheitsbild der Schizophrenie hinausgingen, waren bei sieben Studien zu finden. Battaglia et al 1997 schlossen Patienten mit Medikamentenmissbrauch, Psychosen oder schizophreniforme Störungen ein. Chouinard et al 1993 untersuchten 16 Patienten mit bipolaren Störungen, chronischer Schizophrenie, schizoaffektiver Störung oder kurzen reaktiven Psychosen. Foster et al 1993 schlossen Patienten mit bipolaren Störungen, schizoaffektiven Störungen oder psychotischen Störungen ein. Graza-Trevino et al 1989 untersuchten Patienten mit Manie oder atypischen psychotischen Störungen. Lerner et al 1979 schlossen Patienten mit paranoider Schizophrenie oder Manie ein. TREC-Rio 2003 untersuchten 219 Patienten mit akuten Psychosen. Da es sich bei dem randomisierten Patientengut bei allen diesen Studien jedoch größtenteils um schizophrene Patienten handelte, wurden sie in den systematischen Review eingeschlossen.

3.2.1.5 Studiengröße

Die Studiengröße betrug zwischen 8 und 301 Teilnehmer (Durchschnitt 67, SD 57). Nur zwei Studie randomisierte mehr als 100 Patienten. 40 oder weniger Teilnehmer wurden in 53% der Studien untersucht. Insgesamt nahmen 1009 Personen an den 13 ausgewerteten Studien teil, wovon 738 in für diesen Review relevante Vergleichsgruppen randomisiert wurden.

3.2.1.6 Interventionen

Eine Gesamtzahl von 365 Patienten wurde in diesen Studien mit Benzodiazepinen behandelt. Die verwendeten Substanzen waren (Diazepam 10-30 mg/d, Clonazepam 1-2 mg/d, Lorazepam 2-4 mg/d, Chlordiazepoxid 60-300 mg/d, Midazolam 7,5-15 mg/d) wurde verwendet.

Insgesamt 373 Patienten wurden in der Vergleichsgruppe mit Antipsychotika behandelt. Ebenso heterogen war die Zusammensetzung der Antipsychotika (Halo-peridol 5-40 mg/d, Fluphenazin 5-15 mg/d, Chlorpromazin 50-75 mg/d, Thioridazin 200-800 mg/d, Prometazin 25-50 mg/d). Nur Battaglia et al 1997 passten die Dosis bei den Patienten an. Alle anderen Studien nutzten eine feste Dosis.

3.2.1.7 Outcome-Parameter

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

Tabelle 5: Benzodiazepine als Monotherapie vs. Antipsychotika als Monotherapie bei der Behandlung der Schizophrenie und schizoaffektive Psychosen

Studie	Methode	Teilnehmer	Intervention
Battaglia et al 1997	Zuordnung: Randomisiert Blindheit: Doppelt Design: parallel Dauer: 24 Stunden Setting: stationär, multi- zentrisch	Diagnose: Manie (N=13), Psychoaf- fektive Medikamentenmissbrauch (N=16), Psychose NOS (N=27), Schi- zophrenische Störun- gen (N=1) N=98 Alter: ~ 34,2 J Geschlecht: 73 m, 25 w	1) Lorazepam 2 mg+ Haloperidol 5 mg, N=32 2) Lorazepam 2 mg, N=31 3) Haloperidol 5 mg, N=35 Applikation i.m., 1-6 Injektionen in 12 h
Carpenter et al 1999	Zuordnung: Randomisiert Blindheit: Doppelt Design: parallel Dauer: 4 Wochen Setting: stationär	Diagnose: Schizophrenie und schi- zoaffektive Störung (DSM- III-R) und DCR N= 53 Alter: ~ 35,6 J Geschlecht: 38 m, 15 w	1) Diazepam 10 mg in Einzeldosis bis 30mg/d, N=15 2) Plazebo, N=20 3) Fluphenazin 5 mg in Einzeldosis bis zu 15mg/d, N=18
Cheung et al 1981	Zuordnung: Randomisiert Blindheit: Doppelt Design: parallel Dauer: 18 Monate Setting: ambulant	Diagnose: Schizophrenie Parker- Kriterien N= 30 Alter: ~ 40,1 J Geschlecht: 12 m, 18 w	1) Benzodiazepine (keine weitere Details) N=15 2) Konstante Dosis Antipsychotika (Chlorpromazin equivalent = 139 +/- 78 mg/d), N= 15

Chouinard et al 1993	Zuordnung: Randomisiert Blindheit: Doppelt Design: parallel Dauer: 2 Stunden Setting: unklar	Diagnose: Bipolare Störung (N=7), chronische Schizophrenie (N=7), Schizoaffektive Störung (N=3), Kurze reaktive Psychosen (N=1), (DSM-III) N=16 Alter: ~34,2 J Geschlecht: 10 m, 6 w	1) Clonazepam 1-2 mg i.m. in Stunde 0; 0,5 und 1 + Plazebo, N=8 2) Haloperidol 5-10 mg i.m. in Stunde 0; 0,5 und 1 + Procyclidin (Antiparkinson- mittel), N=8
Foster et al 1997	Zuordnung: Randomisiert Blindheit: Doppelt Design: parallel Dauer: 4 Stunden Setting: unklar	Diagnose: Schizophrenie (N=13), Bi- polare Störung (N=13), Schizoaffek- tive Störung (N=4), Psychotische Störung NOS (N=7), (DSM-III-R) N=37 Alter ~ 41,85 J Geschlecht 26 m, 11 w	1) Lorazepam 2 mg alle 30 min für 4 h, N= 17 2) Haloperidol 5 mg alle 30 min für 4 h, N=20
Garza-Trevino 1989	Zuordnung: Randomisiert Blindheit: Nicht blind Design: parallel Dauer: 60 min Setting: unklar	Diagnose: Schizophrenie (N=16), Manie (N=22), atypische psychotische Störungen (N=16), sonstige Diagno- sen (N=14) Allg. agitiert N=68 Alter :~ 31 J Geschlecht: 41 m, 27 w	1) Lorazepam 4 mg i.m. alle 30 min + Ha- loperidol 5 mg i.m. alle 30 min, N=24 2) Haloperidol 5 mg i.m. alle 30 min, N=21 3) Lorazepam 4 mg i.m. alle 30 min, N=23
Hankoff et al	Zuordnung: Randomisiert	Diagnose: Schizophrenie (N=90)	1) Chlordiazepoxide 10 mg/d, N=27

1962	Blindheit: Doppelt Design: parallel Dauer: 2 Wochen Setting: ambulant	keine Schizophrenie (N=44) N= 174 Alter:20-71 J Geschlecht: 70 m, 64 w	2) Plazebo, N= 95 3) Chlorpromazin 50 mg/d, N=25 4) Meprobamat 200 mg/d, N=27
Holden et al 1968	Zuordnung: Randomisiert Blindheit: Doppelt Design: cross over Dauer: 8 Wochen Setting: unklar	Diagnose: Schizophrenie (N=24); Subtypen: paranoide Schizophrenie (N=6), herbephrenische Schizophrenie (N=7), Katatone Schizophrenie (N=1), chornisch undifferenziert (N=8), nicht beschrieben (N=2), N=24 Alter: ~33 J Geschlecht: 24 m, 0 w	1) Chlordiazepoxid mittlere Dosis 1 mg/kg/d, N=8 2) Thioridazin mittlere Dosis 2,5 mg/kg/d + Chlordiazepoxid mittlere Dosis 0,5 mg/kg/d, N=8 3) Thioridazin mittlere Dosis 5 mg/kg/d, N=8
Lerner et al 1979	Zuordnung: Randomisiert Blindheit: Doppelt Design: parallel Dauer: 24 h Setting: unklar	Diagnose: paranoide Schizophrenie (N=9), Schizoaffective Schizophrenie (N= 9), Subtypen der Schizophrenie (N=5), Paranoide Status (N=2) und Manie (N=5) N=40 Alter: ~ 33 J Geschlecht: nicht angegeben	1) Diazepam 30-40 mg/24 h, N=20 2) Haloperidol 35 mg/24 h, N=20 Applikation 3x tgl. i.m.
Merlis et al 1962	Zuordnung: Randomisiert Blindheit: Doppelt	Diagnose: paranoide Schizophrenie (N=32), herbephrenische Schizo-	1) Chlordiazepoxide 25 mg/d, N=20 2) Diazepam 10 mg/d, N=20

	<p>Design: parallel Dauer: 4 Wochen Setting: stationär</p>	<p>phrenie (N=12), Katatone Schizophrenie (N=12), andere Subtypen (N=14), Psychosen und mentale Störungen (N=5), Psychosen und psychopathische Persönlichkeiten (N=5) N=80 Alter: ~38 J Geschlecht: 40 m, 40 w</p>	<p>3) Chlorpromazin 50 mg/d, N=25 4) Plazebo, N=20</p>
<p>Nishikawa et al 1982</p>	<p>Zuordnung: Randomisiert Blindheit: Doppelt Design: parallel Dauer: 3 Jahren Setting: ambulant</p>	<p>Diagnose: (DSM- III-R) N= 55 Alter: ~ 33,7 J Geschlecht: 37 m, 18 w</p>	<p>1) Diazepam N=10 15 mg/d, N=13 2) Plazebo, N=10 3) Haldoperidol 3 mg/d, N=10 4) Chlorpromazin 75 mg/d, N=10 5) Imipramin 50 mg/d, N=12</p>
<p>TREC-Rio 2003</p>	<p>Zuordnung: Randomisiert durch Nummerzuteilung Blindheit: blind zur Randomisierung Design: parallel Dauer: 2 Wochen Setting: stationär</p>	<p>Diagnose: Psychose (N=219), Medikamentenmissbrauch (N=51); Andere (N=30) N=301 Alter: ~ 38J Geschlecht: 136 m, 155 w</p>	<p>1) Midazolam 15 mg i.m., N=124 oder Midazolam 7,5 mg i.m., N=26 2) Antipsychotika + Prometazin: Haloperidol 10 mg i.m. N=71 oder Haloperidol 5 mg i.m., N=77+ Prometazin 25-50 mg i.m.</p>

Wyant et al 1990	Zuteilung: Randomisiert Blindheit: einfach Design: parallel Dauer: 2 h Rahmen: stationär	Diagnose: chronisch paranoide Schizophrenie (N=8) ; chronisch undifferenzierte Schizo- phrenie (N=10) N=15 Alter: Benzodiazepin-Grupper ~35 J, Haloperidol-Gruppe ~ 43 J Geschlecht : 15 m	1) Midazolam 5 g i.m., N=5 2) Haloperidol 10 mg i.m., N=5 3) Sodiumamylat 250 mg i.m., N=5
---------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------

d	Tag
DSM-III-R	Diagnostisches und Statistisches Handbuch Mentaler Störungen, dritte, überarbeitete Ausgabe (Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders)
ICD-9	Internationale Krankheitsklassifikation, neunte, überarbeitete Ausgabe (International Classification of Diseases)
IQ	Intelligenzquotient
i.v.	intravenös
j	jahr
m	männlich
max.	maximal
mg	Milligramm
n	Anzahl
n.b.	nicht beurteilbar
NOSIE	Nurses Observation Scale for Inpatient Evaluation (Honigfeld et al. 1962)
p.o.	per os
w	weiblich

3.2.2 Ergebnisse des Vergleichs Benzodiazepine als Monotherapie vs. Antipsychotika als Monotherapie

Vorzeitiger Studienabbruch

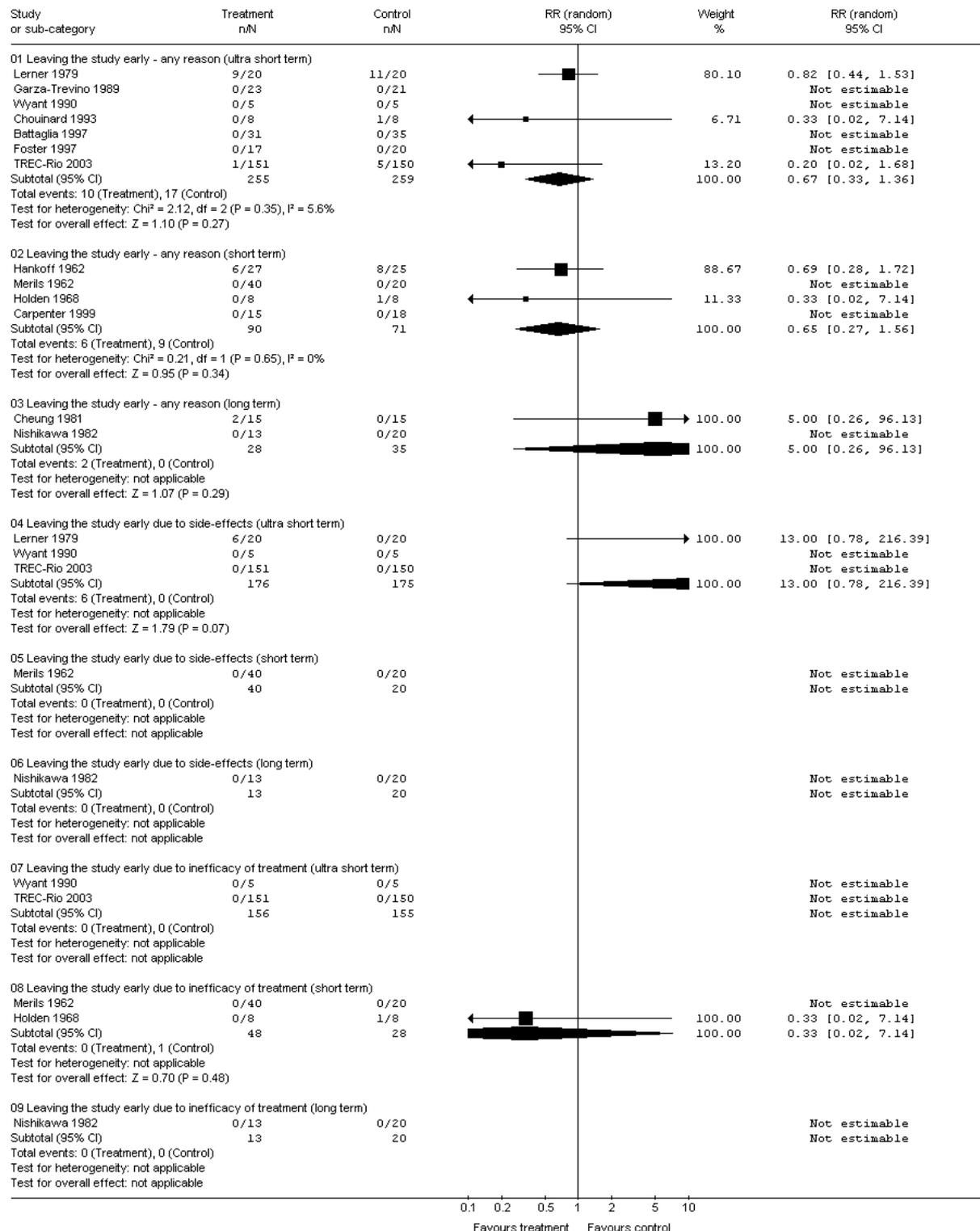
13 Studien beschreiben die Zahl der Teilnehmer, die frühzeitig die Studie aus irgendeinem Grund abgebrochen haben. Sieben Studien waren von sehr kurzer Dauer, vier von kurzer und zwei von langer Dauer.

Beurteilt man jede Untergruppe, stellt man keinen signifikanten Unterschied zwischen Benzodiazepin und Antipsychotikagruppe fest (sehr kurze Studien: 7 RCTs, n=514, RR 0.7, CI 0.3 bis 1.4, kurze Studien: 4 RCTs, n=161, RR 0.73, CI 0.3 bis 1.6, lange Studien: 2 RCTs, n=63, RR 5.0, CI 0.3 bis 96.1).

Hinsichtlich der Teilnehmer, die wegen den Nebenwirkungen frühzeitig ausschieden, wurde bei den sehr kurzen Studien kein signifikanter Unterschied festgestellt. In den drei Studien mit 351 Teilnehmern (Lerner et al 1979, Wyant et al 1990, TREC-Rio et al 2003) dokumentierten nur Lerner et al 1979 sechs Studienabbrecher aus der Benzodiazepingruppe (3 RCTs, n=351, RR 13, 0.8 bis 216.4). In der Kurzzeitstudie von Merlis et al 1962 sowie in der Langzeitstudie von Nishikawa et al 1982 wurden außerdem keinen Studienabbrecher in den Vergleichsgruppen angegeben.

Betrachtet man den Studienabbruch aus Unwirksamkeitsgründen findet man ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Da kein Studienabbrecher in diesen Studien vorkam, konnte auch kein relatives Risiko ermittelt werden (sehr kurze Studien: 3 RCTs, n=311, RR nicht ermittelbar; kurze Studien: 4 RCTs, (n=76, RR 0.3, CI 0.02 bis 7.1; lange Studien: 2 RCTs: n=33, RR nicht ermittelbar).

Abbildung 3: Benzodiazepine versus Antipsychotika -Vorzeitiger Studienabbruch aus irgendeinem Grund



Allgemeines Befinden

Drei Studien (Battaglia et al 1997, Garza-Trevino et al 1989, Hankoff et al 1962) beurteilten die Teilnehmer mit einer Verschlechterung oder keiner Verbesserung des allgemeinen Befindens. Garza-Trevino 1989 untersuchten die Patienten nach 30 und 60 min, Battaglia et al 1997 nach 12 Stunden und Hankoff et al 1962 nach zwei Wochen.

In keiner Studie konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen festgestellt werden (30 min: n=44, RR 0.9, CI 0.6 bis 1.4, 60 min n=44, RR 0.6 CI 0.2 - 1.9; 12 Std.: n=66, RR 1, CI 0.7 bis 1.4; 2 Wochen: n=52, RR 1.1, CI 0.4 bis 3.1).

Drei Studien (Chouinard et al 1993, Foster et al 1997, Lerner et al 1979) nahmen den mittleren CGI-Score als Basis zur Beurteilung des allgemeinen Befindens. Foster et al 1997 beurteilten die Patienten nach einer und nach vier Stunden, Chouinard et al 1993 nach zwei Stunden, Lerner et al 1979 nach vier und 24 Stunden Medikamenteneinnahme. Foster et al 1997 verzeichneten einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen nach einer Stunde. Hier war die Benzodiazepingruppe der Antipsychotikagruppe überlegen (n=37, WMD 0.7, CI -1.1 bis -2.3, $p < 0.01$).

Lerner et al 1979 fanden keinen Unterschied nach 24 Stunden (n=40, WMD -0.6, CI 1.1 bis -0.1). Auch die Ergebnisse nach zwei und vier Stunden waren statistisch nicht signifikant (2 Std.: n=16, WMD -0.4, -1.7 bis -0.9; 4 Std.: n=57, WMD -0.07, CI -1.1 bis -0.9).

Rückfälle wurden in der Studie von Carpenter et al 1999 nach vier Wochen angegeben. Cheung et al 1981 und Nishikawa et al 1982 untersuchten Rückfälle nach einem Jahr oder länger. Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (4 Wochen: n=33, RR 0.8, CI 0.4 bis 1.7; 1 Jahr oder länger: n=63, RR 2.1, CI 0.3 bis 13.2).

Allgemeiner psychopathologischer Befund

Merlis et al 1962 beschrieben die Anzahl an Patienten ohne Verbesserung des psychischen Verhaltens nach der BPRS und MMS Skala. Keine der Skalen ergab einen

statistisch signifikanten Ergebnis zwischen den Vergleichsgruppen (BPRS: n=60, RR 2.5, 0.6 - 10.3, MMS: n=60, RR 1.1, CI 0.6 bis 2.1).

Foster et al 1997 und Lerner et al 1979 untersuchten die Wirksamkeit auch anhand des mittleren BPRS Scores nach einer Stunde (Foster et al 1997), nach vier Stunden (Foster et al 1997 und Lerner et al 1979) und nach 12-24 Stunden (Lerner et al 1979).

Die Ergebnisse zeigten keinen statistisch signifikanter Unterschied (1 Std.: n=37, WMD -3.3, CI -10.7 bis 4.1; 4 Std.: n=37, WMD -1.7, CI -9.6 bis 6.1).

Battaglia et al 1997 untersuchten die Wirksamkeit an Hand des mittleren MBPRS Score nach einer und nach 12 Stunden. Ein signifikanter Unterschied zugunsten der Kontrollgruppe nach einer Stunde wurde ermittelt (n=66, WMD 6, CI 0.7 bis 11.3). Das Ergebnis konnte nach 12 Stunden nicht repliziert werden (n=66, WMD 1.0, CI -4.3 bis 6.3).

spezielle psychopathologische Symptome

Manische Symptome wurden nur bei einer Studie (Chouinard et al 1993) unter der Verwendung des „IMPS-Subscore“ und der „mean Manic Target Symptom Skala“ untersucht. Analysiert man beide Skalen, findet man keinen signifikanten Unterschied zwischen den Teilnehmern der Benzodiazepin- und der Antipsychotikagruppe (mittlerer IMPS Subscore: n=16, WMD 2.6, CI -3.0 bis 8.2; mittlerer Manic Target Symptom: n=16, WMD 2.3, CI 2.5 bis 7.1).

Drei Studien (Battaglia et al 1997, Garza-Trevino et al 1989, TREC-Rio et al 2003) beurteilten erwünschte Sedierung den Studien. Einen statistisch signifikanten Unterschied zeigten die Resultate nach 20 min. Die Teilnehmer in der Benzodiazepingruppe waren wesentlich häufiger nach 20 min sediert als die in der Antipsychotikagruppe (n=301, RR 1.3, CI 1.2 bis 1.5, NNT 5, CI 3 bis 8).

Die Ergebnisse von Garza-Trevino et al 1989 nach 30 min waren zwar nicht signifikant, zeigten aber eine ähnlichen Tendenz wie TREC-Rio et al 2003 nach 20 min Untersuchungszeit (n=44, RR 1.2, 0.5 bis 2.6). TREC-Rio et al 2003 fanden auch nach 40 min signifikant mehr sedierte Teilnehmer in der Benzodiazepingruppe (n=301, RR 1.1, CI 1.0 bis 1.2, NNT 9, CI 6 bis 33).

Analysiert man die Ergebnisse nach 60 min, findet man keinen signifikanten Unterschied, aber weiterhin häufiger Sedierung in der Benzodiazepingruppe (n=345, RR 1.0, CI 1.0 bis 1.2, NNT 17, CI 8 bis nicht ermittelt). Nach 120 min konnten TREC-Rio et al 2003 keinen Unterschied mehr zwischen den Gruppen feststellen (n=310, RR 1.0, CI 1.0 bis 1.1) und nach 12 Stunden beobachteten Battaglia et al 1997 einen gegenteiligen Effekt allerdings ohne statistisch signifikanten Unterschied (n=66, RR 0.8, CI 0.4 bis 1.3).

Chouinard et al 1993 untersuchten ebenfalls „erwünschte Sedierung“ bei den Teilnehmern und benutzten hierfür den mittleren „CGI-Sedation-Score“ nach 2 Stunden. Die Ergebnisse waren nicht signifikant, zeigten aber ein Tendenz zum vermehrten Auftreten von Müdigkeit in der Benzodiazepingruppe (n=16, WMD 0.1, -0.1 - 1.2).

Aggressivität

Aggressives Verhalten wurde in einer Studie (TREC-Rio et al 2003) unter verschiedenen Kriterien und zu unterschiedlichen Zeiten gemessen. Unter anderem wurden ein zusätzlicher Gebrauch von Tranquilizern innerhalb der ersten zwei Stunden oder aggressive Durchbrüche innerhalb von 24 Stunden untersucht. Keine dieser Kriterien ergab ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen. Zusatzmedikation: n= 301, RR 1.1, CI 0.8 bis 1.6; aggressive Durchbrüche: n=301, RR 0.3, CI 0.1 bis 1.3). Battaglia et al 1997 beschrieben Aggressivität mit Hilfe des mittleren „Agitated Behavior Score“ nach einer und nach 12 Stunden. Die Resultate waren nicht statistisch Signifikant (mittlerer ABS nach 1 Std.: n=66, WMD 4.0, CI -1.3 bis 9.3; mittlerer ABS nach 12 Std.: n=66, WMD 3.0, CI -2.3 bis 8.3).

Nebenwirkungen

Zwei Studien (Battaglia et al 1997, Hankoff et al 1962) dokumentierten die Zahl der Teilnehmer mit irgendeiner Nebenwirkung. Der Unterschied zwischen den Gruppen ergab keine statistische Signifikanz (n=118, RR 0.7, CI 0.5 bis 1.2).

Andere Nebenwirkungen

Anfälle

TREC-Rio et al 2003 dokumentierten einen Teilnehmer in der Antipsychotikagruppe mit einem Krampfanfall (n=301, RR 0.3, CI 0.01 bis 8.1).

Anorexie

(Hankoff et al 1962) verzeichneten zwei Teilnehmer in der Antipsychotikagruppe mit Anorexie. Dies erreichte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen (n=52, RR 0.2, CI 0.01 bis 3.7).

Atemdepression

Bei einem Teilnehmer der Benzodiazepingruppe in TREC-Rio 2003 kam es während der Studie zu einer Atemdepression. Dies führte aber nicht zu einem statistisch signifikanten Unterschied (n=301, RR 3.0, CI 0.1 bis 72.6).

Bewegungsstörung

Drei Studien untersuchten die Bewegungsstörungen Ataxie (Battaglia et al 1997, Foster et al 1997, Hankoff et al 1962), Dystonie (Battaglia et al 1997), Parkinsonismus (Battaglia et al 1997), Dysartikulation (Battaglia et al 1997), Tremor (Battaglia et al 1997) und EPS (Foster et al 1997, Hankoff et al 1962). Diese Bewegungsstörungen wurden häufiger in der Antipsychotikagruppe beobachtet, es zeigte sich aber kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Die Ergebnisse waren: Ataxie (n=118, RR 0.8, CI 0.1 bis 5.6), Dystonie (n=66, RR 0.2, CI 0.02 bis 1.2), Parkinsonismus (n=66, RR 0.2, CI 0.01 bis 3.0), Dysartikulation (n=66, RR 0.6, CI 0.1 bis 2.9), Tremor (n=66, RR 0.6, CI 0.1 bis 5.9), EPS (n=89, RR 0.2, CI 0.01 bis 3.7).

Chouinard et al 1993 gaben den mittleren „Parkinson Total Score“ und den mittleren „Tardive Dyskinesia Score“ nach 2 Stunden. In letzterer Skala zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, hier wurde bei den Teilnehmern in der Benzodiazepingruppe höhere Score ermittelt (n=15, WMD 2.1, CI 0.1 bis 4.1). Battaglia et al 1997 und Foster et al 1997 in der Verwendung von Antiparkinsonmitteln und fanden keinen signifikanten Unterschied (n=103, RR 0.5, CI 0.2 bis 1.5).

Benommenheit

Benommenheit als Nebenwirkung wurde in der Studie von Forster et al 1997 beschrieben. Allerdings war das Ergebnis nicht statistisch signifikant (n=37, RR 1.8, CI 0.3 bis 9.3).

Energielevel

Hankoff et al 1962 dokumentierten 10 Patienten in der Antipsychotikagruppe und 6 Patienten in der Benzodiazepingruppe mit zunehmenden „Energielevel“ ohne einen statistisch signifikanten Unterschied zu finden (n=52, RR 0.6, CI 0.2 bis 1.3). Eine Abnahme der „Energie“ wurde ebenfalls registriert, auch hier fand sich kein statistisch signifikantes Ergebnis (n=52, RR 0.9, CI 0.1 bis 14.0).

Kardiovaskuläre Nebenwirkungen

Kardiovaskuläre Nebenwirkungen wurden in der Studie von Hankoff et al 1962 angegeben, ohne dass sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen fand (n=52, RR 0.2, CI 0.01 bis 3.7).

Mundtrockenheit

Zwei Studien (Battaglia et al 1997, Hankoff et al 1962) gaben die Anzahl an Patienten mit Mundtrockenheit an und konnten keinen Unterschied zwischen den Gruppen feststellen (n=118, RR 1.4, CI 0.4 bis 5.3).

Magenbeschwerden, Kopfschmerzen und Insomnie

Hankoff et al 1962 fanden keinen Teilnehmer, der über Magenbeschwerden oder Insomnie klagte (n=52, RR nicht zu ermitteln). Zwei Teilnehmer in der Antipsychotikagruppe hatten Kopfschmerzen, dies war aber nicht signifikant von der Benzodiazepingruppe unterschiedlich (n=52, RR 0.2, CI 0.01 bis 3.7).

Schwindelgefühl

Battaglia et al 1997 beobachteten 3 Teilnehmer in jeder Gruppe mit Schwindelgefühl (n=66, RR 1.1, CI 0.3 bis 5.2).

3.3 Benzodiazepine als adjuvante Therapie zur Antipsychotika

3.3.1 Beschreibung der ein- und ausgeschlossenen Studien

16 randomisierte Studien erfüllten die Einschlusskriterien. Die Studienzentren lagen in Nordeuropa, Japan, China und USA. Wichtige Charakteristika der eingeschlossenen Studien wurden in Tabelle 6 aufgeführt.

3.3.1.1 Qualität der eingeschlossenen Studien

Die Art der Randomisierung „stratified' randomization procedure“ erläuterten nur vier Studien (Battaglia et al 1997, Dorevitch et al 1999, Hanlon et al 1969 und Hanlon et al 1970). 16 Studien sind als doppelt blind beschrieben, all benutzten ein paralleles Design wobei die Verblindungsmethode bei drei Studien unklar blieb (Graza-Trevino et al 1989, Stevens et al 1992 und Wang et al 2003). Die Qualität der eingeschlossenen Studien wurde auch hier mittels der Jadad Skala beurteilt. Der Jadad-Score variierte zwischen 1 und 5 (möglicher Bereich: 0-5), der Median betrug 4.

Sechs Studien gaben Auskunft über die zugrunde gelegten diagnostischen Kriterien. Barbee et al 1992, Hanlon et al 1970, Morphy et al 1986, Pujalte et al 1994 und Stevens et al 1992 verwendeten die DSM-III-R Kriterien, Marneros et al 1979 nutzte Kurt Schneider Kriterien. In den übrigen Studien wurden die Diagnosen nach klinischen Gesichtspunkten erstellt.

3.3.1.2 Studiendauer

Drei Studien fielen in die Kurzzeitkategorie und dreizehn in die mittellange Kategorie. Die mit 60 Minuten kürzeste Studie war von Graza-Trevino et al 1999, Wang et al 2003 führten die mit acht Wochen am längsten dauernde Studie durch.

3.3.1.3 Patientencharakteristika

Ausschließlich Patienten mit chronischen Verlaufsformen der Schizophrenie wurden in elf Studien, nur akut erkrankte Patienten wurden in sieben Studien eingeschlossen. Bei Wang et al 2003 wurden nur Patienten mit Erstmanifestation einer Schizophrenie eingeschlossen.

Einschlußdiagnosen, die über das Krankheitsbild der Schizophrenie hinausgingen, waren bei sechs Studien zu finden. Battaglia et al 1997 schlossen Patienten mit einer Manie, einer schizophreniformen Störung, Medikamentenmissbrauch oder psychogenen Psychosen ein. Graza-Trevino et al. 1989 untersuchten 68 Patienten, von denen 16 an Schizophrenie litten. Guz et al. 1972 schlossen 60 Patienten mit entweder manisch-depressiver Störung oder Psychosen bei Epilepsie sowie 49 schizophrene Patienten ein. Lingjaerde et al. 1979 untersuchten manisch-depressive Psychosen, reaktiv paranoide Psychosen sowie chronisch schizophrene Patienten. Da es sich bei dem randomisierten Patientengut jedoch größtenteils um schizophrene Patienten handelte, wurden sie in den systematischen Review eingeschlossen.

12 Studien randomisierten nur stationäre Patienten. Eine Studie fand im ambulanten Rahmen statt (Morphy et al. 1986). Bei zwei Studien war das Setting unklar. Lingjaerde et al. 1979 randomisierten teils stationäre und teils ambulante Patienten.

3.3.1.4 Studiengrößen

Die Studiengröße betrug zwischen 12 und 211 Teilnehmer (Durchschnitt 67). 15% der Studien randomisierten mehr als 100 Patienten. 40 oder weniger Teilnehmer wurden in 47% der Studien untersucht. Insgesamt nahmen 1283 Personen an den 16 ausgewerteten Studien teil, wovon 878 in für diesen Review relevante Vergleichsgruppen randomisiert wurden.

3.3.1.5 Interventionen

Eine Gesamtzahl von 443 Patienten wurde während der Versuche mit Benzodiazepinen behandelt. Die vier am häufigsten verwendeten Benzodiazepine waren Chlordiazepoxid (mittlere Dosierung 41,6 mg/d), Lorazepam (Dosierung zwischen 2 und 35 mg/d), Alprazolam (mittlere Dosierung 2,7 mg/d) und Clonazepam (mittlere Dosierung 2 mg/d). Lingjaerde et al. 1979 nutzten Estalazolam 6 mg/d und 1982 in einer weiteren Studie Diazepam 15 mg/d. Marneros et al. 1979 verwendeten Camazepam 40 mg/d in der Benzodiazepingruppe.

In fünf Studien konnte die Dosierung der Benzodiazepine flexibel variiert werden (Hanlon et al. 1969, Hanlon et al. 1970, Holden et al. 1968, Pujalte et al. 1994, Wang et al. 2003). In elf Studien wurden eine feste Dosis an Benzodiazepinen gegeben.

Betrachtet man die in den Vergleichsgruppen verwendeten Antipsychotiken, lässt sich auch eine sehr heterogene Zusammensetzung finden: Haloperidol, Chlorpromazin, Thioridazin, Fluphenazin und Risperidon wurden verwendet. Haloperidol wurde dabei sechsmal eingesetzt. In acht Studien wurde angegeben, dass die Antipsychotika Dosis konstant gehalten wurde (Czernansky et al 1988, Dorevitch et al 1999, Kutschner et al 1989, Lingjaerde et al. 1979, Lingjaerde et al. 1982, Morphy et al. 1986).

3.3.1.6 **Outcome-Parameter**

Bei den verwendeten Outcome-Parametern bestand erneut ein hohes Maß an Inhomogenität. Ferner wurden die Ergebnisse auch hier häufig graphisch dargestellt, was die Datenextraktion erschwerte. An mehreren Stellen konnten kontinuierliche Daten wegen fehlender Standardabweichungen nicht verwendet werden. Meistens ließen sich aber Angaben über vorzeitiges Abbrechen der Studien, den klinischen Gesamteindruck und Nebenwirkungen auswerten.

Tabelle 6: Antipsychotika + Benzodiazepine versus Antipsychotika + Plazebo bei der Behandlung der Schizophrenie

Studie	Methode	Teilnehmer	Intervention
Barbee et al 1992	Zuordnung: Randomisiert Blindheit: Doppelt Design: parallel Dauer: 72 Stunden Setting: stationär	Diagnose: Schizophrenie DSM IIIR akute Phase N= 28 Alter: ~ 33,4 J Geschlecht: Nicht beschrieben	1) Alprazolam 1 mg/d+ Haloperidol 5 mg(Startdosis) N=14 2) Plazebo+ Haloperidol 5 mg (Startdosis) N=14 Dosen wurden bei Bedarf wiederholt
Battaglia et al 1997	Zuordnung: Randomisiert Blindheit: Doppelt Design: parallel Dauer: 24 Stunden Setting: stationär, multi-zentrisch	Diagnose: Manie (N=13), Psychoaffektive Medikamentenmissbrauch (N=16), Psychose NOS (N=27), Schizophreniforme Störungen (N=1) N=98 Alter: ~ 34,2 J Geschlecht: 73 m, 25 w	1) Lorazepam 2 mg+ Haloperidol 5 mg, N=32 2) Lorazepam 2 mg, N=31 3) Haloperidol 5 mg, N=35 Applikation i.m., 1-6 Injektionen in 12 h
Dorevitch et al 1999	Zuordnung: Randomisiert Blindheit: Doppelt Design: parallel Dauer: 2 Stunden Setting: stationär	Diagnose: Schizophrenie (N=19), schizoaffektive (N=7) und bipolare Störung (N=2), DSM IV, akute Phase N=28 Alter: 20-60 J	1) Flunitrazepam 1mg i.m.+ Antipsychotika, N=15 2) Haloperidol 5 mg i.m.+ Antipsychotika, N=13

		Geschlecht: 13 m, 15 w	
Garza-Trevino 1989	Zuordnung: Randomisiert Blindheit: offen Design: parallel Dauer: 60 min Setting: unklar	Diagnose: Schizophrenie (N=16), Manie (N=22), atypische psychotische Störungen (N=16), sonstige Diagnosen (N=14) Allg. agitiert N=68 Alter :~ 31 J Geschlecht: 41 m, 27 w	1) Lorazepam 4 mg i.m. alle 30 min + Haloperidol 5mg i.m. alle 30 min, N=24 2) Haloperidol 5mg i.m. alle 30 min, N=21 3) Lorazepam 4 mg i.m. alle 30 min, N=23
Guz et al 1972	Zuordnung: Randomisiert Blindheit: Doppelt Design: parallel Dauer: 4 Wochen Setting: stationär	Diagnose: Schizophrenie (N=49), Demenz (N=3), manisch-depressiv (N=3), Paranoia (N=2), Psychosen mit Epilepsie (N=1), Angstneurose (N=1), Drogenabhängigkeit (N=1), akute Phase N=60 Alter: ~27 J Geschlecht: nicht angegeben	1) Lorazepam 6 mg/d + 3mg/d Haloperidol N=30 2) Plazebo + 3 mg/d Haloperidol, N=30 (Haloperidol Dosis wurde wöchentlich angepasst)
Hanlon et al	Zuordnung: Randomisiert	Diagnose: Schizophrenie	1) Chlordiazepoxid mittlere Dosis 29 mg/d +

1969	Blindheit: Doppelt Design: parallel Dauer: 32 Tage Setting: stationär	(N=135), nicht angegeben (N=55) N=190 Alter: ~ 36 J Geschlecht: 60 m, 130 w	Thioridazin mittlere Dosis 468 mg/d, N=65 2) Plazebo + Thioridazin mittlere Dosis 470 mg/d N=70 3) Imipramin mittlere Dosis 75 mg/d + Thioridazin mittlere Dosis 429 mg/d, N=64
Hanlon et al 1970	Zuordnung: Randomisiert Blindheit: Doppelt Design: parallel Dauer: 32 Tage Setting: stationär	Diagnose: Schizophrenie (DSM-III-R) N=211 Alter ~ 36,5 Geschlecht: 57 m, 154 w	1) Chlordiazepoxid mittlere Dosis 37,4 mg/d + Fluphenazin mittlere Dosis 6,6 mg/d, N= 71 2) Plazebo + Fluphenazin mittlere Dosis 6,6 mg/d, N=69 3) Imipramin mittlere Dosis 91,8 mg/d + Fluphenazin mittlere Dosis 6,6 mg/d, N=71
Holden et al 1968	Zuordnung: Randomisiert Blindheit: Doppelt Design: cross over Dauer: 8 Wochen Setting: unklar	Diagnose: Schizophrenie (N=24); Subtypen: paranoide Schizophrenie (N=6), hebephrene Schizophrenie (N=7), Katatone Schizophrenie (N=1), chronisch undifferenzierte Schizophrenie (N=8), nicht beschrieben (N=2), N=24 Alter: ~33 J Geschlecht: 24 m, 0 w	1) Chlordiazepoxid mittlere Dosis 1 mg/kg/d, N= 8 2) Thioridazin mittlere Dosis 2,5 mg/kg/d + Chlordiazepoxid mittlere Dosis 0,5 mg/kg/d, N= 8 3) Thioridazin mittlere Dosis 5 mg/kg/d, N=8

Kurland et al 1966	Zuordnung: Randomisiert Blindheit: Doppelt Design: parallel Dauer: 28 d Setting: unklar	Diagnose: Schizophrenie (N=~163), nicht beschrieben (N=~18) N=181 Alter: ~ 39 J Geschlecht: 64 m, 117 w	1) Chlordiazepoxid 30 mg/d + Chlorpromazin mittlere Dosis 2,70 mg/lb/d, N= 44 2) Plazebo + Chlorpromazin mittlere Dosis 2,70 mg/lb/d, N= 40 3) Chlorpromazin mittlere Dosis 2,70 mg/lb/d + Imipramin 75 mg/d, N=35
Lingjaerde et al 1979	Zuordnung: Randomisiert Blindheit: Doppelt Design: Doppelt cross over Dauer: 3 Wochen Setting: stationär und ambulant	Diagnose: hebephrene oder eifache Schizophrenie (N=24), unspezifische Schizophrenie (N=8); paranoide Schizophrenie (N=20), manisch-depressive Psychosen (N=3) und reaktiv paranoide Psychosen (N=3), N=58 Alter: ~34,7J m, 44 J w Geschlecht: 28 m, 30 w	1) Estolazolam 6 mg/d + Konstante Dosis Antipsychotika, N=26 2) Plazebo + Konstante Dosis Antipsychotika N=32
Lingjaerde et al 1982	Zuordnung: Randomisiert Blindheit: Doppelt Design: cross over Dauer: 3 Wochen Setting: stationär	Diagnose: hebephrenische Schizophrenie (N=9), residuale Schizophrenie (N=2); paranoide Schizophrenie (N=7), undifferenzierte Schizophrenie (N=1) ,	1) Diazepam 15 mg/d + konstante Dosis Antipsychotika N=11 2) Plazebo + konstante Dosis Antipsychotika N=12

		reaktiv paranoide Psycho- sen (N=3), chronisch epilep- tische Psychose (N=1) N=23 Alter: ~ 47 J Geschlecht: 19 m, 4 w	
Maroneos et al 1979	Zuordnung: Randomisiert Blindheit: Doppelt Design: parallel Dauer: 21 d Setting: stationär	Diagnose: Schizophrenie (Kriterien von K. Schneider) N=20 Alter: 20-55 J Geschlecht: nicht angegeben	1) Camazepam 40 mg/d + Haloperidol 12 mg/d, N=10 2) Plazebo + Haloperidol 12 mg/d N=10
Morphy et al 1986.	Zuordnung: Randomisiert Blindheit: Doppelt Design: parallel Dauer: 4 Wochen Setting: ambulant	Diagnose: Schizophrenie (N=30) (DSM-III) Schizophrenie mit mittlerer bis leichter Angstsymptomatik N= 30 Alter: ~ 47 J Geschlecht: 29 m, 1 w	1) Alprazolam (max. Dosis 3 mg/d) + Konstante Dosis Antipsychotika, N=15 2) Plazebo + Konstante Dosis Antipsychotika, N=15
Pujalte et al 1994	Zuordnung: Randomisiert Blindheit: Doppelt Design: parallel	Diagnose: Schizophrenie (N=10), schizoaffektive Störung (N=2) (DMS-III-R)	1) Clonazepam 0,5-2,5 mg/d + konstante Dosis Antipsychotika, N=6 2) Plazebo + konstante Dosis Antipsychotika,

	Dauer: 2 Wochen Setting: unklar	N=12 Alter : unklar Geschlecht: 8m, 4w	N=6
Stevens et al 1992	Zuordnung: Rrandomisiert Blindheit: keine Design: parallel Dauer: 28 d Setting: stationär	Diagnose: Schizophrenie (DMS-III-R) N=61 Alter ~40 Geschlecht: 33 m, 28 w	1) Lorazepam 35 mg/d + Haloperidol 350 mg /d, N=32 2) Plazebo+ Konstante Dosis Antipsychotika N=29
Wang et al 2003	Zuordnung: Randomisiert Blindheit: keine Design: parallel Dauer:8 Wochen Setting: stationär	Diagnose: Schizophrenie N=80 Alter: unklar Geschlecht: unklar	1) Risperidon 2-5 mg/d +Clonazepam 2-4 mg/d i.m, N=40 2) Risperidon 2-5 mg/d, N=40

d	Tag
DSM-III-R	Diagnostisches und Statistisches Handbuch Mentaler Störungen, dritte, überarbeitete Ausgabe (Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders)
ICD-9	Internationale Krankheitsklassifikation, neunte, überarbeitete Ausgabe (International Classification of Diseases)
IQ	Intelligenzquotient
i.v.	intravenös
j	jahr
m	männlich
max.	maximal
mg	Milligramm
n	Anzahl
n.b.	nicht beurteilbar
NOSIE	Nurses Observation Scale for Inpatient Evaluation (Honigfeld et al. 1962)
p.o.	per os
w	weiblich

3.3.2 Ergebnisse des Vergleichs Antipsychotika + Benzodiazepine vs. Antipsychotika+ Plazebo

Sechzehn Studien verglichen Benzodiazepine als adjuvante Therapie zu Antipsychotika (n=443) mit Antipsychotika plus Plazebo (n=435). Barbee et al 1992, Battaglia et al 1997, Dorevitch et al 1999 und Graza-Trevino 1989 waren Kurzzeitstudien. Alle anderen eingeschlossenen Studien waren Mittel Lange Studien.

Vorzeitiger Studienabbruch

16 Studien untersuchten die Raten an Studienabbrecher aus verschiedenen Gründen. Drei Studien (Graza-Trevino et al 1989, Battaglia et al 1997 und Dorevitch et al 1999) waren von sehr kurzer Dauer. Kein Teilnehmer aus beiden Gruppen verließ die Studie vorzeitig (3RCTs, n=140). Analysiert man die Kurzzeitstudien, war eine höhere Tendenz zur Ausfällen in der Kombinationsgruppe (Benzodiazepine + Antipsychotika) zu sehen, allerdings waren die Ergebnisse statistisch nicht signifikant.

Wurden spezifische Gründe für das vorzeitige Abbrechen der Studien analysiert, so fanden sich weder für Nebenwirkungen (6 RCTs, n=291, RR 3,70, CI 0,42 bis 32,93) noch für Unwirksamkeit/Rückfall (5 RCTs, n=347, RR 0,76, CI 0,17 bis 3,72) signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Allgemeines psychische Befinden

Das allgemeine psychische Befinden wurde von sieben Untersuchern ausgewertet. Keine Verbesserung oder Verschlechterung dokumentierten Graza-Trevino et al 1989 nach 60 Minuten, Battaglia et al 1997 nach 12 Stunden und Hanlon et al 1969, Hanlon et al 1970, Guz et al 1972, Lingjaerde et al 1979 sowie Morphy et al 1986 nach drei Wochen Therapie. Nur die Untersuchungsergebnisse nach 30 Minuten ergaben statistisch signifikante Ergebnisse bezüglich des Allgemeinbefindens. In der Benzodiazepingruppe war signifikant häufiger eine Verbesserung zu beobachten (30 min: n=45, RR 0.4, CI 0.2 bis 0.8, NNT 2, CI 1 bis 7). Garza-Trevino et al 1989 berichteten über eine Verschlechterungstendenz nach 60 Minuten, ebenfalls mit statistisch signifikantem Ergebnis (n=45, RR 0.1, CI 0.0 bis 1.1, NNT 3, CI 2 bis 11). Nach 12 Stunden konnte kein Unterschied zwischen beiden Gruppen beobachtet werden (n=67, RR 1.0, CI 0.7 bis 1.3). Auch nach weiteren drei Wochen oder längerer Stu-

diendauer war der Unterschied zwischen Gruppen nicht statistisch signifikant (n=414, RR 0.8, CI 0.4 bis 1.6).

Lingjaerde 1979 et al verwendeten die CGI-Skala zur Beurteilung des allgemeinen Zustandes, der ebenfalls ohne statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Kombinations- und der Kontrollgruppe.

Allgemeiner psychopathologischer Befund (BPRS-Scala)

Vier Studien überprüften das psychische Verhalten mit Hilfe der BPRS-Scala an unterschiedlichen Zeitpunkten, manche benutzten dabei eine modifizierte Version der Skala. Barbee et al 1982 verglichen die BPRS-Scala nach drei Tagen Therapie und fanden signifikant Gruppenunterschiede. Teilnehmer der Kombinationsgruppe wurden signifikant besser bewertet als die Kontrollgruppe (n=28, WMD 6.8, CI 0.3 bis 13.3). Ähnliche Ergebnisse beobachteten Battaglia et al 1997 und Stevens et al 1992 in den Vergleichsgruppen. Der mittlere „MBPRS“ Wert war höher in der Kombinationsgruppe, dies erreichte aber keine statistische Signifikanz (n=67, WMD 2.0, CI -3.3 bis 7.3). Stevens et al 1992 gaben prozentuell mehr BPRS Abfall in der Kontrollgruppe nach 28 Tagen an, auch hier war kein statistisch signifikanter Ergebnis zu sehen (n=61, WMD -4.5, CI -14.9 bis 5.9). Eine Tendenz zur stärkeren Verbesserung des psychischen Befindens in der Kombinationsgruppe zeigten die Ergebnisse des mittleren MBPRS in Battaglia et al 1997 nach einer Stunde und der PANSS (Wang et al 2003) nach zwei Wochen. Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied (mittlere MBPRS Skala: n=67, WMD -4, CI -9.5 bis 1.5; mittlerer PANSS Skala: n=80, WMD -6.2, CI -12.6 bis 0.1).

Spezielle psychopathologische Symptome

Morphy et al 1982 analysierten Angst nach vier Wochen unter Verwendung der Hamilton Anxiety Scale, stellte aber keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen fest (n=28, WMD -0.3, CI -0.7 to 0.1).

Guz et al 1972 messen die Depressivität mit Hilfe der Hamilton Depression Skala und fanden keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (n=60, WMD 3.0, CI -2.7 bis 8.7). Barbee et al 1992 untersuchten die Negativsymptome mit der SANS. Gruppenunterschiede konnten aufgrund fehlender Daten nicht berechnet werden. Zwei Studien (Garza-Trevino et al 1989 und Battaglia et al 1997) fanden nach 30 min (n=55, RR 2.3, CI 1.2 bis 4.3, NNT 2, CI 1 bis 7) und nach 60

min (n=55, RR 1.4, CI 1.1 bis 1.8, NNT 3, CI 2 bis 11) signifikant mehr Teilnehmer mit erwünschter Sedierung. Es konnte kein ähnliches Ergebnis bei der Studie von Battaglia et al 1997 erzielt werden. Es war kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied bezüglich der Benommenheit nach 12 Stunden zu beobachten (n=67, RR 0.9, CI 0.5 bis 1.4)..

Aggressivität

Zwei Studien (Battaglia et al 1997, Dorevitch et al 1999) untersuchten das Aggressivität. Dorevitch et al 1999 dokumentierten die Zahl der Patienten, die eine sedierende Medikation innerhalb 120 min benötigten oder nicht. Battaglia et al 1997 bewerteten das aggressive Verhalten mittels ABS Skala nach einer Stunde und nach 12 Stunden, konnten aber keinen signifikanten Gruppenunterschied feststellen (1 Stunde: n=67, WMD -3.0, CI -8.3 bis 2.3; 12 Stunden: n=67, WMD 0.0, CI -5.3 bis 5.3).

Erforderlichkeit einer stationären Behandlung

Nur in einer Studie (Barbee et al 1992) wurde angegeben, wie viele Patienten nach drei Tagen weiterhin stationär behandelt wurden. Die Zahl in beiden Gruppen unterscheidet sich aber nicht signifikant (n=2, RR 1.3, CI 0.4 bis 3.7).

Abbildung 4: Benzodiazepine + Antipsychotika versus Plazebo + Antipsychotika – vorzeitiger Studienabbruch

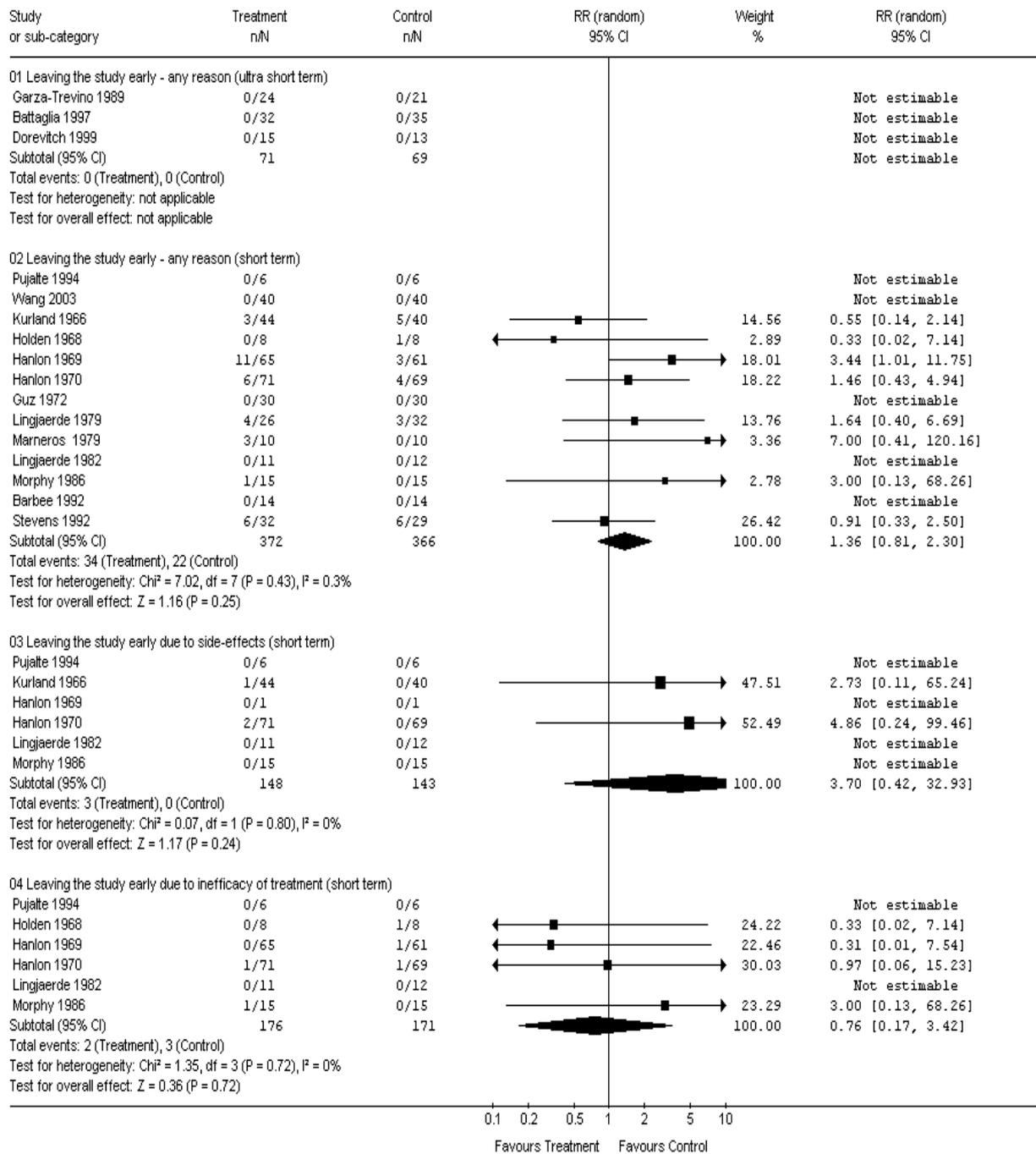
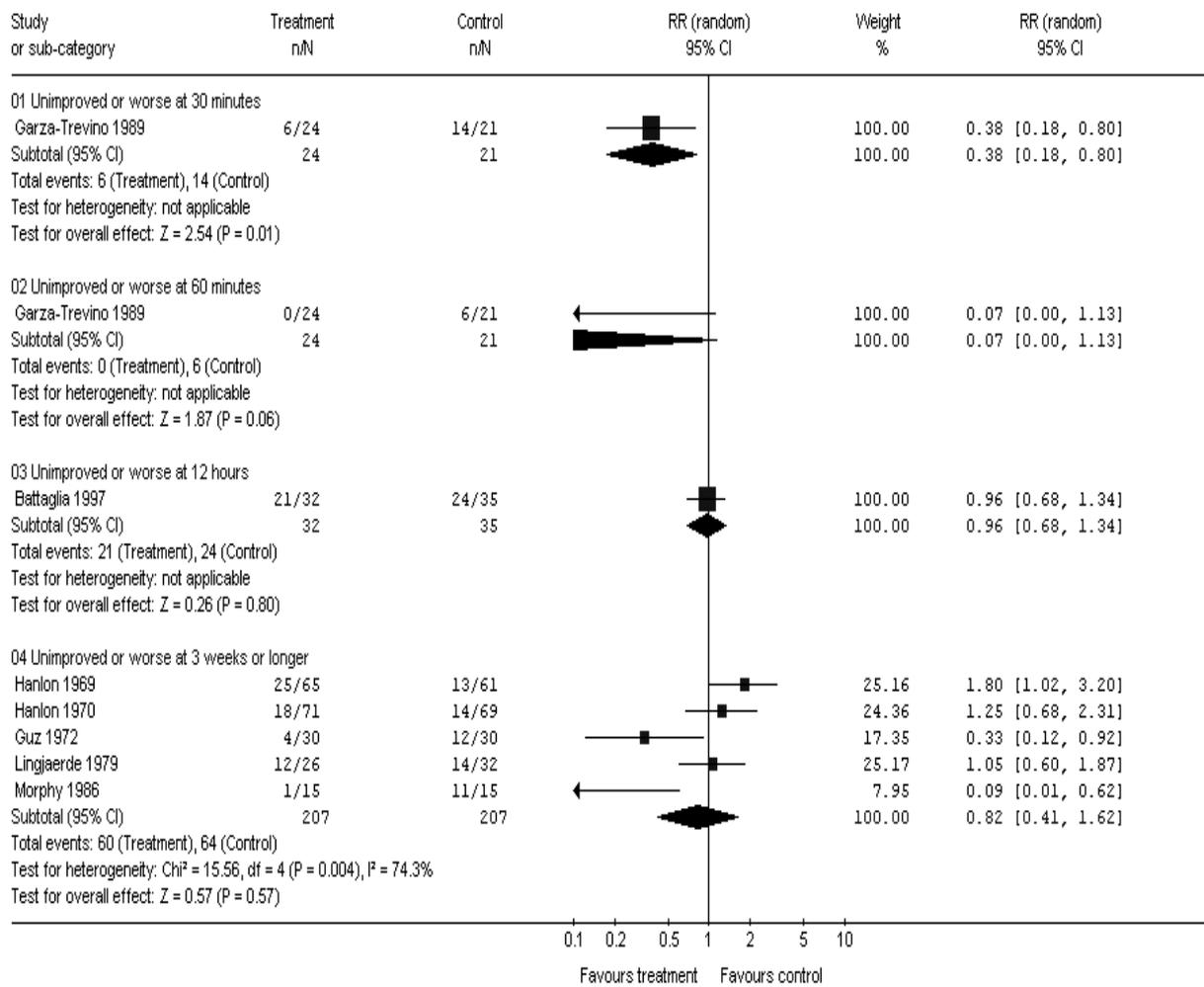


Abbildung 5: Benzodiazepine + Antipsychotika versus Plazebo + Antipsychotika – allgemeine Verbesserung



Nebenwirkungen

Zwei Studien (Kurland et al 1966, Battaglia et al 1997) dokumentierten die Gesamtzahl der Teilnehmer mit Nebenwirkungen. Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt (n=151, RR 0.9, CI 0.5 bis 1.5).

Spezifische Nebenwirkungen

Allergische Reaktionen

Kurland et al 1966 fanden keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich allergischer Reaktionen (n=84, RR 1.4, 0.2 bis 7.8).

Bewegungsstörungen

Lingjaerde et al 1979 fanden keine Patienten mit irgendeiner Bewegungsstörung (n=58, RR nicht ermittelbar). Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Ataxie (Guz et al 1972, Battaglia et al 1997), Dystonie (Kurland et al 1966, Battaglia et al 1997), Parkinsonismus (Guz et al 1972, Kurland et al 1966), Artikulationsstörungen (Battaglia et al 1997, Lingjaerde et al 1979), Tremor (Guz et al 1972, Battaglia et al 1997) und Verwendung von Antiparkinsonmedikation (Barbee et al 1992, Battaglia et al 1997, Hanlon et al 1969, Stevens et al 1992). Nur bei Ataxie war eine leichte Tendenz zugunsten der Kombinationsgruppe zu beobachten (n=211, RR 0.3, CI 0.1 bis 1.1, p=0.06).

Doppelbilder

In zwei Studien wurde das Auftreten von Doppelbildern untersucht (Guz et al 1972 und Kurland et al 1966). Guz et al berichten über einen Teilnehmer in der Kontrollgruppe, gleichzeitig dokumentieren Kurland et al 1966 einen Teilnehmer in der Kombinationsgruppe (n=144, RR 1.0, CI 0.1 bis 9.0).

Erbrechen

Guz et al 1972 dokumentierte die Zahl der Teilnehmer mit Erbrechen und fanden keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (n=60, RR 3.0, CI 0.1 bis 70.89).

Gastrointestinale Reaktionen

Kurland et al 1966 fanden keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich gastrointestinaler Nebenwirkungen (n=84, RR 0.3, CI 0.01 bis 7.3).

Innere Unruhe

In den Untersuchungen von Guz et al 1972 und Lingjaerde et al 1972 litten 5 Patienten aus der Kontrollgruppe und 6 Patienten aus der Kombinationsgruppe an innerer Unruhe (n=118, RR 1.2, CI 0.4 bis 3.7).

Kardiovaskuläre Nebenwirkungen

Guz et al 1972 und Kurland et al 1966 fanden keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich kardiovaskulärer Nebenwirkungen (n=144, RR 1.5, CI 0.2 bis 12.1).

Konzentration, Depression, Durchfall

Guz et al 1972 fanden keinen signifikanten Unterschied bezüglich Konzentrationsstörungen (n=60, RR 0.3, CI 0.01 bis 7.9), Depression (n=60, RR 1.0, CI 0.1 bis 15.3) und Diarrhöe (n=60, RR 3.0, CI 0.1 bis 70.8).

Kopfschmerzen

Kurland et al 1966 und Lingjaerde et al 1979 machten Angaben über Kopfschmerzen, diese traten aber nicht in signifikant unterschiedlicher Häufigkeit auf (n=84, RR 0.3, CI 0.01 bis 7.3).

Milchfluß

Kurland et al 1966 fanden keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich Milchflusses (n=84, RR 0.3, CI 0.01 bis 7.3).

Mundtrockenheit

Vier Studien (Battaglia 1997, Guz 1972, Kurland 1966, Lingjaerde 1979) gaben die Anzahl an Patienten mit Mundtrockenheit an. Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied (n=269, RR 1.6, CI 0.4 bis 7.0).

Müdigkeit

Müdigkeit wurde in zwei Studien (Guz et al 1972, Lingjaerde et al 1979) beobachtet, hier zeigten die Ergebnisse statistisch signifikante Ergebnisse. Mehr Teilnehmer in

der Kombinationsgruppe litten an Müdigkeit als Patienten in der Monotherapiegruppe (n=118, RR 3.3, CI 1.0 bis 10.4, NNH 8, CI 5 bis 50)

Schlafstörungen

Battaglia 1997 und Kurland 1966 fanden keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (n=151, RR 0.5, CI 0.1 bis 2.1). Lingjaerde et al 1979 dokumentierten Schlafstörungen und konnten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen feststellen (n=58, RR 0.4, CI 0.02 bis 9.6).

Schwindelgefühl

Drei Studien (Battaglia et al 1997, Lingjaerde et al 1979 und Pujalte et al 1994) untersuchten Schwindel. Battaglia et al 1997 und Lingjaerde et al 1979 dokumentierten eine Tendenz zu vermehrten Auftreten von Schwindelgefühl in der Kombinationsgruppe, Pujalte et al 1994 hatten aber gegenteilige Resultate. Der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht signifikant (n=137, RR 0.9, CI 0.2 bis 3.4).

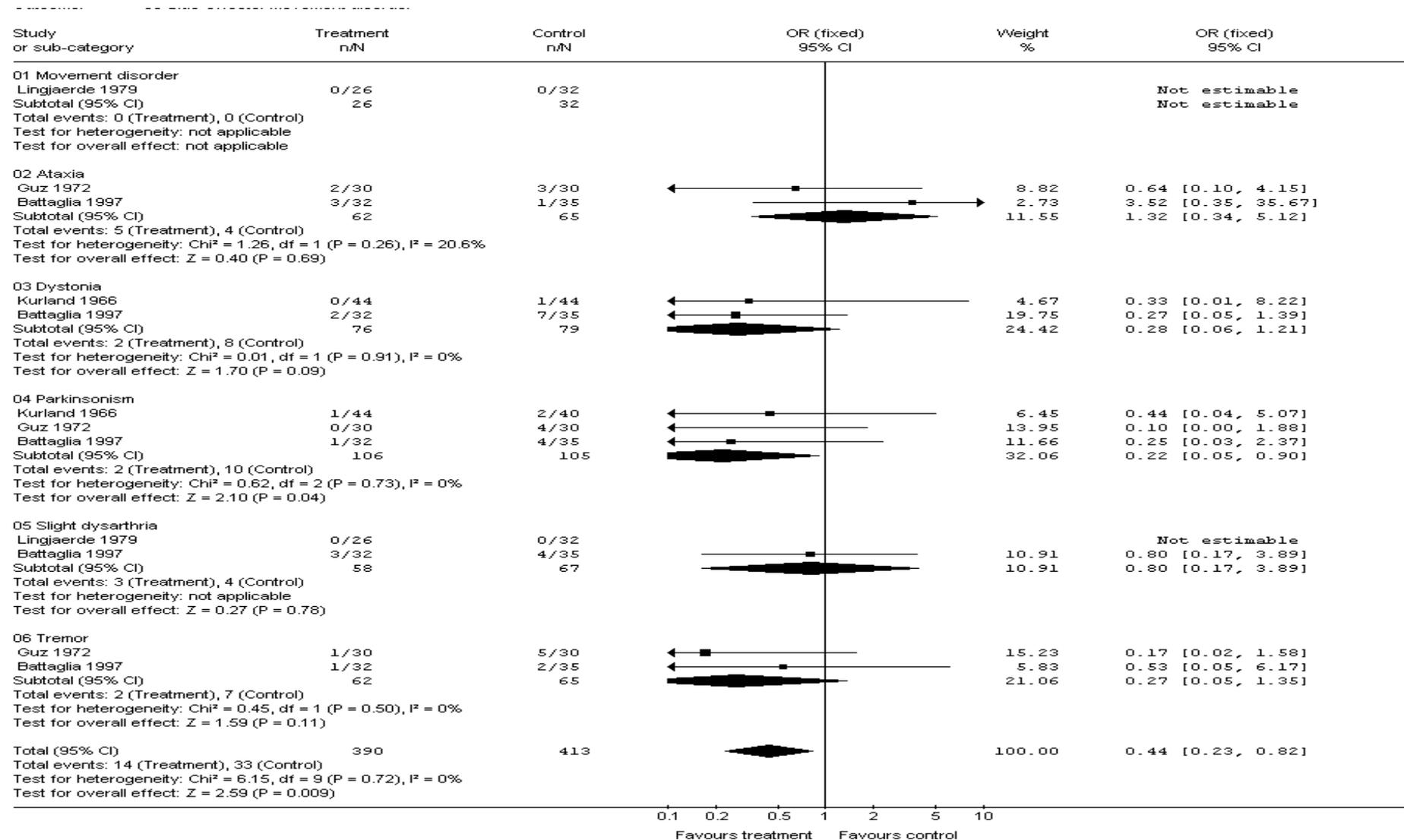
Übelkeit

Guz et al 1972 dokumentierten einen Teilnehmer in der Kontrollgruppe mit Übelkeit. Das Ergebnis war statistisch nicht signifikant (n=60, RR 0.3, CI 0.01 bis 7.9).

Vermehrter Speichelfluss und Insomnie

Guz 1972 und Kurland 1966 untersuchten das Auftreten von vermehrtem Speichelfluss (n=144, RR 2.0, CI 0.3 bis 14.9) und Insomnie (n=144, RR 1.5, CI 0.4 bis 5.4), auch hier war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu beobachten.

Abbildung 6: Benzodiazepine + Antipsychotika versus Plazebo + Antipsychotika – Nebenwirkungen (Bewegungsstörung)



4 DISKUSSION

Benzodiazepine wurden rasch nach ihrer Einführung vor fünf Jahrzehnten in der Schizophreniebehandlung eingesetzt. Diese Arbeit und die dazugehörige Publikation in der Cochrane Library stellen meines Wissens den ersten Versuch dar, das Wissen über die hierzu vorhandenen randomisierten, kontrollierten Studien in einem systematischen Review und Metaanalyse zusammenzufassen. Trotz der umfassenden Literaturrecherche - letztlich wurden 34 Studien mit 2454 Teilnehmern eingeschlossen – besteht das Hauptergebnis dieses Reviews leider darin, dass die Effekte von Benzodiazepinen auf schizophrene Patienten auf dieser Basis nicht abschliessend beurteilt werden können. Am ehesten fanden sich bei allen drei Vergleichen (Benzodiazepine versus Placebo, Benzodiazepine versus Antipsychotika und Benzodiazepine in Kombination mit Antipsychotika) kurzfristige Sedierungseffekte. Dies ist zwar die hauptsächliche Indikation von Benzodiazepinen im klinischen Alltag, viele Studien waren aber auch in der Hoffnung durchgeführt worden, dass sich eine augmentative Wirkung auf die Positivsymptome der Schizophrenie finden lässt.

Allgemeine Probleme des Reviews waren, dass Standardabweichungen oder andere Streuungsmaße, die für metaanalytische Berechnungen erforderlich sind, oft fehlten oder aus Abbildungen abgeschätzt werden mussten. Die Methodik der Studien, ihre Dauer und die verwendeten Skalen variierten beträchtlich. Ein Grund hierfür ist sicherlich der lange Zeitraum von 1962 bis 2003, in dem die Studien publiziert wurden. In der Regel wurden weder zum Randomisierungsvorgang noch zur Durchführung der Verblindung detaillierte Angaben gemacht. Diese wären wichtig, um die Studienqualität besser einschätzen zu können. Viele Studien erfüllten daher nicht die Kriterien zur Darstellung von randomisierten Studien wie sie heutzutage im CONSORT Statement (Begg 1996) dargestellt werden.

Die folgende Diskussion muss vor dem Hintergrund dieser allgemeinen Problematik gesehen werden.

4.1 Benzodiazepine versus Placebo

Benzodiazepine haben in der Akutbehandlung psychiatrischer Erkrankungen eine wichtige Indikation. In der Schizophreniebehandlung werden sie vor allem zur Sedierung erregter oder angsterfüllter Patienten bzw. bei Schlafstörungen gegeben. Möglicherweise spiegelt die im Vergleich zu Placebo signifikante ‚Verbesserung des allgemeinen Zustands‘ der Teilnehmer im Vergleich zu Placebo eine solche Sedierung

wieder. Ob es darüberhinausgehende Wirkungen auf schizophrene Symptome gibt, lässt sich anhand der vorliegenden Daten nicht sagen. Spezifische Symptome wurden wenn überhaupt immer nur in einer einzelnen kleinen Studie evaluiert. Es fehlte also allein schon an der statistischen Power, um signifikante Effekte darstellen zu können. Die vorhandenen Studien erlauben auch keine Aussagen über die Nebenwirkungen von Benzodiazepinen bei Verwendung als Monotherapie für schizophrene Patienten. Immerhin zeigte sich in der Analyse einer kleinen Studie, dass unter Benzodiazepinen mehr Patienten unter irgendeiner Nebenwirkung litten als in der Placebogruppe. Bekannte Nebenwirkungen von Benzodiazepinen sind übermäßige Sedierung und vor allem bei älteren Patienten Gangstörungen und Verwirrheitszustände sowie Atemdepression bei intravenöser Gabe. Diese müssen daher auch bei schizophrenen Patienten erwartet werden.

4.2 Benzodiazepine versus Antipsychotika

Benzodiazepine werden im klinischen Alltag nicht als Alternative zu Antipsychotika angesehen. Dennoch war der Vergleich ‚Benzodiazepine als Monotherapie versus Antipsychotika als Monotherapie‘ wichtig. Würden Benzodiazepine nämlich hier Effekte zeigen, so liesse sich von ihnen auch mehr als Augmentativa zu Antipsychotika erwarten.

Erstaunlicherweise fanden sich auch bei diesem Vergleich kaum signifikante Gruppenunterschiede. Ähnlich viele Patienten in beiden Gruppen brachen die Studien vorzeitig ab. In einer Studie war das allgemeine Befinden der Teilnehmer in der Benzodiazepine signifikant besser als in der Antipsychotikagruppe. Dieser Befund zeigte sich aber nur nach 1 Stunde und muss daher möglicherweise als Ausdruck unspezifischer Sedierung angesehen werden. Dieser Effekt war auch nicht konsistent, weil sich in einer anderen Studie eine signifikante Überlegenheit von Antipsychotika hinsichtlich des MBPRS fand. Nur eine Studie fand eine Überlegenheit von Benzodiazepinen hinsichtlich erwünschter Sedierung nach 40 Minuten. Diese Studie (TREC 2003) verwendete allerdings das sehr sedierende Benzodiazepin Midazolam, das in Deutschland vor allem in der Anästhesie eingesetzt wird.

Immerhin bestätigte dieser Vergleich, dass eine Monotherapie mit Benzodiazepinen eine antipsychotische Behandlung in der langfristigen Rückfallprophylaxe nicht ersetzen kann. Beide Studien, die für diesen Vergleich Daten lieferten, zeigten eine signi-

fikante Überlegenheit des Antipsychotikums. Daher ist es ein Artefakt der statistischen Methode, dass sich dieser Effekt in der Mittelung der Studien nicht mehr fand.

Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich verschiedener Nebenwirkungen zwischen Benzodiazepinen und Antipsychotika. Zum einen verfügten auch diese Vergleiche aufgrund zu kleiner Fallzahlen nicht über ausreichende statistische Power. Meistens machte jeweils nur eine Studie Angaben über eine bestimmte Nebenwirkung. Das traf auch auf Bewegungsstörungen zu. Hier würde man unter Behandlung mit Antipsychotika auf jeden Fall höhere EPS-Raten erwarten als unter Benzodiazepinen.

4.3 Benzodiazepine als adjuvante Therapie zur Antipsychotika

Benzodiazepine als adjuvante Therapie zur Antipsychotika wurde in den vergangenen 40 Jahren in 16 randomisierten Studien mit 1516 Patienten untersucht. Angesichts dieser beträchtlichen Anzahl an Studien und Teilnehmern ist es ernüchternd, wie wenig konkrete Schlussfolgerungen sich aus diesen Vergleichen ableiten liessen. Erneut lag dies zu einem grossen Teil an unzureichender Darstellung der Daten, an unterschiedlicher Studiendauer bzw. Methodik oder an der Verwendung verschiedener Messinstrumente zur Evaluierung eines Effekts, aus denen sich keine gemeinsame mittlere Effektstärke berechnen liess.

Erfreulich waren die insgesamt niedrigen Raten an vorzeitigem Therapieabbruchern in diesen Studien. Nur 64 von 1516 (ungefähr 4%) Teilnehmern beendeten die Studien vorzeitig. Dies sind deutlich niedrigere Abbruchraten als man sie heutzutage z.B. oft in Studien über atypische Antipsychotika findet. Bei letzteren Studien sind Drop-out Raten über 40% keine Seltenheit (Wahlbeck et al. 1999). Diese hohen Drop-out Raten erschweren die Interpretation der Daten beträchtlich. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen fanden sich nicht, weder für vorzeitiges Ausscheiden aus irgendeinem Grund noch aufgrund von Nebenwirkungen. Insofern kann man sagen, dass eine Kombination aus Antipsychotika und Benzodiazepinen in der Regel akzeptabel und gut verträglich ist. Allerdings fand sich hierbei auch kein relevanter Unterschied hinsichtlich des groben Wirksamkeitsmaßes vorzeitiges Ausscheiden aufgrund von Unwirksamkeit der Behandlung.

Die Ergebnisse über die Wirksamkeit der Zugabe von Benzodiazepinen zu Antipsychotika waren zum Teil widersprüchlich und aufgrund der geringen Studien und Patientenzahl auch nicht valide. Am besten wurde das allgemeine psychische Befinden nach 3 Wochen oder länger untersucht. Zu diesem Ergebnis trugen 5 Studien mit 414 Patienten bei, signifikante Unterschiede fanden sich aber nicht. Insofern gibt es keine validen Daten, die die Wirksamkeit dieser Kombinationstherapie über die kurzfristige Sedierung hinaus unterstützen würden. Der erwünschte Sedierungseffekt wurde immerhin von einer kleinen Studie nach 30 bzw. 60 Minuten bestätigt, ferner kam es in zwei mehrwöchigen Studien ebenfalls signifikant öfter zu einer hierbei allerdings als Nebenwirkung gewerteten Sedierung.

Auch über die Häufigkeit von Nebenwirkungen kann aufgrund der unvollständigen Darstellung der Daten in den Publikationen keine klare Aussage getroffen werden. Nur zwei Studien mit 151 Teilnehmern gaben z.B. an, wie viele Teilnehmer an „irgendeiner“ Nebenwirkung litten. Es fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Zwar wurden Daten über zahlreiche spezifische Nebenwirkungen extrahiert (allergische Reaktionen, Gewichtsverlust, Sehstörungen, kardiovaskuläre Probleme, Verwirrtheitszustände, Durchfall, Schläfrigkeit, Schwindelgefühl, Mundtrockenheit, Erregung, Milchfluss, gastrointestinale Probleme, übermäßigen Speichelfluss, Bewegungsstörungen, innere Unruhe, Erbrechen und Schlafstörungen).

Es wurde aber in der Regel nur von einer oder zwei Studien Angaben zu einer Nebenwirkung gemacht, so dass die Angaben wenig konsistent waren. Immerhin klagten signifikant mehr Teilnehmer in den Benzodiazepingruppen über Schläfrigkeit. Dieser Effekt, der in der Akutbehandlung therapeutisch eingesetzt werden kann, stellt langfristig eine unerwünschte Nebenwirkung dar. Von therapeutischem Interesse ist der Befund, dass in der Benzodiazepingruppe signifikant weniger Antiparkinsonmedikation gegeben wurde als unter Monotherapie mit Antipsychotika. Möglicherweise lindern Benzodiazepine extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen von Antipsychotika. Ein entsprechender Trend fand sich konsistent, was die spezifischen EPS Dystonien, Parkinsonismus und Tremor angeht. Die Ergebnisse erreichten aber jeweils keine statistische Signifikanz. Aufgrund der unbefriedigenden therapeutischen Möglichkeiten was manche EPS wie die Akathisie angeht, wären weitere Untersuchungen über Benzodiazepine von Interesse.

4.4 Schlussfolgerungen

Obwohl Benzodiazepine routinemäßig in der Schizophreniebehandlung eingesetzt werden, ist die Datenlage über ihre Wirksamkeit und Nebenwirkungen an diesen Patienten nicht konklusiv. Am ehesten ließ sich noch in allen drei Vergleichen der in der Akutbehandlung erwünschte Sedierungseffekt zeigen. Ob Benzodiazepine darüber hinaus einen augmentativen Effekt zur Linderung z.B. von Positivsymptomen haben, ist unklar. Auch die Nebenwirkungen liessen sich mit diesem Review nicht abschließend beurteilen. Insofern muss man sich an die allgemein für Benzodiazepine festgestellten Nebenwirkungen halten. Der Review ergab gewisse Hinweise auf eine Linderung von durch Antipsychotika ausgelöste EPS durch Benzodiazepine. Diesem Befund könnten weitere Studien nachgehen.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Obwohl die Entdeckung der Antipsychotika in den 50er Jahren die Behandlung schizophrener Psychosen revolutioniert hat, gibt es immer noch eine beträchtliche Zahl an Patienten, die auf eine Monotherapie mit Antipsychotika nicht befriedigend ansprechen (Schooler 1993). Benzodiazepine stellen eine der vielen Augmentierungsstrategien dar, die in dieser Indikation untersucht worden sind (Christison 1991). Obwohl sie in der Behandlung schizophrener Patienten regelmäßig verwendet werden, gab es bislang keine Metaanalyse über ihre Wirksamkeit und Verträglichkeit in dieser Indikation. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, diese Lücke mittels eines systematischen Cochrane Reviews zu schließen (Volz/ Khorsand et al, inpress).

Die folgenden Vergleiche wurden untersucht:

1. Benzodiazepine als Monotherapie versus Placebo bzw. keine Behandlung.
2. Benzodiazepine als Monotherapie versus Antipsychotika als Monotherapie.
3. Augmentierung von Antipsychotika mit Benzodiazepinen versus Monotherapie mit Antipsychotika.

Entsprechend den Qualitätsmaßstäben der Cochrane Collaboration wurden nur randomisiert-kontrollierte Studien über Patienten mit Schizophrenie oder schizophrenie-ähnlichen Störungen (schizophreniforme Störung, schizoaffektive Störung, wahnhaftete Störung) in die Metaanalysen einbezogen. Für die Literaturrecherche wurde das Register kontrollierter Therapiestudien der Cochrane Schizophrenia Group herangezogen, für das die elektronischen Datenbanken Biological Abstracts, CINAHL, Cochrane Library, EMBASE, LILACS, MEDLINE, PSYINDEX, PsycINFO, System for the Information on Grey Literature in Europe und Sociofile sowie zahlreiche einzelne Zeitschriften und Abstraktbände regelmäßig nach kontrollierten Studien durchsucht werden.

Die Literaturrecherche wurde durch Anfragen bei allen Erstautoren der eingeschlossenen Studien und durch die sich aus den Literaturverzeichnissen anderer Reviews ergebenden Quellen komplettiert. In den metaanalytischen Berechnungen wurden dichotome Variablen im Rahmen eines ‚intent-to-treat‘ Ansatzes als relatives Risiko ausgewertet. Als Effektstärkenmaß für kontinuierliche Variablen wurde der gewichtete Unterschied der Mittelwerte berechnet. Die Berechnung mittlerer Effektstärken erfolgte sowohl bei dichotomen als auch bei kontinuierlichen Variablen mit Hilfe eines

‚random-effects‘ Modell nach Der-Simonian und Laird. Bei statistisch signifikanten Ergebnissen wurde bei dichotomen Variablen die ‚Number-needed-to-treat‘ als Kehrwert der absoluten Risikodifferenz berechnet. Die „I-Square“ Statistik diente der Prüfung der Heterogenität der einzelnen Studien. Mithilfe von ‚Funnel-Plots‘ wurde die Möglichkeit eines Publikationsbias untersucht.

Es wurden insgesamt 34 Studien mit 2454 Teilnehmern eingeschlossen. Acht Studien entfielen auf den Vergleich Benzodiazepine versus Placebo, 13 auf den Vergleich Benzodiazepine versus Antipsychotika und 16 Studien untersuchten die Augmentierung von Antipsychotika mit Benzodiazepinen (einige Studien lieferten Ergebnisse zu mehreren Kategorien). Chlordiazepoxid und Diazepam waren die am häufigsten verwendeten Benzodiazepine gefolgt von Alprazolam, Estazolam, Flunitrazepam und Alpidem. In allen drei Bereichen waren die Daten in der Regel unzureichend dargestellt, was die Analyse und Interpretation der Ergebnisse erschwerte. Positiv zu erwähnen sind die verhältnismäßig geringen Raten an vorzeitigen Therapieabbrüchen in den Studien. Hinsichtlich dieses Parameters fanden sich allerdings auch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Im Vergleich ‚Benzodiazepine als Monotherapie versus Placebo‘ (8 Studien mit 440 Teilnehmern) fand sich eine Überlegenheit der Intervention, was das allgemeine Befinden der Teilnehmer nach globalem klinischem Eindruck angeht. Ob dieses Ergebnis von einer Besserung spezifischer schizophrener Symptome oder z.B. nur von einer unspezifischen Sedierung herrührte, blieb unklar. Signifikant erhöhte Nebenwirkungsraten unter Benzodiazepinen fanden sich für die Anzahl an Patienten mit irgendeiner Nebenwirkung, Sedierung und Ataxie, wobei Daten jeweils nur für ein bis zwei Studien angegeben wurden und diese Ergebnisse daher nicht als robust bezeichnet werden können.

Dreizehn Studien mit 738 Teilnehmern verglichen Benzodiazepine mit Antipsychotika in der Monotherapie. Die verwertbaren Daten zeigten eine signifikant häufigere erwünschte Sedierung unter Benzodiazepinen in der Akutbehandlung. Gleichzeitig traten in der Langzeitbehandlung signifikant häufiger Rückfälle als unter Antipsychotika auf. Es gibt daher keine Evidenz dafür, dass Benzodiazepine langfristig eine Alternative zur Behandlung mit Antipsychotika darstellen könnten.

16 Studien mit insgesamt 1516 Teilnehmern gingen in den Vergleich ‚Augmentierung von Antipsychotika mit Benzodiazepinen versus Monotherapie mit Benzodiazepinen‘ ein. Bis auf gewisse Sedierungseffekte in den ersten Stunden fand sich keine Evidenz einer überlegenen Wirksamkeit der Benzodiazepinaugmentierung. Benzodiazepine waren mit höheren Raten an Schläfrigkeit assoziiert, gleichzeitig lindern sie möglicherweise extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen konventioneller Antipsychotika.

Obwohl Benzodiazepine im klinischen Alltag seit Jahrzehnten häufig bei schizophrenen Patienten eingesetzt werden und insgesamt 34 randomisierte Studien mit 2454 Teilnehmern in die Arbeit einbezogen werden konnten, sind auf der Basis dieses Reviews keine klaren Schlussfolgerungen möglich. Zahlreiche methodische Probleme, insbesondere die ungenügende Darstellung der Ergebnisse in den Originalarbeiten, begrenzten die Aussagekraft. Noch am ehesten ließ sich die bekannte sedierende Wirkung von Benzodiazepinen auch an schizophrenen Patienten zeigen. Es gibt vor allem viel Raum für Studien über die Frage, ob Benzodiazepine einen augmentativen Effekt auf die Positivsymptome der Schizophrenie haben.

6 LITERATURVERZEICHNIS

Adler L, Angrist B, Peselow E, Corwin J, Rotrosen J. Efficacy of propranolol in neuroleptic-induced akathisia. *J-Clin-Psychopharmacol* 1985 ;5:164-6.

Ahonen J, Cheine M, Wahlbeck K. Supplementing standard drug treatment of those with schizophrenia with beta-blocking medication (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 1998. Oxford: Update Software.

Albus M, Ackenheil M, Munch U, Naber D. Ceruletide: a new drug for the treatment of Schizophrenic patients? [letter]. *Arch-Gen-Psychiatry* 1984 May; 41:528.

Alderson P, Green S, Higgins JPT, editors. *Cochrane reviewers' Handbook* 4.2.3. [updated november 2004]. *The Cochrane Library*; 2005

Altamura AC, Mauri MC, Mantero M, Brunetti M. Clonazepam/haloperidol combination therapy in schizophrenia: A double blind study. *Acta-Psychiatr-Scand* 1987 ;76:702-706.

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

Amakusa T, Majima T. The comparison of therapeutic effects of FK-880 (Sulpiride) and Pherphenazine in schizophrenia by a double-blind controlled study. 239-49;

Ananth JV, Sohn JH, Ban TA, Lehmann HE. Doxepin in geriatric patients. *Curr-Ther-Res* 1979 ;25:133-138.

Andreasen NC; The scale for assessment of positive symptoms; Iowa City: University of Iowa; 1984

Andreasen NC. Scale for the assessment of negative symptoms. Br-J-Psychiatry 1989;155:s53-8.

Anonymous. Triavil and Etrafon. Med-Lett-Drugs-Ther 1966 25;8:14-6.

Astrachan BM, Harrow M, Adler D, Brauer L, Schwartz A, Tucker G. A scale for the diagnosis of schizophrenia. Br-J-Psychiatry 1972;121:529

Avrutskii Gla, Neduva AA, Sulukhiia SV, Iakovlev AV. [Effect of prior psychopharmacotherapy on the development, clinical course and therapeutic effect of insulin coma in patients with schizophrenia]. Osobennosti vliianiia predshestvuiushchei psikhofarmakoterapii na formirovanie, klinicheskuiu kartinu i terapevticheskii effekt insulinykh kom u bol'nykh shizofreniei. Zh-Nevropatol-Psikhiatr 1989;89:131-5.

Azima, H., M.D., Dorothy Arthurs, R.N. and A. Silver, M.D. The effects of chlordiazepoxide (Librium) in anxiety states. Can-Psych-J 1962 ;VOL. 7: 44-50.

Baldessarini RJ, Cohen BM, Teicher MH. Significance of Neuroleptic dose and plasma level in the pharmacological treatment of psychoses. Arch-Gen-Psychiatry 1988;45:79-80.

Barbee J, Mancuso D, Freed C, Todorov AA. Alprazolam as a neuroleptic adjunct in the emergency treatment of schizophrenia [published erratum appears in Am J Psychiatry 1992 Aug;149(8):1129] [see comments]. Am-J-Psychiatry 1992 ;149:506-10.

Barbier D, Alloy G. Approche methodologique du traitement de l'anxiete. A propos de l'utilisation des benzodiazepines dans les etats anxieux schizophréniques. (Usefulness of benzodiazepines in the treatment of anxiety associated with schizophrenia.). *Encephale* 1984;10:235-239.

Bastecky J, Kalvach Z, Halkova E, Tosovsky J. High doses of chlorotepine in chronic schizophrenia (preliminary report). *Agressologie* 1980;21:31-35.

Battaglia J, Moss S, Rush J, Kang J, Mendoza R, Leedom L, Dubin W, Mc Glynn C, Goodmann L, Haloperidol, Lorazepam, or both for psychotic agitation? A multicenter, prospective, double blind, emergency department study. *Am-J-Emerg. Med.* Vol. 15, Nr. 4, 1997.

Beasley Jr CM, Sanger T, Satterlee W, Tollefson G, Tran P, Hamilton S. Olanzapine versus placebo - Results of a Double-blind, fixed dose olanzapine trial. *Psychopharmacology* 1996;124:159-167.

Bechelli LPC, Iecco MC, Acioli A, Pontes MC. A double-blind trial of haloperidol decanoate and pipothiazine palmitate in the maintenance treatment of schizophrenics in a public out-patient clinic. *Curr-Ther-Res-Clin-Exp* 1985;37:662-671.

Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch-Gen-Psychiatry* 1961;4:561-571.

Beg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, Pitkin R, Rennie D, Schulz KF, Simel D, Stroup DF. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials: the consort statement. *JAMA* 1996;276:637-9

Bergougnan L, Mattila M, Vandel B, Rosenzweig P. Clinical Pharmacology Profile of Amisulpride in Healthy Volunteers. Xth World Congress of Psychiatry, Madrid, Spain 23-28, 1996;

Bergougnan L, Mattila M, Vandel B, Rosenzweig P. Clinical Pharmacology Profile of Amisulpride in Healthy Volunteers. Xth World Congress of Psychiatry, Madrid, Spain 23-28, 1996;

Berman I, Allan ER, Pappas D, Sison CE, Merson A. The Cognitive Effect of Risperidone in Elderly Schizophrenic Patients A Pilot Double-Blind Comparison Study with Haloperidol. American Psychiatric Association, 150th Annual Meeting, San Diego 1997;

Beuzen JN, Birkett M, Kiesler G, Wood A. Olanzapine vs. lanzepine in resistant schizophrenic patients- Results of an international bouble-blind randomised clinical trial. XXIst C.I.N.P. Congress, Glasgow, Scotland, UK 12-16, 1998;Abstract Ref: PT07051.

Bjerkenstedt L. Melperone in the treatment of schizophrenia. Acta-Psychiatr-Scand-Suppl 1989;352:35-9.

Bobruff A, Gardos G, Tarsy D, Rapkin R, Cole J, Moore P. Clonazepam and phenobarbital in tardive dyskinesia. Am-J-Psychiatry 1981;138:189-93

Borenstein P, Champion C, Cujo P, Gekiere F, Olivenstein C, Kramarz P. [An original psychotropic drug: sulpiride]. Un psychotrope original: le sulpiride. Sem-Hop 1969 20;45:1301-14.

Borison RL, Arvanitis LA, Miller BG, Study-Group. ICI 204,636, an Atypical Antipsychotic - Efficacy and Safety in a Multi center, Placebo-Controlled Trial in Patients With Schizophrenia. *J- Clin-Psychopharmacol* 1996;16:158-169.

Breier A. Effects of clozapine on positive and negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *Am-J-Psychiatry* 1994;151(1):20-6.

Burdock EI, Hardesty, AS. A psychological test for psychopathology. *J Abnorm Psychol* 1968;73:62-69.

Burgoyne K, Ananth J, Smith M, Swartz JR, Gadasally R, Arns P. Olanzapine X Haloperidol: The Results of a Double Blind Study on Acute Psychotic Patients. XXth Collegium Internationale Neuro-psychopharmacologicum, Melbourne, Australia 23-27, 1996;

Bush CT, Langford MW, Rosen P, Gott W. Operation outreach: intensive case management for severely psychiatrically disabled adults [see comments]. *Hosp Community-Psychiatry* 1990;41:647-9; discussion 649-51.

Castellani A, Lorini M. Fluphenazine decanoate and haloperidol decanoate - 2 neuroleptics compared in nonacute psychiatric pathology. Long-term crossover trial. Evaluation of therapeutic response. *Neurol-Psichiatr-Scienze-Umane* 1988;8:32-48.

Carpenter, T. M.D. ,Buchanan, W. ,M.D., Kirkpatrick,B.,M.D. and Breier,F. M.D. Diazepam Treatment Of Early Signs Of Exacerbation in Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 156:2,February 1999

Cheung H. Schizophrenics fully remitted on neuroleptics for 3-5 years--to stop or continue drugs? *Br-J-Psychiatry* 1981;138:490-494.

Chouinard G. A placebo-controlled clinical trial of remoxipride and chlorpromazine in newly admitted schizophrenic patients with acute exacerbation. *Acta-Psychiatr Scand-Suppl* 1990;358:111-9.

Chouinard G, Annable L, Turnier L, Holobow N, Szkrumelak N. A double-blind randomized clinical trial of rapid tranquilization with I.M. clonazepam and I.M. haloperidol in agitated psychotic patients with manic symptoms [see comments]. *Can-J-Psychiatry* 1993;38 Suppl 4:S114-21.

Chouinard G, Safadi G, Beauclair L. A double-blind controlled study of intramuscular zuclopenthixol acetate and liquid oral haloperidol in the treatment of schizophrenic patients with acute exacerbation. *J-Clin-Psychopharmacol* 1994;14:377-84.

Christison GW, Kirch DG, Wyatt RJ- When symptoms persist: choosing among alternative somatic treatments for schizophrenia. *Schizophrenia Bul* 1991;17:217-45.

Cohen S, Khan A, Adjunctive Benzodiazepines in acute schizophrenia. *Neuropsychobiology* 18:9-12(1987)

Crosse B. (Clinical trials of sulpiride (1403 R.D.--Dogmatil): Its advantages prescribed alone or in combination.). *Psychologie Medicale* 1974;6:1623-1630.

Csernansky JG TURDHL. The effect of benzodiazepines on tardive dyskinesia symptoms. *J-Clin-Psychopharmacology* 1988;8:154.

Csernansky J, Riney S, Lombrozo L, Overall JE, Hollister L. Double-blind comparison of alprazolam, diazepam, and placebo for the treatment of negative schizophrenic symptoms. *Arch-Gen-Psychiatry* 1988 Jul;45:655-9.

Danion JM, Peretti S, Grange D, Bilik M, Imbs JL, Singer L. Effects of chlorpromazine and lorazepam on explicit memory, repetition priming and cognitive skill learning in healthy volunteers. *Psychopharmacology-Berl* 1992;108:345-51.

Dardennes R, Even C, Bange F, Heim A. Comparison of carbamazepine and lithium in the prophylaxis of bipolar disorder: a meta-analysis. *Br-J-Psychiatry* 1995;166:378-81.

Davey Smith G, Egger M. Meta-analysis: Unresolved issues and future developments. *BMJ* 1998;16:221-5.

Dean G. Mefenamic acid and chlorpromazine in porphyria variegata. *S-Afr-Med-J* 1967;41:925-7.

Dencker SJ, Frankenberg K, Malm U, Zell B. A controlled one-year study of pipotiazine palmitate and fluphenazine decanoate in chronic schizophrenic syndromes. Evaluation of results at 6 and 12 months' trial. *Acta-Psychiatr-Scand Suppl* 1973;241:101-18.

Devriese P, Speelman J. The treatment of vocal-cord dyskinesia with botulinum toxin. *Behandlung van stemband-dyskinesieën met botuline*. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 1994;138:944-947.

Dorevitch A, Kalian M, Shlafman M, Lerner V. Treatment of long-term tardive dyskinesia with Vitamin E. *Biol- Psychiatry* 1997 ;Vol 41:114-6.

Dorevitch A, Katz N, Zemishlany Z, Aizenberg D, Weizman A. Intramuscular flunitrazepam versus intramuscular haloperidol in the emergency treatment of aggressive psychotic behavior; *Am-J-Psychiatry*; 1999; 142-4

Douglas R. Dolnak, Kyungtak Minn, Mary Wieneke, Cheryl Watson, Scott Espinoza, RA-1. Olanzapine Versus Haloperidol in the Treatment of Schizophrenia. American Psychiatric Association, 149th Annual Meeting, 1996. 4-9, 1996;

Dreyfus JF. Essai comparatif multicentrique en double insu du dogmatil et de la chlorpromazine dans le traitement de la psychose aigue. A comparative double blind multicenter trial of dogmatil versus chlorpromazine for the treatment of acute psychosis. Sem-Hop 1985;61:1322-1326.

Dubin W.R ; Rapid tranquilization: antipsychotics or benzodiazepines ; J-Clin- Psychiatry ; 1988 ;49 : 5-11

Eckmann F. [Double-blind clinical study of carpipramine/placebo (author's transl)]. Klinische Prüfung von Carpipramin / Plazebo im Doppelblindversuch Arzneimittelforschung 1976;26:2224-6.

Egger M, Davey-Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. BMJ 1997;315:629-34.

Fagan D, Scott DB, Mitchell M, Tiplady B. Effects of remoxipride on measures of psychological performance in healthy volunteers. Psychopharmacology-Berl 1991;105:225-9.

Faltus F. Clozapine in the maintenance therapy of schizophrenia. Act-Nerv-Super-Praha 1974;16:205-6.

Fischer Cornelssen K, Ferner U, Steiner H. [Multifocal psychopharmaceutic testing ("Multihospital trial")]. Multifokale Psychopharmakaprfung ("Multihospital Trial"). Arzneimittelforschung 1974 ;24:1706-24.

Fischer-Cornelssen KA. Fischers Somatische Symptome oder Unerwünschte Effekte Check List. CIPS (Collegium internationale psychiatriae scalarum). Weinheim: Beltz; 1986.

Folstein MF, Folstein SW, McHugh PR. Mini-mental state: a practical method of grading the cognitive state of patients for the clinician. J-Psychiat-Res 1976;12:189-198.

Frey S, Bente G, Fuchs A, Preiswerk G, Glatt A, Imhof P. Spontaneous motor activity in healthy volunteers after single doses of haloperidol. Int-Clin-Psychopharmacol 1989 ;4:39-53.

Fritze J, Forthner B, Schmitt B, Thaler U. Cognitive training adjunctive to pharmacy therapy in schizophrenia and depression - A pilot study on the lateralization Hypothesis of schizophrenia and depression and on cognitive therapy as adjunctive to pharmacotherapy. Neuropsychobiology 1988;19:45-50.

Foster S, Kessel J, Berman ME, Simpson GM. Efficacy of lorazepam and haloperidol for rapid tranquilization in a psychiatric emergency room setting. Int-Clin Psychopharmacol 1997 ;12:175-9.

Gagrat D, Hamilton WJ, Belmaker RH. IV Diazepam versus diphenhydramine in acute dystonia. American Psychiatric Association, 131st Annual Meeting. Atlanta, Georgia. 8-12th , 1978;

Gardos G, Cole J, Rapkin R, LaBrie R, Baquelod E, Moore P, Sovner R, Doyle J. Anticholinergic challenge and neuroleptic withdrawal. Changes in dyskinesia and symptom measures. Arch-Gen-Psychiatry 1984 ;41:1030-5.

Garza-Trevino ES, Hollister LE, Overall JE, Alexander WF. Efficacy of combinations of intramuscular antipsychotics and sedative-hypnotics for control of psychotic agitation [see comments]. *Am-J-Psychiatry* 1989 ;146:1598-601.

Gerlach J, Behnke K, Heltberg J, et al. Le dogmatil et l'haloperidol dans le traitement de la schizophrénie. Etude croisée en double aveugle de l'action thérapeutique, des effets secondaires et des concentrations plasmatiques. Dogmatil and haloperidol for the treatment of Schizophrenia. Double blind cross-over study of therapeutic effectiveness, side effects and plasma concentrations. *Sem-Hop* 1985;61:1309-1316.

Gerlach J, Koppelhus P, Helweg E, Monrad A. Clozapine and haloperidol in a single blind cross-over trial: therapeutic and biochemical aspects in the treatment of schizophrenia. *Acta-Psychiatr-Scand* 1974;50:410-24.

Gerson I, Chat E, Twigger NA. Clinical trial of a potentiated diketopiperazine derivative as a psychopharmacological agent for the treatment of psychotic patients. *Am-J-Psychiatry* 1964;121:178-181.

Greenfeld D, Conrad C, Kincare P, Bowers M. B., Treatment of Catatonia with Low Dose Lorazepam. *Am J Psychiatry* 1987;144:1224-25.

Greil W, Auberger S, Haag H, Ruther E. Tiapride: Effects on tardive dyskinesia and on prolactin plasma concentrations. *Neuropsychobiology* 1985;14:17-22.

Griffiths RR BGLI. Human drug self-administration: double-blind comparison of pentobarbital, diazepam, chlorpromazine and placebo. *J-Pharmacol-Exp-Ther* 1979;210:301-10.

Godwin-Austen-RB, Clark-T. Persistent phenothiazine dyskinesia treated with tetra-
benazine. Br-Med-J 1971;4:25-6.

Gulmann NC, Bahr B, Andersen B, Eliassen HM. A double-blind trial of baclofen
against placebo in the treatment of schizophrenia. Acta-Psychiatr-Scand 1976-
;54:287-93.

Gundlach R, Engelhardt DM, Hankoff L, Paley H, Rudorfer L, Bird E. A DOUBL-
blind utpatient study of diazepam (Valium) and placebo. Psychopharmacologia
1966;9:81-92.

Guy U. Abnormal involuntary movement scale. In: ECDEU assessment manual for
psychopharmacology. Rockville: US Department of Health, Education and Welfare:
1976.

Guz I, Moraes R, Sartoretto JN. The therapeutic effects of lorazepam in psychotic
patients treated with haloperidol - A double blind study. Curr-Ther-Res 1972;14:767-
74.

Guz I, Lorazepam e haloperidol em esquizofrenia./Lorazepam and haloperidol in the
treatment of schizophrenic patients. J-Bras- psiquiatr 1988 ;37: 205-207

Haas S, Emrich HM, Beckmann H. Analgesic and euphoric effects of high dose di-
azepam in schizophrenia. Neuropsychobiology 1982 ;8:123-128.

Hanlon TE, Blatchley RJ, Kurland AA. Effects of control techniques on therapeutic
outcome in a controlled clinical trial. Int-Pharmacopsychiatry 1975;10:169-76.

Hanus M, Guelfi J. [A new tranquilizer: lorazepam (158 cases)]. Un nouveau tranquillisant: le Lorazepam (158 observations. *Therapeutique* 1973 ;49:349-54.

Hartelius H, Larsson AK, Lepp M, Malm U, Arvidsson A, Dahlstrom H. A controlled long-term study of flunitrazepam, nitrazepam and placebo, with special regard to withdrawal effects. *Acta-Psychiatr-Scand* 1978 ;58:1-15.

Hesso R, Retterstol N, Torp H. Clinical trial with a new substance (PLP 100-127) in order to assess therapeutic efficacy and dependence creating properties. *Behav Neuropsychiatry* 1975 -1976;7:13-7.

Holden JM, Holden UP. Weight changes with Schizophrenic psychosis and psychotropic drug therapy. *Psychosomatics* 1970;11:551-61.

Horiguchi J, Nishimatsu O. Usefulness of antiparkinsonian drugs during neuroleptic treatment and the effect of clonazepam on akathisia and parkinsonism occurred after antiparkinsonian drug withdrawal: a double-blind study. *Jpn-J-Psychiatry-Neurol* 1992 ;46:733-9.

Hankoff L.,M.D.,Rudorfer L.,M.D. and PAly H. M., M.D. A two week double blind outpatient evaluation .A reference study of ataraxics.*The J new drugs* ; 1962 :179

Hanlon T.,Kay Y., Agallianos D.,Berman A,Bethon C,Kolber F, Kurland A.Combined Drug Treatment of Newly Hospitalized Acutely Ill Psychiatric Patient. *Dis-Nerv- Syst*; 1969.

Hanlon T., Kay Y.,Kurland A.. Comparative effects of fluphenazine- chlordiazepoxide and fluphenazine- imipramine. *Dis-Nerv-Syst* 1970.

Hekimian LJ, Friedhoff AJ. A controlled study of placebo, chlordiazepoxide and chlorpromazine with thirty male Schizophrenic patients. *Dis-Nerv-Syst* 1967 ;28:675-8.

Holden JM, Holden UP. Weight changes with Schizophrenic psychosis and psychotropic drug therapy. *Psychosomatics* 1970;11:551-61.

Itil T, Gannon P, Cora R, Polvan N, Akpınar S, Elveris F, Eskazan E. SCH-12,041, a new anti-anxiety agent (quantitative pharmacoelectroencephalography and clinical trials). *Behav-Neuropsychiatry* 1972 ; 4:15-24.

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

Jibiki I, Yamaguchi N, Momonoi F. Beneficial effect of high-dose clonazepam on intractable auditory hallucinations in chronic Schizophrenic patients. An open trial. *Eur-J-Clin-Pharmacol* 1994;46:367-9.

Jungkunz G, Nedopil N, Ruther E. Acute effects of the synthetic analogue of methionine enkephalin FK 33-824 in Schizophrenic patients. A double blind trial. *Pharmacopsychiatry* 1984;17:76-8.

Karson C, Weinberger D, Bigelow L, Wyatt RJ. Clonazepam treatment of chronic schizophrenia: negative results in a double-blind, placebo-controlled trial. *Am-J-Psychiatry* 1982;139:1627-8.

Kutcher S, Williamson P, MacKenzie S, Marton P, Ehrlich M. Successful clonazepam treatment of neuroleptic-induced akathisia in older adolescents and young adults: a double-blind, placebo-controlled study. *J-Clin-Psychopharmacol* 1989;9:403-6.

Kurland AA BGMAD. Chlorpromazine-chlordiazepoxide and chlorpromazine-imipramine treatment: side effects and clinical laboratory findings. J-New-Drugs 1966;6:80-95.

Lerner Y, Lwow E, Levitin A, Belmaker RH. Acute high-dose parenteral haloperidol treatment of psychosis. Am-J-Psychiatry 1979;136:1061-4.

Lingjaerde-O. Effect of the benzodiazepine derivative estazolam in patients with auditory hallucinations. A multicentre double-blind, cross-over study. Acta-Psychiatr-Scand 1982;65:339-54.

Lingjaerde O, Engstrand E, Ellingsen P, et al. Antipsychotic effect of diazepam when given in addition to neuroleptics in chronic psychotic patients - A double-blind clinical trial. Curr-Ther-Res-Clin-Exp 1979;26:505-514.

Maar S, Schuback G. Wirkungsvergleich zweier Benzodiazepine bei psychovegetativen Allgemeinstörungen. Comparison of two benzodiazepines in general psychosomatic disturbances. Therapiewoche 1983;33:1251-1258.

Marneros,A. Anxiolytische Zusatzbehandlung bei der affekbetonten Schizophrenien . Ein Doppelblindversuch. Therapiewoche 29, 7533-7538(1979)

Merlis S TWKW. A double-blind comparison of diazepam, chlordiazepoxide and chlorpromazine in psychotic patients. J-Neuropsychiatry 1962; 133:138.

Minervini MG, Priore P, Farolfi A, Cesana B, Et A. Double blind, controlled study of the efficacy and safety of alpidem in the treatment of anxiety in schizophrenic in patients. Pharmacopsychiatry 1990 ;23:102-106.

Michaux MH KAAD. Chlorpromazine-Chlordiazepoxide and Chlorpromazine imipramin treatment of newly hospitalized, acutely ill psychiatric patients. *Curr-Ther-Res-Clin-Exp* 1966;8: Suppl:117-52.

Monroe RR, Dale R. Chlordiazepoxide in the treatment of patients with "activated EEG's". *Dis-Nerv-Syst* 1967;28:390-6.

Morphy MA. A double-blind comparison of alprazolam and placebo in the treatment of anxious schizophrenic outpatients. *Curr-Ther-Res-Clin-Exp* 1986;40:551-560

Mulrow CD, Oxman AD (eds). *Cochrane Collaboration Handbook* [updated 1 March 1997]. In: *The Cochrane Library* [database on disk and CDROM]. The Cochrane Collaboration. Oxford: Update Software; 1996-. Updated quarterly.

Nestoros JN, Et A. Diazepam in high doses is effective in schizophrenia. *Prog- Neuropsychopharmacol-Biol-Psychiatry* 1982;6:513-516.

Nishikawa T, Tsuda A, Tanaka M, et al. Prophylactic effect of neuroleptics in symptom-free schizophrenics. *Psychopharmacology* 1982;77:301-304.

Schooler NR, Keith SJ. Clinical research for the treatment of schizophrenia. *Psychopharmacology Bul* 1993;29:431-46.

Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias: dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 1995;273:408-12.

Stevens A, Stevens I, Mahal A, Gaertner HJ. Haloperidol and lorazepam combined: clinical effects and drug plasma levels in the treatment of acute schizophrenic psychosis. *Pharmacopsychiatry* 1992 ; 25:273-7.

Sterlin C, Augustin E, Ban TA, Jarrold L. Doxepin as adjuvant medication in the treatment of chronic Schizophrenic patients: a comparative study. *Curr-Ther-Res Clin-Exp* 1971;13:50-2.

Tharyan P. Electroconvulsive therapy for schizophrenia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 1998. Oxford: Update Software.

Tiihonen J, Vartiainen H, Hakola P. Carbamazepine-induced changes in plasma levels of neuroleptics. *Pharmacopsychiatry* 1995;28:26-8.

Volz/Khorsand et al, "Benzodiazepins for schizophrenia" A Cochrane review.2006

Wyant M, Diamond BI, O'Neal E, Sloan A, Et A. The use of midazolam in acutely agitated psychiatric patients. 29th Annual Meeting of the New Clinical Drug Evaluation Unit (1989, Key Biscayne, Florida). *Psychopharmacology Bul* 1990;26:126-129.

Wahlbeck K, Cheine M, Essali MA, Rezk E. Clozapine vs'typical' neuroleptic medication for schizophrenia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 1998. Oxford: Update Software.

7 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Grundannahmen der ‚Non-evidence-based Medicine‘ und ‚Evidence-based Medicine‘ (nach Berner et al. 2000)	S.8
Tabelle 2: Graduierung der Evidenz	S.10
Tabelle 3: Gründe warum Studien ausgeschlossen wurden	S. 32
Tabelle 4: Benzodiazepine als Monotherapie vs. Plazebo als Monotherapie bei der Behandlung der Schizophrenie	S.36
Tabelle 5: Benzodiazepine als Monotherapie vs. Antipsychotika als Monotherapie bei der Behandlung der Schizophrenie	S.47
Tabelle 6: Benzodiazepine + Antipsychotika versus Plazebo + Antipsychotika bei der Behandlung der Schizophrenie	S.63

8 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

- Abbildung 1: Benzodiazepine als Monotherapie vs. Plazebo als Monotherapie
Vorzeitiger Studienabbruch´ S.41
- Abbildung 2: Benzodiazepine als Monotherapie vs. Plazebo als Monotherapie
Keine Verbesserung oder Verschlechterung S.42
- Abbildung 3: Benzodiazepine versus Antipsychotika -Vorzeitiger
Studienabbruch aus irgendeinem Grund S.54
- Abbildung 4: Benzodiazepine + Antipsychotika versus Plazebo + Antipsychotika
– vorzeitiger Studienabbruch S.73
- Abbildung 5: Benzodiazepine + Antipsychotika versus Plazebo + Antipsychotika
– allgemeine Verbesserung S.74
- Abbildung 6: Benzodiazepine + Antipsychotika versus Plazebo + Antipsychotika
– Nebenwirkungen (Bewegungsstörung) S. 78

9 DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich Herrn PD Dr. S. Leucht für die Überlassung des Themas danken. Mein besonderer Dank gilt ihm für seine stets freundliche Unterstützung und große Hilfsbereitschaft und vor allem seiner Geduld bei der Durchführung dieser Arbeit.