

---

S3-Leitlinie

# Medikamentenbezogene Störungen

Leitlinienreport

1. Auflage, 2020

Version 1.0

AWMF-Register-Nr.: 038-025

---

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e.V. (DGPPN)

Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie e.V. (DG-Sucht)



Deutsche Gesellschaft für  
Psychiatrie und Psychotherapie,  
Psychosomatik und  
Nervenheilkunde e.V.





## Impressum

### HERAUSGEBER

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie,  
Psychosomatik und Nervenheilkunde e.V. (DGPPN) [www.dgppn.de](http://www.dgppn.de)

Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie e.V. (DG-Sucht) [www.dg-sucht.de](http://www.dg-sucht.de)

### KOORDINATION UND PROJEKTLEITUNG

Prof. Dr. Anil Batra  
Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie e.V. (DG-Sucht)

Prof. Dr. Ursula Havemann-Reinecke  
Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e.V. (DGPPN)

### LEITLINIENREPORT S3-LEITLINIE MEDIKAMENTENBEZOGENE STÖRUNGEN, 1. AUFLAGE

Katrin Krueger, Corinna Schaefer  
Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)

### REDAKTION

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin  
(Gemeinsame Einrichtung von Bundesärztekammer  
und Kassenärztlicher Bundesvereinigung)  
im Auftrag von BÄK, KBV, AWMF



### KORRESPONDENZ

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e.V. (DGPPN)  
Reinhardtstraße 27 B | 10117 Berlin  
Tel.: 030-240 477 20  
Fax: 030-240 477 229  
E-Mail: [sekretariat@dgppn.de](mailto:sekretariat@dgppn.de)  
Internet: <https://www.dgppn.de/>

Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie e.V. (DG-Sucht)  
Postfach 1453  
59004 Hamm  
Tel.: 02381-417998  
Email: [dg-sucht@t-online.de](mailto:dg-sucht@t-online.de)  
Internet: <http://www.dg-sucht.de/>

### FASSUNGEN DER LEITLINIE

Die S3-Leitlinie Medikamentenbezogene Störungen wird mit folgenden Komponenten publiziert:

- I. Langfassung: Empfehlungen und Darstellung der Evidenzgrundlage;
- II. Kurzfassung: Übersicht der Empfehlungen;
- III. Leitlinienreport (das vorliegende Dokument).

### GÜLTIGKEITSDAUER

Diese Leitlinie wurde am 01. August 2020 verabschiedet und ist bis zur nächsten Überarbeitung beziehungsweise spätestens bis Ende Juli 2025 gültig.

## BITTE WIE FOLGT ZITIEREN

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN), Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie (DG-Sucht). S3-Leitlinie Medikamentenbezogene Störungen – Leitlinienreport, 1. Auflage. Version 01. 2020.

Internet: [www.awmf.org](http://www.awmf.org).

### **Besonderer Hinweis:**

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der Redaktion mitgeteilt werden.

### **Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.**

In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt. Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urheberrechtsgesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

## Inhaltsverzeichnis

<b>Impressum</b> .....	<b>2</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>1 Einführung</b> .....	<b>6</b>
<b>2 Zielsetzung</b> .....	<b>6</b>
<b>3 Anwendungsbereich und Adressat*innen</b> .....	<b>6</b>
<b>4 Zusammensetzung und Patientenbeteiligung</b> .....	<b>7</b>
<b>5 Auswahl und Bewertung der Evidenz</b> .....	<b>12</b>
<b>6 Formulierung von Empfehlungen</b> .....	<b>13</b>
<b>7 Entwicklung und Konsentierung</b> .....	<b>13</b>
<b>8 Redaktionelle Unabhängigkeit</b> .....	<b>15</b>
<b>9 Umgang mit Interessenkonflikten</b> .....	<b>15</b>
<b>Literatur</b> .....	<b>16</b>
<b>Anhang</b> .....	<b>17</b>
Anhang 1    Recherchestrategien.....	18
Anhang 1.1    Leitlinien-Recherche.....	18
Anhang 1.2    Recherche Diagnostik (Benzodiazepine-Cannabinoide-Opioide).....	23
Anhang 1.3    Recherche Therapie Benzodiazepine.....	26
Anhang 1.4    Recherche Therapie Cannabinoide.....	29
Anhang 1.5    Recherche Therapie und Epidemiologie Gabapentinoide.....	32
Anhang 1.6    Recherche Opioide.....	35
Anhang 1.7    Recherche Therapie und Epidemiologie Stimulanzien.....	38
Anhang 1.8    Recherche Therapie Komorbiditäten.....	41
Anhang 1.9    Recherche zum Thema Kinder medikamentenabhängiger Eltern.....	43
Anhang 2    Evidenzzusammenfassung.....	44
Anhang 2.1    Diagnostik (Benzodiazepine-Cannabinoide-Opioide).....	44
Anhang 2.2    Therapie Benzodiazepine.....	52
Anhang 2.3    Therapie Cannabinoide.....	56
Anhang 2.4    Therapie und Epidemiologie Gabapentinoide.....	60
Anhang 2.5    Recherche Opioide.....	63
Anhang 2.6    Therapie und Epidemiologie Stimulanzien.....	67
Anhang 2.7    Recherche Therapie Komorbiditäten.....	72
Anhang 3    Evidenztabellen.....	75
Anhang 3.1    Therapie Benzodiazepine.....	75
Anhang 3.2    Therapie Cannabinoide.....	91
Anhang 3.3    Therapie und Epidemiologie Gabapentinoide.....	95
Anhang 3.4    Recherche Opioide.....	108
Anhang 3.5    Therapie und Epidemiologie Stimulanzien.....	134
Anhang 4    Darstellung von Interessenkonflikten.....	151
Anhang 4.1    Formular zur Darlegung von Interessenkonflikten.....	151
Anhang 4.2    Stimmenenthaltungen bei den Konsensuskonferenzen.....	154
Anhang 4.3    Berichte zur Bewertung der Interessenkonflikte.....	155
Anhang 4.4    Tabellarische Übersicht Interessenkonflikterklärungen.....	168

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Vertreter*innen der Fachgesellschaften / Organisationen	7
Tabelle 2 Methodik, Redaktion und Moderation	11
Tabelle 3 Schema zur Einstufung der Empfehlungen [12]	13
Tabelle 4 Feststellung der Konsensstärke	15

## 1 Einführung

Im Rahmen der Entwicklung dieser S3-Leitlinie haben die zuständigen Fachgesellschaften und Organisationen inhaltliche Eckpunkte für die S3-Leitlinie Medikamentenbezogene Störungen konsentiert. Es sollen Schlüsselempfehlungen zu prioritären Versorgungsproblemen abgestimmt, dargelegt und implementiert werden. Es sollen Handlungsabläufe über die verschiedenen Versorgungsbereiche dargestellt und Empfehlungen hinsichtlich der Abstimmung und Koordination der Versorgung aller beteiligten Fachdisziplinen und weiteren Fachberufe im Gesundheitswesen gegeben werden. Durch die Einbeziehung aller an der Versorgung beteiligten Disziplinen, Organisationen und Patient\*innen soll eine effektive Verbreitung und Umsetzung der Empfehlungen ermöglicht werden.

Bei dieser S3-Leitlinie handelt es sich um eine systematisch entwickelte Entscheidungshilfe über die angemessene Vorgehensweise bei speziellen gesundheitlichen Problemen im Rahmen der strukturierten medizinischen und psychotherapeutischen Versorgung und damit um eine Orientierungshilfe.

Es handelt es sich explizit nicht um eine Richtlinie im Sinne einer Regelung des Handelns oder Unterlassens, die von rechtlich legitimierten Institutionen konsentiert, schriftlich fixiert und veröffentlicht wurde, für den Rechtsraum dieser Institution verbindlich ist und deren Nichtbeachtung definierte Sanktionen nach sich zieht [1, 2].

Die Entscheidung darüber, ob einer bestimmten Empfehlung gefolgt werden soll, muss von Ärzt\*innen unter Berücksichtigung der bei der individuellen Patientin/ dem individuellen Patienten (m/w/d) vorliegenden Gegebenheiten und der verfügbaren Ressourcen getroffen werden. Ökonomische Aspekte wurden in den Leitlinien-Empfehlungen nicht berücksichtigt.

Die Erarbeitung der S3-Leitlinie erfolgt unter wesentlicher Berücksichtigung der Konzepte des Internationalen Leitlinien-Netzwerks G-I-N, der Leitlinien-Empfehlungen des Europarats [2], der Beurteilungskriterien für Leitlinien von BÄK und KBV [1], des „Leitlinien-Manuals“ von AWMF und ÄZQ [3], des AWMF-Regelwerk Leitlinien [4], der Empfehlungen des Deutschen Leitlinien-Clearingverfahrens [5, 6] sowie des Deutschen Leitlinienbewertungsinstruments DELBI [7, 8]. Der Leitlinienreport wurde auf Basis der Methodik im Programm für Nationale Versorgungsleitlinien erstellt [12].

## 2 Zielsetzung

Die in der Öffentlichkeit stehenden Zahlen zur Anzahl potentiell von einem schädlichen Gebrauch oder einer Abhängigkeit von Arzneimitteln betroffener Patient\*innen, die sich im Rahmen einer medizinisch indizierten Behandlung ergeben haben, zeigen die Relevanz der Auseinandersetzung mit diesem Themenbereich und die Notwendigkeit der Evidenzgenerierung zur Diagnostik und zu möglichen Therapieoptionen.

Die Autor\*innen und Herausgeber\*innen dieser S3-Leitlinie erhoffen sich eine breite Berücksichtigung der Empfehlungen dieser S3-Leitlinie und damit die Unterstützung einer einheitlichen Diagnostik, einer evidenzbasierten und erfahrungsgestützten Therapie sowie der Definition von patientenindividuellen Therapiezielen. Risikogruppen sollen besser identifiziert werden können, Therapieergebnisse verbessert sowie die Koordination und Kooperation im Versorgungsprozess optimiert werden. Weitere Zielstellungen sind die Sensibilisierung für potentielle, medikamentenbezogene Störungen sowie die Förderung des sachlichen Umgangs mit der Thematik.

Sekundäre Ziele der S3-Leitlinie sind die Förderung der Prävention, die Förderung eines „shared decision making“, die Adressierung des ambulanten und stationären Bereichs, die Adressierung besonderer Zielgruppen, die Verbesserung der Kenntnis über die Gesamtmedikation, die Optimierung des Umgangs mit Multimorbidität, die Vermeidung von Nebenwirkungen bei Komorbiditäten, die Vermeidung des Einsatzes von kritischen Arzneimitteln sowie die Steigerung der Verkehrssicherheit.

## 3 Anwendungsbereich und Adressat\*innen

Die Empfehlungen dieser S3-Leitlinie richten sich vorrangig an Ärzt\*innen sowie andere in der ambulanten und stationären Versorgung der Betroffenen tätige Berufsgruppen. Des Weiteren richtet sie sich an die Kooperationspartner der Ärzt\*innenschaft, wie Kostenträger\*innen sowie die Öffentlichkeit zur Information über die evidenzbasierten Grundlagen der aktuellen Versorgung der Patient\*innen.

## 4 Zusammensetzung und Patientenbeteiligung

Primäre Ansprechpartner bei der Benennung von Leitlinienautor\*innen sind die Mitgliedsgesellschaften der AWMF sowie die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzt\*innenschaft (AkdÄ). Die an der Versorgung von Patient\*innen mit medikamentenbezogenen Störungen maßgeblich beteiligten Fachgesellschaften wurden durch das ÄZQ angesprochen und um Entsendung von Mandatsträger\*innen in die Leitliniengruppe gebeten. Die Nominierung liegt im Verantwortungsbereich der angesprochenen medizinischen wissenschaftlichen Fachgesellschaften. Die Leitliniengruppe wurde unter Beteiligung von Patient\*innen(-organisationen) multidisziplinär zusammengesetzt.

In der ersten Sitzung der S3-Leitlinie Medikamentenbezogene Störungen am 24.05.2018 wurde die Repräsentativität der Gruppe zur Erarbeitung der Leitlinie durch die Leitliniengruppe geprüft. Im Laufe der Leitlinienarbeit wurde keine Organisation nachbenannt.

**Tabelle 1 Vertreter\*innen der Fachgesellschaften / Organisationen**

<b>Fachgesellschaft/ Organisation</b>	<b>Benannt</b>	<b>Arbeitsgruppe</b>
<b>Ad personam</b>	Prof. Dr. Udo Bonnet	Gabapentinoide
<b>Ad personam</b>	PD Dr. Leopold Ernst Hermle	Gabapentinoide
<b>Ad personam</b>	PD Dr. Eva Hoch	Cannabinoide (Arbeitsgruppen-Leitung)
<b>Ad personam</b>	Frau Dr. Gabi Koller	Komorbiditäten
<b>Ad personam</b>	Dr. Rüdiger Holzbach	Benzodiazepine
<b>Ad personam</b>	Dr. Peter-Michael Sack	Kinder von Abhängigen
<b>Ad personam</b>	Prof. Dr. Michael Soyka	Behandlungsgrundsätze (Arbeitsgruppen-Leitung) Benzodiazepine
<b>Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie e.V. (AGNP)</b>	Dr. Alexander Glahn	Cannabinoide, Gabapentinoide
<b>Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie e.V. (AGNP)</b>	PD Dr. Bernhard Kis	Stimulanzen (Arbeitsgruppen-Leitung)
<b>Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)</b>	Prof. Dr. Martin Schulz	Cannabinoide, Nicht opioide Analgetika (Arbeitsgruppen-Leitung)
<b>Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)</b>	Prof. Dr. Burkhard Hinz	Cannabinoide, Nicht opioide Analgetika
<b>Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)</b>	Prof. Dr. Hermann-Josef Gertz	Begriffsbestimmung, Benzodiazepine
<b>Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitskreis Sucht und Drogen</b>	Prof. Dr. Norbert Scherbaum	Cannabinoide
<b>Bundesdirektorenkonferenz - Verband leitender Ärztinnen und Ärzte der Kliniken für Psychiatrie und Psychotherapie (BDK) e.V.</b>	Dr. Markus Stuppe	Komorbiditäten, Opioide
<b>Bundesdirektorenkonferenz - Verband leitender Ärztinnen und Ärzte der Kliniken für Psychiatrie und Psychotherapie (BDK) e.V.</b>	Prof. Dr. Norbert Wodarz	Gabapentinoide, Stimulanzen (Arbeitsgruppen-Leitung)



<b>Fachgesellschaft/ Organisation</b>	<b>Benannt</b>	<b>Arbeitsgruppe</b>
<b>Bundespsychotherapeutenkammer (BPtK)</b>	Prof. Dr. Johannes Lindenmeyer	Benzodiazepine, Entwöhnung (Arbeitsgruppen-Leitung) Opiode, Rückfallprävention (Arbeitsgruppen-Leitung)
<b>Bundespsychotherapeutenkammer (BPtK)</b>	Dr. Tina Wessels	-
<b>Bundesverband für stationäre Suchtkrankenhilfe e.V. (Buss)</b>	Dr. Clemes Veltrup	Begriffsbestimmung, Komorbiditäten, Opiode
<b>Bundesverband für stationäre Suchtkrankenhilfe e.V. (Buss)</b>	Dr. Bernd Wessel	Kinder von Abhängigen, Stimulanzen
<b>Bundesverband Psychiatrie-Erfahrener e.V. (BPE)</b>	Jurand Daszkowski	Komorbiditäten, Prävention
<b>Bundesverband Psychiatrie-Erfahrener e. V. (BPE)</b>	Reiner Ott	-
<b>Deutsche Fachgesellschaft psychiatrische Pflege e.V. (DFPP)</b>	Dipl. Pflegewirt (FH) Jürgen Hollick, MSc	-
<b>Deutsche Fachgesellschaft psychiatrische Pflege e.V. (DFPP)</b>	Regine Steinauer, BNS, MSc	Opiode, Stimulanzen
<b>Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM)</b>	Dr. Hans-Otto Wagner	Benzodiazepine, Versorgungskoordination (Arbeitsgruppen-Leitung)
<b>Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM)</b>	Dr. Stephan Fuchs	Begriffsbestimmung, Komorbiditäten, Opiode
<b>Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI)</b>	Dr. Klaus Offner	Gabapentinoide
<b>Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI)</b>	Prof. Dr. Petra Saur	Nicht opioide Analgetika, Prävention (Arbeitsgruppen-Leitung)
<b>Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. (DGAUM)</b>	Dr. Kristin Hupfer	Opiode
<b>Deutsche Gesellschaft für Biologische Psychiatrie e.V. (DGBP)</b>	Prof. Dr. Wolfgang Retz	Stimulanzen
<b>Deutsche Gesellschaft für Geriatrie e.V. (DGG)</b>	PD Dr. Christine Thomas	Komorbiditäten
<b>Deutsche Gesellschaft für Geriatrie e.V. (DGG)</b>	Dr. Dirk K. Wolter	Benzodiazepine
<b>Deutsche Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie e.V. (DGGG)</b>	Dr. Adrian Rosada	Begriffsbestimmung
<b>Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und –psychotherapie e.V. (DGGPP)</b>	Dr. Dirk K. Wolter	Benzodiazepine
<b>Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und –psychotherapie e.V. (DGGPP)</b>	PD Dr. Christine Thomas	Komorbiditäten

<b>Fachgesellschaft/ Organisation</b>	<b>Benannt</b>	<b>Arbeitsgruppe</b>
<b>Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e.V. (DGKJP)</b>	Prof. Dr. Michael Kölch	Kinder von Abhängigen, Stimulanzien
<b>Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e.V. (DGKJP)</b>	Prof. Dr. Rainer Thomasius	Kinder von Abhängigen (Arbeitsgruppen-Leitung) Stimulanzien
<b>Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN)</b>	Prof. Dr. Dr. Thomas R. Tölle	-
<b>Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie e.V. (DGOOC)</b>	Dr. Fritjof Bock	Opioide
<b>Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e.V. (DGP)</b>	Prof. Dr. Rainer Sabatowski	Opioide
<b>Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft e.V. (DGP)</b>	Andreas Kutschke	Benzodiazepine
<b>Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft e.V. (DGP)</b>	Prof. Dr. Susanne Grundke	Benzodiazepine, Komorbiditäten, Versorgungskoordination
<b>Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e.V. (DGPPN)</b>	Prof. Dr. Ursula Havemann-Reinecke	Begriffsbestimmung, Cannabinoide (Arbeitsgruppen-Leitung) Komorbiditäten, Opioide (Arbeitsgruppen-Leitung)
<b>Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. (DGRh)</b>	Prof. Dr. Christoph Baerwald	Nicht opioide Analgetika
<b>Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e.V. (DGSM)</b>	Dr. Stefan Cohrs	Benzodiazepine, Komorbiditäten
<b>Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e.V. (DGSM)</b>	Dr. Hans-Günther Weeß	-
<b>Deutsche Gesellschaft für Soziale Arbeit in der Suchthilfe und Suchtprävention e. V. (DG-SAS)</b>	Ulrike Dickenhorst	Benzodiazepine
<b>Deutsche Gesellschaft für Soziale Arbeit in der Suchthilfe Suchthilfe und Suchtprävention e. V. (DG-SAS)</b>	Prof. Dr. Rita Hansjürgens	Benzodiazepine
<b>Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie e.V. (DG-Sucht)</b>	Prof. Dr. Anil Batra	Begriffsbestimmung (Arbeitsgruppen-Leitung) Benzodiazepine (Arbeitsgruppen-Leitung)
<b>Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie e.V. (DG-Sucht)</b>	PD Dr. Hans-Jürgen Rumpf	-
<b>Deutsche Gesellschaft für Suchtmedizin e. V. (DGS)</b>	Prof. Dr. Ulrich Preuss	Cannabinoide, Komorbiditäten (Arbeitsgruppen-Leitung)
<b>Deutsche Gesellschaft für Suchtmedizin e. V. (DGS)</b>	Dr. Tobias Rüter	Komorbiditäten, Nicht opioide Analgetika, Stimulanzien

<b>Fachgesellschaft/ Organisation</b>	<b>Benannt</b>	<b>Arbeitsgruppe</b>
<b>Deutsche Gesellschaft für Suchtpsychologie e.V. (DG SPS)</b>	Dr. Gallus Bischof	Benzodiazepine, Kinder von Abhängigen
<b>Deutsche Gesellschaft für Suchtpsychologie e.V. (DG SPS)</b>	Prof. Dr. Wilma Funke	Komorbiditäten, Versorgungskoordination
<b>Deutsche Gesellschaft für Verkehrsmedizin e.V. (DGVM)</b>	Prof. Dr. Matthias Graw	-
<b>Deutsche Gesellschaft für Verkehrsmedizin e.V. (DGVM)</b>	Prof. Dr. Gisela Skopp	Cannabinoide
<b>Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e.V. (DHS)</b>	Jürgen Naundorff	Prävention
<b>Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e.V. (DHS)</b>	Dr. Heribert Fleischmann	Benzodiazepine, Kinder von Abhängigen, Opioide, Prävention, Versorgungskoordination
<b>Deutsche Migräne- und Kopfschmerz-Gesellschaft e. V. (DMKG)</b>	PD Dr. Charly Gaul	Nicht opioide Analgetika
<b>Deutsche Migräne- und Kopfschmerz-Gesellschaft e. V. (DMKG)</b>	Dr. Dipl.-Psych. Thomas Dresler	Begriffsbestimmung
<b>Deutsche Rentenversicherung (DRV Bund)</b>	Dr. Ariane Schulte	-
<b>Deutsche Schmerzgesellschaft e. V.</b>	Prof. Dr. Winfried Häuser	Cannabinoide (Arbeitsgruppen-Leitung) Opioide, Prävention
<b>Deutsche Schmerzgesellschaft e. V.</b>	Prof. Dr. Frank Petzke	Begriffsbestimmung, Gabapentinoide, Opioide
<b>Deutsche Suchtstiftung</b>	Dr. Jan Malte Bumb	Cannabinoide, Gabapentinoide
<b>Deutschsprachige Gesellschaft für Psycho-traumatologie e. V. (DeGPT)</b>	Prof. Dr. Ingo Schäfer, MPH	Komorbiditäten, Opioide, Stimulanzien
<b>Fachverband Sucht e.V. (FVS)</b>	Dr. Monika Vogelgesang	Benzodiazepine
<b>Fachverband Sucht e.V. (FVS)</b>	Dr. Dietmar Kramer	Opioide
<b>Gesellschaft für Angstforschung (GAF)</b>	Prof. Dr. Dirk Wedekind	Benzodiazepine, Komorbiditäten
<b>Gesellschaft für Arzneimittelanwendungsfor-schung und Arzneimitttelepidemiologie e.V. (GAA)</b>	Prof. Dr. habil. Katrin Janhsen	Gabapentinoide, Komorbiditäten, Nicht opioide Analgetika
<b>Institut für Arzneimittelsicherheit in der Psy-chiatrie e. V. (AMSP)</b>	Prof. Dr. Stefan Bleich	-
<b>Norddeutscher Suchtforschungsverbund e. V. (NSF)</b>	Prof. Dr. Udo Schneider	Komorbiditäten,

<b>Fachgesellschaft/ Organisation</b>	<b>Benannt</b>	<b>Arbeitsgruppe</b>
		Opioide
<b>Schweizerische Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie (SGPP)</b>	Dr. Robert Haemmig	-
<b>Verband Deutscher Betriebs- und Werksärzte e. V. (VDBW)</b>	Dr. Kristin Hupfer	Opioide

Tabelle 2 Methodik, Redaktion und Moderation

<b>Organisation</b>	<b>Person</b>	<b>Aufgaben</b>
<b>Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)</b>	Katrin Krueger	Literaturrecherche, Evidenzaufbereitung, Methodische Begleitung, Redaktion
<b>Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)</b>	Corinna Schaefer	Methodische Begleitung, Redaktion, Moderation

## 5 Auswahl und Bewertung der Evidenz

### Quell- und Referenzleitlinien

Die Suche nach Quell- und Referenzleitlinien bei fachübergreifenden Leitliniendatenbanken und –anbieter\*innen ergab sieben potentiell relevante Leitlinien, von denen sechs die methodischen Qualitätskriterien auf Basis des Deutschen Instruments zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI, Fassung 2005/2006 + Domäne 8 (2008)) erfüllten. Da sich alle Leitlinien jedoch auf den nicht-medizinischen Gebrauch von Arznei- und Suchtmitteln bezogen, wurde auf eine Leitlinienadaptation verzichtet und stattdessen für die S3-Leitlinie systematische Recherchen durchgeführt. Für einzelne Fragestellungen wurde auf Referenzleitlinien Bezug genommen. Die Bewertung und Auswahl der Quelleitlinien wird strukturiert im Anhang dargestellt.

### Systematische Evidenzrecherche

Zu den Arzneistoffgruppen Benzodiazepine, Cannabinoide, Gabapentinoide, Opioide sowie Stimulanzien wurden systematische Recherchen zur Therapie nach aggregierter Evidenz sowie randomisierten, kontrollierten Studien in Form von Update-Recherchen in Medline via Pubmed und der Cochrane-Datenbank durchgeführt. Ebenso wurde eine systematische Recherche nach aggregierter Evidenz zur Therapie im Themenkomplex Komorbiditäten vorgenommen. Zu den Arzneistoffgruppen Benzodiazepine, Cannabinoide sowie Opioide wurde zudem eine systematische Recherche nach diagnostischen Studien in Medline via Pubmed und der Cochrane-Datenbank umgesetzt. Ergänzend erfolgte eine systematische freie Suche in den Referenzlisten der ermittelten Studien sowie nach ergänzenden Studien zur Validierung der ermittelten Instrumente. Für die Arzneistoffgruppen Gabapentinoide und Stimulanzien wurden zusätzlich systematische Recherchen nach epidemiologischen Studien in Medline via Pubmed, der Cochrane-Datenbank sowie in PSYINDEX via PubPsych durchgeführt.

Die gefundenen Publikationen wurden zweistufig, als Titel-/Abstract und im Volltext gesichtet. Die eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten und randomisierten, kontrollierten Studien wurden bewertet und die Ergebnisse extrahiert. Die eingeschlossenen Artikel wurden ausführlich in Form von Evidenztabellen sowie Evidenzzusammenfassungen in Textform aufbereitet. Eine Übersicht der Literatursichtung sowie Evidenztabellen befinden sich im Anhang.

### Weitere Quellen

Zur Erstellung der Kapitel zur Epidemiologie wurden zudem epidemiologische Daten aus Deutschland in einer strukturierten Recherche identifiziert. Als aktuellste verfügbare Daten wurden die Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE) [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de) und die Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) [www.degs-studie.de](http://www.degs-studie.de) herangezogen.

Zudem wurde für das Kapitel Kinder von medikamentenabhängigen Eltern ein „rapid evidence assessment (REA)“ durchgeführt, welches nicht auf Vollständigkeit ausgerichtet wurde, weniger restriktiv in der Studienselektion war und deshalb möglicherweise ein höheres Biasrisiko enthält. Die Suche erfolgte über PubMed sowie ergänzende Freihandsuchen über die Datenbank Google Scholar im August 2019. Sie ergab insgesamt 159 Resultate (inklusive Dubletten), die Suchergebnisse wurden jeweils getrennt durchgesehen. Zwei Treffer (davon eine Dublette) waren thematisch relevant, darunter befand sich eine Beobachtungsstudie, die wegen niedriger Fallzahl von N = 14 nicht inkludiert wurde, sowie eine Prävalenzstudie. Die Freihandrecherche erbrachte 15 Treffer, die ebenfalls Beobachtungs- oder Prävalenzstudien waren. Sie gingen in die Abschnitte „Prävalenzen“ und „Entwicklungsrisiken“ ein. Wie erwartet konnte zur Behandlung/Beratung von Kindern medikamentenabhängiger Eltern keine eigene Evidenz ermittelt werden. Darum wurden die Empfehlungen der Leitlinie vor dem Hintergrund der Review-Resultate von Thomasius und Klein (2018)<sup>1</sup> formuliert.

### Evidenzbewertung

Die methodische Bewertung der recherchierten Übersichtsarbeiten erfolgte mit dem AMSTAR2-Tool [9]. Bewertet wurden sechzehn Fragen zur methodischen Qualität der systematischen Übersichtsarbeit mit den Kategorien „ja“, „partiell ja“, „nein“ oder „nicht anwendbar“. Bewertet wurden die als kritische Domänen bezeichneten Fragen sowie die nicht-kritischen Domänen nach den vorgeschlagenen Bewertungskategorien „High“, „Moderate“, „Low“ und „Critically low“. Dabei durften für die Kategorie „High“ keine kritische Domäne oder eine nicht-kritische Domäne verletzt sein, für die Kategorie „Moderate“ mehr als eine nicht-kritische Domäne, für die Kategorie „Low“ eine kritische Domäne und für die Kategorie „Critically low“ mehr als eine kritische Domäne. Die Qualität der Evidenz wurde aus den systematischen Übersichtsarbeiten entsprechend der dortigen Darstellung übernommen. Auf eine eigene Evidenzbewertung/Vergabe eines Evidenzgrades wurde verzichtet.

Die methodische Bewertung der randomisierten kontrollierten Studien erfolgte in Anlehnung an das Cochrane Risk of Bias Tool, wobei die Domänen „Selection bias“, „Performance bias“, „Detection bias“, „Attrition bias“, „Reporting bias“ sowie „andere Bias-Ursachen“ jeweils mit „high“, „low“ oder „unclear“ bewertet wurden [10]. Für die methodische Bewertung der diagnostischen Studien war die Verwendung des QUADAS Tools geplant [11].

---

<sup>1</sup> Thomasius, R., & Klein, M. (2018). Literatur- und Datenbankrecherche zu Gesundheitsförderungs- und Präventionsansätzen bei Kindern aus suchtbelasteten Familien. Berlin: GKV-Bündnis für Gesundheit. [online] Unter Mitarbeit von Sack, P.-M., Moesgen, D., Ganzer, F., Krivokapic, S., & Kunze-Klempert, S. 79.

## 6 Formulierung von Empfehlungen

Die Empfehlungsstärken wurden durch die Leitlinienautor\*innen im Rahmen eines formalen Konsensverfahrens vergeben. Die Empfehlungsstärken drücken aus, wie sicher sich die Leitliniengruppe ist, dass der größte Teil der beschriebenen Patient\*innengruppe von einer Intervention profitiert. Dies richtet sich nach:

- der Aussagekraft der Evidenz, beurteilt an Hand von: Studienqualität bzw. Verzerrungsrisiko, Konsistenz der Studienergebnisse, Übertragbarkeit, ggf. Kenntnis/Wahrscheinlichkeit von nicht veröffentlichten Studien zum selben Thema;
- dem Nutzen-Schaden-Verhältnis;
- alternativen Handlungsoptionen;
- den Behandlungszielen und Präferenzen;
- der Umsetzbarkeit im klinischen Alltag, in verschiedenen Versorgungssettings/Sektoren;
- ethische, rechtliche sowie sonstigen Erwägungen.

Das Schema zur Einstufung der Empfehlungen ist in Tabelle 3 dargestellt. Zunächst bestimmt die Qualität der Evidenz den Empfehlungsgrad. Aufgrund der oben genannten Kriterien kann es jedoch zu einem begründeten Auf- oder Abwerten der Empfehlungsstärke kommen.

Tabelle 3 Schema zur Einstufung der Empfehlungen [12]

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Formulierung	Symbol
A	Starke Empfehlung	soll (nicht)	↑↑ (↓↓)
B	Empfehlung	sollte (nicht)	↑ (↓)
0	Offen	„kann“	↔

Bei einer starken „Soll“ Empfehlung ist sich die Leitliniengruppe sicher, dass die meisten der betroffenen Patient\*innen von der Maßnahme profitiert. Bei einer abgeschwächten „Sollte“ Empfehlung ist sich die Leitliniengruppe relativ sicher, dass eine Mehrheit der Patient\*innen von der empfohlenen Maßnahme profitiert, es gibt aber relevante Gruppen, die nicht profitieren. Bei einer offenen „Kann“ Empfehlung hat die Leitliniengruppe Anhaltspunkte, dass Patient\*innen von der empfohlenen Maßnahme profitieren können; die Studienevidenz ist nicht ausreichend belastbar, oder es liegt ein ausgeglichenes Nutzen-Schaden-Verhältnis vor.

## 7 Entwicklung und Konsentierung

### Entwicklung

Der Entwicklungsprozess der S3-Leitlinie Medikamentenbezogene Störungen wurde im Mai 2018 begonnen. Zunächst wurden die zu erstellenden Kapitel sowie deren Struktur in der Leitliniengruppe abgestimmt. Die folgenden Hauptkapitel wurden dabei abgestimmt:

1. Definitionen und Diagnostik
2. Prävention
3. Medikamentenbezogene Störungen
  - 3.0 Allgemeine Behandlungsgrundsätze
    - 3.1. Opioiden (*Anmerkung: Unterkapitel beispielhaft, ein geringerer Umfang war möglich*)
      - 3.1.1. Epidemiologie
      - 3.1.2. Risikogruppen
      - 3.1.3. Pharmakologie
      - 3.1.4. Diagnostik
      - 3.1.5. Therapie
    - 3.2. Benzodiazepine und verwandte Substanzen

- 3.3. Cannabinoide
- 3.4. Gabapentionoide
- 3.5. Nicht opioide Analgetika
- 3.6. Stimulanzien
- 3.7. Mischformen/ multipler Substanzgebrauch
4. Entwöhnung und weitere Postakutbehandlungen
5. Rückfallprävention
6. Komorbiditäten
7. Versorgungskoordination
8. Kinder von Eltern mit Medikamentenabhängigkeit

Im Anschluss wurden die Schlüsselfragen für die einzelnen Kapitel definiert und die Fragestellungen für die systematischen Recherchen abgestimmt. Nach der Durchführung der Leitlinienrecherche und den systematischen Recherchen wurde die identifizierte eingeschlossene Evidenz bewertet und extrahiert.

Zwischen November 2018 und Mai 2020 wurden die Empfehlungen und Hintergrundtexte der S3-Leitlinie innerhalb der Arbeitsgruppen diskutiert und erarbeitet. Die Hintergrundtexte zu den Kapiteln wurden in den Arbeitsgruppen im schriftlichen Umlaufverfahren abgestimmt. Die in den Arbeitsgruppen vorbereiteten Empfehlungen wurden in der Konsensuskonferenz formal konsentiert.

### **Konsentierung**

Die Empfehlungen wurden in den Konsensuskonferenzen sowie in einem formalisierten, schriftlichen Abstimmungsverfahren unter Anwendung der Delphi-Technik formal konsentiert.

An den Abstimmungsprozessen nahmen die benannten Vertreter\*inn der Leitliniengruppe teil. Jeder Fachgesellschaft stand im Abstimmungsverfahren jeweils eine Stimme zur Verfügung. Bei den Konsensuskonferenzen wurden die Abstimmungen der Empfehlungen mit Hilfe eines nominalen Gruppenprozesses von Frau Schaefer moderiert. Enthaltungen aufgrund eines Interessenkonfliktes wurden dokumentiert. Der Ablauf des nominalen Gruppenprozesses gestaltete sich wie folgt:

- Präsentation der zu konsentierenden Inhalte;
- Gelegenheit zu Rückfragen zum methodischen Vorgehen/inhaltlichen Verständnis;
- Registrierung der Stellungnahmen im Einzel-/Umlaufverfahren;
- Klarstellung und Begründung alternativer Vorschläge;
- Abstimmung über Erstentwurf und alle Alternativen.

Wenn notwendig:

- Feststellung von Diskussionspunkten und Dissens;
- Debattieren und Diskutieren;
- endgültige Abstimmung.

Das elektronisch basierte, formalisierte, schriftliche Abstimmungsverfahren unter Anwendung der Delphi-Technik wurde unter Präsentation der zu konsentierenden Empfehlungen in einer schriftlichen Umfrage und schriftlicher Abstimmung der Empfehlungen durchgeführt. Die Kommentare und Ergebnisse aus dem Delphi-Prozess wurden der Leitliniengruppe zur Verfügung gestellt und im Rahmen der Arbeitsgruppenarbeit diskutiert. Änderungen an nicht konsentierten Empfehlungen wurden in einer weiteren Abstimmung konsentiert.

Die Leitlinienautor\*innen wurden dazu aufgefordert, die Dokumente vor den Konsentierungsverfahren sowie die finalen Leitliniendokumente an Ihre Fachgesellschaften/Organisationen weiter zu geben und Rückmeldungen bis zu einer entsprechenden Frist zu geben.

Tabelle 4 Feststellung der Konsensstärke

Klassifikation	Beschreibung
Starker Konsens	Zustimmung von > 95% der Teilnehmer
Konsens	Zustimmung von > 75-95% der Teilnehmer
Mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50-75% der Teilnehmer
Kein Konsens	Zustimmung von < 50% der Teilnehmer

## 8 Redaktionelle Unabhängigkeit

Die Erstellung der S3-Leitlinie Medikamentenbezogene Störungen erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von den finanzierenden Träger\*innen der Leitlinie. Diese finanzierten die methodische Unterstützung der Entwicklung der Leitlinie. Die im Rahmen der Treffen anfallenden Reisekosten werden von den beteiligten Fachgesellschaften/Organisationen getragen, die Leitlinienautor\*innen arbeiten ehrenamtlich und ohne Honorar.

Bei der Erstellung der S3-Leitlinie Medikamentenbezogene Störungen kommen folgende schützende Faktoren zur Anwendung, die den Einfluss von Interessenkonflikten reduzieren:

- unabhängige Moderation (ÄZQ);
- Evidenzaufbereitung durch Methodiker\*innen (ÄZQ) [12];
- multidisziplinäre Leitliniengruppe, bei Abstimmungen hat jede Fachgesellschaft/Organisation eine Stimme;
- strukturierter Konsensprozess;
- festgeschriebene Leitlinienmethodik (von der Evidenz zur Empfehlung) [12].

## 9 Umgang mit Interessenkonflikten

Die Autor\*innen der S3-Leitlinie haben ihre Interessenkonflikte am Anfang des Leitlinienprozesses schriftlich offen gelegt. Von drei benannten Leitlinienautor\*innen wurden, trotz mehrmaliger allgemeiner und persönlicher Erinnerung, keine schriftlichen Erklärungen zu Interessenkonflikten vorgelegt. Diese drei Autor\*innen wurden aus den Konsentierungsprozessen ausgeschlossen. Die Interessenkonflikterklärungen wurden von Herrn Prof. Dr. Gerhard Bühringer (Technische Universität Dresden) in zwei Prozessen bewertet (Anhang). Fünf Erklärungen wurden nach dieser Methodik nachbewertet.

Enthaltungen wurden als erforderlich angesehen bei finanziellen Interessenkonflikten. Nicht-finanzielle Interessenkonflikte werden durch die multidisziplinär zusammengesetzte Leitliniengruppe weitestgehend ausgeglichen. Die Interessenkonflikte wurden im Rahmen der Diskussion der Leitliniengruppe offen thematisiert. Ausschlüsse aufgrund von Interessenkonflikten wurden als nicht erforderlich angesehen. Bei Empfehlungen, bei denen bei einem Experten/einer Expertin (m/w/d) ein moderater Interessenkonflikt entweder von einem anderen Experten/einer anderen Expertin (m/w/d) oder von der Sitzungsleitung vermutet wurde, stimmte eine andere Vertreterin/ein anderer Vertreter (m/w/d) der jeweiligen Fachgesellschaft ab. Wurde auch bei diesem/dieser (m/w/d) ein Interessenkonflikt vermutet, erfolgte eine doppelte Abstimmung, einmal in der Gesamtgruppe und ein weiteres Mal mit Enthaltung mit vermutetem Interessenkonflikt. Herangezogen wurde jeweils das Ergebnis mit Enthaltung. Die Abstimmenden waren gegen den Ausgang der Abstimmung verblindet.



## Literatur

1. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV): Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung - Beschlüsse der Vorstände der Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung, Juni 1997. Dtsch Arztebl 1997; 94(33): A-2154-2155.
2. Europarat, Verbindung der Schweizer Ärztinnen und Ärzte, Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ), Ludwig Boltzmann Institut für Krankenhausorganisation: Entwicklung einer Methodik für die Ausarbeitung von Leitlinien für optimale medizinische Praxis. Empfehlung Rec (2001)13 des Europarates am 10. Oktober 2001 und Erläuterndes Memorandum. Deutschsprachige Ausgabe. Z Arztl. Fortbild. Qualitätssich. 2002; 96(Suppl III): 3–60.
3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ): Das Leitlinien-Manual von AWMF und ÄZQ. Entwicklung und Implementierung von Leitlinien in der Medizin. Z Arztl. Fortbild. Qualitätssich. 2001; 95(Suppl I): 4–84.
4. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): AWMF-Regelwerk Leitlinien [cited: 2018-02-19].
5. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ): Das Deutsche Leitlinien-Clearingverfahren 1999-2005. Hintergrund, Zielsetzung, Ergebnisse. Abschlussbericht. Leitlinien-Clearingverfahren von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung in Kooperation mit Deutscher Krankenhausgesellschaft, Spitzenverbände der Krankenversicherungen und Gesetzlicher Rentenversicherung. Norderstedt: BoD, Books on Demand 2006.
6. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV): Das Leitlinien-Clearingverfahren von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung in Zusammenarbeit mit der Deutschen Krankenhausgesellschaft und den Spitzenverbänden der Gesetzlichen Krankenversicherungen, Ziele und Arbeitsplan. Dtsch Arztebl 1999; 96(33): A-2105-6.
7. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI). Fassung 2005/2006 + Domäne 8 2008.
8. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI). Fassung 2005/2006. Z Arztl. Fortbild. Qualitätssich. 2005; 99(8): 468–519.
9. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al.: AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ 2017; 358: j4008.
10. Cochrane Deutschland, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Institut für Medizinisches Wissensmanagement: Bewertung des Biasrisikos (Risiko systematischer Fehler) in klinischen Studien: ein Manual für die Leitlinienerstellung. <http://www.cochrane.de/de/rob-manual>; AWMF: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/II-entwicklung.html>.
11. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, et al.: QUADAS-2: A revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. Ann Intern Med 2011; 155(8): 529–36.
12. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin: Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien. Methoden-Report. 4. Auflage: Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2010.

## Anhang

## Anhang 1 Recherchestrategien

### Anhang 1.1 Leitlinien-Recherche

Die Leitlinien-Recherche wurde vom Ärztlichen Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) im Juli 2018 durchgeführt. Das Suchdatum ist bei der jeweiligen Quelle angegeben. Es wurden Leitlinien zum Thema Medikamentenbezogene Störungen (im Speziellen zu Benzodiazepinen, Cannabinoiden, Gabapentinoiden, Stimulanzien (Methylphenidat) sowie Opioiden) gesucht. Recherchestrategie und Vokabular richteten sich nach den Möglichkeiten der jeweiligen Recherchequelle, wurden entsprechend modifiziert und unter Recherchestrategien dargelegt. Die Suche umfasste Dokumente in deutscher und englischer Sprache.

#### Fachübergreifende Anbieterorganisationen

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (DE) ([www.awmf.org](http://www.awmf.org))
- Guidelines International Network (GIN) (International) ([www.g-i-n.net](http://www.g-i-n.net))
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (UK) ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk))
- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM) (DE) ([www.degam.de](http://www.degam.de))
- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) (DE) ([www.akdae.de](http://www.akdae.de))
- PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)

#### Ausschlusskriterien

- A1: Dublette aufgrund der Suche in mehreren Datenbanken, als Teil in einer anderen Leitlinie enthalten, Zusammenfassung einer Leitlinie
- A2: Publikationssprache nicht deutsch oder englisch
- A3: andere Fragestellung
- A4: abgelaufene Gültigkeit, Veröffentlichung vor 2008, Leitliniensynopse aus bereits aktualisierten Leitlinien
- A5: Publikationstyp (keine Leitlinie)
- A6: nicht erhältlich
- A7: Qualität (Delbi)

Trafen für eine gefundene Leitlinie mehrere Ausschlusskriterien zu, so wurde das jeweils erste Kriterium in der Liste bzw. das am zutreffendste Kriterium für die Begründung des Ausschlusses angegeben.

#### Recherchestrategien

##### 1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

###### Suchdatum: 16.07.2018

Leitliniensuche unter [www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html](http://www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html), Kategorien: Entwicklungsstufe S3,

Suche nach 'Medikamentenabhängigkeit'

Treffer: 0,

Suche nach 'Arzneimittelabhängigkeit'

Treffer: 0,

Suche nach 'Schmerzmittelabhängigkeit'

Treffer: 0,

Suche nach 'Schlafmittelabhängigkeit'

Treffer: 0,

Suche nach 'Abhängigkeit'

Treffer: 8,

davon relevant: 0 (8 x A3),

Suche nach 'Sucht'

Treffer: 172,

davon relevant: 0 (172 x A3)

Suche nach 'Psychosomatik'

Treffer: 56,

davon relevant: 0 (56 x A3),

Suche nach 'Benzodiazepin'

Treffer: 44,

davon relevant: 0 (44 x A3),

Suche nach 'Opioid'

Treffer: 66,

davon relevant: 0 (66 x A3),

Suche nach 'Cannabinoid' oder 'Cannabis'

Treffer: 25,

davon relevant: 0 (25 x A3),

Suche nach 'Gabapentin' oder 'Pregabalin'

Treffer: 27,

davon relevant: 0 (27 x A3),

Suche nach 'Methylphenidat'

Treffer: 14,

davon relevant: 0 (14 x A3)

Anmerkung: Es existieren einige Leitlinien mit thematischem Bezug zu dieser Leitlinie, auf die gegebenenfalls im Rahmen der Leitlinie Medikamentenbezogene Störungen verwiesen werden kann. Siehe hierzu auch Anmeldung des Leitlinienvorhabens bei der AWMF: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/038-025.html>.

## 2. Guidelines International Network (G-I-N)

**Suchdatum: 16.07.2018**

Leitliniensuche unter [www.g-i-n.net/library/international-guidelines-library](http://www.g-i-n.net/library/international-guidelines-library) in Advanced Search Guideline

Publication Status: published

Publication Type: Guideline

Language: English, German

Suche nach (dependence OR addiction OR dependency),

Treffer: 39,

davon relevant: 2 (33 x A3, 4 x A4)

- Bundesärztekammer: Richtlinien der Bundesärztekammer zur Durchführung der substitutionsgestützten Behandlung Opiatabhängiger. German Agency for Quality in Medicine Guideline. 2010.
- Drug misuse in over 16s: opioid detoxification (CG52). NICE (UK) - National Institute for Health and Care Excellence Guideline. 2007. Reviewed 2014.

Suche nach 'benzodiazepin\*'

Treffer: 3,

davon relevant: 0 (1 x A1, 2 x A3)

Suche nach 'opiod\*'

Treffer: 7,

davon relevant: 0 (4 x A1, 1 x A3, 2 x A4)

Suche nach 'analgesic\*'

Treffer: 3,

davon relevant: 0 (3 x A3)

Suche nach 'cannabinoid\*'

Treffer: 0,

Suche nach 'pregabalin'

Treffer: 0,

Suche nach 'methylphenidate'  
Treffer: 0,

### 3. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)

**Suchdatum: 16.07.2018**

Leitliniensuche unter [www.nice.org.uk/guidance/published](http://www.nice.org.uk/guidance/published)

Suche nach 'dependence'  
Treffer: 7,  
davon relevant: 2 (5 x A3)

- Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence. NICE. Last updated 2007. Reviewed 2016.
- Naltrexone for the management of opioid dependence. NICE. Last updated 2007. Reviewed 2010.

Suche nach 'misuse'  
Treffer: 6,  
davon relevant: 1 (1 x A1, 4 x A3)

- Coexisting severe mental illness (psychosis) and substance misuse: assessment and management in healthcare settings. NICE. Last updated 2011, Reviewed 2016.

Suche nach 'opioid'  
Treffer: 7,  
davon relevant: 0 (3 x A1, 4 x A3)

Suche nach 'benzodiazepin\*\*'  
Treffer: 0,

Suche nach 'cannabinoid\*\*'  
Treffer: 0,

Suche nach 'pregabalin'  
Treffer: 0,

Suche nach 'methylphenidate'  
Treffer: 0,

### 4. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM), DE

**Suchdatum: 16.07.2018**

Sichtung der Leitlinien unter [www.degam.de/leitlinien-51.html](http://www.degam.de/leitlinien-51.html)  
Relevante Leitlinien: 0,

Suche nach 'Medikamentenabhängigkeit'  
Treffer: 0,

Suche nach 'Arzneimittelabhängigkeit'  
Treffer: 0,

Suche nach 'Abhängigkeit'  
Treffer: 0,

Suche nach 'Sucht'  
Treffer: 0,

Suche nach 'Schmerzmittelabhängigkeit'  
Treffer: 0,

Suche nach 'Schlafmittelabhängigkeit'  
Treffer: 0,

Suche nach 'Benzodiazepin\*\*'  
Treffer: 0,

Suche nach 'Opioid\*'

Treffer: 0,

Suche nach 'Cannabinoid' oder 'Cannabis'

Treffer: 0,

Suche nach 'Gabapentin' oder 'Pregabalin'

Treffer: 0,

Suche nach 'Methylphenidat'

Treffer: 0.

## **5. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), DE**

**Suchdatum: 16.07.2018**

Suche unter [www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/index.html](http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/index.html)

Treffer: 0.

## **6. PubMed über <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>**

**Suchdatum: 16.07.2018, Filter: letzten 10 Jahre**

Search (((((((misuse[Text Word]) OR abuse[Text Word]) OR dependence[Text Word]) OR addiction[Text Word]) OR dependency[Text Word])) AND (((medication\*[Text Word]) OR pharmaceutical preparation\*[Text Word]) OR drug[Text Word] OR medicine\*[Text Word])) AND (((guideline\*[Title]) OR recommendation[Title]) OR consensus[Title] OR standard\*[Title]) OR position paper[Title])

Treffer: 432,

davon relevant:

- Guidelines for the Psychosocially Assisted Pharmacological Treatment of Opioid Dependence. (2009) World Health Organization (WHO).
- National Practice Guideline for the Use of Medications in the Treatment of Addiction Involving Opioid Use. (2015) American Society of Addiction Medicine (ASAM).

## Relevante Leitlinien nach Leitlinienrecherche

Potentiell relevanten Leitlinien wurden mit dem Deutschen Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI, Fassung 2005/2006 + Domäne 8 (2008)) bewertet (Domäne 3 und Domäne 6). Eingeschlossen (in der Tabelle dunkelgrau unterlegt, n=6) wurden nur Leitlinien mit dem Mindestwert von je 0,34 in Domäne 3 und 6.

### Bewertete Leitlinien

Nr.	Leitlinie	Link zum Dokument	Bewertung Domäne 3	Bewertung Domäne 6
1	Bundesärztekammer: Richtlinien der Bundesärztekammer zur Durchführung der substituionsgestützten Behandlung Opiat-abhängiger. German Agency for Quality in Medicine Guideline. 2010.	<a href="https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/RL/Substitution.pdf">https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/RL/Substitution.pdf</a>	-,1	-,1
2	Coexisting severe mental illness (psychosis) and substance misuse: assessment and management in healthcare settings. NICE (UK) - National Institute for Health and Care Excellence Guideline. 2011. Reviewed 2016.	<a href="https://www.nice.org.uk/guidance/cg120/resources/coexisting-severe-mental-illness-psychosis-and-substance-misuse-assessment-and-management-in-healthcare-settings-pdf-35109443184325">https://www.nice.org.uk/guidance/cg120/resources/coexisting-severe-mental-illness-psychosis-and-substance-misuse-assessment-and-management-in-healthcare-settings-pdf-35109443184325</a>	0,62	0,50
3	Drug misuse: opioid detoxification (CG52). NICE (UK) - National Institute for Health and Care Excellence Guideline. 2007. Reviewed 2014.	<a href="https://www.nice.org.uk/guidance/cg52/resources/drug-misuse-in-over-16s-opioid-detoxification-pdf-975504131269">https://www.nice.org.uk/guidance/cg52/resources/drug-misuse-in-over-16s-opioid-detoxification-pdf-975504131269</a>	0,62	0,50
4	Guidelines for the Psychosocially Assisted Pharmacological Treatment of Opioid Dependence. (2009) World Health Organization (WHO)	<a href="http://www.who.int/substance_abuse/publications/opioid_dependence_guidelines.pdf">http://www.who.int/substance_abuse/publications/opioid_dependence_guidelines.pdf</a>	0,38	0,5
5	Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence. NICE (UK) - National Institute for Health and Care Excellence Guideline. 2007. Reviewed 2016.	<a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta114/resources/methadone-and-buprenorphine-for-the-management-of-opioid-dependence-pdf-82598072878789">https://www.nice.org.uk/guidance/ta114/resources/methadone-and-buprenorphine-for-the-management-of-opioid-dependence-pdf-82598072878789</a>	0,62	0,50
6	Naltrexone for the management of opioid dependence. NICE (UK) - National Institute for Health and Care Excellence Guideline. 2007. Reviewed 2016.	<a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta115/resources/naltrexone-for-the-management-of-opioid-dependence-pdf-82598074558405">https://www.nice.org.uk/guidance/ta115/resources/naltrexone-for-the-management-of-opioid-dependence-pdf-82598074558405</a>	0,62	0,50
7	National Practice Guideline for the Use of Medications in the Treatment of Addiction Involving Opioid Use. (2015) American Society of Addiction Medicine (ASAM)	<a href="https://www.asam.org/docs/default-source/practice-support/guidelines-and-consensus-docs/asam-national-practice-guideline-supplement.pdf">https://www.asam.org/docs/default-source/practice-support/guidelines-and-consensus-docs/asam-national-practice-guideline-supplement.pdf</a>	0,14	0,50

<sup>1</sup>Hinweis:DELBI nicht anwendbar, da es sich um eine Richtlinie handelt

## Anhang 1.2 Recherche Diagnostik (Benzodiazepine-Cannabinoide-Opioide)

### PICO-Frage

- P Personen mit einer Benzodiazepin/Cannabinoid/Opioid-Gebrauchsstörung  
 I Diagnostik (Fragebogen, Interview)  
 C keine oder [nicht definiert]  
 O [nicht definiert]

### Recherchestrategien

#### 1. Medline via Pubmed (www.pubmed.gov) (09.11.2018)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#18	Search (#15 NOT #16)	1984
#17	Search #15 AND #16	37
#16	Search German*[Text Word]	219832
#15	Search #13 AND #14	2021
#14	Search questionnaire*[Text Word] OR interview*[Text Word]	911197
#13	Search #11 AND #12	12793
#12	Search ((sensitiv*[Title/Abstract] OR sensitivity and specificity[MeSH Terms] OR diagnose[Title/Abstract] OR diagnosed[Title/Abstract] OR diagnoses[Title/Abstract] OR diagnosing[Title/Abstract] OR diagnosis[Title/Abstract] OR diagnostic[Title/Abstract] OR diagnosis[MeSH:noexp] OR diagnostic * [MeSH:noexp] OR diagnosis,differential[MeSH:noexp] OR diagnosis[Subheading:noexp]))	5002158
#11	Search #7 AND #10	65912
#10	Search #8 OR #9	617021
#9	Search abuse[Text Word] OR abusing[Text Word] OR addict*[Text Word] OR dependenc*[Text Word] OR harmful use[Text Word] OR misuse[Text Word] OR use disorder*[Text Word]	480823
#8	Search Substance-Related Disorders[Mesh Terms]	261495
#7	Search #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	340260
#6	Search opioid*[Text Word] OR opiate*[Text Word] OR Buprenorphine[Text Word] OR Codeine[Text Word] OR Dihydrocodeine[Text Word] OR Dihydromorphine[Text Word] OR Fentanyl[Text Word] OR Hydrocodone[Text Word] OR Hydromorphone[Text Word] OR Levomethadone[Text Word] OR Methadone[Text Word] OR Morphine[Text Word] OR Oxycodone[Text Word] OR Oxymorphone[Text Word] OR Tapentadol[Text Word] OR Tilidine[Text Word] OR Tramadol[Text Word]	171074
#5	Search Analgesics, Opioid[Mesh Terms] OR Analgesics, Opioid [Pharmacological Action]	108871
#4	Search cannabinoid*[Text Word] OR cannabis[Text Word] OR THC[Text Word] OR tetrahydrocannabinol[Text Word] OR Cannabidiol[Text Word] OR Cannabinol[Text Word] OR Dronabinol[Text Word] OR Nabilone[Text Word] OR Nabiximols[Text Word] OR Marinol[Text Word]	38973
#3	Search Cannabis/therapeutic use[Mesh Terms] OR Cannabinoids/therapeutic use[Mesh Terms] OR Medical Marijuana[MeSH Terms]	5756
#2	Search benzodiazepin*[Text Word] OR Bromazepam[Text Word] OR Diazepam[Text Word] OR Flunitrazepam[Text Word] OR Lorazepam[Text Word] OR Midazolam[Text Word] OR Nitrazepam[Text Word] OR Oxazepam[Text Word] OR Zaleplon[Text Word] OR Zolpidem[Text Word] OR Zopiclone[Text Word]	80885
#1	Search Benzodiazepines[MeSH Terms] OR GABA Agonists [Pharmacological Action] OR GABA Modulators [Pharmacological Action]	112180

Anzahl der Treffer: 37 / 1984



## 2. Datenbanken der Cochrane Library (09.11.2018)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#25	(#22 NOT #23) not "conference abstract":pt	639
#24	(#22 AND #23) not "conference abstract":pt	4
#23	(german*):ti,ab,kw	13416
#22	#20 AND #21	672
#21	(questionnaire* OR interview*):ti,ab,kw	95625
#20	#15 AND #19	3669
#19	#16 OR #17 OR #18	418674
#18	(sensitiv* OR diagnose OR diagnosed OR diagnoses OR diagnosing OR diagnosis OR diagnostic):ti,ab,kw	199990
#17	MeSH descriptor: [Diagnosis] explode all trees	307483
#16	MeSH descriptor: [Sensitivity and Specificity] explode all trees	15821
#15	#11 AND #14	9422
#14	#12 OR #13	62609
#13	(abuse OR abusing OR addict* OR dependenc* OR harmful use OR misuse OR use disorder*):ti,ab,kw	59003
#12	MeSH descriptor: [Substance-Related Disorders] explode all trees	13344
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	53918
#10	(opioid* OR opiate* OR Buprenorphine OR Codeine OR Dihydrocodeine OR Dihydromorphine OR Fentanyl or Hydrocodone OR Hydromorphone OR Levomethadone OR Methadone OR Morphine OR Oxycodone OR Oxymorphone OR Tapentadol OR Tilidine OR Tramadol):ti,ab,kw	36946
#9	MeSH descriptor: [Analgesics, Opioid] explode all trees	6619
#8	(cannabinoid* OR cannabis OR THC OR tetrahydrocannabinol OR Cannabidiol OR Cannabinol OR Dronabinol OR Nabilone OR Nabiximols OR Marinol):ti,ab,kw	2712
#7	MeSH descriptor: [Medical Marijuana] explode all trees	8
#6	MeSH descriptor: [Cannabis] explode all trees	281
#5	MeSH descriptor: [Cannabinoids] explode all trees and with qualifier(s): [therapeutic use - TU]	161
#4	(benzodiazepin* OR Bromazepam OR Diazepam OR Flunitrazepam OR Lorazepam OR Midazolam OR Nitrazepam OR Oxazepam OR Zaleplon OR Zolpidem OR Zopiclone):ti,ab,kw	17684
#3	MeSH descriptor: [GABA Modulators] explode all trees	231
#2	MeSH descriptor: [GABA Agonists] explode all trees	181
#1	MeSH descriptor: [Benzodiazepines] explode all trees	8819

Anzahl der Treffer: 5 / 667

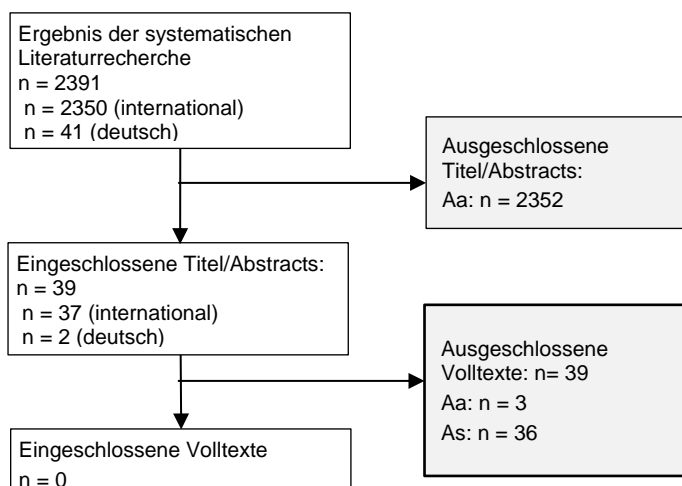
## 3. Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe	Doubletten/Nicht engl-de/ Conference Abstract	Bereinigte Summe
Treffer (international)	1984	639	2623	273	2350
Treffer (deutsch)	37	4	41	-	41

#### 4. Kriterien für den Ein- und Ausschluss

<b>Einschluss E</b>	Fragestellung passend Studientyp passend	
<b>Ausschluss A</b>	Aa	thematisch nicht passend: andere Erkrankung, andere Fragestellung, anderes Thema
	Ap	Publikationstyp/ Studientyp nicht passend
	Ad	Doppelpublikation oder nicht erhältlich
	As	Sprache nicht deutsch
	Az	falscher Zeitraum: Zeitraum zu weit zurückliegend (vor ...), bislang nur Protokoll veröffentlicht o. Ä.
	Aw	withdrawn
	Aq	schwache methodische Qualität
	K	Konferenzabstract

#### 5. Flowchart



## Anhang 1.3 Recherche Therapie Benzodiazepine

### PICO-Frage

- P Personen mit einer Benzodiazepin-Gebrauchsstörung  
 I Therapie  
 C keine oder [nicht definiert]  
 O [nicht definiert]

### Recherchestrategien

#### 6. Medline via Pubmed (17.08.2018) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#13	Search ((#11 AND ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh]))) not #12) Filters: Publication date from 2014/01/01	117
#12	Search #11 AND systematic[sb] Filters: Publication date from 2014/01/01	69
#11	Search #5 AND #10	7396
#10	Search #8 OR #9	230974
#9	Search Substance-Related Disorders/therapy[MeSH Terms]	82846
#8	Search #6 AND #7	191626
#7	Search acupuncture[Text Word] OR dose reduction[Text Word] OR intervention[Text Word] OR therap*[Text Word] OR treat*[Text Word] OR advice[Text Word] OR educat*[Text Word] OR counsel*[Text Word] OR detoxificat*[Text Word] OR motivation*[Text Word] OR psychosocial*[Text Word] OR psychotherap*[Text Word] OR recurrence[Text Word] OR relapse[Text Word] OR rehabilitation[Text Word] OR taper*[Text Word] OR weaning[Text Word] OR withdraw*[Text Word]	9474716
#6	Search abuse[Text Word] OR abusing[Text Word] OR addict*[Text Word] OR dependenc*[Text Word] OR harmful use[Text Word] OR misuse[Text Word] OR use disorder*[Text Word]	475070
#5	Search #1 OR #2 OR #3 OR #4	135510
#4	Search benzodiazepin*[Text Word] OR Bromazepam[Text Word] OR Diazepam[Text Word] OR Flunitrazepam[Text Word] OR Lorazepam[Text Word] OR Midazolam[Text Word] OR Nitrazepam[Text Word] OR Oxazepam[Text Word] OR Zaleplon[Text Word] OR Zolpidem[Text Word] OR Zopiclone[Text Word]	80371
#3	Search GABA Modulators [Pharmacological Action]	79759
#2	Search GABA Agonists [Pharmacological Action]	13193
#1	Search Benzodiazepines[MeSH Terms]	62974

Anzahl der Treffer systematische Übersichtsarbeiten (SR) / RCTs: 243 / 1005

Anzahl Treffer Update SR / RCTs: 69 / 117

## 7. Datenbanken der Cochrane Library (20.08.2018) <https://www.cochranelibrary.com/>

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#11	<b>(#4 AND #10) not "conference abstract":pt with Publication Date from Jan 2014 to present, in Cochrane Reviews, Trials</b>	<b>436</b>
#10	#8 OR #9	54282
#9	MeSH descriptor: [Substance-Related Disorders] explode all trees and with qualifier(s): [therapy - TH]	2217
#8	#6 AND #7	53917
#7	(acupuncture OR dose reduction OR intervention OR therap* OR treat* OR advice OR educat* OR counsel* OR detoxificat* OR motivation* OR psychosocial* OR psychotherap* OR recurrence OR relapse OR rehabilitation OR taper* OR weaning OR withdraw*):ti,ab,kw	888371
#6	(abuse OR abusing OR addict* OR dependenc* OR harmful use OR misuse OR use disorder*):ti,ab,kw	59680
#5	#1 OR #2 OR #3 Or #4	19086
#4	(benzodiazepin* OR Bromazepam OR Diazepam OR Flunitrazepam OR Lorazepam OR Midazolam OR Nitrazepam OR Oxazepam OR Zaleplon OR Zolpidem OR Zopiclone):ti,ab,kw	17794
#3	MeSH descriptor: [GABA Modulators] explode all trees	231
#2	MeSH descriptor: [GABA Agonists] explode all trees	182
#1	MeSH descriptor: [Benzodiazepines] explode all trees	8799

Anzahl der Treffer systematische Übersichtsarbeiten (SR) / RCTs: 85 / 2622

Anzahl Treffer Update SR / RCTs: 34 / 402

## 8. Übersicht der eingeschlossenen Treffer

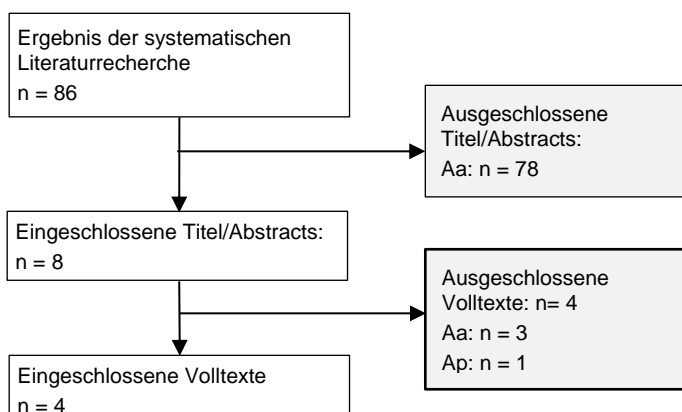
	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe	Doubletten/ nicht englisch/deutsch	Bereinigte Summe
Aggregierte Evidenz	69	34	103	17	<b>86</b>
RCTs	117	402	519	80	<b>439</b>

## 9. Kriterien für den Ein- und Ausschluss

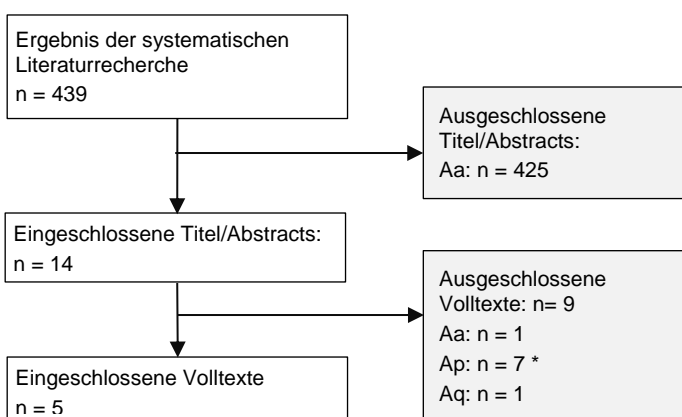
<b>Einschluss E</b>	Fragestellung passend Studientyp passend	
<b>Ausschluss A</b>	Aa	thematisch nicht passend: andere Erkrankung, andere Fragestellung, anderes Thema
	Ap	Publikationstyp/ Studientyp nicht passend
	Ad	Doppelpublikation oder nicht erhältlich
	As	Sprache nicht deutsch oder englisch
	Az	falscher Zeitraum: Zeitraum zu weit zurückliegend (vor ...), bislang nur Protokoll veröffentlicht o. Ä.
	Aw	withdrawn
	Aq	schwache methodische Qualität
	K	Konferenzabstract

## 10. Flowchart

### Aggregierte Evidenz:



### Randomisierte kontrollierte Studien:



\*Drei Studien aus Clinical Trials sowie eine Publikation eines Studienprotokolls; noch keine Ergebnisse publiziert:

NCT02281175. How to Ease the Withdrawal of Tranquilizers Among Older Consumers? <https://clinicaltrials.gov/show/nct02281175> 2014:CN-01549914.

NCT02715440. Stopping Benzodiazepines and Related Molecules Among Elderly Living in Residential Institutions. <https://clinicaltrials.gov/show/nct02715440> 2016:CN-01556739.

NCT02831894. The Role of Tapering Pace and Selected Traits on Hypnotic Discontinuation. <https://clinicaltrials.gov/show/nct02831894> 2016:CN-01584260.

Yeung W-F. Electroacupuncture for tapering off long-term benzodiazepine use: Study protocol of randomized controlled trial. BMC Complement Altern Med 2017; 17(1):183.

## Anhang 1.4 Recherche Therapie Cannabinoide

### PICO-Frage

- P Personen mit einer Cannabinoid-Gebrauchsstörung  
 I Therapie  
 C keine oder [nicht definiert]  
 O [nicht definiert]

### Recherchestrategien

#### 1. Medline via Pubmed (www.pubmed.gov) (03.12.2018)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#14	<b>Search #13 NOT #12</b>	<b>548</b>
#13	Search #11 AND ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[tj] NOT (animals[mh] NOT humans [mh])))	607
#12	<b>Search #11 AND systematic[sb]</b>	<b>222</b>
#11	Search #5 AND #10	5743
#10	Search #8 OR #9	228099
#9	Search Substance-Related Disorders/therapy[MeSH Terms]	83666
#8	Search #6 AND #7	187512
#7	Search (acupuncture[Text Word] OR dose reduction[Text Word] OR intervention[Text Word] OR therap*[Text Word] OR treat*[Text Word] OR advice[Text Word] OR educat*[Text Word] OR counsel*[Text Word] OR detoxificat*[Text Word] OR motivation*[Text Word] OR psychosocial*[Text Word] OR psychotherap*[Text Word] OR recurrence[Text Word] OR relapse[Text Word] OR rehabilitation[Text Word] OR taper*[Text Word] OR weaning[Text Word] OR withdraw*[Text Word])	9626325
#6	Search (abuse[Text Word] OR abusing[Text Word] OR addict*[Text Word] OR dependenc*[Text Word] OR harmful use[Text Word] OR use disorder*[Text Word])	468006
#5	Search #1 OR #2 OR #3 OR #4	39387
#4	Search (cannabinoid*[Text Word] OR cannabis[Text Word] OR THC[Text Word] OR tetrahydrocannabinol[Text Word] OR Cannabidiol[Text Word] OR Cannabinol[Text Word] OR Dronabinol[Text Word] OR Nabilone[Text Word] OR Nabiximols[Text Word] OR Marinol[Text Word])	39153
#3	Search Medical Marijuana[MeSH Terms]	724
#2	Search Cannabinoids/therapeutic use[MeSH Terms]	3921
#1	Search Cannabis/therapeutic use[Text Word]	1856

Anzahl der Treffer systematische Übersichtsarbeiten (SR) / RCTs: 222 / 548

## 2. Datenbanken der Cochrane Library (03.12.2018)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#11	(#5 AND #10) not "conference abstract"	839
#10	#8 OR #9	53018
#9	MeSH descriptor: [Substance-Related Disorders] explode all trees and with qualifier(s): [therapy - TH]	2240
#8	#6 AND #7	52641
#7	(acupuncture OR dose reduction OR intervention OR therap* OR treat* OR advice OR educat* OR counsel* OR detoxificat* OR motivation* OR psychosocial* OR psychotherap* OR recurrence OR relapse OR rehabilitation OR taper* OR weaning OR withdraw*):ti, ab, kw	881267
#6	(abuse OR abusing OR addict* OR dependenc* OR harmful use OR use disorder*):[ti, ab, kw	58244
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	2697
#4	(cannabinoid* OR cannabis OR THC OR tetrahydrocannabinol OR Cannabidiol OR Cannabinol OR Dronabinol OR Nabilone OR Nabiximols OR Marinol):ti,ab,kw	2697
#3	MeSH descriptor: [Medical Marijuana] explode all trees	8
#2	MeSH descriptor: [Cannabis] explode all trees	281
#1	MeSH descriptor: [Cannabinoids] explode all trees and with qualifier(s): [ therapeutic use - TU]	161

Anzahl der Treffer systematische Übersichtsarbeiten (SR) / RCTs: 25 (inkl. 1 Protocol) / 814

## 3. Übersicht der eingeschlossenen Treffer

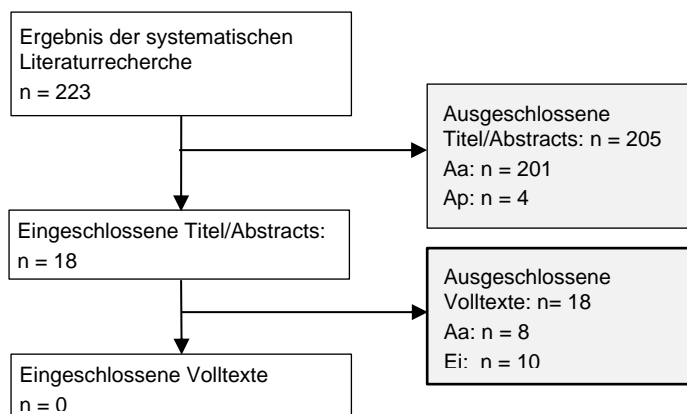
	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe	Doubletten	Summe ohne Doubletten
Aggregierte Evidenz	222	25	247	24	223
RCTs	548	814	1362	416	946

## 4. Kriterien für den Ein- und Ausschluss

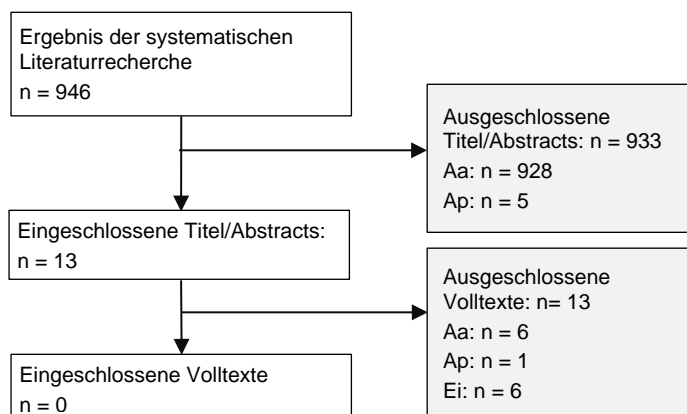
<b>Einschluss E</b>	Fragestellung passend	
	Studientyp passend	
	Ei	Studien zum nicht-medizinischen Gebrauch von Cannabinoiden
<b>Ausschluss A</b>	Aa	thematisch nicht passend: andere Erkrankung, andere Fragestellung, anderes Thema
	Ap	Publikationstyp/ Studientyp nicht passend
	Ad	Doppelpublikation oder nicht erhältlich
	As	Sprache nicht deutsch oder englisch
	Az	falscher Zeitraum: Zeitraum zu weit zurückliegend (vor ...), bislang nur Protokoll veröffentlicht o. Ä.
	Aw	withdrawn
	Aq	schwache methodische Qualität
	K	Konferenzabstract

## 5. Flowchart

### Aggregierte Evidenz:



### Randomisierte kontrollierte Studien:





## Anhang 1.5 Recherche Therapie und Epidemiologie Gabapentinoide

### PICO-Frage

- P Personen mit einer Gabapentin/Pregabalin-Gebrauchsstörung  
 I Therapie  
 C keine oder [nicht definiert]  
 O [nicht definiert]

### Recherchestrategien

#### 1. Medline via Pubmed (23.08.2018) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#19	Search ((#10 AND #18) NOT (#16 OR #17))	17
#18	Search german*[Text Word]	217851
#17	Search (#15 AND (((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh]))) NOT #16	283
#16	Search #10 AND systematic[sb]	102
#15	Search #6 AND #14	2525
#14	Search #12 OR #13	315591
#13	Search Substance-Related Disorders/therapy[MeSH Terms]	82867
#12	Search #8 AND #11	280397
#11	Search (acupuncture[Text Word] OR dose reduction[Text Word] OR intervention[Text Word] OR therap*[Text Word] OR treat*[Text Word] OR advice[Text Word] OR educat*[Text Word] OR counsel*[Text Word] OR detoxificat*[Text Word] OR motivation*[Text Word] OR psychosocial*[Text Word] OR psychotherap*[Text Word] OR recurrence[Text Word] OR relapse[Text Word] OR rehabilitation[Text Word] OR taper*[Text Word] OR weaning[Text Word] OR withdraw*[Text Word])	9482076
#10	Search #6 AND #9	4600
#9	Search #7 OR #8	814535
#8	Search abuse[Text Word] OR abusing[Text Word] OR addict*[Text Word] OR dependenc*[Text Word] OR harmful use[Text Word] OR intoxication[Text Word] OR misuse[Text Word] OR overdose[Text Word] OR poisoning[Text Word] OR suicide[Text Word] OR use disorder*[Text Word]	703793
#7	Search Substance-Related Disorders[MeSH Terms]	259679
#6	Search #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	65165
#5	Search gabapentin[Text Word] OR pregabalin[Text Word] OR Lyrica[Text Word] OR 3-isobutyl GABA[Text Word] OR gamma Aminobutyric Acid[Text Word] OR CI 1008[Text Word]	52469
#4	Search GABA Agents[MeSH Terms]	15802
#3	Search gamma-Aminobutyric Acid[MeSH Terms]	42208
#2	Search Pregabalin[MeSH Terms]	1661
#1	Search gabapentin [Supplementary Concept]	3386

Anzahl der Treffer systematische Übersichtsarbeiten (SR) / RCTs: 102 / 283

Anzahl der Treffer im deutschen Kontext: 17

## 2. Datenbanken der Cochrane Library (24.08.2018) <https://www.cochranelibrary.com>

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#14	(#5 AND #13) not "conference abstract":pt in Cochrane Reviews, Trials	611
#13	#11 OR #12	58030
#12	MeSH descriptor: [Substance-Related Disorders] explode all trees and with qualifier(s): [therapy - TH]	2217
#11	#7 AND #10	57692
#10	(acupuncture OR dose reduction OR intervention OR therap* OR treat* OR advice OR educat* OR counsel* OR detoxificat* OR motivation* OR psychosocial* OR psychotherap* OR recurrence OR relapse OR rehabilitation OR taper* OR weaning OR withdraw*):ti,ab,kw	888376
#9	#5 AND #8	733
#8	#6 OR #7	67675
#7	(abuse OR abusing OR addict* OR dependenc* OR harmful use OR intoxication OR misuse OR overdose OR poisoning OR suicide OR use disorder*):ti,ab,kw	64696
#6	MeSH descriptor: [Substance-Related Disorders] explode all trees	13277
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	4083
#4	(gabapentin OR pregabalin OR Lyrica OR 3 isobutyl GABA OR gamma Aminobutyric Acid OR CI 1008):ti,ab,kw	3516
#3	MeSH descriptor: [GABA Agents] explode all trees	479
#2	MeSH descriptor: [gamma-Aminobutyric Acid] explode all trees	1820
#1	MeSH descriptor: [Pregabalin] explode all trees	620

Anzahl der Treffer systematische Übersichtsarbeiten (SR) / RCTs: 40 / 571

## 3. PSYNDEX via PubPsych (24.08.2018) <https://www.pubpsych.de>

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#1	Gabapentin OR Pregabalin	32

Anzahl der Treffer: 32

## 4. Übersicht der eingeschlossenen Treffer

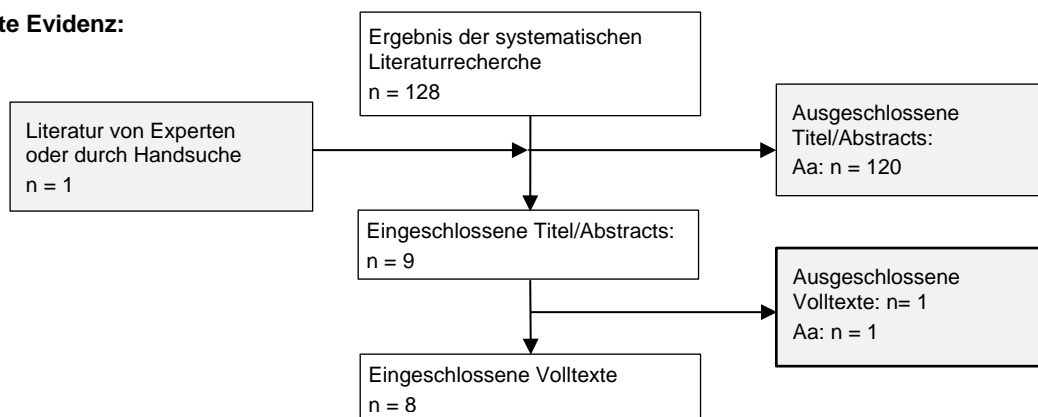
	Medline	Cochrane Datenbanken	PSYNDEX	Summe	Doubletten/ nicht engl-de	Bereinigte Summe
Aggregierte Evidenz	102	40		142	14	128
RCTs	283	571		854	194	660
Sonstiges (Deutscher Kontext)	17		32	49	3	46

### 5. Kriterien für den Ein- und Ausschluss

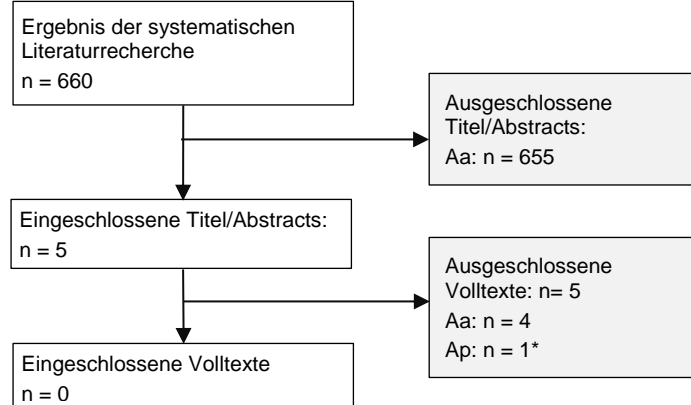
<b>Einschluss E</b>	Fragestellung passend Studientyp passend	
<b>Ausschluss A</b>	Aa	thematisch nicht passend: andere Erkrankung, andere Fragestellung, anderes Thema
	Ap	Publikationstyp/ Studientyp nicht passend
	Ad	Doppelpublikation oder nicht erhältlich
	As	Sprache nicht deutsch oder englisch
	Az	falscher Zeitraum: Zeitraum zu weit zurückliegend (vor ...), bislang nur Protokoll veröffentlicht o. Ä.
	Aw	withdrawn
	Aq	schwache methodische Qualität
	K	Konferenzabstract

### 6. Flowchart

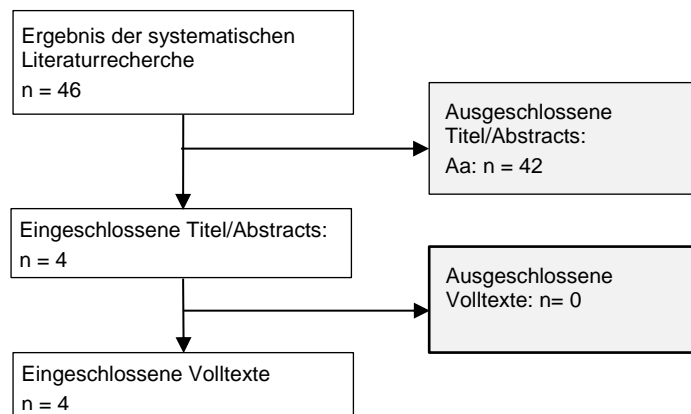
#### Aggregierte Evidenz:



#### Randomisierte kontrollierte Studien:



#### Deutscher Kontext:



\*über Handsuche bei aggregierter Evidenz eingeschlossen

## Anhang 1.6 Recherche Opiode

### PICO-Frage

- P Personen mit einer Opioid-Gebrauchsstörung  
 I Therapie  
 C keine oder [nicht definiert]  
 O [nicht definiert]

### Recherchestrategien

#### 1. Medline via Pubmed (19.10.2018) [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#13	<b>Search #12 not #11</b>	<b>3102</b>
#12	Search #10 AND ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[tj] NOT (animals[mh] NOT humans [mh])))	3392
#11	<b>Search #10 AND systematic[sb]</b>	<b>1035</b>
#10	Search #4 AND #9	31600
#9	Search #7 OR #8	233103
#8	Search Substance-Related Disorders/therapy[MeSH Terms]	83318
#7	Search #5 AND #6	193577
#6	Search acupuncture[Text Word] OR dose reduction[Text Word] OR intervention[Text Word] OR therap*[Text Word] OR treat*[Text Word] OR advice[Text Word] OR educat*[Text Word] OR counsel*[Text Word] OR detoxificat*[Text Word] OR motivation*[Text Word] OR psychosocial*[Text Word] OR psychotherap*[Text Word] OR recurrence[Text Word] OR relapse[Text Word] OR rehabilitation[Text Word] OR taper*[Text Word] OR weaning[Text Word] OR withdraw*[Text Word]	9562713
#5	Search abuse[Text Word] OR abusing[Text Word] OR addict*[Text Word] OR dependenc*[Text Word] OR harmful use[Text Word] OR misuse[Text Word] OR use disorder*[Text Word]	479293
#4	Search #1 OR #2 OR #3	184001
#3	Search opioid*[Text Word] OR opiate*[Text Word] OR Buprenorphine[Text Word] OR Codeine[Text Word] OR Dihydrocodeine[Text Word] OR Dihydromorphine[Text Word] OR Fentanyl[Text Word] OR Hydrocodone[Text Word] OR Hydromorphone[Text Word] OR Levomethadone[Text Word] OR Methadone[Text Word] OR Morphine[Text Word] OR Oxycodone[Text Word] OR Oxymorphone[Text Word] OR Tapentadol[Text Word] OR Tilidine[Text Word] OR Tramadol[Text Word]	170510
#2	Search Analgesics, Opioid [Pharmacological Action]	108585
#1	Search Analgesics, Opioid[Mesh Terms]	37870

Anzahl der Treffer systematische Übersichtsarbeiten (SR)/RCTs: 1035/3102

## 2. Datenbanken der Cochrane Library (22.10.2018) www.cochranelibrary.com

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#9	<b>(#3 AND #8) not "conference abstract":pt in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols, Trials</b>	<b>3913</b>
#8	#6 OR #7	53282
#7	MeSH descriptor: [Substance-Related Disorders] explode all trees and with qualifier(s): [therapy - TH]	2235
#6	#4 AND #5	52918
#5	(acupuncture OR dose reduction OR intervention OR therap* OR treat* OR advice OR educat* OR counsel* OR detoxificat* OR motivation* OR psychosocial* OR psychotherap* OR recurrence OR relapse OR rehabilitation OR taper* OR weaning OR withdraw*):ti,ab,kw	877973
#4	(abuse OR abusing OR addict* OR dependenc* OR harmful use OR misuse OR use disorder*):ti,ab,kw	58602
#3	#1 OR #2	36702
#2	(opioid* OR opiate* OR Buprenorphine OR Codeine OR Dihydrocodeine OR Dihydromorphine OR Fentanyl or Hydrocodone OR Hydromorphone OR Levomethadone OR Methadone OR Morphine OR Oxycodone OR Oxymorphone OR Tapentadol OR Tilidine OR Tramadol):ti,ab,kw	36702
#1	MeSH descriptor: [Analgesics, Opioid] explode all trees	6592

Cochrane Reviews	
• Review	85
• Protocol	3
Trials	3825

Anzahl der Treffer systematische Übersichtsarbeiten (SR)/RCTs: 88/3825

## 3. Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe	Doubletten/ nicht engl-de/ Conference Abstracts	Summe bereinigt
Aggregierte Evidenz	1035	88	1123	91	<b>1032</b>
RCTs	3102	3825	6927	2302	<b>4625</b>

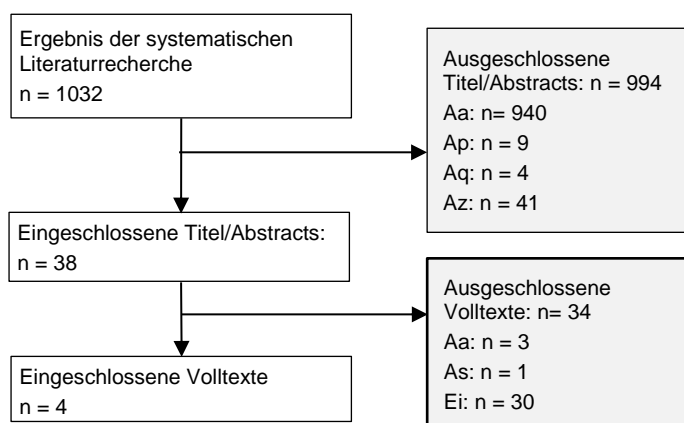
Anmerkung: zunächst erfolgt ein Screening der systematischen Übersichtsarbeiten, die RCTs werden danach, falls notwendig, im Sinne einer Update-Recherche mit zeitlicher Eingrenzung betrachtet

#### 4. Kriterien für den Ein- und Ausschluss

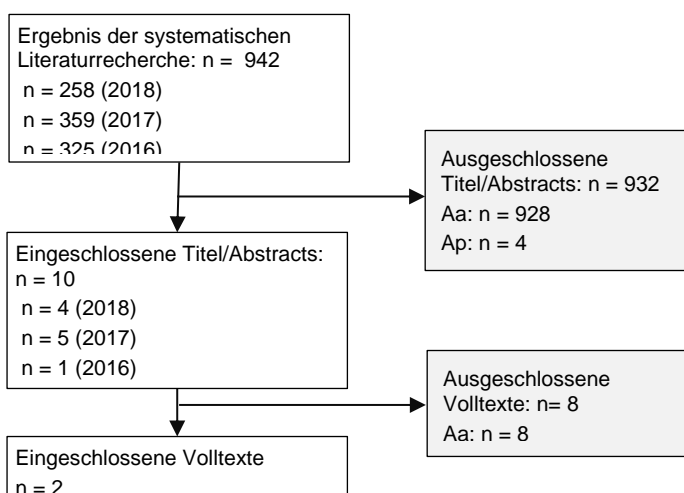
<b>Einschluss E</b>	Fragestellung passend Studientyp passend
	Ei Studien zum nicht-medizinischen Gebrauch von Opioiden (verschreibungspflichtige oder nicht genauer spezifiziert)
<b>Ausschluss A</b>	Aa thematisch nicht passend: andere Erkrankung, andere Fragestellung, anderes Thema
	Ap Publikationstyp/ Studientyp nicht passend
	Ad Doppelpublikation oder nicht erhältlich
	As Sprache nicht deutsch oder englisch
	Az falscher Zeitraum: Zeitraum zu weit zurückliegend (vor ...), bislang nur Protokoll veröffentlicht o. Ä.
	Aw withdrawn
	Aq schwache methodische Qualität
	K Konferenzabstract

#### 5. Flowchart

##### Aggregierte Evidenz:



##### Randomisierte kontrollierte Studien: (in 2016-2018)



## Anhang 1.7 Recherche Therapie und Epidemiologie Stimulanzen

### PICO-Frage

- P Personen mit einer Dexamfetamin/Lisdexamfetamin/Methylphenidat/Modafinil-Gebrauchsstörung\*  
I Therapie  
C keine oder [nicht definiert]  
O [nicht definiert]

\* Anmerkung: zu Methamphetamin gibt es bereits eine LL

### Recherchestrategien

#### 1. Medline via Pubmed (28.08.2018) [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#18	Search (#9 and #17) NOT (#15 OR #16)	18
#17	Search German*[Text Word]	217986
#16	Search (#14 AND (((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh]))) NOT #15	313
#15	Search #9 AND systematic[sb]	75
#14	Search #5 AND #13	1404
#13	Search #11 OR #12	231621
#12	Search Substance-Related Disorders/therapy[MeSH Terms]	82902
#11	Search #7 AND #10	192058
#10	Search acupuncture[Text Word] OR dose reduction[Text Word] OR intervention[Text Word] OR therap*[Text Word] OR treat*[Text Word] OR advice[Text Word] OR educat*[Text Word] OR counsel*[Text Word] OR detoxificat*[Text Word] OR motivation*[Text Word] OR psychosocial*[Text Word] OR psychotherap*[Text Word] OR recurrence[Text Word] OR relapse[Text Word] OR rehabilitation[Text Word] OR taper*[Text Word] OR weaning[Text Word] OR withdraw*[Text Word]	9488513
#9	Search #5 AND #8	2281
#8	Search #6 OR #7	611859
#7	Search abuse[Text Word] OR addict*[Text Word] OR cognitive enhancement[Text Word] OR dependenc*[Text Word] OR harmful use[Text Word] OR misuse[Text Word] OR neuroenhancement[Text Word] OR use disorder*[Text Word]	475823
#6	Search Substance-Related Disorders[MeSH Terms]	259771
#5	Search #1 OR #2 OR #3 OR #4	16776
#4	Search methylpheni*[Text Word] OR Concerta[Text Word] OR Equasym[Text Word] OR Kinecteen[Text Word] OR Medikinet[Text Word] OR Metadate[Text Word] OR Ritalin*[Text Word] OR modafinil[Text Word] OR CRL 40476[Text Word] OR benzhydrysulfanylacetamide[Text Word] OR Alerte[Text Word] OR Modiodal[Text Word] OR Provigil[Text Word] OR Sparlon[Text Word] OR Vigil[Text Word] OR Lisdexamphetamine[Text Word] OR Lisidexamphetamine[Text Word] OR Elvanse[Text Word] OR Dexamphetamine[Text Word] OR Dexamfetamine[Text Word] OR Dextroamphetamine[Text Word] OR Adderall[Text Word]	16723
#3	Search Dextroamphetamine[MeSH Terms]	6921
#2	Search modafinil [Supplementary Concept]	1122
#1	Search Methylphenidate[MeSH Terms]	6721

Anzahl der Treffer systematische Übersichtsarbeiten (SR) / RCTs: 75 / 313

Anzahl sonstige Treffer im deutschen Kontext: 18

## 2. Datenbanken der Cochrane Library (28.08.2018) www.cochranelibrary.com

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#8	#4 AND #7 in Cochrane Reviews, Trials	1600
#7	#5 OR #6	63523
#6	(abuse OR addict* OR cognitive enhancement OR dependenc* OR harmful use OR neuroenhancement OR use disorder*):ti,ab,kw	59857
#5	MeSH descriptor: [Substance-Related Disorders] explode all trees	13277
#4	#1 OR #2 OR #3	3811
#3	(methylpheni* OR Concerta OR Equasym OR Kinecteen OR Medikinet OR Metadate OR Ritalin* OR modafinil OR CRL 40476 OR benzhydrysulfanylacetamide OR Alertec OR Modiodal OR Provigil OR Sparlon OR Vigil OR Lisdexamphetamine OR Lisidexamfetamine OR Elvanse OR Dexamphetamine OR Dexamfetamine OR Dextroamphetamine OR Attentin OR Adderall):ti,ab,kw	3745
#2	MeSH descriptor: [Dextroamphetamine] explode all trees	667
#1	MeSH descriptor: [Methylphenidate] explode all trees	1427

Anzahl der Treffer systematische Übersichtsarbeiten (SR) / RCTs: 24 / 1576

## 3. PSYNDEX via PubPsych (28.08.2018) www.pubpsych.de

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#1	(methylpheni* OR Concerta OR Equasym OR Kinecteen OR Medikinet OR Metadate OR Ritalin* OR modafinil OR CRL 40476 OR benzhydrysulfanylacetamide OR Alertec OR Modiodal OR Provigil OR Sparlon OR Vigil OR Lisdexamphetamine OR Lisidexamfetamine OR Elvanse OR Dexamphetamine OR Dexamfetamine OR Dextroamphetamine OR Attentin OR Adderall) DB="PSYNDEX"	310

Anzahl der Treffer: 310

## 4. Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane Datenbanken	PSYNDEX	Summe	Doubletten/ nicht engl-de	Bereinigte Summe
Aggregierte Evidenz	75	24		99	5/4	90
RCTs	313	1576		1889	255/15	1619
Sonstiges	18		310	328	31/1	296

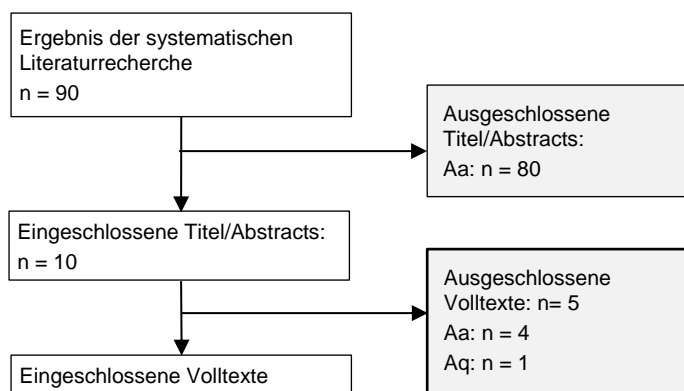
## 5. Kriterien für den Ein- und Ausschluss

<b>Einschluss E</b>	Fragestellung passend Studientyp passend	
<b>Ausschluss A</b>	Aa	thematisch nicht passend: andere Erkrankung, andere Fragestellung, anderes Thema
	Ap	Publikationstyp/ Studientyp nicht passend
	Ad	Doppelpublikation oder nicht erhältlich
	As	Sprache nicht deutsch oder englisch
	Az	falscher Zeitraum: Zeitraum zu weit zurückliegend (vor ...), bislang nur Protokoll veröffentlicht o. Ä.
	Aw	withdrawn
	Aq	schwache methodische Qualität
	K	Konferenzabstract

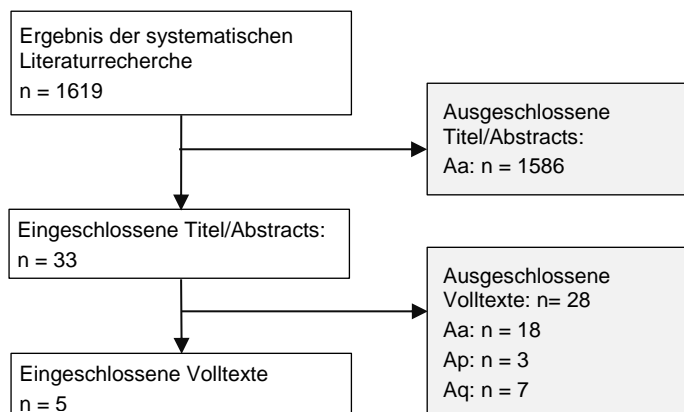


## 6. Flowchart

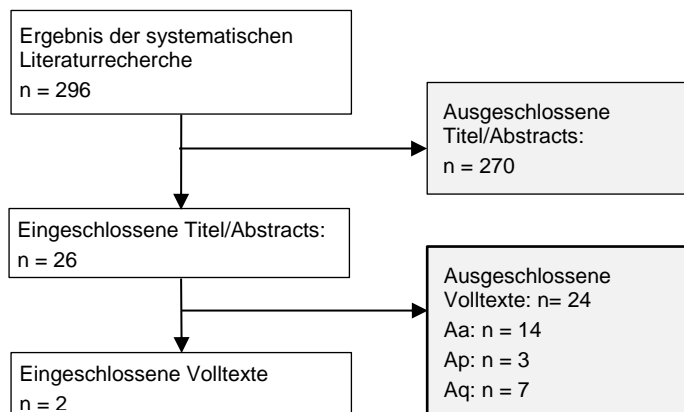
### Aggregierte Evidenz:



### Randomisierte kontrollierte Studien:



### Deutscher Kontext:



## Anhang 1.8 Recherche Therapie Komorbiditäten

### PICO-Frage

- P Personen mit einer Arzneimittel-Gebrauchsstörung und bestimmten Komorbiditäten  
 I Therapie  
 C keine oder [nicht definiert]  
 O [nicht definiert]

### Recherchestrategien

#### 1. Medline via Pubmed (24.10.2018) [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#18	Search #17 AND systematic[sb]	287
#17	Search #15 AND #16	6447
#16	Search comorbid*[Text Word] OR schizophrenia[Text Word] OR depression[Text Word] OR bipolar disorder*[Text Word] OR anxiety disorder*[Text Word] OR posttraumatic stress disorder*[Text Word] OR somatization disorder*[Text Word] OR eating disorder*[Text Word] OR personality disorder*[Text Word] OR attention deficit hyperactivity disorder*[Text Word] OR somatic comorbid*[Text Word]	755188
#15	Search #9 AND #14	42506
#14	Search #12 OR #13	233324
#13	Search Substance-Related Disorders/therapy[MeSH Terms]	83372
#12	Search #10 AND #11	193781
#11	Search acupuncture[Text Word] OR dose reduction[Text Word] OR intervention[Text Word] OR therap*[Text Word] OR treat*[Text Word] OR advice[Text Word] OR educat*[Text Word] OR counsel*[Text Word] OR detoxificat*[Text Word] OR motivation*[Text Word] OR psychosocial*[Text Word] OR psychotherap*[Text Word] OR recurrence[Text Word] OR relapse[Text Word] OR rehabilitation[Text Word] OR taper*[Text Word] OR weaning[Text Word] OR withdraw*[Text Word]	9571369
#10	Search abuse[Text Word] OR abusing[Text Word] OR addict*[Text Word] OR dependenc*[Text Word] OR harmful use[Text Word] OR misuse[Text Word] OR use disorder*[Text Word]	479708
#9	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8)	354714
#8	Search methylpheni*[Text Word] OR Concerta[Text Word] OR Equasym[Text Word] OR Kinecteen[Text Word] OR Medikinet[Text Word] OR Metadate[Text Word] OR Ritalin*[Text Word] OR modafinil[Text Word] OR CRL 40476[Text Word] OR benzhydriyl-sulfinyacetamide[Text Word] OR Alerte[Text Word] OR Modiodal[Text Word] OR Provigil[Text Word] OR Sparlon[Text Word] OR Vigil[Text Word] OR Lisdexamphetamine[Text Word] OR Lisidexamfetamine[Text Word] OR Elvanse[Text Word] OR Dexamphetamine[Text Word] OR Dexamfetamine[Text Word] OR Dextroamphetamine[Text Word] OR Addentin[Text Word] OR Adderall[Text Word]	16781
#7	Search Methylphenidate[MeSH Terms] OR Dextroamphetamine[MeSH Terms] OR modafinil[Supplementary Concept]	14047
#6	Search opioid*[Text Word] OR opiate*[Text Word] OR Buprenorphine[Text Word] OR Codeine[Text Word] OR Dihydrocodeine[Text Word] OR Dihydromorphine[Text Word] OR Fentanyl[Text Word] OR Hydrocodone[Text Word] OR Hydromorphone[Text Word] OR Levomethadone[Text Word] OR Methadone[Text Word] OR Morphine[Text Word] OR Oxycodone[Text Word] OR Oxymorphone[Text Word] OR Tapentadol[Text Word] OR Tilidine[Text Word] OR Tramadol[Text Word]	170652
#5	Search Analgesics, Opioid[Mesh Terms] OR Analgesics, Opioid[Pharmacological Action]	108657
#4	Search cannabinoid*[Text Word] OR cannabis[Text Word] OR THC[Text Word] OR tetrahydrocannabinol[Text Word] OR Cannabidiol[Text Word] OR Cannabinol[Text Word] OR Dronabinol[Text Word] OR Nabilone[Text Word] OR Nabiximols[Text Word]	38846

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#3	Search Cannabis/therapeutic use[Mesh Terms] OR Cannabinoids/therapeutic use[Mesh Terms] OR Medical Marijuana[MeSH Terms]	5726
#2	Search benzodiazepin*[Text Word] OR Bromazepam[Text Word] OR Diazepam[Text Word] OR Flunitrazepam[Text Word] OR Lorazepam[Text Word] OR Midazolam[Text Word] OR Nitrazepam[Text Word] OR Oxazepam[Text Word] OR Zaleplon[Text Word] OR Zolpidem[Text Word] OR Zopiclone[Text Word]	80781
#1	Search (Benzodiazepines[MeSH Terms] OR GABA Agonists [Pharmacological Action] OR GABA Modulators [Pharmacological Action])	112128

Anzahl der Treffer systematische Übersichtsarbeiten (SR): 284

## 2. Übersicht der eingeschlossenen Treffer

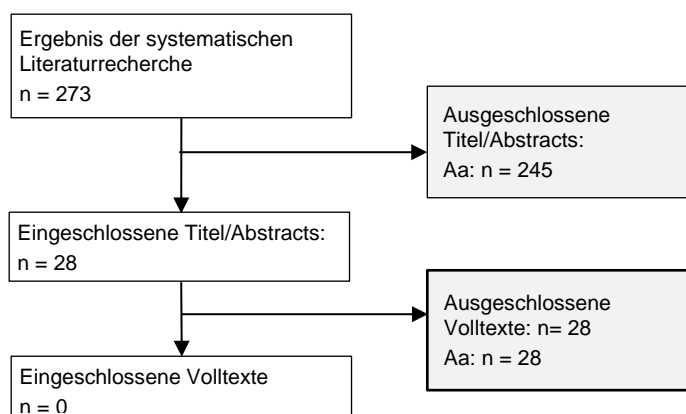
	Medline	nicht englisch/deutsch	Bereinigte Summe
Aggregierte Evidenz	287	14	273

## 3. Kriterien für den Ein- und Ausschluss

Einschluss E	Fragestellung passend Studientyp passend	
Ausschluss A	Aa	thematisch nicht passend: andere Erkrankung, andere Fragestellung, anderes Thema
	Ap	Publikationstyp/ Studientyp nicht passend
	Ad	Doppelpublikation oder nicht erhältlich
	As	Sprache nicht deutsch oder englisch
	Az	falscher Zeitraum: Zeitraum zu weit zurückliegend (vor ...), bislang nur Protokoll veröffentlicht o. Ä.
	Aw	withdrawn
	Aq	schwache methodische Qualität
	K	Konferenzabstract

## 4. Flowchart

Aggregierte Evidenz:



## Anhang 1.9 Recherche zum Thema Kinder medikamentenabhängiger Eltern

Die Recherche wurde durchgeführt und ausgewertet von Herrn Dr. Dipl.-Psych. Peter-Michael Sack sowie Herrn Prof. Dr. Rainer Thomasius, DZSKJ - Deutsches Zentrum fuer Suchtfragen des Kindes- und Jugendalters Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf.

### Recherche-Strategie

Da es sich thematisch um elterliche stoffgebundene Süchte handelt, wurde angenommen, dass sich die relevante Literatur für ein „rapid evidence assessment (REA)“ über eine einzelne, einschlägig medizinisch orientierte Datenbank ermitteln lässt. Die Suchbegriffe der sechs Läufe inklusive Filter waren:

- non-medical use / Filters: Review, Abstract, 10 years, Humans, Systematic Reviews
- prescription drug misuse / Filters: Review; Abstract; published in the last 10 years; Humans; Systematic Reviews; Adult: 19-44 years
- non-medical use / Filters: Abstract, 10 years, Humans, Evaluation Studies, Age 19-44
- (parental nonmedical use) AND parental drug dependence / Filters: keine
- (parental non.medical use) AND parental drug dependence / Filters: Abstract, 10 years, Humans
- (children) AND non-medical drug use parents Filters: Abstract, 10 years

Zudem wurde eine Recherche zu einem systematischen Review von Thomasius und Klein (2018) wiederholt, wobei der Suchbegriff „substance“ durch „nonmedical“ ersetzt wurde:

- (parents OR families) AND (nonmedical use OR nonmedical abuse) AND (child neglect) AND (primary prevention OR structural prevention OR community based prevention) AND (health promotion OR health literacy OR health education OR health communication OR health program OR health empowerment) NOT (HIV OR STI OR STD)

Prävalenzstudien wurden nicht als „Treffer“ gezählt, da sie nicht das Thema Behandlung/Beratung betreffen. Ferner wurden Studien zu universellen Präventionsmaßnahmen ausgeschlossen.

### Inklusions-Kriterien

Die Studien sollten ein Abstrakt enthalten und in einem referierten Journal im Zeitraum 1/2000 bis 8/2019 englischsprachig publiziert sein. Qualifikationsarbeiten und andere „graue Literatur“ waren nicht zugelassen. Es wurde in separaten Läufen nach Reviews (stringentes Auswahlkriterium) und nach Einzelstudien (weitgefasstes Auswahlkriterium, weil unspezifiziert) gesucht. Ergänzende Freihandsuchen erfolgten über Google Scholar. Ferner wurde der systematische Review von Thomasius und Klein (2018) hinzugezogen, der zum Thema „Gesundheitsförderung und Prävention bei Kindern suchtkranker Eltern“ erstellt wurde. Als Studie im Sinne einer Quell-Leitlinie wurde die „S3-Kinderschutz-Leitlinie“ (AWMF, 2019; 2018)<sup>2</sup> inkludiert.

Daten-Extrahierung. Es war aufgrund Expertenwissens (vgl. Thomasius & Klein, 2018)<sup>3</sup> nicht zu erwarten, verwertbare Evidenz eigens zur Behandlung oder Beratung von Kindern medikamentenabhängiger Eltern zu finden. Es wurden deshalb die Resultate der PubMed-Recherche (Publikations-Titel, Abstrakt-Text) formlos und von nur einem Rater durchgesehen.

---

<sup>2</sup> Kinderschutzleitlinienbüro. AWMF S3+ Leitlinie Kindesmisshandlung, -missbrauch, -vernachlässigung unter Einbindung der Jugendhilfe und Pädagogik (Kinderschutzleitlinie), Langfassung 1.0, 2019, AWMF - Registernummer: 027 – 069.

<sup>3</sup> Thomasius, R., & Klein, M. (2018). Literatur- und Datenbankrecherche zu Gesundheitsförderungs- und Präventionsansätzen bei Kindern aus suchtbelasteten Familien. Berlin: GKV-Bündnis für Gesundheit. [online] Unter Mitarbeit von Sack, P.-M., Moesgen, D., Ganzer, F., Krivokapic, S., & Kunze-Klempert, S. 79.

## Anhang 2 Evidenzzusammenfassung

### Anhang 2.1 Diagnostik (Benzodiazepine-Cannabinoide-Opioide)

#### Evidenzzusammenfassung

zur S3-Leitlinie Medikamentenbezogene Störungen – Diagnostik (Fragebögen/Interviews zur Unterstützung der Diagnostik bei Benzodiazepin-, Cannabinoid-, Opioid-bezogenen Störungen)

Stand: 27. November 2018

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden insgesamt 2.391 Treffer ermittelt, 2.350 im internationalen Kontext sowie 41 im deutschen Kontext. Aus den 41 Studien im deutschen Kontext konnte eine thematisch relevante Validierungsstudie identifiziert werden (Mannheimer Craving Scale (MaCS) [1]). Aus den 2.350 Treffern im internationalen Kontext wurden 36 relevante Validierungsstudien identifiziert (Benzodiazepine Dependence Questionnaire (BDEPQ) [2–8], Cannabis Expectancy Questionnaire (CEQ) [9, 10], Current Opioid Misuse Measure (COMM) [11–13], Marijuana Effect Expectancy Questionnaire (MEEQ) [14], Opioid addition risk questionnaire [15], Opioid Risk Tool (ORT) [16], Pain Medication Questionnaire (PMQ) [17–21], Prescription Drug Use Questionnaire (PDUQ) [22, 23], Prescription Drug Use Questionnaire Patient Version (PDUQp) [24], Severity Dependence Scale (SDS) [25–28], Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain (SOAPP) [29–32], Short form of the SOAPP-Revised (SOAPP-R) [33], Substance Dependence Severity Scale (SDSS) [34, 35], Tobacco, Alcohol, Prescription medication, and other Substance use (TAPS) tool [36, 37]. Die beschriebenen Validierungsstudien erfüllten nicht die Einschlusskriterien, sind aber im Anschluss näher aufgeführt.

Zudem wurden aus den 2.391 gescreenten Studien drei systematische Übersichtsarbeiten [38–40] identifiziert sowie zusätzlich Erhebungs-Instrumente ermittelt, die in diesen Studien eingesetzt wurden, um Substanzgebrauchsstörungen zu bestimmen. Zu diesen Instrumenten wurden ergänzende Recherchen durchgeführt. Die entsprechenden Informationen finden sich in den Fußnoten. Ergänzend wurde eine epidemiologische Arbeit im deutschen Kontext zu Substanzmissbrauch und Abhängigkeit gefunden, allerdings im illegalen Bereich [41].

Insgesamt konnte mit der Recherche kein publiziertes, validiertes, deutschsprachiges Instrument, welches die Einschlusskriterien erfüllte, gefunden werden.

#### **Ergebnisse aus der Recherche im deutschen Kontext:**

Aus den 41 Treffern der Recherche im deutschen Kontext konnten, mit Ausnahme einer Studie [1], keine Validierungsstudien ermittelt werden. Aus zwölf der 41 Studien, die eine Substanzgebrauchsstörung erfassten, gingen die folgenden Instrumente hervor, die Einsatz in den Studien fanden:

- Composite International Diagnostic Interview (CIDI), WHO<sup>4,5,6</sup> bzw. Composite International Diagnostic Interview - Substance Abuse Model (CIDI-SAM)<sup>7</sup>
- Composite International Diagnostic Interview (M-CIDI), Munich version, to assess patterns of use, abuse and dependence according to DSM-IV criteria<sup>8,9</sup>

---

<sup>4</sup> The World Health Organization World Mental Health Composite International Diagnostic Interview (WHO WMH-CIDI) <https://www.hcp.med.harvard.edu/wmhcid/> [z.g. 13.11.2018]

<sup>5</sup> Kessler, Üstün. 2004. Int J Methods Psychiatr Res. The World Mental Health (WMH) Survey Initiative Version of the World Health Organization (WHO) Composite International Diagnostic Interview (CIDI). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15297906>

<sup>6</sup> Cottler et al. 1991. Br J Psychiatry. The CIDI-core substance abuse and dependence questions: cross-cultural and nosological issues. The WHO/ADAMHA Field Trial. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1756341>

<sup>7</sup> Cottler et al. 1989. Br J Addict. The reliability of the CIDI-SAM: a comprehensive substance abuse interview. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2758153>

<sup>8</sup> Lachner et al. 1998. Eur Addict Res. Structure, content and reliability of the Munich-Composite International Diagnostic Interview (M-CIDI) substance use sections. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9740815>

<sup>9</sup> Piontek et al. 2011. Addiction. The validity of DSM-IV cannabis abuse and dependence criteria in adolescents and the value of additional cannabis use indicators. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21205060>

- European Addiction Severity Index (EuropASI)<sup>10,11</sup>
- Strukturiertes Klinisches Interview zur Diagnostik psychischer Störungen nach DSM-IV (SKID-I) bzw. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I (major mental) Disorders (SCID-I)<sup>12</sup>

### **Ergebnisse aus der Recherche im internationalen Kontext:**

Aus den 2.350 internationalen Rechercheergebnissen wurden 36 Validierungsstudien zu den im Folgenden aufgeführten Instrumenten identifiziert:

- Benzodiazepine Dependence Questionnaire (BDEPQ) [2–8],
- Cannabis Expectancy Questionnaire (CEQ) [9, 10],
- Current Opioid Misuse Measure (COMM) [11–13],<sup>13,14,15,16,17</sup>
- Marijuana Effect Expectancy Questionnaire (MEEQ) [14],
- Opioid addiction risk questionnaire [15],
- Opioid Risk Tool (ORT) [16],<sup>18,19</sup>
- Pain Medication Questionnaire (PMQ) [17–21],<sup>20</sup>
- Prescription Drug Use Questionnaire (PDUQ) [22, 23],
- Prescription Drug Use Questionnaire Patient Version (PDUQp) [24],
- Severity Dependence Scale (SDS) [25–28],<sup>21,22,23,24,25</sup>
- Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain (SOAPP) [29–32],

---

<sup>10</sup> European Addiction Severity Index. <http://www.emcdda.europa.eu/html.cfm/index3647EN.html> [z.g. 13.11.2018]

<sup>11</sup> Scheurich et al. 2000. J Stud Alcohol. Reliability and validity of the German version of the European Addiction Severity Index (EuropASI). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11188499>

<sup>12</sup> American Psychiatric Association. Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-5). <https://www.appi.org/products/structured-clinical-interview-for-dsm-5-scid-5> [z.g. 13.11.2018]

<sup>13</sup> McCaffrey et al. 2017. Pain Med. Development of a Brief Version of the Current Opioid Misuse Measure (COMM): The COMM-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29237039>

<sup>14</sup> Meltzer et al. 2011. Pain. Identifying prescription opioid use disorder in primary care: diagnostic characteristics of the Current Opioid Misuse Measure (COMM). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21177035>

<sup>15</sup> Finkelman et al. 2013. BMC Med Res Methodol. Shortening the Current Opioid Misuse Measure via computer-based testing: A retrospective proof-of-concept study. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24138225>

<sup>16</sup> Kovatch et al. 2017. Int J Methods Psychiatr Res. Evaluation and comparison of tools for diagnosing problematic prescription opioid use among chronic pain patients. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27774717>

<sup>17</sup> Morris et al. 2018. J Opioid Manag. A Rasch analysis of the Current Opioid Misuse Measure for patients with chronic pain. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29508891>

<sup>18</sup> Jones et al. 2013. J Opioid Manag. Preliminary data on a new opioid risk assessment measure: The Brief Risk Interview. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23709300>

<sup>19</sup> Lakha et al. 2014. Pain Med. Characteristics of chronic noncancer pain patients assessed with the opioid risk tool in a Canadian tertiary care pain clinic. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24832821>

<sup>20</sup> Holmes et al. 2006. Pain Pract. An opioid screening instrument: Long-term evaluation of the utility of the Pain Medication Questionnaire. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17309714>

<sup>21</sup> Bastiani et al. 2013. Addict Behav. Optimal scaling of the CAST and of SDS Scale in a national sample of adolescents. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23396173>

<sup>22</sup> Cuenca-Royo et al. 2012. Addict Behav. Psychometric properties of the CAST and SDS scales in young adult cannabis users. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22386300>

<sup>23</sup> Hides et al. 2007. Addiction. The reliability and validity of the Severity of Dependence Scale for detecting cannabis dependence in psychosis. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17207121>

<sup>24</sup> Iraurgi et al. 2010. Actas Esp Psiquiatr. Estimation of cutoff for the Severity of Dependence Scale (SDS) for opiate dependence by ROC analysis. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21117001>

<sup>25</sup> Kan et al. 1998. Addiction. An evaluation of DSM-III-R and ICD-10 benzodiazepine dependence criteria using Rasch modelling. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1032804>

- Short form of the SOAPP-Revised (SOAPP-R) [33],<sup>26,27,28</sup>
- Substance Dependence Severity Scale (SDSS) [34, 35],<sup>29</sup>
- Tobacco, Alcohol, Prescription medication, and other Substance use (TAPS) tool [36, 37].

Becker et al. identifizierten in ihrer systematischen Übersichtsarbeit zu Instrumenten zur Patientenselbstausskunft zur Bewertung der Sicherheit, Wirksamkeit und des Missbrauchs von Opioiden im Rahmen der Therapie chronischer Schmerzen neun unterschiedliche Instrumente [38]. Darunter waren das Pain Assessment and Documentation Tool (PADT) (eine Studie), der Bowel Function Index (BFI) (zwei Studien), das Patient Assessment of Constipation Symptoms (PAC-SYM) (eine Studie), das Bowel Function Diary (BF-Diary) (eine Studie), das Current Opioid Misuse Measure (COMM) (drei Studien), der Prescription Drug Use Questionnaire patient version (PDUQ-p) (zwei Studien), der modifizierte Pain Medication Questionnaire (mPMQ) (eine Studie), der Prescription Opioid Misuse Index (POMI) (eine Studie) und die Prescribed Opioid Difficulties Scale (PODS) (zwei Studien) [38]. In der QUADAS-Qualitätsbewertung wurden alle Instrumente mit einem zweifelhaften klinischen Nutzen bewertet, wobei angeführt wird, dass nicht alle Instrumente alle relevanten Kriterien abdeckten und zu lang waren, um machbar in der klinischen Praxis zu sein, vor allem im allgemeinmedizinischen Kontext, wo multiple chronische Erkrankungen zu finden sind [38]. Das PODS Instrument wird als grenzwertig machbar eingestuft, es wird aber auf die notwendige Schulung in Bezug auf das Instrument und dessen Anwendung in der klinischen Praxis hingewiesen [38]. Ebenso wird darauf hingewiesen, dass es ein Manko darstellt, dass keins der Instrumente in der klinischen Praxis getestet wurde [38].

Lawrence et al. untersuchten in ihrer systematischen Übersichtsarbeit validierte Instrumente zur Bestimmung des Risikos eines problematischen Analgetikagebrauchs bei Patienten mit chronischen Schmerzen und schlossen 30 Studien ein [40]. Sie identifizierten 14 Instrumente und schlussfolgern, dass für die Vorhersage eines Missbrauchs mit verschreibungspflichtigen Opioiden der Pain Medication Questionnaire (PMQ) und der Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain (SOAPP) die beste Evidenzgrundlage haben sowie der Current Opioid Misuse Measure (COMM) für einen vorhandenen Missbrauch [40].

Lopez-Pelayo et al. suchten nach Instrumenten zum Screening sowie zur Diagnostik von Cannabis-bezogenen Störungen und fanden 25 Instrumente, darunter spezifische Skalen zur Ermittlung von Cannabis-Gebrauchsstörungen (n=6), Skalen zur Ermittlung von Gebrauchsstörungen allgemein (n=4), strukturierte Interviews (n=7) sowie Instrumente zur Quantifizierung des Cannabis-Gebrauchs (n=8) [39]. Unter den Instrumenten waren der Cannabis Problems Questionnaire (CPQ), der Cannabis Abuse Screening Test (CAST), der Cannabis Use Disorder Identification Test (CUDIT), der Marijuana Screening Inventory (MSI), die Marijuana Problem Scale (MPS), der Risk and Consequences Questionnaire (RCQ), die Severity Dependence Scale (SDS), das CRAFFT Instrument, der Drug Use Disorder Identification Test (DUDIT), der Alcohol, Smoking, and Substance Involvement Screening Test (ASSIST), der Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI), das Child and Adolescent Psychiatric Assessment (CAPA-C), der Drug Use History Form (DUHF), das Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders (PRISM), das MINI interview, das Alcohol Use Disorder and Associated Disabilities Interview Schedule (AUDADIS), das SCID Interview, der Timeline Follow-Back (TLFB), das Cannabis Use Daily Instrument (CUD), das Audio-Computer Assisted Self-Interview (ACASI) [39].

Zusätzlich wurden aus den internationalen Studien weitere, in den Studien zur Erfassung einer Substanzgebrauchsstörung verwandte Instrumente ermittelt. Eingesetzt wurden neben den bereits genannten:

---

<sup>26</sup> Finkelman et al. 2015. Pain Med. Shortening the Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain-Revised (SOAPP-R): A Proof-of-Principle Study for Customized Computer-Based Testing.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26176496>

<sup>27</sup> Jones et al. 2012. Clin J Pain. A comparison of various risk screening methods in predicting discharge from opioid treatment. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21750461>

<sup>28</sup> Lutz J. Predicting Risk for Opioid Misuse in Chronic Pain with a Single-Item Measure of Catastrophic Thinking. J Am Board Fam Med 2017; 30(6):828–31. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29180559>

<sup>29</sup> Velez-Moreno et al. 2015. Eur Addict Res. Reliability and validity of the Spanish version of the substance dependence severity scale. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25376716>



- Addiction Research Center Inventory-49 items (ARCI)<sup>30,31,32</sup>
- Addiction Severity Index (ASI)<sup>33,34,35,36</sup>
- Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST-Lite)<sup>37,38</sup>
- Alcohol Use Disorder and Associated Disabilities Interview Schedule-DSM-IV Version (AUDADIS-IV)<sup>39</sup>
- Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire (BWSQ, Tyrer et al. 1990)<sup>40,41</sup>
- CAGE-Adapted to Include Drugs (CAGE-AID) and CAGE-Opioid (alternative version)<sup>42</sup>

---

<sup>30</sup> Arasteh et al. 1999. Drug Alcohol Depend. Response patterns of the Spanish version of the 49-item short form of the Addiction Research Center Inventory after the use of sedatives, stimulants, and opioids.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10402156>

<sup>31</sup> Bieber et al. 2008. Experimental and clinical psychopharmacology . Retrospective accounts of initial subjective effects of opioids in patients treated for pain who do or do not develop opioid addiction: A pilot case-control study.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18837639>

<sup>32</sup> Lamas et al. 1994. Drug Alcohol Depend . Spanish version of the 49-item short form of the Addiction Research Center Inventory (ARCI). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7956749>

<sup>33</sup> Krenz et al. 2004. Eur Addict Res. French version of the addiction severity index (5th Edition): Validity and reliability among Swiss opiate-dependent patients. French validation of the Addiction Severity Index.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15367819>

<sup>34</sup> McLellan et al. 2006. Am J Addict. The Addiction Severity Index at 25: Origins, contributions and transitions.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16595348>

<sup>35</sup> McLellan et al. 1992. J Subst Abuse Treat. The Fifth Edition of the Addiction Severity Index.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1334156>

<sup>36</sup> Scheurich et al. 2000. J Stud Alcohol. Reliability and validity of the German version of the European Addiction Severity Index (EuropASI). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11188499>

<sup>37</sup> Ali et al. 2013. Drug Alcohol Depend . Ultra-rapid screening for substance-use disorders: The Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST-Lite). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23561823>

<sup>38</sup> Barreto et al. 2014. Addict Behav . Development of a self-report format of ASSIST with university students..  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24727111>

<sup>39</sup> Ruan et al. 2008. Drug Alcohol Dependend. The alcohol use disorder and associated disabilities interview schedule-IV (AUDADIS-IV): reliability of new psychiatric diagnostic modules and risk factors in a general population sample. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17706375>

<sup>40</sup> Couvee et al. 2002. Addiction. The Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire: Psychometric evaluation during a discontinuation program in depressed chronic benzodiazepine users in general practice.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11964110>

<sup>41</sup> Tyrer et al. 1990. J Affect Disord. The Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1971833>

<sup>42</sup> Lee et al. 2018. Anesthesia & Analgesia. Usefulness of the Korean Version of the CAGE-Adapted to Include Drugs Combined With Clinical Predictors to Screen for Opioid-Related Aberrant Behavior.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29944519>



- Cannabis Abuse Screening Test (CAST)<sup>43,44,45,46,47,48,49,50,51</sup>
- Cannabis Use Disorders Identification Test - Revised (CUDIT-R)<sup>52,53,54</sup>
- Cannabis Use Inventory (DFAQ-CU)<sup>55</sup>
- Cannabis Use Problems Identification Test (CUPIT)<sup>56,57</sup>
- Cannabis Problems Questionnaire (CPQ)<sup>58,59,60</sup>
- Cannabis Withdrawal Scale<sup>61</sup>
- DSM-Guided-Cannabis Screen (DSM-G-CS)<sup>62</sup>

---

<sup>43</sup> Bastiani et al. 2013. *Addict Behav.* Optimal scaling of the CAST and of SDS Scale in a national sample of adolescents. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23396173>

<sup>44</sup> Cuenca-Royo et al. 2012. *Addict Behav.* Psychometric properties of the CAST and SDS scales in young adult cannabis users. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22386300>

<sup>45</sup> Fernandez-Artamendi et al. 2012. *Subst Abuse Treat Prev Policy.* Screening of cannabis-related problems among youth: The CPQ-A-S and CAST questionnaires. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22471908>

<sup>46</sup> Legleye et al. 2013. *Int J Methods Psychiatr Res.* A validation of the Cannabis Abuse Screening Test (CAST) using a latent class analysis of the DSM-IV among adolescents. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23519957>

<sup>47</sup> Legleye et al. 2017. *Int J Methods Psy Res.* Assessing the structure of the CAST (Cannabis Abuse Screening Test) in 13 European countries using multigroup analyses. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27981662>

<sup>48</sup> Legleye et al. 2015. *Int J Methods Psychiatr Res.* Properties of the Cannabis Abuse Screening Test (CAST) in the general population. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26077195>

<sup>49</sup> Legleye et al. 2011. *Drug Alcohol Depend.* Psychometric properties of the Cannabis Abuse Screening Test (CAST) in a French sample of adolescents. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20869178>

<sup>50</sup> Legleye et al. 2018. *Int J Methods Psychiatr Res.* The Cannabis Abuse Screening Test and the DSM-5 in the general population: Optimal thresholds and underlying common structure using multiple factor analysis. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29124816>

<sup>51</sup> Legleye et al. 2012. *Eur Addict Res.* Validation of the Cannabis Abuse Screening Test in a sample of cannabis inpatients. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22472963>

<sup>52</sup> Annaheim et al. 2008. *Eur Addict Res.* How to screen for problematic cannabis use in population surveys: An evaluation of the Cannabis Use Disorders Identification Test (CUDIT) in a Swiss sample of adolescents and young adults. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18583916>

<sup>53</sup> Annaheim et al. 2011. *Int J Methods Psychiatr Res.* Revising the Cannabis Use Disorders Identification Test (CUDIT) by means of Item Response Theory. 2010; 19(3):142–55. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20812291>

<sup>54</sup> Loflin et al. 2018. *Am J Drug Alcohol Abuse.* Assessment of the validity of the CUDIT-R in a subpopulation of cannabis users. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29058471>

<sup>55</sup> Cuttler et al. 2017. *PLoS One.* Measuring cannabis consumption: Psychometric properties of the Daily Sessions, Frequency, Age of Onset, and Quantity of Cannabis Use Inventory (DFAQ-CU). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28552942>

<sup>56</sup> Bashford et al. 2010. *Addiction.* The Cannabis Use Problems Identification Test (CUPIT): Development, reliability, concurrent and predictive validity among adolescents and adults. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20403014>

<sup>57</sup> Evren et al. 2017. *J Psychoactive Drugs.* Psychometric Properties of the Turkish Versions of the Cannabis Use Problems Identification Test (CUPIT) and the Adult Cannabis Problems Questionnaire (CPQ). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28195831>

<sup>58</sup> Copeland et al. 2005. *Drug Alcohol Depend.* The Cannabis Problems Questionnaire: Factor structure, reliability, and validity. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15916867>

<sup>59</sup> Fernandez-Artamendi et al. 2012. *Subst Abuse Treat Prev Policy.* Screening of cannabis-related problems among youth: The CPQ-A-S and CAST questionnaires. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22471908>

<sup>60</sup> Martin et al. 2006. *Addict Behav.* The Adolescent Cannabis Problems Questionnaire (CPQ-A): Psychometric properties. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16626880>

<sup>61</sup> Allsop et al. 2011. *Drug Alcohol Depend.* The Cannabis Withdrawal Scale development: Patterns and predictors of cannabis withdrawal and distress. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21724338>

<sup>62</sup> Alexander et al. 2011. *Addict Behav.* The DSM Guided Cannabis Screen (DSM-G-CS): description, reliability, factor structure and empirical scoring with a clinical sample. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21741769>

- Leeds Dependence Questionnaire (LDQ; Raistrick et al., 1994)<sup>63,64,65</sup>
- Marijuana Motives Measure (MMM)<sup>66</sup>
- Opiate Dependence Questionnaire (SODQ)<sup>67</sup>
- Prescription Opioid Misuse Index (POMI)<sup>68</sup>
- Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders (PRISM)<sup>69</sup>
- Questionnaire on Differentiated Assessment of Addiction (QDAA)<sup>70</sup>
- Questionnaire adapted from the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV) criteria for evaluation of dependence<sup>71</sup>
- Rapid Opioid Dependence Screen (RODS)<sup>72</sup>
- Semi-Structured Assessment for Drug Dependence and Alcoholism (SSADDA)<sup>73,74,75,76</sup>
- Semi-structured WHO Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry (SCAN)<sup>77</sup>
- Substance Abuse Outcomes Module (SAOM)<sup>78</sup>

---

<sup>63</sup> Galecki et al. 2016. Psychol Assess. Item analysis of the Leeds Dependence Questionnaire in community treatment centers. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27537001>

<sup>64</sup> Kelly et al. 2010. Addict Behav. Psychometric validation of the Leeds Dependence Questionnaire (LDQ) in a young adult clinical sample. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20004062>

<sup>65</sup> Raistrick et al. 1994. Addiction. Development of the Leeds Dependence Questionnaire (LDQ): A questionnaire to measure alcohol and opiate dependence in the context of a treatment evaluation package. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8044122>

<sup>66</sup> Benschop et al. 2015. Addict Behav. Reliability and validity of the Marijuana Motives Measure among young adult frequent cannabis users and associations with cannabis dependence. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25240105>

<sup>67</sup> Burgess et al. 1989. Br J Addict. Severity of opiate dependence in an Australian sample: Further validation of the SODQ. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2611427>

<sup>68</sup> Knisely et al. 2008. J Subst Abuse Treat. Prescription Opioid Misuse Index: A brief questionnaire to assess misuse. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18657935>

<sup>69</sup> Simons et al. 2018. Pain. PRISM: a brief screening tool to identify risk in parents of youth with chronic pain. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30247263>

<sup>70</sup> Grusser et al. 2004. Psychother Psychosom Med Psychol. Psychometric properties and initial validation of the questionnaire on differentiated assessment of addiction. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15494890>

<sup>71</sup> Orriols et al. 2009. Drug Saf. Evaluation of abuse and dependence on drugs used for self-medication: A pharmacoepidemiological pilot study based on community pharmacies in France. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19722729>

<sup>72</sup> Wickersham JA. Validation of a Brief Measure of Opioid Dependence: The Rapid Opioid Dependence Screen (RODS). J Correct Health Care 2015; 21(1):12–26. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25559628>

<sup>73</sup> Feinn et al. 2009. J Stud Alcohol Drugs. Sources of unreliability in the diagnosis of substance dependence. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19371499>

<sup>74</sup> Malison et al. 2011. Addict Behav. Inter-rater reliability and concurrent validity of DSM-IV opioid dependence in a Hmong isolate using the Thai version of the Semi-Structured Assessment for Drug Dependence and Alcoholism (SSADDA). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20888699>

<sup>75</sup> Pierucci-Lagha et al. 2005. Drug Alcohol Depend. Diagnostic reliability of the Semi-structured Assessment for Drug Dependence and Alcoholism (SSADDA). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15896927>

<sup>76</sup> Pierucci-Lagha et al. 2007. Drug Alcohol Depend. Reliability of DSM-IV diagnostic criteria using the semi-structured assessment for drug dependence and alcoholism (SSADDA). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17590536>

<sup>77</sup> Compton et al. 1996. Drug Alcohol Depend 1996. Comparing assessments of DSM-IV substance dependence disorders using CIDI-SAM and SCAN. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8842630>

<sup>78</sup> Smith et al. 2006. Psychiatric Services. Reliability and validity of the substance abuse outcomes module. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17035565>

## Literatur

1. Nakovics H, Diehl A, Geiselhart H, Mann K: Entwicklung und Validierung eines Instrumentes zur substanzunabhängigen Erfassung von Craving: Die Mannheimer Craving Scale (MaCS). *Psychiatr Prax* 2009; 36(2): 72–8.
2. Baillie AJ, Mattick RP: The benzodiazepine dependence questionnaire: Development, reliability and validity. *Br J Psychiatry* 1996; 169(3): 276–81.
3. Kan CC, Breteler MH, Timmermans EA, van der Ven AH, Zitman FG: Scalability, reliability, and validity of the benzodiazepine dependence self-report questionnaire in outpatient benzodiazepine users. *Comprehensive psychiatry* 1999; 40(4): 283–91.
4. Kan CC, Breteler MH, van der Ven AH, Timmermans MA, Zitman FG: Assessment of benzodiazepine dependence in alcohol and drug dependent outpatients: A research report. *Subst Use Misuse* 2001; 36(8): 1085–109.
5. Kan CC, Breteler MH, van der Ven AH, Zitman FG: Cross-validation of the benzodiazepine dependence self-report questionnaire in outpatient benzodiazepine users. *Comprehensive psychiatry* 2001; 42(5): 433–9.
6. Kan CC, Hilberink SR, Breteler MHM: Determination of the main risk factors for benzodiazepine dependence using a multivariate and multidimensional approach. *Comprehensive psychiatry* 2004; 45(2): 88–94.
7. Oude Voshaar RC, Mol AJJ, Gorgels WJM, et al.: Cross-validation, predictive validity, and time course of the Benzodiazepine Dependence Self-Report Questionnaire in a benzodiazepine discontinuation trial. *Comprehensive psychiatry* 2003; 44(3): 247–55.
8. Minaya O, Fresan A, Cortes-Lopez JL, Nanni R, Ugalde O: The Benzodiazepine Dependence Questionnaire (BDEPQ): Validity and reliability in Mexican psychiatric patients. *Addict Behav* 2011; 36(8): 874–7.
9. Connor JP, Gullo MJ, Feeney GFX, Young RM: Validation of the Cannabis Expectancy Questionnaire (CEQ) in adult cannabis users in treatment. *Drug Alcohol Depend* 2011; 115(3): 167–74.
10. Quinn CA, Wilson H, Cockshaw W, Barkus E, Hides L: Development and validation of the cannabis experiences questionnaire - Intoxication effects checklist (CEQ-I) short form. *Schizophr Res* 2017; 189: 91–6.
11. Butler SF, Budman SH, Fernandez KC, et al.: Development and validation of the Current Opioid Misuse Measure. *Pain* 2007; 130(1-2): 144–56.
12. Butler SF, Budman SH, Fanciullo GJ, Jamison RN: Cross validation of the current opioid misuse measure to monitor chronic pain patients on opioid therapy. *Clin J Pain* 2010; 26(9): 770–6.
13. Meltzer EC, Rybin D, Saitz R, et al.: Identifying prescription opioid use disorder in primary care: Diagnostic characteristics of the Current Opioid Misuse Measure (COMM). *Pain* 2011; 152(2): 397–402.
14. Aarons GA, Brown SA, Stice E, Coe MT: Psychometric evaluation of the marijuana and stimulant effect expectancy questionnaires for adolescents. *Addict Behav* 2001; 26(2): 219–36.
15. Leonardi C, Vellucci R, Mammucari M, Fanelli G: Opioid risk addiction in the management of chronic pain in primary care: The addition risk questionnaire. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19(24): 4898–905.
16. Jones T, Passik SD: A comparison of methods of administering the opioid risk tool. *J Opioid Manag* 2011; 7(5): 347–51.
17. Adams LL, Gatchel RJ, Robinson RC, et al.: Development of a self-report screening instrument for assessing potential opioid medication misuse in chronic pain patients. *J Pain Symptom Manage* 2004; 27(5): 440–59.
18. Dowling LS, Gatchel RJ, Adams LL, Stowell AW, Bernstein D: An evaluation of the predictive validity of the Pain Medication Questionnaire with a heterogeneous group of patients with chronic pain. *J Opioid Manag* 2007; 3(5): 257–66.
19. Buelow AK, Haggard R, Gatchel RJ: Additional validation of the pain medication questionnaire in a heterogeneous sample of chronic pain patients. *Pain Pract* 2009; 9(6): 428–34.
20. Hojsted J, Nielsen PR, Kendall S, Frich L, Sjogren P: Validation and usefulness of the Danish version of the Pain Medication Questionnaire in opioid-treated chronic pain patients. *Acta anaesthesiologica scandinavica* 2011; 55(10): 1231–8.
21. Ferrari R, Duse G, Capraro M, Visentin M: Risk assessment of opioid misuse in italian patients with chronic noncancer pain. *Pain Res Treat* 2014; 2014: 584986.
22. Compton PA, Wu SM, Schieffer B, Pham Q, Naliboff BD: Introduction of a self-report version of the Prescription Drug Use Questionnaire and relationship to medication agreement noncompliance. *J Pain Symptom Manage* 2008; 36(4): 383–95.
23. Banta-Green CJ, Merrill JO, Doyle SR, Boudreau DM, Calsyn DA: Measurement of opioid problems among chronic pain patients in a general medical population. *Drug Alcohol Depend* 2009; 104(1-2): 43–9.
24. Beaudoin FL, Merchant RC, Clark MA: Prevalence and Detection of Prescription Opioid Misuse and Prescription Opioid Use Disorder Among Emergency Department Patients 50 Years of Age and Older: Performance of the Prescription Drug Use Questionnaire, Patient Version. *Am J Geriatr Psychiatry* 2016; 24(8): 627–36.
25. las Cuevas C de, Sanz EJ, La Fuente JA de, Padilla J, Berenguer JC: The Severity of Dependence Scale (SDS) as screening test for benzodiazepine dependence: SDS validation study. *Addiction* 2000; 95(2): 245–50.
26. Martin G, Copeland J, Gates P, Gilmour S: The Severity of Dependence Scale (SDS) in an adolescent population of cannabis users: Reliability, validity and diagnostic cut-off. *Drug Alcohol Depend* 2006; 83(1): 90–3.
27. Lundqvist C, Benth JS, Grande RB, Aaseth K, Russell MB: An adapted Severity of Dependence Scale is valid for the detection of medication overuse: The Akershus study of chronic headache. *Eur J Neurol* 2011; 18(3): 512–8.

28. van der Pol P, Liebrechts N, Graaf R de, Korf DJ, van den Brink W, van Laar M: Reliability and validity of the Severity of Dependence Scale for detecting cannabis dependence in frequent cannabis users. *Int J Methods Psychiatr Res* 2013; 22(2): 138–43.
29. Akbik H, Butler SF, Budman SH, Fernandez K, Katz NP, Jamison RN: Validation and clinical application of the Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain (SOAPP). *J Pain Symptom Manage* 2006; 32(3): 287–93.
30. Butler SF, Budman SH, Fernandez K, Jamison RN: Validation of a screener and opioid assessment measure for patients with chronic pain. *Pain* 2004; 112(1-2): 65–75.
31. Butler SF, Fernandez K, Benoit C, Budman SH, Jamison RN: Validation of the revised Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain (SOAPP-R). *J Pain* 2008; 9(4): 360–72.
32. Butler SF, Budman SH, Fernandez KC, Fanciullo GJ, Jamison RN: Cross-Validation of a Screener to Predict Opioid Misuse in Chronic Pain Patients (SOAPP-R). *J Addict Med* 2009; 3(2): 66–73.
33. Finkelman MD, Smits N, Kulich RJ, et al.: Development of Short-Form Versions of the Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain-Revised (SOAPP-R): A Proof-of-Principle Study. *Pain Med* 2017; 18(7): 1292–302.
34. Miele GM, Carpenter KM, Smith Cockerham M, Trautman KD, Blaine J, Hasin DS: Substance Dependence Severity Scale (SDSS): Reliability and validity of a clinician-administered interview for DSM-IV substance use disorders. *Drug Alcohol Depend* 2000; 59(1): 63–75.
35. Miele GM, Carpenter KM, Cockerham MS, Trautman KD, Blaine J, Hasin DS: Substance Dependence Severity Scale: Reliability and validity for ICD-10 substance use disorders. *Addict Behav* 2001; 26(4): 603–12.
36. McNeely J, Wu L-T, Subramaniam G, et al.: Performance of the Tobacco, Alcohol, Prescription Medication, and Other Substance Use (TAPS) Tool for Substance Use Screening in Primary Care Patients. *Ann Intern Med* 2016; 165(10): 690–9.
37. Wu L-T, McNeely J, Subramaniam GA, Sharma G, VanVeldhuisen P, Schwartz RP: Design of the NIDA clinical trials network validation study of tobacco, alcohol, prescription medications, and substance use/misuse (TAPS) tool. *Contemp Clin Trials* 2016; 50: 90–7.
38. Becker WC, Fraenkel L, Edelman EJ, et al.: Instruments to assess patient-reported safety, efficacy, or misuse of current opioid therapy for chronic pain: A systematic review. *Pain* 2013; 154(6): 905–16.
39. Lopez-Pelayo H, Batalla A, Balcells MM, Colom J, Gual A: Assessment of cannabis use disorders: A systematic review of screening and diagnostic instruments. *Psychological medicine* 2015; 45(6): 1121–33.
40. Lawrence R, Mogford D, Colvin L: Systematic review to determine which validated measurement tools can be used to assess risk of problematic analgesic use in patients with chronic pain. *Br J Anaesth* 2017; 119(6): 1092–109.
41. Perkonig A, Lieb R, Wittchen HU: Substance use, abuse and dependence in Germany. A review of selected epidemiological data. *Eur Addict Res* 1998; 4(1-2): 8–17.

## Anhang 2.2 Therapie Benzodiazepine

### Evidenzzusammenfassung zur S3-Leitlinie Medikamentenbezogene Störungen – Benzodiazepine / Therapie Stand: 29. August 2018

Aus der systematischen Literaturrecherche wurden vier systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen identifiziert [1–4]. Zwei der Arbeiten haben die AMSTAR 2 Bewertung „High“ [1, 2] und zwei die Bewertung „Critically Low“ [3, 4] erhalten. Die Qualität der ermittelten Evidenz wird in allen Übersichtsarbeiten mit gering bis sehr gering bewertet.

Zusätzlich wurden im Updatezeitraum der Recherche fünf relevante, randomisierte kontrollierte Studien ermittelt [5–9], wobei zwei der Publikationen eine Studie beschreiben, aber Ergebnisse für unterschiedlichem Nachbeobachtungszeiten beschreiben [5, 6]. Die Bewertung der Domänen des Risk of Bias Tools zeigten ein geringes Risiko im Selektions-Bias, wobei bei zwei der Studien [7, 8] der Punkt der Geheimhaltung der Randomisierung unklar blieb. Die Domäne Performance-Bias wurde bei drei Studien als hoch bewertet [5–7], wobei eine Verblindung der Teilnehmer und des Personals als nicht möglich beschrieben wird, bei einer als gering [8] und bei einer blieb die Bewertung unklar [9]. Die Verblindung der Evaluation wurde nur in zwei Studie beschrieben [5, 6], bei den restlichen blieb sie unklar (Detection-Bias). Die Domäne Attrition-Bias wurde bei zwei der Studien gering bewertet [8, 9], bei den drei weiteren blieb sie unklar [5–7], wobei in drei der Studien keine Intention-To-Treat-Analysen, sondern per Protokoll-Analysen durchgeführt wurden [5–7]. Die Domäne Reporting-Bias wurde in allen Studien als unklar bewertet und weitere Bias-Ursachen mit gering, mit der Ausnahme der Bewertung der Interessenkonflikte mit hoch bei einer Studie [8]. Die Studien zeigen Limitationen, beispielsweise durch die Populationsgröße und starke Streuungen.

#### **Pharmakologische Interventionen:**

Baandrup et al. schlossen 38 Studien in ihre Übersichtsarbeit ein und zeigten Ergebnisse für 18 verschiedene Vergleiche zum Einsatz von pharmakologischen Interventionen zur Erleichterung eines Therapieabbruchs mit Benzodiazepinen bei Langzeitanwendung und/oder Abhängigkeit [1]. Dabei scheinen Valproat (1 Studie, 27 Teilnehmer; Risk Ratio (RR) 2.55, 95% Konfidenzintervall (KI) 1.08 - 6.03; sehr geringe Evidenzqualität) und trizyklische Antidepressiva (1 Studie, 47 Teilnehmer; RR 2.20, 95% KI 1.27 - 3.82; geringe Evidenzqualität) einen potentiell positiven Effekt auf die Beendigung der Benzodiazepin-Therapie haben zu können. Entzugssymptome könnten potentiell durch Pregabalin (1 Studie, 106 Teilnehmer; mittlere Differenz (MD) -3.10 Punkte, 95% KI -3.51 bis -2.69; sehr geringe Evidenzqualität), Captodiam (1 Studie, 81 Teilnehmer; MD -1.00 Punkte, 95% KI -1.13 bis -0.87; sehr geringe Evidenzqualität), Paroxetin (2 Studien, 99 Teilnehmer; MD -3.57 Punkte, 95% KI -5.34 bis -1.80; sehr geringe Evidenzqualität), trizyklische Antidepressiva (1 Studie, 38 Teilnehmer; MD -19.78 Punkte, 95% KI -20.25 bis -19.31; sehr geringe Evidenzqualität) und Flumazenil (3 Studien, 58 Teilnehmer; standardisierte MD -0.95, 95% KI -1.71 bis -0.19; sehr geringe Evidenzqualität) verbessert werden. Positive Effekte auf die Reduktion von Angst-Symptomen könnten Carbamazepin (1 Studie, 36 Teilnehmer; MD -6.00 Punkte, 95% KI -9.58 bis -2.42; sehr geringe Evidenzqualität), Pregabalin (1 Studie, 106 Teilnehmer; MD -4.80 Punkte, 95% KI -5.28 bis -4.32; sehr geringe Evidenzqualität), Captodiam (1 Studie, 81 Teilnehmer; MD -5.70 Punkte, 95% KI -6.05 bis -5.35; sehr geringe Evidenzqualität), Paroxetin (2 Studien, 99 Teilnehmer; MD -6.75 Punkte, 95% KI -9.64 bis -3.86; sehr geringe Evidenzqualität) und Flumazenil (1 Studie, 18 Teilnehmer; MD -1.30 Punkte, 95% KI -2.28 bis -0.32; sehr geringe Evidenzqualität) haben. Bei Flumazenil gab es einen Zusammenhang mit einem höheren Risiko für ein schweres Entzugssyndrom, so dass eine Studie vorzeitig beendet wurde. Alpidem scheint den Entzug sowie die Intensität einer Entzugssymptomatik zu verschlechtern. Magnesiumaspartat scheint die Zahl derer zu senken, die eine Benzodiazepintherapie beenden (1 Studie, 144 Teilnehmer; RR 0.80, 95% KI 0.66 - 0.96; NNTH 5.8; sehr geringe Evidenzqualität). [1]

Lähteenmäki et al. fanden in einer randomisierten kontrollierten Studie, dass die langsame Dosisreduktion von Benzodiazepinen in Kombination mit psychosozialer Unterstützung erfolgreich in Bezug auf die kurzzeitige Abstinenz nach dem untersuchten einmonatigen Entzug sein könnte, fanden aber keinen Unterschied zwischen einer zusätzlichen Gabe von Melantonin oder Placebo (Melantonin Gruppe: 31 erfolgreiche Kurzzeitentzüge [ITT 67% (95% KI 54, 81), per Protokoll 69% (95% KI 55, 82)]; Placebo Gruppe: 39 [85% (95% KI 74, 95), per Protokoll 87% (95% KI 77, 97)]; ITT P = 0.051; per Protokoll P = 0.043) [8].



### **Psychosoziale Interventionen:**

Darker et al. schlossen 25 Studien ein und führten mit 15 dieser Studien zwei Meta-Analysen durch, um den Effekt einer kognitiven Verhaltenstherapie als Ergänzung zum Ausschleichen gegen das Ausschleichen allein (11 Studien, 575 Teilnehmer) sowie den Effekt von Motivational Interviewing gegenüber der üblichen Behandlung (4 Studien, 80 Teilnehmer) zu testen [2]. In den restlichen eingeschlossenen Studien wurden unterschiedliche Ansätze getestet. Es gab Hinweise auf ein erfolgreicherer Beenden der Benzodiazepintherapie durch die Kombination des Ausschleichens mit einer kognitiven Verhaltenstherapie während der vier Wochen nach Therapieende (9 Studien, 423 Teilnehmer; RR 1.40, 95% KI 1.05 - 1.86; moderate Evidenzqualität) sowie während des dreiwöchigen Follow-ups (11 Studien, 575 Teilnehmer; RR 1.51, 95% KI 1.15 - 1.98; moderate Evidenzqualität). Das weitere Follow-up bis zu 24 Monaten ermittelte keinen signifikanten Effekt. Der Effekt von Motivational Interviewing blieb auf Grund der sehr schlechten Qualität der Evidenz unklar. Erfolgsversprechend in der Reduktion der Benzodiazepin-Anwendung waren in einzelnen Studien: ein patientenindividuelles Schreiben des behandelnden Arztes gegenüber einem Standardschreiben (1 Studie, 322 Teilnehmer; RR 1.70, 95% KI 1.07 - 2.70), ein standardisiertes Interview gegenüber der üblichen Betreuung (1 Studie, 139 Teilnehmer; RR 13.11, 95% KI 3.25 - 52.83) sowie Entspannungstechniken gegenüber der üblichen Betreuung (1 Studie, 60 Teilnehmer; RR 2.20, 95% KI 1.23 - 3.94). Andere Interventionen beschrieben keinen Vorteil. [2]

Dou et al. identifizierten ebenso die kognitive Verhaltenstherapie als erfolgsversprechenden Ansatz beim Ausschleichen der Benzodiazepine (3 Studien, n = 52 - 180, OR 1.93, 95 % KI 1.13 – 3.29, p = 0.02) sowie die Schulung und Anleitung der Patienten (3 Studien, n = 139 – 532, OR 5.94, 95 % KI 3.99 – 8.83, p < 0.00001) im Vergleich zum Ausschleichen allein [4].

Auch Gould et al. fanden in ihrer Übersichtsarbeit aus 16 Studien, von denen sich 10 mit dem Entzug von Benzodiazepinen befassten, einen signifikanten Vorteil der Kombination des betreuten Entzugs mit einer Psychotherapie (Odds Ratio (OR) = 5.06, 95% KI 2.68–9.57, P < 0.00001; NNT = 3) bei älteren Patienten [3]. Zudem identifizierten sie aus acht Studien, die sich mit Interventionen in Bezug auf die Änderung des Verschreibungsverhaltens befassten (Schulung, Medication Review, Bereitstellung eines Verordnungs-Feedbacks), einen signifikanten Unterschied zur üblichen Betreuung (OR = 1.43, 95% KI 1.02–2.02, P=0.04; NNT = 13) [3].

Unter den randomisierten kontrollierten Studien fanden Bergedahl et al. keinen Unterschied zwischen der zusätzlichen Nutzung von Ohrakkupunktur oder einer kognitiven Verhaltenstherapie beim Absetzen von Zolpidem und Zopiclon; in beiden Gruppen behielten die Teilnehmer zum Ende der Intervention das vor der vier- beziehungsweise sechswöchigen Intervention vorgenommene Absetzen der Arzneimittel bei [7].

Tannenbaum et al. fanden in einer Studie, dass ein direktes Patientenschulungsprogramm, durchgeführt von Apotheken, das erfolgreiche Absetzen der Benzodiazepine förderte (OR 8.1; 95% KI 3.5-18.5 – adjustiert: OR 8.3; 95% KI 3.3-20.9) und die gemeinsame Entscheidungsfindung unterstützte [9]. Das Programm enthielt dabei Materialien zur Förderung der Selbstwirksamkeit, Informationen über Risiken bei der Anwendung von Benzodiazepinen, das Interaktionspotential sowie Vorschläge für eine effektivere, begleitende Behandlung von Schlafstörungen und Angst und Empfehlungen für ein Ausschleichen der Benzodiazepine. Die Teilnehmer wurden zudem dazu aufgefordert ihren Arzt oder Apotheker anzusprechen und ein mögliches Absetzen der Benzodiazepine zu diskutieren [9].

Auch Vicens et al. fanden, dass ein strukturiertes Schulungsprogramm für Patienten, durchgeführt von Allgemeinmedizinern, die Rate an beendeten Benzodiazepin-Therapien im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöhte (nach 12 Monaten: 76 von 168 (45,2 %) in einer Interventionsgruppe (SIW) und 86 von 191 (45,0 %) in der zweiten Interventionsgruppe (SIF), verglichen mit 26 von 173 (15,0 %) in der Kontrollgruppe; adjustiertes RR: 3.01 (95% KI 2.03–4.46, P<0.0001) SIW und 3 (95% KI 2.04–4.40, P<0.0001) SIF; keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Interventionsgruppen (RR = 1.00, 95% KI 0.78–1.28, P= 0.984); ARR 30.2% SIW und 30.0 SIF; NNT in beiden Gruppen 4 (95% KI 3-5) [6]. Der Effekt konnte auch noch nach einem 36-monatigen Follow-Up gezeigt werden (adjustiertes RR: 1.51 (95% KI = 1.10-2.05; P = 0.009) SIW und 1.59 (95% KI = 1.15-2.19; P = 0.005) SIF [5]. Das strukturierte Schulungsprogramm bestand dabei aus Informationen zur Abhängigkeit und zu Entzugssymptomen von Benzodiazepinen, dem Risiko und Folgen einer Langzeitanwendung, einer Aufklärung über die Reduktion von Arzneimitteln und Anleitungen zur Selbst-Hilfe als Unterstützung bei Schlaflosigkeit; die zweite Interventionsgruppe erhielt zusätzlich ergänzendes schriftliches Material bei weniger Kontakt zum Arzt [6].

### **Ergänzung:**

Es wurden beim Screening der randomisierten kontrollierten Studien drei Einträge aus Clinical Trials sowie eine Publikation eines Studienprotokolls identifiziert, zu denen noch keine Ergebnisse publiziert wurden:

NCT02281175. How to Ease the Withdrawal of Tranquilizers Among Older Consumers? <https://clinicaltrials.gov/show/nct02281175> 2014:CN-01549914

NCT02715440. Stopping Benzodiazepines and Related Molecules Among Elderly Living in Residential Institutions. <https://clinicaltrials.gov/show/nct02715440> 2016:CN-01556739

NCT02831894. The Role of Tapering Pace and Selected Traits on Hypnotic Discontinuation. <https://clinicaltrials.gov/show/nct02831894> 2016:CN-01584260

Yeung W-F. Electroacupuncture for tapering off long-term benzodiazepine use: Study protocol of randomized controlled trial. *BMC Complement Altern Med* 2017; 17(1):183.

## Literatur

1. Baandrup L, Ebdrup BH, Rasmussen JO, Lindschou J, Gluud C, Glenthøj BY: Pharmacological interventions for benzodiazepine discontinuation in chronic benzodiazepine users. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 3: CD011481.
2. Darker CD, Sweeney BP, Barry JM, Farrell MF, Donnelly-Swift E: Psychosocial interventions for benzodiazepine harmful use, abuse or dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(5): CD009652.
3. Gould RL, Coulson MC, Patel N, Highton-Williamson E, Howard RJ: Interventions for reducing benzodiazepine use in older people: Meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry* 2014; 204(2): 98–107.
4. Dou C, Rebane J, Bardal S: Interventions to improve benzodiazepine tapering success in the elderly: A systematic review. *Aging Ment Health* 2018: 1–6.
5. Vicens C, Sempere E, Bejarano F, et al.: Efficacy of two interventions on the discontinuation of benzodiazepines in long-term users: 36-month follow-up of a cluster randomised trial in primary care. *Br J Gen Pract* 2016; 66(643): e85-91.
6. Vicens C, Bejarano F, Sempere E, et al.: Comparative efficacy of two interventions to discontinue long-term benzodiazepine use: Cluster randomised controlled trial in primary care. *Br J Psychiatry* 2014; 204(6): 471–9.
7. Bergdahl L, Broman J-E, Berman AH, Haglund K, Knorrning L von, Markström A: Auricular acupuncture versus cognitive behavioural therapy in the discontinuation of hypnotic drug usage, and treatment effects on anxiety, depression and insomnia symptoms – a randomised controlled study. *European journal of integrative medicine* 2017; 16: 15–21.
8. Lähteenmäki R, Puustinen J, Vahlberg T, et al.: Melatonin for sedative withdrawal in older patients with primary insomnia: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 77(6): 975–85.
9. Tannenbaum C, Martin P, Tamblyn R, Benedetti A, Ahmed S: Reduction of inappropriate benzodiazepine prescriptions among older adults through direct patient education: The EMPOWER cluster randomized trial. *JAMA Intern Med* 2014; 174(6): 890–8.



## Anhang 2.3 Therapie Cannabinoide

zur S3-Leitlinie Medikamentenbezogene Störungen – Cannabinoide / Therapie

Stand: 14. Dezember 2018

Die systematische Literaturrecherche ergab insgesamt 1.169 Treffer, 223 systematische Übersichtsarbeiten sowie 946 randomisierte kontrollierte Studien. Keine der Arbeiten erfüllte die Einschlusskriterien für diese Suche. Allerdings wurden zehn Übersichtsarbeiten identifiziert, die sich mit Therapieoptionen bei nicht-medizinischem Gebrauch von Cannabinoiden beschäftigten [1–10]. Zudem wurden sechs randomisierte kontrollierte Studien identifiziert, die ebenfalls Therapieoptionen bei nicht-medizinischem Gebrauch untersuchten [11–16]. Um die Diskussion einer möglichen oder unmöglichen Übertragbarkeit zu unterstützen, wurden diese Arbeiten nicht eingeschlossen und aufbereitet, aber die Zitate aufgeführt.

Zusätzlich wurden siebzehn Arbeiten identifiziert, die nicht die Einschlusskriterien für diese Suche erfüllten, aber eventuell allgemein von Interesse sein könnten [17–33].

### **Ergänzung:**

Es konnten ein Protokoll zu einer systematischen Übersichtsarbeit sowie einer klinischen Studie identifiziert werden, zu dem es noch keine Publikation der Ergebnisse gibt:

Abayomi O. Psychosocial interventions for cannabis abuse and/or dependence among persons with co-occurring cannabis use and psychotic disorders: Protocol. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015; 115(9):304. [dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011488](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011488).

Bhardwaj AK. Randomised Controlled Trial (RCT) of cannabinoid replacement therapy (Nabiximols) for the management of treatment-resistant cannabis dependent patients: A study protocol. BMC Psychiatry 2018; 18(1):140. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29776349>.

Zudem wurden beim Screening der randomisierten kontrollierten Studien Einträge aus Clinical Trials identifiziert, zu denen noch keine publizierten Ergebnisse gefunden werden konnten:

NCT00878852. Efficacy of Contingency Management in the Treatment of Adolescents With Cannabis Use Disorders. <https://clinicaltrials.gov/show/nct00878852>. 2009.

NCT00974376. Gabapentin Treatment of Cannabis Dependence. <https://clinicaltrials.gov/show/nct00974376>. 2009.

NCT01020019. Combined Pharmacotherapy for Cannabis Dependency. <https://clinicaltrials.gov/show/nct01020019>. 2009.

NCT01204723. Medications Development for the Treatment of Cannabis Related Disorders. <https://clinicaltrials.gov/show/nct01204723>. 2010.

NCT01439828. Clinical Trial of N-acetylcysteine Versus Placebo Efficacy in the Cannabis Withdrawal. <https://clinicaltrials.gov/show/nct01439828>. 2011.

NCT01598896. Combination of Dronabinol and Clonidine for Cannabis Dependence in Patients With Schizophrenia. <https://clinicaltrials.gov/show/nct01598896>. 2012.

NCT01611948. Treatment for Cannabis Withdrawal and Dependence. <https://clinicaltrials.gov/show/nct01611948>. 2011.

NCT01618656. Safety and Efficacy of a FAAH-Inhibitor to Treat Cannabis Withdrawal. <https://clinicaltrials.gov/show/nct01618656>. 2012.

NCT01656707. Adaptive Treatment for Adolescent Cannabis Use Disorders. <https://clinicaltrials.gov/show/nct01656707>. 2012.

NCT01685073. The Role of Sleep in the Treatment of Cannabis Use Disorders. <https://clinicaltrials.gov/show/nct01685073>. 2012.

NCT01697709. Quetiapine Pharmacotherapy for Cannabis Dependence. <https://clinicaltrials.gov/show/nct01697709>. 2012.

NCT01875796. Integrated CBT for Cannabis Dependence With Co-occurring Anxiety Disorders. <https://clinicaltrials.gov/show/nct01875796>. 2013.

NCT03102918. Cannabidiol Pharmacotherapy for Adults With Cannabis Use Disorder. <https://clinicaltrials.gov/show/nct03102918>. 2017.

NCT03366909. Mindfulness Meditation and Cannabis Dependence: Therapy Effectiveness. <https://clinicaltrials.gov/show/nct03366909>. 2017.

NCT03430050. Progesterone for Cannabis Withdrawal. <https://clinicaltrials.gov/show/nct03430050>. 2018.

## Literatur

1. Laprevote V, Schwan R, Schwitzer T, Rolland B, Thome J: Is There a Place for Off-Label Pharmacotherapy in Cannabis Use Disorder? A Review on Efficacy and Safety. *Curr Pharm Des* 2015; 21(23): 3298–305.
2. Cleary M, Hunt G, Matheson S, Siegfried N, Walter G: Psychosocial interventions for people with both severe mental illness and substance misuse. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(1): CD001088.
3. Cooper K, Chatters R, Kaltenthaler E, Wong R: Psychological and psychosocial interventions for cannabis cessation in adults: A systematic review short report. *Health technology assessment (winchester, england)* 2015; 19(56): 1–130.
4. Davis ML, Powers MB, Handelsman P, Medina JL, Zvolensky M, Smits JAJ: Behavioral therapies for treatment-seeking cannabis users: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eval Health Prof* 2015; 38(1): 94–114.
5. Denis C, Lavie E, Fatséas M, Auriacombe M: Psychotherapeutic interventions for cannabis abuse and/or dependence in outpatient settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(3): CD005336.
6. Gates PJ, Sabioni P, Copeland J, Le Foll B, Gowing L: Psychosocial interventions for cannabis use disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2016(5): CD005336.
7. Hunt GE, Siegfried N, Morley K, Sitharthan T, Cleary M: Psychosocial interventions for people with both severe mental illness and substance misuse. *Cochrane Database Syst Rev* 2013(10): CD001088.
8. Marshall K, Gowing L, Ali R, Le Foll B: Pharmacotherapies for cannabis dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(12): CD008940.
9. Walther L, Gantner A, Heinz A, Majic T: Evidence-based Treatment Options in Cannabis Dependency. *Deutsches Ärzteblatt International* 2016; 113(39): 653–9.
10. Werneck MA, Kortas GT, Andrade AG de, Castaldelli-Maia JM: A Systematic Review of the Efficacy of Cannabinoid Agonist Replacement Therapy for Cannabis Withdrawal Symptoms. *CNS Drugs* 2018; 32(12): 1113–29.
11. Allsop DJ, Copeland J, Lintzeris N, et al.: Nabiximols as an agonist replacement therapy during cannabis withdrawal: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2014; 71(3): 281–91.
12. Gray KM, Carpenter MJ, Baker NL, et al.: A double-blind randomized controlled trial of N-acetylcysteine in cannabis-dependent adolescents. *Am J Psychiatry* 2012; 169(8): 805–12.
13. Gray KM, Sonne SC, McClure EA, et al.: A randomized placebo-controlled trial of N-acetylcysteine for cannabis use disorder in adults. *Drug Alcohol Depend* 2017; 177: 249–57.
14. Levin FR, Mariani JJ, Brooks DJ, Pavlicova M, Cheng W, Nunes EV: Dronabinol for the treatment of cannabis dependence: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Drug Alcohol Depend* 2011; 116(1-3): 142–50.
15. Levin FR, Mariani JJ, Pavlicova M, et al.: Dronabinol and lofexidine for cannabis use disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Drug Alcohol Depend* 2016; 159: 53–60.
16. Weinstein AM, Miller H, Bluvstein I, et al.: Treatment of cannabis dependence using escitalopram in combination with cognitive-behavior therapy: A double-blind placebo-controlled study. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2014; 40(1): 16–22.
17. Danovitch I, Gorelick DA: State of the art treatments for cannabis dependence. *Psychiatr Clin North Am* 2012; 35(2): 309–26.
18. Grotenhermen F: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42(4): 327–60.
19. Zumdick S, Schneider U, Leweke M, Jülicher A, Tossmann P, Bonnet U: Studienlage zur Behandlung der Cannabisabhängigkeit. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2006; 74(4): 211–25.
20. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, et al.: Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2015; 313(24): 2456–73.
21. Bonnet U, Harries-Hedder K, Leweke FM, Schneider U, Tossmann P: AWMF-guideline: Disorders related to cannabis. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2004; 72(6): 318–29.
22. Dutra L, Stathopoulou G, Basden SL, Leyro TM, Powers MB, Otto MW: A meta-analytic review of psychosocial interventions for substance use disorders. *Am J Psychiatry* 2008; 165(2): 179–87.
23. Gates P, Albertella L, Copeland J: Cannabis withdrawal and sleep: A systematic review of human studies. *Subst Abuse* 2016; 37(1): 255–69.
24. Soyka M, Preuss U, Hoch E: Cannabis-induced disorders. *Nervenarzt* 2017; 88(3): 311–25.
25. Tirado-Munoz J, Mestre-Pinto JI, Farre M, Fonseca F, Torrens M: Comprehensive interventions for reducing cannabis use. *Curr Opin Psychiatry* 2018; 31(4): 315–23.
26. Baker AL, Hides L, Lubman DI: Treatment of cannabis use among people with psychotic or depressive disorders: A systematic review. *J Clin Psychiatry* 2010; 71(3): 247–54.
27. Zhand N, Milin R: What do we know about the pharmacotherapeutic management of insomnia in cannabis withdrawal: A systematic review. *Am J Addict* 2018; 27(6): 453–64.
28. Allsop DJ, Bartlett DJ, Johnston J, et al.: The Effects of Lithium Carbonate Supplemented with Nitrazepam on Sleep Disturbance during Cannabis Abstinence. *J Clin Sleep Med* 2015; 11(10): 1153–62.
29. Benyamina A, Lecacheux M, Blecha L, Reynaud M, Lukasiewicz M: Pharmacotherapy and psychotherapy in cannabis withdrawal and dependence. *Expert Rev Neurother* 2008; 8(3): 479–91.
30. Coles AS, Kozak K, George TP: A review of brain stimulation methods to treat substance use disorders. *Am J Addict* 2018; 27(2): 71–91.

31. Vandrey R, Haney M: Pharmacotherapy for cannabis dependence: How close are we? *CNS Drugs* 2009; 23(7): 543–53.
32. Weinstein AM, Gorelick DA: Pharmacological treatment of cannabis dependence. *Curr Pharm Des* 2011; 17(14): 1351–8.
33. Nordstrom BR, Levin FR: Treatment of cannabis use disorders: A review of the literature. *Am J Addict* 2007; 16(5): 331–42.

## Anhang 2.4 Therapie und Epidemiologie Gabapentinoide

### Evidenzzusammenfassung zur S3-Leitlinie Medikamentenbezogene Störungen – Gabapentinoide

Stand: 02. Oktober 2018

Aus der systematischen Literaturrecherche wurden acht systematische Übersichtsarbeiten [1–8], zwei Datenbankstudien [9, 10] sowie zwei klinische Studie identifiziert [11, 12]. Zwei der Publikationen beschreiben eine Studie [1, 2]. Die zwei ermittelten klinischen Studien [11, 12] sind in den systematischen Übersichtsarbeiten von Bonnet und Scherbaum [1, 2] enthalten. Alle ermittelten Artikel beschreiben epidemiologische Daten. Die Abgrenzung von Fehl-, Missbrauch und Abhängigkeit ist schwierig. Es können keine eindeutigen Aussagen zu einer Abhängigkeit von Gabapentin oder Pregabalin gemacht werden. Daten im deutschen Kontext sind rar, die meisten Angaben entstammen dem nicht-medizinischen Gebrauch von Gabapentinen. Zu möglichen Abhängigkeiten und damit einhergehenden Therapieoptionen konnten mit dieser Recherche keine Daten identifiziert werden.

Gahr et al. untersuchten die bis zum 06. September 2012 beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) gemeldeten Nebenwirkungen in Relation zu Pregabalin und Miss- sowie Fehlgebrauch und Anhängigkeit [9]. Sie identifizierten dabei von insgesamt 1552 Patienten mit Meldungen zu Nebenwirkungen in Bezug auf Pregabalin 55 Fälle (3,5 %) mit einem Fehl-, Missbrauch oder Abhängigkeit von Pregabalin - 11 Personen (20 %) mit einem Pregabalin Missbrauch und 44 (80 %) mit einer Abhängigkeit [9]. Die mittlere Dauer des Missbrauchs/ der Abhängigkeit betrug hierbei 14 Monate und die mittlere tägliche Dosis von Pregabalin 1424 mg [9]. Bei 32,7 % der Fälle wurde von der Entwicklung einer Entzugssymptomatik berichtet, nachdem Pregabalin abgesetzt wurde [9]. Die häufigsten dokumentierten Indikationen für Pregabalin waren neuropathische Schmerzen (23,6 %), gefolgt von generalisierten Angststörungen (9,1 %) [9]. Die Mehrheit der Personen war männlich (63,6 %) und hatte ein mittleres Alter von 36 Jahren [9]. Etwa die Hälfte der Fälle wies eine frühere Abhängigkeit beziehungsweise einen Missbrauch von psychotropen Substanzen auf [9].

Eine weitere Datenbankanalyse der Klinischen Toxikologie und des Giftnotruf München zwischen 2008 und 2015 fand eine steigende Anzahl an Missbrauchsfällen von Pregabalin seit 2008 (263 stationäre Fälle insgesamt mit 0 Fällen in 2008 und 105 in 2015 sowie 3 Meldungen aus der Datenbank des Giftnotrufs in 2008 zu 71 in 2015) [10].

Bonnet und Scherbaum untersuchten in einer systematischen Übersichtsarbeit unter anderem klinische Studien und Fallberichte in Bezug auf das Missbrauchs- und Abhängigkeitspotential von Gabapentinen [1, 2]. Sie fanden 14 klinische Studien mit epidemiologischem Kontext, von denen die meisten den nicht-medizinischen Gebrauch von Gabapentinen beschrieben, sowie 38 Fallberichte [1]. Alle in den klinischen Studien identifizierten Patienten mit einem Missbrauch oder einer Abhängigkeit von Gabapentinen wiesen mindestens eine weitere Substanzabhängigkeit, zumeist von Opioiden, auf [1].

Zwei der in dem Review identifizierten klinischen Studien operationalisierten die Abhängigkeitskriterien nach ICD-10 im Rahmen eines strukturierten Interviews [11, 12]. Für eine der Studien wird eine Lebenszeitprävalenz von 0,25 % für eine Gabapentinod-Abhängigkeit in einer Population von 65 Jährigen und Älteren aus einem deutschen Krankenhaus (Ruhrgebiet, N = 400, 2013) angegeben sowie kein Fall von Missbrauch oder Abhängigkeit von Pregabalin [1, 11]. Die Originalarbeit identifizierte drei Fälle mit einer aktuellen 12-Monats-Prävalenz einer Abhängigkeit von Nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR)/Gabapentin/Pregabalin, drei Fälle von Metamizol/Gabapentin/Pregabalin, drei Fälle von Gabapentin/Pregabalin/NSAR/Metamizol, sowie einen Fall von Gabapentin/Pregabalin/Acetaminophen [11]. Die andere deutsche Studie untersuchte den Pregabalin-Gebrauch bei Anwendern illegaler Drogen und beschrieb eine Punkt- sowie eine 24-Monats-Prävalenz für eine Pregabalin-Abhängigkeit von 3 % beziehungsweise 7 % (Ulm, N = 253) [1, 12]. Unter den 253 eingeschlossenen Patienten wendeten 56 % mindestens einmal Pregabalin an, davon 92 % die dies zumindest teilweise illegal erworben haben [12].

25 der Fallberichte aus dem Review bezogen sich auf eine Entzugssymptomatik oder ein Wiederauftreten psychischer Symptome nach dem Beenden der Gabapentinoid Therapie, 11 Fallberichte beschrieben deutlich erhöhte Dosen für Gabapentin, als sie verordnet waren [1]. 19 Fallberichte beschrieben einen Pregabalin Missbrauch oder Abhängigkeit [1]. Drei Fallberichte beschrieben mehr als vier der sechs ICD-10 Kriterien für Abhängigkeit (n=2 Pregabalin, n=1 Gabapentin) [1]. Vier der Patienten aus den Fallberichten konnten Symptome einer verhaltensbezogenen Abhängigkeit von Pregabalin zugeordnet werden, ohne dass sie eine Historie einer anderen Substanzabhängigkeit aufwiesen [1]. Die Untersuchung zeigt Limitationen, da nicht zu allen Fallberichten alle ICD-10-Items vorhanden waren [1].

Die „Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health“ (CADTH) untersuchte in einem systematischen Review zum einen das Fehlgebrauchs- und Missbrauchsrisiko von Gabapentin und Pregabalin und zum anderen die Evidenz für die Effektivität und Sicherheit einer Gabapentin-Anwendung bei Erwachsenen mit neuropathischen Schmerzen [3, 13]. Sie fanden eine schwedische Studie, die Faktoren untersuchte, welche im Zusammenhang mit einer hohen verordneten Dosis von Pregabalin stehen; eine schottische Studie, die den Missbrauch von Gabapentin unter Personen mit weiterem Substanzmissbrauch untersuchte; eine englische Studie, die den Missbrauch von Gabapentin und Pregabalin untersuchte, sowie drei toxikologische Untersuchungen [3]. Aus den Untersuchungen zu Pregabalin wird eine beschränkte Evidenz zum Fehl- und Missbrauchsrisiko abgeleitet [13]. Es wird ein erhöhtes Missbrauchsrisiko von Pregabalin bei einer Historie von weiterem Substanzmissbrauch vermutet [13]. Es gibt keine Angaben zur Abhängigkeitsentwicklung im Rahmen der Therapie mit Gabapentin oder Pregabalin [3, 13].

Evoy et al. untersuchten in einer systematischen Übersichtsarbeit das Ausmaß eines Gabapentin Fehl- und Missbrauchs, schlossen aber Studie aus, die sich mit einer Abhängigkeit ohne vorherigen Fehl- oder Missbrauch beschäftigten [4]. Sie fanden 24 epidemiologische Studien zum Missbrauch von Gabapentinoiden, drei klinische Studien, welche sich mit dem Missbrauchs-Risiko von Gabapentinoiden befassten, 16 Fall-Berichte/Serien, die Missbrauch/Fehlgebrauch/Abhängigkeit behandelten sowie 17 Fallberichte/Serien von einer akuten Überdosis [4].

Frampton et al. untersuchten die Anwendung von Pregabalin bei generalisierter Angststörung und dokumentierten Fakten zum Potential des Missbrauchs, der Abhängigkeit sowie einer Entzugssymptomatik [5]. Die Methodik dieser Arbeit ist nicht hinreichend dokumentiert, ebenso wenig die Charakteristika der Einschlüsse. Die Autoren schlussfolgern, dass das Missbrauchspotential von Pregabalin in der Langzeitanwendung gering sei und, wenn es nicht zu einem abrupten Therapieabbruch kommt, das Risiko für eine physische Abhängigkeit oder eine Entzugssymptomatik gering sei [5]. Eine ausreichende Dokumentation der Daten, auf deren Basis diese Schlussfolgerungen getroffen wurden, fehlt. Es wird nicht deutlich, ob eine Qualitätsprüfung erfolgte und beispielsweise der Punkt Publikationsbias untersucht wurde.

Mersfelder et al. suchten zwischen 1993 und 2015 nach Fallberichten oder Studien, die Missbrauch oder Abhängigkeit beziehungsweise eine Entzugssymptomatik von Gabapentin beschrieben [6]. Sie identifizierten insgesamt 18 Fallberichte/Serien, darunter acht, die Missbrauch und Abhängigkeit von Gabapentin beschrieben, acht, die Gabapentin-Fehlgebrauch in Kombination mit einem vorherigen Cocain-Missbrauch beschrieben sowie zwei Studien zu kombiniertem Opioid- und Gabapentin-Missbrauch [6]. Alle Fälle hatten in der Vergangenheit weitere Substanz-Missbrauchsstörungen [6].

Schjerning et al. untersuchten das Missbrauchspotential von Pregabalin, fanden 17 präklinische, 19 klinische und 13 epidemiologische Studien sowie neun Fallberichte [7]. Sie schlussfolgern, dass im Kontext einer Verschreibung von Pregabalin auf Zeichen eines Missbrauchs geachtet werden sollte, vor allem bei Patienten mit weiterem Substanzmissbrauch [7]. Es gab ausschließlich Angaben zu Missbrauch, aber keine zu Abhängigkeit im Kontext einer medizinischen Behandlung.

Smith et al. untersuchten die Prävalenz und Motive hinter dem Fehl- und Missbrauch von Gabapentin und identifizierten 23 Fallberichte sowie 11 epidemiologische Studien, von denen eine Studie eine Lebenszeitprävalenz von 1 % für den Fehlgebrauch von Gabapentin berichtete [8].

## Literatur

1. Bonnet U, Scherbaum N: How addictive are gabapentin and pregabalin? A systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol* 2017; 27(12): 1185–215.
2. Bonnet U, Scherbaum N: On the risk of dependence on gabapentinoids. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2018; 86(2): 82–105.
3. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health: Gabapentin for Adults with Neuropathic Pain: A Review of the Clinical Evidence and Guidelines. Ottawa (ON) 2014.
4. Evoy KE, Morrison MD, Saklad SR: Abuse and Misuse of Pregabalin and Gabapentin. *Drugs* 2017; 77(4): 403–26.
5. Frampton JE: Pregabalin: A review of its use in adults with generalized anxiety disorder. *CNS Drugs* 2014; 28(9): 835–54.
6. Mersfelder TL, Nichols WH: Gabapentin: Abuse, Dependence, and Withdrawal. *Ann Pharmacother* 2016; 50(3): 229–33.
7. Schjerning O, Rosenzweig M, Pottegard A, Damkier P, Nielsen J: Abuse Potential of Pregabalin: A Systematic Review. *CNS Drugs* 2016; 30(1): 9–25.
8. Smith RV, Havens JR, Walsh SL: Gabapentin misuse, abuse and diversion: A systematic review. *Addiction* 2016; 111(7): 1160–74.
9. Gahr M, Freudenmann RW, Hiemke C, Kollé MA, Schonfeldt-Lecuona C: Pregabalin abuse and dependence in Germany: Results from a database query. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69(6): 1335–42.
10. Zellner N, Eyer F, Zellner T: Alarming Pregabalin Abuse in Munich: Prevalence, Patterns of Use and Complications. *Dtsch Med Wochenschr* 2017; 142(19): e140-e147.
11. Cossmann JC, Scherbaum N, Bonnet U: Substance Addiction in Old Age. *GeroPsych* 2016; 29(1): 17–27.
12. Snellgrove BJ, Steinert T, Jaeger S: Pregabalin Use Among Users of Illicit Drugs: A Cross-Sectional Survey in Southern Germany. *CNS Drugs* 2017; 31(10): 891–8.
13. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health: Abuse and Misuse Potential of Pregabalin: A Review of the Clinical Evidence. Ottawa (ON) 2012.



## Anhang 2.5 Recherche Opioid

### Evidenzzusammenfassung zur S3-Leitlinie Medikamentenbezogene Störungen – Opioid / Therapie

Stand: 05. November 2018

Aus der systematischen Literaturrecherche wurden aus insgesamt 1.032 Treffern zu systematischen Übersichtsarbeiten vier die Fragestellung betreffende systematische Übersichtsarbeiten identifiziert [1–4]. Zwei der eingeschlossenen Arbeiten haben die AMSTAR 2 Bewertung „High“ [3, 4] und zwei die Bewertung „Critically Low“ [1, 2] erhalten. Die Qualität der ermittelten Evidenz ist in einer Übersichtsarbeit als moderat, in den anderen als gering bis sehr gering zu bewerten. Zudem wurden 30 Übersichtsarbeiten identifiziert, die sich mit Therapieoptionen bei nicht-medizinischem Gebrauch von verschreibungspflichtigen Opioiden beschäftigten oder bei denen aus den Einschlusskriterien die gebrauchten Opioid nicht eindeutig bezeichnet waren [5–34]. Um die Diskussion einer möglichen oder unmöglichen Übertragbarkeit zu unterstützen, wurden diese Arbeiten nicht eingeschlossen und aufbereitet, aber die Zitate aufgeführt. Alle Arbeiten, die sich beispielsweise auf Grund der Einschlusskriterien eindeutig nur auf den Gebrauch beziehungsweise die Therapie einer Abhängigkeit von Heroin bezogen, wurden ausgeschlossen.

Zusätzlich wurden im Updatezeitraum 2016 bis 2018 der Recherche aus insgesamt 942 randomisierten kontrollierten Studien zwei relevante Studien ermittelt [35, 36]. Diese Studien zeigen starke Limitationen, die bei der Beurteilung berücksichtigt werden müssen.

#### **Systematische Übersichtsarbeiten:**

Anand et al. untersuchten das Auftreten von Toleranzentwicklungen und einer Entzugssymptomatik bei schwerkranken pädiatrischen Patienten mit Opioid-Therapie sowie mögliche Strategien zur Prävention und Behandlung [1]. Sie betrachteten in ihrer Übersichtsarbeit klinische und präklinische Studien [1]. Leider ist zur Methodik nicht viel beschrieben und es wurde keine Zusammenfassung der Rechercheergebnisse präsentiert. Eine Qualitätsbewertung der in die Übersichtsarbeit eingeschlossenen Studien erfolgte nicht und die Ergebnisse zu Therapieoptionen wurden qualitativ aufbereitet. Die Autoren beschreiben eine Toleranzentwicklung bei der Behandlung mit Opioiden bei pädiatrischen Patienten von 35 bis 57 %, wobei sie 7 Studien zitieren [1]. Sie beschreiben ebenso, dass diese Toleranzentwicklung sich eher bei den jüngeren Altersgruppen und bei längerfristiger intravenöser Gabe kurzwirksamer Opioiden ergebe, wobei die Quellen und Daten hierzu nicht eindeutig nachvollziehbar sind [1]. Als Therapieoptionen werden das langsame Ausschleichen der Opioiden, der Wechsel zu langwirksamen Opioiden sowie die Symptombehandlung bei Entzugssymptomatik beschrieben, wobei keine Endpunkte berichtet und oftmals Fallberichte/-serien zitiert werden [1]. Als pharmakologische Behandlungsoptionen werden Methadon (eine Studie), Buprenorphin (vier Studien zu Neugeborenen, aber nicht für Opioid-therapierte, schwerkranke Kinder), Dexmedetomidine (zwei Fallserien) sowie Propofol (eine Studie, 11 Kinder) benannt [1]. Zur Prävention werden die folgenden Optionen beschrieben: das tägliche Unterbrechen der Beruhigungsmitteltherapie (eine Studie), eine kontrollierte Sedierung (eine Studie), die sequentielle Rotation der Analgetika (eine Studie), die Anwendung epidural oder intrathekal zu verabreichender Opioiden (fünf Studien) sowie die Verabreichung geringer Dosen Naloxon (eine Studie) [1]. Auch zu diesen Angaben wurden keine Daten präsentiert.

Dervan et al. untersuchten die Evidenz zur Methadon Therapie zur Entwöhnung von einer kontinuierlichen Opioid-Infusion bei pädiatrischen Patienten und schlussfolgern aus ihren Ergebnissen, dass keine suffiziente Evidenz gefunden werden konnte, um eine Methadon-gestützte-Entwöhnungs-Strategie zu empfehlen oder Methadon im Vergleich zu anderen Therapieoptionen zu empfehlen [2]. Sie beschreiben eine starke Heterogenität in den Studien sowie eine sehr unterschiedliche Qualität der Studien [2]. Zudem konnten sie neben 10 nicht-randomisierten Studien nur zwei randomisierte kontrollierte Studien identifizieren [2]. Es wird eine breite Variabilität in den Methadon Dosierungen und Ausschleich-Strategien beschrieben, ebenso in den Längen der Therapiezeiträume [2]. Die häufigste berichtete unerwünschte Nebenwirkung war eine Sedierung [2].

Eccleston et al. untersuchten die Wirksamkeit von unterschiedlichen Methoden zur Reduktion oder Beendigung einer verordneten Opioid-Therapie bei erwachsenen Patienten mit chronischen Schmerzen und schlussfolgern, dass keine belastbare Evidenz für Methoden zur Reduktion des Opioid-Gebrauchs identifiziert werden konnte [3]. Sie schlossen Studien aus, die sich ausschließlich mit dem nicht-medizinischen Gebrauch von Opioiden und damit



assoziierter Abhängigkeit, Missbrauch oder schädlichem Gebrauch befassten oder palliativen Gebrauch beschrieben [3]. Die Autoren schlossen fünf randomisierte kontrollierte Studien ein, die insgesamt eine große Heterogenität aufwiesen, was eine Meta-Analyse unmöglich machte [3]. Drei der fünf Studien berichteten über den Opioidgebrauch nach der Behandlung und in der Nachbeobachtung, zwei untersuchten Achtsamkeitstraining ('Mindfulness-Oriented Recovery Enhancement (MORE)' bzw. 'Therapeutic Interactive Voice Response (TIVR)') und fanden einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen in der Nachbeobachtung, eine weitere Studie zum 'Opioid-Tapering' fand in beiden Gruppen (Intervention und Kontrolle) eine Reduktion des Opioid-Gebrauchs, der Gruppenunterschied war nicht statistisch signifikant [3]. Eine Studie fand, dass in der MORE Gruppe im Selbstreport nach der Behandlung signifikant weniger Opioid-Fehlgebrauch (63 % vs. 32%) berichtet wurde als in der Kontrollgruppe, dieser Unterschied fand sich allerdings nicht in der Nachbeobachtung wieder [3].

Nielsen et al. untersuchten die Wirksamkeit einer Opioid-Agonisten Therapie bei der Behandlung von Patienten mit einer Abhängigkeit von verordneten Opioiden (DSM-IV, ICD-10 oder weitere valide Kriterien), wobei Patienten in einer Substitutionstherapie ausgeschlossen wurden [4]. Sie identifizierten sechs randomisierte kontrollierte Studien (607 Patienten) mit geringer bis moderater Qualität der Evidenz [4]. Sie fanden moderate Evidenz (2 Studien), die keinen Unterschied zwischen Methadon und Buprenorphin beim selbstberichteten Opioid-Gebrauch aufwies (RR 0,37; 95 % KI 0,08 -1,63) oder im Ergebnis eines positiven Urintests auf Opioiden (RR 0,81; 95 % KI 0,56-1,18) [4]. Aus drei Studien fanden sie geringe Evidenz, die keinen Unterschied zwischen Buprenorphin und Methadon Behandlung aufwies (RR 0,69; 95 % KI 0,39-1,22) [4]. Aus weiteren zwei Studien wird eine moderate Evidenz mit keinem Unterschied beim Auftreten von unerwünschten Ereignissen zwischen Methadon und Buprenorphin beschrieben (RR 1,10; 95 % KI 0,64-1,91) [4]. Geringe Evidenz wird für das Bevorzugen einer Buprenorphin Therapie gegenüber einer Entgiftung oder einer psychologischen Behandlung in Bezug auf weniger positive Urintests auf Opioiden aus drei Studien beschrieben (RR 0,63; 95 % KI 0,43-0,91) und für den selbstberichteten Opioid-Gebrauch in den letzten 30 Tagen (RR 0,54; 95 % KI 0,31-0,93) [4]. Kein Unterschied wird berichtet in Bezug auf die Anzahl an Tagen mit unbefugtem Opioid-Gebrauch (SMD -0,31; 95 % KI -0,66 bis 0,04) [4]. Moderate Evidenz wird beschrieben für die Bevorzugung einer Buprenorphin Therapie gegenüber einer Entgiftung oder psychologischen Behandlung zum Verbleib in der Behandlung (RR 0,33; 95 % KI 0,23-0,47) sowie für das Auftreten von unerwünschten Ereignissen (RR 0,19; 95 % KI 0,06-0,57) [4].

#### **Randomisierte, kontrollierte Studien:**

Kurita et al. entwickelten und untersuchten in ihrer Studie ein Tapering-Programm für Patienten mit chronischen nicht-Krebs-bezogenen Schmerzen und einer Langzeitanwendung von Opioiden und ermittelten unter anderem das Risiko eines Opioid-Missbrauchs sowie einer Entzugssymptomatik [35]. Die größte Schwierigkeit in dieser Studie war die hohe Ausscheiderate an Studienteilnehmern (40 von 75) sowie die daraus resultierende geringe Anzahl an Studienteilnehmern, die die Interventionsphase erreichten (n = 15) [35]. Die Autoren schlussfolgern selbst, dass das Tapering-Programm daher nicht erfolgreich umgesetzt werden konnte [35].

Sullivan et al. untersuchten in einer Pilotstudie die Machbarkeit und Wirksamkeit einer Opioid-Tapering Intervention bei Patienten mit chronischen nicht-Krebs-bezogenen Schmerzen und einer Langzeitanwendung von Opioiden [36]. Sie schlossen insgesamt 35 Patienten ein, welche die Studie beendeten und bei denen eine Reduktion der täglichen Opioid-Dosis beobachtet werden konnte; die Unterschiede zwischen den Gruppen waren jedoch nicht statistisch signifikant und die Studiengröße war im Rahmen der Pilotstudie höchstwahrscheinlich nicht ausreichend, um belastbare Aussagen zu den Ergebnissen treffen zu können [36].

#### **Ergänzung:**

Es wurden im Rahmen des Screenings weitere interessante Literaturstellen identifiziert, die sich allerdings nicht mit dem Themenbereich Therapie Opioid-bezogener Störungen ausgehend aus einer medizinisch indizierten Therapie befassten [37–49].

Es wurden beim Screening zudem zwei Protokollveröffentlichungen gefunden, zu denen noch keine Publikation der Ergebnisse vorliegt:

Furlan AD. Impact of long-term opioid use for chronic non-cancer pain on misuse, abuse or addiction, overdose, falls and fractures (Protocol). Cochrane Database of Systematic Reviews 2014; 10(2):113. dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011062.

Cragg A. Risk factors for addiction among patients receiving prescribed opioids: A systematic review protocol. *Syst Rev* 2017; 6(1):265. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29282114>.

## Literatur

1. Anand KJS, Willson DF, Berger J, et al.: Tolerance and withdrawal from prolonged opioid use in critically ill children. *Pediatrics* 2010; 125(5): e1208-25.
2. Dervan LA, Yaghmai B, Watson RS, Wolf FM: The use of methadone to facilitate opioid weaning in pediatric critical care patients: A systematic review of the literature and meta-analysis. *Paediatric anaesthesia* 2017; 27(3): 228–39.
3. Eccleston C, Fisher E, Thomas KH, et al.: Interventions for the reduction of prescribed opioid use in chronic non-cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 11: CD010323.
4. Nielsen S, Larance B, Degenhardt L, Gowing L, Kehler C, Lintzeris N: Opioid agonist treatment for pharmaceutical opioid dependent people. *Cochrane Database Syst Rev* 2016(5): CD011117.
5. Amato L, Davoli M, Minozzi S, Ferroni E, Ali R, Ferri M: Methadone at tapered doses for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2013(2): CD003409.
6. Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S: Psychosocial and pharmacological treatments versus pharmacological treatments for opioid detoxification. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(9): CD005031.
7. Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S: Psychosocial combined with agonist maintenance treatments versus agonist maintenance treatments alone for treatment of opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(10): CD004147.
8. Baker TE, Chang G: The use of auricular acupuncture in opioid use disorder: A systematic literature review. *Am J Addict* 2016; 25(8): 592–602.
9. Boyuan Z, Yang C, Ke C, Xueyong S, Sheng L: Efficacy of acupuncture for psychological symptoms associated with opioid addiction: A systematic review and meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med* 2014; 2014: 313549.
10. Day E, Ison J, Strang J: Inpatient versus other settings for detoxification for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(2): CD004580.
11. Duailibi MS, Cordeiro Q, Brietzke E, et al.: N-acetylcysteine in the treatment of craving in substance use disorders: Systematic review and meta-analysis. *Am J Addict* 2017; 26(7): 660–6.
12. Faggiano F, Vigna-Taglianti F, Versino E, Lemma P: Methadone maintenance at different dosages for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(3): CD002208.
13. Gowing L, Farrell M, Ali R, White JM: Alpha<sub>2</sub>-adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2016(5): CD002024.
14. Gowing L, Ali R, White JM, Mbewe D: Buprenorphine for managing opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2: CD002025.
15. Gowing L, Ali R, White JM: Opioid antagonists under heavy sedation or anaesthesia for opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(1): CD002022.
16. Gowing L, Ali R, White JM: Opioid antagonists with minimal sedation for opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 5: CD002021.
17. Gowing L, Ali R, White J: Opioid antagonists and adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2): CD002021.
18. Lin J-G, Chan Y-Y, Chen Y-H: Acupuncture for the treatment of opiate addiction. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012; 2012: 739045.
19. Liu T-T, Shi J, Epstein DH, Bao Y-P, Lu L: A meta-analysis of acupuncture combined with opioid receptor agonists for treatment of opiate-withdrawal symptoms. *Cell Mol Neurobiol* 2009; 29(4): 449–54.
20. Lobmaier P, Kornør H, Kunøe N, Bjørndal A: Sustained-release naltrexone for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(2): CD006140.
21. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M: Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(3): CD002209.
22. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M: Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(2): CD002207.
23. Mayet S, Farrell M, Ferri M, Amato L, Davoli M: Psychosocial treatment for opiate abuse and dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(1): CD004330.
24. Minozzi S, Amato L, Bellisario C, Davoli M: Detoxification treatments for opiate dependent adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(4): CD006749.
25. Minozzi S, Amato L, Bellisario C, Davoli M: Maintenance treatments for opiate -dependent adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(6): CD007210.
26. Minozzi S, Amato L, Vecchi S, Davoli M: Maintenance agonist treatments for opiate dependent pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(2): CD006318.
27. O'Connor PG, Kosten TR: Rapid and ultrarapid opioid detoxification techniques. *JAMA* 1998; 279(3): 229–34.
28. Osborn DA, Jeffery HE, Cole M: Opiate treatment for opiate withdrawal in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(3): CD002059.
29. Osborn DA, Jeffery HE, Cole MJ: Sedatives for opiate withdrawal in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(3): CD002053.
30. O'Shea J, Law F, Melichar J: Opioid dependence. *BMJ Clin Evid*; 2009(07): 1015.

31. Praveen KT, Law F, O'Shea J, Melichar J: Opioid dependence. *BMJ Clin Evid* 2011; 2011: 1015.
32. Rahimi-Movaghar A, Amin-Esmaeili M, Hefazi M, Yousefi-Nooraie R: Pharmacological therapies for maintenance treatments of opium dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2013(1): CD007775.
33. Rahimi-Movaghar A, Gholami J, Amato L, Hoseinie L, Yousefi-Nooraie R, Amin-Esmaeili M: Pharmacological therapies for management of opium withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 6: CD007522.
34. Soyka M, Kranzler HR, van den Brink W, Krystal J, Möller H-J, Kasper S: The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of substance use and related disorders. Part 2: Opioid dependence. *World J Biol Psychiatry* 2011; 12(3): 160–87.
35. Kurita GP, Højsted J, Sjøgren P: Tapering off long-term opioid therapy in chronic non-cancer pain patients: A randomized clinical trial. *Eur J Pain* 2018.
36. Sullivan MD, Turner JA, DiLodovico C, D'Appollonio A, Stephens K, Chan Y-F: Prescription Opioid Taper Support for Outpatients With Chronic Pain: A Randomized Controlled Trial. *J Pain* 2017; 18(3): 308–18.
37. Weiss RD, Rao V: The Prescription Opioid Addiction Treatment Study: What have we learned. *Drug Alcohol Depend* 2017; 173 Suppl 1: S48-S54.
38. Wasan AD, Correll DJ, Kissin I, O'Shea S, Jamison RN: Iatrogenic addiction in patients treated for acute or subacute pain: A systematic review. *J Opioid Manag* 2006; 2(1): 16–22.
39. Vowles KE, McEntee ML, Julnes PS, Frohe T, Ney JP, van der Goes DN: Rates of opioid misuse, abuse, and addiction in chronic pain: A systematic review and data synthesis. *Pain* 2015; 156(4): 569–76.
40. Radbruch L, Glaeske G, Grond S, et al.: Topical review on the abuse and misuse potential of tramadol and tilidine in Germany. *Subst Abuse* 2013; 34(3): 313–20.
41. Petzke F: Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen - Die LONTS-Leitlinie gibt Orientierung. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2015; 50(10): 606–12.
42. Minozzi S, Amato L, Davoli M: Development of dependence following treatment with opioid analgesics for pain relief: A systematic review. *Addiction* 2013; 108(4): 688–98.
43. Marschall U, L'hoest H, Radbruch L, Häuser W: Long-term opioid therapy for chronic non-cancer pain in Germany. *Eur J Pain* 2016; 20(5): 767–76.
44. Kampman K, Jarvis M: American Society of Addiction Medicine (ASAM) National Practice Guideline for the Use of Medications in the Treatment of Addiction Involving Opioid Use. *J Addict Med* 2015; 9(5): 358–67.
45. Juurlink DN, Dhalla IA: Dependence and addiction during chronic opioid therapy. *J Med Toxicol* 2012; 8(4): 393–9.
46. Just J, Mücke M, Bleckwenn M: Dependence on Prescription Opioids. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113(13): 213–20.
47. Higgins C, Smith BH, Matthews K: Incidence of iatrogenic opioid dependence or abuse in patients with pain who were exposed to opioid analgesic therapy: A systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2018; 120(6): 1335–44.
48. Dietl M, Korczak D: Over-, under- and misuse of pain treatment in Germany. *GMS Health Technol Assess* 2011; 7: Doc03.
49. Bergin M, Norman I, Foley M, et al.: Practice implications and recommendations for managing codeine misuse and dependence. *Acta Pharm* 2015; 65(4): 351–64.

## Anhang 2.6 Therapie und Epidemiologie Stimulanzien

### Evidenzzusammenfassung zur S3-Leitlinie Medikamentenbezogene Störungen – Stimulanzien

Stand: 18. Oktober 2018

Aus der systematischen Recherche wurden insgesamt 2005 Treffern 12 relevante Publikationen identifiziert, fünf systematische Übersichtsarbeiten [1–5] sowie sieben Studien [6–12]. Die drei systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien wurden mit dem AMSTAR-2 Instrument bewertet, wobei zwei der Arbeiten die Bewertung „Low“ erhielten [3, 4] und eine die Bewertung „Critically low“ [5]. Die beiden weiteren systematischen Übersichtsarbeiten [1, 2] können in Bezug auf die betrachtete Fragestellung nicht mit dem AMSTAR-2 Instrument bewertet werden, da es sich um eine Zusammenfassung epidemiologischer und nicht klinischer Interventions-Studien handelt. Bei zwei der identifizierten Studien handelte es sich um Datenbankstudien, die nicht mit dem Risk of Bias Tool bewertet werden konnten [9, 10]. Von den restlichen fünf Studien wies eine in zwei Domänen des Risk of Bias Tools ein hohes Risiko für Fehler auf [12], die restlichen vier Studien zeigten in mehreren Domänen die Bewertung „unclear“, da die Angaben nicht ausreichend für eine Einschätzung des Fehlerrisikos waren [6–8, 11].

#### Epidemiologie

Eine systematische Übersichtsarbeit, die die Wirksamkeit verordneter Stimulanzien sowie den nicht-medizinischen Gebrauch und Missbrauch von verordneten Stimulanzien untersuchte, identifizierte 47 empirische Studien zu Stimulanzien-Missbrauch bei Jugendlichen und Erwachsenen [1]. Sie berichtet von einer Lebenszeitprävalenz des Missbrauchs von Stimulanzien von 7,1 % - 29 % bei Erwachsenen, 5,3 % - 55 % bei Studenten und 1,7 % - 4,5 % bei Jugendlichen [1]. Stimulanzien-Missbrauch bei Jugendlichen und Erwachsenen, die gegen ADHS behandelt wurden wird mit 14 % beschrieben, bei Studenten mit ADHS mit 43 % [1]. Die Arbeit beschreibt aber auch, dass die Studien vermuten lassen, dass die große Mehrheit der Patienten mit ADHS ihre Arzneimittel nicht missbrauchen, ohne genauere Angaben hierzu zu machen [1].

Eine weitere Übersichtsarbeit berichtet von einer Jahres-Prävalenz des Stimulanzien-Fehlgebrauch zwischen 5 % und 35 % (5 % - 9 % bei Schülern, 5 % - 35 % bei Studenten) [2]. Es wird dabei eine Arbeit beschrieben, bei der 10 % - 15 % der aktuell Stimulanzien-Fehlgebrauch betreibenden Teilnehmer eine Abhängigkeit nach DSM-IV-Kriterien aufwiesen [2]. Psychische Komorbiditäten und weiterer Substanzmissbrauch werden als Risikofaktoren beschrieben [2].

Im Jahr 2012 führten Gahr et al. eine Datenbankanalyse des Spontanmeldesystems des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte durch und fanden 23 Fälle von Methylphenidat-Missbrauch/Abhängigkeit zwischen 1993 und 2012 [10]. Die Mehrheit der Fälle war männlich (n=18, 78 %), das mittlere Alter lag bei 29 Jahren und 43,5 % erhielten eine Methylphenidat-Verordnung mit der Indikation ADHS [10].

2017 wurde eine Analyse der Pharmakovigilanzdatenbank VigiBase™ durchgeführt, der größten Pharmakovigilanzdatenbank weltweit [9]. Es wurden die „reporting odds ratios“ (ROR) berechnet, um das Missbrauchs- und Abhängigkeitspotential von verordneten Arzneimitteln, die für pharmakologisches Neuroenhancement genutzt werden, zu untersuchen [9]. Die Kontrollsubstanzen (Diazepam und Lorazepam) sowie Methylphenidat waren in allen Datensätzen statistisch signifikant assoziiert mit dem Suchterm für Missbrauch/Abhängigkeit, mit der Ausnahme von Methylphenidat in Italien (ROR 2,9; 95 % KI 2,7–3,1; Fälle/Gesamtzahl unerwünschter Ereignisse: Methylphenidat insgesamt n=728/28.591 Deutschland n=133/1472) [9]. Modafinil war assoziiert mit dem Suchterm für Missbrauch/Abhängigkeit im Gesamtdatensatz (ROR 2,7; 95 % KI 2,2–3,3; Fälle/Gesamtzahl unerwünschter Ereignisse: Modafinil: insgesamt n=85/3586 Deutschland n=5/51), in Deutschland (ROR, 4,6; 95 % KI 1,8–11,5) und den USA (ROR 2,0; 95 % KI 1,6–2,5) [9].

Eine klinische Studie zum Missbrauchspotential von Lisidexamphetamin (n=36) berichtet über ähnliche, im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant unterschiedliche Werte eines, auf Basis eines Fragebogens ermittelten Scores zum Missbrauchspotential für Lisidexamphetamin, Dexamphetamin und Diethylpropion (Lisidexamphetamin 150 mg (p<0.0001), 50 mg und 100 mg 2,0 bzw. 2,1 Einheiten Unterschied vs. Placebo (p>0.5), Dexamphetamin 40 mg 4,5-Einheiten Unterschied (p=0.0001), Diethylpropion 200 mg 4,1-Einheiten Unterschied (p=0.0006) [12].

Eine klinische Studie, welche die Effekte von Modafinil gegenüber Methylphenidat in Freiwilligen mit Polysubstanzgebrauch untersuchte (n=25), fand über den Einsatz von Fragebögen, dass sowohl Methylphenidat, als auch Modafinil gegenüber Placebo für die Probanden „fühlbar“ waren und dieses Gefühl von den Probanden „gemocht

wurde“, dass aber nur hohe Dosen von Modafinil (800 mg) mit einem stimulierenden Effekte durch die Probanden bewertet wurden, wohingegen für alle Dosen Methylphenidat diese Bewertung erfolgte [11]. Der Fragebogen zu einer möglichen Abhängigkeit (short form of the Addiction Research Center Inventory (ARCI)) resultierte in einem höheren Amphetamin-Score für alle Dosen Methylphenidat, wohingegen der Score für Modafinil sich nicht veränderte [11]. Für beide Substanzen wurde eine Erhöhung der LSD-Score beschrieben [11].

Mannuzza et al. untersuchten mit einem Follow-up von 16 Jahren die Entwicklung von Missbrauch/Abhängigkeit in Bezug auf Stimulanzien bei drei Gruppen von Teilnehmern, Patienten mit ADHS, die einer (Kurzzeit-) Behandlung mit Methylphenidat zugeordnet wurden (n=43), Patienten mit ADHS, die einer Placebogruppe zugeordnet wurden (n=66) sowie Kontrollen, ohne Erkrankung (n=134) [6]. Nach dem Follow-up wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede bei der Entwicklung von Substanzgebrauchsstörungen zwischen den Gruppen berichtet (Methylphenidat n=16 (41 %), Placebo n=23 (37 %) sowie Vergleichsgruppe ohne Erkrankung n=51 (40 %)) [6]. Die Untersuchung weist einige methodische Schwächen auf und die relativ hohe Zahl an Personen mit Substanzgebrauchsstörungen in allen Gruppen ist kritisch zu hinterfragen.

Eine klinische Studie zu den Effekten von Modafinil auf den Dopaminhaushalt in den Gehirnen von 10 freiwilligen, männlichen Probanden ergab, dass im Vergleich zu Placebo Modafinil das Bindungspotential für Racloprid erniedrigte, was auf eine erhöhte Verfügbarkeit von extrazellulärem Dopamin schließen lässt [7]. Ebenso wurde eine Erniedrigung des Cocain Bindungspotentials beschrieben, was auf eine Besetzung der Dopamin-Transporter schließen lässt [7]. Die Autoren schlussfolgern, dass Modafinil durch die Blockade der Dopamintransporter und den Anstieg von Dopamin im Gehirn ein Risikopotential für Missbrauch aufweist [7].

### **Therapie**

Eine Metaanalyse zu vier Studien (n=179) aus dem Jahr 2013 beschrieb für die Nutzung von Aripiprazol, einem atypisches Antipsychotikum, bei Patienten mit Abhängigkeit von Psychostimulanzien (im Speziellen Amphetaminen/Methamphetamin) fehlende Evidenz für die Wirksamkeit, um Abstinenz der Stimulanzien zu erreichen (Nicht-Abstinenz: RR 1,06 (95 % KI 0,68-1,64), Anzahl Ereignisse Interventionsgruppe n=46 vs. Placebo n=41; Z=0,25 (p=0,80), Craving: Mittelwertdifferenz/Inverse Varianz: -0,48 (95 % KI -1,68 bis 0,73); Z=0,78 (p=0,44)), aber eine signifikant größere Rate an Therapieabbrüchen auf Grund von Nebenwirkungen (RR 4,64 (95 % KI 1,56-13,86), Anzahl Ereignisse Interventionsgruppe n=16 vs. Placebo n=3; Z=2,75 (p=0,006)) [3].

Eine weitere Metaanalyse aus den Jahren 2001 und 2009 zur Wirksamkeit einer pharmakologischen Therapie allein oder in Kombination mit einer psychosozialen Behandlung bei Amphetamin-Entzug fand vier randomisierte, kontrollierte Studien mit insgesamt 125 Patienten, die keine Wirksamkeit von Amineptin (trizyklisches Antidepressivum – nicht mehr auf dem Markt) oder Mirtazapin (tetrazyklisches Antidepressivum) gegenüber Placebo zeigen konnten (Abbruchraten: Amineptin vs. Placebo (2 Studien): RR 0,21 (95 % KI 0,07-0,69); Anzahl Ereignisse Interventionsgruppe n=3 vs. Placebo n=14; Z=2,60 (p=0,009); Mirtazapin vs. Placebo (2 Studien): RR 0,98 (95 % KI 0,49-1,97); Anzahl Ereignisse Interventionsgruppe n=8, Placebo n=11; Z=0,05 (p=0,96); durchschnittlicher Score Entzugssymptome: Amineptin vs. Placebo (1 Studie): Mittelwertdifferenz/Inverse Varianz: -0,26 (95 % KI -0,86 bis 0,34); Z=0,95 (p=0,39); Mirtazapin vs. Placebo (1 Studie): Mittelwertdifferenz/Inverse Varianz: 0,17 (95 % KI -0,54 bis 0,89); Z=0,48 (p=0,63); Craving: Amineptin vs. Placebo (1 Studie): Mittelwertdifferenz/Inverse Varianz: 0,43 (95 % KI -1,23 bis 2,09); Z=0,51 (p=0,61)) [4, 5].

In einer kleinen randomisierten kontrollierten Studie (n=20) wurde der Effekt von Naltrexon, einem kompetitiven Antagonist an Opioidrezeptoren, auf die subjektiven, physiologischen und biochemischen Effekte von Dexamphetamin bei Patienten mit einer Amphetamin-Abhängigkeit und ADHS untersucht [8]. Primärer Endpunkt in dieser Studie war die Veränderung des Scores einer Scala, die subjektiv Amphetamin-Effekte erfasste (VAS - Visual Analog Scale)) [8]. Naltrexon erniedrigte signifikant die subjektiven Effekte von Dexamphetamin und blockierte Craving, wenn es zeitlich vor Dexamphetamin angewandt wurde [8]. Die Studie hat eine kleine Patientenzahl und weist viele potentielle Fehlerquellen auf. Sie lässt keine Rückschlüsse auf den Einsatz von Naltrexon bei Patienten mit einer potentiellen Abhängigkeit von ihrer ADHS-Medikation zu.

### **Ergänzung (Studien, die nicht die (Qualitäts-) Kriterien für einen Einschluss erfüllten):**

Im Jahr 1990 wurde ein Artikel über den Stellenwert der Pharmakotherapie in der Behandlung des Hyperkinetischen Syndroms im Kindesalter veröffentlicht, in dem unter anderem zu potentiellen Nebenwirkungen von Stimulanzien Stellung genommen wurde [13]. Er beschreibt, dass Stimulanzien bei Kindern keine stimmungsanhebenden oder euphorisierenden Effekte aufweisen und vermutet, dass eine Suchtgefahr für Kinder, selbst bei mehrjähriger Gabe nicht gegeben sei [13]. Bezogen wird sich dabei auf zwei Publikationen aus den Jahren 1984 und 1988 [13]. Eine



Arbeit aus dem Jahr 2012 bezieht sich darauf, dass ein erhöhtes Suchtrisiko mit der Behandlung von Amphetaminen im Erwachsenenalter möglicherweise durch höhere Dosen und höhere Halbwertszeiten im Vergleich zu Kindern und Jugendlichen einhergehen könnten [14].

Ein weiterer Artikel aus dem Jahr 1998 beschreibt das potentielle Abhängigkeitspotential von Modafinil im Vergleich zu Amphetaminen und berichtet darüber, dass Modafinil eine geringere Missbrauchswahrscheinlichkeit aufweist [15]. Mit Bezug auf eine Publikation aus dem Jahr 1996 wird angegeben, dass in Ratten unter Modafinil Cocain-ähnliche Effekte auftraten, diese Effekte aber 250-fach weniger potent waren als im Vergleich zu Dexamphetamin [15].

In einer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2005 wird beschrieben, dass bei etwa einem Viertel bis einem Drittel der Erwachsenen, die Substanzmissbrauch betreiben, die diagnostischen Kriterien für eine Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS) erfüllt werden [16]. Auch eine weitere Arbeit beschreibt, dass das Risiko für die Entwicklung einer Suchterkrankung bei Patienten mit ADHS mit 35-70 % deutlich erhöht ist [17, 18]. In der erstgenannten Arbeit wird ebenso diskutiert, dass an ADHS Erkrankte vulnerabel für Drogen- und Alkohol-Missbrauch sind und dass das potentielle Risiko einer Langzeit-Sensibilisierung von Stimulanzien bestehen könnte [16]. Es wird eine Arbeit zitiert, die bei Erwachsenen (aber nicht bei Kindern) beschreibt, dass Methylphenidat ähnliche Effekte wie Dexamphetamin und Kokain aufweist; es wird aber auch beschrieben, dass keine Daten für einen euphorisierenden Effekt von Methylphenidat bei Patienten mit ADHS vorliegen [16]. Eine weitere hier zitierte Arbeit aus dem Jahr 2003 berichtet darüber, dass Erwachsene mit ADHS, die behandelt wurden, ein 50 % geringeres Risiko für Substanzmissbrauch zeigten, als unbehandelte [16]. Auch in der Arbeit von Ohlmeier wird darauf verwiesen, dass aus Studien hervorgeht, dass Kinder mit ADHS, die mit Methylphenidat behandelt wurden, ein geringeres Risiko für einen späteren Substanzmissbrauch hatten [17, 18].

Eine Arbeit aus dem Jahr 2006 beschreibt, dass aus tierexperimentellen Studien hervorgeht, dass die intravenöse Gabe von Kokain, Dextroamphetamin und Methylphenidat zu selbstverabreichendem Verhalten führen können und vergleichbare Substanz-Diskriminations-Effekte auslösen können, was auf ein Missbrauchs-Potential hindeuten kann [19]. Auch Sensitivierungs-Effekte werden beschrieben, die zu einem erhöhten Risiko für eine Substanzabhängigkeit führen könnten [19]. Eine andere Arbeit aus dem Jahr 2007 diskutiert die Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien kontrovers und beschreibt, dass das Alter und die Geschlechtsreife bei Behandlungsbeginn bei den ermittelten Ergebnissen eine wesentliche Rolle spielen [20]. Die Übertragung der Ergebnisse aus tierexperimentellen Untersuchungen ist allerdings eingeschränkt, unter anderem durch die eingesetzten, oft sehr hohen Dosen, die Applikationsart und die unterschiedliche Pharmakokinetik der unterschiedlichen Spezies [19]. Es werden auch klinische Studien diskutiert, die laut Stoy et al. auf ein geringes Missbrauchspotential von oral verabreichtem Methylphenidat hindeuten [19]. Huss beschreibt die Datenlage aus klinischen Studien für ein eventuelles Suchtrisiko von Methylphenidat als gering, unter anderem, weil diese keine ausreichenden Beobachtungszeiten aufweisen (können) [20].

Im Jahr 2008 wurde eine Übersichtsarbeit veröffentlicht, die im Themenbereich Missbrauch von ADHS Arzneimitteln sechs Studien zitiert [21]. Es wird von einem nicht-medizinischen Gebrauch von Methylphenidat unter Schülern von rund 5 % im Jahr 2004 berichtet sowie von Erwachsenen, die wegen einer Substanzgebrauchsstörung behandelt wurden und von denen 23 % - 31 % einen Psychostimulanzien-Missbrauch in der Vergangenheit aufwiesen – davon 55 Patienten mit einer ADHS Diagnose, von denen 10 angaben Psychostimulanzien illegal zu erwerben [21]. Es wird auch von 26 Studenten mit ADHS Diagnose berichtet, von denen 25 % angaben das Arzneimittel einzunehmen, um „high“ zu werden und 29 % die Arzneimittel auch an andere weitergegeben haben [21].

Eine Arbeit zum Sicherheitsprofil von Stimulanzien in der ADHS Therapie aus dem Jahr 2009 weist darauf hin, dass Methylphenidat und Dexamphetamin in den USA von der amerikanischen Arzneimittelbehörde (FDA) als zu kontrollierende Substanzen der Kategorie II eingestuft wurden, die damit als Substanzen mit hohem Potential für Missbrauch, der eventuell durch schwere psychische oder körperliche Abhängigkeit bedingt wird, klassifiziert wurden [22]. Es wird über Studien zu nicht-medizinischem Gebrauch von Stimulanzien bei Studenten berichtet, der zwischen 5 % und 35 % lag und darauf hingewiesen, dass diese Studien den Missbrauch von Stimulanzien in Bezug auf eine ADHS Diagnose nicht spezifisch berichten [22]. Ebenso wird eine Langzeit-Studie zitiert, die fand, dass 22 % der eingeschlossenen ADHS Patienten ihre Arzneimittel missbrauchten [22]. Die Autoren fassen zusammen, dass sie fanden, dass 5 % bis 22 % der ADHS Patienten aus den eingeschlossenen Studien Stimulanzien missbrauchten [22]. Auch hier wird die kontroverse Diskussion beschrieben, die um ein möglicherweise erhöhtes Risiko für eine spätere Substanzmissbrauchsentwicklung bei ADHS Patienten, die mit Stimulanzien behandelt werden, geführt wird [22]. Als Expertenmeinung wird hier beschrieben, dass Stimulanzien-Missbrauch ein relevantes Problem sowohl für Amphetamine als auch für Methylphenidat ist, aber meist kein Problem für ADHS Patienten sei, die Stimulanzien in therapeutischen Dosen erhalten [22].

**Ergänzung (Fachinformationen der Substanzen):**

Die Fachinformationen zu Dexamfetamin, Lisidexampfetamin und Methylphenidat enthalten besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung in Bezug auf Missbrauch und Abhängigkeit. Die Fachinformation von Lisidexampfetamin beschreibt, dass Stimulanzien ein Potenzial für Missbrauch, Fehlgebrauch, Abhängigkeit und Zweckentfremdung haben, welches von den Ärzten bei der Verordnung dieses Arzneimittels bedacht werden sollte. So sollten Stimulanzien laut Fachinformation Patienten mit Drogenmissbrauch oder -abhängigkeit in der Vorgeschichte nur mit Vorsicht verschrieben werden. Es wird empfohlen, dass Patienten sorgfältig hinsichtlich Zweckentfremdung, Missbrauch und Fehlgebrauch überwacht werden sollten.

Es wird ebenso beschrieben, dass Toleranz, extreme psychische Abhängigkeit und schwere soziale Störungen bei Missbrauch von Stimulanzien aufgetreten sind und Berichte über Patienten vorliegen, welche die Amphetamin-Dosierung auf das Vielfache der empfohlenen Dosierung erhöht haben sowie dass abruptes Absetzen nach längerfristiger hochdosierter Anwendung zu extremer Müdigkeit und depressiven Verstimmungen führte. Auch Veränderungen im Schlaf-EEG (Elektroenzephalografie) wurden festgestellt. Als Manifestationen einer chronischen Amphetamin-Intoxikation werden schwere Dermatosen, ausgeprägte Schlafstörungen, Reizbarkeit, Hyperaktivität und Persönlichkeitsveränderungen beschrieben, ebenso die schwerste Manifestation einer chronischen Intoxikation, die Psychose, die klinisch von Schizophrenie häufig nicht unterscheidbar ist.

## Literatur

1. Weyandt LL, Oster DR, Marraccini ME, et al.: Pharmacological interventions for adolescents and adults with ADHD: Stimulant and nonstimulant medications and misuse of prescription stimulants. *Psychol Res Behav Manag* 2014; 7: 223–49.
2. Wilens TE, Adler LA, Adams J, et al.: Misuse and diversion of stimulants prescribed for ADHD: A systematic review of the literature. *Journal of the american academy of child and adolescent psychiatry* 2008; 47(1): 21–31.
3. Kishi T, Matsuda Y, Iwata N, Correll CU: Antipsychotics for cocaine or psychostimulant dependence: Systematic review and meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2013; 74(12): e1169–80.
4. Shoptaw SJ, Kao U, Heinzerling K, Ling W: Treatment for amphetamine withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(2): CD003021.
5. Srisurapanont M, Jarusuraisin N, Kittirattanapaiboon P: Treatment for amphetamine withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2001(4): CD003021.
6. Mannuzza S, Klein RG, Moulton JL3: Does stimulant treatment place children at risk for adult substance abuse? A controlled, prospective follow-up study. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2003; 13(3): 273–82.
7. Volkow ND, Fowler JS, Logan J, et al.: Effects of modafinil on dopamine and dopamine transporters in the male human brain: Clinical implications. *JAMA* 2009; 301(11): 1148–54.
8. Jayaram-Lindstrom N, Konstenius M, Eksborg S, Beck O, Hammarberg A, Franck J: Naltrexone attenuates the subjective effects of amphetamine in patients with amphetamine dependence. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33(8): 1856–63.
9. Gahr M, Connemann BJ, Schönfeldt-Lecuona C, Zeiss R: Sensitivity of Quantitative Signal Detection in Regards to Pharmacological Neuroenhancement. *Int J Mol Sci* 2017; 18(1): E101.
10. Gahr M, Freudenmann RW, Hiemke C, Kolle MA, Schönfeldt-Lecuona C: Abuse of methylphenidate in Germany: Data from spontaneous reports of adverse drug reactions. *Psychiatry Res* 2014; 215(1): 252–4.
11. Jasinski DR: An evaluation of the abuse potential of modafinil using methylphenidate as a reference. *Journal of psychopharmacology (oxford, england)* 2000; 14(1): 53–60.
12. Jasinski DR, Krishnan S: Abuse liability and safety of oral lisdexamfetamine dimesylate in individuals with a history of stimulant abuse. *Journal of psychopharmacology (oxford, england)* 2009; 23(4): 419–27.
13. Schulz E: Der Stellenwert der Pharmakotherapie in der Behandlung des Hyperkinetischen Syndroms des Kindesalters. *Frühförderung interdisziplinär* 1990; 9(4): 178–88.
14. Frölich J, Banaschewski T, Spanagel R, Döpfner M, Lehmkuhl G: Die medikamentöse Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung im Kindes- und Jugendalter mit Amphetaminpräparaten. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 2012; 40(5): 287–99; quiz 299–300.
15. McClellan KJ, Spencer CM: Modafinil: A Review of its Pharmacology and Clinical Efficacy in the Management of Narcolepsy. *CNS Drugs* 1998; 9(4): 311–24.
16. Schubiner H: Substance abuse in patients with attention-deficit hyperactivity disorder: Therapeutic implications. *CNS Drugs* 2005; 19(8): 643–55.
17. Ohlmeier M: Stimulantien: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) und die Behandlung bei komorbider Abhängigkeit. In: Emrich HM, Schneider U (eds.): *Facetten der Sucht. Von der Neurobiologie zur Anthropologie*. Frankfurt a. M.: Lang 2006; 65–73.
18. Ohlmeier M: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) und Suchterkrankungen im Erwachsenenalter: "Krankheit oder gesellschaftliches Phänomen?". In: Emrich HM, Schneider U (eds.): *Geist, Psyche und Gehirn. Aktuelle Aspekte der Kognitionsforschung, Philosophie und Psychopathologie*. Frankfurt a. M.: Lang 2005; 139–145.
19. Stoy M, Wrase J, Heinz A, Ströhle A: ADHS und Sucht – Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren. *SUCHT* 2006; 52(6): 386–94.
20. Huss M: Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS) und Sucht: Interdependenzen und Konsequenzen. In: Wiesbeck GA (ed.): *Alkoholismus-Forschung - aktuelle Befunde, künftige Perspektiven. Beiträge des Akademischen Abschiedssymposiums für Prof. Dr. med. Jobst Böning*. Lengerich: Pabst 2007; 37–50.
21. Upadhyaya HP: Substance use disorders in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: Implications for treatment and the role of the primary care physician. *Primary care companion to the journal of clinical psychiatry* 2008; 10(3): 211–21.
22. Merkel RL JR, Kuchibhatla A: Safety of stimulant treatment in attention deficit hyperactivity disorder: Part I. *Expert Opin Drug Saf* 2009; 8(6): 655–68.



## Anhang 2.7 Recherche Therapie Komorbiditäten

### Evidenzzusammenfassung zur S3-Leitlinie Medikamentenbezogene Störungen – Komorbiditäten

Stand: 02. November 2018

Aus der systematischen Literaturrecherche konnte aus den insgesamt 273 Treffern keine Übersichtsarbeit identifiziert werden, die die Einschlusskriterien erfüllte.

Aus dem Titel-Abstract-Screening ergaben sich 28 Volltexte, die sich mit Substanzgebrauchsstörungen und Komorbiditäten befassten [1–28]. Bei den betrachteten Substanzgebrauchsstörungen handelte es sich dabei um eine Vielzahl an Störungen, beispielsweise Alkohol- und Nicotin-Gebrauchsstörungen oder um den nicht-medizinischen Gebrauch von Arzneimitteln beziehungsweise den Missbrauch von Substanzen.

In den Übersichtsarbeiten wurde zumeist die Therapie einer Erkrankung unter Berücksichtigung der Substanzgebrauchsstörung betrachtet. Beispielsweise wurden die Therapie einer Schizophrenie bei Patienten mit komorbider Substanzgebrauchsstörung [3, 4, 20], die Therapie des Aufmerksamkeitsdefizitsyndroms (ADHS) unter einer Abhängigkeit von zentral dämpfenden Substanzen [2], die Therapie von Patienten mit schwerer Depression und komorbiden Substanzgebrauchsstörungen [7, 22, 23, 28], die Therapie von bipolaren Störungen bei Substanzgebrauchsstörungen [24], die Therapie von psychischen Störungen bei Patienten, die Substanzmissbrauch betrieben [19, 26] oder die Relevanz von Substanzgebrauchsstörungen bei bipolaren Störungen [5, 16, 17], Depression [11], Angststörungen [9, 11], posttraumatischer Belastungsstörung [8], Schizophrenie [15, 27] beziehungsweise psychischen Komorbiditäten [10] betrachtet.

Des Weiteren wurden psychosoziale Interventionen bei Patienten mit schweren psychischen Erkrankungen und Substanzmissbrauch/Missbrauch untersucht [6, 18]. Zudem wurde in einer Arbeit der Umgang mit affektiven Störungen oder Angststörungen bei Patienten während einer Therapie mit Opioid-Agonisten untersucht [12]. Drei weitere Arbeiten befassten sich mit der Therapie einer Cannabis-Gebrauchsstörung bei Patienten mit Schizophrenie [1, 13] und komorbiden Psychosen [14]. Eine Arbeit untersuchte die Prävalenz von Cannabis-bezogenen Störungen und psychischen Erkrankungen [25]. Eine weitere Arbeit untersuchte die Prävalenz und die demografischen sowie klinischen Charakteristika von Patienten mit chronischen, nicht Krebs assoziierten Schmerzen und komorbiden Substanzgebrauchsstörungen [21].

Diese 28 Arbeiten wurden ausgeschlossen, da sie nicht die Einschlusskriterien für die Leitlinie erfüllten. Die Zitationen wurden an dieser Stelle dennoch aufgeführt, um eine eventuelle Ableitung von potentiellen Risikogruppen zu unterstützen.

## Literatur

1. McLoughlin BC, Pushpa-Rajah JA, Gillies D, et al.: Cannabis and schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(10): CD004837.
2. Daigre C, Teran A, Garcia-Vicent V, Roncero C: Attention deficit hyperactivity disorder and central nervous system depressants dependence. A review. *Adicciones* 2013; 25(2): 171–86.
3. Arranz B, Garriga M, Garcia-Rizo C, San L: Clozapine use in patients with schizophrenia and a comorbid substance use disorder: A systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol* 2018; 28(2): 227–42.
4. Azorin J-M, Simon N, Adida M, Belzeaux R: Pharmacological treatment of schizophrenia with comorbid substance use disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2016; 17(2): 231–53.
5. Cerullo MA, Strakowski SM: The prevalence and significance of substance use disorders in bipolar type I and II disorder. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 2007; 2: 29.
6. Cleary M, Hunt G, Matheson S, Siegfried N, Walter G: Psychosocial interventions for people with both severe mental illness and substance misuse. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(1): CD001088.
7. Cornelius JR, Clark DB, Bukstein OG, Birmaher B, Salloum IM, Brown SA: Acute phase and five-year follow-up study of fluoxetine in adolescents with major depression and a comorbid substance use disorder: A review. *Addict Behav* 2005; 30(9): 1824–33.
8. Ecker AH, Hundt N: Posttraumatic Stress Disorder in Opioid Agonist Therapy: A Review. *Psychol Trauma* 2017.
9. Fatseas M, Denis C, Lavie E, Auriacombe M: Relationship between anxiety disorders and opiate dependence--a systematic review of the literature: Implications for diagnosis and treatment. *J Subst Abuse Treat* 2010; 38(3): 220–30.
10. Frei A, Rehm J: The prevalence of psychiatric co-morbidity among opioid addicts. *Psychiatr Prax* 2002; 29(5): 258–62.
11. Goldner EM, Lusted A, Roerecke M, Rehm J, Fischer B: Prevalence of Axis-1 psychiatric (with focus on depression and anxiety) disorder and symptomatology among non-medical prescription opioid users in substance use treatment: Systematic review and meta-analyses. *Addict Behav* 2014; 39(3): 520–31.
12. Hassan AN, Howe AS, Samokhvalov AV, Le Foll B, George TP: Management of mood and anxiety disorders in patients receiving opioid agonist therapy: Review and meta-analysis. *Am J Addict* 2017; 26(6): 551–63.
13. Hjorthoj C, Fohlmann A, Nordentoft M: Treatment of cannabis use disorders in people with schizophrenia spectrum disorders - a systematic review. *Addict Behav* 2009; 34(6-7): 520–5.
14. Hjorthoj CR, Baker A, Fohlmann A, Nordentoft M: Intervention efficacy in trials targeting cannabis use disorders in patients with comorbid psychosis systematic review and meta-analysis. *Curr Pharm Des* 2014; 20(13): 2205–11.
15. Hunt GE, Large MM, Cleary M, Lai HMX, Saunders JB: Prevalence of comorbid substance use in schizophrenia spectrum disorders in community and clinical settings, 1990-2017: Systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend* 2018; 191: 234–58.
16. Hunt GE, Malhi GS, Cleary M, Lai HMX, Sitharthan T: Comorbidity of bipolar and substance use disorders in national surveys of general populations, 1990-2015: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2016; 206: 321–30.
17. Hunt GE, Malhi GS, Cleary M, Lai HMX, Sitharthan T: Prevalence of comorbid bipolar and substance use disorders in clinical settings, 1990-2015: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2016; 206: 331–49.
18. Hunt GE, Siegfried N, Morley K, Sitharthan T, Cleary M: Psychosocial interventions for people with both severe mental illness and substance misuse. *Cochrane Database Syst Rev* 2013(10): CD001088.
19. Kelly TM, Daley DC, Douaihy AB: Treatment of substance abusing patients with comorbid psychiatric disorders. *Addict Behav* 2012; 37(1): 11–24.
20. Lazary J: Psychopharmacological boundaries of schizophrenia with comorbid cannabis use disorder: A critical review. *Curr Pharm Des* 2012; 18(32): 4890–6.
21. Morasco BJ, Gritzner S, Lewis L, Oldham R, Turk DC, Dobscha SK: Systematic review of prevalence, correlates, and treatment outcomes for chronic non-cancer pain in patients with comorbid substance use disorder. *Pain* 2011; 152(3): 488–97.
22. Nunes EV, Levin FR: Treatment of depression in patients with alcohol or other drug dependence: A meta-analysis. *JAMA* 2004; 291(15): 1887–96.
23. Pedrelli P, Iovieno N, Vitali M, Tedeschi E, Bentley KH, Papakostas GI: Treatment of major depressive disorder and dysthymic disorder with antidepressants in patients with comorbid opiate use disorders enrolled in methadone maintenance therapy: A meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2011; 31(5): 582–6.
24. Salloum IM, Brown ES: Management of comorbid bipolar disorder and substance use disorders. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2017; 43(4): 366–76.
25. Singh S, Balhara YPS: A review of Indian research on co-occurring cannabis use disorders & psychiatric disorders. *Indian J Med Res* 2017; 146(2): 186–95.
26. Temmingh HS, Williams T, Siegfried N, Stein DJ: Risperidone versus other antipsychotics for people with severe mental illness and co-occurring substance misuse. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 1: CD011057.
27. Thoma P, Daum I: Comorbid substance use disorder in schizophrenia: A selective overview of neurobiological and cognitive underpinnings. *Psychiatry and clinical neurosciences* 2013; 67(6): 367–83.

28. Torrens M, Fonseca F, Mateu G, Farre M: Efficacy of antidepressants in substance use disorders with and without comorbid depression. A systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend* 2005; 78(1): 1–22.

## Anhang 3 Evidenztabellen

### Anhang 3.1 Therapie Benzodiazepine

#### 1. Systematische Übersichtsarbeiten

##### 1.1 Baandrup et al. 2018 Pharmacological interventions

<b>Baandrup et al. Pharmacological interventions for benzodiazepine discontinuation in chronic benzodiazepine users. Cochrane Database Syst Rev 2018; 3:CD011481 [1]</b>	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29543325">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29543325</a>
AMSTAR 2 rating	High
Design	Systematic review and meta-analysis
Objectives	To assess the benefits and harms of pharmacological interventions to facilitate discontinuation of chronic benzodiazepine use.
Sources	9 Databases were searched up to October 2017.
Selection criteria	randomised controlled trials comparing pharmacological treatment versus placebo or no intervention or versus another pharmacological intervention in adults who had been treated with benzodiazepines for at least two months and/or fulfilled criteria for benzodiazepine dependence (any criteria)
Quality of evidence	quality of evidence was generally low or very low due to the small number of trials including a limited number of participants for each comparison; dissimilar results across studies; poor study design; and pronounced financial involvement of the pharmaceutical industry
Results	<p>38 trials with 2543 participants were included, but only data from 35 trials with 2295 participants could be extracted</p> <p>24 trials were conducted in Europe; 8 trials in the US or Canada; and 6 trials in Asia</p> <p>average age of participants was around 50 years, and the majority of participants were women in most studies</p> <p>many different interventions were studied, and no single intervention was assessed in more than four trials</p> <p>extract of data on 18 different comparisons</p> <p>risk of bias was high in all trials but one</p> <p>trial Sequential Analysis showed imprecision for all comparisons</p> <p>adverse events were insufficiently reported, making it difficult to reliably assess the tolerability and safety of the investigated compounds (specifically, one of the flumazenil trials was discontinued due to severe panic reactions)</p> <p>For benzodiazepine discontinuation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- potential benefit of valproate at end of intervention (1 study, 27 participants; risk ratio (RR) 2.55, 95% confidence interval (CI) 1.08 to 6.03; very low-quality evidence) and of tricyclic antidepressants at longest follow-up (1 study, 47 participants; RR 2.20, 95% CI 1.27 to 3.82; low-quality evidence)</li> <li>- potentially positive effects on benzodiazepine withdrawal symptoms of pregabalin (1 study, 106 participants; mean difference (MD) -3.10 points, 95% CI -3.51 to -2.69; very low-quality evidence), captodiame (1 study, 81 participants; MD -1.00 points, 95% CI -1.13 to -0.87; very low-quality evidence), paroxetine (2 studies, 99 participants; MD -3.57 points, 95% CI -5.34 to -1.80; very low-quality evidence), tricyclic antidepressants (1 study, 38 participants; MD -19.78 points, 95% CI -20.25 to -19.31; very low-quality evidence), and flumazenil (3 studies, 58 participants; standardised mean difference -0.95, 95% CI -1.71 to -0.19; very low-quality evidence) at end of intervention</li> <li>- the positive effect of paroxetine on benzodiazepine withdrawal symptoms did not persist until longest follow-up (1 study, 54 participants; MD -0.13 points, 95% CI -4.03 to 3.77; very low-quality evidence)</li> <li>- pharmacological interventions to reduce symptoms of anxiety at end of intervention: carbamazepine (1 study, 36 participants; MD -6.00 points, 95% CI -9.58 to -2.42;</li> </ul>

<b>Baandrup et al. Pharmacological interventions for benzodiazepine discontinuation in chronic benzodiazepine users. Cochrane Database Syst Rev 2018; 3:CD011481 [1]</b>	
	<p>very low-quality evidence), pregabalin (1 study, 106 participants; MD -4.80 points, 95% CI -5.28 to -4.32; very low-quality evidence), captodiame (1 study, 81 participants; MD -5.70 points, 95% CI -6.05 to -5.35; very low-quality evidence), paroxetine (2 studies, 99 participants; MD -6.75 points, 95% CI -9.64 to -3.86; very low-quality evidence), and flumazenil (1 study, 18 participants; MD -1.30 points, 95% CI -2.28 to -0.32; very low-quality evidence)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Two pharmacological treatments seemed to reduce the proportion of participants that relapsed to benzodiazepine use: valproate (1 study, 27 participants; RR 0.31, 95%CI 0.11 to 0.90; very low-quality evidence) and cyamemazine (1 study, 124 participants; RR 0.33, 95% CI 0.14 to 0.78; very low-quality evidence).</li> <li>- Alpidem decreased the proportion of participants with benzodiazepine discontinuation (1 study, 25 participants; RR 0.41, 95% CI 0.17 to 0.99; number needed to treat for an additional harmful outcome (NNTH) 2.3 participants; low-quality evidence) and increased the occurrence of withdrawal syndrome (1 study, 145 participants; RR 4.86, 95% CI 1.12 to 21.14; NNTH 5.9 participants; low-quality evidence)</li> <li>- magnesium aspartate decreased the proportion of participants discontinuing benzodiazepines (1 study, 144 participants; RR 0.80, 95% CI 0.66 to 0.96; NNTH 5.8; very low-quality evidence)</li> </ul>
Conclusion	<p>Given the low or very low quality of the evidence for the reported outcomes, and the small number of trials identified with a limited number of participants for each comparison, it is not possible to draw firm conclusions regarding pharmacological interventions to facilitate benzodiazepine discontinuation in chronic benzodiazepine users.</p> <p>Due to poor reporting, adverse events could not be reliably assessed across trials.</p>

## 1.2 Darker et al. 2015 Psychosocial interventions

Darker et al. Psychosocial interventions for benzodiazepine harmful use, abuse or dependence. Cochrane Database Syst Rev. 2015; (5): CD009652 [2]	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26106751">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26106751</a>
AMSTAR 2 rating	High
Design	Systematic review and meta-analysis
Objectives	To evaluate the effectiveness of psychosocial interventions for treating benzodiazepine (BZD) harmful use, abuse or dependence compared to pharmacological interventions, no intervention, placebo or a different psychosocial intervention on reducing the use of BZDs in opiate dependent and non-opiate dependent groups.
Sources	12 Databases were searched until 2014
Selection criteria	randomised controlled trials examining the use of a psychosocial intervention to treat BZDs versus pharmacological interventions, no intervention, placebo or a different psychosocial intervention on reducing the use of BZDs in opiate dependent and non-opiate dependent groups (≥ 15 Jahre)
Quality of evidence	quality of the evidence was downgraded for many of the outcomes (GRADE) (studies relied almost entirely on patients self report which is not reliable, most studies involved small numbers of participants, there was some inconsistency in the findings, smaller studies were potentially confounded by having poorly defined control groups)
Results	<p>25 with 1666 participants were included            15 studies of high enough quality were included in the quantitative synthesis            2 meta-analyses:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 assessing the effectiveness of cognitive behavioural therapy (CBT) plus taper versus taper only (11 studies, 575 participants)</li> <li>- 1 assessing motivational interviewing (MI) versus treatment as usual (TAU) (4 studies, 80 participants)</li> </ul> <p>the other studies used a range of approaches including: CBT without taper (2 studies), a tailored letter (2 studies) and standardised interview between patients with their prescribing general practitioner (2 studies) and relaxation techniques (4 studies)</p> <p><b>CBT plus taper vs. taper only:</b>            moderate quality of evidence that CBT plus taper was more likely to result in successful discontinuation of BZDs within four weeks post treatment (Risk ratio (RR) 1.40, 95% confidence interval (CI) 1.05 to 1.86; nine trials, 423 participants)            moderate quality of evidence at three month follow-up (RR 1.51, 95% CI 1.15 to 1.98) in favour of CBT (taper) for 575 participants            the effects were less certain at 6, 11, 12, 15 and 24 months follow-up            the effect of CBT on reducing BZDs by &gt; 50% was uncertain for all time points examined due to the low quality evidence            there was very low quality evidence for the effect on drop-outs at any of the time intervals; post-treatment (RR 1.05, 95% CI 0.66 to 1.66), three month follow-up (RR 1.71, 95% CI 0.16 to 17.98) and six month follow-up (RR 0.70, 95% CI 0.17 to 2.88)</p> <p><b>MI vs. TAU:</b>            based on the very low quality of evidence available, the effect of MI versus TAU for all the time intervals is unclear; post treatment (RR 4.43, 95% CI 0.16 to 125.35; two trials, 34 participants), at three month follow-up (RR 3.46, 95% CI 0.53 to 22.45; four trials, 80 participants), six month follow-up (RR 0.14, 95% CI 0.01 to 1.89) and 12 month follow-up (RR 1.25, 95% CI 0.63 to 2.47)            there was very low quality of evidence to determine the effect of MI on reducing BZDs by &gt; 50% at three month follow-up (RR 1.52, 95% CI 0.60 to 3.83) and 12 month follow-up (RR 0.87, 95% CI 0.52 to 1.47)            The effects on drop-outs from treatment at any of the time intervals between the two groups were uncertain due to the wide CIs; post-treatment (RR 0.50, 95% CI 0.04 to 7.10), three month follow-up (RR 0.46, 95% CI 0.06 to 3.28), six month follow-up (RR 8.75, 95% CI 0.61 to 124.53) and 12 month follow-up (RR 0.42, 95% CI 0.02 to 7.71).</p>

Darker et al. Psychosocial interventions for benzodiazepine harmful use, abuse or dependence. Cochrane Database Syst Rev. 2015; (5): CD009652 [2]	
	<p><b>Other studies, not included in the meta-analysis:</b></p> <p>the following interventions reduced BZD use:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- tailored GP letter versus generic GP letter at 12 month follow-up (RR 1.70, 95% CI 1.07 to 2.70; one trial, 322 participants)</li> <li>- standardised interview versus TAU at six month follow-up (RR 13.11, 95% CI 3.25 to 52.83; one trial, 139 participants), 12 month follow-up (RR 4.97, 95% CI 2.23 to 11.11),</li> <li>- relaxation versus TAU at three month follow-up (RR 2.20, 95% CI 1.23 to 3.94)</li> </ul> <p>studies using a variety of interventions including self help booklet, e-counselling, self help booklet plus minimal dose of CBT or CBT without taper did not show a benefit</p>
Conclusion	<p>cognitive behavioural therapy (CBT) plus taper is effective in the short term (three month time period) in reducing BZD use (not sustained at ≥ six months)</p> <p>there is insufficient evidence to support the use of motivational interviewing (MI)</p> <p>there is emerging evidence to suggest that a tailored general practitioner (GP) letter versus a generic GP letter, a standardised interview versus treatment as usual (TAU), and relaxation versus TAU could be effective for BZD reduction</p> <p>there is currently insufficient evidence for other psychosocial approaches to reduce BZD use</p>

### 1.3 Dou et al. 2018 Interventions to improve benzodiazepine tapering

<b>Dou et al. Interventions to improve benzodiazepine tapering success in the elderly: a systematic review. Aging Ment Health. 2018;16:1-6 [3]</b>	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29336611">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29336611</a>
AMSTAR 2 rating	Critically low
Design	Systematic review and meta-analysis
Objectives	to examine randomized controlled trials on the efficacy of different methods for tapering and discontinuing benzodiazepines
Sources	4 databases were searched (since 1990)
Selection criteria	randomized controlled trials which assessed benzodiazepine withdrawal success as an outcome variable and differing withdrawal interventions in elderly populations (average age > 60 years and minimum age of 50) who used benzodiazepines for a minimum of 3 months compared the outcomes of seniors given standard treatment versus different interventions
Quality of evidence	the quality of evidence was low (limited number of studies, small number of participants, lack of blinding ec.)
Results	<p>11 studies were included</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- tapering in conjunction with cognitive behavioural therapy (CBT) vs. standard tapering (3 studies, n = 52 - 180)</li> <li>- tapering and patient education vs. standard tapering (3 studies, n = 139 - 532)</li> <li>- tapering and pharmacotherapy vs. standard tapering (5 studies, n = 34 - 97)</li> </ul> <p><b>CBT and tapering:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- lacked blinded control group in all three studies</li> <li>- two studies found significant benefit in CBT with tapering (CBT 85 % success rate compared with 48 % in taper only group, <math>p &lt; 0.01</math> and CBT 70 % success rate compared to 24 % in taper only group, <math>p &lt; 0.05</math>), the third show no difference (58% vs. 62 %)</li> </ul> <p><b>patient education and tapering:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- lacked standardization and lack of blinding in two studies</li> <li>- the effect of tapering protocol cannot be distinguished from the effect of patient education (tapering schedule and patient education in the treatment group) / OR 1.93, 95 % CI 1.13 – 3.29, <math>p = 0.02</math></li> <li>- patient education could significantly increase patient benzodiazepine tapering efficacy (45 % success rate in intervention group vs. 9 % in control group, RR = 4.97, <math>p &lt; 0.01</math> and 45 % success in intervention group vs. 15 % in control group, RR = 3.01, <math>p &lt; 0.0001</math> and 27 % success rate in intervention group vs. 5 % in control group, <math>p &lt; 0.01</math>) / OR 5.94, 95 % CI 3.99 – 8.83, <math>p &lt; 0.00001</math></li> </ul> <p><b>pharmacotherapy and tapering:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- two studies found no benefit to using melatonin when compared with placebo, one study found significant effects (78 % success rate in melatonin group vs. 25 % in control group, <math>p = 0.006</math>), but patients get additional psychosocial support / OR 1.16, 95 % CI 0.63 – 2.14, <math>p = 0.62</math></li> <li>- one study investigated the impact of progesterone and found no difference in tapering success</li> <li>- one study investigated the impact of paroxetine and found significant benefit (46 % success rate in paroxetine group vs. 17 % in tapering alone, <math>p &lt; 0.03</math>), but there was no blinding</li> </ul>
Conclusion	patient education is a successful intervention; CBT may also be an effective approach



#### 1.4 Gould et al. 2014 Interventions for reducing benzodiazepine

<b>Gould et al. Interventions for reducing benzodiazepine use in older people: meta-analysis of randomized controlled trials. Br J Psychiatry. 2014;204(2):98-107 [4]</b>	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24493654">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24493654</a>
AMSTAR 2 rating	Critically low
Design	Systematic review and meta-analysis
Objectives	To review the evidence for interventions aimed at reducing benzodiazepine use in older people.
Sources	5 databases were searched up to October 2012
Selection criteria	randomized controlled trials with a primary or secondary aim to reduce benzodiazepine use by withdrawal interventions or interventions for changing benzodiazepine prescribing were included; the intervention should be compared with a non-active control such as waiting list or treatment as usual (TAU), or with an active control (e.g. pill placebo, social support/talking/education placebo, or psychotherapy alone); the mean, median or modal age of participants in the study had to be 60 years or more, with the minimum age of participants being 50 years
Quality of evidence	no study achieved adequate ratings in all areas of risk of bias, and no study was rated as inadequate/unclear in all five areas the small number of studies (particularly at follow-up) limited the strength and reliability of the conclusions
Results	<p>16 studies were included, of which 10 studies related to withdrawal from benzodiazepines and 8 studies related to changing benzodiazepine prescribing</p> <p>Withdrawal interventions:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- supervised gradual withdrawal was the most common type of intervention (6 studies);</li> <li>- 1 study employed supervised abrupt withdrawal,</li> <li>- 1 study compared both gradual and abrupt withdrawal</li> <li>- 2 studies used gradual withdrawal with a prescribing intervention</li> <li>- withdrawal was augmented with pharmacotherapy in 4 studies and with psychotherapy in 4 studies:             <ul style="list-style-type: none"> <li>o psychotherapy described as CBT in 2 studies, behavioural therapy (i.e. relaxation training) in 1 study and 'psychological consulting' in 1 study</li> <li>o pharmacotherapy: melatonin (1 study), carbamazepine (1 study), pill placebo (2 studies) and low-dose lormetazepam (2 studies).</li> </ul> </li> <li>- Studies employed a variety of comparison conditions:             <ul style="list-style-type: none"> <li>o withdrawal alone (3 studies),</li> <li>o withdrawal with pill placebo (3 studies),</li> <li>o withdrawal with combined psychotherapy and pill placebo (1 study),</li> <li>o psychotherapy alone (1 study)</li> <li>o an education control (1 study)</li> <li>o two studies compared withdrawal with a non-active control condition</li> </ul> </li> <li>- community setting (6 studies), in-patient wards (2 studies), out-patient clinics (1 study) and care homes (1 study)</li> <li>- mean age of participants: 74.1 years</li> </ul> <p>Prescription interventions:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- education (6 studies),</li> <li>- medication reviews (6 studies)</li> <li>- provision of prescribing feedback (3 studies)</li> <li>- mean age of participants: 79.4 years</li> </ul>

<b>Gould et al. Interventions for reducing benzodiazepine use in older people: meta-analysis of randomized controlled trials. Br J Psychiatry. 2014;204(2):98-107 [4]</b>	
	<p>significantly higher odds of not using benzodiazepines were found with:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- supervised withdrawal with psychotherapy (odds ratio (OR) = 5.06, 95% CI 2.68–9.57, P &lt; 0.00001; NNT = 3) (not significant for supervised withdrawal with pharmacotherapy (OR = 1.31, 95% CI 0.68–2.53, P= 0.42, NNT= 20))</li><li>- withdrawal with prescribing interventions (OR = 1.43, 95% CI 1.02–2.02, P=0.04; NNT = 13) in comparison with the control interventions treatment as usual (TAU), education placebo, withdrawal with or without drug placebo, or psychotherapy alone</li><li>- multifaceted prescribing interventions (OR = 1.37, 95% CI 1.10–1.72, P = 0.006) in comparison with control interventions (TAU and prescribing placebo)</li></ul>
Conclusion	Supervised benzodiazepine withdrawal augmented with psychotherapy should be considered in older people, although pragmatic reasons may necessitate consideration of other strategies such as medication review.

## 2. Randomisierte kontrollierte Studien

### 2.1 Bergdahl et al. 2017 Auricular acupuncture vs. cognitive behavioural therapy

<b>Bergdahl L. Auricular acupuncture versus cognitive behavioural therapy in the discontinuation of hypnotic drug usage, and treatment effects on anxiety, depression and insomnia symptoms – a randomised controlled study. European journal of integrative medicine 2017; 16:15–21 [5]</b>	
Link	<a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876382017301816">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876382017301816</a>
Risk of bias Tool	<p><b>Selection bias</b>          randomization: <b>low</b>          concealment and unpredictability: <b>unclear</b></p> <p><b>Performance bias</b>          blinding of participants and staff: <b>high</b></p> <p><b>Detection bias</b>          blinding of evaluation: <b>unclear</b></p> <p><b>Attrition bias</b>          lost to follow-up: <b>unclear</b>          ITT-Analyse: <b>high</b></p> <p><b>Reporting bias</b>          selective result presentation: <b>unclear</b></p> <p><b>Other bias</b>          baseline imbalance: <b>low</b>          conflict of interest/ sponsoring: <b>low</b></p>
Design	Prospective randomised controlled study (RCT)
Objective(s)	to assess the immediate treatment effects of auricular acupuncture (AA) and cognitive behavioural therapy for insomnia (CB-i) as regards to discontinuation of hypnotic drug usage, symptoms of anxiety, depression and insomnia as well as other sleep parameters
Hypothesis	auricular acupuncture (AA), which has previously been used to alleviate withdrawal symptoms, might help the participants discontinue the use of hypnotic drugs and also decreases symptoms of anxiety and depression
Intervention	<p>participants were instructed to discontinue their hypnotic drug treatment three to five days before the intervention</p> <p>Intervention:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- auricular acupuncture (AA) according to the National Accupuncture Detoxification Association protocol twice a week for four weeks or</li> <li>- cognitive behavioural therapy for insomnia (CBT-i) once a week for six weeks</li> </ul>
Selection criteria	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- participants aged 18-75 years</li> <li>- insomnia disorder (DSM-5),</li> <li>- use of zolpidem and/or zopiclone at least three times a week for six months or more, but with residual insomnia symptoms</li> </ul>
	<p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- substance dependence (alcohol or drugs)</li> <li>- severe psychiatric disorders, severe somatic disease,</li> <li>- pharmacological treatment with anti-psychotic drugs and/or morphine(-like drugs), treatment with antidepressants or anxiolytics, pregnancy</li> </ul>
Outcome(s)	<p>discontinuation of hypnotic drug usage</p> <p>weekly mean of the participants hypnotic drug usage over the time (baseline, from start to treatment stop)</p> <p>symptoms of anxiety, depression, insomnia (self-reported)</p>

<b>Bergdahl L. Auricular acupuncture versus cognitive behavioural therapy in the discontinuation of hypnotic drug usage, and treatment effects on anxiety, depression and insomnia symptoms – a randomised controlled study. European journal of integrative medicine 2017; 16:15–21 [5]</b>	
Analysis	mixed model analysis (changes in hypnotic drug consumption, between and within groups), Wilcoxon signed rank test linear mixed models with restricted maximum Likelihood method and unstructured variance components for questionnaires
Results	57 participants (49 women), mean age 61 years (SD 8.6) mean z-drug use for 7.3 (SD 5.6) years, mean z-drug consumption 5.8 (SD 3.1) tablets per week lost to follow-up: <ul style="list-style-type: none"> <li>- 4 participants in the AA group declined further participation before treatment starts, 2 were excluded during the treatment, one due to adverse events and one because the authors found out that she had by mistake been included, 2 participants withdrew</li> <li>- 6 participants in the CBT-I group withdrew before the treatment starts and 4 during the treatment</li> </ul>
	weekly hypnotic drug consumption (mean): <ul style="list-style-type: none"> <li>- baseline: 6.9 tablets in the AA group and 5.9 in the CBT-i group</li> <li>- at treatment start: 1.8 tablets in both groups</li> <li>- at treatment stop: 2.3 tablets in the AA group and 1.3 in the CBT-I group</li> </ul> discontinuation of hypnotic drug usage: <ul style="list-style-type: none"> <li>- at treatment start: 15 out of 28 (54%) in the AA group and 18 out of 29 (62%) in the CBT-I group</li> <li>- at treatment stop: 17 out of 24 (71%) in the AA group and 21 out of 25 (84%) in the CBT-i group</li> <li>- 7 AA participants and 3 CBT-I participants did not manage to discontinue</li> </ul>
Conclusion	both groups managed hypnotic drug consumption at treatment stop

## 2.2 Lähteenmäki et al. 2014 Melatonin for sedative withdrawal

<b>Lähteenmäki R. Melatonin for sedative withdrawal in older patients with primary insomnia: A randomized double-blind placebo-controlled trial. Br J Clin Pharmacol 2014; 77(6):975–85 [6]</b>	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24286360">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24286360</a>
Risk of bias Tool	<p><b>Selection bias</b>          randomization: <b>low</b>          concealment and unpredictability: <b>unclear</b></p> <p><b>Performance bias</b>          blinding of participants and staff: <b>low</b></p> <p><b>Detection bias</b>          blinding of evaluation: <b>unclear</b></p> <p><b>Attrition bias</b>          lost to follow-up: <b>low</b>          ITT-Analyse: <b>low</b></p> <p><b>Reporting bias</b>          selective result presentation: <b>unclear</b></p> <p><b>Other bias</b>          baseline imbalance: <b>low</b>          conflict of interest/ sponsoring: <b>high</b></p>
Design	Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group trial
Objective(s)	to compare the efficacy of Melatonin in a controlled release formulation (CRM) with placebo in gradual withdrawal from chronic hypnotic use of temazepam, zopiclone or zolpidem
Hypothesis	Melatonin, especially in a controlled release formulation (CRM) might be beneficial in treating both withdrawal symptoms and the underlying primary insomnia that led to long term benzodiazepine use
Intervention	<p>1 month withdrawal with a 5 month follow-up</p> <p>Melatonin dose: one tablet of Circadin® 2mg depot per day</p> <p>all participants received additional individualized sleep hygiene counselling and psychosocial support during the 1 month withdrawal period</p> <p>most often the recommended reduction from the initial BZD daily dose was 50% per week; among those participants with the highest initial BZD dose, e.g. more than twice the age-related defined daily dose (DDD), the initial dose was reduced by 25% per week from the initial daily dose</p>
Selection criteria	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- aged 55 years and older</li> <li>- long term users of benzodiazepines (≥ 1 month regular night-time use)</li> <li>- temazepam, zopiclone, zolpidem prescribed according to DSM-IV criteria for primary insomnia</li> </ul> <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- concurrent use of antipsychotic or anti-epileptic medications</li> <li>- use of a benzodiazepine other than temazepam, zopiclone or zolpidem</li> <li>- a history of, or active alcohol or drug abuse</li> <li>- severe anxiety disorder or other severe psychiatric disorder, severe neurological disease, autoimmune disease or galactosaemia</li> <li>- smoking more than 10 cigarettes a day</li> <li>- use of medication that potentially interacts with melatonin</li> </ul>
Outcome(s)	<p>total benzodiazepine withdrawal at the end of a 1 month withdrawal period</p> <p>reduction of benzodiazepine use by the end of the 1 month withdrawal period</p> <p>persistence of long term withdrawal and long term reduction at 6 months</p>

<b>Lähteenmäki R. Melatonin for sedative withdrawal in older patients with primary insomnia: A randomized double-blind placebo-controlled trial. Br J Clin Pharmacol 2014; 77(6):975–85 [6]</b>	
	blood samples were drawn at baseline and at month 1 to determine plasma concentrations of temazepam, zopiclone, zolpidem, and of diazepam, desmetyldiazepam and oxazepam
Analysis	categorical variables: Student's two-sample t-test or by the Mann–Whitney U-test ordinal/nomonal variables: Chi-square or Fisher's exact test cumulative logistic regression / Odds Ratio
Results	<p>of the 92 participants, 89 completed the 1 month withdrawal, with a 6 months follow-up            49 used zopiclone, 26 zolpidem, 14 temazepam</p> <p>drop-outs:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2 in the intervention group</li> <li>- 1 in the placebo group</li> <li>- some questionnaires were incomplete</li> </ul> <p>efficacy of 1 month withdrawal:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- by plasma concentrations:               <ul style="list-style-type: none"> <li>o CRM group: 31 [ITT 67% (95% CI 54, 81), per protocol 69% (95% CI 55, 82)] complete short term withdrawers</li> <li>o placebo group: 39 [85% (95% CI 74, 95), per protocol 87% (95% CI 77, 97)] complete short term withdrawers</li> <li>o between the groups: ITT analysis P = 0.051; per protocol analysis P = 0.043 Plasma</li> <li>o BZD concentrations decreased to at least half of the baseline level among most non-withdrawers after the 1 month withdrawal period</li> </ul> </li> <li>- by DDD:               <ul style="list-style-type: none"> <li>o change in DDD between CRM and placebo groups approached borderline significance (P = 0.052)</li> <li>o 36 complete withdrawers in the CRM group and 41 in the placebo group (P = 0.134, per protocol analysis)</li> <li>o no differences between the CRM and placebo groups in the number of complete withdrawers (primary end point) or dose-reducers (secondary end point) (COR = 2.6, 95% CI 0.7, 9.2, P = 0.136)</li> </ul> </li> </ul> <p>efficacy at month 6 after withdrawal initiation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 14 (32%) complete withdrawers in the CRM and 20 (44%) in the placebo group (P = 0.220, per protocol analysis)</li> <li>- more BZD usage by DDD in the CRM group compared with the placebo group (COR = 2.5, 95%, CI 1.1, 5.5, P = 0.025)</li> </ul>
Conclusion	gradual dose reduction of BZDs combined with CRM or placebo, and psychosocial support produced high short term and moderate long term BZD abstinence CRM showed no withdrawal benefit compared with placebo

## 2.3 Tannenbaum et al. 2014 Patient education

<b>Tannenbaum C. Reduction of inappropriate benzodiazepine prescriptions among older adults through direct patient education: The EMPOWER cluster randomized trial. JAMA Intern Med 2014; 174(6):890–8 [7]</b>	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24733354">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24733354</a>
Risk of bias Tool	<p><b>Selection bias</b>          randomization: <b>low</b>          concealment and unpredictability: <b>low</b></p> <p><b>Performance bias</b>          blinding of participants and staff: <b>unclear</b></p> <p><b>Detection bias</b>          blinding of evaluation: <b>unclear</b></p> <p><b>Attrition bias</b>          lost to follow-up: <b>low</b>          ITT-Analyse: <b>low</b></p> <p><b>Reporting bias</b>          selective result presentation: <b>unclear</b></p> <p><b>Other bias</b>          baseline imbalance: <b>low</b>          conflict of interest/ sponsoring: <b>low</b></p>
Design	2-arm, parallel-group, pragmatic cluster randomized clinical trial
Objective(s)	to test the effectiveness of direct patient education about drug harms on benzodiazepine therapy discontinuation among community-dwelling adults 65 years and older receiving long-term benzodiazepine therapy to assess rates of dose reduction
Hypothesis	education aimed at achieving patient empowerment around medication overtreatment and has potential to catalyze shared decision making to deprescribe
Intervention	personalized patient empowerment intervention in the pharmacy: <ul style="list-style-type: none"> <li>- 8-page booklet based on social constructivist learning and self-efficacy theory</li> <li>- self-assessment component about risks of benzodiazepine use, evidence for harms, safety</li> <li>- education about drug interactions</li> <li>- suggestions for equally or more effective therapeutic substitutes for insomnia and/or anxiety</li> <li>- stepwise tapering recommendations</li> <li>- asks to discuss the deprescribing recommendations with the physician and/or pharmacist</li> <li>- included in a letter-size paper handbook</li> </ul>
Selection criteria	Inclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>- adults ≥ 65 years</li> <li>- long-term benzodiazepine therapy (minimum of 5 active prescriptions of benzodiazepines for at least 3 months)</li> </ul>
	Exclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>- diagnosis of severe mental illness or dementia</li> <li>- active prescription of any antipsychotic medication and/or a cholinesterase inhibitor or memantine in the preceding 3 months</li> <li>- residence in a long-term care facility</li> </ul>
Outcome(s)	complete cessation of benzodiazepine use in the 6-month following randomization (pharmacy renewal profiles) dose reduction (≥25%)

Tannenbaum C. Reduction of inappropriate benzodiazepine prescriptions among older adults through direct patient education: The EMPOWER cluster randomized trial. JAMA Intern Med 2014; 174(6):890–8 [7]	
Analysis	unadjusted risk difference (prevalence) multiple logistic regression
Results	30 pharmacies were included 303 participants were randomized, 261 were available for 6-months follow-up mean age: 75 (6.3) years, 69% women benzodiazepine use: mean 10 years
	complete cessation: <ul style="list-style-type: none"> <li>- ITT: 40 of 148 (27%) compared with 7 of 155 (5%) controls (prevalence difference: 23%; 95% CI 14-32%)</li> <li>- a crude 8-fold higher likelihood of achieving discontinuation among those who received the intervention (OR 8.1; 95% CI 3.5-18.5 – adjusted OR 8.3; 95% CI 3.3-20.9)</li> </ul> dose reduction: <ul style="list-style-type: none"> <li>- 11% (95% CI 6-16%) in the intervention group</li> </ul> NNT for any discontinuation or dose reduction: 3.7 (ITT) patient empowerment after 6-months: <ul style="list-style-type: none"> <li>- of 123 participants in the intervention group 62% initiated discussion about discontinuation with their physician and/or pharmacist; 58% (n = 71) attempted discontinuation and 38 (54%) were successful, 16 (22%) achieved dose reduction; 72% desiring discontinuation opted to follow the tapering protocol provided</li> </ul>
Conclusion	Direct-to-consumer education effectively elicits shared decision making around the overuse of medications that increase the risk of harm in older adults (Choosing Wisely).



## 2.4 Vicens et al. 2014/2016 Structured educational intervention

<p><b>Vicens C. Comparative efficacy of two interventions to discontinue long-term benzodiazepine use: Cluster randomised controlled trial in primary care. Br J Psychiatry 2014; 204(6):471–9 [8]</b></p> <p><b>Vicens C. Efficacy of two interventions on the discontinuation of benzodiazepines in long-term users: 36-month follow-up of a cluster randomised trial in primary care. Br J Gen Pract 2016; 66(643):e85-91 [9]</b></p>	
PubMed-Link	<p><a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24526745">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24526745</a></p> <p><a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26823269">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26823269</a></p>
Risk of bias Tool	<p><b>Selection bias</b>          randomization: <b>low</b>          concealment and unpredictability: <b>low</b></p> <p><b>Performance bias</b>          blinding of participants and staff: <b>high</b></p> <p><b>Detection bias</b>          blinding of evaluation: <b>low</b></p> <p><b>Attrition bias</b>          lost to follow-up: <b>unclear</b>          ITT-Analyse: high</p> <p><b>Reporting bias</b>          selective result presentation: <b>unclear</b></p> <p><b>Other bias</b>          baseline imbalance: <b>low</b>          conflict of interest/ sponsoring: <b>low</b></p>
Design	3-arm, parallel, multicenter, cluster-randomised trial
Objective(s)	to analyse the efficacy of two structured interventions in primary care to enable patients to discontinue long-term benzodiazepine use
Hypothesis	
Intervention	<p>Two interventions:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- a structured educational intervention with gradual tapering backed up by fortnightly follow-up visits (SIF)</li> <li>- the same structured educational intervention supported by written instruction rather than follow-up visits (SIW), requiring less general practitioner involvement</li> </ul> <p>education included:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- information on benzodiazepine dependence, abstinence and withdrawal symptoms;</li> <li>- the risks of long-term use, memory and cognitive impairment, accidents and falls;</li> <li>- reassurance about reducing medication;</li> <li>- a self-help leaflet to improve sleep quality if patients with insomnia</li> </ul> <p>the tailored gradual taper consisted of a 10–25% reduction in the daily dose of the benzodiazepine every 2–3 weeks</p>
Selection criteria	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- patients aged 18-80 years</li> <li>- taking benzodiazepines daily for at least 6 months</li> </ul>
	<p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- psychotic or personality disorder</li> <li>- current treatment by a psychiatrist</li> <li>- severe anxiety, depressive disorder or severe medical illness (dementia, epilepsy)</li> <li>- in cases where they considered that stopping benzodiazepine might be harmful</li> <li>- alcohol or illicit drug misuse</li> <li>- patient in residential care or terminally ill</li> </ul>

<p><b>Vicens C. Comparative efficacy of two interventions to discontinue long-term benzodiazepine use: Cluster randomised controlled trial in primary care. Br J Psychiatry 2014; 204(6):471–9 [8]</b>  <b>Vicens C. Efficacy of two interventions on the discontinuation of benzodiazepines in long-term users: 36-month follow-up of a cluster randomised trial in primary care. Br J Gen Pract 2016; 66(643):e85-91 [9]</b></p>	
Outcome(s)	<p>benzodiazepine discontinuation at 12 months          benzodiazepine discontinuation at 6 months and safety outcomes          benzodiazepine cessation, defined as no prescription in the last 6 months at 36 months</p>
Analysis	<p>ITT adjusted for data clustering          Relative risk (RR), absolute risk reduction (ARR), number needed to treat (NNT)</p>
Results	<p>75 general practitioners (GP) in 21 primary care centers          532 were included          26 GP (191 patients) in the SIF group          24 GP (168 patients) in the SIW group          25 GP (173 patients) in the control group          median age: 64 years (IQR 55-72); 72% women          Loss-to follow up:          - 35 patients at 12 months          - 86 patients at 36 months</p> <p>discontinuation of benzodiazepines:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- at 12 months:             <ul style="list-style-type: none"> <li>o 76 of 168 (45,2%) in the SIW group and 86 of 191 (45,0%) in the SIF group compared with 26 of 173 (15,0%) in the control group</li> <li>o adjusted RR: 3.01 (95% CI 2.03–4.46, P&lt;0.0001) for SIW and 3 (95% CI 2.04–4.40, P&lt;0.0001) for SIF</li> <li>o no statistically significant difference in efficacy between the SIF and SIW groups (RR = 1.00, 95% CI 0.78–1.28, P= 0.984)</li> <li>o Relative to the control group, the ARR was 30.2% for the SIW group and 30.0% for the SIF group</li> <li>o NNT for both groups: 4 (95% CI 3-5)</li> </ul> </li> <li>- at 6 months:             <ul style="list-style-type: none"> <li>o 72 of 168 (42,9%) in the SIW group and 71 of 191 (37,2%) in the SIF group compared with 25 of 173 (14,4%) in the control group</li> <li>o RR: 2.97 (95% CI 2.07–4.26, P&lt;0.0001) for SIW and 2.58 (95% CI 1.77–3.75, P&lt;0.0001) for SIF</li> </ul> </li> <li>- at 36 months:             <ul style="list-style-type: none"> <li>o 66 of 168 (39.2%) in the SIW group and 79 of 191 (41.3%) in the SIF group compared with 45 of 173 (26.0%) in the control group</li> <li>o adjusted RR: 1.51 (95% CI = 1.10 to 2.05; P = 0.009) for the SIW group and 1.59 (95% CI = 1.15 to 2.19; P = 0.005) for the SIF group</li> <li>o no significant differences between the SIF and SIW groups</li> <li>o Relative to the control group, the ARR was 13.2% for the SIW group and 15.3% for the SIF group</li> <li>o NNT to achieve one patient withdrawal from BZD use at 36 months was 7 (95% CI = 4 to 26) in the SIW group and 6 (95% CI = 4 to 16) in the SIF group</li> <li>o two-thirds (69.7%) of patients who were withdrawn at 12 months remained BZD-free at 36 months</li> </ul> </li> </ul>
Conclusion	<p>the structured intervention by a GP along with stepped-dose reduction, with or without follow-up visits, was up to three times more effective than routine care in discontinuing long-term benzodiazepine use in patients without severe comorbidity at whom this intervention was targeted          both interventions had similar efficacy</p>

### 3. Literatur

1. Baandrup L, Ebdrup BH, Rasmussen JO, Lindschou J, Gluud C, Glenthoj BY: Pharmacological interventions for benzodiazepine discontinuation in chronic benzodiazepine users. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 3: CD011481.
2. Darker CD, Sweeney BP, Barry JM, Farrell MF, Donnelly-Swift E: Psychosocial interventions for benzodiazepine harmful use, abuse or dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(5): CD009652.
3. Dou C, Rebane J, Bardal S: Interventions to improve benzodiazepine tapering success in the elderly: A systematic review. *Aging Ment Health* 2018: 1–6.
4. Gould RL, Coulson MC, Patel N, Highton-Williamson E, Howard RJ: Interventions for reducing benzodiazepine use in older people: Meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry* 2014; 204(2): 98–107.
5. Bergdahl L, Broman J-E, Berman AH, Haglund K, Knorring L von, Markström A: Auricular acupuncture versus cognitive behavioural therapy in the discontinuation of hypnotic drug usage, and treatment effects on anxiety, depression and insomnia symptoms – a randomised controlled study. *European journal of integrative medicine* 2017; 16: 15–21.
6. Lähteenmäki R, Puustinen J, Vahlberg T, et al.: Melatonin for sedative withdrawal in older patients with primary insomnia: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 77(6): 975–85.
7. Tannenbaum C, Martin P, Tamblyn R, Benedetti A, Ahmed S: Reduction of inappropriate benzodiazepine prescriptions among older adults through direct patient education: The EMPOWER cluster randomized trial. *JAMA Intern Med* 2014; 174(6): 890–8.
8. Vicens C, Bejarano F, Sempere E, et al.: Comparative efficacy of two interventions to discontinue long-term benzodiazepine use: Cluster randomised controlled trial in primary care. *Br J Psychiatry* 2014; 204(6): 471–9.
9. Vicens C, Sempere E, Bejarano F, et al.: Efficacy of two interventions on the discontinuation of benzodiazepines in long-term users: 36-month follow-up of a cluster randomised trial in primary care. *Br J Gen Pract* 2016; 66(643): e85-91.

## Anhang 3.2 Therapie Cannabinoide

### 1. Systematische Übersichtsarbeiten (Ausschluss)

Ausschluss, da nicht-medizinischer Gebrauch von Cannabis betrachtet.

#### 1.1 Cleary et al. 2008 Psychosocial interventions (severe mental illness + substance misuse)

Cleary M. Psychosocial interventions for people with both severe mental illness and substance misuse. Cochrane Database Syst Rev 2008(1):CD001088 [1]	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18253984">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18253984</a>
Objectives	To assess the effects of psychosocial interventions for substance reduction in people with a serious mental illness.

#### 1.2 Cooper et al. 2015 Psychological and psychosocial interventions (cannabis cessation)

Cooper K. Psychological and psychosocial interventions for cannabis cessation in adults: A systematic review short report. Health technology assessment (winchester, england) 2015; 19(56):1–130 [2]	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26202542">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26202542</a>
Objectives	To systematically review the clinical effectiveness of psychological and psychosocial interventions for cannabis cessation in adults who use cannabis regularly.

#### 1.3 Davis et al. 2015 Behavioral therapies for treatment-seeking cannabis users

Davis ML. Behavioral therapies for treatment-seeking cannabis users: A meta-analysis of randomized controlled trials. Eval Health Prof 2015; 38(1):94–114 [3]	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24695072">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24695072</a>
Objectives	To offer an updated empirical benchmark, clarifying the effectiveness of behaviorally based cannabis use disorders psychotherapies in adolescents and adults through a comprehensive meta-analysis of 10 RCTs.

#### 1.4 Denis et al. 2006 Psychotherapeutic interventions (cannabis abuse/dependence)

Denis C. Psychotherapeutic interventions for cannabis abuse and/or dependence in outpatient settings. 2006 Jul 19 [4]	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16856093">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16856093</a>
Objectives	To evaluate the efficacy of psychosocial interventions for cannabis abuse or dependence.

#### 1.5 Gates et al. 2016 Psychosocial interventions (cannabis use disorder)

Gates PJ. Psychosocial interventions for cannabis use disorder. Cochrane Database Syst Rev 2016(5):CD005336 [5]	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27149547">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27149547</a>
Objectives	To evaluate the efficacy of psychosocial interventions for cannabis use disorder (compared with inactive control and/or alternative treatment) delivered to adults in an out-patient or community setting.

#### 1.6 Hunt et al. 2013 Psychosocial interventions (severe mental illness + substance misuse)

Hunt GE. Psychosocial interventions for people with both severe mental illness and substance misuse. Cochrane Database Syst Rev 2013(10):CD001088 [6]	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24092525">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24092525</a>
Objectives	To assess the effects of psychosocial interventions for reduction in substance use in people with a serious mental illness compared with standard care.

### 1.7 Laprevote et al. 2015 Off-label pharmacotherapy in cannabis use disorder

Laprevote V. Is There a Place for Off-Label Pharmacotherapy in Cannabis Use Disorder? A Review on Efficacy and Safety. <i>Curr Pharm Des</i> 2015; 21(23):3298–305 [7]	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26088109">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26088109</a>
Objectives	Besides, a growing literature tests the efficacy of different drugs that have already been validated for other diseases, thus opening up possibilities for their off-label use. Here we led a systematic literature review to examine the level of evidence of their efficacy, indications and safety for off-label use to treat CUD.

### 1.8 Marshall et al. 2014 Pharmacotherapies for cannabis dependence

Marshall K. Pharmacotherapies for cannabis dependence. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2014(12):CD008940 [8]	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25515775">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25515775</a>
Objectives	To assess the effectiveness and safety of pharmacotherapies as compared with each other, placebo or no pharmacotherapy (supportive care) for reducing symptoms of cannabis withdrawal and promoting cessation or reduction of cannabis use.

### 1.9 Walther et al. 2016 Treatment options in cannabis dependency

Walther L. Evidence-based Treatment Options in Cannabis Dependency. <i>Deutsches Ärzteblatt International</i> 2016; 113(39):653–9 [9]	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27776623">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27776623</a>
Objectives	To present the current evidence-based concepts for the treatment of cannabis dependence and their implementation in Germany.

### 1.10 Werneck et al. 2016 Efficacy of cannabinoid agonist replacement therapy

Werneck MA. A Systematic Review of the Efficacy of Cannabinoid Agonist Replacement Therapy for Cannabis Withdrawal Symptoms. <i>CNS Drugs</i> 2018 [10]	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30361897">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30361897</a>
Objectives	To summarize trials with cannabinoid agonist replacement therapy for cannabis withdrawal symptoms with the aim of evaluating the efficacy of this pharmacological intervention.

## 2. Randomisierte kontrollierte Studien (Ausschluss)

Ausschluss, da nicht-medizinischer Gebrauch von Cannabis betrachtet.

### 2.1 Allsop et al. 2014 Nabiximols as an agonist replacement therapy

Allsop DJ. Nabiximols as an agonist replacement therapy during cannabis withdrawal: A randomized clinical trial. JAMA psychiatry 2014; 71(3):281–91 [11]	
Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24430917">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24430917</a>
Objective(s)	To evaluate the safety and efficacy of nabiximols in treating cannabis withdrawal.

### 2.2 Gray et al. 2012 N-acetylcysteine

Gray KM. A double-blind randomized controlled trial of N-acetylcysteine in cannabis-dependent adolescents. Am J Psychiatry 2012; 169(8):805–12 [12]	
Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22706327">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22706327</a>
Objective(s)	To investigate N-acetylcysteine as a novel cannabis cessation treatment in adolescents, a vulnerable group for whom existing treatments have limited efficacy.

### 2.3 Gray et al. 2017 N-acetylcysteine

Gray KM. A double-blind randomized controlled trial of N-acetylcysteine in cannabis-dependent adolescents. Am J Psychiatry 2012; 169(8):805–12 [13]	
Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22706327">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22706327</a>
Objective(s)	To evaluate the efficacy of of N-acetylcysteine in adults in cannabis use disorders..

### 2.4 Levin et al. 2016 Dronabinol and lofexidine

Levin FR. Dronabinol and lofexidine for cannabis use disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Drug Alcohol Depend 2016; 159:53–60 [14]	
Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26711160">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26711160</a>
Objective(s)	To evaluate the safety and efficacy of dronabinol, a synthetic form of delta-9-tetrahydrocannabinol, a naturally occurring pharmacologically active component of marijuana, and lofexidine, an alpha-2 agonist, in treating cannabis dependence.

### 2.5 Levin et al. 2011 Dronabinol for the treatment of cannabis dependence

Levin FR. Dronabinol for the treatment of cannabis dependence: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Drug Alcohol Depend 2011; 116(1-3):142–50 [15]	
Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21310551">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21310551</a>
Objective(s)	To evaluate the safety and efficacy of dronabinol, a synthetic form of delta-9-tetrahydrocannabinol, a naturally occurring pharmacologically active component of marijuana, in treating cannabis dependence.

### 2.6 Weinstein et al. 2014 Escitalopram in combination with cognitive-behavior therapy

Weinstein AM. Treatment of cannabis dependence using escitalopram in combination with cognitive-behavior therapy: A double-blind placebo-controlled study. Am J Drug Alcohol Abuse 2014; 40(1):16–22 [16]	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24359507">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24359507</a>
Objectives	We report a double-blind, placebo-controlled treatment study, for the prevention of cannabis use in cannabis-dependent individuals.

### 3. Literatur

1. Cleary M, Hunt G, Matheson S, Siegfried N, Walter G: Psychosocial interventions for people with both severe mental illness and substance misuse. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(1): CD001088.
2. Cooper K, Chatters R, Kaltenthaler E, Wong R: Psychological and psychosocial interventions for cannabis cessation in adults: A systematic review short report. *Health technology assessment (winchester, england)* 2015; 19(56): 1–130.
3. Davis ML, Powers MB, Handelsman P, Medina JL, Zvolensky M, Smits JAJ: Behavioral therapies for treatment-seeking cannabis users: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eval Health Prof* 2015; 38(1): 94–114.
4. Denis C, Lavie E, Fatséas M, Auriacombe M: Psychotherapeutic interventions for cannabis abuse and/or dependence in outpatient settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(3): CD005336.
5. Gates PJ, Sabioni P, Copeland J, Le Foll B, Gowing L: Psychosocial interventions for cannabis use disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2016(5): CD005336.
6. Hunt GE, Siegfried N, Morley K, Sitharthan T, Cleary M: Psychosocial interventions for people with both severe mental illness and substance misuse. *Cochrane Database Syst Rev* 2013(10): CD001088.
7. Laprevote V, Schwan R, Schwitzer T, Rolland B, Thome J: Is There a Place for Off-Label Pharmacotherapy in Cannabis Use Disorder? A Review on Efficacy and Safety. *Curr Pharm Des* 2015; 21(23): 3298–305.
8. Marshall K, Gowing L, Ali R, Le Foll B: Pharmacotherapies for cannabis dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(12): CD008940.
9. Walther L, Gantner A, Heinz A, Majic T: Evidence-based Treatment Options in Cannabis Dependency. *Deutsches Ärzteblatt International* 2016; 113(39): 653–9.
10. Werneck MA, Kortas GT, Andrade AG de, Castaldelli-Maia JM: A Systematic Review of the Efficacy of Cannabinoid Agonist Replacement Therapy for Cannabis Withdrawal Symptoms. *CNS Drugs* 2018; 32(12): 1113–29.
11. Allsop DJ, Copeland J, Lintzeris N, et al.: Nabiximols as an agonist replacement therapy during cannabis withdrawal: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2014; 71(3): 281–91.
12. Gray KM, Carpenter MJ, Baker NL, et al.: A double-blind randomized controlled trial of N-acetylcysteine in cannabis-dependent adolescents. *Am J Psychiatry* 2012; 169(8): 805–12.
13. Gray KM, Sonne SC, McClure EA, et al.: A randomized placebo-controlled trial of N-acetylcysteine for cannabis use disorder in adults. *Drug Alcohol Depend* 2017; 177: 249–57.
14. Levin FR, Mariani JJ, Pavlicova M, et al.: Dronabinol and lofexidine for cannabis use disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Drug Alcohol Depend* 2016; 159: 53–60.
15. Levin FR, Mariani JJ, Brooks DJ, Pavlicova M, Cheng W, Nunes EV: Dronabinol for the treatment of cannabis dependence: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Drug Alcohol Depend* 2011; 116(1-3): 142–50.
16. Weinstein AM, Miller H, Bluvstein I, et al.: Treatment of cannabis dependence using escitalopram in combination with cognitive-behavior therapy: A double-blind placebo-controlled study. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2014; 40(1): 16–22.

### Anhang 3.3 Therapie und Epidemiologie Gabapentinoide

#### 1. Systematische Übersichtsarbeiten

##### 1.1 Bonnet, U.; Scherbaum, N. 2017/2018 Risk of dependence of gabapentin and pregabalin

<p><b>Bonnet U. How addictive are gabapentin and pregabalin? A systematic review. Eur Neuropsychopharmacol 2017; 27(12):1185–215 [1]</b></p> <p><b>Bonnet U. On the risk of dependence on gabapentinoids. Fortschr Neurol Psychiatr 2018; 86(2):82–105 [2]</b></p>	
PubMed-Link	<p><a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28988943">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28988943</a></p> <p><a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29179227">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29179227</a></p>
Design	Systematic review
Objectives	to estimatethe addiction risks of gabapentinoids in several steps
Sources	PubMed and Scopus (gabapentin from 1997, pregabalin from 2004 to 03/31/2017)
Selection criteria	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- rewarding behavior and self-administration of gabapentinoids</li> <li>- clinical studies about gabapentinoid-addiction</li> <li>- case-reports about gabapentinoid-addiction</li> <li>- over-doses ofand suicides/fatalities by gabapentinoids</li> </ul>
	<p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- reviews</li> <li>- not related to rewarding, self-administration, misuse, abuse, dependence, addiction, overdoses, self-poisoning, or fatality</li> <li>- dealt with the use of gabapentinoids in the treatment of other disorders than addictive diseases</li> </ul>
Results	<p><b>Rewarding behavior of gabapentinoids including self-administration:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 17 publications</li> <li>- gabapentin appeared to have no relevant rewarding properties</li> <li>- rewarding properties of pregabalin were low and occurred only in doses which were assumed to be suprathreshold (150mg at its first use)</li> </ul>
	<p><b>Clinical studies on gabapentinoid abuse and dependence with focus on ICD-10 dependence criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 14 publications</li> <li>- most studies reported non- medical gabapentinoid use in patients being in opioid substitution programs or being dependent on opioid prescription drugs</li> <li>- all patients identified to abuse or to be dependent on gabapentinoids were dependent on at least another substance, mostly opioids</li> <li>- two studies using a structured face-to- face interview considering operationalized dependence criteria (Cossmann et al. 2016, Snellgrove 2016):             <ul style="list-style-type: none"> <li>o one found a life-time prevalence-rate of 0.25% of gabapentinoid dependence in a German hospital population who was ≥ 65 years old (Ruhrgebiet, N=400, 2013); no case of pregabalin abuse or dependence (Cossmann et al. 2016) cf. 2.1</li> <li>o one described point- and 24-month-prevalence rates of pregabalin dependence in the magnitude of 3% and 7%, respectively (Germany, Ulm, N=253, Snellgrove 2016)</li> <li>o 13% of those patients who had experiences with non-medical pregabalin use fulfilled 3 DSM-IV dependence criteria for longer than12months (6% of this cohort was dependent on pregabalin) (Snellgrove 2016)</li> <li>o typical sources to obtain gabapentinoids were the family or acquaintances (44%), drug dealers (41%) and physicians (30%)</li> </ul> </li> </ul>



<p><b>Bonnet U. How addictive are gabapentin and pregabalin? A systematic review. Eur Neuropsychopharmacol 2017; 27(12):1185–215 [1]</b>  <b>Bonnet U. On the risk of dependence on gabapentinoids. Fortschr Neurol Psychiatr 2018; 86(2):82–105 [2]</b></p>	
	<p><b>Case studies related to gabapentinoid abuse and dependence with focus on ICD-10 dependence criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 38 case presentations</li> <li>- 25 cases were related to withdrawal symptoms or a rebound of psychiatric symptoms after stopping therapeutic gabapentin administrations</li> <li>- 11 described a markedly higher use of gabapentin doses than prescribed</li> <li>- 19 case presentations regarded pregabalin abuse or dependence</li> <li>- according to ICD-10 dependence criteria:           <ul style="list-style-type: none"> <li>o tolerance and withdrawal symptoms were common in gabapentinoid dependence (N=27 out of N=36 (75%) gabapentin, N=16 out of N=19 (84%) pregabalin)</li> <li>o in comparison with pregabalin (N=15 from N=19, 79%), the gabapentin-related case presentations were far fewer associated with behavioral dependence symptoms (N=3 from N=36, 8%)</li> </ul> </li> <li>- according to severity of gabapentinoid addiction, there were three case presentations with more than 4 fulfilled (out of 6 possible) dependence criteria (n=2 pregabalin, Aldemir et al 2013, Yazdi et al 2015; n=1 gabapentin, Satish et al. 2015)</li> <li>- 4 patients showed symptoms of behavioral dependence (pregabalin) without having a positive history of addiction of other substances (Yargic and Ozdemiroglu 2011; Ashwinietal. 2015; Halaby et al. 2015; Driotetal. 2016)</li> <li>- the validity of the evaluation is limited because an information about 177 (54%) of all 330 ICD-items was not given in the case presentations</li> </ul>
	<p><b>Gabapentinoid-related overdoses and fatalities:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 37 studies</li> <li>- 9 case presentations and 1 case series about non-fatal gabapentin overdose</li> <li>- highest described blood levels of gabapentin were nearly 4-fold the recommended maximum therapeutic blood level (30 mg/L), that were 104.5 mg/L and 126.8 mg/L</li> <li>- 3 case presentations of non-fatal pregabalin overdose with blood levels of 20.8 mg/L, 45 mg/L and 66.5 mg/L (3-8 times higher than recommended maximum therapeutic blood level (8 mg/L))</li> <li>- 19 publications about fatalities in association with gabapentinoids (with 6 detailed postmortem case reports with gabapentin assumed as main cause of death, 35 cases with pregabalin)</li> </ul>
Conclusion	<p>found no convincing evidence of a vigorous addictive power of gabapentinoids          the reports described evidence that the dependence on pregabalin is somewhat stronger and more sustaining than the dependence on gabapentin (note limitations)          marginal notes on relapses, very few cases with gabapentinoid-related behavioral dependence symptoms (ICD-10) in patients without a prior abuse history (N=4)          there is a great paucity of research on the longitudinal course and severity of gabapentinoid abuse/dependence          there was no report about people who sought treatment for the abuse or dependence of gabapentinoids or relapsing behavior</p>

## 1.2 CADTH. 2014 Gabapentin/ 2012 Abuse/misuse potential of pregabalin

<b>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Gabapentin for Adults with Neuropathic Pain: A Review of the Clinical Evidence and Guidelines. 2014 [3]</b> <b>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Abuse and Misuse Potential of Pregabalin: A Review of the Clinical Evidence. 2012 [4]</b>	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25411680">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25411680</a> <a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/april-2012/RC0348%20Pregabalin%20draft%20report%20Final.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/april-2012/RC0348%20Pregabalin%20draft%20report%20Final.pdf</a>
Design	Systematic review
Objectives	to review the clinical evidence on the efficacy, safety and guidelines for use of gabapentin in adults with neuropathic pain, and to examine evidence on the misuse or abuse of gabapentin and other drugs for neuropathic pain
Sources	5 databases (01.01.2009-27.08.2014)
Selection criteria	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Health technology assessments</li> <li>- Systematic reviews and/or meta-analysis</li> <li>- Randomized controlled trials</li> <li>- Guidelines</li> <li>- adults with neuropathic pain</li> <li>- gabapentin, pregabalin, tricyclic antidepressants, SNRIs</li> </ul> <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- not English language documents</li> <li>- duplicate publications</li> <li>- published prior to 2009</li> </ul>
Results	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 24 systematic reviews/meta-analyses and 1 RCT were included</li> <li>- 6 studies provided information on the potential for misuse of pregabalin or gabapentin</li> <li>- a Swedish population-based cohort study found that 8,5% of those prescribed pregabalin were dispensed doses &gt; 600 mg per day, exceeding the maximum daily dose --&gt; studied factors associated with higher dispensed doses of pregabalin (Boden et al. 2014)             <ul style="list-style-type: none"> <li>o male sex, age between 18 and 64 years, low income, history of addictive disorder, epilepsy, neuropathic pain, or more than one approved indication for pregabalin, were all associated with increased risk of being dispensed high doses of pregabalin</li> </ul> </li> <li>- in Scotland, 7 % and 19 % patients attending substance abuse clinics reported using prescribed and non-prescribed gabapentin, respectively (1% and 3% for pregabalin) --&gt; studied gabapentin abuse among substance misusers (methadone) (Baird et al. 2014)</li> <li>- in UK 1.1% and 0.5% reported misuse of gabapentin and pregabalin, respectively (13% of users was legitimately prescribed medication) --&gt; studied misuse of gabapentin/pregabalin (Kapil et al. 2014)</li> <li>- the other three studies were toxicological analysis or the detection of pregabalin and gabapentin in impaired drivers</li> </ul>
Conclusion	there is an absence of high quality data on the potential for abuse or misuse of gabapentin, pregabalin and other drugs for neuropathic pain
Note	in 2012 CADTH conducted a rapid review on the abuse and misuse potential of pregabalin; the review identified 2 cross-over randomized controlled trials, 1 database analysis, 1 analysis of anecdotal online reports and 3 case reports related to misuse and abuse of pregabalin

<b>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Gabapentin for Adults with Neuropathic Pain: A Review of the Clinical Evidence and Guidelines. 2014 [3]</b> <b>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Abuse and Misuse Potential of Pregabalin: A Review of the Clinical Evidence. 2012 [4]</b>	
	conclusion of the review: there is limited evidence regarding the abuse and misuse of pregabalin but existing data suggest that certain population with a history of substance abuse may be at increased risk to abuse prgabalin

### 1.3 Evoy. 2017 Abuse and misuse of gabapentin and pregabalin

<b>Evoy KE. Abuse and Misuse of Pregabalin and Gabapentin. Drugs 2017; 77(4):403–26 [5]</b>	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28144823">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28144823</a>
Design	Systematic review
Objectives	to assess the extent of gabapentinoid abuse and misuse, characteristics of typical abusers, patterns of abuse, and potential harms
Sources	4 databases up to 28 July 2016
Selection criteria	Inclusion criteria: - Clinical or epidemiological studies - meta-analyses - case reports/series - regarding abuse, misuse, or overdose of pregabalin or gabapentin
	Exclusion criteria: - studies reporting gabapentin or pregabalin toxicity, withdrawal, <u>or dependence without misuse/abuse</u> - animal studies - not written in English
Results	59 studies were included ○ 24 epidemiological (-> gabapentinoid abuse, n=15 pregabalin, n=3 gabapentin, n=6 both), ○ 3 clinical abuse liability, ○ 16 case reports/series of abuse/misuse/dependence ○ 17 case report/series of acute overdose
	- analysis of the international EudraVigilance AE reporting system provided compelling evidence of gabapentinoid abuse, identifying 7639 misuse/abuse/dependence reports for pregabalin and 4301 for gabapentin from 2004–2015, with 75% of events reported since 2012 (Chiappini et al. 2016)
Conclusion	Authors concluded that current literature suggests abuse of pregabalin and gabapentin is a significant and growing concern. Note: study excluded reports of gabapentin/pregabalin dependence without misuse/abuse

#### 1.4 Frampton. 2014 Pregabalin use in generalized anxiety disorder

<b>Frampton JE. Pregabalin: A review of its use in adults with generalized anxiety disorder. CNS Drugs 2014; 28(9):835–54 [6]</b>	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25149863">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25149863</a>
Design	Systematic review
Objectives	to review the use of pregabalin in generalized anxiety disorder
Sources	MEDLINE and EMBASE (from 1946 and 1996 to 24 June 2014)
Selection criteria	Inclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Adults with generalized anxiety disorder</li> <li>- Pregabalin</li> <li>- trials or/and</li> <li>- relevant pharmacodynamics and pharmacokinetic data</li> </ul>
Results	No summary of included studies was performed
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- potential for abuse, dependence and withdrawal symptoms:           <ul style="list-style-type: none"> <li>o potential for abuse was low during long-term treatment (Schwan et al. 2010; Filipetto et al. 2010; Chalabianloo et al. 2009)</li> <li>o in a relapse prevention study 16.7% of patients reported experiencing euphoria (Feltner et al. 2008)</li> <li>o unless stopped abruptly, pregabalin appears to have little risk for physical dependence or withdrawal (Baldwin et al. 2013; Both et al. 2014; Montgomery et al. 2003)</li> <li>o gradual discontinuation of the drug after 4-24 weeks of treatment with dosages in the range 150-600 mg/day was not associated with clinically significant withdrawal symptoms (assessment by the PWC-20, and DESS-discontinuation-emergent signs and symptoms) (Pande et al. 2003; Feltner et al. 2003; Rickels et al. 2005; Kasper et al. 2014; Feltner et al. 2008; Pohl et al. 2005)</li> </ul> </li> </ul>
Conclusion	Note: the quality of reporting the methodology and the results is critically low and not transparent

### 1.5 Mersfelder. 2016 Gabapentin abuse, dependence and withdrawal

<b>Mersfelder TL. Gabapentin: Abuse, Dependence, and Withdrawal. Ann Pharmacother 2016; 50(3):229–33 [7]</b>	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26721643">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26721643</a>
Design	Systematic review
Objectives	to identify case reports and studies regarding patients who abused, became dependent on, or experienced withdrawal from gabapentin
Sources	PubMed (1993 to October 2015)
Selection criteria	- articles in English published between 1993 and 2015 Note: detailed methodology was not reported
Results	18 case reports or case series were identified regarding addiction to or withdrawal from gabapentin <ul style="list-style-type: none"><li>- 8 cases of abuse and dependence of gabapentin</li><li>- 8 cases of gabapentin misuse with a history of cocaine abuse</li><li>- 2 studies with opioid and gabapentin cross-abuse</li><li>- all the cases of addiction were in patients who had a previous history of alcohol, cocaine, or opioid abuse</li><li>- on average, the patients were taking more than 3000 mg/d (600-8000 mg/d)</li><li>- two surveys reported that the misuse of gabapentin was 1.1% in the general population and 22% in drug abuse treatment centers</li><li>- withdrawal, when reported, occurred within 12 hours to 7 days of discontinuation of the medication</li></ul>
Conclusion	Authors concluded that there have been numerous documented cases of gabapentin abuse, dependence, and withdrawal a history of alcohol or substance abuse appears to be an important part of a patient's medical history when evaluating their risk for addiction and dependence behaviors

## 1.6 Schjerning. 2016 Abuse potential of pregabalin

<b>Schjerning O. Abuse Potential of Pregabalin: A Systematic Review. CNS Drugs 2016; 30(1):9–25 [8]</b>	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26767525">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26767525</a>
Design	Systematic review
Objectives	to present a systematic review of the data concerning the abuse potential of pregabalin
Sources	4 data-sources were searched until November 29, 2014
Selection criteria	Inclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>- articles written in English, German or any Scandinavian language</li> </ul>
	Exclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>- reviews and conference abstracts</li> </ul>
Results	included were studies addressing the abuse potential of pregabalin: <ul style="list-style-type: none"> <li>- preclinical (n = 17),</li> <li>- clinical (n = 19) and</li> <li>- epidemiological (n = 13)</li> </ul> as well as case reports (n = 9) concerning abuse of pregabalin
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- preclinical studies indicated that pregabalin possesses modulatory effects on the GABA and glutamate systems, leaving room for an abuse potential</li> <li>- clinical studies reported euphoria as a frequent side effect in patients treated with pregabalin</li> <li>- the majority of case reports concerning abuse of pregabalin involved patients with a history of substance abuse</li> <li>- epidemiological studies found evidence of abuse, especially among opiate abusers</li> </ul>
Conclusion	authors concluded that the available literature suggests an important clinical abuse potential of pregabalin and prescribers should pay attention to signs of abuse, especially in patients with a history of substance abuse

## 1.7 Smith. 2016 Gabapentin misuse, abuse and diversion

<b>Smith RV. Gabapentin misuse, abuse and diversion: A systematic review. Addiction 2016; 111(7):1160–74 [9]</b>	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27265421">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27265421</a>
Design	Systematic review
Objectives	to estimate and describe the prevalence and effects of, motivations behind, and risk factors for gabapentin misuse, abuse, and diversion
Sources	5 databases were searched between May and August 2015
Selection criteria	Inclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>- articles written in English</li> <li>- described occurrence of gabapentin misuse/abuse among human populations</li> </ul>
	Exclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>- describing only gabapentin toxicity, withdrawal, or dependence without misuse/abuse</li> <li>- describing only pregabalin misuse/abuse</li> <li>- grey literature</li> </ul>
Results	<p>33 articles met inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 23 case studies:           <ul style="list-style-type: none"> <li>o 14 arose from patients presenting to a hospital or general clinic with overdose or withdrawal-like symptoms</li> <li>o two came from substance abuse clinics</li> <li>o three from psychiatric facilities</li> <li>o two from the penal system</li> <li>o one from postmortem toxicology findings</li> <li>o one from poison center reports</li> </ul> </li> <li>- 11 epidemiology reports:           <ul style="list-style-type: none"> <li>o four publications involved substance misuse/abuse populations</li> <li>o two examined toxicology records</li> <li>o one used a population-based sample</li> <li>o two involved reports to a poison center</li> <li>o two analyzed websites with qualitative information regarding gabapentin abuse</li> </ul> </li> </ul>
	<p>prevalence of gabapentin misuse in the general population was reported to be 1% (one study; Kapil et al. 2014)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 40–65% among individuals with prescriptions, and</li> <li>- between 15–22% within populations of people who abuse opioids</li> <li>- an array of subjective experiences reminiscent of opioids, benzodiazepines, and psychedelics were reported over a range of doses, including those within clinical recommendations</li> <li>- gabapentin was primarily misused for recreational purposes, self-medication, or intentional self-harm and was misused alone or in combination with other substances, especially opioids, benzodiazepines, and/or alcohol</li> <li>- individuals with histories of drug abuse were most often involved in its misuse</li> </ul>
Conclusion	authors concluded that epidemiological and case report evidence suggests that the antiepileptic and analgesic medication gabapentin is being misused internationally at a rate of about 1%, with substance abuse populations at special risk for misuse/abuse

## 2. Klinische Studien

### 2.1 Cossmann, Scherbaum and Bonnet. 2016 Substance addiction in old age

<b>Cossmann JC. Substance Addiction in Old Age. GeroPsych 2016; 29(1):17–27 [10]</b>	
PubMed-Link	<a href="https://econtent.hogrefe.com/doi/10.1024/1662-9647/a000140">https://econtent.hogrefe.com/doi/10.1024/1662-9647/a000140</a>
Design	Cross-sectional study
Objectives	to evaluate the prevalence of substance abuse and dependence in the older German hospital population
Sources	Evangelisches Krankenhaus Castrop-Rauxel (April 17 to October 17, 2013) patients from all departments
Selection criteria	Inclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>- patients aged 65 years and older</li> <li>- written informed consent</li> </ul>
	Exclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>- patients, who were not able to understand the study</li> <li>- patients of the intensive care unit</li> </ul>
Intervention	Structured clinical interview after patients third day in hospital (SKID-I) proposed to identify psychiatric symptoms, syndromes, and diagnoses according to the diagnostic criteria of the DSM-IV-TR (APA, 2000) and estimates the severity, development, and course of psychiatric diseases
Outcome(s)	12-month prevalence rates of dependencies
Results	N = 400, 63 % female, age range: 65 – 91 years, on average 75.45 years (SD 6.4)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 31% (n=124) were currently dependent on a substance</li> <li>- 12-month prevalences of current dependency: <ul style="list-style-type: none"> <li>o nicotine and opioid analgesics, n=41, 10.3%, respectively</li> <li>o sedatives and sleeping pills, n=34, 8.5%</li> <li>o non-opioid analgesics, n=24, 6% <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ n=3 for NSAID/gabapentin, pregabalin</li> <li>▪ n=3 for metamizole/gabapentin, pregabalin</li> <li>▪ n=3 for gabapentin, pregabalin/NSAID/metamizole</li> <li>▪ n=1 for gabapentin, pregabalin/acetaminophen</li> </ul> </li> <li>o cannabis, n=1, 3% (non-medical use)</li> </ul> </li> </ul>
Conclusion	author concluded a fifth of the older inpatients were found to be dependent on prescription drugs (analgesics and sedatives)



## 2.2 Snellgrove et al. 2017 Pregabalin use among users of illicit drugs

<b>Snellgrove BJ. Pregabalin Use Among Users of Illicit Drugs: A Cross-Sectional Survey in Southern Germany. CNS Drugs 2017; 31(10):891–8 [12]</b>	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28965335">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28965335</a>
Design	Cross-sectional study
Objectives	to clarify the extent and pattern of pregabalin use among patients with former or current substance use disorders
Sources	patients admitted to the detoxification ward for illicit drugs of the Center for Psychiatry Südwürttemberg (Ravensburg) in the period from August 2012 until July 2013
Selection criteria	- patients on a detoxification ward for illicit drugs
Intervention	participants were questioned on their use of pregabalin by means of a questionnaire developed for this purpose
Outcome(s)	harmful use (ICD-10), abuse (DSM-IV)
Results	<p>253 participants</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 56 % (n=142) had used pregabalin at least once (of these, 92 % had acquired it at least in part from illegal sources); 30% (n=43) reported at least partly received pregabalin by prescription</li> <li>- the median average dose per day of pregabalin was 600 mg (100-4500 mg)</li> <li>- the criteria of dependence according to DSM-IV was met by 11% of pregabalin users</li> </ul>
Conclusion	authors concluded that use of pregabalin is common among users of illicit drugs in large parts of southern Germany

### 3. Weitere Studien

#### 3.1 Gahr. 2013 Pregabalin abuse and dependence in Germany

<b>Gahr M. Pregabalin abuse and dependence in Germany: Results from a database query. Eur J Clin Pharmacol 2013; 69(6):1335–42 [11]</b>	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23292158">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23292158</a>
Design	Database study
Objectives	to identify the number of cases of PRG abuse or dependence reported to the database of a German medical regulatory body and to obtain insights into further usage-specific parameters
Sources	BfArM database of adverse drug reactions (ADR) cases that had been submitted to the responsible federal authority, the German Federal Institute for Drugs and Medical Devices [Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Germany] from clinicians, pharmaceutical companies, the Drug Commission of the German Medical Association, systematic clinical trials, literature (index-date 6 September 20012)
Selection criteria	- applied term was “drug abuse” that also implicated the terms “drug abuse”, “drug abuser”, “drug dependence”, “intentional drug misuse”, “intentional overdose”, “maternal use of illicit drugs”, “multiple drug overdose intentional”, “polysubstance dependence” and “substance abuse”
Results	<p>On the index-date 1552 patients with any adverse drug reaction related to pregabalin were recorded            123 cases (8%) were related to “drug abuse”:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 55 (3.5 %) reports that described pregabalin abuse or dependence with the first report dating back to April 2008 and the last dated August 2012               <ul style="list-style-type: none"> <li>o Pregabalin abuse was reported in 11 patients (20 %)</li> <li>o Pregabalin dependence in 44 patients (80 %)</li> </ul> </li> <li>- mean duration of pregabalin abuse or dependence until the time of its report to BfArM was 14 months, and the mean daily pregabalin dosage was 1424 mg</li> <li>- in 32.7 % of reported cases the development of a withdrawal syndrome after discontinuation of pregabalin was recorded</li> <li>- pregabalin was most frequently prescribed for neuropathic pain (23.6 %) followed by generalised anxiety disorder (9.1 %); in 7.3 % of reported cases, pregabalin was prescribed without an underlying indication</li> </ul> <p>Characteristics of patients with pregabalin abuse or dependence:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- the majority of patients were male (63.6 %) and on average middle-aged (mean age 36 years)</li> <li>- psychiatric diagnoses other than substance-related disorders were reported in 13 (23.6 %) cases</li> <li>- approximately half of the patients featured previous abuse of or dependence on psychotropic substances other than pregabalin (49.1 %), and 40 % showed current concomitant abuse of or dependence on such substances</li> <li>- polytoxicomania was most prevalent in the evaluated group (current abuse/dependence 40 %; previous abuse/dependence 41.8 %)</li> </ul>
Conclusion	Authors concluded that cases of pregabalin abuse or dependence have been reported to the BfArM since 2008, with a marked increase of such reports in subsequent years. Male sex and a history of polytoxicomania may be possible risk factors for the development of addictive behaviours related to PRG.

### 3.2 Zellner. 2017 Alarming pregabalin abuse in Munich

<b>Zellner N. Alarming Pregabalin Abuse in Munich: Prevalence, Patterns of Use and Complications. Dtsch Med Wochenschr 2017; 142(19):e140-e147 [13]</b>	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28938502">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28938502</a>
Design	Database study
Objectives	Mittels einer retrospektiven Datenbankanalyse sollte die Entwicklung eines Pregabalin-Missbrauchs in München untersucht werden
Sources	Klinische Toxikologie und Giftnotruf München, Klinikum rechts der Isar 2008 – 2015 Datenbankanalyse aller in der Toxikologie behandelte Patienten
Selection criteria	Einschluss-Kriterien: <ul style="list-style-type: none"><li>- Patienten, die in der Toxikologie behandelt wurden</li><li>- missbräuchliche Anwendung von Pregabalin</li><li>- seit 2008</li><li>- oder Fälle, die bei der Giftnotrufzentrale eingegangen sind</li></ul>
Results	263 stationäre Fälle aus der Datenbankanalyse mit Pregabalin-Missbrauch (von 0 Fällen in 2008 zu 105 Fällen in 2015) aus der Datenbank des Giftnotrufs München 3 Fälle in 2008 bis 71 Fälle in 2015
Conclusion	die Autoren schlussfolgern, dass der Pregabalin-Missbrauch in München kontinuierlich gestiegen ist

#### 4. Literatur

1. Bonnet U, Scherbaum N: How addictive are gabapentin and pregabalin? A systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol* 2017; 27(12): 1185–215.
2. Bonnet U, Scherbaum N: On the risk of dependence on gabapentinoids. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2018; 86(2): 82–105.
3. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health: Gabapentin for Adults with Neuropathic Pain: A Review of the Clinical Evidence and Guidelines. Ottawa (ON) 2014.
4. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health: Abuse and Misuse Potential of Pregabalin: A Review of the Clinical Evidence. Ottawa (ON) 2012.
5. Evoy KE, Morrison MD, Saklad SR: Abuse and Misuse of Pregabalin and Gabapentin. *Drugs* 2017; 77(4): 403–26.
6. Frampton JE: Pregabalin: A review of its use in adults with generalized anxiety disorder. *CNS Drugs* 2014; 28(9): 835–54.
7. Mersfelder TL, Nichols WH: Gabapentin: Abuse, Dependence, and Withdrawal. *Ann Pharmacother* 2016; 50(3): 229–33.
8. Schjerning O, Rosenzweig M, Pottgard A, Damkier P, Nielsen J: Abuse Potential of Pregabalin: A Systematic Review. *CNS Drugs* 2016; 30(1): 9–25.
9. Smith RV, Havens JR, Walsh SL: Gabapentin misuse, abuse and diversion: A systematic review. *Addiction* 2016; 111(7): 1160–74.
10. Cossmann JC, Scherbaum N, Bonnet U: Substance Addiction in Old Age. *GeroPsych* 2016; 29(1): 17–27.
11. Gahr M, Freudenmann RW, Hiemke C, Kolle MA, Schonfeldt-Lecuona C: Pregabalin abuse and dependence in Germany: Results from a database query. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69(6): 1335–42.
12. Snellgrove BJ, Steinert T, Jaeger S: Pregabalin Use Among Users of Illicit Drugs: A Cross-Sectional Survey in Southern Germany. *CNS Drugs* 2017; 31(10): 891–8.
13. Zellner N, Eyer F, Zellner T: Alarming Pregabalin Abuse in Munich: Prevalence, Patterns of Use and Complications. *Dtsch Med Wochenschr* 2017; 142(19): e140-e147.

## Anhang 3.4 Recherche Opioid

### 1. Systematische Übersichtsarbeiten

#### 1.1 Anand et al. 2010 Withdrawal from opioid use in critically ill children

<b>Anand KJ. Tolerance and withdrawal from prolonged opioid use in critically ill children. Pediatrics 2010; 125(5):e1208-25 [1]</b>	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20403936">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20403936</a>
AMSTAR 2 rating	Critically Low
Design	Systematic Review
Objectives	To identify strategies for prevention and management of opioid tolerance and withdrawal after prolonged opioid exposure in critically ill children.
Sources	Medline
Selection criteria	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- relevant manuscripts published in the English language</li> <li>- search terms: "opioid," "opiate," "sedation," "analgesia," "child," "infant-newborn," "tolerance," "dependency," "withdrawal," "analgesic," "receptor," and "individual opioid drugs"</li> <li>- clinical or preclinical studies</li> </ul>
Quality of evidence	was not rated
Results	<p>Note: methods and a summary of included studies were not described</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mechanisms of opioid-induced hyperalgesia and tolerance suggest important drug and patient-related risk factors that lead to tolerance and withdrawal</li> <li>- opioid tolerance was identified from a retrospective chart review in neonates, which showed fivefold increases in fentanyl infusions coupled with increases in plasma fentanyl concentrations to maintain the same clinical effect</li> <li>- total fentanyl doses of more than 1.6 mg/kg or infusions that lasted longer than 5 days led to opioid withdrawal</li> <li>- one study reported opioid withdrawal in 13 of 23 infants on fentanyl infusions and in all those who received fentanyl for more than 9 days</li> <li>- other studies suggested that opioid withdrawal occurs in up to 57%</li> <li>- opioid tolerance occurs in 35% to 57% of patients (7 studies)</li> <li>- multiple studies have revealed complications and prolonged hospitalization that resulted from opioid tolerance after critical illness</li> <li>- opioid tolerance occurs earlier in the younger age groups, develops commonly during critical illness, and results more frequently from prolonged intravenous infusions of short-acting opioids</li> <li>- treatment options:             <ul style="list-style-type: none"> <li>o slowly tapering opioid doses,</li> <li>o switching to longer-acting opioids,</li> <li>o specifically treating the symptoms of opioid withdrawal</li> <li>o a methadone dose equivalent to 2.5 times the total daily fentanyl dose was effective for preventing opioid withdrawal in children (one study)</li> <li>o a methadone-weaning protocol prevented opioid withdrawal and reduced hospital stay (one study)</li> <li>o Buprenorphine was safely substituted for methadone in opioid addicted mothers and induced less prolonged opioid withdrawal in newborns (4 studies) but it has not been studied in children</li> <li>o clonidine has been used to treat opioid withdrawal in neonates (3 studies), adolescents (1 study) and adults (3 studies) but not in critically ill children</li> </ul> </li> </ul>

<b>Anand KJ. Tolerance and withdrawal from prolonged opioid use in critically ill children. Pediatrics 2010; 125(5):e1208-25 [1]</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ dexmedetomidine (<math>\alpha</math>2-adrenergic agonist) use to treat opioid withdrawal was reported in case series (2 studies)</li> <li>○ the efficacy of gabapentin for opioid withdrawal in adults were described in 3 studies but it has not been tested in children</li> <li>○ in one study in 11 children who required mechanical ventilation, propofol infusions facilitated the rapid weaning of opioid and benzodiazepine infusions, which led to successful extubation, but no other studies have replicated these observations</li> <li>- novel therapies may also include blocking the mechanisms of opioid tolerance, which would enhance the safety and effectiveness of opioid analgesia</li> <li>- Prevention of opioid tolerance:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ procedural changes such as the daily interruption of sedatives (one study),</li> <li>○ nurse-controlled sedation (one study)</li> <li>○ sequential rotation of analgesics (one study)</li> <li>○ use of epidural/intrathecal opioids in pediatric patients (5 studies)</li> <li>○ results of a retrospective casecontrol study in children suggested that low-dose naloxone infusions may reduce opioid requirements (one study) but a clinical trial that was terminated early on the grounds of futility revealed no differences (one study)</li> </ul> </li> </ul>
Conclusion	<p>Authors concluded that opioid tolerance and withdrawal occur frequently in critically ill children. They described that novel insights into opioid receptor physiology and cellular biochemical changes will inform scientific approaches for the use of opioid analgesia and the prevention of opioid tolerance and withdrawal.</p>

## 1.2 Dervan et al. 2017 Methadone for opioid weaning in pediatric patients

<b>Dervan LA. The use of methadone to facilitate opioid weaning in pediatric critical care patients: A systematic review of the literature and meta-analysis. Paediatric anaesthesia 2017; 27(3):228–39 [2]</b>	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28109052">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28109052</a>
AMSTAR 2 rating	Critically Low
Design	Systematic Review and Meta-Analysis
Objectives	To evaluate the best available evidence to guide methadone therapy for weaning from continuous opioid infusion in pediatric patients, and to summarize associated adverse events.
Sources	3 databases up to May 2015
Selection criteria	Inclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>- neonatal studies</li> <li>- methadone was used for the purpose of weaning continuous opioid therapy</li> </ul>
	Exclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>- treatment of neonatal abstinence syndrome</li> <li>- case reports</li> <li>- methadone for the treatment of acute or chronic pain</li> <li>- outpatient methadone weaning programs</li> </ul>
Quality of evidence	there was a substantial heterogeneity in population and in drug exposure prior to methadone therapy; methadone dose and taper regimes were also heterogenous quality of included studies were rated as high for 4 studies, as low for 3 studies and as intermediate for 5 studies
Results	12 studies including 459 patients met criteria for inclusion <ul style="list-style-type: none"> <li>- 10 non-randomized studies</li> <li>- 2 randomized controlled trials</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- a wide variety of methadone dosing and taper strategies were reported</li> <li>- mean inpatient methadone taper time varied widely, from 4.3 to 26.2 days</li> <li>- excessive sedation was the most frequently reported adverse event, occurring in up to 16 % of patients</li> <li>- withdrawal occurred in 27 % of patients</li> <li>- in three studies in which a new methadone protocol was introduced, a decreased proportion of patients experienced withdrawal (standardized mean difference = -0.60, 95% CI -0.998 to -0.195, p=0.004)</li> </ul>
Conclusion	Authors concluded that they did not identify sufficient evidence to recommend any particular methadone weaning strategy, or to recommend methadone over other medications or prescribed infusion weaning, for successful weaning of continuous opioid infusions in the pediatric intensive care setting.

### 1.3 Eccleston et al. 2017 Interventions to reduce prescribed opioids

Eccleston C. Interventions for the reduction of prescribed opioid use in chronic non-cancer pain. Cochrane Database Syst Rev 2017; 11:CD010323 [3]	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29130474">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29130474</a>
AMSTAR 2 rating	High
Design	Systematic Review
Objectives	To investigate the effectiveness of different methods designed to achieve reduction or cessation of prescribed opioid use for the management of chronic non-cancer pain in adults compared to controls.
Sources	3 databases 2013-2017 (update of Windmill et al. 2013 [4])
Selection criteria	Inclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>- randomized controlled trials</li> <li>- comparing opioid users receiving an intervention with a control group receiving treatment as usual, active control, or placebo</li> <li>- aim of the study had to include a treatment goal of dose reduction or cessation of opioid medicine</li> <li>- adult participants (18 years of age or older) using prescription opioids for management of chronic non-cancer pain (CNCP) with a duration of at least three months</li> </ul>
	Exclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>- studies that included fewer than 10 participants in each arm at post-treatment</li> <li>- studies involving only participants with issues of addiction, abuse, dependence, or non-prescribed opioid use, and involving participants using opioids for pain relief during palliative care</li> </ul>
Quality of evidence	Due to the heterogeneity of the studies, data were not pool in a meta-analysis. Therefore, GRADE analyses could not be performed. Findings were described from each study. Overall, the risk of bias was mixed across studies.
Results	5 studies (updated three new studies) with 278 participants were included <ul style="list-style-type: none"> <li>- mean age 49.63 years (SD 11.74)</li> <li>- 3 studies included participants with mixed chronic pain conditions,</li> <li>- 1 study exclusively included participants with chronic musculoskeletal pain,</li> <li>- 1 study reported chronic neck or back pain</li> <li>- the average pain duration was 12.68 years (SD = 10.72)</li> <li>- 2 studies aimed to reduce opioid consumption via cognitive behavioural therapy (CBT) (Sullivan 2017) or electroacupuncture (Zheng 2008)</li> <li>- 2 studies aimed to reduce opioidmisuse in peoplewith chronic pain (Garland 2014; Jamison 2010) with CBT or mindfulness treatments</li> <li>- 1 study aimed to increase treatment compliance and adherence in people with chronic pain receiving a painmanagement treatment (Naylor 2010), CBT was delivered</li> <li>- 2 studies compared treatment to active control and the remaining used standard care controls</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 3 studies reported opioid consumption at posttreatment and follow-up               <ul style="list-style-type: none"> <li>o 2 studies that delivered 'Mindfulness-Oriented Recovery Enhancement' or 'Therapeutic Interactive Voice Response' found a significant difference between groups at post-treatment and follow-up in opioid consumption</li> <li>o 1 study found reduction in opioid consumption in both treatment and control groups, and between-group differences were not significant</li> </ul> </li> <li>- 3 studies reported adverse events related to the study and two studies did not have study-related adverse events</li> </ul>



**Eccleston C. Interventions for the reduction of prescribed opioid use in chronic non-cancer pain.  
Cochrane Database Syst Rev 2017; 11:CD010323 [3]**

Opioid use:

- Garland 2014:
  - o compared a Mindfulness-Oriented Recovery Enhancement (MORE) treatment with a support group control;
  - o did not assess objective opioid use;
  - o authors reported that the MORE group had a significantly lower desire for opioid consumption post treatment, but results were not maintained at follow-up;
  - o the MORE group self-reported significantly lower opioid misuse (63%) compared to the support group (32%) at post-treatment
- Jamison 2010:
  - o did not assess objective opioid use;
  - o a self-reported, prescription drug-use questionnaire was taken, but differences between groups at post-treatment were not reported
- Naylor 2010:
  - o compared Therapeutic Interactive Voice Response (TIVR) through a computer for four months with usual treatment, following CBT delivered to all participants for 11 weeks
  - o the TIVR group (n = 26, 14 of whom were using opioids at baseline) reported a significant decrease in opioid use from baseline at both four- and eight-month follow-ups, with three participants stopping opioid use entirely
  - o the standard care control (n = 25, 15 of whom were using opioids at baseline) significantly increased opioid consumption from baseline to the eight-month follow-up, and threemore participants began opioid treatment
  - o At post-treatment and eight-month follow-up, the difference in mean opioid dose was significant, with the TIVR group using less than the standard care control
- Sullivan 2017:
  - o randomised 35 participants to an opioid-tapering support intervention (n = 18) or usual care (n = 17)
  - o both the treatment and control group reduced their intake of opioids at 22 weeks, and there was no significant difference between groups (morphine-equivalent doses (MED) taper support = 111.94, SD = 153.63; usual care = 169.85, SD = 201.31)
  - o similarly at followup, no between-group differences were identified (MED) taper support = 99.51, SD= 151.99; usual care = 138.24, SD= 155.85).
  - o there was also no significant difference in the percent reduction from baseline and 22 weeks or 34 weeks for either group
  - o opioid consumption was reduced compared to baseline levels.
- Zheng 2008:
  - o randomised participants to receive either real electroacupuncture (REA; n = 17) or sham electroacupuncture (SEA; n = 18) for 20 minutes twice a week for six weeks
  - o opioid consumption varied considerably within each group, and the mean consumption at baseline differed between groups, being 462 ( $\pm$  463) mg a week in the REA group and 296 ( $\pm$  288) mg a week in the SEA group
  - o participants in both groups who completed the six weeks of treatment (REA = 12; SEA = 14) reported a significant reduction in opioid consumption between baseline and the end of treatment at eight weeks, of 64% and 46% in the REA and SEA groups
  - o in an intention-to-treat analysis, the reductions were 39% and 26%, the difference between groups was not statistically significant
  - o at follow-up at 20 weeks (REA = 9; SEA = 14), opioid consumption had gradually increased in the REA group and was significantly higher at 20

<b>Eccleston C. Interventions for the reduction of prescribed opioid use in chronic non-cancer pain. Cochrane Database Syst Rev 2017; 11:CD010323 [3]</b>	
	weeks than at eight weeks, while in the SEA group there was no significant change
Conclusion	<p>Authors concluded that there is no evidence for the efficacy or safety of methods for reducing prescribed opioid use in chronic pain.</p> <p>There is a small number of randomised controlled trials investigating opioid reduction, which means our conclusions are limited regarding the benefit of psychological, pharmacological, or other types of interventions for people with chronic pain trying to reduce their opioid consumption.</p> <p>The findings to date are mixed: there were reductions in opioid consumption after intervention, and often in control groups too.</p>

#### 1.4 Nielsen et al. 2016 Opioid agonist treatment

<b>Nielsen S. Opioid agonist treatment for pharmaceutical opioid dependent people. Cochrane Database Syst Rev 2016(5):CD011117 [5]</b>	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27157143">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27157143</a>
AMSTAR 2 rating	High
Design	Systematic Review and Meta-Analysis
Objectives	To assess the effects of maintenance agonist pharmacotherapy for the treatment of pharmaceutical opioid dependence.
Sources	6 databases up to 2014/2015
Selection criteria	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- randomized controlled trials examining maintenance opioid agonist treatments with the following two comparisons:               <ol style="list-style-type: none"> <li>1. full opioid agonists (methadone, morphine, oxycodone, levo-alpha-acetylmethadol (LAAM), or codeine) versus different full opioid agonists or partial opioid agonists (buprenorphine) for maintenance treatment and</li> <li>2. full or partial opioid agonist maintenance versus placebo, detoxification only, or psychological treatment (without opioid agonist treatment)</li> </ol> </li> <li>- studies with people:               <ul style="list-style-type: none"> <li>o who were assessed by study staff to meet Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV),</li> <li>o International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision (ICD-10),</li> <li>o or other validated criteria for pharmaceutical opioid dependence,</li> <li>o or were assessed by a clinician to meet criteria for pharmaceutical opioid dependence (i.e. a population meeting criteria for 'addiction' rather than just physiological neuro-adaptation in the absence of other behaviours suggesting dependence)</li> <li>o at least 80% of the study participants must have reported pharmaceutical opioids</li> </ul> </li> </ul>
	<p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pharmaceutical opioid dependent people did not include those who were solely taking pharmaceutical opioids in the context of opioid substitution treatment (e.g. studies of people who were already in methadone treatment)</li> <li>- studies examining opioid treatments primarily for pain and not for the treatment of opioid dependence</li> </ul>
Quality of evidence	<p>Overall, the evidence was of low to moderate quality. All studies put people into treatment groups randomly, but the participants and researchers knew which medication the participants were taking, which could bias the results and lower the quality of the evidence.</p> <p>Some of the studies had reasonable numbers of people who did not finish the study in both treatment groups, which means there are some missing results, but the number of people with missing results was similar in both treatment groups of the study for most studies.</p> <p>Most of the studies were similar in design and results were collected in a way that allowed them to compare opioid use and number of people completing the study.</p>
Results	<p>six randomised controlled trials that met inclusion criteria (607 participants)</p> <p>main weaknesses in the quality of the data was the use of open-label study designs</p>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- moderate quality evidence from two studies of no difference between methadone and buprenorphine in self reported opioid use (risk ratio (RR) 0.37, 95%confidence interval (CI) 0.08 to 1.63) or opioid positive urine drug tests (RR 0.81, 95%CI 0.56 to 1.18).</li> </ul>

<b>Nielsen S. Opioid agonist treatment for pharmaceutical opioid dependent people. Cochrane Database Syst Rev 2016(5):CD011117 [5]</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- low quality evidence from three studies of no difference in retention between buprenorphine and methadone maintenance treatment (RR 0.69, 95%CI 0.39 to 1.22)</li> <li>- moderate quality evidence from two studies of no difference between methadone and buprenorphine on adverse events (RR 1.10, 95% CI 0.64 to 1.91)</li> <li>- low quality evidence from three studies favouring maintenance buprenorphine treatment over detoxification or psychological treatment in terms of fewer opioid positive urine drug tests (RR 0.63, 95% CI 0.43 to 0.91) and self reported opioid use in the past 30 days (RR 0.54, 95% CI 0.31 to 0.93)</li> <li>- no difference on days of unsanctioned opioid use (standardised mean difference (SMD) -0.31, 95% CI -0.66 to 0.04)</li> <li>- moderate quality evidence favouring buprenorphine maintenance over detoxification or psychological treatment on retention in treatment (RR 0.33, 95% CI 0.23 to 0.47)</li> <li>- moderate quality evidence favouring buprenorphine maintenance over detoxification or psychological treatment on adverse events (RR 0.19, 95% CI 0.06 to 0.57)</li> </ul>
Conclusion	<p>Authors concluded that there was low to moderate quality evidence supporting the use of maintenance agonist pharmacotherapy for pharmaceutical opioid dependence.</p> <p>Methadone or buprenorphine appeared equally effective. Maintenance treatment with buprenorphine appeared more effective than detoxification or psychological treatments.</p> <p>Due to the overall low to moderate quality of the evidence and small sample sizes, there is the possibility that the further research may change these findings.</p>

## 2. Randomisierte kontrollierte Studien

### 2.1 Kurita et al. 2018 Tapering off long-term opioid therapy

Kurita GP. Tapering off long-term opioid therapy in chronic non-cancer pain patients: A randomized clinical trial. European journal of pain (london, england) 2018 [6]	
Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29754428">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29754428</a>
Risk of bias Tool	<p><b>Selection bias</b>          randomization: <b>low</b>          concealment and unpredictability: <b>unclear</b></p> <p><b>Performance bias</b>          blinding of participants and staff: <b>high</b></p> <p><b>Detection bias</b>          blinding of evaluation: <b>unclear</b></p> <p><b>Attrition bias</b>          lost to follow-up: <b>high</b>          ITT-Analyse: <b>high</b></p> <p><b>Reporting bias</b>          selective result presentation: <b>unclear</b></p> <p><b>Other bias</b>          baseline imbalance: <b>low</b>          conflict of interest/ sponsoring: <b>low</b></p>
Design	prospective, single-centre, open-label, parallelgroup randomized controlled trial
Objective(s)	To develop and evaluate a tapering off program for chronic noncancer pain (CNCP) in long-term opioid treatment (L-TOT) and to investigate its influence on cognitive function, pain, sleep, rest, anxiety, depression, quality of life, risk of opioid misuse and opioid withdrawal symptoms.
Intervention	<p>The Phase 1 was the stabilization phase and consisted of the two assessments: the first assessment (baseline) was done when patients were admitted to the pain centre and the second assessment was done when medical treatment was considered stable for at least 3 weeks (stable dose levels and regular intervals). At the very same day of second assessment, patients were randomized to receive the intervention (Taper off Group) or continue the same stable treatment (Control Group).</p> <p>The Phase 2 was the opioid tapering off phase, in which patients were randomized to either Control Group or Taper off Group, following seven assessments: third and fourth assessments were done in intervals of 2–3 weeks and the following assessments (fifth to ninth) with intervals of 1 month in between.</p>
Selection criteria	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- consecutive outpatients from a waiting list to the pain centre</li> <li>- aged 18 years or more,</li> <li>- at least 7 years of schooling,</li> <li>- pain duration of at least 6 months,</li> <li>- treatment with oral opioids for more than 3 months and daily opioid dose <math>\geq 60</math> mg of oral morphine equivalent</li> </ul> <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- individuals not fluent in Danish language,</li> <li>- cancer disease,</li> <li>- poor general health condition (incapacity to maintain a conversation or physically debilitated to come to the assessments),</li> <li>- enrolled in other studies,</li> <li>- pregnancy, dementia, encephalopathy, brain damage, cranial base trauma, renal or hepatic failure and other metabolic disturbances</li> </ul>

<b>Kurita GP. Tapering off long-term opioid therapy in chronic non-cancer pain patients: A randomized clinical trial. European journal of pain (london, england) 2018 [6]</b>	
Outcome(s)	<p>Primary outcome: cognitive assessment was done using five validated neuropsychological tests</p> <p>Secondary outcome: pain intensity, depression and anxiety, physical functioning, role limitations due to physical health, role limitations due to emotional problems, energy/fatigue, emotional well-being, social functioning, pain and general health risk for opioid medication misuse (Pain Medication Questionnaire (PMQ))</p> <p>presence and intensity of opioid withdrawal symptoms (Opiate Withdrawal Scale (SOWS) and Objective Opiate Withdrawal Scale (OOWS))</p>
Results	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 274 patients were screened; 75 (27.4%) were included, 56% female, mean age 50.9 year (SD = 11.4)</li> <li>- 40 dropped out before Phase 2</li> <li>- only 13 remained in the study and completed the final assessment</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>- those who succeeded Phase 1 (n = 35):               <ul style="list-style-type: none"> <li>o had weak/moderate improvements of psychomotor function (p = 0.020),</li> <li>o sleeping hours (p = 0.031),</li> <li>o opioid withdrawal symptoms (p = 0.019),</li> <li>o measures of quality of life (p ≤ 0.043) and</li> <li>o opioid misuse scores (p = 0.003)</li> </ul> </li> <li>- in Phase 2, patients in Taper off Group (n = 15):               <ul style="list-style-type: none"> <li>o experienced stable pain intensity and felt significantly more rested at third assessment than the Control Group (n = 20) (35% control vs. 80% intervention, p = 0.0082, strong effect)</li> </ul> </li> </ul>
Conclusion	<p>Authors concluded that opioid tapering off program was not successful due to the vast number of dropouts. Phase 1 was associated with weak to moderate improvements on psychomotor function, sleeping, opioid withdrawal symptoms, quality of life and reduced risk of opioid misuse. In the intervention group of Phase 2, pain intensity was stable and patients felt more rested.</p>

## 2.2 Sullivan et al. 2017 Prescription opioid taper support

Sullivan MD. Prescription Opioid Taper Support for Outpatients With Chronic Pain: A Randomized Controlled Trial. J Pain 2017; 18(3):308–18 [7]	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27908840">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27908840</a>
Risk of bias Tool	<p><b>Selection bias</b>          randomization: <b>low</b>          concealment and unpredictability: <b>unclear</b></p> <p><b>Performance bias</b>          blinding of participants and staff: <b>high</b></p> <p><b>Detection bias</b>          blinding of evaluation: <b>unclear</b></p> <p><b>Attrition bias</b>          lost to follow-up: <b>low</b>          ITT-Analyse: <b>low</b></p> <p><b>Reporting bias</b>          selective result presentation: <b>unclear</b></p> <p><b>Other bias</b>          baseline imbalance: <b>low</b>          conflict of interest/ sponsoring: <b>low</b></p>
Design	non-blinded randomized controlled trial
Objective(s)	to (1) demonstrate the feasibility of a prescription opioid taper support intervention for patients receiving moderate- or higher- long-term opioid treatment (LtOT) for dose chronic noncancer pain (CNCP) who had no evidence of current substance abuse and (2) conduct a pilot RCT to evaluate the effectiveness of this intervention
Intervention	The taper support intervention began with a visit to the principal investigator, an experienced pain medicine/psychiatry physician. Patients next met with the study physician assistant for a Motivational Interviewing-based session concerning opioid tapering that included: 1) eliciting the patient's history related to pain, opioid therapy, and related difficulties; 2) eliciting change talk related to tapering; 3) education about dose-related health risks; 4) identifying practical and psychological barriers to tapering opioid dose and problem-solving ways to overcome these; and 5) developing a commitment to change with respect to opioid therapy. Patients were also shown a short video of interviews with the same patients who were in the first video concerning coping with challenges of tapering off opioids. The taper support intervention protocol included an additional 17 weekly 30-minute sessions with the PA.
Selection criteria	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CNCP, defined as pain on more than half the days in the past six months;</li> <li>- use of opioid medication on more than half of the previous 90 days;</li> <li>- willingness to taper opioid dose by at least 50% (or to 120 mg MED, whichever was less);</li> <li>- daily MED &gt;50 mg;</li> <li>- recent urine drug test with no aberrancy;</li> <li>- and future visits scheduled at the Center for Pain Relief</li> </ul> <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1) currently receiving treatment for cancer;</li> <li>- 2) medical comorbidity with life expectancy less than one year or otherwise considered medically unstable (as judged by the referring physician);</li> <li>- 3) use of parenteral, transdermal, or transmucosal opioids or naltrexone within the previous month;</li> <li>- 4) currently residing in a skilled nursing or long-term care facility;</li> <li>- 5) currently using any implanted device for pain control (e.g., intrathecal pump, spinal cord stimulator, peripheral nerve stimulator);</li> </ul>

<b>Sullivan MD. Prescription Opioid Taper Support for Outpatients With Chronic Pain: A Randomized Controlled Trial. J Pain 2017; 18(3):308–18 [7]</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 6) surgery within the previous month or planned during the next 6 months;</li> <li>- 7) report of suicide attempt or psychiatric hospitalization in the past 10 years or current suicidal ideation with specific plan or intent;</li> <li>- 8) significant cognitive impairment, as assessed using the 6-item screener;<sup>4</sup></li> <li>- 9) report of psychotic symptoms on the Modified MINI interview;<sup>27</sup> and</li> <li>- 10) report of current abuse of substances other than nicotine or marijuana according to the National Institute on Drug Abuse Alcohol, Smoking, and Substance Involvement Screening Test (ASSIST)</li> </ul>
Outcome(s)	<p>primary outcome: mean daily opioid dose in the past week at 22 weeks after randomization (patient self-report or obtained from electronic medical records)</p> <p>different secondary outcomes, including Opioid Craving</p>
Results	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 144 patients were referred to the study, 76 were eligible but declined to participate and 33 were ineligible</li> <li>- N = 35 patients were enrolled, completed the baseline assessment, and were randomized (18 to taper support and 17 to usual care)</li> </ul> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <li>- at 22 weeks, adjusted mean daily morphine-equivalent opioid dose (MED) in the past week (primary outcome) was lower in the taper support group, but this difference was not statistically significant (adjusted mean difference = -42.9 mg; 95% CI: -92.42, 6.62; p= 0.09)</li> <li>- pain severity ratings (0–10 NRS) decreased in both groups at 22 weeks, with no significant difference between groups (adjusted mean difference = -0.68; 95% CI: -2.01, 0.64; p = 0.30)</li> <li>- the taper support group improved significantly more than usual care in self-reported pain interference, pain self-efficacy, and prescription opioid problems at 22 weeks (all p-values &lt;0.05).</li> </ul>
Conclusion	<p>Authors concluded that the taper support intervention is feasible and shows promise in reducing opioid dose while not increasing pain severity or interference.</p> <p>Note: this was a pilot study with n = 35 participants</p>



### 3. Systematische Übersichtsarbeiten (Ausschluss), aufbereitet

Ausschluss da nicht-medizinischer Gebrauch von verschreibungspflichtigen Opioiden betrachtet beziehungsweise in den Einschlusskriterien nicht genauer spezifizierte Opioid-bezogene Störungen. Auswahl an Artikeln durch die Arbeitsgruppe Opiode erfolgt, die dennoch aufbereitet werden sollten, um eine mögliche Übertragbarkeit zu diskutieren.

#### 3.1 Amato et al. 2011 Psychosocial and pharmacological treatment

Amato L. Psychosocial and pharmacological treatments versus pharmacological treatments for opioid detoxification. Cochrane Database Syst Rev 2011(9):CD005031 [8]	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21901695">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21901695</a>
AMSTAR 2 rating	High
Design	Systematic review and meta-analysis
Objectives	To evaluate the effectiveness of any psychosocial plus any pharmacological interventions versus any pharmacological alone for opioid detoxification, in helping patients to complete the treatment, reduce the use of substances and improve health and social status.
Sources	Six databases and reference list of articles
Selection criteria	Inclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Randomized controlled trial or controlled clinical trial</li> <li>- Participants: opiate addicts (also with polysubstance abuse)</li> <li>- Focus on any psychosocial associated with any pharmacological intervention aimed at opioid detoxification</li> <li>- No restrictions for people with physical or psychological illness</li> </ul>
	Exclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aged &lt; 18 years</li> <li>- Pregnant women</li> </ul>
Quality of evidence	<ul style="list-style-type: none"> <li>- overall the methodological quality of the studies could be judged as moderate</li> <li>- the vast majority of studies did not report information about protection against selection and detection bias</li> <li>- the quality of evidence of any psychosocial plus any pharmacological intervention versus any pharmacological alone, assessed according to GRADE method, be judged as moderate to high for acceptability outcome (dropouts) and for the efficacy outcomes (use of opiate during the treatment and at follow up) and as moderate for compliance</li> <li>- only three studies described an adequate method for sequence generation (all others were judged as unclear risk of selection bias)</li> <li>- only one study reported an adequate method for allocation concealment, two studies were judged at high risk of selection bias (all others were judged as unclear risk of selection bias)</li> <li>- all studies were judged at low risk of bias for objective outcomes, for subjective outcomes one study was judged at high risk of bias, all others were judged as unclear risk of detection bias</li> <li>- one study was assessed at high risk of attrition bias, two at unclear risk and all others were judged at low risk</li> <li>- all but three studies were judged at low risk of reporting bias</li> </ul>
Results	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 11 studies, 1592 participants, 67,45 % male, average age: 35 years</li> <li>- 10 studies were conducted in USA, one study in UK</li> <li>- duration of trials: range 16 days to 60 weeks</li> <li>- four psychosocial interventions           <ul style="list-style-type: none"> <li>o two behavioural treatments (contingency management, community reinforcement)</li> <li>o five types of structured counselling (psychotherapeutic counseling, intensive role induction with or without case management, counselling and education on high risk behavior, therapeutic alliance intervention)</li> </ul> </li> </ul>

Amato L. Psychosocial and pharmacological treatments versus pharmacological treatments for opioid detoxification. Cochrane Database Syst Rev 2011(9):CD005031 [8]	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ one family therapy</li> <li>- two pharmacological treatments (substitution treatment)               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ methadone (7 studies) and</li> <li>○ buprenorphine (3 studies)</li> <li>○ drug use for detoxification was not reported in one study</li> </ul> </li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- compared to any pharmacological treatment alone, the association of any psychosocial with any pharmacological was shown to significantly reduce:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ dropouts RR 0.71 (95% CI 0.59 to 0.85),</li> <li>○ use of opiate during the treatment, RR 0.82 (95% CI 0.71 to 0.93),</li> <li>○ at follow up RR 0.66 (95% IC 0.53 to 0.82) and</li> <li>○ clinical absences during the treatment RR 0.48 (95%CI 0.38 to 0.59)</li> </ul> </li> <li>- with the evidence currently available, there are no data supporting a single psychosocial approach</li> </ul>
Conclusion	<p>The authors concluded that psychosocial treatments offered in addition to pharmacological detoxification treatments are effective in terms of completion of treatment, use of opiate, participants abstinent at follow-up and clinical attendance. They stated that evidence is limited due to the small number of participants included in the studies, the heterogeneity of the assessment or the lack of detailed outcome information that prevented the possibility of cumulative analysis for several outcomes.</p>

### 3.2 Day et al. 2005 Inpatient vs. outpatient settings for detoxification

Day E. Inpatient versus other settings for detoxification for opioid dependence. Cochrane Database Syst Rev 2005(2):CD004580 [9]	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15846721">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15846721</a>
AMSTAR 2 rating	High
Design	Systematic review
Objectives	To evaluate the effectiveness of any inpatient opioid detoxification programme when compared with all other time-limited detoxification programmes on the level of completion of detoxification, the intensity and duration of withdrawal symptoms, the nature and incidence of adverse effects, the level of engagement in further treatment post-detoxification, and the rates of relapse post-detoxification.
Sources	4 databases + reference searching
Selection criteria	Inclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>- randomized controlled clinical trial</li> <li>- comparing inpatient opioid detoxification with other time-limited detoxification programs</li> <li>- patients aged &gt; 18 years</li> <li>- ICD-10 or DSM-IV diagnosis of opioid dependence</li> <li>- Medically-supported detoxification procedure</li> </ul>
Quality of evidence	<ul style="list-style-type: none"> <li>- only one, very small study with limited data</li> </ul>
Results	<ul style="list-style-type: none"> <li>- only one study met the inclusion criteria (from 1975)</li> <li>- n=40, mean age 22 years, for nearly 75 % of the sample this was the first withdrawal treatment experience</li> <li>- number of participants were not explicitly reported in each group</li> <li>- all participants were physically dependent on heroin and had pharmacological evidence of current drug use (urinalysis) or clinical evidence of the opioid withdrawal syndrome</li> <li>- participants were randomly assigned to hospital detoxification or outpatient detoxification</li> <li>- the hospital detoxification group was supervised by three psychiatrists (detoxification with methadone)</li> <li>- the outpatient detoxification group also received methadone, and were supervised by one psychiatrist</li> <li>- all participants were offered individual counselling by the psychiatrist and clinic nurses; both groups were also offered supportive medication as clinically indicated</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 7 out of 10 (70%) in the inpatient detoxification group were opioid-free on discharge, compared with 11 out of 30 (37%) in the outpatient group</li> <li>- there were very limited data about the other outcomes of interest</li> </ul>
Conclusion	The authors concluded that there is no good available research to guide the clinician about the outcomes or cost-effectiveness of inpatient or outpatient approaches to opioid detoxification.

### 3.3 Duailibi et al. 2017 N-acetylcystein in the treatment of craving

Duailibi MS. N-acetylcysteine in the treatment of craving in substance use disorders: Systematic review and meta-analysis. Am J Addict 2017; 26(7):660–6 [10]	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28898494">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28898494</a>
AMSTAR 2 rating	Critically Low
Design	Systematic review and meta-analysis
Objectives	To assess the evidence of efficacy of N-acetylcystein for craving in substance use disorders in randomized clinical trials (RCTs).
Sources	Three databases
Selection criteria	Inclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>- manuscript written in English, Spanish or Portuguese</li> <li>- randomized placebo-controlled trial</li> <li>- data provided by authors of the original studies</li> <li>- standardized assessment of craving, using validated instruments</li> </ul>
	Exclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>- pre-clinical research</li> <li>- case-reports and series of cases</li> <li>- non-controlled trials</li> <li>- interventions other than N-acetylcysteine (NAC)</li> </ul>
Quality of evidence	<ul style="list-style-type: none"> <li>- quality assesment was not performed</li> </ul>
Results	<ul style="list-style-type: none"> <li>- seven articles were included with 8/8 participants in both groups to 45/44 participants</li> <li>- n=245</li> <li>- most patients were diagnosed with cocaine and methamphetamine dependence, patients diagnosed with nicotine and cannabis dependence were also included</li> <li>- NAC dosage ranged from 1,200 mg per day to 3,600 mg per day</li> <li>- duration of therapy ranged from 3 days to 12 weeks</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- overall effect 0.94 (0.55, 1.33) (Hedges' g) on craving symptoms</li> <li>- small heterogeneity was described (Note: regardless of comparability of interventions the studies were pooled)</li> </ul>
Conclusion	Authors concluded that NAC was superior to placebo for craving reduction in substance use disorders. (Note: 95 % confidence interval 0.55-1-33).

### 3.4 Lobmaier et al. 2008 Sustained-release naltrexone for opioid dependence

Lobmaier P. Sustained-release naltrexone for opioid dependence. Cochrane Database Syst Rev 2008(2):CD006140 [11]	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18425938">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18425938</a>
AMSTAR 2 rating	Low
Design	Systematic review
Objectives	To evaluate the effectiveness of sustained-release naltrexone for opioid dependence and its adverse effects in different study populations.
Sources	Seven databases and manual searches
Selection criteria	Inclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>- randomized controlled trials for assessment of effectiveness</li> <li>- for evaluation of safety and adverse effects prospective controlled and uncontrolled trials, case series and recor-linkage studies were considered</li> <li>- adults or adolescents with opioid dependence</li> <li>- investigating naltrexone treatment</li> </ul>
Quality of evidence	evidence to evaluate effectiveness is scarce (only one study included, n=60), <ul style="list-style-type: none"> <li>- method of allocation concealment was not clearly described</li> <li>- double-blind, loss to follow-up was recorded completely</li> <li>- it remains unclear whether or not the outcome assessors were blind</li> </ul>
Results	<ul style="list-style-type: none"> <li>- for effectiveness, one report met inclusion criteria (USA)           <ul style="list-style-type: none"> <li>o two dosages of naltrexone depot injections (192 and 384 mg) were compared to placebo</li> <li>o high-dose significantly increased days in treatment compared to placebo (WMD 21.00, 95% CI 10.68 to 31.32, p&lt;0.0001)</li> <li>o high-dose compared to low-dose significantly increased days in treatment (WMD 12.00, 95% CI 1.69 to 22.31, p=0.02)</li> <li>o number of patients retained in treatment did not show significant differences between groups</li> </ul> </li> <li>- for adverse effects, 17 reports met inclusion criteria (Australia n=2, Germany n=1, Norway n=2, Spain n=1, UK n=1, USA n=10)           <ul style="list-style-type: none"> <li>o six were RCTs</li> <li>o in 10 reports participants were opioid dependent, six alcohol dependent, one dose-finding, phase 1 RCT among healthy volunteers</li> <li>o sample size ranged from 5 to 894 (mean 168, median 65)</li> <li>o side effects were significantly more frequent in naltrexone depot groups compared to placebo</li> <li>o in alcohol dependent samples only, adverse effects appeared to be significantly more frequent in the low-dose naltrexone depot groups compared to placebo (RR 1.18, 95% CI 1.02 to 1.36, p=0.02).</li> <li>o in the opioid dependent sample, group differences were not statistically significant</li> <li>o reports on systematic assessment of side effects and adverse events were scarce</li> </ul> </li> </ul>
Conclusion	There is insufficient evidence to evaluate the effectiveness of sustained-release naltrexone for treatment of opioid dependence. For naltrexone injections, administration site-related adverse effects appear to be frequent, but of moderate intensity and time limited. For a harm-benefit evaluation of naltrexone implants, more data on side effects and adverse events are needed.

### 3.5 Mayet et al. 2005 Psychosocial treatment

Mayet S. Psychosocial treatment for opiate abuse and dependence. Cochrane Database Syst Rev 2005(1):CD004330 [12]	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15744796">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15744796</a>
AMSTAR 2 rating	Low
Design	Systematic review
Objectives	To assess the efficacy and acceptability of psychosocial interventions alone for treating opiate use disorders.
Sources	4 databases + reference searching
Selection criteria	Inclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>- randomised controlled trials</li> <li>- comparing pschosocial interventions alone versus pharmacological interventions or placebo</li> <li>- people with any clinical diagnosis for opioid dependence</li> <li>- opioids of interst: heroin, methadone, opium, morphine, codeine derivates</li> <li>- treating opioid use disorders</li> </ul>
Quality of evidence	the evidence available does not allow an objective evaluation as there is little reliable evidence and the available data is on a very small scale there is no data to support psychosocial interventions alone at present there is no available cost benefit information available the high attrition rates are very important in substance abuse treatment and this should be a main outcome of any forthcoming research
Results	<ul style="list-style-type: none"> <li>- five trials involving 389 participants were included           <ul style="list-style-type: none"> <li>o analysed Contingency Management, Brief Reinforcement Based Intensive Outpatient Therapy coupled with Contingency Management, Cue Exposure therapy, Alternative Program for Methadone Maintenance Treatment Program Drop-outs (MMTP) and Enhanced Outreach-Counselling Program</li> <li>o all the treatments were studied against the control (standard) treatment; therefore it was not possible to identify which type of psychosocial therapy was most effective</li> </ul> </li> <li>- main findings were that both Enhanced Outreach Counselling and Brief Reinforcement Based Intensive Outpatient Therapy coupled with Contingency Management had significantly better outcomes than standard therapy regarding relapse to opioid use, re-enrolment in treatment and retention in treatment</li> <li>- at 1-month and 3- month follow up the effects of Reinforcement Based Intensive Outpatient Therapy were not sustained</li> <li>- there was no further follow up of the Enhanced Outreach Counselling group</li> <li>- the Alternative Program for MMTP Drop-outs and the behavioural therapies of Cue Exposure and Contingency Management alone were no better than the control</li> <li>- as the studies were heterogeneous, it was not possible to pool the results and perform a meta-analysis</li> </ul>
Conclusion	The available evidence has low numbers and is heterogeneous. At present psychosocial treatments alone are not adequately proved treatment modalities or superior to any other type of treatment. It is important to develop a better evidence base for psychosocial interventions to assist in future rationale planning of opioid use drug treatment services.

### 3.6 O'Connor et al. 1998 Rapid and ultrarapid opioid detoxification

O'Connor PG. Rapid and ultrarapid opioid detoxification techniques. JAMA 1998; 279(3):229–34 [13]	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9438745">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9438745</a>
AMSTAR 2 rating	Critically Low
Design	(Systematic) review
Objectives	To review the scientific literature on the effectiveness of rapid opioid detoxification (RD) (opioid withdrawal precipitated by naloxone hydrochloride or naltrexone) and ultrarapid opioid detoxification (URD) (opioid withdrawal precipitated by naloxone or naltrexone under anesthesia or heavy sedation) techniques.
Sources	MEDLINE
Selection criteria	Inclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1966-1997</li> <li>- studies of opioid withdrawal with naloxone or naltrexone in awake individuals (RD) and studies of opioid withdrawal under general anesthesia or sedation (URD)</li> </ul>
	Exclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>- unpublished data</li> <li>- data not published in peer-reviewed journals</li> <li>- abstract only publications</li> </ul>
Quality of evidence	quality assessment was not performed
Results	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 12 studies for RD (n=641) and nine studies for URD (n=424) were included</li> <li>- qualitative analysis</li> <li>- RD: <ul style="list-style-type: none"> <li>o 478 received RD and 163 served as controls (nonrapid detoxification or placebo)</li> <li>o most studies enrolled primarily heroin users</li> <li>o most studies were performed in inpatient settings</li> <li>o medication protocols varied across studies</li> </ul> </li> <li>- URD: <ul style="list-style-type: none"> <li>o 7 of 9 URD studies were from the same investigators</li> <li>o 8 studies used naloxone, 4 naltrexone</li> <li>o the method of sedation or general anesthesia varied across studies</li> <li>o only three studies included a control group</li> </ul> </li> </ul>
Conclusion	The authors concluded that the existing literature on RD and URD is limited in terms of the number of subjects evaluated, the variation in protocols studied, lack of randomized design and use of control groups.

#### 4. Systematische Übersichtsarbeiten (Ausschluss)

Ausschluss da nicht-medizinischer Gebrauch von verschreibungspflichtigen Opioiden betrachtet beziehungsweise in den Einschlusskriterien nicht genauer spezifizierte Opioid-bezogene Störungen.

##### 4.1 Amato et al. 2013 Methadone at tapered doses

Amato L. Methadone at tapered doses for the management of opioid withdrawal. Cochrane Database Syst Rev 2013(2):CD003409 [14]	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23450540">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23450540</a>
Objectives	To evaluate the effectiveness of tapered methadone compared with other detoxification treatments and placebo in managing opioid withdrawal on completion of detoxification and relapse rate.

##### 4.2 Amato et al. 2011 Psychosocial and agonist maintenance treatments

Amato L. Psychosocial combined with agonist maintenance treatments versus agonist maintenance treatments alone for treatment of opioid dependence. Cochrane Database Syst Rev 2011(10):CD004147 [15]	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21975742">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21975742</a>
Objectives	To evaluate the effectiveness of any psychosocial plus any agonist maintenance treatment versus standard agonist treatment for opiate dependence.

##### 4.3 Baker et al. 2016 Auricular acupuncture

Baker TE. The use of auricular acupuncture in opioid use disorder: A systematic literature review. Am J Addict 2016; 25(8):592–602 [16]	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28051842">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28051842</a>
Objectives	To evaluate the evidence for acupuncture focused on manual auricular acupuncture (AA), as specified by the National Acupuncture Detoxification Association (NADA) protocol, as an intervention to address opioid use disorder.

##### 4.4 Boyuan et al. 2014 Acupuncture for psychosocial symptoms

Boyuan Z. Efficacy of acupuncture for psychological symptoms associated with opioid addiction: A systematic review and meta-analysis. Evid Based Complement Alternat Med 2014; 2014:313549 [17]	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25530779">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25530779</a>
Objectives	To assess the clinical evidence for and against acupuncture as a treatment for psychological symptoms associated with opioid addiction.

##### 4.5 Faggiano et al. 2003 Methadone maintenance at different dosages

Faggiano F. Methadone maintenance at different dosages for opioid dependence. Cochrane Database Syst Rev 2003(3):CD002208 [18]	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12917925">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12917925</a>
Objectives	To evaluate the efficacy of different dosages of MMT for opioid dependence in modifying health and social outcomes and in promoting patients' familial, occupational and relational functioning.

##### 4.6 Gowing et al. 2016 Alpha-adrenergic agonists for opioid withdrawal

Gowing L. Alpha <sub>2</sub> -adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal. Cochrane Database Syst Rev 2016(5):CD002024 [19]	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27140827">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27140827</a>
Objectives	To assess the effectiveness of interventions involving the use of alpha <sub>2</sub> -adrenergic agonists compared with placebo, reducing doses of methadone, symptomatic medications, or an alpha <sub>2</sub> -adrenergic agonist regimen different to the experimental intervention, for the management of the acute phase of opioid withdrawal. Outcomes



Gowing L. Alpha <sub>2</sub> -adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal. Cochrane Database Syst Rev 2016(5):CD002024 [19]	
	included the withdrawal syndrome experienced, duration of treatment, occurrence of adverse effects, and completion of treatment.

#### 4.7 Gowing et al. 2017 Buprenorphine for opioid withdrawal

Gowing L. Buprenorphine for managing opioid withdrawal. Cochrane Database Syst Rev 2017; 2:CD002025 [20]	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28220474">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28220474</a>
Objectives	To assess the effects of buprenorphine versus tapered doses of methadone, alpha <sub>2</sub> -adrenergic agonists, symptomatic medications or placebo, or different buprenorphine regimens for managing opioid withdrawal, in terms of the intensity of the withdrawal syndrome experienced, duration and completion of treatment, and adverse effects.

#### 4.8 Gowing et al. 2000 Opioid antagonists and adrenergic agonists

Gowing L. Opioid antagonists and adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal. Cochrane Database Syst Rev 2000(2):CD002021 [21]	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10796843">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10796843</a>
Objectives	To assess the effectiveness of interventions involving the combined use of opioid antagonists an adrenergic agonists to manage the acute phase of opioid withdrawal.

#### 4.9 Gowing et al. 2010 Opioid antagonists (heavy sedation or anaesthesia)

Gowing L. Opioid antagonists under heavy sedation or anaesthesia for opioid withdrawal. Cochrane Database Syst Rev 2010(1):CD002022 [22]	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20091529">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20091529</a>
Objectives	To assess the effectiveness of opioid antagonists to induce opioid withdrawal with concomitant heavy sedation or anaesthesia, in terms of withdrawal signs and symptoms, completion of treatment and adverse effects.

#### 4.10 Gowing et al. 2017 Opioid antagonists with minimal sedation

Gowing L. Opioid antagonists with minimal sedation for opioid withdrawal. Cochrane Database Syst Rev 2017; 5:CD002021 [23]	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28553701">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28553701</a>
Objectives	To assess the effects of opioid antagonists plus minimal sedation for opioid withdrawal. Comparators were placebo as well as more established approaches to detoxification, such as tapered doses of methadone, adrenergic agonists, buprenorphine and symptomatic medications.

#### 4.11 Lin et al. 2012 Acupuncture for the treatment of opiate addiction

Lin J-G. Acupuncture for the treatment of opiate addiction. Evid Based Complement Alternat Med 2012; 2012:739045 [24]	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22474521">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22474521</a>
Objectives	To systematically analyzed the effects of acupuncture on opiate addiction from randomized clinical trials published in Chinese and English since 1970.

#### 4.12 Liu et al. 2009 Acupuncture combined with opioid receptor agonists

Liu T-T. A meta-analysis of acupuncture combined with opioid receptor agonists for treatment of opiate-withdrawal symptoms. Cell Mol Neurobiol 2009; 29(4):449–54 [25]	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19109766">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19109766</a>

Liu T-T. A meta-analysis of acupuncture combined with opioid receptor agonists for treatment of opiate-withdrawal symptoms. <i>Cell Mol Neurobiol</i> 2009; 29(4):449–54 [25]	
Objectives	To extend a prior meta-analysis of acupuncture's utility for treating opioid detoxification, addressing the efficacy of acupuncture when combined with allopathic therapies. Both English and Chinese databases were searched for randomized trials comparing acupuncture combined with opioid agonist treatment versus opioid agonists alone for treating symptoms of opioid withdrawal.

#### 4.13 Mattick et al. 2014 Buprenorphine maintenance

Mattick RP. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2014(2):CD002207 [26]	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24500948">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24500948</a>
Objectives	To evaluate buprenorphine maintenance compared to placebo and to methadone maintenance in the management of opioid dependence, including its ability to retain people in treatment, suppress illicit drug use, reduce criminal activity, and mortality.

#### 4.14 Mattick et al. 2009 Methadone maintenance therapy

Mattick RP. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2009(3):CD002209 [27]	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19588333">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19588333</a>
Objectives	To evaluate the effects of methadone maintenance treatment (MMT) compared with treatments that did not involve opioid replacement therapy (i.e., detoxification, offer of drug-free rehabilitation, placebo medication, wait-list controls) for opioid dependence.

#### 4.15 Minozzi et al. 2014 Detoxification treatments

Minozzi S. Detoxification treatments for opiate dependent adolescents. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2014(4):CD006749 [28]	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24777492">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24777492</a>
Objectives	To assess the effectiveness of any detoxification treatment alone or in combination with psychosocial intervention compared with no intervention, other pharmacological intervention or psychosocial interventions on completion of treatment, reducing the use of substances and improving health and social status.

#### 4.16 Minozzi et al. 2008 Maintenance agonist treatments (pregnant women)

Minozzi S. Maintenance agonist treatments for opiate dependent pregnant women. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2008(2):CD006318 [29]	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18425946">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18425946</a>
Objectives	To assess the effectiveness of any maintenance treatment alone or in combination with psychosocial intervention compared to no intervention, other pharmacological intervention or psychosocial interventions on child health status, neonatal mortality, retaining pregnant women in treatment, and reducing use of substances.

#### 4.17 Minozzi et al. 2014 Maintenance treatments (adolescents)

Minozzi S. Maintenance treatments for opiate -dependent adolescents. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2014(6):CD007210 [30]	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24957634">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24957634</a>
Objectives	To assess the effectiveness of any maintenance treatment alone or in combination with psychosocial intervention compared to no intervention, other pharmacological intervention or psychosocial interventions for retaining adolescents in treatment, reducing the use of substances and improving health and social status.

#### 4.18 Osborn et al. 2005 Opiate treatment for withdrawal in newborn infants

Osborn DA. Opiate treatment for opiate withdrawal in newborn infants. Cochrane Database Syst Rev 2005(3):CD002059 [31]	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16034871">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16034871</a>
Objectives	To assess the effectiveness and safety of using an opiate, compared to a sedative or non-pharmacological treatment, for treatment of neonatal abstinence syndrome due to withdrawal from opiates.

#### 4.19 Osborn et al. 2005 Sedatives for opiate withdrawal in newborn infants

Osborn DA. Sedatives for opiate withdrawal in newborn infants. Cochrane Database Syst Rev 2005(3):CD002053 [32]	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16034870">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16034870</a>
Objectives	To assess the effectiveness and safety of using a sedative compared to a non-opiate control for neonatal abstinence syndrome due to withdrawal from opiates, and to determine which type of sedative is most effective and safe.

#### 4.20 O'Shea et al. 2009 Opioid dependence

O'Shea J. Opioid dependence. BMJ Clin Evid 2009; 2009 [33]	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21696648">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21696648</a>
Objectives	To answer the following clinical questions: What are the effects of drug treatments for stabilisation (maintenance) in people with opioid dependence? What are the effects of drug treatments for withdrawal in people with opioid dependence? What are the effects of drug treatments for relapse prevention in people with opioid dependence?

#### 4.21 Praveen et al. 2011 Opioid dependence

Praveen KT. Opioid dependence. BMJ Clin Evid 2011; 2011 [34]	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21929827">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21929827</a>
Objectives	To answer the following clinical questions: What are the effects of drug treatments for stabilisation (maintenance) in people with opioid dependence? What are the effects of drug treatments for withdrawal in people with opioid dependence? What are the effects of drug treatments for relapse prevention in people with opioid dependence?

#### 4.22 Rahimi-Movaghar et al. 2013 Pharmacological therapies (maintenance)

Rahimi-Movaghar A. Pharmacological therapies for maintenance treatments of opium dependence. Cochrane Database Syst Rev 2013(1):CD007775 [35]	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23440817">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23440817</a>
Objectives	To evaluate the effectiveness and safety of various pharmacological therapies on maintenance of opium dependence (alone or in combination with psychosocial interventions) compared to no intervention, detoxification, different doses of the same intervention, other pharmacologic interventions and any psychosocial interventions.

#### 4.23 Rahimi-Movaghar et al. 2018 Pharmacological therapies (withdrawal)

Rahimi-Movaghar A. Pharmacological therapies for management of opium withdrawal. Cochrane Database Syst Rev 2018; 6:CD007522 [36]	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29929212">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29929212</a>
Objectives	To assess the effectiveness and safety of various pharmacologic therapies for the management of the acute phase of opium withdrawal.

#### 4.24 Soyka et al. 2016 Opioid dependence

Soyka M. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of substance use and related disorders. Part 2: Opioid dependence. World J Biol Psychiatry 2011; 12(3):160–87 [37]	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21486104">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21486104</a>
Objectives	To develop evidence-based practice guidelines for the pharmacological treatment of opioid abuse and dependence.

## 5. Literatur

1. Anand KJS, Willson DF, Berger J, et al.: Tolerance and withdrawal from prolonged opioid use in critically ill children. *Pediatrics* 2010; 125(5): e1208-25.
2. Dervan LA, Yaghmai B, Watson RS, Wolf FM: The use of methadone to facilitate opioid weaning in pediatric critical care patients: A systematic review of the literature and meta-analysis. *Paediatric anaesthesia* 2017; 27(3): 228–39.
3. Eccleston C, Fisher E, Thomas KH, et al.: Interventions for the reduction of prescribed opioid use in chronic non-cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 11: CD010323.
4. Windmill J, Fisher E, Eccleston C, et al.: Interventions for the reduction of prescribed opioid use in chronic non-cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2013(9): CD010323.
5. Nielsen S, Larance B, Degenhardt L, Gowing L, Kehler C, Lintzeris N: Opioid agonist treatment for pharmaceutical opioid dependent people. *Cochrane Database Syst Rev* 2016(5): CD011117.
6. Kurita GP, Højsted J, Sjøgren P: Tapering off long-term opioid therapy in chronic non-cancer pain patients: A randomized clinical trial. *Eur J Pain* 2018.
7. Sullivan MD, Turner JA, DiLodovico C, D'Appollonio A, Stephens K, Chan Y-F: Prescription Opioid Taper Support for Outpatients With Chronic Pain: A Randomized Controlled Trial. *J Pain* 2017; 18(3): 308–18.
8. Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S: Psychosocial and pharmacological treatments versus pharmacological treatments for opioid detoxification. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(9): CD005031.
9. Day E, Ison J, Strang J: Inpatient versus other settings for detoxification for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(2): CD004580.
10. Duailibi MS, Cordeiro Q, Brietzke E, et al.: N-acetylcysteine in the treatment of craving in substance use disorders: Systematic review and meta-analysis. *Am J Addict* 2017; 26(7): 660–6.
11. Lobmaier P, Kornør H, Kunøe N, Bjørndal A: Sustained-release naltrexone for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(2): CD006140.
12. Mayet S, Farrell M, Ferri M, Amato L, Davoli M: Psychosocial treatment for opiate abuse and dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(1): CD004330.
13. O'Connor PG, Kosten TR: Rapid and ultrarapid opioid detoxification techniques. *JAMA* 1998; 279(3): 229–34.
14. Amato L, Davoli M, Minozzi S, Ferroni E, Ali R, Ferri M: Methadone at tapered doses for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2013(2): CD003409.
15. Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S: Psychosocial combined with agonist maintenance treatments versus agonist maintenance treatments alone for treatment of opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(10): CD004147.
16. Baker TE, Chang G: The use of auricular acupuncture in opioid use disorder: A systematic literature review. *Am J Addict* 2016; 25(8): 592–602.
17. Boyuan Z, Yang C, Ke C, Xueyong S, Sheng L: Efficacy of acupuncture for psychological symptoms associated with opioid addiction: A systematic review and meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med* 2014; 2014: 313549.
18. Faggiano F, Vigna-Taglianti F, Versino E, Lemma P: Methadone maintenance at different dosages for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(3): CD002208.
19. Gowing L, Farrell M, Ali R, White JM: Alpha<sub>2</sub>-adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2016(5): CD002024.
20. Gowing L, Ali R, White JM, Mbewe D: Buprenorphine for managing opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2: CD002025.
21. Gowing L, Ali R, White J: Opioid antagonists and adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2): CD002021.
22. Gowing L, Ali R, White JM: Opioid antagonists under heavy sedation or anaesthesia for opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(1): CD002022.
23. Gowing L, Ali R, White JM: Opioid antagonists with minimal sedation for opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 5: CD002021.
24. Lin J-G, Chan Y-Y, Chen Y-H: Acupuncture for the treatment of opiate addiction. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012; 2012: 739045.
25. Liu T-T, Shi J, Epstein DH, Bao Y-P, Lu L: A meta-analysis of acupuncture combined with opioid receptor agonists for treatment of opiate-withdrawal symptoms. *Cell Mol Neurobiol* 2009; 29(4): 449–54.
26. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M: Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(2): CD002207.
27. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M: Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(3): CD002209.
28. Minozzi S, Amato L, Bellisario C, Davoli M: Detoxification treatments for opiate dependent adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(4): CD006749.
29. Minozzi S, Amato L, Vecchi S, Davoli M: Maintenance agonist treatments for opiate dependent pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(2): CD006318.
30. Minozzi S, Amato L, Bellisario C, Davoli M: Maintenance treatments for opiate -dependent adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(6): CD007210.
31. Osborn DA, Jeffery HE, Cole M: Opiate treatment for opiate withdrawal in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(3): CD002059.

32. Osborn DA, Jeffery HE, Cole MJ: Sedatives for opiate withdrawal in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(3): CD002053.
33. O'Shea J, Law F, Melichar J: Opioid dependence. *BMJ Clin Evid*; 2009(07): 1015.
34. Praveen KT, Law F, O'Shea J, Melichar J: Opioid dependence. *BMJ Clin Evid* 2011; 2011: 1015.
35. Rahimi-Movaghar A, Amin-Esmaeili M, Hefazi M, Yousefi-Nooraie R: Pharmacological therapies for maintenance treatments of opium dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2013(1): CD007775.
36. Rahimi-Movaghar A, Gholami J, Amato L, Hoseinie L, Yousefi-Nooraie R, Amin-Esmaeili M: Pharmacological therapies for management of opium withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 6: CD007522.
37. Soyka M, Kranzler HR, van den Brink W, Krystal J, Möller H-J, Kasper S: The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of substance use and related disorders. Part 2: Opioid dependence. *World J Biol Psychiatry* 2011; 12(3): 160–87.

## Anhang 3.5 Therapie und Epidemiologie Stimulanzen

### 1. Systematische Übersichtsarbeiten

#### 1.1 Kishi et al. 2013 Antipsychotics for cocaine or psychostimulant dependence

<b>Kishi T. Antipsychotics for cocaine or psychostimulant dependence: Systematic review and meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. J Clin Psychiatry 2013; 74(12):e1169-80 [1]</b>	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24434105">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24434105</a>
AMSTAR 2 rating	Low
Design	Systematic review and meta-analysis
Objectives	To update and synthesize the evidence for the efficacy and tolerability of antipsychotics in patients with cocaine or psychostimulant dependence.
Sources	three databases were searched until June, 2013
Selection criteria	Inclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>- RCTs of antipsychotics lasting <math>\geq 2</math> weeks</li> <li>- patients with primary diagnosis of dependence to cocaine or psychostimulants (DSM, ICD)</li> </ul>
	Exclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>- patients with comorbid major psychiatric disorders</li> </ul>
Quality of evidence	with exception of 2 studies, all studies were of high methodological quality based on the Cochrane Risk of Bias Criteria
Results	of 363, 14 randomized placebo-controlled trials were included (n=741) <ul style="list-style-type: none"> <li>- 10 cocaine dependence studies (n=562)</li> <li>- 4 amphetamine/methamphetamine dependence studies (n=179)               <ul style="list-style-type: none"> <li>o conducted in Finland (n=1), Malaysia (n=1) and the United States (n=2)</li> <li>o antipsychotics studied: aripiprazole (n=179)</li> <li>o patients in all included studies did not need to be abstinent at baseline</li> </ul> </li> </ul>
	Psychostimulant dependence: aripiprazole <ul style="list-style-type: none"> <li>- lack of abstinence: RR 1.06 (95% CI 0.68-1.64), total events intervention group = 46, placebo = 41; Z=0.25 (p=0.80)</li> <li>- craving: standard mean difference inverse variance -0.48 (95% CI -1.68 to 0.73); Z=0.78 (p=0.44)</li> <li>- discontinuation due to side effects: RR 4.64 (95% CI 1.56-13.86), total events intervention group = 16, placebo = 3; Z=2.75 (p=0.006)</li> </ul>
Conclusion	studies suggest lack of efficacy of antipsychotics for achieving abstinence from cocaine or methamphetamine, antipsychotics were not superior to placebo, but cause more intolerance-related discontinuations

## 1.2 Shoptaw et al. 2009 Amphetamin withdrawal

<b>Shoptaw SJ. Treatment for amphetamine withdrawal. Cochrane Database Syst Rev 2009(2):CD003021 [2]</b>	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19370579">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19370579</a>
AMSTAR 2 rating	Low
Design	Systematic review and meta-analysis
Objectives	To assess the effectiveness of pharmacological alone or in combination with psychosocial treatment for amphetamine withdrawals on discontinuation rates, global state, withdrawal symptoms, craving, and other outcomes.
Sources	four databases were searched to May, 2008 (update of [3])
Selection criteria	Inclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>- RCTs and clinical trials evaluating pharmacological and or psychosocial treatments (alone or combined)</li> <li>- People with amphetamine withdrawal symptoms</li> </ul>
Results	<ul style="list-style-type: none"> <li>- of 1146 studies, 4 randomised controlled trials (involving 125 participants) met the inclusion criteria           <ul style="list-style-type: none"> <li>o 2 studies compared amineptine with placebo (Jittiwutikan 1997; Srisurapanont 1999), 2 mirtazapine (Kongsakon 2005; Cruickshank 2008)</li> <li>o 59 participants received treatment for amphetamine withdrawal (37 amineptine, 22 mirtazapine), 66 received placebo</li> </ul> </li> <li>- discontinuation rates:           <ul style="list-style-type: none"> <li>o amineptine vs. placebo (2 studies): RR 0.21 (95% CI 0.07-0.69); total events intervention group = 3, control = 14; Z=2.60 (p=0.009)</li> <li>o mirtazapine vs. placebo (2 studies): RR 0.98 (95% CI 0.49-1.97); total events intervention group = 8, control = 11; Z=0.05 (p=0.96)</li> </ul> </li> <li>- average score in withdrawal symptoms:           <ul style="list-style-type: none"> <li>o amineptine vs. placebo (1 study): std. mean difference/IV -0.26 (95% CI -0.86 to 0.34); Z=0.95 (p=0.39)</li> <li>o mirtazapine vs. placebo (1 study): std. mean difference/IV 0.17 (95% CI -0.54 to 0.89); Z=0.48 (p=0.63)</li> </ul> </li> <li>- craving:           <ul style="list-style-type: none"> <li>o amineptine vs. placebo (1 study): mean difference/IV 0.43 (95% CI -1.23 to 2.09); Z=0.51 (p=0.61)</li> </ul> </li> </ul>
Conclusion	Authors concluded that no medication is effective for treatment of amphetamine withdrawal. Amineptine has limited benefits, but it has been withdrawn from the market due to a number of reports of amineptine abuse. No medications demonstrate significant effects over placebo in reducing symptoms of acute amphetamine withdrawal.



### 1.3 Srisurapanont et al. 2001 Amphetamin withdrawal

<b>Srisurapanont M. Treatment for amphetamine withdrawal. Cochrane Database Syst Rev 2001(4):CD003021 [3]</b>	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11687170">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11687170</a>
AMSTAR 2 rating	Critically low
Design	Systematic review and meta-analysis
Objectives	To search and determine risks, benefits, and costs of a variety treatments for amphetamine withdrawal.
Sources	four databases were searched to December, 2000
Selection criteria	Inclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>- randomised controlled trials (RCTs) and controlled clinical trials (CCTs)</li> <li>- people with amphetamine withdrawal</li> <li>- any kinds of biological and psychological treatments both alone and combined</li> </ul>
Results	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 2 studies met the inclusion criteria (compared amineptine with placebo (Jittiwutikan 1997; Srisurapanont 1999))               <ul style="list-style-type: none"> <li>o Lorazepam was occasionally used during the treatment</li> <li>o total number of participants in the two included studies was 73</li> <li>o mean age of 18-20 years</li> <li>o all of them were adults with amphetamine withdrawal (DSM-IV)</li> </ul> </li> <li>- discontinuation rate [RR (95% CI) = 0.22 (0.07 to 0.70), chi-square = 0.36, df = 1, p = 0.55]</li> <li>- global state, as measured by CGI [Weighted Mean Difference - WMD (95% CI) = -0.54 (-0.82 to -0.26), chi-square = 0.06, df = 1, p = 0.81]</li> <li>- withdrawal symptoms [WMD (95%CI) = -1.40 (-4.55 to 1.75), chi-square = 0.00, df = 0] or craving [WMD (95% CI) = 0.43 (-1.23 to 2.08), chi-square = 0.00, df = 0]</li> <li>- It should be reiterated that the results on amphetamine withdrawal symptoms and craving came only from one study each.</li> </ul>
Conclusion	No available treatment has been demonstrated to be effective in the treatment of amphetamine withdrawal. Amineptine has limited benefits, but it has been withdrawn from the market due to a number of reports of amineptine abuse. No direct benefit on withdrawal symptoms or craving was shown.

#### 1.4 Weyandt et al. 2014 Pharmacological interventions for adults with ADHD

<b>Weyandt LL. Pharmacological interventions for adolescents and adults with ADHD: Stimulant and nonstimulant medications and misuse of prescription stimulants. Psychol Res Behav Manag 2014; 7:223–49 [4]</b>	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25228824">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25228824</a>
AMSTAR 2 rating	Critically low
Design	Systematic review
Objectives	to investigate the efficacy of prescription stimulants for adolescents and young adults with ADHD and the nonmedical use and misuse of prescription stimulants
Sources	four databases were searched
Selection criteria	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- empirical studies published after 2002</li> <li>- studies examining the efficacy of stimulants and nonstimulants and stimulant misuse with adolescents and adults</li> <li>- published in English</li> <li>- study included a minimum sample size of 20 subjects</li> <li>- study used an original dataset (meta-analyses and reviews were excluded)</li> <li>- study was relational, experimental, or quasiexperimental</li> <li>- study used only FDA-approved medication for ADHD</li> <li>- the sample included a control group</li> </ul>
Results	<p>of 2,103 sources, 76 met inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 9 examined the efficacy of lisdexamfetamine (LDX)</li> <li>- 14 explored the efficacy of methylphenidate (MPH)</li> <li>- 3 assessed the efficacy of amphetamine (AMPH)</li> <li>- 3 explored the efficacy of both MPH and AMPH</li> <li>- 47 examined stimulant misuse among adolescents and adults               <ul style="list-style-type: none"> <li>o some studies reported on prevalence rate estimates,</li> <li>o others examined characteristics of individuals most susceptible to stimulant misuse,</li> <li>o others reported primarily on student opinions, such as ethical implications of stimulant misuse</li> <li>o most of the studies reported on some combinations</li> </ul> </li> </ul> <p>prescription stimulant misuse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- lifetime prevalence ranged from 7.1% to 29% among adults, 5.3% to 55% among college students, and 1.7% to 4.5% among adolescents</li> <li>- estimates of stimulant misuse among adolescents using other substances were 23%–31%</li> <li>- stimulant misuse among general samples of college students have reported rates between approximately 8% and 34% (college students with ADHD (43%) or with prescriptions for stimulant medication (45.2%))</li> <li>- estimates of stimulant misuse among adolescents and adults receiving treatment for ADHD was 14%</li> </ul> <p>characteristics:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- young adults, college students, and adults who are white are more likely to misuse stimulants than students of other races and ethnicities</li> <li>- stimulant misuse among college students has been shown to relate to higher levels of hyperactivity, sensation seeking, depression, internal restlessness, and psychological distress and lower levels of premeditation;</li> <li>- ADHD diagnoses and symptoms may also relate to stimulant misuse</li> <li>- studies suggest that the vast majority of individuals with ADHD do not misuse or divert their stimulant medications</li> </ul>

**Weyandt LL. Pharmacological interventions for adolescents and adults with ADHD: Stimulant and nonstimulant medications and misuse of prescription stimulants. Psychol Res Behav Manag 2014; 7:223–49 [4]**

Conclusion

Authors concluded that findings suggest that individuals with ADHD may have higher rates of stimulant misuse than individuals without the disorder, and characteristics such as sex, race, use of illicit drugs, and academic performance are associated with misuse of stimulant medications.

### 1.5 Wilens et al. 2008 Misuse and diversion of stimulants prescribed for ADHD

<b>Wilens TE. Misuse and diversion of stimulants prescribed for ADHD: A systematic review of the literature. Journal of the american academy of child and adolescent psychiatry 2008; 47(1):21–31 [5]</b>	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18174822">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18174822</a>
AMSTAR 2 rating	Rating not applicable
Design	Systematic review
Objectives	to evaluate the extent and characteristics of stimulant misuse and diversion in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and non-ADHD individuals
Sources	PubMed was searched from 1995 to 2006
Selection criteria	Inclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>- articles in English</li> <li>- assessing use, misuse, abuse, and/or diversion of ADHD stimulant medications (methylphenidate - MPH or amphetamines - AMPH)</li> <li>- in children, adolescents or adults</li> </ul>
	Exclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>- studies that did not systematically document use, misuse, abuse, or diversion of ADHD stimulants</li> <li>- only examined other psychostimulants including cocaine or methamphetamine</li> </ul>
Results	<ul style="list-style-type: none"> <li>- of 33 abstracts, 21 met inclusion criteria including 113,145 study participants               <ul style="list-style-type: none"> <li>o 19 surveys</li> <li>o 1 with structured interviews of the subjects</li> <li>o 1 included data collected using survey and interviews</li> <li>o 1 was a chart review</li> </ul> </li> <li>- studies included participants from elementary, junior, or senior high school students (n=4), college students (n=12), or mixed age groups (n=6)</li> <li>- ascertainment of studies was from schools or colleges (n=17), samples of individuals with ADHD (n=1), substance use treatment centers (n=2), or national drug use surveys (n=2)</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- past year prevalence of stimulant misuse ranged from 5% to 9% in grade school- and high school- age children and 5% to 35% in college-age individuals, and 5%-8.7% in middle to senior high school students</li> <li>- one study reported of current “users”, approximately 10%-15% had current dependence on stimulants (DSM-IV) (national survey on drug use and health, n=54,079 ≥ 12 years)</li> <li>- described a higher risk of psychostimulants misuse with comorbidities (psychiatric disorder or substance abuse)</li> </ul>
Conclusion	Authors concluded that consistent evidence of misuse of stimulants in older adolescent and college-age students with and without ADHD exists.

## 2. Weitere Studien

### 2.1 Gahr et al. 2014 Abuse of methylphenidate in Germany

<b>Gahr M. Abuse of methylphenidate in Germany: Data from spontaneous reports of adverse drug reactions. Psychiatry Res 2014; 215(1):252–4 [6]</b>	
Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24289907">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24289907</a>
Design	Database study
Objective(s)	To identify the number of cases of methylphenidate (MPH) abuse and dependence that were reported to the database of a German medical regulatory body, analyse the characteristics of associated patients and search possible changes of the reporting frequency.
Source	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), spontaneous reporting system of adverse drug reactions (ADR), 1993-2012
Selection criteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>- identify cases of substance abuse, dependence, misuse, overdose, illicit use</li> <li>- methylphenidate (MPH)</li> </ul>
Results	<ul style="list-style-type: none"> <li>- on October 19<sup>th</sup>, 2012 n=1190 reports of any ADR related to MPH were reported</li> <li>- 110 (9 %) reports were related to “drug abuse”</li> <li>- 23 (2%) cases of MPH abuse               <ul style="list-style-type: none"> <li>o male 78% (n=18),</li> <li>o mean age 29 years,</li> <li>o ADHD was the most common indication for the prescription of MPH (N=10, 43,5%)</li> <li>o 22% (n=5) received MPH without any medical indication</li> <li>o The annual absolute number of reports of MPH abuse/dependence were increasing between the years 2004 and 2010</li> </ul> </li> </ul>
Conclusion	The authors identified 23 cases of MPH abuse/dependence between 1993 and 2012 - 2 % of all reports of any ADR related to MPH.

## 2.2 Gahr et al. 2017 Pharmacological neuroenhancement

<b>Gahr M. Sensitivity of Quantitative Signal Detection in Regards to Pharmacological Neuroenhancement. Int J Mol Sci 2017; 18(1) [7]</b>	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28067776">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28067776</a>
Design	Database study
Objective(s)	To test if quantitative signal detection may be sensitive in regards to pharmacological neuroenhancement (PNE). To evaluate the risk of drug abuse and dependence (DAAD) related to substances that are known to be used for PNE and divided this group into agents with (methylphenidate) and without a known abuse potential outside the field of PNE (atomoxetine, modafinil, acetylcholine esterase inhibitors, and memantine).
Source	International Drug Monitoring Programme, national pharmacovigilance centres (NPC) of 124 countries (NPCs report adverse drug reactions (ADR) to a central institution, the Uppsala Monitoring Centre (UMC) in Sweden) VigiBase™ (pharmacovigilance database), 1968-April 2016
Selection criteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>- SMQ-term "Drug abuse and dependence" (DAAD)</li> <li>- atomoxetine, donepezil, galantamine, memantine, methylphenidate, modafinil, and rivastigmine</li> <li>- diazepam and lorazepam were retrieved as positive controls</li> </ul>
Results	<ul style="list-style-type: none"> <li>- both control substances (diazepam and lorazepam) and methylphenidate were statistically associated with DAAD in all datasets (except methylphenidate in Italy) (ROR, 2.9 (95% CI 2.7–3.1)), cases/all ADR reports: methylphenidate total n=728/28,591 Germany n=133/1472</li> <li>- modafinil was associated with DAAD in the total dataset (ROR, 2.7 (95% confidence interval (CI), 2.2–3.3)), Germany (ROR, 4.6 (95% CI, 1.8–11.5)), and the USA (ROR, 2.0 (95% CI, 1.6–2.5)); modafinil total n=85/3586 Germany n=5/51</li> <li>- atomoxetine was associated with DAAD in the total dataset (ROR, 1.3 (95% CI, 1.2–1.5)) and in the UK (ROR, 3.3 (95% CI, 1.8–6.1))</li> <li>- apart from memantine, which was associated with DAAD in Germany (ROR, 1.8 (95% CI, 1.0–3.2)), no other antidementia drug was associated with DAAD</li> </ul>
Conclusion	<p>Authors concluded that analysis of ADR data related to methylphenidate, diazepam and lorazepam, quantitative signal detection is suitable for detecting substances with a risk for abuse and dependence.</p> <p>Atomoxetine and modafinil were associated with an increased risk for abuse in several datasets, although an abuse potential outside the field of pharmacological neuroenhancement (PNE) is unknown.</p>

### 2.3 Jasinski et al. 2009 Abuse liability and safety of oral lisdexamfetamine

<b>Jasinski DR. Abuse liability and safety of oral lisdexamfetamine dimesylate in individuals with a history of stimulant abuse. Journal of psychopharmacology (oxford, england) 2009; 23(4):419–27 [8]</b>	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19329547">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19329547</a>
Risk of bias Tool	<p><b>Selection bias</b>          randomization: <b>low</b>          concealment and unpredictability: <b>low</b></p> <p><b>Performance bias</b>          blinding of participants and staff: <b>low</b></p> <p><b>Detection bias</b>          blinding of evaluation: <b>unclear</b></p> <p><b>Attrition bias</b>          lost to follow-up: <b>low</b>          ITT-Analyse: <b>high</b></p> <p><b>Reporting bias</b>          selective result presentation: <b>unclear</b></p> <p><b>Other bias</b>          baseline imbalance: <b>low</b>          conflict of interest/ sponsoring: <b>high</b></p>
Design	Single-centre, randomized, placebo-controlled trial
Objective(s)	To evaluate, in adults with recent histories of stimulant abuse, the abuse liability of lisdexamfetamin (LDX) at three doses (50, 100, 150 mg) and to compare the abuse potential of oral LDX with that of 40 mg d-amphetamine and diethylpropion.
Selection criteria	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- adults with a history of stimulant abuse (DSM-IV) within 28 days prior to screening</li> <li>- male or nonpregnant, non-lactating female</li> <li>- minimum regarding level of grade 6 (Mini-Mental State)</li> <li>- 18-55 years old</li> </ul> <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dependence on benzodiazepines, opiates, alcohol</li> <li>- clinical significant psychiatric diagnoses</li> <li>- severe learning difficulties</li> <li>- mental retardation</li> </ul>
Outcome(s)	abuse liability assessed with the maximum change of the liking Scale of the Drug Rating Questionnaire-Subject (DRQS)
Results	<p>38 subjects were enrolled, 36 completed the study</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 84% male (n=32), age 43.6 years</li> </ul> <p>- differences compared with placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o d-amphetamine 40 mg 4.5-unit difference (p=0.0001)</li> <li>o diethylpropion 200 mg 4.1-unit difference (p=0.0006)</li> <li>o LDX 50 mg and 100 mg 2.0 and 2.1 units difference (p&gt;0.5) and 150 mg (p&lt;0.0001)</li> </ul>
Conclusion	Abuse liking scores of LDX at the highest dose (150 mg) were similar to d-amphetamine 40 mg.

## 2.4 Jasinski et al. 2000 Abuse potential of modafinil

<b>Jasinski DR. An evaluation of the abuse potential of modafinil using methylphenidate as a reference. Journal of psychopharmacology (oxford, england) 2000; 14(1):53–60 [9]</b>	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10757254">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10757254</a>
Risk of bias Tool	<p><b>Selection bias</b>          randomization: <b>low</b>          concealment and unpredictability: <b>low</b></p> <p><b>Performance bias</b>          blinding of participants and staff: <b>low</b></p> <p><b>Detection bias</b>          blinding of evaluation: <b>unclear</b></p> <p><b>Attrition bias</b>          lost to follow-up: <b>low</b>          ITT-Analyse: <b>unclear</b></p> <p><b>Reporting bias</b>          selective result presentation: <b>unclear</b></p> <p><b>Other bias</b>          baseline imbalance: <b>low</b>          conflict of interest/ sponsoring: <b>low</b></p>
Design	Double-blind Latin square crossover study
Objective(s)	to test the hypothesis that modafinil, at doses up to four times the minimum proposed therapeutic dose of 200 mg, could be distinguished from the prototypic amphetamine-like drug methylphenidate by a population of polysubstance abusers experienced with drugs of abuse, including stimulants such as cocaine
Selection criteria	Inclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>- abusers of a variety of stimulant agents</li> <li>- polysubstance abusers including cocaine</li> </ul>
Intervention	placebo, methylphenidate 45 and 90 mg, and modafinil 200, 400 and 800 mg each subject participated in six consecutive 3-day sessions, each consisting of drug or placebo administration at 09.00 h on the first day followed by a 2-day washout period
Outcome(s)	assessment: four questionnaires to evaluate subjective assessment of drug effects: <ul style="list-style-type: none"> <li>- the Subject's Drug Rating Questionnaire</li> <li>- the Subject's Drug Identification Questionnaire</li> <li>- the Subject's Specific Drug Response Questionnaire</li> <li>- a short form of the Addiction Research Center Inventory (ARCI)</li> </ul>
Results	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 25 male adults, mean age 36.5 years, 1 withdrew and was replaced</li> <li>- Drug Rating Questionnaire: observers reported that subjects 'felt' and 'liked' methylphenidate 45 mg and 90 mg significantly more than placebo and all doses of modafinil</li> <li>- Drug Identification Questionnaire: both methylphenidate doses produced significant stimulant ratings compared to placebo while only high dose modafinil (800 mg) produced such a rating; and methylphenidate 90 mg produced a slight but significant opiate rating</li> <li>- Drug Response Questionnaire: both methylphenidate and modafinil produced significantly larger responses than placebo on the following items: 'nervous'; 'stomach turning'; 'hearing changed'; 'body feels different, changed or unreal'; and 'need to talk'; when compared to methylphenidate, modafinil produced a significantly lesser response on the following items: 'nervous'; 'need to talk'; 'dizzy'; 'hearing changed'; and 'body feels different, changed, or unreal'</li> <li>- ARCI: both methylphenidate doses produced significant increases in the Amphetamine score, while no dose of modafinil produced such an increase; both</li> </ul>



<b>Jasinski DR. An evaluation of the abuse potential of modafinil using methylphenidate as a reference. Journal of psychopharmacology (oxford, england) 2000; 14(1):53–60 [9]</b>	
	methylphenidate and modafinil produced significant increases on the LSD-Specific scale that measures the somatic changes usually regarded as discomforting
Conclusion	Authors concluded that at the doses tested in this study, modafinil did not show pharmacological equivalence to methylphenidate. The data suggest that the subjective effects of modafinil may be more similar to agents such as phenylpropanolamine or caffeine, although direct comparison to these agents would be required to draw adequate conclusions. The potential for its misuse exists if physicians prescribe modafinil to promote wakefulness in situations other than narcolepsy.

## 2.5 Jayaram-Lindstrom et al. 2008 Naltrexon in amphetamine dependence

Jayaram-Lindstrom N. Naltrexone attenuates the subjective effects of amphetamine in patients with amphetamine dependence. <i>Neuropsychopharmacology</i> 2008; 33(8):1856–63 [10]	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17957221">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17957221</a>
Risk of bias Tool	<p><b>Selection bias</b>          randomization: <b>low</b>          concealment and unpredictability: <b>unclear</b></p> <p><b>Performance bias</b>          blinding of participants and staff: <b>unclear</b></p> <p><b>Detection bias</b>          blinding of evaluation: <b>unclear</b></p> <p><b>Attrition bias</b>          lost to follow-up: <b>unclear</b>          ITT-Analyse: high</p> <p><b>Reporting bias</b>          selective result presentation: <b>unclear</b></p> <p><b>Other bias</b>          baseline imbalance: <b>unclear</b>          conflict of interest/ sponsoring: <b>low</b></p>
Design	Randomized double-blind placebo-controlled crossover trial
Objective(s)	to investigate the effect of naltrexone (NTX) on the subjective, physiological, and biochemical response to dexamphetamine, in patients with chronic amphetamine dependence
Intervention	NTX 50 mg (as this dose has proven to be efficacious in the treatment of the alcohol dependence syndrome) or identical placebo followed by a 30mg dose of dexamphetamine
Selection criteria	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- (1) men between the ages 20 and 45,</li> <li>- (2) DSM-IV criteria for amphetamine dependence,</li> <li>- (3) DSM-IV criteria for ADHD,</li> <li>- (4) drug-free from amphetamine for a minimum of 30 days</li> <li>- (5) residence in Stockholm county</li> </ul> <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- (1) dependence on any substance other than amphetamine and nicotine,</li> <li>- (2) any other major psychiatric diagnosis (other than ADHD and amphetamine dependence),</li> <li>- (3) testing positive on urine toxicology on the morning of testing and between the test days</li> </ul>
Outcome(s)	<p>Primary outcome measure was the difference in subjective measures of amphetamine effects (composite score of the four VAS (Visual Analog Scale) scales for the various time points)</p> <p>Craving for Amphetamine Scale</p>
Results	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 20 abstinent amphetamine-dependent patients were recruited (fulfilling the DSM-IV criteria for amphetamine dependence and ADHD)             <ul style="list-style-type: none"> <li>o two patients dropped out and were replaced</li> <li>o mean age of the subjects was 33.0 years (SD 8.8); all male</li> <li>o on an average 12.9 years (SD 6.4) of amphetamine dependence and abused 0.5–1 g of amphetamine per occasion of use</li> </ul> </li> </ul>

<b>Jayaram-Lindstrom N. Naltrexone attenuates the subjective effects of amphetamine in patients with amphetamine dependence. Neuropsychopharmacology 2008; 33(8):1856–63 [10]</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- naltrexone significantly attenuated the subjective effects produced by dexamphetamine in dependent patients (<math>p &lt; 0.001</math>)</li> <li>- pretreatment with naltrexone also significantly blocked the craving for dexamphetamine (<math>p &lt; 0.001</math>)</li> <li>- there was no difference between the groups on the physiological measures</li> <li>- primary outcome:               <ul style="list-style-type: none"> <li>o there was a main effect for time point of measurement (<math>F 419.6, p &lt; 0.001</math>), showing that the amphetamine challenge invoked a subjective drug effect over time</li> <li>o there was also a main effect for treatment condition (<math>F 482.1, p &lt; 0.001</math>), showing that the placebo condition produced a higher subjective drug effect compared to the NTX condition</li> <li>o the difference between the two treatment conditions emerged at the 150 min time point measurement (<math>t(19) = 5.17, p &lt; 0.001</math>).</li> </ul> </li> <li>- As a secondary analysis of subjective high, the specific items of the composite VAS were analyzed. After Bonferroni correction of multiple comparisons, the results of each of the separate VAS items ('feel the drug', 'like the effect', 'feel aroused', and 'want more') were consistent with the overall results of the VAS.</li> <li>- mean craving score for the NTX vs placebo:               <ul style="list-style-type: none"> <li>o the NTX treatment condition produced a significantly lower mean craving score when compared to the placebo condition using the Craving for Amphetamine Scale (<math>F 44.8, p &lt; 0.001</math>).</li> </ul> </li> </ul>
Conclusion	Authors concluded that the results suggest that the subjective effects of amphetamine could be modulated via the endogenous opioid system.

## 2.6 Mannuzza et al. 2003 Stimulant treatment and risk for adult substance abuse

<b>Mannuzza S. Does stimulant treatment place children at risk for adult substance abuse? A controlled, prospective follow-up study. Journal of child and adolescent psychopharmacology 2003; 13(3):273–82 [11]</b>	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14642015">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14642015</a>
Risk of bias Tool	<p><b>Selection bias</b>          randomization: <b>unclear</b>          concealment and unpredictability: <b>unclear</b></p> <p><b>Performance bias</b>          blinding of participants and staff: <b>unclear</b></p> <p><b>Detection bias</b>          blinding of evaluation: <b>unclear</b></p> <p><b>Attrition bias</b>          lost to follow-up: <b>unclear</b>          ITT-Analyse: high</p> <p><b>Reporting bias</b>          selective result presentation: <b>unclear</b></p> <p><b>Other bias</b>          baseline imbalance: <b>low</b>          conflict of interest/ sponsoring: <b>low</b></p>
Design	Randomized controlled trial / prospective follow-up study
Objective(s)	To examine whether stimulant treatment in childhood confers increased risk for substance use and abuse in later life.
Intervention	individuals with childhood development reading disorders (probands): methylphenidate or placebo (probands participated in two treatment studies of reading disorders with 12-week and 18-week treatment period) + comparisons with no behavior problems before age 13 years
Selection criteria	Inclusion criteria: - children, ages 7-12 years - developmental reading disorders but no other psychiatric disorder
Outcome(s)	presence/absence of substance use disorder (SUD)
Results	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 109 caucasian children (79 boys, 39 girls) between 7 and 13 yaers             <ul style="list-style-type: none"> <li>o methylphenidate (n=43), placebo (n=66)</li> </ul> </li> <li>- 100 caucasian males with no behavior problems prior to age 13 years and 34 caucasian females</li> <li>- 16-years follow-up:             <ul style="list-style-type: none"> <li>o methylphenidate n= 39</li> <li>o placebo n=63</li> <li>o control n=129</li> <li>o mean age 26 years</li> </ul> </li> <li>- no statistically significant differences between groups on the prevalence of substance use disorders (abuse or dependence)             <ul style="list-style-type: none"> <li>o n=16 (41%) in methylphenidate</li> <li>o n=23 (37%) in placebo</li> <li>o n=51 (40%) in comparisons</li> </ul> </li> <li>- significantly more normal (60%) than treated (46%) and untreated probands (41%) ever used stimulants in adolescence or adulthood</li> </ul>
Conclusion	Authors concluded that the sensitization hypothesis could not be supported.

## 2.7 Volkow et al. 2009 Effects of modafinil

Volkow ND. Effects of modafinil on dopamine and dopamine transporters in the male human brain: Clinical implications. JAMA 2009; 301(11):1148–54 [12]	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19293415">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19293415</a>
Risk of bias Tool	<p><b>Selection bias</b>          randomization: <b>unclear</b>          concealment and unpredictability: <b>unclear</b></p> <p><b>Performance bias</b>          blinding of participants and staff: <b>low</b></p> <p><b>Detection bias</b>          blinding of evaluation: <b>unclear</b></p> <p><b>Attrition bias</b>          lost to follow-up: <b>low</b>          ITT-Analyse: <b>low</b></p> <p><b>Reporting bias</b>          selective result presentation: <b>unclear</b></p> <p><b>Other bias</b>          baseline imbalance: <b>unclear</b>          conflict of interest/ sponsoring: <b>unclear</b></p>
Design	Clinical trial
Objective(s)	To measure the acute effects of modafinil at doses used therapeutically (200 mg and 400 mg given orally) on extracellular dopamine and on dopamine transporters in the male human brain.
Intervention	placebo and an oral dose of modafinil (200 mg or 400 mg)
Selection criteria	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- male sex,</li> <li>- nonsmoking,</li> <li>- ability to understand and give informed consent</li> <li>- age of 18 to 50 years.</li> </ul> <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- participants who were urine positive for psychoactive drugs (including phencyclidine, cocaine, amphetamine, opiates, barbiturates, benzodiazepines, and tetrahydrocannabinol)</li> <li>- clinically significant abnormal laboratory values</li> <li>- history of or current medical illness or neurological or psychiatric disease (including mood fluctuations)</li> <li>- used psychotropic medications in the past month</li> <li>- had experienced head trauma with loss of consciousness longer than 30 minutes</li> <li>- a history of or current substance abuse (including nicotine)</li> </ul>
Outcome(s)	<p>Primary outcomes were changes in dopamine D2/D3 receptor and dopamine transporter availability (measured by changes in binding potential) after modafinil when compared with after placebo.</p> <p>Positron emission tomography with [11C]raclopride (D2/D3 radioligand sensitive to changes in endogenous dopamine) and [11C]cocaine (dopamine transporter radioligand) was used to measure the effects of modafinil on extracellular dopamine and on dopamine transporters in 10 healthy male participants. The study took place over an 8-month period (2007–2008) at Brookhaven National Laboratory.</p>
Results	10 voluntary healthy men, mean age 34 years

<b>Volkow ND. Effects of modafinil on dopamine and dopamine transporters in the male human brain: Clinical implications. JAMA 2009; 301(11):1148–54 [12]</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Modafinil decreased mean (SD) [<sup>11</sup>C]raclopride binding potential in:               <ul style="list-style-type: none"> <li>o caudate (6.1% [6.5%]; 95% CI, 1.5% to 10.8%; P=.02),</li> <li>o putamen (6.7% [4.9%]; 95% CI, 3.2% to 10.3%; P=.002), and</li> <li>o nucleus accumbens (19.4% [20%]; 95% CI, 5% to 35%; P=.02)</li> <li>o reflecting increases in extracellular dopamine</li> </ul> </li> <li>- Modafinil also decreased [<sup>11</sup>C]cocaine binding potential in:               <ul style="list-style-type: none"> <li>o caudate (53.8% [13.8%]; 95% CI, 43.9% to 63.6%; P&lt;.001),</li> <li>o putamen (47.2% [11.4%]; 95% CI, 39.1% to 55.4%; P&lt;.001),</li> <li>o nucleus accumbens (39.3% [10%]; 95% CI, 30% to 49%; P=.001)</li> <li>o reflecting occupancy of dopamine transporters</li> </ul> </li> </ul>
Conclusion	<p>Authors described that modafinil blocked dopamine transporters and increased dopamine in the human brain (including the nucleus accumbens).</p> <p>Tey concluded that because drugs that increase dopamine in the nucleus accumbens have the potential for abuse, and considering the increasing use of modafinil, these results highlight the need for heightened awareness for potential abuse of and dependence on modafinil in vulnerable populations.</p>

### 3. Literatur

1. Kishi T, Matsuda Y, Iwata N, Correll CU: Antipsychotics for cocaine or psychostimulant dependence: Systematic review and meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2013; 74(12): e1169-80.
2. Shoptaw SJ, Kao U, Heinzerling K, Ling W: Treatment for amphetamine withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(2): CD003021.
3. Srisurapanont M, Jarusuraisin N, Kittirattanapaiboon P: Treatment for amphetamine withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2001(4): CD003021.
4. Weyandt LL, Oster DR, Marraccini ME, et al.: Pharmacological interventions for adolescents and adults with ADHD: Stimulant and nonstimulant medications and misuse of prescription stimulants. *Psychol Res Behav Manag* 2014; 7: 223–49.
5. Wilens TE, Adler LA, Adams J, et al.: Misuse and diversion of stimulants prescribed for ADHD: A systematic review of the literature. *Journal of the american academy of child and adolescent psychiatry* 2008; 47(1): 21–31.
6. Gahr M, Freudenmann RW, Hiemke C, Kolle MA, Schönfeldt-Lecuona C: Abuse of methylphenidate in Germany: Data from spontaneous reports of adverse drug reactions. *Psychiatry Res* 2014; 215(1): 252–4.
7. Gahr M, Connemann BJ, Schönfeldt-Lecuona C, Zeiss R: Sensitivity of Quantitative Signal Detection in Regards to Pharmacological Neuroenhancement. *Int J Mol Sci* 2017; 18(1): E101.
8. Jasinski DR, Krishnan S: Abuse liability and safety of oral lisdexamfetamine dimesylate in individuals with a history of stimulant abuse. *Journal of psychopharmacology (oxford, england)* 2009; 23(4): 419–27.
9. Jasinski DR: An evaluation of the abuse potential of modafinil using methylphenidate as a reference. *Journal of psychopharmacology (oxford, england)* 2000; 14(1): 53–60.
10. Jayaram-Lindstrom N, Konstenius M, Eksborg S, Beck O, Hammarberg A, Franck J: Naltrexone attenuates the subjective effects of amphetamine in patients with amphetamine dependence. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33(8): 1856–63.
11. Mannuzza S, Klein RG, Moulton JL3: Does stimulant treatment place children at risk for adult substance abuse? A controlled, prospective follow-up study. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2003; 13(3): 273–82.
12. Volkow ND, Fowler JS, Logan J, et al.: Effects of modafinil on dopamine and dopamine transporters in the male human brain: Clinical implications. *JAMA* 2009; 301(11): 1148–54.

## Anhang 4 Darstellung von Interessenkonflikten

### Anhang 4.1 Formular zur Darlegung von Interessenkonflikten

1

#### Erklärung von Interessen

Modifiziert nach: AWMF Version 2016;  
[http://www.awmf.org/fileadmin/user\\_upload/Leitlinien/Werkzeuge/20160629\\_AWMF\\_Formular\\_Interessenkonflikte\\_V.2.2\\_Betaversion.rtf](http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Werkzeuge/20160629_AWMF_Formular_Interessenkonflikte_V.2.2_Betaversion.rtf)

#### Vorbemerkung

Alle Mitglieder der Gruppe sind gehalten, die nachstehende Erklärung von Interessen auszufüllen. Dies soll bereits zu Beginn des Projekts erfolgen bzw. zu dem Zeitpunkt, an dem die Mitglieder ihre Teilnahme am Projekt gegenüber dem Koordinator bestätigen. Bei länger andauernden Projekten ist eine Erneuerung der Erklärung einmal pro Jahr bis zum Abschluss, zumindest aber vor der Konsensfindung, erforderlich.

In der Erklärung sind alle Interessen aufzuführen, unabhängig davon, ob der/die Erklärende selbst darin einen thematischen Bezug zur Projektarbeit oder einen Interessenskonflikt sieht oder nicht. Ob Interessenkonflikte bestehen und ob dadurch die erforderliche Neutralität für die Mitarbeit bei dem Projekt in Frage gestellt ist oder in welchen speziellen Bereichen /Fragestellungen das professionelle Urteilsvermögen eines Experten durch sekundäre Interessen beeinflusst sein könnte, ist durch einen Dritten zu bewerten und in der Gruppe zu diskutieren. Die Erklärung betrifft Interessen innerhalb des laufenden Jahres sowie der zurückliegenden 3 Jahre.

Die Originale der Erklärungen verbleiben vertraulich beim Projektkoordinator. Die Inhalte der Erklärungen sind in der Dokumentation des Projektes in standardisierter Zusammenfassung offen darzulegen. Ergänzend sind das Verfahren der Sammlung und Bewertung der Erklärungen sowie die Ergebnisse der Diskussion zum Umgang mit Interessenkonflikten darzulegen.

Modifiziert nach: AWMF-Formular zur Erklärung von Interessen im Rahmen von Leitlinienvorhaben  
Betaversion für Praxistest, Stand 29.06.2016



## Erklärung

### 1. Allgemeine Angaben

Name, Vorname, Titel		
Arbeitgeber / Institution	Gegenwärtig	Früher(e) innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor
Position / Funktion in der Institution		
Adresse		
e-mail-Adresse		
Bei Rückfragen telefonisch zu erreichen unter		
Datum		
Zeitraum, auf den sich die Erklärung bezieht		

Modifiziert nach: AWMF-Formular zur Erklärung von Interessen im Rahmen von Leitlinienvorhaben  
 Betaversion für Praxistest, Stand 29.06.2016

### 2. Direkte, finanzielle Interessen

Hier werden entsprechend §139b SGB V finanzielle Beziehungen zu Unternehmen, Institutionen oder Interessenverbänden im Gesundheitswesen erfasst. Haben Sie oder die Einrichtung, für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor Zuwendungen erhalten von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), industriellen Interessenverbänden, kommerziell orientierten Auftragsinstituten, Versicherungen/Versicherungsträgern, oder von öffentlichen Geldgebern (z.B. Ministerien), Körperschaften/Einrichtungen der Selbstverwaltung, Stiftungen, oder anderen Geldgebern? Machen Sie bitte in folgender Tabelle zu allen zutreffenden Aspekten konkrete Angaben.

Art der Beziehung/Tätigkeit	Name des/der Kooperationspartner/s	Zeitraum der Beziehung/Tätigkeit <sup>1</sup>	Thema, Bezug zur Veranstaltung <sup>2</sup>	Art der Zuwendung <sup>3</sup>	Empfänger <sup>4</sup>
Berater-/Gutachtertätigkeit					
Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)					
Vortrags-/oder Schulungstätigkeit					
Autoren-/oder Coautorenschaft					
Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien					
Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz <sup>5</sup> )					

<sup>1</sup> Innerhalb des Erfassungszeitraums, d.h.im gegenwärtigen und den zurückliegenden 3 Jahren, Angabe: von (Monat/Jahr) bis (Monat/Jahr)

<sup>2</sup> Angabe des Themas (Freitext), zusätzlich Angabe einer Selbsteinschätzung des Bezugs zur Leitlinie: „Nein“ oder „Ja“

<sup>3</sup> Honorar, Drittmittel, geldwerte Vorteile (z.B. Personal-oder Sachmittel, Reisekosten, Teilnahmegebühren, Bewirtung i.R. von Veranstaltungen), Verkaufslizenz

<sup>4</sup> Bitte angeben: a) wenn Sie persönlich Empfänger der Zuwendung sind oder b) wenn es die Institution ist, für die Sie tätig sind und Sie innerhalb Ihrer Institution direkt entscheidungsverantwortlich für die Verwendung der Zuwendung/Mittel sind. Wenn Sie nicht direkt entscheidungsverantwortlich sind, sind keine Angaben erforderlich.

<sup>5</sup> Angaben zu Mischfonds sind nicht erforderlich

Modifiziert nach: AWMF-Formular zur Erklärung von Interessen im Rahmen von Leitlinienvorhaben  
 Betaversion für Praxistest, Stand 29.06.2016

4

### 3. Indirekte, Interessen

Hier werden persönliche Beziehungen zu Interessenverbänden im Gesundheitswesen, „intellektuelle“, akademische, und wissenschaftliche Interessen oder Standpunkte sowie Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten/Einkommensquellen erfasst (für den Zeitraum des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor). Hierunter fallen auch solche, die indirekt mit finanziellen Interessen verbunden sein können.

- Sind oder waren Sie in Wissenschaftlichen Fachgesellschaften, Berufsverbänden, Institutionen der Selbstverwaltung, Patientenselbsthilfegruppen, Verbraucherververtretungen oder anderen Verbänden aktiv? Wenn ja, in welcher Funktion (z.B. Mandatsträger für diese/andere Leitlinien, Vorstand)?
- Können Sie Schwerpunkte Ihrer wissenschaftlichen und /oder klinischen Tätigkeiten benennen? Fühlen Sie sich bestimmten „Schulen“ zugehörig?
- Waren Sie an der inhaltlichen Gestaltung von Fortbildungen federführend beteiligt?
- Haben Sie persönliche Beziehungen (als Partner oder Verwandter 1. Grades) zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft?

Machen Sie bitte in folgender Tabelle zu allen zutreffenden Aspekten konkrete Angaben.

Art der Beziehung/Tätigkeit	Namen / Schwerpunkte (bitte konkret benennen)	Zeitraum der Beziehung/ Tätigkeit <sup>6</sup>	Themenbezug zur Veranstaltung <sup>7</sup>
Mitgliedschaft /Funktion in Interessenverbänden			
Schwerpunkte wissenschaftlicher Tätigkeiten, Publikationen			
Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten			
Federführende Beteiligung an Fortbildungen/Ausbildungsinstituten			
Persönliche Beziehungen (als Partner oder Verwandter 1. Grades) zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft			

<sup>6</sup> Innerhalb des Erfassungszeitraums, d.h. im gegenwärtigen und den zurückliegenden 3 Jahren, Angabe: von (Monat/Jahr) bis (Monat/Jahr)

<sup>7</sup> Angabe einer Selbsteinschätzung „Nein“ oder „Ja“

Modifiziert nach: AWMF-Formular zur Erklärung von Interessen im Rahmen von Leitlinienvorhaben  
Betaversion für Praxistest, Stand 29.06.2016

5

### 4. Sonstige Interessen

Sehen Sie andere Aspekte oder Umstände, die von Dritten als einschränkend in Bezug auf Ihre Objektivität oder Unabhängigkeit wahrgenommen werden könnten?

Ich erkläre hiermit, dass ich alle mir derzeit bekannten Umstände aufgeführt habe, die gegebenenfalls zu einem persönlichen Interessenkonflikt bei der themenbezogenen Mitwirkung bei der Mitarbeit führen können. Ich erkläre weiterhin, dass ich die Diskussion der Erklärungen anderer Mitglieder in der Projektgruppe absolut vertraulich behandeln werde. Ich bin darüber informiert, dass die Angaben in standardisierter Zusammenfassung veröffentlicht werden, und dass das vorliegende Formular vor der Einsicht unberechtigter Dritter geschützt aufbewahrt wird. Hiermit bin ich einverstanden.

Datum

Unterschrift

#### Ergänzende Hinweise

- Bitte füllen Sie das Formular vollständig aus.
- Falls Sie zu bestimmten Fragen keine Angaben machen können oder wollen, begründen Sie dies bitte.
- Bitte speichern Sie das ausgefüllte Formular und senden es an [mail@azq.de](mailto:mail@azq.de)

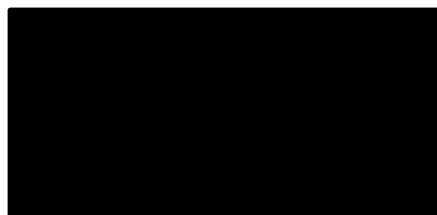
## Anhang 4.2 Stimmenenthaltungen bei den Konsensuskonferenzen

Empfehlung/Statement	Anzahl von Enthaltungen auf Grund von Interessenkonflikten
3.2-18	11
3.2-22	1
3.2-23	1
3.2-24	1
3.2-26	1
3.2-26x	1
E-O-3b	1
5.1-12	1
5.1-13+14	1
5.1-20/21 streichen	1

## Anhang 4.3 Berichte zur Bewertung der Interessenkonflikte



Bereich Mathematik und Naturwissenschaften Fakultät Psychologie  
Institut für Klinische Psychologie und Psychotherapie,  
Arbeitsgruppe Abhängiges Verhalten, Risikoanalyse und Risikomanagement  
Technische Universität Dresden, 01062 Dresden



Dresden, 25. Dresden 2019

### Vorgehen bei der Bewertung möglicher konkurrierender Interessen der Mitglieder der S3 Leitliniengruppe „Medikamentenbezogene Störungen“

#### 1. Vorbemerkung

Anstatt des Begriffs „Interessenkonflikte“ wird „konkurrierende Interessen“ (KI) verwendet, da dies stärker eine externe Einschätzung reflektiert, und nicht einen eher subjektiven Konflikt.

#### 2. Grundlage

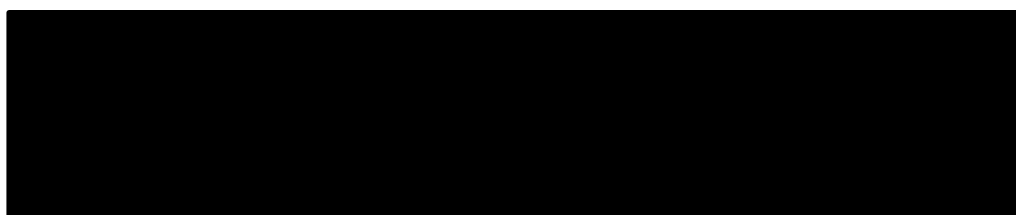
Grundlage der Bewertung sind die Vorgaben der AWMF sowie die Angaben der LL-Gruppe

##### 2.1 Vorgaben der AWMF

In der „Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten bei Leitlinienvorhaben“ (AWMF online, heruntergeladen am 21.04.2019, <https://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/ll-entwicklung/awmf-regelwerk-01-planung-und-organisation/po-interessenkonflikte/interessenskonflikte.html>) wird folgendes zur Erfassung und Bewertung möglicher KI festgehalten:

6. Zur Bewertung der Erklärungen von Interessen erfolgen

- die Einschätzung, ob Interessenkonflikte vorliegen
- die Einschätzung des thematischen Bezugs zur Leitlinie insgesamt und/oder in Bezug auf spezifische Fragestellungen, die in der Leitlinie adressiert werden (sollen)



- c. die Einschätzung der Relevanz von Interessenkonflikte auf einer Skala von 1 bis 3 (gering/moderat/hoch) unter Berücksichtigung von Kriterien zur Feststellung
- der Ausprägung der Interessen und des Ausmaßes des daraus eventuell resultierenden Konflikts
  - der Funktion der betroffenen Person innerhalb der Leitliniengruppe und ihres damit verbundenen Entscheidungs- und Ermessensspielraums und
  - der protektiven Faktoren, die in der Leitlinie zur Anwendung kommen (systematische, unabhängige Evidenzaufarbeitung, strukturierte Konsensfindung mit einer repräsentativen Leitliniengruppe).
7. Der Umgang mit Interessenkonflikten sollte nach folgenden Prinzipien erfolgen:
- Koordinatoren von Leitlinienprojekten sollten keine thematisch relevanten Interessenkonflikte aufweisen. In Fällen, in denen dies unvermeidbar ist (z. B. weil die Expertise und das Engagement der betroffenen Person unverzichtbar sind), sollte ein Ko-Koordinator ohne thematisch relevante Interessenkonflikte (z.B. ein Methodiker oder Fachexperte als Peer) bestellt werden oder die LL Gruppe um Abwägung und Entscheidung gebeten werden.
  - Mitwirkende mit geringen Interessenkonflikten sollten keine leitende Funktion innerhalb der Leitliniengruppe ausüben (z.B. als Mitglieder von Lenkungsgruppen / Steuergruppen, Arbeitsgruppenleiter, Hauptverantwortliche für die Evidenzaufbereitung, Moderatoren). In Fällen, in denen dies unvermeidbar ist, sollen Mitglieder ohne thematisch relevante Interessenkonflikte in Lenkungsgruppen die Mehrheit darstellen und für Einzelfunktionen sichergestellt sein, dass jeweils ein Mitglied ohne thematisch relevante Interessenkonflikte als Peer bestellt wird.
  - Mitwirkende mit moderaten Interessenkonflikten sollten nicht an der Bewertung der Evidenzen und der Konsensfindung teilnehmen. Sie haben, sofern auf ihr Wissen nicht verzichtet werden kann, den Status von beratenden, nicht stimmberechtigten Experten.
  - Mitwirkende mit hohen Interessenkonflikten sollten nicht an Beratungen der Leitliniengruppe teilnehmen. Ihr Wissen kann in Form von schriftlichen Stellungnahmen eingeholt werden.

## 2.2 Formular für Angaben der LL Gruppe

Die Mitglieder haben ein „Formular Interessenskonflikt“ mit vorgegebenen Themen aber zumeist offenen Antwortmöglichkeiten ausgefüllt, das neben persönlichen Informationen und dem Arbeitgeber im Hauptteil 11 Angaben zu möglich direkten (finanziellen; 1-6) sowie indirekten (7-11) konkurrierenden Interessen erfasst, weiterhin eine Frage nach der subjektiven Einschätzung möglicher eigener KI (AWMF Version 2016; leerer Fragebogen in der Anlage 1).

## 2.3 Übertrag in eine Excel Tabelle

Die Angaben aus den Formularen von ursprünglich 81 Teilnehmern der LL Gruppe wurden vom Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) in eine Excel Tabelle übertragen, und zwar

dort in identischer Reihenfolge der 11 Felder möglicher KI (Zeile 7-17 der Tabelle), in Zeile 18 die subjektive Einschätzung eines möglichen KI, in Zeilen 19 und 20 der aktuelle Arbeitgeber und mögliche frühere Arbeitgeber innerhalb des Berichtszeitraums (leere Tabelle in der Anlage 2, allerdings dort mit Nummerierung 1-14). Die Angaben in dieser Excel Tabelle waren Grundlage der Bewertung möglicher KI durch den Autor.

#### 2.4 Eintrag möglicher KI in eine Tabelle

Die aus der Bewertung der Angaben sich ergebenden KI wurden vom Autor für jeden LL Teilnehmer mit vorliegenden Angaben in eine vorgegebene „Tabellarische Übersicht Interessenskonflikte“ eingetragen (leere Übersicht in der Anlage 3)

Leider entsprechen die Kategorien und teilweise die Wortwahl der „Tabellarischen Übersicht Interessenskonflikte“ nicht den Fragen und Formulierungen in dem Ausgangsformular und der Excel-Tabelle. Es wurde deshalb folgende Zuordnung getroffen (verkürzte Bezeichnungen):

Tabellarische Übersicht über KI	Kategorien aus Excel Vorlage
1. Berater-/Gutachtertätigkeit	7. Berater-/Gutachtertätigkeit
2. Honorare Vorträge/Schulung/ Autorenschaft	8. Beiratstätigkeit
3. Forschungsprojekte/klinische Studien	9. Honorare Vorträge/Schulung/ 10. Bezahlte Autorenschaft
4. Eigentümerinteressen	11. Forschungsprojekte/klinische Studien
5. Geschäftsanteile/Aktien (schon in 4. bzw. 12 einbezogen, deshalb hier KI aus 16).	12. Eigentümerinteressen/Aktien
6. Persönliche Beziehungen	16. Federführende Beteiligung Ausbildungs-/ Fortbildungsinstitute
7. Mitglied Fach-/Berufsverbänden	17. Persönliche Beziehungen
8. Polit./akadem./wiss./pers. Interessen	13. Mitglied/Funktion in Interessensverb.
9. Arbeitgeber aktuell/früher (3 Jahre)	14. Schwerpunkte wiss. Tätigkeit/Publik.
	15. Schwerpunkte klinische Tätigkeit
	19. Arbeitgeber aktuell
	20. Arbeitgeber früher (3 Jahre)
10. Subjektive Einschätzung KI? Da alle Befragten „nein“ antworteten, wurde in 10. die begutachteten KI eingetragen	18. Subjektive Einschätzung KI?

Zusammenfassend wäre es besser gewesen, wenn die Kategorien und Begriffe in den Unterlagen: Formular/Excel-Vorlage und Tabellarische Übersicht der KI identisch gewesen wären. Die Hauptunterschiede liegen neben verschiedenen Formulierungen (z.B. Nr. 7 vs. 13) in Zusammenfassungen getrennt erhobener Informationen (Kategorie 1, 2 und 9; grün hinterlegt) sowie in einer vom Autor vorgenommenen Umordnung für Kategorie 5 (da Aktien schon in

Kategorie 4 enthalten, gelb) und 10 (Ergebnis; extern begutachtete KI, da alle Befragten keine subjektiven KI angaben, gelb). Zur Verdeutlichung sind in der „Tabellarischen Übersicht Interessenskonflikte“ die zugeordneten Nummern aus der Excel Vorlage angegeben.

### 3. Durchführung der Bewertung möglicher konkurrierender Interessen

#### 3.1 System für die Einstufungen

Folgende Einstufungen wurden vorgenommen:

- KI [0]: kein konkurrierendes Interesse
- KI [1-0]: konkurrierendes Interesse *ohne Bezug* zur aktuellen LL
- KI [1-1]: konkurrierendes Interesse *mit Bezug* zur aktuellen LL, *von geringer Relevanz*
- KI [1-2]: konkurrierendes Interesse *mit Bezug* zur aktuellen LL, *von moderater Relevanz*
- KI [1-3]: konkurrierendes Interesse *mit Bezug* zur aktuellen LL, *von hoher Relevanz*

Zusatzangaben zur Einschränkung vorliegender KI auf Themenbereiche von LL:

- (1) eingeschränkt auf LL zur Zuordnung der Behandlung zu bestimmten Einrichtungssystemen, z.B. Suchteinrichtungen
- (2) eingeschränkt auf LL zur Durchführung der Behandlung in ambulanten oder stationären Einrichtungen
- (3) eingeschränkt auf LL zum Einsatz von Psychotherapie
- (4) eingeschränkt auf LL zum Einsatz von Pharmakotherapie
- (5) eingeschränkt auf LL zum Einsatz von sozialen/sozialtherapeutischen Maßnahmen

#### 3.2 Vorgehen

Die Vorgaben der AWMF geben zwar eine dreistufige Einteilung mit zugeordneten Konsequenzen für Einschränkungen bei der Beteiligung am LL-Prozess vor, nennen aber keine genauen qualitativen oder quantitativen Kriterien für die Zuordnung zu den jeweiligen Ausprägungen im Einzelfall. Deshalb wurden aufgrund früherer Erfahrungen bei der Beurteilung der KI der S3 Leitliniengruppe „Alkohol- und tabakbezogene Störungen“ folgende Kriterien bei der Beurteilung herangezogen:

##### Direkte finanzielle Interessen

Jede finanzielle Zuwendung in einer der sechs Kategorien des Fragebogens führte zu der Einstufung eines KI [1].

- Ist diese Zuwendung ohne Bezug bzw. gibt es zeitlich und/oder häufigkeitsmäßig nur einmalige oder ganz wenige Anlässe, wurde ein nicht relevantes KI [1-0] vergeben, in anderen Fällen ein relevantes KI [1-1], [1-2], [1-3].
- Die Einstufung der Stärke der Relevanz eines KI in gering [1-1], moderat [1-2] oder hoch [1-3] erfolgte nach der Intensität und Häufigkeit der Zuwendungen. [1-3] war nur für eine dauerhafte finanzielle Zuwendung in einer oder mehrerer der 6 Kategorien vorgesehen.



- Hatten die finanziellen Zuwendungen eine bestimmte gemeinsame Richtung in Hinblick auf die Inhalte der Förderung, wurde ein KI auf solche Inhalte eingegrenzt, wie z.B. auf LL zur Pharmakotherapie. Zu den Bereichen von Eingrenzungen siehe Abschnitt 3.1.

#### **Indirekte Interessen**

Jedes dokumentierte berufliche, wissenschaftliche, praxisbezogene, ausbildungsbezogene oder private Interesse in einer der fünf Kategorien des Fragebogens führte zu der Einstufung eines KI [1].

- Einfache Mitgliedschaften in Berufsverbänden mit einem gerichtetem Interesse wurden mit einem KI [1-0] eingeschätzt,
- leitende Funktionen in solchen Berufsverbänden mit einem KI [1-1],
- leitende Funktionen in einem Berufsverband mit einem der folgenden Interessen, da sie die Wahl des Behandlungssettings bzw. die Wahl der Behandlungsart deutlich bestimmen, wurden mit einem KI [1-2] eingestuft: Suchtverbände, Verbände zur Förderung ambulanter oder stationärer Behandlung; Verbände mit einem Interesse an der Unterstützung psychotherapeutischer oder pharmakotherapeutischer Behandlung oder eines besonderen Interesses an sozialen Maßnahmen.
- aktive regelmäßige Tätigkeit in einem Aus-/Fortbildungsinstitut mit einem bestimmten Interesse (z.B. Psychotherapie) führte zu einem KI [1-1], leitende Mitarbeit zu einem KI [1-2].

#### **Beschränkung der KI auf spezifische Bereiche der LL**

Soweit deutlich wurde, dass sich ein festgestelltes KI auf einen engen Themenbereich der LL bezog, wurde die Angabe KI [x] durch eine Zahl in Klammer ergänzt, die diesen Bereich bestimmt, z.B. KI [1-2] (3). Nur für diesen Bereich gelten die Einschränkungen, die sich aus einem KI [1-1] oder [1-2] gemäss AWMF-Vorgaben ergeben. Die Bedeutung der Zahlen ist in Abschnitt 3.1 dargestellt.

Bei unklaren Angaben erfolgten zusätzliche Recherchen im Internet.

### **3.3 Ablauf**

Nach einer Entwicklung des Rasters wurden in einem ersten Durchlauf alle Teilnehmer der LL Entwicklung eingestuft. Aufgrund der Erfahrungen dieses Durchlaufs wurde das Raster verfeinert und mit einem Abstand von einigen Tagen alle Teilnehmer in einem zweiten Durchlauf erneut geprüft und bei Bedarf die Einstufungen modifiziert.

## **4. Ergebnis**

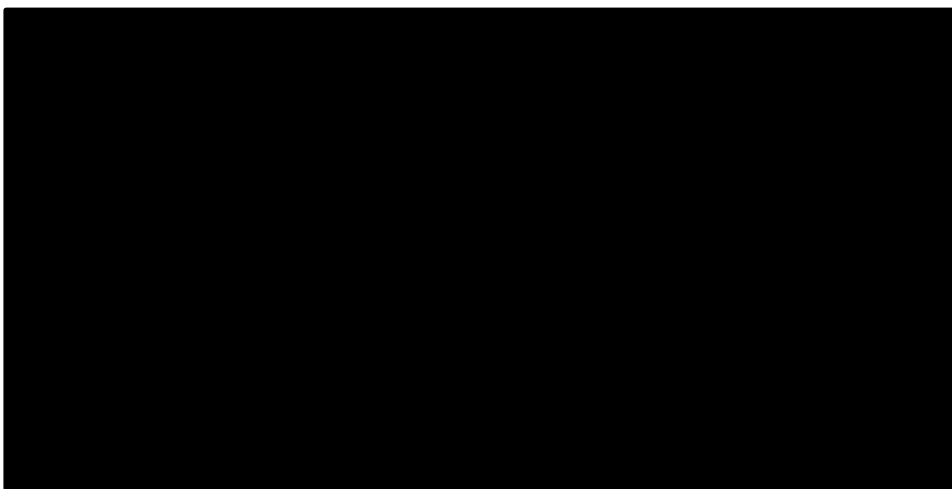
In der Excel-Tabelle sind 81 Namen aufgeführt. Von 11 Personen liegen keine Rückmeldungen vor, 6 Personen haben ihr Mandat zurückgegeben (insgesamt 17 Personen). Bei den verbleibenden 64 Personen fehlen bei einer Person eine Angabe, bei zwei Person jeweils 3 Angaben und bei einer Person bis auf eine Ausnahme alle Angaben (insgesamt 4 Personen). Von



60 Personen sind die Angaben vollständig. Die fehlenden Angaben der 4 Personen sollten erhoben, die KI danach erneut geprüft bzw. festgelegt werden.

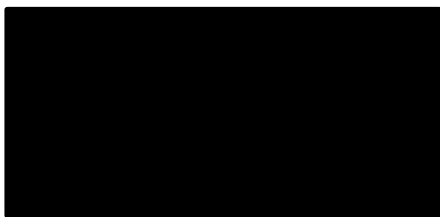
Von den 60 Personen mit vollständigen Angaben haben

- 16 keine KI oder keinen mit Bezug zur LL (0 oder 1 – 0)
- 18 einen KI mit geringer Relevanz, insgesamt oder für Teilbereiche (1 – 1)
- 26 einen KI mit moderater Relevanz, insgesamt oder für Teilbereiche (1 – 2)
- 0 einen KI mit hoher Relevanz, insgesamt oder für Teilbereiche (1 – 3).



#### **6. Anschließender Hinweis**

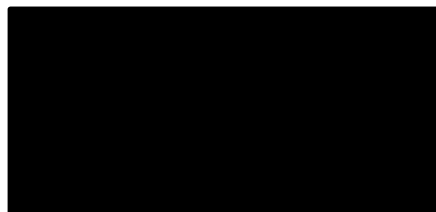
Trotz aller Vorgaben und selbst formulierter Kriterien bleibt ein Bewertungsspielraum bei der Festlegung eines KI, gelegentlich auch aufgrund zu geringer Informationen. Deshalb gilt das Angebot bei Zweifel die Entscheidung noch einmal zu überprüfen.





---

Bereich Mathematik und Naturwissenschaften Fakultät Psychologie  
Institut für Klinische Psychologie und Psychotherapie,  
Arbeitsgruppe Abhängiges Verhalten, Risikoanalyse und Risikomanagement  
Technische Universität Dresden, 01062 Dresden



Dresden, 08. August 2019

---

## Vorgehen bei der Bewertung möglicher konkurrierender Interessen der Mitglieder der S3 Leitliniengruppe „Medikamentenbezogene Störungen“

Hier: [Update der Version vom 25. April 2019 nach Einstufung weiterer Personen](#)

---

### 1. Vorbemerkung

Anstatt des Begriffs „Interessenkonflikte“ wird „konkurrierende Interessen“ (KI) verwendet, da dies stärker eine externe Einschätzung reflektiert, und nicht einen eher subjektiven Konflikt.

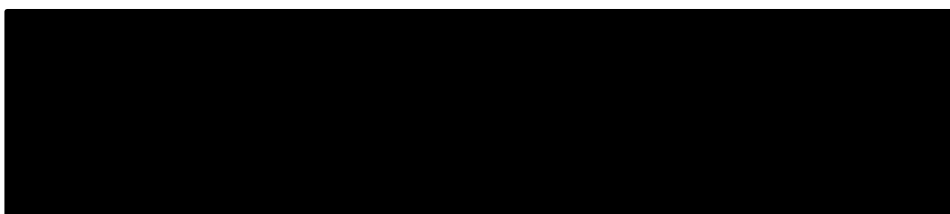
Es wurden sechs Personen neu eingestuft, davon einer mit erweiterten Angaben, vier mit bisher unvollständigen Angaben sowie eine neue Person. Zur veränderten Statistik siehe Abschnitt 4.

### 2. Grundlage

Grundlage der Bewertung sind die Vorgaben der AWMF sowie die Angaben der LL-Gruppe

#### 2.1 Vorgaben der AWMF

In der „Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten bei Leitlinienvorhaben“ (AWMF online, heruntergeladen am 21.04.2019, <https://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/ll-entwicklung/awmf-regelwerk-01-planung-und-organisation/po-interessenkonflikte/interessenkonflikte.html>) wird folgendes zur Erfassung und Bewertung möglicher KI festgehalten:



6. Zur Bewertung der Erklärungen von Interessen erfolgen
- a. die Einschätzung, ob Interessenkonflikte vorliegen
  - b. die Einschätzung des thematischen Bezugs zur Leitlinie insgesamt und/oder in Bezug auf spezifische Fragestellungen, die in der Leitlinie adressiert werden (sollen)
  - c. die Einschätzung der Relevanz von Interessenkonflikte auf einer Skala von 1 bis 3 (gering/moderat/hoch) unter Berücksichtigung von Kriterien zur Feststellung
    - der Ausprägung der Interessen und des Ausmaßes des daraus eventuell resultierenden Konflikts
    - der Funktion der betroffenen Person innerhalb der Leitliniengruppe und ihres damit verbundenen Entscheidungs- und Ermessensspielraums und
    - der protektiven Faktoren, die in der Leitlinie zur Anwendung kommen (systematische, unabhängige Evidenzaufarbeitung, strukturierte Konsensfindung mit einer repräsentativen Leitliniengruppe).
7. Der Umgang mit Interessenkonflikten sollte nach folgenden Prinzipien erfolgen:
- Koordinatoren von Leitlinienprojekten sollten keine thematisch relevanten Interessenkonflikte aufweisen. In Fällen, in denen dies unvermeidbar ist (z. B. weil die Expertise und das Engagement der betroffenen Person unverzichtbar sind), sollte ein Ko-Koordinator ohne thematisch relevante Interessenkonflikte (z.B. ein Methodiker oder Fachexperte als Peer) bestellt werden oder die LL Gruppe um Abwägung und Entscheidung gebeten werden.
  - Mitwirkende mit geringen Interessenkonflikten sollten keine leitende Funktion innerhalb der Leitliniengruppe ausüben (z.B. als Mitglieder von Lenkungsgruppen / Steuergruppen, Arbeitsgruppenleiter, Hauptverantwortliche für die Evidenzaufbereitung, Moderatoren). In Fällen, in denen dies unvermeidbar ist, sollen Mitglieder ohne thematisch relevante Interessenkonflikte in Lenkungsgruppen die Mehrheit darstellen und für Einzelfunktionen sichergestellt sein, dass jeweils ein Mitglied ohne thematisch relevante Interessenkonflikte als Peer bestellt wird.
  - Mitwirkende mit moderaten Interessenkonflikten sollten nicht an der Bewertung der Evidenzen und der Konsensfindung teilnehmen. Sie haben, sofern auf ihr Wissen nicht verzichtet werden kann, den Status von beratenden, nicht stimmberechtigten Experten.
  - Mitwirkende mit hohen Interessenkonflikten sollten nicht an Beratungen der Leitliniengruppe teilnehmen. Ihr Wissen kann in Form von schriftlichen Stellungnahmen eingeholt werden.

## 2.2 Formular für Angaben der LL Gruppe

Die Mitglieder haben ein „Formular Interessenskonflikt“ mit vorgegebenen Themen aber zumeist offenen Antwortmöglichkeiten ausgefüllt, das neben persönlichen Informationen und dem Arbeitgeber im Hauptteil 11 Angaben zu möglich direkten (finanziellen; 1-6) sowie indirekten (7-11) konkurrierenden Interessen erfasst, weiterhin eine Frage nach der subjektiven Einschätzung möglicher eigener KI (AWMF Version 2016; leerer Fragebogen in der Anlage 1).

### 2.3 Übertrag in eine Excel Tabelle

Die Angaben aus den Formularen von ursprünglich 81 Teilnehmern der LL Gruppe wurden vom Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) in eine Excel Tabelle übertragen, und zwar dort in identischer Reihenfolge der 11 Felder möglicher KI (Zeile 7-17 der Tabelle), in Zeile 18 die subjektive Einschätzung eines möglichen KI, in Zeilen 19 und 20 der aktuelle Arbeitgeber und mögliche frühere Arbeitgeber innerhalb des Berichtszeitraums (leere Tabelle in der Anlage 2, allerdings dort mit Nummerierung 1-14). Die Angaben in dieser Excel Tabelle waren Grundlage der Bewertung möglicher KI durch den Autor.

### 2.4 Eintrag möglicher KI in eine Tabelle

Die aus der Bewertung der Angaben sich ergebenden KI wurden vom Autor für jeden LL Teilnehmer mit vorliegenden Angaben in eine vorgegebene „Tabellarische Übersicht Interessenskonflikte“ eingetragen (leere Übersicht in der Anlage 3)

Leider entsprechen die Kategorien und teilweise die Wortwahl der „Tabellarischen Übersicht Interessenskonflikte“ nicht den Fragen und Formulierungen in dem Ausgangsformular und der Excel-Tabelle. Es wurde deshalb folgende Zuordnung getroffen (verkürzte Bezeichnungen):

Tabellarische Übersicht über KI	Kategorien aus Excel Vorlage
1. Berater-/Gutachtertätigkeit	7. Berater-/Gutachtertätigkeit
2. Honorare Vorträge/Schulung/ Autorenschaft	8. Beiratstätigkeit 9. Honorare Vorträge/Schulung/ 10. Bezahlte Autorenschaft
3. Forschungsprojekte/klinische Studien	11. Forschungsprojekte/klinische Studien
4. Eigentümerinteressen	12. Eigentümerinteressen/Aktien
5. Geschäftsanteile/Aktien (schon in 4. bzw. 12 einbezogen, deshalb hier KI aus 16).	16. Federführende Beteiligung Ausbildungs-/ Fortbildungsinstitute
6. Persönliche Beziehungen	17. Persönliche Beziehungen
7. Mitglied Fach-/Berufsverbänden	13. Mitglied/Funktion in Interessensverb.
8. Polit./akadem./wiss./pers. Interessen	14. Schwerpunkte wiss. Tätigkeit/Publik. 15. Schwerpunkte klinische Tätigkeit
9. Arbeitgeber aktuell/früher (3 Jahre)	19. Arbeitgeber aktuell 20. Arbeitgeber früher (3 Jahre)
10. Subjektive Einschätzung KI? Da alle Befragten „nein“ antworteten, wurde in 10. die begutachteten KI eingetragen	18. Subjektive Einschätzung KI?

Zusammenfassend wäre es besser gewesen, wenn die Kategorien und Begriffe in den Unterlagen: Formular/Excel-Vorlage und Tabellarische Übersicht der KI identisch gewesen wären. Die Hauptunterschiede liegen neben verschiedenen Formulierungen (z.B. Nr. 7 vs. 13) in Zusammenfassungen getrennt erhobener Informationen (Kategorie 1, 2 und 9; grün hinterlegt) sowie in einer vom Autor vorgenommenen Umordnung für Kategorie 5 (da Aktien schon in Kategorie 4 enthalten, gelb) und 10 (Ergebnis; extern begutachtete KI, da alle Befragten keine subjektiven KI angaben, gelb). Zur Verdeutlichung sind in der „Tabellarischen Übersicht Interessenskonflikte“ die zugeordneten Nummern aus der Excel Vorlage angegeben.

### 3. Durchführung der Bewertung möglicher konkurrierender Interessen

#### 3.1 System für die Einstufungen

Folgende Einstufungen wurden vorgenommen:

- KI [0]: kein konkurrierendes Interesse
- KI [1-0]: konkurrierendes Interesse *ohne Bezug* zur aktuellen LL
- KI [1-1]: konkurrierendes Interesse *mit Bezug* zur aktuellen LL, *von geringer Relevanz*
- KI [1-2]: konkurrierendes Interesse *mit Bezug* zur aktuellen LL, *von moderater Relevanz*
- KI [1-3]: konkurrierendes Interesse *mit Bezug* zur aktuellen LL, *von hoher Relevanz*

Zusatzangaben zur Einschränkung vorliegender KI auf Themenbereiche von LL:

- (1) eingeschränkt auf LL zur Zuordnung der Behandlung zu bestimmten Einrichtungssystemen, z.B. Suchteinrichtungen
- (2) eingeschränkt auf LL zur Durchführung der Behandlung in ambulanten oder stationären Einrichtungen
- (3) eingeschränkt auf LL zum Einsatz von Psychotherapie
- (4) eingeschränkt auf LL zum Einsatz von Pharmakotherapie
- (5) eingeschränkt auf LL zum Einsatz von sozialen/sozialtherapeutischen Maßnahmen

#### 3.2 Vorgehen

Die Vorgaben der AWMF geben zwar eine dreistufige Einteilung mit zugeordneten Konsequenzen für Einschränkungen bei der Beteiligung am LL-Prozess vor, nennen aber keine genauen qualitativen oder quantitativen Kriterien für die Zuordnung zu den jeweiligen Ausprägungen im Einzelfall. Deshalb wurden aufgrund früherer Erfahrungen bei der Beurteilung der KI der S3 Leitliniengruppe „Alkohol- und tabakbezogene Störungen“ folgende Kriterien bei der Beurteilung herangezogen:

#### Direkte finanzielle Interessen

Jede finanzielle Zuwendung in einer der sechs Kategorien des Fragebogens führte zu der Einstufung eines KI [1].

- Ist diese Zuwendung ohne Bezug bzw. gibt es zeitlich und/oder häufigkeitsmäßig nur einmalige oder ganz wenige Anlässe, wurde ein nicht relevantes KI [1-0] vergeben, in anderen Fällen ein relevantes KI [1-1], [1-2], [1-3].
- Die Einstufung der Stärke der Relevanz eines KI in gering [1-1], moderat [1-2] oder hoch [1-3] erfolgte nach der Intensität und Häufigkeit der Zuwendungen. [1-3] war nur für eine dauerhafte finanzielle Zuwendung in einer oder mehrerer der 6 Kategorien vorgesehen.
- Hatten die finanziellen Zuwendungen eine bestimmte gemeinsame Richtung in Hinblick auf die Inhalte der Förderung, wurde ein KI auf solche Inhalte eingegrenzt, wie z.B. auf LL zur Pharmakotherapie. Zu den Bereichen von Eingrenzungen siehe Abschnitt 3.1.

#### **Indirekte Interessen**

Jedes dokumentierte berufliche, wissenschaftliche, praxisbezogene, ausbildungsbezogene oder private Interesse in einer der fünf Kategorien des Fragebogens führte zu der Einstufung eines KI [1].

- Einfache Mitgliedschaften in Berufsverbänden mit einem gerichtetem Interesse wurden mit einem KI [1-0] eingeschätzt,
- leitende Funktionen in solchen Berufsverbänden mit einem KI [1-1],
- leitende Funktionen in einem Berufsverband mit einem der folgenden Interessen, da sie die Wahl des Behandlungssettings bzw. die Wahl der Behandlungsart deutlich bestimmen, wurden mit einem KI [1-2] eingestuft: Suchtverbände, Verbände zur Förderung ambulanter oder stationärer Behandlung; Verbände mit einem Interesse an der Unterstützung psychotherapeutischer oder pharmakotherapeutischer Behandlung oder eines besonderen Interesses an sozialen Maßnahmen.
- aktive regelmäßige Tätigkeit in einem Aus-/Fortbildungsinstitut mit einem bestimmten Interesse (z.B. Psychotherapie) führte zu einem KI [1-1], leitende Mitarbeit zu einem KI [1-2].

#### **Beschränkung der KI auf spezifische Bereiche der LL**

Soweit deutlich wurde, dass sich ein festgestelltes KI auf einen engen Themenbereich der LL bezog, wurde die Angabe KI [x] durch eine Zahl in Klammer ergänzt, die diesen Bereich bestimmt, z.B. KI [1-2] (3). Nur für diesen Bereich gelten die Einschränkungen, die sich aus einem KI [1-1] oder [1-2] gemäss AWMF-Vorgaben ergeben. Die Bedeutung der Zahlen ist in Abschnitt 3.1 dargestellt.

Bei unklaren Angaben erfolgten zusätzliche Recherchen im Internet.

#### **3.3 Ablauf**

Nach einer Entwicklung des Rasters wurden in einem ersten Durchlauf alle Teilnehmer der LL Entwicklung eingestuft. Aufgrund der Erfahrungen dieses Durchlaufs wurde das Raster verfeinert und mit einem Abstand von einigen Tagen alle Teilnehmer in einem zweiten Durchlauf erneut geprüft und bei Bedarf die Einstufungen modifiziert.



#### 4. Ergebnis

In der Excel-Tabelle (1. Welle) sind 81 Namen aufgeführt. Von 11 Personen liegen keine Rückmeldungen vor, 6 Personen haben ihr Mandat zurückgegeben (insgesamt 17 Personen). Bei den verbleibenden 64 Personen fehlen bei einer Person eine Angabe, bei zwei Person jeweils 3 Angaben und bei einer Person bis auf eine Ausnahme alle Angaben (insgesamt 4 Personen). Von 60 Personen sind die Angaben vollständig. Die fehlenden Angaben der 4 Personen sollten erhoben, die KI danach erneut geprüft bzw. festgelegt werden.

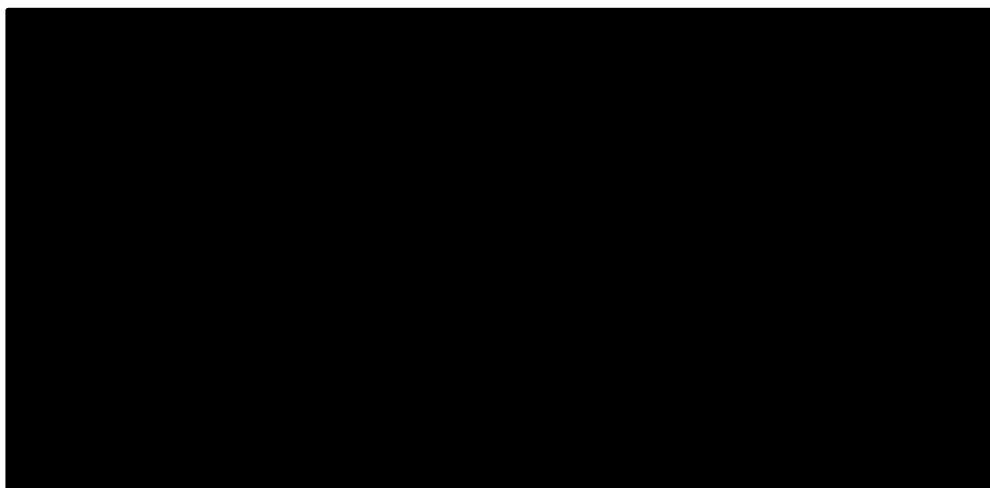
Von den sechs in der 2. Welle eingestuften Personen sind:

- 4 mit bisher unvollständigen Angaben, jetzt vollständig
- 1 Nachmeldung zu vorhandenen Angaben
- 1 neue Person.

Die Gesamtzahl erhöht sich von 81 auf 82 Personen. 6 haben weiterhin ihr Mandat zurückgegeben, von 11 fehlen weiterhin Angaben, so dass sich die Gesamtzahl der Personen mit Angaben von 64 auf 65 erhöht. Von diesen sind jetzt alle 65 statt bisher 60 vollständig.

Von den jetzt 65 Personen mit vollständigen Angaben haben

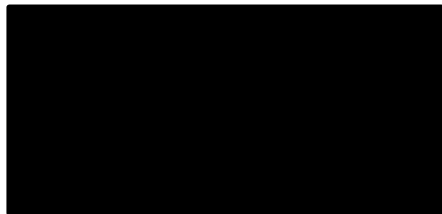
- 16 keine KI oder keinen mit Bezug zur LL (0 oder 1 – 0)
- 21 einen KI mit geringer Relevanz, insgesamt oder für Teilbereiche (1 – 1)
- 28 einen KI mit moderater Relevanz, insgesamt oder für Teilbereiche (1 – 2)
- 0 einen KI mit hoher Relevanz, insgesamt oder für Teilbereiche (1 – 3).



#### 6. Anschließender Hinweis

Trotz aller Vorgaben und selbst formulierter Kriterien bleibt ein Bewertungsspielraum bei der

Festlegung eines KI, gelegentlich auch aufgrund zu geringer Informationen. Deshalb gilt das Angebot bei Zweifel die Entscheidung noch einmal zu überprüfen.





#### Anhang 4.4 Tabellarische Übersicht Interessenkonflikterklärungen

	1. Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit (7 - 8)	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten/bezahlte Autorenschaften (9 - 10)	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) (11)	4. Eigentümerinteresse (12)	5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds (16) Beteiligung Fortb./Ausb.	6. Persönliche Beziehungen (17)	7. Mitglied relevanter Fachgesellschaften/Berufsverbände (13)	8. Politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen (14 - 15)	9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre (19 - 20)	10. Ergebnis der Beurteilung
Backmund	Kein Mandat								--	
Baerwald	1 – 1 (4)	1 – 1 (4)	0	0	1 – 1 (4)	0	1 – 1 (4)	1 – 1 (4)	0	1 – 1 (4)
Batra	0	1 – 1 (1)	1 – 1 (1)	0	1 – 1 (1)	0	1 – 2 (1)	1 – 1 (1)	0	1 – 2 (1)
Bischof	0	1 – 1 (1)	0	0	0	0	1 – 2 (1)	1 – 1 (3)	0	1 – 2 (1) 1 – 1 (3)
Bleich	Keine Rückmeldung									--
Bock	0	1 – 0	0	0	0	0	0	0	0	0
Bonnet	0	0	1 – 1 (4)	0	0	0	1 – 1 (1)	1 – 1 (1)	0	1 – 1 (1) (4)
Brack	Kein Mandat									--
Bumb	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cohrs	0	1 – 1 (4)	0	0	0	0	1 – 2 (1) (4)	0	0	1 – 2 (1) (4)
Daszkowsky	0	0	0	0	0	0	1 – 0	0	1 – 0	0

	1. Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit (7 - 8)	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten/bezahlte Autorenschaften (9 - 10)	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) (11)	4. Eigentümerinteresse (12)	5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds (16) Beteiligung Fortb./Ausb.	6. Persönliche Beziehungen (17)	7. Mitglied relevanter Fachgesellschaften/Berufsverbände (13)	8. Politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen (14 - 15)	9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre (19 - 20)	10. Ergebnis der Beurteilung
Dickenhorst	0	1 – 1 (1)	0	0	0	0	1 – 2 (1) (2)	1 – 2 (1) (2)	1 – 0	1 – 2 (1) (2)
Dresler	1 – 0	0	0	0	0	0	1 – 2 (3)	1 – 1 (3)	0	1 – 2 (3)
Fleischmann	0	0	0	0	0	0	1 – 2 (1)	1 – 2 (1)	1 – 1 (2)	1 – 2 (1) 1 – 1 (2)
Fuchs	0	1 – 0	0	0	1 – 1 (1)	0	1 – 1 (1)	1 – 1 (1)	0	1 – 1 (1)
Funke	0	0	0	0	0	0	1 – 2 (1)	1 – 0	1 – 1 (2)	1 – 2 (1) 1 – 1 (2)
Gaul	1 – 1 (4)	1 – 1 (4)	1 – 1 (4)	0	0	0	1 – 1 (4)	1 – 1 (4)	1 – 1 (2)	1 – 1 (2) (4)
Genge	Mandat abgelegt									--
Gertz	1 – 0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Glaeske	Mandat abgelegt									--
Glahn	0	1 – 0	0	0	0	0	0	1 – 0	0	0
Graw	0	0	0	0	1 – 0	0	1 – 0	1 – 0	0	0

	1. Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit (7 - 8)	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten/bezahlte Autorenschaften (9 - 10)	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) (11)	4. Eigentümerinteresse (12)	5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds (16) Beteiligung Fortb./Ausb.	6. Persönliche Beziehungen (17)	7. Mitglied relevanter Fachgesellschaften/Berufsverbände (13)	8. Politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen (14 - 15)	9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre (19 - 20)	10. Ergebnis der Beurteilung
Grundke	0	1 – 0	1 – 0	0	1 – 0	0	0	0	0	0
Haeming	Keine Rückmeldung									--
Hansjürgens	0	0	0	0	0	0	1 – 2 (5)	1 – 1 (1) (5)	0	1 – 2 (5) 1 – 1 (1)
Häuser	0	0	0	1 – 0	0	0	0	0	0	0
Have- mann - Reinecke	1 – 1 (1) (4)	1 – 0	1 – 0	0	0	0	1 – 2 (1)	1 – 1 (1)	0	1 – 2 (1) 1 – 1 (4)
Heinz	Mandat abgelegt									--
Hermle	1 – 0	0	0	0	0	0	1 – 2 (1)	0	0	1 – 2 (1)
Hinz	0	1 – 0	1 – 0	0	0	0	1 – 0	1 – 0	0	0
Hoch	0	0	1 – 0	0	0	0	0	0	1 – 1 (2)	1 – 1 (2)
Hollick	0	0	0	0	1 – 0	0	0	0	0	0

	1. Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit (7 - 8)	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten/bezahlte Autorenschaften (9 - 10)	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) (11)	4. Eigentümerinteresse (12)	5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds (16) Beteiligung Fortb./Ausb.	6. Persönliche Beziehungen (17)	7. Mitglied relevanter Fachgesellschaften/Berufsverbände (13)	8. Politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen (14 - 15)	9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre (19 - 20)	10. Ergebnis der Beurteilung
Holzbach	1 – 1 (1)	1 – 0	0	0	0	0	1 – 0	1 – 1 (1)	1 - 1 (2)	1 – 1 (1) (2)
Hupfer	0	1 – 0	0	0	0	0	1 – 0	1 – 1 (1)	0	1 – 1 (1)
Janhsen	0	1 – 1 (4)	0	0	0	0	1 – 2 (1) (4)	0	0	1 – 2 (1) (4)
Kiefer	Mandat abgelegt									--
Kis	1 – 0	1 – 0	0	0	0	0	1 – 0	1 – 0	0	0
Köhler	Mandat abgelegt									--
Kölch	0	0	0	0	1 – 1 (3)	0	1 – 1 (2)	1 – 0	1 – 1 (2)	1 – 1 (2) (3)
Kramer	0	0	0	0	0	0	1 – 2 (1)	0	1 – 1 (1) (2)	1 – 2 (1) 1 – 1 (2)
Krüger	0	0	1 – 1 (3)	0	0	0	1 – 0	0	0	1 – 1 (3)
Kutsche	0	1 – 0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lindenmeyer	0	1 – 0	0	1 – 2 (3)	1 – 2 (3)	0	1 – 2 (1)	1 – 1 (3)	1 – 1 (2)	1 – 2 (1) (3) 1 – 1 (2)

	1. Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit (7 - 8)	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten/bezahlte Autorenschaften (9 - 10)	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) (11)	4. Eigentümerinteresse (12)	5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds (16) Beteiligung Fortb./Ausb.	6. Persönliche Beziehungen (17)	7. Mitglied relevanter Fachgesellschaften/Berufsverbände (13)	8. Politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen (14 - 15)	9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre (19 - 20)	10. Ergebnis der Beurteilung
Lüdecke	0	1 – 0	0	0	1 – 1 (1)	0	1 – 2 (1)	0	1 – 1 (2)	1 – 2 (1) 1 – 1 (2)
Neuendorf	0	0	0	0	0	0	1 – 1 (1)	0	1 – 1 (1)	1 – 1 (1)
Offner	0	1 – 1 (4)	0	0	1 – 0	0	0	1 – 1 (4)	0	1 – 1 (4)
Ott	0	0	0	0	0	0	1 – 0	0	1 – 0	0
Patzke	1 – 0	0	0	0	1 – 0	0	1 – 2	1 – 1	0	1 – 2 (1) (2) (3) (4) (5)
Preuß	1 – 0	1 – 0	0	0	1 – 0	0	1 – 2 (1)	1 – 1 (1)	1 – 1 (2)	1 – 2 (1) 1 – 1 (2)
Retz	1 – 0	1 – 0	1 – 1 (4)	0	1 – 0	0	1 – 2 (4)	1 – 0	0	1 – 2 (4)
Rosada	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Rumpf	1 - 0	1 – 1 (3)	1 – 2 (3-4)	0	0	0	1 – 2 (1)	0	1 – 1 (2)	1 – 2 (1) (3-4) 1 – 1 (2)
Rüther	1 – 1 (4)	1 – 1 (4)	1 – 1 (4)	0	0	0	1 – 2 (1)	1 – 0	0	1 – 2 (1) 1 – 1 (4)
Sabatowski	0	1 – 1 (4)	1 – 1 (4)	0	0	0	1 – 2 (4)	1 – 1 (4)	1 – 0	1 – 2 (4)

	1. Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit (7 - 8)	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten/bezahlte Autorenschaften (9 - 10)	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) (11)	4. Eigentümerinteresse (12)	5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds (16) Beteiligung Fortb./Ausb.	6. Persönliche Beziehungen (17)	7. Mitglied relevanter Fachgesellschaften/Berufsverbände (13)	8. Politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen (14 - 15)	9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre (19 - 20)	10. Ergebnis der Beurteilung
Sack	0	0	1 – 0	0	0	0	1 – 1 (3)	1 – 0	0	1 – 1 (3)
Saur	1 – 0	0	0	0	0	0	1 – 0	1 – 1 (4)	1 – 1 (2)	1 – 1 (2) (4)
Schäfer	0	1 – 0	0	0	1 – 0	0	1 – 0	1 – 1 (1) (4)	1 – 2 (1)	1 – 2 (1) 1 – 1 (4)
Schaefer	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Scherbaum	1 – 2 (1) (4)	1 – 1 (1) (4)	0	0	0	0	1 – 1 (1)	1 – 1 (4)	1 – 2 (1)	1 – 2 (1) (4)
Schiltenswolf	Mandat abgelegt									--
Schneider	1 – 0	1 – 1 (1)	1 – 0	0	0	0	1 – 2 (1)	1 – 1 (1) (4)	1 – 0	1 – 2 (1) 1 – 1 (4)
Schulte	0	0	0	0	0	0	0	0	1 – 0	0
Schulz	0	1 – 1 (4)	0	0	0	0	1 – 0	1 – 0	1 – 1 (4)	1 – 1 (4)
Seffrin ohne Mandat	0	0	0	0	0	0	1 – 0	1 – 1 (4)	1 – 0	1 – 1 (4)

	1. Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit (7 - 8)	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten/bezahlte Autorenschaften (9 - 10)	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) (11)	4. Eigentümerinteresse (12)	5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds (16) Beteiligung Fortb./Ausb.	6. Persönliche Beziehungen (17)	7. Mitglied relevanter Fachgesellschaften/Berufsverbände (13)	8. Politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen (14 - 15)	9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre (19 - 20)	10. Ergebnis der Beurteilung
Skopp	0	0	0	0	0	0	0	1 – 0	0	0
Soyka	1 – 1 (4)	0	1 – 0	0	0	0	0	0	1 – 1 (2)	1 – 1 (2) (4)
Steinauer	0	0	0	0	0	0	1 – 0	1 – 1 (1) (2)	1 – 1 (1) (2)	1 – 1 (1) (2)
Stuppe	0	1 – 1 (3)	0	0	1 – 1 (3)	0	1 – 2 (1)	1 – 1 (1)	1 – 1 (2)	1 – 2 (1) 1 – 1 (2) (3)
Thomas	0	1 – 1 (1)	1 – 0	0	0	0	1 – 1 (1)	0	1 – 1 (1)	1 – 1 (1)
Thomasius	0	1 – 0	1 – 1 (3)	0	1 – 1 (1)	0	1 – 2 (1)	1 – 1 (1)	1 – 0	1 – 2 (1) 1 – 1 (3)
Tölle	1 – 2 (4)	1 – 1 (4)	1 – 1 (4)	0	0	0	1 – 1 (4)	0	1 – 2 (2)	1 – 2 (2) (4)
Unger	0	1 – 1 (3)	0	0	0	0	0	0	1 – 2 (3)	1 – 2 (3)
Veltrup	0	1 – 1 (3)	0	0	1 – 1 (3)	0	1 – 2 (1) (2)	1 – 1 (1) (3)	1 – 1 (1) (2)	1 – 2 (1) (2) 1 – 1 (3)
Vogelgesang	0	1 – 1 (1) (3)	0	0	0	0	1 – 2 (1)	1 – 1 (1)	1 – 1 (1) (2)	1 – 2 (1) 1 – 1 (2) (3)
Wagner	1 – 0	1 – 0	0	0	0	0	1 – 1 (4)	1 – 0	1 – 0	1 – 1 (4)

	1. Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit (7 - 8)	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten/bezahlte Autorenschaften (9 - 10)	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) (11)	4. Eigentümerinteresse (12)	5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds (16) Beteiligung Fortb./Ausb.	6. Persönliche Beziehungen (17)	7. Mitglied relevanter Fachgesellschaften/Berufsverbände (13)	8. Politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen (14 - 15)	9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre (19 - 20)	10. Ergebnis der Beurteilung
Walcher	Kein Mandat								--	
Wedekind	1 – 0	1 – 0	0	0	0	0	1 – 0	0	1 – 1 (2)	
Weeß	Keine Rückmeldung								--	
Wessel	1 – 1 (1)	1 – 1 (1)	0	0	0	0	1 – 2 (1)	1 – 1 (1) (2)	1 – 1 (1) (2) 1 – 2 (1)	
Wessels	0	0	0	0	0	0	1 – 1 (3)	0	1 – 1 (3)	
Wodarz	1 – 1 (4)	1 – 1 (4)	0	0	0	0	1 – 2 (1)	1 – 1 (1)	1 – 0 1 – 1 (4)	
Wolter	0	1 – 1 (1)	0	0	0	0	1 – 0	1 – 1 (1)	1 – 0 1 – 1 (1)	

System für die Einstufung (s.a. Anhang 4.3 Berichte zur Bewertung der Interessenkonflikte)

0: kein konkurrierendes Interesse

1-0: konkurrierendes Interesse ohne Bezug zur aktuellen Leitlinie

1-1: konkurrierendes Interesse mit Bezug zur aktuellen Leitlinie, von geringer Relevanz

1-2 konkurrierendes Interesse mit Bezug zur aktuellen Leitlinie, von moderater Relevanz

1-3 konkurrierendes Interesse mit Bezug zur aktuellen Leitlinie, von hoher Relevanz

(1) bei LL zur Zuordnung zu Behandlungseinrichtungen/-systemen (z.B. Sucht)

(2) bei LL zur Frage ambulante / stationäre Behandlung

(3) bei LL zum Einsatz von Psychotherapie/ Verhaltenstherapie

(4) bei LL zum Einsatz von Pharmakotherapie

(5) bei LL zum Einsatz sozialer / sozialtherapeutischer Maßnahmen



