



IQWiG-Berichte – Nr. 1348

Pharmakotherapeutische Interventionen

**Evidenzbericht zur S3-Leitlinie
Behandlung cannabisbezogener
Störungen**

Evidenzbericht

Auftrag: V21-06C
Version: 1.0
Stand: 29.04.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Pharmakotherapeutische Interventionen – Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Behandlung cannabisbezogener Störungen

Auftraggeber

Bundesministerium für Gesundheit

Datum des Auftrags

24.06.2021

Interne Auftragsnummer

V21-06C

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieser Bericht wurde ohne die Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Marc Krause
- Corinna Kiefer
- Claudia Mischke
- Ulrike Paschen
- Dorothea Sow
- Sarah Thys

Schlagwörter

Marihuana-Missbrauch, Arzneimitteltherapie, Systematische Übersicht

Keywords

Marijuana Abuse, Drug Therapy, Systematic Review

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	2
3 Projektverlauf	3
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	3
4 Methoden	4
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien	4
4.1.1 Population.....	4
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	4
4.1.3 Endpunkte.....	4
4.1.4 Studientypen	5
4.1.5 Studiendauer	5
4.1.6 Publikationssprache	5
4.1.7 Publikationszeitraum	5
4.1.8 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	5
4.1.9 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	6
4.2 Informationsbeschaffung	6
4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten	6
4.2.2 Fokussierte Informationsbeschaffung von Studien	7
4.2.3 Selektion relevanter Studien.....	8
4.3 Informationsdarstellung und Synthese	8
4.3.1 Darstellung der Einzelstudien.....	8
4.3.2 Bewertung der Studienlimitationen (Verzerrungspotenzial).....	9
4.3.3 Metaanalysen	10
4.3.4 Bewertung der Qualität der Evidenz	10
4.3.4.1 Abwertung der Qualität der Evidenz	11
4.3.4.2 Aufwertung der Qualität der Evidenz	13
5 Ergebnisse	14
5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung	14
5.2 Charakteristika der in die Evidenzdarstellung eingeschlossenen Studien	19

5.3	Übersicht der Endpunkte	50
5.4	Ergebnisse zu Endpunkten.....	53
5.4.1	Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Cannabisabstinenz	53
5.4.2	Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Cannabiskonsum (Häufigkeit)	64
5.4.3	Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Entzugsbeschwerden.....	72
5.4.4	Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Craving	75
5.4.5	Ergebnisse zum kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse	78
5.4.6	Ergebnisse zum kritischen Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	97
6	Anmerkungen zu den Ergebnissen	114
7	Literatur	116
8	Studienlisten	123
8.1	Liste der identifizierten systematischen Übersichten	123
8.2	Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen	123
Anhang A Bewertung der Studienlimitationen		125
Anhang B Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung der berücksichtigten systematischen Übersichten aus der fokussierten Recherche		131
B.1	Bewertung der Qualität der berücksichtigten systematischen Übersichten aus der fokussierten Recherche	131
Anhang C Suchstrategien.....		132
A1.1	Bibliografische Datenbanken	132
A1.2	Studienregister	135

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Endpunkte für vergleichende Interventionsstudien und ihre Bewertung.....	5
Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	6
Tabelle 3: Berücksichtigte systematische Übersichten	14
Tabelle 4: Studienpool der Evidenzdarstellung	18
Tabelle 5: Charakteristika der in die Evidenzdarstellung eingeschlossenen Studie	21
Tabelle 6: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien.....	23
Tabelle 7: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien.....	33
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen.....	46
Tabelle 9: Matrix der Endpunkte	51
Tabelle 10: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Cannabisabstinenz – Cannabinoide vs. Placebo – Interventionsende	53
Tabelle 11: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Cannabisabstinenz – Cannabinoide vs. Placebo – Nachbeobachtung (24 Wochen)	55
Tabelle 12: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Cannabisabstinenz – Antidepressiva (SSRI) vs. Placebo – Interventionsende	56
Tabelle 13: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Cannabisabstinenz – Antidepressiva (SSNRI) vs. Placebo – Interventionsende	57
Tabelle 14: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Cannabisabstinenz – Krampflöser und Stimmungsaufheller vs. Placebo – Interventionsende	58
Tabelle 15: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Cannabisabstinenz – Angstlöser (Buspiron) vs. Placebo – Interventionsende	59
Tabelle 16: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Cannabisabstinenz – N-Acetylcystein vs. Placebo – Interventionsende	60
Tabelle 17: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Cannabisabstinenz – Oxytocin vs. Placebo – Interventionsende	61
Tabelle 18: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Cannabisabstinenz – Sonstige Arzneimittel – Interventionsende	62
Tabelle 19: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Cannabiskonsum – Cannabinoide vs. Placebo	64
Tabelle 20: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Cannabiskonsum – Antidepressiva (SSRI) – Interventionsende.....	65
Tabelle 21: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Cannabiskonsum – Atypische Antidepressiva – Interventionsende.....	67
Tabelle 22: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Cannabiskonsum – Krampflöser und Stimmungsaufheller vs. Placebo.....	68
Tabelle 23: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Cannabiskonsum – SNRI (Atomoxetin) vs. Placebo – Interventionsende.....	69

Tabelle 24: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Cannabiskonsum – Benzodiazepine vs. Placebo – Interventionsende.....	70
Tabelle 25: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Cannabiskonsum – Neuroleptika.....	71
Tabelle 26: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Entzugsbeschwerden (Cannabis Withdrawal Scale) – Cannabinoide vs. Placebo	72
Tabelle 27: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Entzugsbeschwerden – Krampflöser und Stimmungsaufheller vs. Placebo	73
Tabelle 28: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Entzugsbeschwerden (Marijuana Withdrawal Checklist) – Angstlöser vs. Placebo	74
Tabelle 29: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Craving (Marijuana Craving Questionnaire) – Cannabinoide vs. Placebo	75
Tabelle 30: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Craving (Marijuana Craving Questionnaire) – Oxytocin vs. Placebo	76
Tabelle 31: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Craving (Marijuana Craving Questionnaire) – Sonstige Arzneimittel.....	77
Tabelle 32: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse – Cannabinoide vs. Placebo.....	78
Tabelle 33: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse – Antidepressiva (SSRI) vs. Placebo	80
Tabelle 34: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse – Antidepressiva (SSNRI) vs. Placebo	81
Tabelle 35: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse – Atypische Antidepressiva vs. Placebo	82
Tabelle 36: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse – Krampflöser und Stimmungsaufheller vs. Placebo	83
Tabelle 37: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse – Angstlöser (Buspiron) vs. Placebo	85
Tabelle 38: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse – SNRI (Atomoxetin) vs. Placebo	86
Tabelle 39: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse – N-Acetylcystein vs. Placebo	87
Tabelle 40: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse – Oxytocin vs. Placebo	88
Tabelle 41: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse – Benzodiazepine vs. Placebo.....	90
Tabelle 42: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse – Neuroleptika	91
Tabelle 43: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse – Sonstige Arzneimittel	93
Tabelle 44: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Cannabinoide vs. Placebo	97

Tabelle 45: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Antidepressiva (SSRI) vs. Placebo	99
Tabelle 46: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Antidepressiva (SSNRI) vs. Placebo	100
Tabelle 47: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Atypische Antidepressiva vs. Placebo	101
Tabelle 48: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Krampflöser und Stimmungsaufheller vs. Placebo.....	102
Tabelle 49: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Antidepressiva SNRI (Atomoxetin) vs. Placebo	104
Tabelle 50: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – N-Acetylcystein vs. Placebo	105
Tabelle 51: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Oxytocin vs. Placebo	107
Tabelle 52: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Benzodiazepine vs. Placebo.....	108
Tabelle 53: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Neuroleptika.....	109
Tabelle 54: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Sonstige Arzneimittel vs. Placebo	111
Tabelle 55: Studienlimitationen zum Endpunkt Cannabisabstinenz.....	125
Tabelle 56: Studienlimitationen zum Endpunkt Cannabiskonsum	126
Tabelle 57: Studienlimitationen zum Endpunkt Entzugsbeschwerden	127
Tabelle 58: Studienlimitationen zum Endpunkt Craving.....	127
Tabelle 59: Studienlimitationen zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse.....	128
Tabelle 60: Studienlimitationen zum Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	129
Tabelle 61: Bewertung der Informationsbeschaffung zur systematischen Übersicht Nielsen 2019	131
Tabelle 62: Bewertung der Informationsbeschaffung zur systematischen Übersicht Kondo 2020	131

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der Informationsbeschaffung	15
Abbildung 2: Metaanalyse, Cannabisabstinenz – Interventionsende, Cannabinoide vs. Placebo; Effektmaß: OR	54
Abbildung 3: Metaanalyse, Cannabiskonsum – Interventionsende, Cannabinoide vs. Placebo; Effektmaß: MWD	66
Abbildung 4: Metaanalyse, Patientinnen und Patienten mit unerwünschten Ereignissen – Interventionsende, Cannabinoide vs. Placebo; Effektmaß: OR.....	79
Abbildung 5: Metaanalyse, Patientinnen und Patienten mit unerwünschten Ereignissen – Interventionsende, Krampflöser und Stimmungsaufheller vs. Placebo; Effektmaß: OR ..	84
Abbildung 6: Metaanalyse, Patientinnen und Patienten mit unerwünschten Ereignissen – Interventionsende, Oxytocin vs. Placebo; Effektmaß: OR.....	89
Abbildung 7: Metaanalyse, Patientinnen und Patienten mit unerwünschten Ereignissen – Interventionsende, Clozapin vs. Risperidon; Effektmaß: OR	92
Abbildung 8: Metaanalyse, Patientinnen und Patienten mit unerwünschten Ereignissen – Interventionsende, Aprepitant vs. Placebo; Effektmaß: OR.....	96
Abbildung 9: Metaanalyse, Patientinnen und Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen – Interventionsende, Cannabinoide vs. Placebo; Effektmaß: RD.....	98
Abbildung 10: Metaanalyse, Patientinnen und Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen – Interventionsende, Krampflöser und Stimmungsaufheller vs. Placebo; Effektmaß: RD	103
Abbildung 11: Metaanalyse, Patientinnen und Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen – Interventionsende, N-Acetylcysteine vs. Placebo; Effektmaß: RD.....	106
Abbildung 12: Metaanalyse, Patientinnen und Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen – Interventionsende, Clozapin vs. Risperidon; Effektmaß: OR.....	110
Abbildung 13: Metaanalyse, Patientinnen und Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen – Interventionsende, Aprepitant vs. Placebo; Effektmaß: OR.....	113

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
DGKJP	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e. V.
DG-Sucht	Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie e. V.
DSM-IV / DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen), Edition 4 oder 5
DSM-5-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen), Edition 5 Textrevision
DVG	Digitale-Versorgung-Gesetz
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (Bewertung von Empfehlungen, Entwicklung und Auswertung)
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme), 10. Revision
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
MWD	Mittelwertdifferenz
OR	Odds Ratio
PICO	Population-Intervention-Comparison-Outcome (Akronym für Studienteilnehmer, Interventionsgruppe, Vergleichsgruppe, Endpunkt)
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Risikodifferenz
SNRI	Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SSNRI	selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SSRI	selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz

1 Hintergrund

Auf Basis des Digitale-Versorgung-Gesetzes (DVG) kann die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) dem Bundesministerium für Gesundheit (BMG) Leitlinien vorschlagen, bei denen das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß SGB V (§§ 139a Abs. 3 Nr. 3, 139b Abs. 6) deren Entwicklung oder Aktualisierung mit Evidenzrecherchen unterstützen soll [1].

Der vorliegende Auftrag umfasst die Beantwortung von Fragestellungen zur Weiterentwicklung zu einer interdisziplinären S3-Leitlinie „Behandlung cannabisbezogener Störungen“ (Registernummer der AWMF: 076-005) [2].

2 Fragestellung

Folgende Fragestellung wird untersucht:

- Darstellung von Evidenz bezüglich der Effekte von pharmakotherapeutischen Interventionen (insbesondere Cannabinoide, Antidepressiva, Neuroleptika, Benzodiazepine) im Vergleich zu Placebo, einer anderen pharmakotherapeutischen Intervention oder einer anderen aktiven Behandlung (z. B. einer psychotherapeutischen Intervention) bei Patientinnen und Patienten mit cannabisbezogenen Störungen.

3 Projektverlauf

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Das IQWiG wurde am 24.06.2021 vom BMG beauftragt, die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e. V. (DGKJP) und die Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie e. V. (DG-Sucht) zur Weiterentwicklung zu einer interdisziplinären S3-Leitlinie „Behandlung cannabisbezogener Störungen“ [2] zu unterstützen.

Insgesamt wurden 4 Population-Intervention-Comparison-Outcome(PICO)-Fragen von den Leitlinienkoordinatorinnen und Leitlinienkoordinatoren in Abstimmung mit Patientenvertreterinnen und Patientenvertretern und mit Beratung durch die AWMF formuliert, zu denen das IQWiG jeweils auf Basis einer Projektskizze einen Evidenzbericht erstellt hat. Die Projektbearbeitung im IQWiG begann mit dem Kick-off-Treffen, an dem die Leitlinienkoordinatorinnen und -koordinatoren, eine Ansprechpartnerin der AWMF und Ansprechpartnerinnen des IQWiG teilnahmen. Das Kick-off-Treffen hat am 30.08.2021 stattgefunden. Diese Evidenzberichte wurden an die Koordinatorinnen und Koordinatoren der Leitlinienerstellung sowie an die zuständige Ansprechpartnerin für die Leitlinie bei der AWMF übermittelt.

Nach Abschluss aller Evidenzberichte für diesen Auftrag wurden diese zusammen an das BMG übermittelt und 4 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

4 Methoden

Die PICO-Fragestellung wird durch die Darstellung von Evidenzprofilen beantwortet. Die Erstellung der Evidenzprofile erfolgte auf Grundlage der methodischen Vorgaben von Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) [3] und ist konform zu den Allgemeinen Methoden [4].

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien

4.1.1 Population

In die Evidenzdarstellung wurden Studien mit Patientinnen und Patienten mit cannabisbezogenen Störungen, z. B. nach DSM-IV, DSM-5 oder ICD-10, aufgenommen. Dabei musste als Haupt- oder Nebendiagnose der schädliche, bzw. bis zur Abhängigkeit führende Konsum von pflanzlichem Cannabis nach DSM-IV, DSM-5 oder ICD-10 diagnostiziert oder systematisch erhoben worden sein.

Von der Population ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten, die Cannabis als Medizin erhalten oder synthetisch hergestellte Cannabinoide konsumieren.

4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfenden Interventionen stellten die Behandlung mit pharmakotherapeutischen Interventionen dar. Dazu gehörten insbesondere die folgenden Interventionen:

- Cannabinoide
- Antidepressiva
- Neuroleptika
- Benzodiazepine

Als Vergleichsintervention galten Placebo, eine andere pharmakotherapeutische Intervention oder eine andere aktive Behandlung (z. B. eine psychotherapeutische Intervention).

4.1.3 Endpunkte

Die Darstellung der Evidenzgrundlage erfolgte anhand von Endpunkten, die durch die Leitliniengruppe festgelegt und hinsichtlich ihrer Bedeutung für die Patientinnen und Patienten mit cannabisbezogenen Störungen den Kategorien „kritisch für die Entscheidung“ (im Folgenden: kritisch) und „wichtig, aber nicht kritisch für die Entscheidung (im Folgenden: wichtig)“ zugeordnet worden sind (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Endpunkte für vergleichende Interventionsstudien und ihre Bewertung

Zuordnung der Endpunkte	Endpunkte
Kritisch (Bewertung durch die Leitliniengruppe)	<ul style="list-style-type: none">▪ Cannabisabstinenz▪ Cannabiskonsum▪ Entzugsbeschwerden und Craving▪ unerwünschte Ereignisse
Wichtig (Bewertung durch die Leitliniengruppe)	<ul style="list-style-type: none">▪ Anschlussbehandlung

4.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Evidenzdarstellung einer medizinischen Intervention.

Für alle in Abschnitt 4.1.2 genannten Interventionen und alle in 4.1.3 genannten Endpunkte war eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Evidenzbericht flossen daher RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Evidenzdarstellung ein.

4.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

4.1.6 Publikationssprache

Die Publikation musste in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

4.1.7 Publikationszeitraum

Hinsichtlich des Publikationszeitraums bestand keine Einschränkung.

4.1.8 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle 2 sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen mussten, um in die Evidenzdarstellung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Population: Patientinnen und Patienten mit cannabisbezogenen Störungen (siehe auch Abschnitt 4.1.1)
E2	Prüfintervention: Behandlung mit pharmakotherapeutischen Interventionen (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E3	Vergleichsintervention: Placebo, eine andere pharmakotherapeutische Intervention, eine andere aktive Behandlung (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E4	kritische oder wichtige Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
E5	Studientypen: RCTs, wie in Abschnitt 4.1.4 formuliert
E7	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch (siehe auch Abschnitt 4.1.6)
E8	Vollpublikation verfügbar ^a
a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [5] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [6] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind. CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

4.1.9 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für die Einschlusskriterien E1 (Population), E2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) reichte es aus, wenn bei mindestens ca. 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten diese Kriterien erfüllt waren. Lagen für solche Studien Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vor, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurde auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen die Einschlusskriterien E1, E2 und E3 bei weniger als ca. 80 % erfüllt waren, konnten ggf. unberücksichtigt bleiben.

4.2 Informationsbeschaffung

4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Parallel zur Erstellung der Projektskizze erfolgte eine Recherche nach systematischen Übersichten in der Datenbank MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews), HTA Database sowie auf den Websites des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Die Suche wurde auf das Publikationsdatum ab 2016 eingeschränkt. Die Suche fand am 31.08.2021 statt. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang C.

Die Selektion erfolgte durch 1 Person und wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Es wurde geprüft, ob mindestens eine hochwertige und aktuelle systematische Übersicht infrage kam, deren Informationsbeschaffung als Grundlage für die Evidenzdarstellung verwendet werden konnte (im Folgenden: Basis-SÜ). Dafür erfolgte eine Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung dieser systematischen Übersicht(en). Konnte mindestens eine

diesbezüglich hochwertige und aktuelle Basis-SÜ identifiziert werden, wurden die zugrunde liegenden Studien beziehungsweise Dokumente von 1 Person auf deren Relevanz für die vorliegende Evidenzdarstellung geprüft und das Ergebnis von einer 2. Person überprüft.

Die finale Entscheidung, welche systematische(n) Übersicht(en) als Basis-SÜ für die Evidenzdarstellung herangezogen wurden, erfolgte nach Erstellung der Projektskizze anhand der darin festgelegten Kriterien. In jedem Fall wurden die Referenzlisten der identifizierten systematischen Übersichten hinsichtlich relevanter Primärstudien gesichtet (siehe Abschnitt 4.2.2).

4.2.2 Fokussierte Informationsbeschaffung von Studien

Für den Fall, dass mindestens eine systematische Übersicht als Basis-SÜ für die Informationsbeschaffung des Evidenzberichts verwendet werden konnte (siehe Abschnitt 4.2.1), wurde diese für die Informationsbeschaffung von Studien für den von der Übersicht abgedeckten Zeitraum herangezogen. Dieser Teil der Informationsbeschaffung wurde ergänzt um eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten für den nicht von der Übersicht abgedeckten Zeitraum. Gegebenenfalls wurde auf eine ergänzende fokussierte Informationsbeschaffung von Studien ganz verzichtet.

Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken wurden dabei berücksichtigt: Primäre Informationsquellen

- bibliografische Datenbanken
 - MEDLINE
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Studienregister (es erfolgte eine Einschränkung auf Studienergebnisse)
 - U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
 - World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
 - European Medicines Agency. EU Clinical Trials Register

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

- Anwendung weiterer Suchtechniken
 - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten
 - Identifizieren von Studienregistereinträgen zu eingeschlossen Studien

4.2.3 Selektion relevanter Studien

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Recherche

Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer wurden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der Einschlusskriterien bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente wurden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgten durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Informationsquellen

Rechercheergebnisse aus den folgenden Informationsquellen wurden von 1 Person auf Studien gesichtet:

- Studienregister
- Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten

Die identifizierten Studien wurden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftraten, wurden diese jeweils durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

4.3 Informationsdarstellung und Synthese

4.3.1 Darstellung der Einzelstudien

Alle für den Evidenzbericht notwendigen Informationen wurden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert. Ergaben sich im Abgleich der Informationen aus unterschiedlichen Dokumenten zu einer Studie (aber auch aus multiplen Angaben zu einem Aspekt innerhalb eines Dokumentes selbst) Diskrepanzen, die auf die Interpretation der Ergebnisse erheblichen Einfluss haben könnten, wurde dies an den entsprechenden Stellen des Berichts dargestellt.

Die Extraktion erfolgte durch eine Person und wurde von einer 2. Person auf Grundlage der Studien kontrolliert.

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten kritischen und wichtigen Endpunkten werden im Bericht vergleichend beschrieben.

Die Bewertung des Einflusses der Studienlimitationen auf die berichtsrelevanten Ergebnisse wird im Abschnitt 4.3.2 endpunktspezifisch pro Studie beschrieben. Anschließend werden die Informationen zu den ausgewählten Endpunkten in Evidenzprofilen zusammengeführt und analysiert [7]. Wenn möglich wurden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die in den Abschnitten 4.3.3 und 4.3.4 beschriebenen Verfahren eingesetzt.

Für binäre Daten wurde als relativer Effektschätzer primär das Odds Ratio (OR) herangezogen. Dabei wurde im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm bei der Berechnung von Effekt und Konfidenzintervall (KI) der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet. Für absolute Effekte wurde vorrangig die absolute Risikodifferenz (RD) verwendet. Das Basisrisiko wurde in der Regel durch den Median des Risikos der Kontrollgruppe in den eingeschlossenen Einzelstudien bestimmt. Auf Grundlage dieses angenommenen Basisrisikos wurden mithilfe des relativen Gesamtschätzers der Metaanalyse das absolute Risiko in der Interventionsgruppe und die Risikodifferenz errechnet. Zur Abschätzung der quantitativen Ergebnisunsicherheit wurden ergänzend die oberen und unteren Konfidenzintervallgrenzen der RD basierend auf den Konfidenzintervallgrenzen des relativen Gesamtschätzers der Metaanalyse berechnet. Wurde keine Metaanalyse durchgeführt, erfolgte eine Berechnung der RD pro Studie durch die Risiken in den beiden Behandlungsgruppen; als zugehöriges Konfidenzintervall wurde standardmäßig das KI nach der Wilson-Score-Methode [8] angegeben. Sollte das Ergebnis des CSZ-Tests [9] qualitativ nicht zum Ergebnis des KI nach der Wilson-Score-Methode, sondern zum Wald-KI passen, wurde dieses angegeben.

Für stetige Daten wurde primär die Mittelwertdifferenz (MWD) herangezogen. Falls notwendig (z. B. wenn verschiedene Skalen gepoolt werden sollten oder dies zur Bewertung der Qualität der Evidenz benötigt wurde), wurde außerdem eine standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD, z. B. Hedges' g) angegeben.

Ergebnisse konnten ggf. im Evidenzbericht unberücksichtigt bleiben, wenn ein großer Anteil der in die Auswertung eigentlich einzuschließenden Personen nicht in der Auswertung berücksichtigt worden war. Für die Entscheidung hierüber wurde sich an einem Anteil von ca. 70 % orientiert, die in der Auswertung mindestens berücksichtigt sein sollten.

Die Ergebnisse konnten ggf. auch dann unberücksichtigt bleiben, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Personen zwischen den Gruppen sehr groß war. Als Orientierung für die Entscheidung diente ein Unterschied von 15 Prozentpunkten.

4.3.2 Bewertung der Studienlimitationen (Verzerrungspotenzial)

Der Einfluss möglicher Studienlimitationen auf die Ergebnisse wurde endpunktspezifisch pro Studie insbesondere anhand folgender Kriterien bewertet:

- adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung
- Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

4.3.3 Metaanalysen

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien wurden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend wurde die Heterogenität des Studienpools anhand des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [10] untersucht. Ergab der Heterogenitätstest ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis ($p \geq 0,05$), wurde davon ausgegangen, dass die Schätzung eines gemeinsamen (gepoolten) Effekts sinnvoll ist. Im Fall von mindestens 5 Studien erfolgte die Metaanalyse mithilfe des Modells mit zufälligen Effekten nach der Methode von Knapp und Hartung unter Verwendung des Heterogenitätsschätzers nach Paule und Mandel [11]. Als Ergebnis wurde der gemeinsame Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Weil die Heterogenität im Fall weniger Studien nicht verlässlich geschätzt werden kann, wurden bei 4 oder weniger Studien gegebenenfalls Modelle mit festem Effekt verwendet. Waren in einer Metaanalyse nur 2 Studien enthalten, so wurde aus pragmatischen Gründen regelhaft ein Modell mit festem Effekt gewählt, wenn keine deutlichen Gründe dagegensprachen. Bei 3 und 4 Studien erfolgte vorzugsweise eine Metaanalyse nach der Methode von Knapp und Hartung, sofern das Konfidenzintervall informativ war und kein Widerspruch zu einer qualitativen Zusammenfassung bestand. Andernfalls wurde ein Modell mit festem Effekt verwendet, wenn keine deutlichen Gründe dagegensprachen. War ein Modell mit festem Effekt nicht vertretbar, blieb es bei der Schätzung nach Knapp und Hartung.

Ergab der Heterogenitätstest ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p < 0,05$), wurde untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählen methodische und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren. Konnte die Heterogenität durch diese Faktoren erklärt werden, wurde das Poolen der Effekte ggf. auf Subgruppen beschränkt [12]. Konnte die Heterogenität nicht erklärt werden, so wurde, sofern möglich, ebenfalls ein gemeinsamer (gepoolter) Effekt berechnet. Dabei ist zu beachten, dass ein gepoolter Effekt bei bedeutsamer Heterogenität möglicherweise nicht sinnvoll interpretierbar ist. Von der Berechnung eines gepoolten Effekts wurde abgesehen, falls sich die Konfidenzintervalle der eingehenden Studien nur gering oder gar nicht überlappten und gleichzeitig die Effektschätzungen der Studien in unterschiedliche Richtungen wiesen.

4.3.4 Bewertung der Qualität der Evidenz

Alle für den Evidenzbericht relevanten Ergebnisse wurden hinsichtlich der Beeinflussung durch Studienlimitationen, des Risikos von Publikationsbias, der Genauigkeit und Konsistenz der Effekte, der Übertragbarkeit und ggf. hinsichtlich möglicher Aspekte zur Aufwertung der Qualität der Evidenz überprüft. Für jeden für die Entscheidung kritischen und wichtigen Endpunkt wurde eine endpunktbezogene studienübergreifende Aussage zur Qualität der Evidenz in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen und diese in eine der Stufen hohe, moderate, niedrige und sehr niedrige Qualität der Evidenz entsprechend der GRADE-Guideline eingeteilt [13,14]:

- Eine hohe Qualität der Evidenz bedeutet, dass der wahre Effekt sehr sicher nahe bei dem Effektschätzer liegt.
- Eine moderate Qualität der Evidenz bedeutet, dass der wahre Effekt wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer liegt, aber die Möglichkeit besteht, dass er relevant verschieden ist.
- Eine niedrige Qualität der Evidenz bedeutet, dass der wahre Effekt durchaus relevant verschieden zum Effektschätzer sein kann.
- Eine sehr niedrige Qualität der Evidenz bedeutet, dass der wahre Effekt wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer ist.

Die Bewertung erfolgte durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Ergebnissen aus RCTs wurde im 1. Bewertungsschritt eine hohe, Ergebnissen aus Beobachtungsstudien eine niedrige Qualität der Evidenz attestiert [13]. Von dieser rein designbedingten Einschätzung ausgehend, wurde bei Studienlimitationen, einem Risiko von Publikationsbias, fehlender Genauigkeit der Effekte, inkonsistenten Effekten oder eingeschränkter Übertragbarkeit die Qualität der Evidenz abgewertet sowie bei (sehr) großen Effekten, einer Dosis-Wirkungs-Beziehung oder, wenn die Berücksichtigung aller potenziellen Confounder zu einer Effekterhöhung / Verstärkung des beobachteten Ergebnisses führen würde, aufgewertet. Unterstützend für diese Bewertungsschritte konnten Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden.

4.3.4.1 Abwertung der Qualität der Evidenz

A: Studienlimitationen

Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund von schwerwiegenden oder sehr schwerwiegenden Studienlimitationen um 1 oder 2 Stufen abgewertet, wenn starke Limitierungen in einem oder mehreren der in Abschnitt 4.3.2 genannten Kriterien das Vertrauen in die Effektschätzung beeinträchtigten. Die endpunktbezogene studienübergreifende Bewertung der Studienlimitationen erfolgte unter Berücksichtigung des Einflusses der einzelnen Studien auf die Effektschätzung für jeden Endpunkt. Gründe für eine Abwertung wurden transparent beschrieben [15].

B: Inkonsistente (heterogene) Effekte

Die Qualität der Evidenz wurde bei Inkonsistenz (unerklärter Heterogenität) zwischen Studienergebnissen um 1 oder 2 Stufen abgewertet. Die Einschätzung einer möglichen Heterogenität erfolgte anhand der in Abschnitt 4.3.3 beschriebenen Kriterien.

Falls für binäre Daten Metaanalysen für 2 Effektmaße durchgeführt wurden und eine der beiden einen statistisch signifikanten Gruppenunterschied anzeigte, wurde die Inkonsistenz anhand dieser Metaanalyse bewertet. War der Gruppenunterschied für beide Effektmaße nicht statistisch signifikant, wurde die Bewertung in der Regel anhand des relativen Effektmaßes vorgenommen.

Bei stetigen Daten wurde die Bewertung in der Regel anhand der Metaanalyse der Mittelwertdifferenz vorgenommen. Falls die fehlende Genauigkeit anhand der standardisierten Mittelwertdifferenz bewertet wurde, wurde die Inkonsistenz auch anhand dieser Metaanalyse bewertet.

Eine Abwertung um 1 Stufe erfolgte, wenn der Heterogenitätstest ein signifikantes Ergebnis lieferte. Um 2 Stufen konnte z. B. abgewertet werden, wenn aufgrund der Heterogenität der Studienergebnisse keine gepoolte Effektschätzung berechnet wurde.

C: Indirektheit

Die Qualität der Evidenz wurde bei starker oder sehr starker Indirektheit um 1 oder 2 Stufen abgewertet. Indirektheit konnte auf Abweichungen zwischen dem PICO und den Einschlusskriterien der Studien basieren [16].

D: Publikationsbias

Die Qualität der Evidenz wurde um 1 oder 2 Stufen abgewertet, wenn ein Publikationsbias wahrscheinlich oder sehr wahrscheinlich war.

Kriterien für die Annahme eines Publikationsbias umfassten eine Evidenzgrundlage, welche vorrangig auf kleinen Studien und wenigen Ereignissen beruhte, einen beobachteten Zusammenhang zwischen Größe der Effektschätzung und Studiengröße (oder Genauigkeit der Effekte) zeigte, Studienabbrüche auf der Grundlage von hohen Effektschätzungen aufwies oder Auffälligkeiten in der gesichteten Datenlage erkennen ließ [17].

E: Fehlende Genauigkeit der Effekte

Die Qualität der Evidenz wurde wegen geringer oder sehr geringer Genauigkeit der Effekte um 1 oder 2 Stufen abgewertet. Maßgeblich hierfür war neben der Lage und Breite des 95 %-Konfidenzintervalls auch die Wahl des Metaanalysemodells (zufällige Effekte oder fester Effekt) (siehe Abschnitt 4.3.3). Außerdem konnten sehr kleine Fallzahlen zu einer Abwertung wegen fehlender Genauigkeit führen [18]. Bei ausreichender Patientenzahl wurde regelhaft nicht abgewertet, wenn das Konfidenzintervall eines gepoolten Effekts (relativ oder absolut im Fall binärer Daten bzw. Mittelwertdifferenz oder standardisierte Mittelwertdifferenz im Fall stetiger Daten) einen signifikanten Unterschied anzeigte.

Andernfalls erfolgte eine Abwertung wegen fehlender Präzision, falls das Konfidenzintervall (des relativen Effekts bei binären Daten bzw. Hedges' g bei stetigen Daten) einen großen Effekt und gleichzeitig auch den Nulleffekt überdeckte. Bei binären Daten wurde unter einem großen Effekt eine Halbierung oder eine Verdopplung (0,5 oder 2) des relativen Effekts verstanden. Bei stetigen Daten wurde von einem großen Effekt ausgegangen, wenn das Konfidenzintervall für eine standardisierte Mittelwertdifferenz die Grenze 0,5 oder $-0,5$ umfasst. In diesen Fällen sollte eine Abwertung wegen fehlender Genauigkeit um 1 Stufe in Betracht gezogen werden. Eine Abwertung um 2 Stufen wurde in Fällen in Betracht gezogen, in denen die zuvor

genannten Konfidenzintervallgrenzen beide, d. h. z. B. im Fall binärer Daten sowohl 0,5 als auch 2 im Konfidenzintervall enthalten waren.

4.3.4.2 Aufwertung der Qualität der Evidenz

A: Große Effekte

Die Qualität der Evidenz sollte in methodisch guten, nicht randomisierten Interventionsstudien bei großen bzw. sehr großen Effekten um 1 oder 2 Stufen aufgewertet werden. Eine Aufwertung um 1 Stufe war bei großen Effekten möglich, wenn beispielsweise das relative Risiko zwischen 2 und 5 bzw. zwischen 0,2 und 0,5 lag, ohne dass plausible Confounder diesen Effekt verringern konnten. Eine Aufwertung um 1 weitere Stufe konnte bei sehr großen Effekten erfolgen, wenn beispielsweise das relative Risiko über 5 bzw. unter 0,2 liegt, keine relevanten Verzerrungsrisiken vorlagen und die Effekte präzise (mit hinreichend schmalen Konfidenzintervallen) geschätzt werden konnten [19].

B: Dosis-Wirkungs-Beziehung

Die Qualität der Evidenz sollte bei einer Dosis-Wirkungs-Beziehung aufgewertet werden [19].

C: Confounding

Die Qualität der Evidenz sollte bei einer möglichen Verstärkung des beobachteten Ergebnisses bei Berücksichtigung aller potenziellen Confounder oder Verzerrungsquellen aufgewertet werden [19].

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Von den 3 identifizierten systematischen Übersichten mit 4 Dokumenten (siehe Abschnitt 8.1) wurden 2 systematische Übersichten (siehe Tabelle 3) als ausreichend aktuell und hochwertig bewertet und zum Zweck der Identifizierung von Studien (Kondo 2020, Nielsen 2019) bzw. zur Übernahme von Ergebnissen (Nielsen 2019) berücksichtigt. Die Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung dieser Basis-SÜs findet sich in Anhang B.

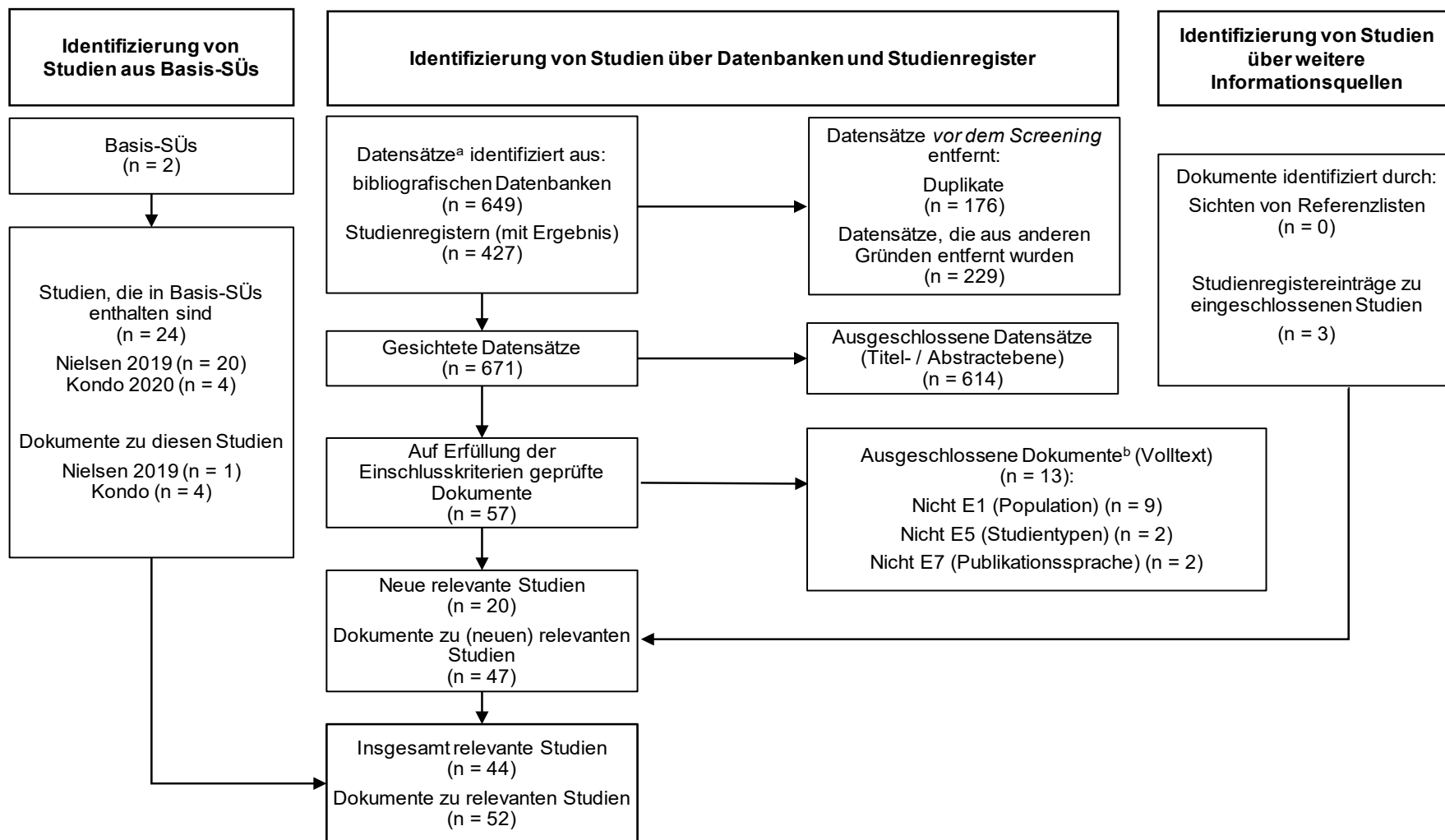
Tabelle 3: Berücksichtigte systematische Übersichten

Dokument	Vollpublikation
Kondo 2020	ja [20,21]
Nielsen 2019	ja [22]

In den Basis-SÜs wurden 24 relevante Studien identifiziert. Es erfolgte eine ergänzende fokussierte Suche nach Studien in bibliografischen Datenbanken für den Zeitraum (ab 2019), der nicht durch die berücksichtigten Basis-SÜs abgedeckt war. Für alle weiteren Informationsquellen wurde ohne zeitliche Beschränkung gesucht.

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der Informationsbeschaffung inklusive Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken (letzte Suche am 04.10.2021) und der Suche in Studienregistern (letzte Suche am 07.10.2021) sind in Anhang C dargestellt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, jedoch ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt 8.2.



a. Datensatz: Titel oder Abstract (oder beides) einer Studie, der in einer Datenbank oder auf einer Website indiziert ist (z. B. Titel oder Abstract, der in MEDLINE indiziert ist)

b. nicht gelistete Ein- und Ausschlusskriterien (n = 0)

Abbildung 1: Ergebnis der Informationsbeschaffung

Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnten insgesamt 44 relevante Studien identifiziert werden (siehe auch Tabelle 4). Während die Basis-SÜ Kondo 2020 ausschließlich zur Übernahme der Informationsbeschaffung und Identifizierung von relevanten Studien diente, eignete sich die Basis-SÜ Nielsen 2019 darüber hinaus für eine Übernahme von Ergebnissen.

Die Basis-SÜ Nielsen 2019 erfüllte neben der qualitativ hochwertigen Informationsbeschaffung folgende weitere Kriterien:

- Es lag eine ausreichende methodische Qualität vor (ein Score von 5 Punkten des Oxman-Guyatt-Index; siehe Anhang B).
- Es wurden Ergebnisse für alle die als „kritisch für die Entscheidung“ eingestuft Endpunkte berichtet (Cannabisabstinenz, Cannabiskonsum, Entzugsbeschwerden und Craving, unerwünschte Ereignisse).
- Es wurden Evidenzprofile gemäß dem methodischen Vorgehen nach GRADE erstellt.

Darstellung der Ergebnisse aus der systematischen Übersicht

Grundsätzlich erfolgte aus den 20 relevanten Studien aus Nielsen 2019 eine direkte Übernahme der relevanten Informationen. Diese umfassten Studiencharakteristika, Ergebnisse, Bewertungen der Studienlimitationen sowie GRADE-Bewertungen. Um eine Transparenz zu gewährleisten, wurden im vorliegenden Bericht alle Informationen, welche aus der Basis-SÜ Nielsen 2019 übernommen worden waren, kursiv gesetzt.

Ganze Evidenzprofile wurden ausschließlich übernommen, wenn sich für den dargestellten Evidenzkörper, z. B. durch ergänzende Ergebnisse oder den Ausschluss nicht relevanter Studien, keine Änderung ergab. Ist in der Basis-SÜ Nielsen 2019 kein passendes Evidenzprofil dargestellt, erfolgte eine Übernahme der relevanten Daten, um eine Analyse der Daten vorzunehmen. Im Fall einer Metaanalyse erfolgte in den abgebildeten Forest Plots eine getrennte Darstellung der übernommenen und zusätzlich identifizierten Daten. In allen Fällen, in denen eine Änderung der berücksichtigten Daten erfolgte, wurde eine eigene Bewertung des neuen Evidenzkörpers vorgenommen. Bei der Übernahme von Ergebnissen aus der Basis-SÜ erfolgte im Evidenzprofil ein Verweis auf die entsprechende Stelle, aus der die Daten extrahiert wurden. Bei der Übernahme von Beschreibungen wie z. B. Studiencharakteristika oder Einschlusskriterien erfolgte ausschließlich eine Kursivsetzung ohne Angabe der Textstellen. Dies gilt ebenfalls für die Bewertung der Studienlimitationen, welche für Studien aus der Basis-SÜ vollständig übernommen wurden.

Die Gruppierung der Arzneimittel nach Wirkstoffen erfolgte in Anlehnung an die Gruppierung der Basis-SÜ Nielsen 2019. Die Wirkstoffgruppe der Cannabinoide wurde in den meisten Studien untersucht (n = 10). Weitere Wirkstoffgruppen bzw. Wirkstoffe waren:

- Antidepressiva (aufgeteilt nach selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI), selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI), atypische)
- Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI): Atomoxetin
- N-Acetylcystein
- Krampflöser und Stimmungsaufheller
- Angstlöser
- Oxytocin
- Benzodiazepine
- Neuroleptika
- sonstige Arzneimittel

Tabelle 4: Studienpool der Evidenzdarstellung (mehrseitige Tabelle)

Wirkstoffgruppe Studie	Verfügbare Dokumente	
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern
Cannabinoide		
<i>Allsop 2014^a</i>	ja [22]	nein / nein
Freeman 2021	ja [23]	ja [24,25] / ja [24]
Hill 2017	ja [26]	ja [27] / ja
<i>Levin 2011</i>	ja [22,28]	ja [29] / ja
<i>Levin 2016</i>	ja [22,28]	ja [30] / ja
Lintzeris 2019	ja [31,32]	ja [33] / nein
<i>Trigo 2018</i>	ja [22]	ja [34] / ja
NCT00480441 ^a	nein	ja [35] / ja
NCT01598896	nein	ja [36] / ja
NCT03102918	nein	ja [37] / ja
Antidepressiva (SSRI)		
<i>Cornelius 2010</i>	ja [22]	ja [38] / ja
<i>Weinstein 2014</i>	ja [22]	nein
Antidepressiva (SSNRI)		
<i>Frewen 2007^a</i>	ja [22]	nein
<i>Levin 2013</i>	ja [22]	ja [39] / ja
Antidepressiva (atypisch)		
<i>Carpenter 2009^a</i>	ja [22]	nein
<i>Penetar 2012^a</i>	ja [22]	nein
NCT00936299	nein	ja [40] / ja
Krampflöser und Stimmungsaufheller		
<i>Johnston 2014</i>	ja [22]	nein
<i>Levin 2004</i>	ja [22]	nein
<i>Mason 2012</i>	ja [22]	ja [41] / ja
<i>Miranda 2017</i>	ja [22,42]	ja [43] / ja
Prisciandaro 2021	ja [44]	[45] / ja
NCT00974376	nein	ja [46] / ja
Angstlöser		
<i>McRae-Clark 2009</i>	ja [22]	nein
<i>McRae-Clark 2015</i>	ja [22]	ja [47] / ja
SNRI (Atomoxetin)		
<i>McRae-Clark 2010</i>	ja [22]	ja [48] / ja
N-Acetylcystein		
<i>Gray 2012</i>	ja [22]	ja [49] / ja
<i>Gray 2017</i>	ja [22,50-53]	ja [54] / ja

Tabelle 4: Studienpool der Evidenzdarstellung (mehrseitige Tabelle)

Wirkstoffgruppe Studie	Verfügbare Dokumente	
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern
Oxytocin		
<i>Sherman 2017</i>	ja [22]	ja [55] / ja
NCT01335789	nein	ja [56] / ja
Benzodiazepine		
NCT02913924	nein	ja [57] / ja
Neuroleptika		
Mariani 2021	ja [58]	ja [59] / ja
Schnell 2014 ^a	ja [60]	ja [61] / nein
NCT00573287	nein	ja [62] / ja
NCT01639872	nein	ja [63] / ja
Sonstige Arzneimittel		
Gilbert 2020	ja [64]	ja [65] / ja
Sugarman 2019	ja [66]	nein
NCT00158249	nein	ja [67] / ja
NCT01611948	nein	ja [68] / ja
NCT02011516	nein	ja [69] / ja
NCT02210195	nein	ja [70] / ja
NCT02439814	nein	ja [71] / ja
NCT02803229	nein	ja [72] / ja
NCT02892110	nein	ja [73] / ja
a. keine verwertbaren Daten SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSNRI: Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren		

5.2 Charakteristika der in die Evidenzdarstellung eingeschlossenen Studien

6 der 44 eingeschlossenen Studien erfüllten zwar die formalen Einschlusskriterien, berichteten jedoch keine verwertbaren Daten (siehe Tabelle 9) und wurden in der weiteren Evidenzdarstellung nicht berücksichtigt. In Allsop 2014 lag für den einzigen berichteten Endpunkt Entzugsbeschwerden lediglich die Dauer der Reduktion der Entzugsbeschwerden vor. In der Studie NCT00480441 erfolgte für die Endpunkte Patientinnen und Patienten mit unerwünschten Ereignissen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen keine getrennte Darstellung der Ergebnisse für die Interventionsgruppe und für die Vergleichsgruppe. In der Studie Frewen 2007 wurden für den Endpunkt Cannabiskonsum ausschließlich Ergebnisse für die Interventionsgruppe berichtet. Für den Endpunkt Entzugsbeschwerden lag ausschließlich eine deskriptive Beschreibung vor. In der Studie Carpenter 2009 lag für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse keine quantitative Beschreibung der Ereignisse vor. In der Studie Penetar 2012 lag für den Endpunkt Entzugsbeschwerden keine quantitative Beschreibung der

Ergebnisse vor. In der Studie Schnell 2014 lagen zu den Endpunkten Cannabiskonsum und unerwünschte Ereignisse keine Effektschätzungen mit Präzisionsmaß vor oder es konnten keine berechnet werden.

Eine weitere Darstellung dieser Studien erfolgte ausschließlich in der Matrix der Endpunkte (siehe Tabelle 9).

Studiendesign und Studienpopulationen

In diesem Abschnitt erfolgt eine Beschreibung der Charakterisierungen der Studienpopulationen aus den eingeschlossenen Studien.

Dabei handelt es sich um 38 RCTs, welche überwiegend in den USA sowie in Australien, Deutschland, Großbritannien, Israel und Kanada durchgeführt wurden. 36 Studien berichteten Placebo-Vergleiche. In 2 Studien wurde der Vergleich der Neuroleptika Risperidon und Clozapin untersucht. Alle Studien, die den Zeitraum der Durchführung berichteten, wurden innerhalb des letzten Jahrzehnts (2010 bis 2020) abgeschlossen. Die Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten war größtenteils gering. Dabei betrug die Zahl der berücksichtigten Patientinnen und Patienten für die relevanten Vergleiche in 8 Studien 20 oder weniger Patientinnen und Patienten, in 12 weiteren Studien zwischen 21 und 50 Patientinnen und Patienten und in 7 weiteren Studien waren es 51 und 100 berücksichtigte Patientinnen und Patienten. Die Studiendauer betrug in den meisten Studien etwa 8 bis einschließlich 16 Wochen. Jedoch gab es auch einige Studien mit einer deutlich kürzeren Studiendauer von wenigen Wochen sowie 1 Studie mit einer Dauer von lediglich 1 Tag. Einzelne Studien wiesen eine längere Studiendauer von etwa 24 Wochen auf (Trigo 2018, Weinstein 2014, NCT00573287).

Tabelle 5: Charakteristika der in die Evidenzdarstellung eingeschlossenen Studie (mehrseitige Tabelle)

Wirkstoffgruppe Studie	Studien- design	Patientenzahl (randomisiert) N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studien- dauer
Cannabinoide						
Freeman 2021	RCT	I: 59; C:23	Cannabidiol	Placebo	Großbritannien; 2014–2017	12 Wochen
Hill 2017	RCT	I: 10; C: 8	Nabilon	Placebo	USA; 2010–2017	14 Wochen
<i>Levin 2011</i>	<i>RCT</i>	<i>I: 79; C: 77</i>	<i>Dronabinol</i>	<i>Placebo</i>	<i>USA; k. A.</i>	<i>12 Wochen</i>
<i>Levin 2016</i>	<i>RCT</i>	<i>I: 61; C: 61</i>	<i>Dronabinol</i>	<i>Placebo</i>	<i>USA; k. A.</i>	<i>11 Wochen</i>
Lintzeris 2019	RCT	I: 64; C: 73	Nabiximols	Placebo	Australien; 2016–2017	12 Wochen
<i>Trigo 2018</i>	<i>RCT</i>	<i>I: 20; C: 20</i>	<i>Nabiximols</i>	<i>Placebo</i>	<i>Kanada; k. A.</i>	<i>24 Wochen</i>
NCT01598896	RCT	I: 3; C: 4	Dronabinol- Clonidin	Placebo	USA, 2012–2017	14 Wochen
NCT03102918	RCT	I: 5; C: 5	Cannabidiol	Placebo	USA; 2016–2017	14 Wochen
Antidepressiva (SSRI)						
<i>Cornelius 2010</i>	<i>RCT</i>	<i>I: 34; C: 36</i>	<i>Fluoxetin</i>	<i>Placebo</i>	<i>USA; k. A.</i>	<i>12 Wochen</i>
<i>Weinstein 2014</i>	<i>RCT</i>	<i>I: 26; C: 26</i>	<i>Escitalopram</i>	<i>Placebo</i>	<i>Israel; k. A.</i>	<i>23 Wochen</i>
Antidepressiva (SSNRI)						
<i>Levin 2013</i>	<i>RCT</i>	<i>I: 51; C: 52</i>	<i>Venlafaxin</i>	<i>Placebo</i>	<i>USA; k. A.</i>	<i>12 Wochen</i>
Antidepressiva (atypisch)						
NCT00936299	RCT	I: 53; C: 52	Bupropion	Placebo	USA; 2009–2013	16 Wochen
Krampflöser und Stimmungsaufheller						
<i>Johnston 2014</i>	<i>RCT</i>	<i>I: 16; C: 22</i>	<i>Lithium</i>	<i>Placebo</i>	<i>Australien; k. A.</i>	<i>12 Wochen</i>
<i>Levin 2004</i>	<i>RCT</i>	<i>I:13; C:12</i>	<i>Natriumvalproat</i>	<i>Placebo</i>	<i>USA; k. A.</i>	<i>8 Wochen</i>
<i>Mason 2012</i>	<i>RCT</i>	<i>I:25; C: 25</i>	<i>Gabapentin</i>	<i>Placebo</i>	<i>USA; k. A.</i>	<i>12 Wochen</i>
<i>Miranda 2017</i>	<i>RCT</i>	<i>I: 40; C: 26</i>	<i>Topiramal</i>	<i>Placebo</i>	<i>USA; k. A.</i>	<i>6 Wochen</i>
Prisciandaro 2021	RCT, crossover	I: 22; C:22	Gabapentin	Placebo	USA; 2017–2019	2 Wochen
NCT00974376	RCT	I: 75; C: 75	Gabapentin	Placebo	USA; 2009–2016	12 Wochen
Angstlöser						
<i>McRae-Clark 2009</i>	<i>RCT</i>	<i>I: 23; C: 27</i>	<i>Buspiron</i>	<i>Placebo</i>	<i>USA; k. A.</i>	<i>12 Wochen</i>
<i>McRae-Clark 2015</i>	<i>RCT</i>	<i>I: 88; C: 87</i>	<i>Buspiron</i>	<i>Placebo</i>	<i>k. A.</i>	<i>12 Wochen</i>
SNRI (Atomoxetin)						
<i>McRae-Clark 2010</i>	<i>RCT</i>	<i>I: 19; C: 19</i>	<i>Atomoxetin</i>	<i>Placebo</i>	<i>USA; k. A.</i>	<i>12 Wochen</i>
N-Acetylcystein						
<i>Gray 2012</i>	<i>RCT</i>	<i>I: 58; C: 58</i>	<i>N-Acetylcystein</i>	<i>Placebo</i>	<i>USA; k. A.</i>	<i>8 Wochen</i>
<i>Gray 2017</i>	<i>RCT</i>	<i>I: 153; C: 149</i>	<i>N-Acetylcystein</i>	<i>Placebo</i>	<i>USA; k. A.</i>	<i>12 Wochen</i>
Oxytocin						
<i>Sherman 2017</i>	<i>RCT</i>	<i>I: 8; C: 8</i>	<i>Oxytocin</i>	<i>Placebo</i>	<i>USA; k. A.</i>	<i>4 Wochen</i>
NCT01335789	RCT	I: 8; C: 8	Oxytocin	Placebo	USA; 2011–2012	k. A.

Tabelle 5: Charakteristika der in die Evidenzdarstellung eingeschlossenen Studie (mehrseitige Tabelle)

Wirkstoffgruppe Studie	Studien-design	Patientenzahl (randomisiert) N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studien-dauer
Benzodiazepine						
NCT02913924	RCT	I: 34; C: 34	Clonazepam	Placebo	USA; 2016–2020	12 Wochen
Neuroleptika						
Mariani 2021	RCT	I: 66; C: 64	Quetiapin	Placebo	USA, 2012–2017	12 Wochen
NCT00573287	RCT	I: 7; C: 7	Risperidon	Clozapin	USA, 2006–2011	24 Wochen
NCT01639872	RCT	I: 25; C: 24	Risperidon	Clozapin	USA, 2013–2017	12 Wochen
Sonstige Arzneimittel						
Gilbert 2020	RCT	I: 63; C: 64	Nikotinpflaster	Placebo	USA; 2011–2014	15 Tage
Sugarman 2019	RCT	I: 18; C: 16	Galantamin	Placebo	USA; k. A.	10 Tage
NCT00158249	RCT	I: 10; C: 11	CDP-Cholin	Placebo	USA; 2009–2014	8 Wochen
NCT01611948	RCT	I: 32; C: 38	Aprepitant	Placebo	USA; 2011–2015	12 Wochen
NCT02011516	RCT	I: 8; C: 8	Baclofen	Placebo	USA; 2013–2015	12 Wochen
NCT02210195	RCT	I: 10; C: 10	Aprepitant	Placebo	USA; 2014–2016	12 Wochen
NCT02803229	RCT	I: 13; C: 15	Amphetamin	Placebo	USA; 2016–2020	12 Wochen
NCT02439814	RCT	I: 11; C: 10	Pregnenolon	Placebo	USA; 2015–2016	1 Tag
NCT02892110	RCT	I: 35; C: 37	Vareniclin	Placebo	USA; 2017–2018	6 Wochen
C: Vergleich; I: Prüfindervention; k. A: keine Angaben; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSNRI Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; THC: Tetrahydrocannabinol						

Charakterisierung der Prüf- und Vergleichsintervention

Eine Übersicht der Prüf- und Vergleichsinterventionen wird in Tabelle 7 dargestellt.

Die verwendeten Dosierungen pro Arzneimittel sowie die Art und Dauer der Anwendung waren zwischen den Studien weitestgehend vergleichbar.

9 weitere Arzneimittel wurden keiner Wirkstoffgruppe zugeordnet und unter „sonstige Arzneimittel“ dargestellt.

Mit Ausnahme von 2 Studien erfolgte in allen Studien ein Vergleich mit Placebo. Ausschließlich 2 der 3 Studien zu Neuroleptika zogen Clozapin als Vergleichsintervention heran, welches in der Behandlung der in diesen Studien untersuchten Patientenpopulation mit Schizophrenie und komorbider cannabisbezogener Störung als Standard gilt.

Tabelle 6: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Wirkstoffgruppe Studie	Intervention	Vergleich	Begleittherapie
Cannabinoide			
Freeman 2020	Cannabidiol Dosierung: ▪ Interventionsgruppe 1: 400 mg/Tag ▪ Interventionsgruppe 2: 800 mg/Tag Dauer: ▪ 4 Wochen	Placebo	Kurzzeittherapie: ▪ 6 Sitzungen motivierende Gesprächsführung innerhalb der ersten 4 Wochen
Hill 2017	Nabilon Dosierung: ▪ 0,5 mg/Tag (Tag 1–7) ▪ 1 mg/Tag (Tag 8–14) ▪ 1,5 mg/Tag (Tag 15–21) ▪ 2 mg/Tag (4 Wochen) ▪ 3-wöchige Absetzphase Dauer: ▪ 10 Wochen	Placebo	▪ verhaltenstherapeutische Beratung
Levin 2011	<i>Dronabinol (oral)</i> <i>Dosierung:</i> ▪ <i>initial 10 mg/Tag</i> ▪ <i>Steigerung auf 2-mal 20 mg/Tag oder</i> <i>max. verträgliche Dosis</i> <i>Dauer:</i> ▪ <i>k. A.</i>	<i>Placebo</i>	▪ <i>wöchentliche</i> <i>Einzeltherapie</i> <i>basierend auf</i> <i>Bewältigungsstrategien</i> ▪ <i>ergänzende MET</i>

Tabelle 6: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrsseitige Tabelle)

Wirkstoffgruppe Studie	Intervention	Vergleich	Begleittherapie
<i>Levin 2016</i>	<i>Dronabinol+ Lofexidin</i> Dosierung: ▪ 26 mg/Tag + 1,8 mg/Tag Dauer: ▪ k. A.	<i>Placebo</i>	▪ wöchentliche Therapie zur Rückfallprävention ▪ wöchentliche Motivationstherapie
<i>Lintzeris 2019</i>	Nabiximols (orales Spray) Zusammensetzung (Sprühstoß): ▪ THC 2,7 mg ▪ Cannabidiol 2,5 mg Dosierung: ▪ maximal 4-mal 8 Sprühstöße/Tag (86,4 mg THC; 80 mg CBD) Dauer: ▪ 12 Wochen	Placebo	▪ 6 Sitzungen Beratung basierend auf kognitiver Verhaltenstherapie
<i>Trigo 2018</i>	<i>Nabiximols (orales Spray)</i> Dosierung: ▪ nach Bedarf bis zu 113,4 mg THC + 105 mg Cannabidiol Dauer: k. A.	<i>Placebo</i>	▪ wöchentliche MET ▪ wöchentliche kognitive Verhaltenstherapie
NCT01598896	Dronabinol (oral) Dosierung: ▪ 3-mal 5 mg/Tag Clonidin (oral) ▪ 2-mal 0,1 mg/Tag Dauer: ▪ 10 Wochen	Placebo	k. A.

Tabelle 6: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Wirkstoffgruppe Studie	Intervention	Vergleich	Begleittherapie
NCT03102918	Cannabidiol Dosierung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1-mal 100 mg/Tag (Tag 1–2) ▪ 2-mal 100 mg (Tag 3–4) ▪ 2-mal 200 mg (Tag 5–6) ▪ 2-mal 400 mg (Tag 7, Woche 2–5) ▪ Absetzphase (Woche 6) Dauer: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 6 Wochen 	Placebo	k. A.
Antidepressiva (SSRI)			
<i>Cornelius 2010</i>	<i>Fluoxetin</i> Dosierung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ initial: 10 mg/Tag ▪ Steigerung auf 20 mg/Tag nach 2 Wochen Dauer: <ul style="list-style-type: none"> ▪ k. A. 	<i>Placebo</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 9 Sitzungen kognitive Verhaltenstherapie für Depressionen und Cannabiskonsum ▪ Motivationstherapie
<i>Weinstein 2014</i>	<i>Escitalopram</i> Dosierung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 10 mg/Tag Dauer: <ul style="list-style-type: none"> ▪ k. A. 	<i>Placebo</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wöchentliche kognitive Verhaltenstherapie zur Rückfallprävention und MET
Antidepressiva (SSNRI)			
<i>Levin 2013</i>	<i>Venlafaxin retard (oral)</i> Dosierung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ maximal 375 mg/Tag Dauer: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 11 Wochen 	<i>Placebo</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wöchentliche kognitive Verhaltenstherapie zur Behandlung des Cannabiskonsums
Antidepressiva (atypisch)			
NCT00936299	Bupropion Dosierung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 300 mg/Tag Dauer: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 16 Wochen 	Placebo	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kognitive Verhaltenstherapie

Tabelle 6: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Wirkstoffgruppe Studie	Intervention	Vergleich	Begleittherapie
Krampflöser und Stimmungsaufheller			
<i>Johnston 2014</i>	<i>Lithium</i> <i>Dosierung:</i> ▪ 2-mal 500 mg/Tag <i>Dauer:</i> ▪ 8 Tage	<i>Placebo</i>	▪ <i>Standard Entzugsbehandlung</i> ▪ <i>symptomatische Pharmakotherapie</i>
<i>Levin 2004</i>	<i>Divalproex sodium</i> <i>Dosierung:</i> ▪ <i>initial: 500 mg/Tag</i> ▪ <i>wirkungsabhängige Steigerung auf max. 2 g/Tag</i> <i>Dauer:</i> ▪ <i>k. A.</i>	<i>Placebo</i>	▪ <i>wöchentliche individuelle kognitive Verhaltenstherapie</i>
<i>Mason 2012</i>	<i>Gabapentin</i> <i>Dosierung:</i> ▪ <i>initial: 300 mg/Tag</i> ▪ <i>Steigerung auf 1200 mg/Tag</i> <i>Dauer:</i> ▪ <i>k. A.</i>	<i>Placebo</i>	▪ <i>wöchentliche individuelle abstinenzorientierte Beratung</i>
<i>Miranda 2017</i>	<i>Topiramate</i> <i>Dosierung:</i> ▪ <i>4-wöchige Dosistitration bis 200 mg/Tag (über 2 Wochen)</i> <i>Dauer:</i> ▪ <i>k. A.</i>	<i>Placebo</i>	▪ <i>3 Sitzungen MET vierzehntägig</i>
<i>Prisciandaro 2021</i>	<i>Gabapentin</i> <i>Dosierung:</i> ▪ 1200 mg/Tag <i>Dauer:</i> ▪ 5 Tage	<i>Placebo</i>	<i>k. A.</i>

Tabelle 6: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrsseitige Tabelle)

Wirkstoffgruppe Studie	Intervention	Vergleich	Begleittherapie
NCT00974376	Gabapentin Dosierung: ▪ 1200 mg/Tag Dauer: ▪ 12 Wochen	Placebo	▪ wöchentliche verhaltenstherapeutische Beratung
Angstlöser			
<i>McRae-Clark 2009</i>	<i>Bupiron</i> <i>Dosierung:</i> ▪ <i>initial: 2-mal 5 mg/Tag</i> ▪ <i>Steigerung auf max. 60 mg/Tag</i> <i>Dauer:</i> ▪ <i>k. A.</i>	<i>Placebo</i>	▪ <i>3 Sitzungen motivierende Gesprächsführung innerhalb der ersten 4 Wochen</i>
<i>McRae-Clark 2015</i>	<i>Bupiron</i> <i>Dosierung:</i> <i>bis zu 60 mg/Tag</i> <i>Dauer:</i> ▪ <i>k. A.</i>	<i>Placebo</i>	▪ <i>kurze MET Interventionen</i> ▪ <i>Kontingenzmanagement</i>
SNRI (Atomoxetin)			
<i>McRae-Clark 2010</i>	<i>Atomoxetin (oral)</i> <i>Dosierung:</i> <i>initial: 25 mg/Tag</i> <i>2. Woche: 40 mg/Tag</i> <i>3. Woche: 80 mg/Tag (bei Verträglichkeit)</i> <i>4. Woche: 100 mg/Tag (bei Bedarf)</i> <i>Dauer:</i> ▪ <i>k. A.</i>	<i>Placebo</i>	▪ <i>motivierende Gesprächsführung</i>

Tabelle 6: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Wirkstoffgruppe Studie	Intervention	Vergleich	Begleittherapie
N-Acetylcystein			
<i>Gray 2012</i>	<i>N-Acetylcystein</i> <i>Dosierung:</i> ▪ 2-mal 1200 mg/Tag <i>Dauer:</i> ▪ k. A.	<i>Placebo</i>	▪ 2-mal/Woche Kontingenzmanagement ▪ 1-mal/Woche 10- minütige Beratungsgespräche
<i>Gray 2017</i>	<i>N-Acetylcystein</i> <i>Dosierung:</i> ▪ 2-mal 1200 mg/Tag <i>Dauer:</i> ▪ k. A.	<i>Placebo</i>	▪ Kontingenzmanagement
Oxytocin			
<i>Sherman 2017</i>	<i>Oxytocin (Nasenspray)</i> <i>Dosierung:</i> ▪ 1-malig 40 IE vor der 1. Sitzung der MET <i>Dauer:</i> ▪ k. A.	<i>Placebo</i>	▪ 45- bis 60-minütige MET-Sitzungen in den Studienwochen 1, 2 und 4
NCT01335789	Oxytocin (intranasal) <i>Dosierung:</i> ▪ 40 IUs <i>Dauer:</i> ▪ k. A.	Placebo	k. A.
Benzodiazepine			
NCT02913924	Clonazepam <i>Dosierung:</i> ▪ maximal 2-mal 1 mg/Tag (abhängig von der Verträglichkeit) <i>Dauer:</i> ▪ 8 Wochen	Placebo	k. A.

Tabelle 6: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrsseitige Tabelle)

Wirkstoffgruppe Studie	Intervention	Vergleich	Begleittherapie
Neuroleptika			
Mariani 2021	<p>Quetiapin</p> <p>Dosierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ initial: 25 mg/Tag ▪ 3.–4. Tag 50 mg/Tag ▪ 5.–7. Tag 75 mg/Tag ▪ 8.–9. Tag 100 mg/Tag ▪ 10.–11. Tag 150 mg/Tag ▪ 12.–14. Tag 200 mg/Tag ▪ 15.–21. Tag 250 mg/Tag ▪ 22.–84. Tag 300 mg/Tag <p>Dauer:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 12 Wochen 	Placebo	<ul style="list-style-type: none"> ▪ unterstützende verhaltenstherapeutische Intervention
NCT00573287	<p>Risperidon</p> <p>Dosierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 0,5–5,0 mg/Tag ▪ Maximaldosis: 6 mg/Tag <p>Dauer:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 24 Wochen 	<p>Clozapin</p> <p>12,5-100 mg/Tag</p> <p>Maximaldosis:</p> <p>450 mg/Tag</p> <p>Dauer: 24 Wochen</p>	k. A.
NCT01639872	<p>Risperidon</p> <p>Dosierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zieldosis: 4 mg/Tag ▪ Maximaldosis: 6 mg/Tag <p>Dauer:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 12 Wochen 	<p>Clozapin</p> <p>Dosierung:</p> <p>initial: 12,5 mg/Tag</p> <p>Zieldosis:</p> <p>400 mg/Tag</p> <p>Maximaldosis:</p> <p>550 mg/Tag</p> <p>Dauer:</p> <p>12 Wochen</p>	k. A.
Sonstige Arzneimittel			
Gilbert 2020	<p>Nikotin-Pflaster</p> <p>Dosierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 7 mg <p>Dauer:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ k. A. 	Placebo	k. A.

Tabelle 6: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrsseitige Tabelle)

Wirkstoffgruppe Studie	Intervention	Vergleich	Begleittherapie
Sugarman 2019	Galantamin ER Dosierung: ▪ 8 mg/Tag Dauer: ▪ 10 Tage	Placebo	k. A.
NCT00158249	Citicolin Dosierung: ▪ 2 g/Tag Dauer: ▪ 8 Wochen	Placebo	k. A.
NCT01611948	Aprepitant Dosierung: ▪ 125 mg/Tag Dauer: ▪ 8 Wochen	Placebo	▪ verhaltenstherapeutische Beratung
NCT02011516	Baclofen Dosierung: ▪ 4-mal 20 mg/Tag ▪ 2-mal/Woche Dauer: ▪ 12 Wochen	Placebo	▪ psychosoziale Betreuung 2-mal/Woche
NCT02210195	Aprepitant Dosierung: ▪ 125 mg/Tag Dauer: ▪ 8 Wochen	Placebo	▪ verhaltenstherapeutische Beratung

Tabelle 6: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrsseitige Tabelle)

Wirkstoffgruppe Studie	Intervention	Vergleich	Begleittherapie
NCT02803229	Aderall-XR Zusammensetzung: Dextroamphetaminsaccharat Dextroamphetaminsulfat Amphetaminaspartat-Monohydrat Amphetaminsulfat Dosierung: ▪ maximal 80 mg/Tag Dauer: ▪ k. A.	Placebo	k. A.
NCT02439814	Pregnenolon Dosierung: ▪ k. A. Dauer: ▪ k. A.	Placebo	k. A.
NCT02892110	Vareniclin Dosierung: ▪ 2 mg/Tag Dauer: ▪ 6 Wochen	Placebo	k. A.
CBD: Cannabidiol; IE: Internationale Einheit; max: maximal; k. A.: keine Angabe; MET: Motivational Enhancement Therapie (Therapie zur Motivationssteigerung); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSNRI: Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren; THC: Tetrahydrocannabinol			

Ein- und Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten der Studien sind in Tabelle 7 dargestellt. Die wesentlichen Kriterien in Bezug auf die Population waren in allen Studien vergleichbar. Alle Studien erforderten die Diagnosestellung einer cannabisbezogenen Störung (Cannabiskonsumstörung oder Abhängigkeit) nach dem Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Version IV oder 5 oder schlossen Patientinnen und Patienten ein, die den dort festgelegten Kriterien entsprachen. Während in den meisten Studien ausschließlich erwachsene Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, beschränkten sich die Studien NCT00936299, Miranda 2017 und Gray 2012 auf Patientinnen und Patienten im Alter von < 22 Jahren. Zudem mussten die Patientinnen und Patienten in fast allen Studien einen

regelmäßigen Cannabiskonsum innerhalb des letzten Monats sowie die Bereitschaft zu einer Behandlung der Cannabiskonsumstörung aufweisen.

Unterschiede gab es vor allem in Bezug auf den Einschluss von Patientinnen und Patienten mit komorbiden psychischen Störungen. Während Patientinnen und Patienten mit schweren psychischen Erkrankungen in den meisten Studien ausgeschlossen wurden, befassten sich einige Studien explizit mit diesen speziellen Populationen. So untersuchten die Studien Cornelius 2010 und Levin 2013 Patientinnen und Patienten mit Depression, die Studien McRae-Clark 2010 und NCT00936299 Patientinnen und Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung, die Studie Prisciandaro 2021 Patientinnen und Patienten mit bipolarer Störung sowie die Studien NCT00573287 und NCT01639872 Patientinnen und Patienten mit Schizophrenie.

In den meisten Studien gehörten zu den wesentlichen Ausschlusskriterien andere Substanzabhängigkeiten (außer Nikotin und Koffein), schwere physische und psychische Erkrankungen, Schwangerschaft sowie ein erhöhtes Suizidrisiko.

Tabelle 7: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (mehreseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Cannabinoide		
Freeman 2021	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: 16 bis 60 Jahre ▪ Cannabiskonsumstörung nach DSM-5 (mindestens mittlere Schwere) ▪ ≥ 1 gescheiterter Versuch den Cannabiskonsum zu beenden ▪ gleichzeitige Einnahme von Cannabis zusammen mit Tabak ▪ Wunsch den Cannabiskonsum zu beenden und Intention dies im nächsten Monat zu tun ▪ THC positiver Urintest ▪ negativer Schwangerschaftstest ▪ adäquate Kontrazeption gegeben 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwangerschaft und Stillzeit ▪ Allergien gegen CBD, mikrokristalline Cellulose oder Gelatine ▪ Gebrauch von verschreibungspflichtigen psychotropische Medikamente zum Screening-Zeitpunkt oder während der Studiendauer ▪ Gebrauch von anderen illegalen Drogen mehr als 2-mal im Monat zum Screening-Zeitpunkt ▪ positiver Urintest (unerlaubter Drogengebrauch) während der Studiendauer ▪ Anamnese von psychotischen Erkrankungen ▪ relevante physische Erkrankungen ▪ nicht englischsprachig
Hill 2017	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: 18 bis 45 Jahre ▪ Cannabisabhängigkeit nach DSM-IV ▪ Cannabiskonsum > 4 Tage innerhalb der letzten 30 Tage ▪ Absicht innerhalb der nächsten 30 Tage den Cannabiskonsum zu beenden 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bestehende Diagnose für Alkohol- oder andere Drogenabhängigkeit (ausgenommen Koffein und Nikotin) ▪ bestehende Diagnose einer psychiatrischen Erkrankung ▪ Anamnese einer Psychose, Schizophrenie oder bipolaren Störung ▪ Risiko für Suizid oder Fremdgefährdung ▪ bestehende Medikation mit Opioid-Analgetika, Sedativa oder andere Medikamente, die das ZNS beeinflussen ▪ schwere Erkrankungen ▪ Vorgeschichte von Krampfanfällen, Kopftraumata oder anderen Schäden des ZNS ▪ Schwangerschaft, Stillzeit oder unzureichende Kontrazeption
Levin 2011	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Erwachsene</i> ▪ <i>Cannabisabhängigkeit nach DSM-IV-TR</i> ▪ <i>Cannabiskonsum ≥ 5 Tage/Woche innerhalb der letzten 28 Tage</i> ▪ <i>Behandlungsabsicht</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Abhängigkeit von anderen Substanzen außer Nikotin oder Kaffee</i> ▪ <i>schwere psychiatrische Erkrankungen</i>
Levin 2016	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Erwachsene</i> ▪ <i>Cannabisabhängigkeit nach DSM-IV</i> ▪ <i>täglicher Konsum innerhalb der letzten 28 Tage vor Studienbeginn</i> ▪ <i>THC-positive Urinprobe am Tag des Studienbeginns</i> ▪ <i>Behandlungsabsicht</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Abhängigkeit von anderen Substanzen außer Nikotin</i> ▪ <i>schwere psychische Erkrankung</i>

Tabelle 7: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (mehreseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Lintzeris 2019	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: 18 bis 65 Jahre ▪ Cannabisabhängigkeit nach ICD-10 ▪ in der Anamnese mehrfache Versuche den Cannabiskonsum zu beenden ▪ adäquate Kontrazeption 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnose einer anderen Substanzabhängigkeit (ausgenommen Kaffee und Nikotin) ▪ Anamnese einer chronifizierten anderen psychiatrische Erkrankung, Epilepsie oder Psychose ▪ Schwangerschaft, Stillzeit oder geplante Schwangerschaft ▪ gesetzliche Anordnung des Entzugs ▪ vorangegangene Behandlung zum Cannabis-Entzug in den letzten Monaten vor Studienbeginn ▪ Patientin/Patient ist nicht in der Lage Medikamente sicher aufbewahren
Trigo 2018	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Erwachsene</i> ▪ <i>Cannabisabhängigkeit nach DSM-IV</i> ▪ <i>Cannabis als primäre Missbrauchssubstanz</i> ▪ <i>Behandlungsabsicht</i> ▪ <i>negativer Schwangerschaftstest</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Substanzkonsumstörung von anderen Substanzen außer Cannabis, Nikotin, Koffein, psychotrope Medikamente für andere Indikationen</i>
NCT01598896	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: 18 bis 45 Jahre ▪ Cannabisabhängigkeit nach DSM-IV ▪ Absicht innerhalb der nächsten 30 Tage mit dem Cannabiskonsum aufzuhören ▪ Cannabiskonsum an ≥ 20 Tagen innerhalb der letzten 30 Tage 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ aktuelle Diagnose anderer Drogen- oder Alkoholabhängigkeit (außer Nikotin) ▪ Schwere Herzerkrankungen ▪ Positivsymptomatik auf der Subskala der positiven und negativen Syndromskala (PANSS > 3 [moderat]) ▪ aktueller medizinischer Zustand, der regelmäßige Studienbesuche verhindern könnte ▪ Leberfunktionstests >3-fachen der oberen Grenze des Normalbereichs ▪ Anamnese einer Anfallserkrankung oder Vorgeschichte eines Kopftraumas ▪ Einnahme von Clozapin ▪ Suizidrisiko ▪ Bradykardie ▪ niedriger Blutdruck ▪ Symptome, die auf einen niedrigen Blutdruck zurückzuführen sind (z. B. Benommenheit oder Schwindel beim Stehen) ▪ geistige Behinderung oder organische psychische Störung ▪ Behandlung mit Opioidanalgetika, sedativen Hypnotika oder anderen bekannten ZNS-Beruhigungsmitteln ▪ bekannte Überempfindlichkeit gegen Cannabinoide, Sesamöl oder Clonidin

Tabelle 7: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (mehreseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
NCT03102918	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: 18 bis 65 Jahre ▪ Cannabisabhängigkeit nach DSM-IV ▪ adäquate Kontrazeption ▪ Cannabiskonsum von mindestens 4-mal/Monat im letzten Monat ▪ Absicht zur Entwöhnung von Cannabis in den nächsten 30 Tagen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bestehende Diagnose für Alkohol- oder anderer Abhängigkeit (ausgenommen Nikotin) ▪ bestehende Herzerkrankung (in den letzten 3 Monaten) ▪ Anamnese einer anderen schweren psychiatrischen Erkrankung, oder Anamnese einer Psychose, Schizophrenie oder bipolaren Störung (Typ 1) ▪ bestehende medizinische Auffälligkeiten z. B. auffällige Leberwerte ▪ geistige Behinderung ▪ gefährliches oder suizidales Verhalten ▪ derzeit in einem stationären Behandlungsumfeld, in dem der Substanzkonsum überwacht und eingeschränkt wird ▪ Schwangerschaft, Stillzeit oder unzureichende Kontrazeption ▪ begleitende Behandlung mit Opioid-Analgetika, Sedativa oder anderen Medikamenten, die das ZNS beeinflussen ▪ Hypersensitivität gegenüber Cannabinoiden oder Sesamöl ▪ bestehende Erkrankung des Gastrointestinaltraktes, der Leber oder der Nieren, welche den Metabolismus oder die Ausscheidung von CBD erschweren ▪ nicht englischsprachig ▪ Vorgeschichte von Krampfanfällen, Kopftraumata oder anderen Schäden des ZNS ▪ gleichzeitige Behandlung mit bestimmten Medikamenten, die das UGT Level beeinflussen
Antidepressiva (SSRI)		
<i>Cornelius 2010</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Jugendliche und junge Erwachsene</i> ▪ <i>Alter: 14 bis 25 Jahre</i> ▪ <i>komorbide schwere Depression und Cannabisabhängigkeit nach DSM-IV</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Bipolare Störung</i> ▪ <i>Schizoaffective Störung</i> ▪ <i>Schizophrenie</i> ▪ <i>Substanzmissbrauch oder Abhängigkeit von anderen Substanzen außer Alkohol, Nikotin oder Cannabis</i> ▪ <i>Vorgeschichte von intravenösem Drogenkonsum</i>
<i>Weinstein 2014</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Erwachsene</i> ▪ <i>Abhängigkeit nach DSM-IV</i> ▪ <i>regelmäßiger Cannabiskonsum</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Abhängigkeit von anderen Drogen oder Alkohol</i> ▪ <i>bedeutende psychiatrische Erkrankung</i>
Antidepressiva (SSNRI)		
<i>Levin 2013</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Cannabisabhängigkeit und major depression oder Dysthymie nach DSM-IV</i> ▪ <i>Behandlungsabsicht der Konsumstörung</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>körperliche Abhängigkeit von anderen Substanzen als Cannabis oder Nikotin</i>

Tabelle 7: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (mehreseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Antidepressiva (atypisch)		
NCT00936299	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: 13 bis 19 Jahre ▪ ADHS, Nikotin-Abhängigkeit, Cannabis-Abhängigkeit nach DSM-IV ▪ Cannabisgebrauch > 5 Tage in den letzten 30 Tagen ▪ Nikotingebrauch von > 15 Tagen in den letzten 30 Tagen ▪ adäquate Kontrazeption ▪ physisch gesund 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ akute Psychose oder psychotische Episode in der Anamnese ▪ bipolare Störung Typ 1 oder 2 ▪ Angehörige mit bipolarer Störung Typ 1 ▪ Krampfanfälle in der Anamnese ▪ Essstörung in der Anamnese ▪ Stillzeit oder schwangere Frauen ▪ bekannte Unverträglichkeiten gegenüber Bupropion ▪ keine bestehende andere Therapie mit psychotropen Medikamenten mindestens 1 Monat vor Beginn der Studie ▪ Studienteilnehmer/Studienteilnehmerin partizipierte bereits an einer Behandlung hinsichtlich einer Substanzabhängigkeit (bis 28 Tage vor Beginn der Studie) ▪ geistige Behinderung oder niedrige Intelligenz ▪ bestehender Gebrauch von anderen psychotropen Substanzen (einschl. Nikotinersatztherapie) ▪ bestehende Opioid-Abhängigkeit
Krampflöser und Stimmungsaufheller		
Johnston 2014	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cannabisabhängigkeit nach DSM-IV-TR ▪ <i>behandlungssuchend</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>bestehende Alkoholabhängigkeit</i> ▪ <i>häufiger Konsum von anderen Drogen als Cannabis, Koffein oder Tabak</i> ▪ <i>schwere psychiatrische Erkrankungen</i>
Levin 2004	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cannabisabhängigkeit nach DSM-IV ▪ <i>täglicher Konsum</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Abhängigkeit von anderen Substanzen außer Koffein oder Nikotin</i> ▪ <i>Behandlungsbedürftige psychiatrische Störung</i>
Mason 2012	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cannabisabhängigkeit nach DSM-IV ▪ <i>Behandlungsabsicht</i> ▪ <i>Cannabiskonsum mindestens 1-mal/Woche vor der Randomisierung</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Missbrauch oder Abhängigkeit von anderen Substanzen außer Cannabis oder Nikotin</i> ▪ <i>erhebliche psychiatrische Erkrankungen</i>
Miranda 2017	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Jugendliche (15 bis 24 Jahre)</i> ▪ <i>Cannabiskonsum mindestens 2-mal/Woche innerhalb der letzten 28 Tage</i> ▪ <i>Erfahrungen mit klinisch bedeutsamen Problemen</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>bedeutende psychiatrische Erkrankung</i>

Tabelle 7: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien
(mehreseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Prisciandaro 2021	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: 18 bis 65 Jahre ▪ moderate bis schwere Cannabiskonsumstörung ▪ Bipolare Störung Typ I oder Typ II nach DSM-5 ▪ cannabinoid positiver Urintest 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anamnese einer psychiatrischen Erkrankung, Schädel-Hirn-Trauma oder einer nicht affektiven psychotischen Störung (z. B. Schizophrenie etc.) ▪ schweres depressives Syndrom (MADRS >35 und/oder YMRS >25) ▪ Suizidgedanken oder mögliche Fremdgefährdung ▪ Diagnose einer anderen moderaten oder schweren Substanzkonsumstörung (ausgenommen Cannabis und Tabak) ▪ Opioid- oder Benzodiazepin-Einnahme ▪ Schwangerschaft ▪ Vorhandensein von Implantaten, die nicht MRT-sicher sind
NCT00974376	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: 18 bis 65 Jahre ▪ Cannabisabhängigkeit nach DSM-IV ▪ mindestens 25 Tage/Monat Cannabiskonsum in den letzten 90 Tagen vor Randomisierung ▪ Bereitschaft zur Behandlung ▪ regelmäßiger Cannabiskonsum von mindestens 2 Jahren 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cannabis-Abstinenz seit mindestens 2 Tagen vor Studienbeginn ▪ Suizidabsicht ▪ bestehende Diagnose für andere Drogen-Abhängigkeit (ausgenommen Nikotin) oder positiver toxikologischer Urintest für andere Substanzen ▪ schwerwiegende andere Erkrankung, die die Teilnahme an der Studie beeinflussen könnte ▪ Schwangerschaft, Stillzeit oder unzureichende Kontrazeption ▪ DSM-IV-Kriterien für andere psychiatrische Erkrankungen der Achse I ▪ bekannte Unverträglichkeiten gegenüber Gabapentin oder anderen Inhaltsstoffen des Medikaments ▪ Behandlung mit anderen Medikamenten, die das Studienergebnis beeinflussen könnten
Angstlöser		
McRae-Clark 2009	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>aktuelle Cannabisabhängigkeit nach DSM-IV</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Abhängigkeit von anderen Substanzen als Koffein oder Nikotin</i> ▪ <i>Vergangenheit einer psychotischen Störung</i> ▪ <i>bestehende schwere Depression</i>
McRae-Clark 2015	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>aktuelle Cannabisabhängigkeit nach DSM-IV</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Abhängigkeit von anderen Substanzen außer Koffein oder Nikotin</i> ▪ <i>schwere psychiatrische Störung</i>
SNRI (Atomoxetin)		
McRae-Clark 2010	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Erwachsene</i> ▪ <i>Cannabisabhängigkeit und Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (Beginn vor dem 12. Lebensjahr) nach DSM-IV</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Abhängigkeit von anderen Substanzen außer Koffein oder Nikotin</i> ▪ <i>andere psychiatrische Erkrankungen</i>

Tabelle 7: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (mehreseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
N-Acetylcystein		
Gray 2012	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Jugendliche (13 bis 21 Jahre) ▪ Cannabisabhängigkeit ▪ regelmäßiger Cannabiskonsum 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Abhängigkeit von anderen Substanzen außer Nikotin ▪ instabile psychiatrische oder medizinische Erkrankung
Gray 2017	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erwachsene ▪ Alter: 18 bis 50 Jahre ▪ Cannabisabhängigkeit nach DSM-IV-TR ▪ behandlingssuchend ▪ positiver Urintest beim ersten Untersuchungstermin 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ instabile psychiatrische Erkrankung ▪ Abhängigkeit von anderen Substanzen als Cannabis oder Tabak ▪ kürzlicher Gebrauch von synthetischen Cannabinoiden
Oxytocin		
Sherman 2017	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erwachsene ▪ Cannabisabhängigkeit nach DSM-IV ▪ Behandlungsabsicht ▪ Cannabis als primäre Missbrauchssubstanz (keine Kriterien für eine Abhängigkeit von anderen Substanzen außer Nikotin in den 60 Tagen vor Studienaufnahme) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ psychotische Störung ▪ Bipolare affektive Störung
NCT01335789	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: 18 bis 65 Jahre ▪ Cannabis-Abhängigkeit nach DSM-IV (innerhalb der letzten 3 Monate vor Studienbeginn) ▪ falls anderer Substanzmissbrauch vorliegt, sollten in den letzten 60 Tagen vor Studienbeginn (außer Nikotin) keine Kriterien für eine Abhängigkeit dieser Substanzen vorliegen ▪ Abstinenz von anderen Drogen (mit Ausnahme von Cannabis und Nikotin) 3 Tage vor Studienbeginn ▪ Cannabisabstinenz in den letzten 24 Stunden vor Testung ▪ nur leichte Entzugssymptome 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwangerschaft, Stillzeit oder unzureichende Kontrazeption ▪ schwerwiegende andere Erkrankung ▪ Diagnose: Morbus Addison, Cushing-Syndrom oder anderen Erkrankungen der Nebennierenfunktion, die den hormonellen, neuroendokrinen Status beeinflussen ▪ psychotische oder Bipolare Störung in der Anamnese ▪ Depression oder posttraumatisches Stresssyndrom in der Anamnese ▪ Behandlung mit Glukokortikoiden, Steroiden oder anderen Medikamenten, die mit dem Hormonstatus interferieren ▪ Behandlung mit psychotropen Medikamenten (inklusive SSRIs oder andere Antidepressiva, Opiate, Opiatantagonisten) ▪ akute Erkrankung (Fieber etc.) ▪ Übergewicht ($\geq 20\%$ über Idealgewicht) ▪ Patientinnen und Patienten, die nicht gewillt sind (3 Tage vor Stresstestung) auf Alkohol oder andere Drogen zu verzichten ▪ DSM-IV-Kriterien für andere Substanzabhängigkeiten (außer Cannabis und Nikotin) in den letzten 60 Tagen

Tabelle 7: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien
(mehreseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Benzodiazepine		
NCT02913924	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: 18 bis 65 Jahre ▪ Cannabiskonsumstörung nach DSM-5 (≥ 4 Symptome) ▪ Cannabiskonsum an mindestens 5 Tagen/Woche in den letzten 28 Tagen vor Studienbeginn ▪ Behandlungsabsicht ▪ positiver Urintest auf THC am Tag des Studieneintritts 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten mit DSM-5 Diagnose: Schizophrenie, schizoaffektive Störung oder Bipolarer Störung ▪ Patientinnen und Patienten mit aktuellen DSM-5-Kriterien für eine andere psychiatrische Störung, die eine Medikation oder nicht medikamentöse Intervention erfordert. Wenn Patientinnen und Patienten schon mehr als 3 Monate auf die psychotrope Medikation eingestellt sind, liegt es im Ermessen der Studienleitung, ob diese Patienten eingeschlossen werden. ▪ bekannte Unverträglichkeit gegenüber Benzodiazepinen ▪ gelegentlicher oder dauerhafter Gebrauch von Benzodiazepinen ▪ Schwangerschaft, Stillzeit oder unzureichende Kontrazeption ▪ schwerwiegende andere Erkrankung (z. B. Bluthochdruck) ▪ DSM-5-Kriterien für andere Substanzkonsumstörung (Missbrauch oder Abhängigkeit), außer Cannabis und Nikotin ▪ gesetzliche Anordnung des Drogenentzuges ▪ erhöhtes Suizidrisiko ▪ Patientin/Patient hat eine Bewährungsstrafe ▪ bekannte Gewalttätigkeit der Patientin/des Patienten ▪ Glaukom in der Anamnese ▪ Benzodiazepin oder andere Sedativa-Konsumstörung in der Anamnese

Tabelle 7: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (mehreseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Neuroleptika		
Mariani 2021	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: 18 bis 60 Jahre ▪ Cannabisabhängigkeit nach DSM-IV-TR ▪ Cannabiskonsum von mindestens 5-mal/Woche in den letzten 28 Tagen ▪ Zustimmung zur Entwöhnung von Cannabis 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ DSM-IV-Kriterien Schizophrenie, schizoaffektive oder Bipolare Störung ▪ DSM-IV-Kriterien für andere behandlungsbedürftige psychiatrische Erkrankung ▪ Patient/Patientin ist bereits auf verschreibungspflichtige, psychotrope Medikamente eingestellt ▪ bekannte Unverträglichkeit gegenüber Quetiapin ▪ Schwangerschaft, Stillzeit oder unzureichende Kontrazeption ▪ behandlungsbedürftige andere medizinische Erkrankung wie z. B. Bluthochdruck ▪ verlängertes QT-Intervall (EKG) ▪ Diabetes mellitus (eingestellt oder nicht) ▪ Patientinnen/Patienten mit BMI > 35 kg/m² ▪ bestehende Diagnose für Alkohol- oder andere Substanzkonsumstörung (ausgenommen Nikotin) ▪ positiver toxikologischer Urintest ▪ gesetzliche Anordnung eines Drogenentzuges ▪ erhöhtes Suizidrisiko
NCT00573287	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: 17 bis 45 Jahre ▪ Cannabiskonsumstörung nach DSM-IV-Kriterien (schädlicher Gebrauch oder Abhängigkeit) ▪ DSM-IV-Kriterien: Schizophrenie oder schizoaffektive Störung ▪ Cannabiskonsum innerhalb der letzten 5 Wochen ▪ benötigte antipsychotische medikamentöse Behandlung 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwangerschaft, Schwangerschaftsversuche oder Ablehnung von adäquater Kontrazeption ▪ bestehende Behandlung mit Clozapin ▪ bestehende Kontraindikationen für die Behandlung mit Risperidon oder Clozapin (z. B. paralytischer Ileus, allergische Reaktion) ▪ vorausgehende medikamentöse antipsychotische Behandlung von mehr als 16 Wochen ▪ Diagnose einer Epilepsie oder Bluterkrankung ▪ Vorgeschichte von Brustkrebs ▪ Teilnahme an einer stationären Behandlung einer Substanzkonsumstörung ▪ Patientinnen oder Patienten, die aus Sicht des/der Untersuchenden nicht für die Studienteilnahme geeignet sind (z. B. Patientinnen oder Patienten mit Tötungsabsicht oder bevorstehender Gefängnisstrafe) ▪ Patientinnen und Patienten, die positiv auf ihre bestehende Therapie ansprechen ▪ fehlende familiäre Unterstützung oder fehlende Betreuungsperson, sodass die wöchentlichen Studientermine nicht wahrgenommen werden können ▪ bestehende Behandlung mit multiplen Antipsychotika

Tabelle 7: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien
(mehreseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
NCT01639872	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: 18 bis 55 Jahre ▪ Cannabiskonsumstörung nach DSM-IV TR (schädlicher Gebrauch oder Abhängigkeit) ▪ DSM-IV-TR-Kriterien: Schizophrenie oder schizoaffektive Störung ▪ Cannabiskonsum an mehr als 7 der letzten 28 Tage 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwangerschaft oder Schwangerschaftsversuche, Stillzeit ▪ DSM-IV-TR-Kriterien: Alkoholkonsumstörung oder andere Substanzkonsumstörung (ausgenommen Nikotin und Koffein) ▪ bestehende Behandlung mit Risperidon oder Clozapin ▪ bestehende Kontraindikationen für die Behandlung mit Risperidon oder Clozapin ▪ medikamentöse Behandlung mit anderen Wirkstoffen, die den Substanzkonsum reduzieren sollen ▪ bestehende Behandlung mit mehr als 1 Antipsychotikum ▪ Diagnose einer Epilepsie ▪ gesundheitliche Verfassung, welche die Studienteilnahme beeinträchtigen könnte ▪ Suizidrisiko
Sonstige Arzneimittel		
Gilbert 2020	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: 18 bis 35 Jahre ▪ Cannabisabhängigkeit nach DSM-IV ▪ Cannabiskonsum mindestens 10-mal bis 28-mal pro Woche in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn ▪ Bereitschaft 15 Tage abstinent zu sein ▪ gute mentale und physische Gesundheit ▪ BMI von 17 bis 30 kg/m² 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ DSM-IV-Kriterien für andere Substanzabhängigkeiten (außer Cannabis, Alkohol und Nikotin) ▪ positiver Urintest auf Stimulantien, Antidepressiva, Anxiolytika und / oder Opiate ▪ Konsum von mehr als 6 alkoholischen Getränken pro Tag über einen Monat ▪ andere psychische Störung (Schizophrenie, psychotische Symptome oder Bipolare Störung, schwere Depression) ▪ Suizid- oder Fremdgefährdungsrisiko ▪ Schwangerschaft, Stillzeit oder unzureichende Kontrazeption ▪ andere schwere physische Erkrankung ▪ geringer Bildungsstatus ▪ kognitive Beeinträchtigung ▪ englisch nicht als Muttersprache
Sugarman 2019	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: 18 bis 55 Jahre ▪ Cannabismisbrauch oder -abhängigkeit nach DSM-5 ▪ Cannabiskonsum von mindestens 2-mal/Woche im letzten Monat vor Studienbeginn ▪ positiver toxikologischer Urintest auf Cannabis ▪ keine andere Erkrankung und kein auffälliges EKG 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ akute psychiatrische Erkrankung ▪ bestehende Abhängigkeit von Alkohol oder andere Substanzen (ausgenommen Cannabis und Tabak) ▪ schwere andere Erkrankung ▪ Co-Medikation ▪ bekannte Allergie gegenüber Galantamin ▪ schwangere und Stillzeit

Tabelle 7: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien
(mehreseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
NCT00158249	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: 18 bis 45 Jahre ▪ Cannabis-Abhängigkeit nach DSM-IV ▪ starker Konsum (>10 Joints / Woche) ▪ negativer Schwangerschaftstest 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ auffälliges EKG ▪ physische oder psychische Erkrankung, die ein verschreibungspflichtiges Medikament erfordert ▪ auffällige Leberwerte ▪ OTC Medikamente, die regelmäßig genommen werden ▪ Schwangerschaft oder Stillzeit ▪ neurologische, infektiöse oder neoplastische Erkrankungen ▪ bereits in Behandlung wegen Cannabis-Missbrauch ▪ bestehende Diagnose für Alkohol-, Kokain- oder Opioid-Abhängigkeit
NCT01611948	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: 18 bis 70 Jahre ▪ Cannabisabhängigkeit nach DSM-IV ▪ Cannabiskonsum von mindestens 25 Tage/Monat in den letzten 90 Tagen vor Studienbeginn ▪ aktueller Konsum durch positiven Urintest bestätigt ▪ mindestens 2-jährige Vorgeschichte von regelmäßigem Cannabisgebrauch ▪ Bereitschaft zur Behandlung ▪ Einverständniserklärung 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cannabis-Abstinenz mindestens 2 Tage vor Randomisierung ▪ DSM-IV-Kriterien für andere Substanzabhängigkeiten (außer Cannabis und Nikotin) oder positiver Urintest auf andere Substanzen ▪ bestehende Diagnose und Behandlung einer psychiatrischen Erkrankung (klinische Störungen und andere klinisch relevante Probleme nach DSM-IV-TR) ausgenommen Cannabis- und Nikotin-Abhängigkeit ▪ Suizidabsicht ▪ schwerwiegende andere Erkrankung, die die Teilnahme an der Studie beeinflussen könnte ▪ Schwangerschaft, Stillzeit oder unzureichende Kontrazeption während der Studie und bis zu 4 Wochen danach ▪ Medikation, welche die Studienergebnisse beeinflussen könnte ▪ Einnahme von starken oder moderaten CYP3A4 Inhibitoren ▪ Einnahme von Grapefruits oder Grapefruitprodukten ▪ Einnahme von Medikamenten, die primär über CYP2C9 verstoffwechselt werden

Tabelle 7: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien
(mehreseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
NCT02011516	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: 18 bis 65 Jahre ▪ Cannabis-Abhängigkeit nach DSM-IV ▪ physisch gesund und psychisch stabil ▪ Intelligenzquotient ≥ 80 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patient/Patientin hat in den letzten 60 Tagen an einer klinischen Studie partizipiert oder Studienmedikamente zu sich genommen ▪ Vorhandensein von magnetischen Implantaten ▪ Gebrauch von nicht entfernbaren transdermalen Pflaster (Nikotin oder andere) ▪ bekannte Spielsucht ▪ zurzeit in Behandlung wegen Marihuana Abhängigkeit ▪ andere Substanzabhängigkeiten (außer Nikotin) ▪ andere psychiatrische Diagnose oder Depression in den letzten 6 Monaten ▪ Schwangerschaft, Stillzeit, keine adäquate Kontrazeption ▪ Schädel-Hirn-Trauma, welches Ohnmacht verursacht (länger als 3 Minuten), Schädelbruch, Hirnblutung oder auffälliges MRT ▪ Klaustrophobie oder andere Erkrankung, die eine MRT-Untersuchung erschweren ▪ andere schwere Erkrankung ▪ nicht kontrollierter Diabetes mellitus oder Bluthochdruck ▪ Psychose, Krampfanfälle oder organisches Hirnsyndrom in der Anamnese ▪ Gewicht ≥ 300 Pfund ▪ Schlaganfall in der Anamnese
NCT02210195	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: 18 bis 70 Jahre ▪ Alkohol- oder Cannabis-Abhängigkeit nach DSM-IV ▪ Absicht zur Behandlung der Cannabisabhängigkeit 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ andere schwere Erkrankung, die die Studienergebnisse beeinflussen könnten ▪ Schwangerschaft, Stillzeit oder unzureichende Kontrazeption während der Studie und bis zu 4 Wochen nach Studienende ▪ vorherige Behandlung mit NK1 Antagonisten ▪ gesetzliche Anordnung des Drogenentzuges ▪ Unfähigkeit das Studienprotokoll zu verstehen und ein Einverständnis zu geben

Tabelle 7: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien
(mehreseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
NCT02803229	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: 18 bis 65 Jahre ▪ Cannabiskonsumstörung ▪ Cannabiskonsum von mindestens 5 Tage/Woche in den letzten 28 Tagen vor Studienbeginn ▪ positiver Urintest auf THC zu Studienbeginn ▪ DSM-5-Kriterien für ADHS (Erwachsene) ▪ Score von > 22 bei Erwachsenen ADHS-Investigator Symptom Rating Scale (AISRS) ▪ Fähigkeit das Studienprotokoll zu verstehen und Einverständnis zu erklären ▪ keine vorliegende Schwangerschaft, keine Stillzeit und Kontrazeption ist gewährleistet 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ DSM-5-Kriterien für Schizophrenie, schizoaffective Erkrankungen, psychotische Symptomatik, Bipolare Störung oder schwere Depression, welche eine psychiatrische Intervention bedürfen ▪ Gebrauch von synthetischen Cannabinoiden im letzten Monat und eine bekannte Abhängigkeit für synthetische Cannabinoide im letzten Jahr ▪ Schwangerschaft oder Stillzeit ▪ Patientinnen und Patienten mit <ul style="list-style-type: none"> ▫ mindestens 3-fach erhöhtem Leberenzym-Funktionstest, ▫ Bluthochdruck > 140 mmHg (systolisch), > 90 mmHg (diastolisch) oder Herzfrequenz > 100 Schläge/Minute, ▫ anderen physischen Abhängigkeiten von Drogen (außer Nikotin), ▫ schwerwiegender anderer Erkrankung ▫ verschreibungspflichtiger psychotroper Medikation (inkl. Schlafmittel), ▫ Krampfanfällen in der Anamnese ▫ kognitiver Beeinträchtigung ▫ Suizidrisiko ▫ bekannten Unverträglichkeiten gegenüber MAS-XR oder Amphetamin-Analoga ▪ gesetzliche Anordnung einer Behandlung ▪ Drogenmissbrauch in der Anamnese (Amphetamine) ▪ aktuelle Kokain-Konsumstörung
NCT02439814	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cannabis-Konsumstörung nach DSM-5 (innerhalb der letzten 3 Monate vor Studienbeginn) ▪ falls anderer Substanzmissbrauch vorliegt, sollte Marihuana die primäre Substanz des Missbrauchs in den letzten 60 Tagen vor Studienbeginn (außer Nikotin) sein ▪ Abstinenz von anderen Drogen 3 Tage vor Studienbeginn (mit Ausnahme von Cannabis und Nikotin) ▪ kein Konsum von Alkohol, Cannabis oder anderen Drogen in den letzten 24 Stunden vor der Studienvisite 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ andere Substanzabhängigkeiten (außer Cannabis und Nikotin) in den letzten 60 Tagen vor Studienbeginn ▪ Schwangerschaft, Stillzeit oder unzureichende Kontrazeption ▪ Frauen, die Hormone zu sich nehmen (Kontrazeption oder auch Hormonersatz-therapie) ▪ schwerwiegende andere Erkrankung, die die Teilnahme an der Studie beeinflussen könnte ▪ psychotische Symptomatik oder Bipolare Störung in der Anamnese ▪ Behandlung mit psychotropen Medikamenten (inklusive SSRI oder andere Antidepressiva, Opiate, Opiatantagonisten) ▪ akute Erkrankung (Fieber etc.) ▪ Patientinnen und Patienten, die nicht gewillt sind (3 Tage vor Stresstestung) auf Alkohol (24 Stunden vor Testung) oder andere Drogen (Ausnahme: Nikotin) zu verzichten

Tabelle 7: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (mehreseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
NCT02892110	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: 18 bis 65 Jahre ▪ Cannabiskonsumstörung nach DSM-IV ▪ Cannabiskonsum von mindestens 3 Tage/Woche in den letzten 30 Tagen vor Studienbeginn ▪ Zusage für eine adäquate Kontrazeption während der Studie ▪ Einverständnis zur Randomisierung und zur Medikamenteneinnahme ▪ Gewicht > 110lbs (50 kg) und BMI zwischen 18 und 35 kg/m² 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwangerschaft, Stillzeit oder geplante Schwangerschaft ▪ Personen mit schwerwiegenden Nierenschäden ▪ DSM-5 Diagnose; Bipolare Störung Typ I oder Typ II, Schizophrenie oder andere psychotische Erkrankung ▪ Suizidgedanken, suizidales Verhalten oder Risiko einer Fremdgefährdung innerhalb der letzten 6 Monate ▪ Gebrauch von weiteren psychotropen Medikamenten oder Drogen (mit Ausnahme von nicht MAO-I Antidepressiva, Anxiolytika (keine Benzodiazepine) und ADHS-Medikamenten) ▪ aktuelle Einnahme von <ul style="list-style-type: none"> ▫ verschreibungspflichtigen Medikamenten gegen Manie oder Psychosen ▫ Bupropion oder Nortryptilin ▪ moderate bis schwere andere Substanzkonsumstörung innerhalb der letzten 60 Tage mit Ausnahme von Nikotin ▪ Patientinnen und Patienten, die <ul style="list-style-type: none"> ▫ bereits andere zu erprobende Medikationen nehmen (innerhalb 30 Tagen vor Studienbeginn) ▫ mit klinisch signifikanten mentalen Störungen oder Laborauffälligkeiten ▫ erhöhte Leberwerte aufweisen ▫ mit klinisch signifikanten Herzerkrankungen in den letzten 6 Monaten ▫ klinisch signifikante zerebrovaskuläre Erkrankungen aufweisen ▪ bekannte Unverträglichkeit gegenüber Vareniclin ▪ Patientinnen und Patienten, die bereits in den letzten 60 Tagen an klinischen Studien teilgenommen haben
<p>ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung; AISRS: ADHS-Investigator Symptom Rating Scale; BMI: Body-Mass Index; CBD: Cannabidiol; CIWA: Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol; CYP3A4: körpereigenes Isoenzym aus dem Cytochrom P450-System; CYP2C9: körpereigenes Enzym des Cytochrom P450-Systems; DSM-IV oder DSM-5: Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen der American Psychiatric Association (4. Version oder 5. Version); EKG: Elektrokardiogramm; ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Version; HIV: Human Immunodeficiency Virus; k. A.: keine Angabe; MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; MAO: Monoaminooxidase-Hemmer; MAS-XR: mixed amphetamine salt extended release; MRT: Magnetresonanztomografie; NK1; Neurokinin-1-Rezeptor; OTC: Over the Counter (freiverkäufliche Medikamente); PANNS: Positive und negative Syndromskala; QT: Messgröße bei Auswertung des EKG; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSNRI: Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer; THC: Tetrahydrocannabinol; UGT: Urindiphosphat (UDP)-Glukuronosyltransferasen; YMRS: Young Mania Rating Scale; ZNS: zentrales Nervensystem</p>		

Charakterisierung der Studienpopulation

Die wesentlichen Charakteristika der Studienpopulation unterschieden sich zwischen dem Großteil der berücksichtigten Studien nur gering. Das mittlere Alter der Patientinnen und Patienten lag in allen Studien im Bereich des frühen bis mittleren Erwachsenenalters. Mit Ausnahme von Miranda 2017 wurden in alle Studien überwiegend Männer eingeschlossen. Angaben zur Häufigkeit von Tagen mit Cannabiskonsum zu Studienbeginn lagen aus 11 Studien vor. In diesen Studien konsumierten die Patientinnen und Patienten nahezu täglich Cannabis. Der Anteil der Studienabbrecher betrug in mehr als einem Drittel der Studien, welche hierzu Angaben machten, über 20 %.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehrseitige Tabelle)

Wirkstoffgruppe Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Cannabis- konsum [Tage/Monat] MW (SD)	Studienabbrecher n (%)
Cannabinoide					
Freeman 2021					
CBD 400 mg	24	27 (19; 41) ^{a, b}	29 / 71		1 (4)
CBD 800 mg	23	27 (19; 37) ^{a, b}	30 / 70	k. A.	0
Placebo	23	25 (19; 43) ^{a, b}	26 / 74		2 (9)
Hill 2017					
Nabilon	10	24 (5)	30 / 70	k. A.	4 (40)
Placebo	8	29 (7)	37 / 63		2 (25)
Levin 2011					
<i>Dronabinol</i>	79	38	18 / 82	k. A.	k. A.
<i>Placebo</i>	77				
Levin 2016					
<i>Dronabinol</i>	61	35	31 / 69	28 ^c	30 (33)
<i>Placebo</i>	61				19 (31)
Lintzeris 2019					
Nabiximols	61	36 (11)	26 / 74	25,9 (4,6)	34 (56)
Placebo	67	34 (10)	21 / 79	25,6 (4,5)	43 (64)
Trigo 2018					
<i>Nabiximols</i>	20	32	28 / 72	k. A.	k. A.
<i>Placebo</i>	20				
NCT01598896					
Dronabinol-Clonidin	3	36 (14)	0 / 100	k. A.	0
Placebo	4	31 (6)	25 / 75		2 (50)
NCT03102918					
Cannabidiol	5	34 (11)	60 / 40	k. A.	1 (20)
Placebo	5	28 (12)	60 / 40		0

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehrseitige Tabelle)

Wirkstoffgruppe Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Cannabis- konsum [Tage/Monat] MW (SD)	Studienabbrecher n (%)
Antidepressiva (SSRI)					
Cornelius 2010					
<i>Fluoxetin</i>	34	21	39 / 61	22,8 ^a	<i>k. A.</i>
<i>Placebo</i>	36				
Weinstein 2014					
<i>Escitalopram</i>	26	33	25 / 75	<i>k. A.</i>	26 (50)
<i>Placebo</i>	26				
Antidepressiva (SSNRI)					
Levin 2013					
<i>Venlafaxin</i>	51	35	26 / 74	27,4 (<i>k. A.</i>)	<i>k. A.</i>
<i>Placebo</i>	52				
Antidepressiva (atypisch)					
NCT00936299					
Bupropion	53	18 (1)	13 / 87	<i>k. A.</i>	13 (24)
Placebo	52	18 (2)	11,5 / 88,5		12 (23)
Krampflöser und Stimmungsaufheller					
Johnston 2014					
<i>Lithium</i>	16	40	34 / 66	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Placebo</i>	22				
Levin 2004					
<i>Divalproex sodium</i>	13	32	8 / 92	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Placebo</i>	12				
Mason 2012					
<i>Gabapentin</i>	25	34	12 / 88	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Placebo</i>	25				
Miranda 2017					
<i>Topiramate</i>	40	20	51,5 / 48,5	<i>k. A.</i>	27 (41)
<i>Placebo</i>	26	19			
Prisciandaro 2021					
Gabapentin	12	39 (25; 63) ^d	50 / 50	<i>k. A.</i>	2 (17)
Placebo	11	35 (18; 52) ^d	45,5 / 54,5		0 (0)
NCT00974376					
Gabapentin	75	35 (11)	31 / 69	<i>k. A.</i>	34 (45)
Placebo	75	35 (12)	36 / 64		33 (44)
Angstlöser					
McRae-Clark 2009					
<i>Buspiron</i>	23	32	10 / 90	26,7 ^a	<i>k. A.</i>
<i>Placebo</i>	27				

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehrseitige Tabelle)

Wirkstoffgruppe Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Cannabis- konsum [Tage/Monat] MW (SD)	Studienabbrecher n (%)
McRae-Clark 2015					
<i>Buspiron</i>	88	24	23 / 77	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Placebo</i>	87				
SNRI (Atomoxetin)					
McRae-Clark 2010					
<i>Atomoxetin</i>	19	30	24 / 76	26,1 ^a	<i>k. A.</i>
<i>Placebo</i>	19				
N-Acetylcystein					
Gray 2012					
<i>N-Acetylcystein</i>	58	19	27 / 73	22,6 (<i>k. A.</i>)	<i>k. A.</i>
<i>Placebo</i>	58				
Gray 2017					
<i>N-Acetylcystein</i>	153	30	28,5 / 71,5	26 (<i>k. A.</i>)	<i>k. A.</i>
<i>Placebo</i>	149				
Oxytocin					
Sherman 2017					
<i>Oxytocin</i>	8	25	37,5 / 62,5	<i>k. A.</i>	3 (19)
<i>Placebo</i>	8				
NCT01335789					
Oxytocin	8	24 (6)	12,5 / 87,5	<i>k. A.</i>	0 (0)
Placebo	8	23 (7)	37,5 / 62,5		0 (0)
Benzodiazepine					
NCT02913924					
Clonazepam	34	35 (10)	23,5 / 76,5	27,4 (1,5)	13 (38)
Placebo	34	36 (12)	18 / 82	27,2 (1,5)	13 (38)
Neuroleptika					
Mariani 2021					
Quetiapin	66	33 (9)	21 / 79	26,4 (2,5)	28 (42)
Placebo	64	33 (9)	22 / 78	26,8 (2,1)	30 (47)
NCT00573287					
Risperidon	7	22 (6)	29 / 71	<i>k. A.</i>	3 (43)
Clozapin	7	23 (6)	57 / 43		4 (57)
NCT01639872					
Risperidon	25	42 (10)	17 / 83	<i>k. A.</i>	5 (20)
Clozapin	24	37 (8)	4 / 96		10 (43)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehrseitige Tabelle)

Wirkstoffgruppe Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Cannabis- konsum [Tage/Monat] MW (SD)	Studienabbrecher n (%)
Sonstige Arzneimittel					
Gilbert 2020					
Nikotin-Pflaster	63	21 (4)	25 / 75	k. A.	11 (17)
Placebo	64	21(2)	34 / 66	k. A.	8 (12)
Sugarman 2019					
Galantamin	18	30 (8)	17 / 83	k. A.	3 (17)
Placebo	16	30 (10)	37,5 / 62,5	k. A.	1 (6)
NCT00158249					
Citicoline	10	28 (7)	0 / 100	k. A.	0
Placebo	11	30 (7)	27/ 73		2 (18)
NCT01611948					
Aprepitant	32	33 (11)	28 / 72	k. A.	14 (44)
Placebo	38	30 (12)	24 / 76		12 (32)
NCT02011516					
Baclofen	8	k. A.	37,5 / 62,5	k. A.	2 (25)
Placebo	8	k. A.	50 / 50		4 (50)
NCT02210195					
Aprepitant	10	34 (13)	20 / 80	k. A.	4 (40)
Placebo	10	35 (9)	10 / 90		0
NCT02803229					
Adderall-XR	13	32 (11)	8 / 92	27,3 (1,1)	6 (46)
Placebo	15	33 (9)	33 / 67	26,9 (1,7)	4 (27)
NCT02439814					
Pregnenolon	11	26 (19; 49) ^d	27 / 73	k. A.	0 (0)
Placebo	10	26 (19; 36) ^d	10 / 90		0 (0)
NCT02892110					
Vareniclin	35	k. A.	37 / 63	k. A.	13 (37)
Placebo	37	k. A.	27 / 73		12 (32)
<p>a. eigene Berechnung b. 95 %-Konfidenzintervall c. Angabe bezieht sich auf alle Patientinnen und Patienten d. Min; Max</p> <p>k. A.: keine Angaben; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; SD: Standardabweichung; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSNRI: selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; w: weiblich</p>					

5.3 Übersicht der Endpunkte

Aus 38 Studien konnten Daten zu kritischen und klinisch wichtigen Endpunkten extrahiert werden. Die Tabelle 9 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien. In 9 Studien wurden Daten zum Endpunkt Cannabiskonsum berichtet, diese waren jedoch nicht für den Evidenzbericht verwertbar, da keine Effektschätzung mit Präzisionsmaß vorlag oder berechenbar war (zusätzlich zu den in Abschnitt 5.2 beschriebenen Studien Johnston 2014, Levin 2004, Gray 2012, Gray 2017, Sherman 2017) oder lediglich Auswertungen mit nicht adäquaten Responsekriterien vorlagen (Mariani 2021, NCT00573287).

In 7 Studien wurden Daten zum Endpunkt Entzugsbeschwerden berichtet, welche nicht für den Evidenzbericht verwertbar waren, da keine Effektschätzung mit Präzisionsmaß vorlag oder berechenbar war (Levin 2011, Levin 2016, Trigo, 2018, Levin 2004, Sugarman 2019), lediglich die Dauer der Reduktion der Entzugsbeschwerden auf der Cannabis Withdrawal Scale (Freeman 2021) oder die wöchentliche prozentuale Abnahme der Entzugsbeschwerden auf der Cannabis Withdrawal Scale (Mariani 2021) vorlag.

In 5 Studien wurden Daten zum Endpunkt Craving berichtet, welche nicht für den Evidenzbericht verwertbar waren, da keine Effektschätzung mit Präzisionsmaß vorlag oder berechenbar war (Hill 2017, McRae-Clark 2010, Mariani 2021, Sugarman 2019) oder 50 % der Patientinnen und Patienten aus der Kontrollgruppe nicht in die Auswertung eingegangen waren (NCT01598896).

Zusätzlich zu den in Abschnitt 5.2 beschriebenen Studien wurden in 2 Studien Daten zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse berichtet, welche nicht für den Evidenzbericht verwertbar waren, da lediglich die Anzahl der Ereignisse und nicht die der Patientinnen und Patienten mit Ereignis berichtet wurden (Freeman 2021) und weil diskrepante Ergebnisse zwischen Register und Publikation vorlagen (Prisciandaro 2021).

Ausschließlich in 2 Studien lagen Ergebnisse für eine längere Nachbeobachtungszeit vor. In der Studie Lintzeris 2019 wurden für den Endpunkt Cannabisabstinenz neben Ergebnissen zum Interventionsende (12 Wochen) Daten zum Nachbeobachtungszeitpunkt (24 Wochen) berichtet. Für die Studie NCT03102918 wurden unerwünschte Ereignisse für den Nachbeobachtungszeitpunkt berichtet.

Zum Endpunkt Anschlussbehandlung wurden in keiner Studie Daten berichtet.

Tabelle 9: Matrix der Endpunkte

Studie	Kritische Endpunkte						Klinisch wichtiger Endpunkt
	Cannabisabstinenz	Cannabiskonsum (Häufigkeit)	Entzugsbeschwerden	Craving	Patientinnen und Patienten mit UE	Patientinnen und Patienten mit SUE	Anschlussbehandlung
Cannabinoide							
<i>Allsop 2014</i>	–	–	○	–	–	–	–
Freeman 2021	–	●	●	–	○	–	–
Hill 2017	–	●	–	○	●	●	–
<i>Levin 2011</i>	●	–	○	–	●	●	–
<i>Levin 2016</i>	●	–	○	–	●	●	–
Lintzeris 2019	●	●	●	●	●	●	–
<i>Trigo 2018</i>	●	–	○	–	●	–	–
NCT00480441	–	–	–	–	○	○	–
NCT01598896	–	–	–	○	●	●	–
NCT03102918	–	–	–	–	●	●	–
Antidepressiva (SSRI)							
<i>Cornelius 2010</i>	–	●	–	–	●	●	–
<i>Weinstein 2014</i>	●	–	–	–	–	–	–
Antidepressiva (SSNRI)							
<i>Frewen 2007</i>	–	○	○	–	–	–	–
<i>Levin 2013</i>	●	–	–	–	●	●	–
Antidepressiva (atypisch)							
<i>Carpenter 2009</i>	–	–	–	–	○	–	–
<i>Penetar 2012</i>	–	–	○	–	–	–	–
NCT00936299	–	●	–	–	●	●	–
Krampflöser und Stimmungsaufheller							
<i>Johnston 2014</i>	●	○	●	–	–	●	–
<i>Levin 2004</i>	●	○	○	–	–	–	–
<i>Mason 2012</i>	–	–	●	–	●	●	–
<i>Miranda 2017</i>	–	●	–	–	●	●	–
Prisciandaro 2021	–	–	–	–	○	●	–
NCT00974376	–	–	–	–	●	●	–
Angstlöser							
<i>McRae-Clark 2009</i>	–	–	●	–	●	–	–
<i>McRae-Clark 2015</i>	●	–	–	–	●	–	–

Tabelle 9: Matrix der Endpunkte

Studie	Kritische Endpunkte						Klinisch wichtiger Endpunkt
	Cannabisabstinenz	Cannabiskonsum (Häufigkeit)	Entzugsbeschwerden	Craving	Patientinnen und Patienten mit UE	Patientinnen und Patienten mit SUE	Anschlussbehandlung
SNRI (Atomoxetin)							
McRae-Clark 2010	–	●	–	○	●	●	–
N-Acetylcystein							
Gray 2012	–	○	–	–	●	●	–
Gray 2017	●	○	–	–	●	●	–
Oxytocin							
Sherman 2017	●	○	–	–	●	–	–
NCT01335789	–	–	–	●	●	●	–
Benzodiazepine							
NCT02913924	–	●	–	–	●	●	–
Neuroleptika							
Mariani 2021	–	○	○	○	●	●	–
Schnell 2014	–	○	–	–	○	–	–
NCT00573287	–	○	–	–	●	●	–
NCT01639872	–	●	–	–	●	●	–
Sonstige Arzneimittel							
Gilbert 2020	–	–	–	–	●	●	–
Sugarman 2019	–	–	○	○	●	–	–
NCT00158249	–	–	–	–	●	●	–
NCT01611948	–	–	–	–	●	●	–
NCT02011516	●	–	–	–	●	●	–
NCT02210195	–	–	–	–	●	●	–
NCT02803229	●	–	–	–	●	●	–
NCT02439814	–	–	–	●	●	●	–
NCT02892110	●	–	–	–	●	●	–
<p>●: Daten wurden berichtet und waren verwertbar. ○: Daten wurden berichtet, aber waren nicht für den Evidenzbericht verwertbar. –: Es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben) / Der Endpunkt wurde nicht erhoben. SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>							

5.4 Ergebnisse zu Endpunkten

5.4.1 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Cannabisabstinenz

Tabelle 10: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Cannabisabstinenz – Cannabinoide vs. Placebo – Interventionsende

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % ^a	Effekt ^b		Qualität der Evidenz ^c
Studien-design, N	Studien-limitationen ^d	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikationsbias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI] in %-Punkten	
Interpretation des Effektschätzers: Ein positiver absoluter Effekt bzw. ein Odds Ratio größer als 1 bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
RCT, 4 ^e [22,31]	nicht schwerwiegend ^f	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	unentdeckt	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	41/217	38/225	18	1,14 [0,67; 1,96]	2 [-5; 12] ^f	hoch
a. medianes Basisrisiko der Vergleichsgruppen der eingeschlossenen Studien b. eigene Berechnung c. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden. d. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen. e. berücksichtigte Studien: <i>Levin 2011, Levin 2016, Trigo 2018, Lintzeris 2019</i> f. eigene Berechnung von Effekt und KI basierend auf dem relativen Gesamtschätzer und dem Basisrisiko C: Vergleichsgruppe; I: Prüflinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RD: absolute Risikodifferenz												

Cannabinoide vs. Placebo
Abstinenz

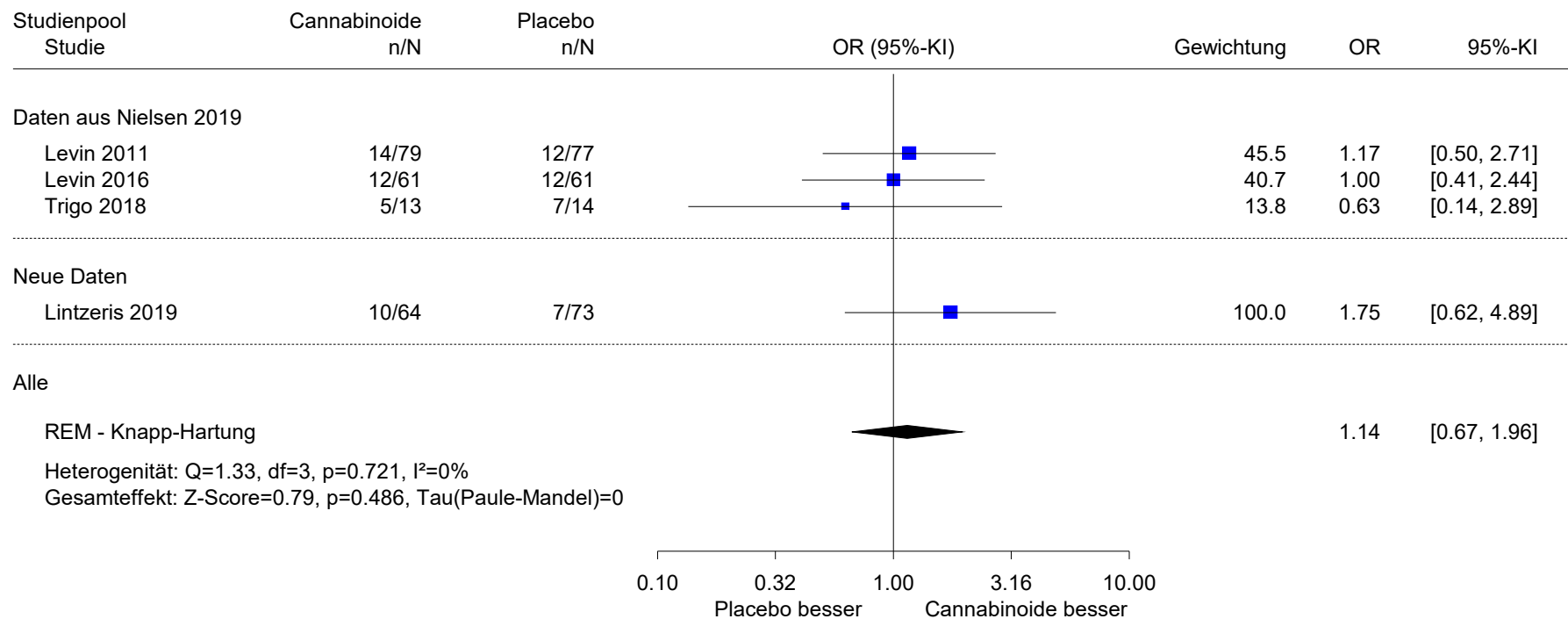


Abbildung 2: Metaanalyse, Cannabisabstinenz – Interventionsende, Cannabinoide vs. Placebo; Effektmaß: OR

Tabelle 11: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Cannabisabstinenz – Cannabinoide vs. Placebo – Nachbeobachtung (24 Wochen)

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % ^a	Effekt ^b		Qualität der Evidenz ^c
Studien-design, N	Studien-limitationen ^d	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikationsbias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI] in %-Punkten	
Interpretation des Effektschätzers: Ein positiver absoluter Effekt bzw. ein Odds Ratio größer als 1 bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
RCT, 1 [31]	sehr schwerwiegend ^e	nicht zutreffend	nicht schwerwiegend	unentdeckt	nicht schwerwiegend	keine	14/64	6/73	8	3,13 [1,12; 8,71]	14 [2; 26] ^f	niedrig
<p>a. Basisrisiko der Vergleichsgruppe der eingeschlossenen Studie.</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>c. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>d. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>e. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war unklar und die Umsetzung des ITT-Prinzips war nicht adäquat. Für 59,9 % der Patientinnen und Patienten wurden fehlende Werte als „nicht abstinente“ ersetzt.</p> <p>f. eigene Berechnung von Effekt und KI nach der Wilson-Score-Methode (asymptotisch)</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüflinginterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RD: absolute Risikodifferenz</p>												

Tabelle 12: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Cannabisabstinenz^a – Antidepressiva (SSRI) vs. Placebo – Interventionsende

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % ^b	Effekt ^c		Qualität der Evidenz ^d
Studien-design; N	Studien-limitationen ^e	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikationsbias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI] in %-Punkten	
Interpretation des Effektschätzers: Ein positiver absoluter Effekt bzw. ein Odds Ratio größer als 1 bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
RCT, 1 ^f [22]	<i>schwerwiegend^g</i>	nicht zutreffend	nicht schwerwiegend	unentdeckt	schwerwiegend ^h	keine	7/26	3/26	11,5	2,82 [0,64; 12,44]	15 [-6; 36] ⁱ	niedrig
<p>a. Die kursiv gesetzten Angaben dieser Tabelle wurden Nielsen 2019, Abbildungen „Figure 2“ sowie “Analysis 2.1.” entnommen.</p> <p>b. Basisrisiko der Vergleichsgruppe der eingeschlossenen Studie</p> <p>c. eigene Berechnung</p> <p>d. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>e. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>f. berücksichtigte Studie: <i>Weinstein 2014</i></p> <p>g. <i>Die Randomisierung und Verdeckung der Gruppenzuteilung waren unklar. Die Umsetzung des ITT-Prinzips war nicht adäquat.</i></p> <p>h. Das 95 %-KI des OR überdeckt 1 und 2. Somit können weder Effekte zuungunsten, noch große Effekte zugunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>i. eigene Berechnung von Effekt und KI nach der Wilson-Score-Methode (asymptotisch)</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz; SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer</p>												

Tabelle 13: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Cannabisabstinenz^a – Antidepressiva (SSNRI) vs. Placebo – Interventionsende

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % ^b	Effekt ^c		Qualität der Evidenz ^d
Studien-design; N	Studien-limitationen ^e	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikationsbias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI] in %-Punkten	
Interpretation des Effektschätzers: Ein positiver absoluter Effekt bzw. ein Odds Ratio größer als 1 bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
RCT, 1 ^f [22]	<i>nicht schwerwiegend</i>	nicht zutreffend	nicht schwerwiegend	unentdeckt	nicht schwerwiegend	keine	6/51	19/52	36,5	0,23 [0,08; 0,64]	-25 [-40; -8] ^g	hoch
<p>a. Die kursiv gesetzten Angaben dieser Tabelle wurden Nielsen 2019, Abbildungen „Figure 2“ sowie „Analysis 3.1.“ entnommen.</p> <p>b. Basisrisiko der Vergleichsgruppe der eingeschlossenen Studie</p> <p>c. eigene Berechnung</p> <p>d. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden).</p> <p>e. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>f. berücksichtigte Studie: <i>Levin 2013</i></p> <p>g. eigene Berechnung von Effekt und KI nach der Wilson-Score-Methode (asymptotisch)</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüflinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RD: absolute Risikodifferenz; SSNRI Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer</p>												

Tabelle 14: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Cannabisabstinenz^a – Krampflöser und Stimmungsaufheller vs. Placebo – Interventionsende

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in %	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI] in %-Punkten	
Interpretation des Effektschätzers: Ein positiver absoluter Effekt bzw. ein Odds Ratio größer als 1 bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
<i>RCT, 2^d [22]</i>	<i>schwer-wiegend^e</i>	<i>nicht schwer-wiegend</i>	<i>nicht schwer-wiegend</i>	<i>unentdeckt</i>	<i>sehr schwer-wiegend^f</i>	keine	12/23	11/25	44	1,14 [0,64; 2,04]	6 [-16; 46] ^g	<i>sehr niedrig</i>
<p>a. Die kursiv gesetzten Angaben dieser Tabelle wurden Nielsen 2019, Tabelle „Summary of findings 4.“ sowie der Abbildung „Analysis 4.1.“ entnommen.</p> <p>b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>d. berücksichtigte Studien: <i>Johnston 2014, Levin 2004</i></p> <p>e. Abwertung um eine Stufe aufgrund von Studienlimitationen: <i>eine Studie mit hohem Verzerrungspotenzial aufgrund von unvollständigen Daten.</i></p> <p>f. Abwertung um 2 Stufen aufgrund von fehlender Genauigkeit: <i>Sehr wenige Ereignisse und kleine Gruppengröße</i></p> <p>g. eigene Berechnung von Effekt und KI basierend auf dem relativen Gesamtschätzer und dem Basisrisiko</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; RD: absolute Risikodifferenz; RR: relatives Risiko</p>												

Tabelle 15: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Cannabisabstinenz^a – Angstlöser (Buspiron) vs. Placebo – Interventionsende

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in %	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design, N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI] in %-Punkten	
Interpretation des Effektschätzers: Ein positiver absoluter Effekt bzw. ein Odds Ratio größer als 1 bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
<i>RCT, 1^d [22]</i>	<i>nicht schwerwiegend</i>	<i>nicht zutreffend</i>	<i>nicht schwerwiegend</i>	<i>unentdeckt</i>	<i>sehr schwerwiegend^e</i>	keine	8/88	4/87	5	1,98 [0,62; 6,33]	5 [-2; 25] ^f	niedrig
<p>a. Die kursiv gesetzten Angaben dieser Tabelle wurden Nielsen 2019, Tabelle „Summary of findings 5.“ sowie der Abbildung „Analysis 6.1.“ entnommen.</p> <p>b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>d. berücksichtigte Studie: <i>McRae-Clark 2015</i></p> <p>e. <i>Abwertung um 2 Stufen aufgrund von fehlender Genauigkeit: Sehr wenige Ereignisse und kleine Gruppengröße.</i></p> <p>f. eigene Berechnung von Effekt und KI basierend auf dem relativen Gesamtschätzer und dem Basisrisiko</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüflinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; RD: absolute Risikodifferenz; RR: relatives Risiko</p>												

Tabelle 16: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Cannabisabstinenz^a – N-Acetylcystein vs. Placebo – Interventionsende

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in %	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design, N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI] in %-Punkten	
Interpretation des Effektschätzers: Ein positiver absoluter Effekt bzw. ein Odds Ratio größer als 1 bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
<i>RCT, 1^d [22]</i>	<i>nicht schwerwiegend</i>	<i>nicht zutreffend</i>	<i>nicht schwerwiegend</i>	<i>unentdeckt</i>	<i>sehr schwerwiegend^e</i>	keine	33/153	36/149	24	0,89 [0,59; 1,35]	-3 [-10; 8] ^f	niedrig
<p>a. Die kursiv gesetzten Angaben dieser Tabelle wurden Nielsen 2019, Tabelle „Summary of findings 6.“ sowie der Abbildung „Analysis 8.1.“ entnommen.</p> <p>b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>d. berücksichtigte Studie: <i>Gray 2017</i></p> <p>e. <i>Abwertung um 2 Stufen aufgrund von fehlender Genauigkeit: einzelne Studie, wenige Ereignisse.</i></p> <p>f. eigene Berechnung von Effekt und KI basierend auf dem relativen Gesamtschätzer und dem Basisrisiko</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; RD: absolute Risikodifferenz; RR: relatives Risiko</p>												

Tabelle 17: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Cannabisabstinenz^a – Oxytocin vs. Placebo – Interventionsende

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko ^b	Effekt		Qualität der Evidenz ^c
Studien-design, N	Studien-limitationen ^d	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI] in %-Punkten	
RCT, 1 ^e [22]	<i>schwer-wiegend^f</i>	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	unentdeckt	sehr schwer-wiegend ^g	keine	0/8	0/8	_h	_h	_h	sehr niedrig

a. Die kursiv gesetzten Angaben dieser Tabelle wurden Nielsen 2019, Abbildungen „Figure 2.“, sowie „Analysis 9.1.“ entnommen.
 b. Basisrisiko der Vergleichsgruppe der eingeschlossenen Studie
 c. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.
 d. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.
 e. berücksichtigte Studie: *Sherman 2017*
 f. Die Randomisierung und Verdeckung der Gruppenzuteilung waren unklar. Die ergebnisunabhängige Berichterstattung war nicht adäquat.
 g. keine Ereignisse; Datenbasis reicht nicht aus, um einen Behandlungseffekt zu schätzen
 h. nicht berechenbar, da keine Ereignisse in der Prüflnterventions- und Vergleichsinterventionsgruppe auftraten
 C: Vergleichsgruppe; I: Prüflnterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RD: absolute Risikodifferenz

Tabelle 18: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Cannabisabstinenz – Sonstige Arzneimittel – Interventionsende (mehrseitige Tabelle)

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % ^a	Effekt ^b		Qualität der Evidenz ^c
Studien-design, N	Studien-limitationen ^d	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikationsbias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI] in %-Punkten	
Interpretation des Effektschätzers: Ein positiver absoluter Effekt bzw. ein Odds Ratio größer als 1 bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
Adderall-XR vs. Placebo												
RCT, 1 [72]	schwerwiegend ^e	nicht zutreffend	nicht schwerwiegend	unentdeckt	sehr schwerwiegend ^f	keine	2/13	0/15	0	6,74 [0,29; 154,26]	15 [-8; 42] ^g	sehr niedrig
Baclofen vs. Placebo												
RCT, 1 [69]	schwerwiegend ^h	nicht zutreffend	nicht schwerwiegend	unentdeckt	sehr schwerwiegend ⁱ	keine	0/8	0/8	┘	┘	┘	sehr niedrig
Varenicline vs. Placebo												
RCT, 1 [73]	schwerwiegend ^k	nicht zutreffend	nicht schwerwiegend	unentdeckt	schwerwiegend ^l	keine	6/22	2/25	8	4,31 [0,77; 24,15]	19 [-3; 41] ^g	niedrig

Tabelle 18: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Cannabisabstinenz – Sonstige Arzneimittel – Interventionsende (mehrseitige Tabelle)

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % ^a	Effekt ^b		Qualität der Evidenz ^c
Studien-design, N	Studien-limitationen ^d	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikationsbias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI] in %-Punkten	
<p>a. Basisrisiko der Vergleichsgruppe der eingeschlossenen Studie</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>c. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>d. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>e. Die Randomisierung, Verdeckung der Gruppenzuteilung und Umsetzung des ITT-Prinzips waren unklar.</p> <p>f. Das 95 %-KI des OR überdeckt 0,5 und 2. Somit können weder große Effekte zuungunsten, noch große Effekte zugunsten der Prüflintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>g. eigene Berechnung von Effekt und KI nach der Wilson-Score-Methode (asymptotisch)</p> <p>h. Die Randomisierung, Verdeckung der Gruppenzuteilung, die Umsetzung des ITT-Prinzips sowie die Verblindung waren unklar. Die ergebnisunabhängige Berichterstattung war nicht adäquat.</p> <p>i. keine Ereignisse; Datenbasis reicht nicht aus, um einen Behandlungseffekt zu schätzen</p> <p>j. nicht berechenbar, da keine Ereignisse in der Prüflinterventions- und Vergleichsinterventionsgruppe auftraten</p> <p>k. Die Randomisierung und die Verblindung waren unklar. Die Umsetzung des ITT-Prinzips war nicht adäquat.</p> <p>l. Das 95 %-KI des OR überdeckt 1 und 2. Somit können weder Effekte zuungunsten, noch große Effekte zugunsten der Prüflintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüflinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RD: absolute Risikodifferenz</p>												

5.4.2 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Cannabiskonsum (Häufigkeit)

Tabelle 19: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Cannabiskonsum – Cannabinoide vs. Placebo

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patientinnen und Patienten I; C	Effekt ^a		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design, N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren		Mittelwert-differenz [95 %-KI]	Hedges' g [95 %-KI]	
Interpretation des Effektschätzers: Ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe.										
Anteil der Konsumtage während des Interventionszeitraums in %										
RCT, 2 [26,31]	schwer-wiegend ^d	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	unentdeckt	schwer-wiegend ^e	keine	71; 75	-5,25 [-13,48; 2,98]	-0,31 [-0,64; 0,02]	niedrig
Anzahl der Konsumtage pro Woche zum Interventionsende (Woche 4)										
RCT, 1 [23]	nicht schwer-wiegend	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	unentdeckt	schwer-wiegend ^e	keine	47;23	-0,50 [-1,66; 0,67]	-0,22 [-0,72; 0,28]	moderat
Veränderung des Anteils der Konsumtage in % über den gesamten Studienzeitraum (14 Wochen)										
RCT, 1 [26]	schwer-wiegend ^f	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	unentdeckt	sehr schwer-wiegend ^g	keine	10; 8	3,50 [-30,21; 37,21]	0,10 [-0,83; 1,03]	sehr niedrig
Anzahl der Konsumtage pro Woche über den gesamten Studienzeitraum (24 Wochen)										
RCT, 1 [23]	nicht schwer-wiegend	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	unentdeckt	nicht schwer-wiegend	keine	47; 23	-0,01 [-0,04; 0,02]	-0,10 [-0,61; 0,40]	hoch
<p>a. eigene Berechnung</p> <p>b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>d. In Hill 2017 war die Randomisierung, die Verdeckung der Gruppenzuteilung sowie die Verblindung unklar. In Lintzeris 2019 war die Verdeckung der Gruppenzuteilung unklar. In beiden Studien war die Umsetzung des ITT-Prinzips nicht adäquat.</p> <p>e. Das 95 %-KI des Hedges' g überdeckt -0,5 und 0. Somit können weder große Effekte zugunsten der Prüfintervention noch Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>f. In Hill 2017 war die Randomisierung, die Verdeckung der Gruppenzuteilung sowie die Verblindung unklar und die Umsetzung des ITT-Prinzips nicht adäquat.</p> <p>g. Das 95 %-KI des Hedges' g überdeckt -0,5 und 0,5. Somit können weder große Effekte zugunsten, noch zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien</p>										

Tabelle 20: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Cannabiskonsum – Antidepressiva (SSRI) – Interventionsende

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patientinnen und Patienten I; C	Effekt ^a		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design, N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren		Mittelwert-differenz [95 %-KI]	Hedges' g [95 %-KI]	
Anzahl der Konsumtage pro Woche										
Interpretation des Effektschätzers: Ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe.										
RCT, 1 ^d [22]	<i>nicht schwer-wiegend</i>	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	unentdeckt	schwer-wiegend ^e	keine	34; 36	0,78 [-0,38; 1,94]	0,32 [-0,16; 0,79]	moderat
<p>a. eigene Berechnung</p> <p>b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>d. berücksichtigte Studie: <i>Cornelius 2010</i> (Ergebnisse aus Register NCT001496439)</p> <p>e. Das 95 %-KI des Hedges' g überdeckt 0 und 0,5. Somit können weder Effekte zugunsten der Prüfintervention noch große Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer</p>										

Cannabinoide vs. Placebo
Anteil Tage mit Cannabiskonsum

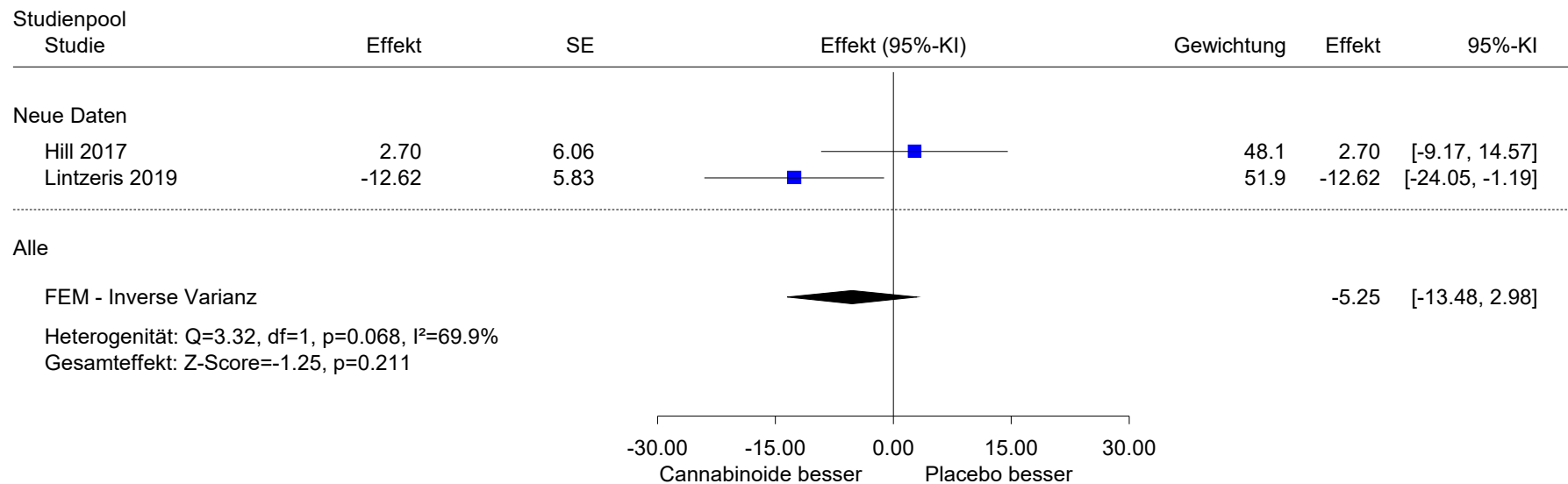


Abbildung 3: Metaanalyse, Cannabiskonsum – Interventionsende, Cannabinoide vs. Placebo; Effektmaß: MWD

Tabelle 21: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Cannabiskonsum – Atypische Antidepressiva – Interventionsende

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patientinnen und Patienten I; C	Effekt ^a		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design, N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren		Mittelwert-differenz [95 %-KI]	Hedges' g [95 %-KI]	
Veränderung der Anzahl der Konsumtage von Studienbeginn zu den letzten 4 Wochen vor Interventionsende										
Interpretation des Effektschätzers: Ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe.										
RCT, 1 [40]	schwer-wiegend ^d	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	unentdeckt	schwer-wiegend ^e	keine	53; 52	1,80 [-2,35; 5,95]	0,17 [-0,22; 0,55]	niedrig
<p>a. eigene Berechnung</p> <p>b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>d. Die Randomisierung sowie die Verdeckung der Gruppenzuteilung waren unklar. Die Umsetzung des ITT-Prinzips war nicht adäquat.</p> <p>e. Das 95 %-KI des Hedges' g überdeckt 0 und 0,5. Somit können weder Effekte zugunsten der Prüfintervention noch große Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien</p>										

Tabelle 22: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Cannabiskonsum – Krampflöser und Stimmungsaufheller vs. Placebo

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patientinnen und Patienten I; C	Effekt ^a		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design, N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren		Mittelwert-differenz [95 %-KI]	Hedges' g [95 %-KI]	
Anteil der Konsumtage während des Interventionszeitraums in %										
Interpretation des Effektschätzers: Ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe.										
RCT, 1 ^d [22,43]	<i>nicht schwer-wiegend</i>	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	unentdeckt	schwer-wiegend ^e	keine	40; 26	-7,21 [-24,01; 9,59]	-0,21 [-0,71; 0,28]	moderat
<p>a. eigene Berechnung</p> <p>b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>d. berücksichtigte Studie: <i>Miranda 2017</i> (Ergebnisse aus Register NCT01110434)</p> <p>e. Das 95 %-KI des Hedges' g überdeckt -0,5 und 0. Somit können weder große Effekte zugunsten der Prüfintervention noch Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien</p>										

Tabelle 23: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Cannabiskonsum – SNRI (Atomoxetin) vs. Placebo – Interventionsende

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patientinnen und Patienten I; C	Effekt ^a		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design, N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren		Mittelwert-differenz [95 %-KI]	Hedges' g [95 %-KI]	
Anteil der Konsumtage pro Woche in %										
Interpretation des Effektschätzers: Ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe.										
RCT, 1 ^d [22,48]	nicht schwer-wiegend	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	unentdeckt	schwer-wiegend ^e	keine	19; 19	-8,00 [-28,66; 12,66]	-0,25 [-0,89; 0,39]	moderat
<p>a. eigene Berechnung</p> <p>b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>d. berücksichtigte Studie: <i>McRae-Clark 2010</i> (Ergebnis aus Register NCT00360269)</p> <p>e. Das 95 %-KI des Hedges' g überdeckt -0,5 und 0. Somit können weder große Effekte zugunsten der Prüflintervention noch Effekte zuungunsten der Prüflintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüflinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien</p>										

Tabelle 24: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Cannabiskonsum – Benzodiazepine vs. Placebo – Interventionsende

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patientinnen und Patienten I; C	Effekt ^a		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design, N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren		Mittelwert-differenz [95 %-KI]	Hedges' g [95 %-KI]	
Anteil der Konsumtage pro Woche in %										
Interpretation des Effektschätzers: Ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe.										
RCT, 1 [57]	sehr schwer-wiegend ^d	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	unentdeckt	schwer-wiegend ^e	keine	28; 29	-9,00 [-34,75; 16,75]	-0,18 [-0,70; 0,34]	sehr niedrig
<p>a. eigene Berechnung</p> <p>b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>d. Die Randomisierung und Verdeckung der Gruppenzuteilung waren unklar. Die ergebnisunabhängige Berichterstattung war nicht adäquat, da keine Ergebnisse für den prädefinierten Zeitpunkt von 12 Wochen berichtet wurden.</p> <p>e. Das 95 %-KI des Hedges' g überdeckt -0,5 und 0. Somit können weder große Effekte zugunsten der Prüfintervention noch Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien</p>										

Tabelle 25: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Cannabiskonsum – Neuroleptika

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patientinnen und Patienten I; C	Effekt ^a		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design, N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren		Mittelwert-differenz [95 %-KI]	Hedges' g [95 %-KI]	
Anzahl der Konsumtage pro Woche										
Interpretation des Effektschätzers: Ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe.										
Risperidon vs. Clozapin										
RCT, 1 [63]	sehr schwer-wiegend ^d	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	unentdeckt	schwer-wiegend ^e	keine	22; 23	0,32 [-0,78; 1,42]	0,17 [-0,41; 0,76]	sehr niedrig
<p>a. eigene Berechnung</p> <p>b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>d. Die Randomisierung und Verdeckung der Gruppenzuteilung waren unklar. Die Verblindung sowie die Umsetzung des ITT-Prinzips waren nicht adäquat.</p> <p>e. Das 95 %-KI des Hedges' g überdeckt 0 und 0,5. Somit können weder große Effekte zugunsten der Prüfintervention noch Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien</p>										

5.4.3 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Entzugsbeschwerden

Tabelle 26: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Entzugsbeschwerden (Cannabis Withdrawal Scale) – Cannabinoide vs. Placebo

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patientinnen und Patienten I; C	Effekt ^a		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design, N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren		Mittelwert-differenz [95 %-KI]	Hedges' g [95 %-KI]	
Interpretation des Effektschätzers: Ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe.										
Interventionsende (12 Wochen)										
RCT, 1 [31]	schwer-wiegend ^d	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	unentdeckt	schwer-wiegend ^e	keine	64; 73	-14,10 [-31,40; 3,20]	-0,27 [-0,61; 0,07]	niedrig
Interventionszeitraum (4 Wochen)										
RCT, 1 [23]	nicht schwer-wiegend	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	unentdeckt	nicht schwer-wiegend	keine	47; 23	-0,79 [-1,52; -0,05]	-0,52 [-1,03; -0,01]	hoch
<p>a. eigene Berechnung</p> <p>b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>d. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war unklar. Die Umsetzung des ITT-Prinzips und die ergebnisunabhängige Berichterstattung waren nicht adäquat.</p> <p>e. Das 95 %-KI des Hedges' g überdeckt 0 und 0,5. Somit können weder Effekte zugunsten der Prüfintervention noch große Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien</p>										

Tabelle 27: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Entzugsbeschwerden – Krampflöser und Stimmungsaufheller vs. Placebo

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patientinnen und Patienten I; C	Effekt ^a		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design, N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren		Mittelwert-differenz [95 %-KI]	Hedges' g [95 %-KI]	
Lithium vs. Placebo										
Veränderung der Entzugsbeschwerden bis zur Entlassung (8 Tage)										
Interpretation des Effektschätzers: Ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe.										
RCT, 1 [22] ^d	<i>schwer-wiegend^e</i>	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	unentdeckt	schwer-wiegend ^f	keine	16; 22	0,49 [-0,74; 1,72]	0,26 [-0,39; 0,91]	niedrig
Gabapentin vs. Placebo										
Veränderung der Entzugsbeschwerden auf der Marijuana Withdrawal Checklist (12 Wochen)										
Interpretation des Effektschätzers: Ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe.										
RCT, 1 [22,41] ^g	<i>schwer-wiegend^h</i>	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	unentdeckt	schwer-wiegend ⁱ	keine	25; 25	-0,70 [-1,46; 0,06]	-0,52 [-1,08; 0,05]	niedrig
<p>a. eigene Berechnung</p> <p>b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>d. <i>berücksichtigte Studie: Johnston 2014</i></p> <p>e. <i>In Johnston 2014 war die Randomisierung unklar und die sonstigen Studienlimitationen waren aufgrund einer Behandlung von 2 Drittel der Patientinnen und Patienten mit Benzodiazepinen unklar.</i></p> <p>f. Das 95 %-KI des Hedges' g überdeckt 0 und 0,5. Somit können weder Effekte zugunsten der Prüfintervention noch große Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>g. <i>berücksichtigte Studie: Mason 2012 (Ergebnisse aus Register NCT00395044)</i></p> <p>h. <i>In Mason 2012 war die Umsetzung des ITT-Prinzips unklar.</i></p> <p>i. Das 95 %-KI des Hedges' g überdeckt -0,5 und 0. Somit können weder große Effekte zugunsten der Prüfintervention noch Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien</p>										

Tabelle 28: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Entzugsbeschwerden (Marijuana Withdrawal Checklist) – Angstlöser vs. Placebo

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patientinnen und Patienten I; C	Effekt ^a		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design, N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren		Mittelwert-differenz [95 %-KI]	Hedges' g [95 %-KI]	
Interpretation des Effektschätzers: Ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe.										
RCT, 1 ^d [22]	<i>nicht schwer-wiegend</i>	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	unentdeckt	sehr schwer-wiegend ^e	keine	23; 27	-0,47 [-5,22; 4,28]	-0,06 [-0,61; 0,50]	niedrig
a. eigene Berechnung b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden. c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen. d. berücksichtigte Studie: <i>McRae-Clark 2009</i> e. Das 95 %-KI des Hedges' g überdeckt -0,5 und 0,5. Somit können weder große Effekte zugunsten, noch zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden. C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien										

5.4.4 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Craving

Tabelle 29: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Craving (Marijuana Craving Questionnaire) – Cannabinoide vs. Placebo

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patientinnen und Patienten I; C	Effekt ^a		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design, N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren		Mittelwert-differenz [95 %-KI]	Hedges' g [95 %-KI]	
Interpretation des Effektschätzers: Ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe.										
RCT, 1 [31]	schwer-wiegend ^d	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	unentdeckt	schwer-wiegend ^e	keine	64; 73	3,40 [-3,50; 10,30]	0,16 [-0,17; 0,50]	niedrig
<p>a. eigene Berechnung</p> <p>b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>d. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war unklar. Die Umsetzung des ITT-Prinzips und die ergebnisunabhängige Berichterstattung waren nicht adäquat.</p> <p>e. Das 95 %-KI des Hedges' g überdeckt 0 und 0,5. Somit können weder Effekte zugunsten der Prüfintervention noch große Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien</p>										

Tabelle 30: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Craving (Marijuana Craving Questionnaire) – Oxytocin vs. Placebo

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patientinnen und Patienten I; C	Effekt ^a		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design, N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren		Mittelwert-differenz [95 %-KI]	Hedges' g [95 %-KI]	
Interpretation des Effektschätzers: Ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe.										
RCT, 1 [56]	schwer-wiegend ^d	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	unentdeckt	schwer-wiegend ^e	keine	8; 8	-12,30 [-25,76; 1,16]	-0,93 [-1,97; 0,12]	niedrig
<p>a. eigene Berechnung</p> <p>b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>d. Die Randomisierung, die Verdeckung der Gruppeneinteilung und die Verblindung waren unklar.</p> <p>e. Das 95 %-KI des Hedges' g überdeckt -0,5 und 0. Somit können weder große Effekte zugunsten der Prüfintervention noch Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien</p>										

Tabelle 31: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Craving (Marijuana Craving Questionnaire) – Sonstige Arzneimittel

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patientinnen und Patienten I; C	Effekt ^a		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design, N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren		Mittelwert-differenz [95 %-KI]	Hedges' g [95 %-KI]	
Interpretation des Effektschätzers: Ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe.										
Pregnenolon vs. Placebo										
RCT, 1 [71]	schwer-wiegend ^d	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	unentdeckt	schwer-wiegend ^e	keine	11; 10	0,84 [-0,76; 2,44]	0,46 [-0,41; 1,33]	niedrig
<p>a. eigene Berechnung</p> <p>b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>d. Die Randomisierung, die Verdeckung der Gruppenzuteilung sowie die Verblindung waren unklar.</p> <p>e. Das 95 %-KI des Hedges' g überdeckt 0 und 0,5. Somit können weder Effekte zugunsten der Prüflintervention noch große Effekte zuungunsten der Prüflintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüflinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien</p>										

5.4.5 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse

Tabelle 32: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse – Cannabinoide vs. Placebo

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % ^a	Effekt ^b		Qualität der Evidenz ^c
Studien-design, N	Studien-limitationen ^d	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI] in %-Punkten	
Ein negativer absoluter Effekt bzw. ein Odds Ratio kleiner als 1 bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
Interventionsende												
RCT, 6 ^e [22,26,31,37]	schwer-wiegend ^f	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	unentdeckt	nicht schwer-wiegend	keine	133/236	130/238	54	1,07 [0,61; 1,87]	2 [-12; 15] ^g	moderat
Nachbeobachtungszeitpunkt												
RCT, 1 [36]	sehr schwer-wiegend ^h	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	unentdeckt	sehr schwer-wiegend ⁱ	keine	0/3	1/4	25	0,33 [0,01; 11,34]	-25 [-70; 35] ^j	sehr niedrig
<p>a. medianes Basisrisiko der Vergleichsgruppen der eingeschlossenen Studien</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>c. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>d. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>e. berücksichtigte Studien: <i>Levin 2011, Levin 2016, Trigo 2018, Hill 2017, Lintzeris 2019, NCT03102918</i></p> <p>f. In Hill 2017 waren die Randomisierung, Verdeckung der Gruppenzuteilung, die Verblindung sowie die Umsetzung des ITT-Prinzips unklar. Sonstige Studienlimitationen waren nicht adäquat, da diskrepante Ergebnisse im Register und der Publikation berichtet wurden. In Lintzeris 2019 war die Verdeckung der Gruppenzuteilung sowie die Umsetzung des ITT-Prinzips unklar. In der Studie NCT03102918 waren die Randomisierung, die Verdeckung der Gruppenzuteilung, die Verblindung sowie die Umsetzung des ITT-Prinzips unklar.</p> <p>g. eigene Berechnung von Effekt und KI basierend auf dem relativen Gesamtschätzer und dem Basisrisiko</p> <p>h. Die Randomisierung, die Verdeckung der Gruppenzuteilung, die Verblindung sowie die Umsetzung des ITT-Prinzips waren unklar. Für einen hohen Anteil der Patientinnen und Patienten war unklar, ob und wie lange sie in der Auswertung berücksichtigt wurden (28,6 % bzw. 50 %-Punkte Unterschied zwischen den Gruppen).</p> <p>i. Das 95 %-KI des OR überdeckt 0,5 und 2. Somit können weder große Effekte zugunsten noch zuungunsten der Prüflintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>j. eigene Berechnung von Effekt und KI nach der Wilson-Score-Methode (asymptotisch)</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüflinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RD: absolute Risikodifferenz</p>												

Cannabinoide vs. Placebo
Patienten mit UE

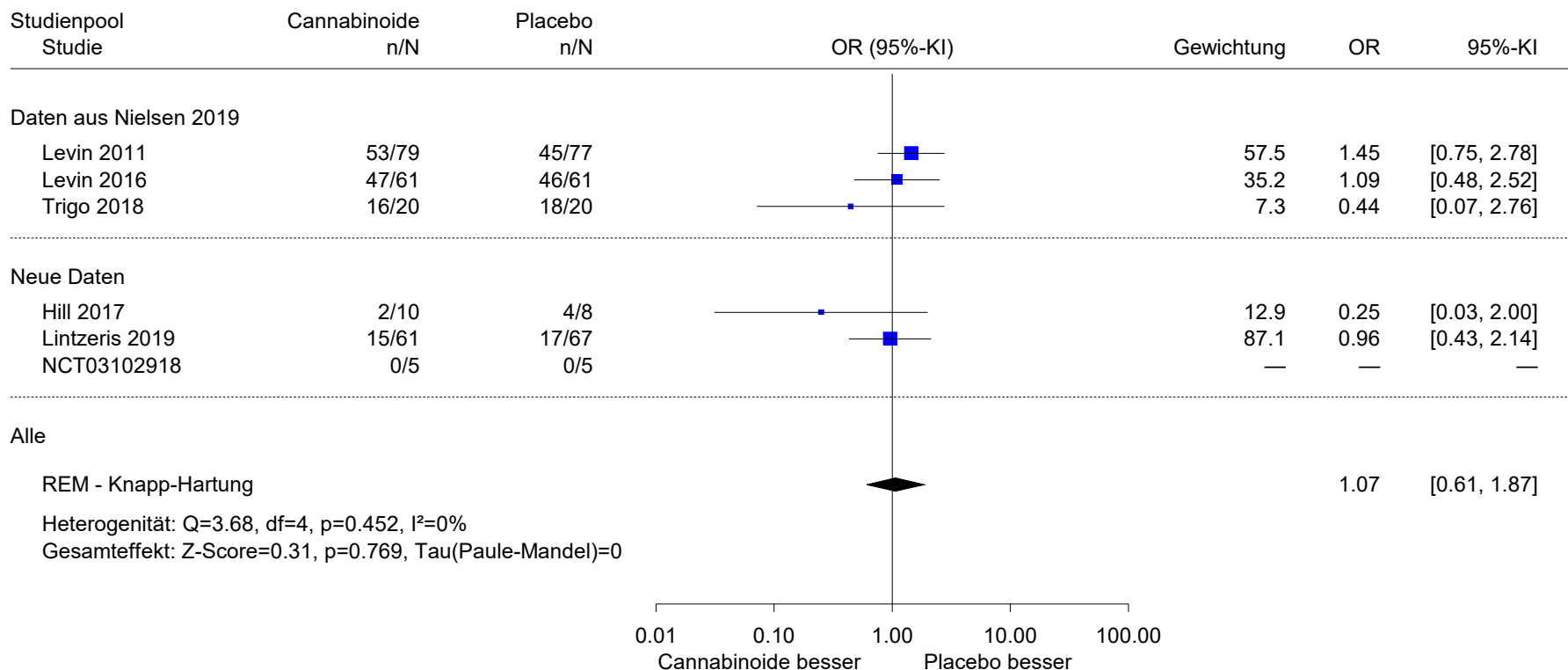


Abbildung 4: Metaanalyse, Patientinnen und Patienten mit unerwünschten Ereignissen – Interventionsende, Cannabinoide vs. Placebo; Effektmaß: OR

Tabelle 33: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse – Antidepressiva (SSRI) vs. Placebo

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko ^a	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design, N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI] in %-Punkten	
RCT, 1 ^d [22,38]	<i>nicht schwerwiegend</i>	nicht zutreffend	nicht schwerwiegend	unentdeckt	sehr schwerwiegend ^e	keine	0/34	0/36	_f	_f	_f	niedrig

a. medianes Basisrisiko der Vergleichsgruppen der eingeschlossenen Studien
 b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.
 c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.
 d. berücksichtigte Studie: *Cornelius 2010* (Ergebnisse aus zusätzlich identifiziertem Register NCT00149643)
 e. keine Ereignisse; Datenbasis reicht nicht aus um einen Behandlungseffekt zu schätzen
 f. nicht berechenbar, da keine Ereignisse in der Prüflnterventions- und Vergleichsinterventionsgruppe auftraten

C: Vergleichsgruppe; I: Prüflnterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RD: absolute Risikodifferenz; SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

Tabelle 34: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse – Antidepressiva (SSNRI) vs. Placebo

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % ^a	Effekt ^b		Qualität der Evidenz ^c
Studien-design, N	Studien-limitationen ^d	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikationsbias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI] in %-Punkten	
Ein negativer absoluter Effekt bzw. ein Odds Ratio kleiner als 1 bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
RCT, 1 ^e [22,39]	<i>nicht schwerwiegend</i>	nicht zutreffend	nicht schwerwiegend	unentdeckt	schwerwiegend ^f	keine	33/51	24/52	46	2,14 [0,97; 4,72]	19 [-1; 36] ^g	moderat
<p>a. medianes Basisrisiko der Vergleichsgruppen der eingeschlossenen Studien (eigene Berechnung)</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>c. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>d. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>e. berücksichtigte Studie: <i>Levin 2013</i> (Ergebnisse aus zusätzlich identifiziertem Register NCT00131456)</p> <p>f. Das 95 %-KI des OR überdeckt 1 und 2. Somit können weder Effekte zugunsten noch große Effekte zuungunsten der Prüflintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>g. eigene Berechnung von Effekt und KI nach der Wilson-Score-Methode (asymptotisch)</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüflinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RD: absolute Risikodifferenz; SSNRI Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer</p>												

Tabelle 35: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse – Atypische Antidepressiva vs. Placebo

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % ^a	Effekt ^b		Qualität der Evidenz ^c
Studien-design, N	Studien-limitationen ^d	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI] in %-Punkten	
Ein negativer absoluter Effekt bzw. ein Odds Ratio kleiner als 1 bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
RCT, 1 [40]	schwer-wiegend ^e	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	unentdeckt	sehr schwer-wiegend ^f	keine	45/53	45/52	87	0,88 [0,29; 2,62]	-2 [-15; 12] ^g	sehr niedrig
<p>a. Basisrisiko der Vergleichsgruppe der eingeschlossenen Studie</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>c. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>d. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>e. Die Randomisierung, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Umsetzung des ITT-Prinzips waren unklar.</p> <p>f. Das 95 %-KI des OR überdeckt 0,5 und 2. Somit können weder große Effekte zugunsten noch zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>g. eigene Berechnung von Effekt und KI nach der Wilson-Score-Methode (asymptotisch)</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RD: absolute Risikodifferenz</p>												

Tabelle 36: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse – Krampflöser und Stimmungsaufheller vs. Placebo

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % ^a	Effekt ^b		Qualität der Evidenz ^c
Studien-design, N	Studien-limitationen ^d	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikationsbias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI] in %-Punkten	
Ein negativer absoluter Effekt bzw. ein Odds Ratio kleiner als 1 bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
Interventionsende												
RCT, 3 ^e [22,41,43]	schwerwiegend ^f	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	unentdeckt	sehr schwerwiegend ^g	keine	91/140	88/126	67	0,70 [0,23; 2,19]	-8 [-35; 15] ^h	sehr niedrig
<p>a. medianes Basisrisiko der Vergleichsgruppen der eingeschlossenen Studien. b. eigene Berechnung c. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden. d. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen. e. berücksichtigte Studien: <i>Mason 2012</i> (Ergebnisse aus dem Register NCT00395044), <i>Miranda 2017</i> (Ergebnisse aus dem Register NCT01110434), NCT00974376 f. In <i>Mason 2012</i> war die Umsetzung des ITT-Prinzips unklar. In der Studie NCT00974376 waren die Randomisierung, die Verdeckung der Gruppenzuteilung, die Verblindung sowie die Umsetzung des ITT-Prinzips unklar. g. Das 95 %-KI des OR überdeckt 0,5 und 2. Somit können weder große Effekte zugunsten noch zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden. h. eigene Berechnung von Effekt und KI basierend auf dem relativen Gesamtschätzer und dem Basisrisiko</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RD: absolute Risikodifferenz</p>												

Krampflöser und Stimmungsaufheller vs. Placebo
 Patienten mit UE

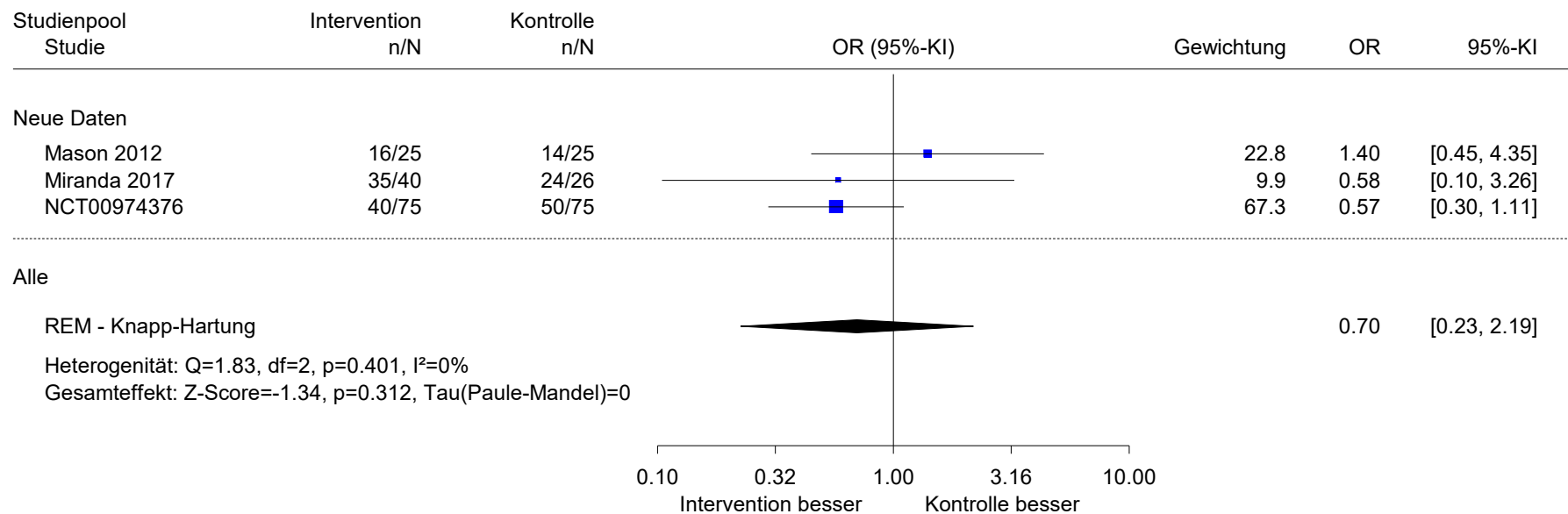


Abbildung 5: Metaanalyse, Patientinnen und Patienten mit unerwünschten Ereignissen – Interventionsende, Krampflöser und Stimmungsaufheller vs. Placebo; Effektmaß: OR

Tabelle 37: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse^a – Angstlöser (Buspiron) vs. Placebo

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in %	Effekt ^b		Qualität der Evidenz ^c
Studien-design, N	Studien-limitationen ^d	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI] in %-Punkten	
Ein negativer absoluter Effekt bzw. ein Odds Ratio kleiner als 1 bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
<i>RCT, 2^e [22]</i>	<i>nicht schwerwiegend</i>	<i>nicht schwerwiegend</i>	<i>nicht schwerwiegend</i>	<i>Unentdeckt</i>	<i>sehr schwerwiegend^f</i>	<i>keine</i>	95/111	87/114	76,3	1,14 [1,00; 1,29]	11 [0; 22] ^g	<i>niedrig</i>
<p>a. Die kursiv gesetzten Angaben dieser Tabelle wurden Nielsen 2019, Tabelle „Summary of findings 5.“ sowie der Abbildung „Analysis 6.2.“ entnommen.</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>c. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>d. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>e. berücksichtigte Studien: <i>McRae-Clark 2009, McRae-Clark 2015</i></p> <p>f. <i>Abwertung um 2 Stufen aufgrund von fehlender Genauigkeit: Sehr wenige Ereignisse und kleine Gruppengröße.</i></p> <p>g. eigene Berechnung von Effekt und KI basierend auf dem relativen Gesamtschätzer und dem Basisrisiko</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; RD: absolute Risikodifferenz; RR: relatives Risiko</p>												

Tabelle 38: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse^a – SNRI (Atomoxetin) vs. Placebo

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % ^b	Effekt ^c		Qualität der Evidenz ^d
Studien-design, N	Studien-limitationen ^e	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI] in %-Punkten	
Ein negativer absoluter Effekt bzw. ein Odds Ratio kleiner als 1 bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
RCT; 1 ^f [22]	<i>nicht schwerwiegend</i>	nicht zutreffend	nicht schwerwiegend	unentdeckt	sehr schwerwiegend ^g	keine	19/19	16/19	84	8,27 [0,40; 172,05]	16 [-4; 38] ^h	niedrig
<p>a. Die kursiv gesetzten Angaben dieser Tabelle wurden Nielsen 2019 Abbildungen „Figure 2“ „Analysis 7.1“ entnommen.</p> <p>b. Basisrisiko der Vergleichsgruppe der eingeschlossenen Studie.</p> <p>c. eigene Berechnung</p> <p>d. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>e. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>f. berücksichtigte Studie: <i>McRae-Clark 2010</i></p> <p>g. Das 95 %-KI des OR überdeckt 0,5 und 2. Somit können weder große Effekte zugunsten, noch große Effekte zuungunsten der Prüflintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>h. eigene Berechnung von Effekt und KI nach der Wilson-Score-Methode (asymptotisch)</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüflinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RD: absolute Risikodifferenz</p>												

Tabelle 39: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse^a – N-Acetylcystein vs. Placebo

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in %	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design, N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI] in %-Punkten	
Ein negativer absoluter Effekt bzw. ein Odds Ratio kleiner als 1 bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
<i>RCT</i> ; 2 ^d [22]	<i>nicht schwerwiegend</i>	<i>nicht schwerwiegend</i>	<i>nicht schwerwiegend</i>	<i>unentdeckt</i>	<i>schwerwiegend^e</i>	<i>keine</i>	65/211	68/207	32,9	0,94 [0,71; 1,23]	-2 [-10; 8] ^f	<i>moderat</i>
<p>a. Die kursiv gesetzten Angaben dieser Tabelle wurden Nielsen 2019, Tabelle „Summary of findings 6.“ sowie der Abbildung „Analysis 8.2.“ entnommen.</p> <p>b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>d. berücksichtigte Studien: <i>Gray 2012, Gray 2017</i></p> <p>e. <i>Abwertung um 1 Stufe aufgrund von fehlender Genauigkeit: Sehr wenige Ereignisse und kleine Gruppengröße</i></p> <p>f. eigene Berechnung von Effekt und KI basierend auf dem relativen Gesamtschätzer und dem Basisrisiko</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüflinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; RD: absolute Risikodifferenz; RR: relatives Risiko</p>												

Tabelle 40: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse – Oxytocin vs. Placebo

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % ^a	Effekt ^b		Qualität der Evidenz ^c
Studien-design, N	Studien-limitationen ^d	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikationsbias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI] in %-Punkten	
Ein negativer absoluter Effekt bzw. ein Odds Ratio kleiner als 1 bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
RCT, 2 ^e [22,56]	schwer-wiegend ^f	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	unentdeckt	sehr schwer-wiegend ^g	keine	2/16	4/16	25	0,43 [0,07; 2,76]	-13 [-39; 14] ^h	sehr niedrig
<p>a. medianes Basisrisiko der Vergleichsgruppen der eingeschlossenen Studien</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>c. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>d. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>e. berücksichtigte Studien: <i>Sherman 2017</i>, NCT01335789</p> <p>f. Die Randomisierung und die Verdeckung der Gruppenzuteilung waren in beiden Studien unklar. Die Verblindung war in der Studie NCT01335789 unklar. <i>Die ergebnisunabhängige Berichterstattung war in Sherman 2017 nicht adäquat.</i></p> <p>g. Das 95 %-KI des OR überdeckt 0,5 und 2. Somit können weder große Effekte zugunsten, noch große Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>h. eigene Berechnung von Effekt und KI basierend auf dem relativen Gesamtschätzer und dem Basisrisiko</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RD: absolute Risikodifferenz</p>												

Oxytocin vs. Placebo
Patienten mit UE

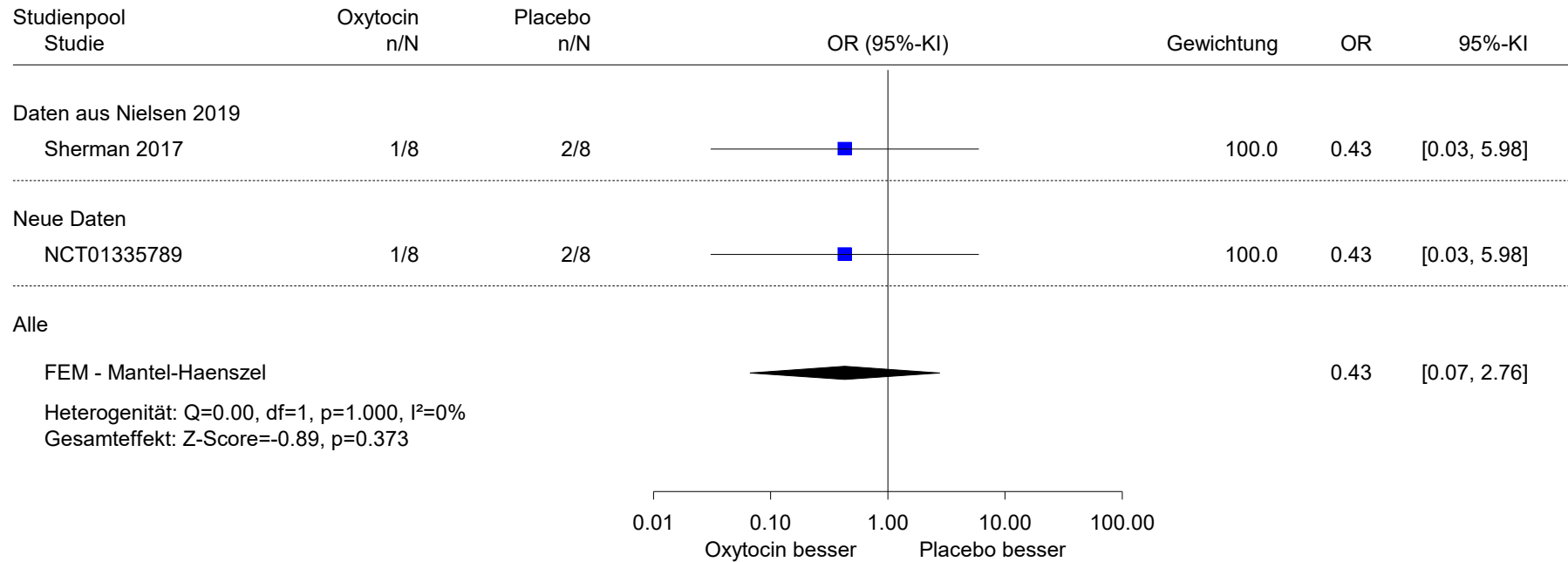


Abbildung 6: Metaanalyse, Patientinnen und Patienten mit unerwünschten Ereignissen – Interventionsende, Oxytocin vs. Placebo; Effektmaß: OR

Tabelle 41: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse – Benzodiazepine vs. Placebo

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % ^a	Effekt ^b		Qualität der Evidenz ^c
Studien-design, N	Studien-limitationen ^d	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikationsbias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI] in %-Punkten	
Ein negativer absoluter Effekt bzw. ein Odds Ratio kleiner als 1 bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
RCT, 1 [57]	schwerwiegend ^e	nicht zutreffend	nicht schwerwiegend	unentdeckt	schwerwiegend ^f	keine	27/34	20/34	59	2,70 [0,92; 7,92]	21 [-1; 40] ^g	niedrig
a. Basisrisiko der Vergleichsgruppe der eingeschlossenen Studie b. eigene Berechnung c. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden. d. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen. e. Die Randomisierung, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Umsetzung des ITT-Prinzips waren unklar. f. Das 95 %-KI des OR überdeckt 1 und 2. Somit können weder Effekte zugunsten noch große Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden. g. eigene Berechnung von Effekt und KI nach der Wilson-Score-Methode (asymptotisch) C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RD: absolute Risikodifferenz												

Tabelle 42: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse – Neuroleptika

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % ^a	Effekt ^b		Qualität der Evidenz ^c
Studien-design, N	Studien-limitationen ^d	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikationsbias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI] in %-Punkten	
Ein negativer absoluter Effekt bzw. ein Odds Ratio kleiner als 1 bedeuten einen Vorteil für die erst genannte Gruppe.												
Risperidon vs. Clozapin												
RCT, 2 [62,63]	schwerwiegend ^e	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	unentdeckt	nicht schwerwiegend	keine	24/31	29/30	93	0,13 [0,02; 0,94]	-30 [-72; -0,4] ^f	moderat
Quetiapin vs. Placebo												
RCT, 1 [58]	schwerwiegend ^g	nicht zutreffend	nicht schwerwiegend	unentdeckt	schwerwiegend ^h	keine	46/66	34/64	53	2,03 [0,99; 4,16]	17 [-0,13; 32] ⁱ	niedrig
<p>a. medianes Basisrisiko der Vergleichsgruppen der eingeschlossenen Studien</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>c. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>d. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>e. Die Randomisierung, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Umsetzung des ITT-Prinzips waren in beiden Studien unklar. Die Verblindung war in beiden Studien nicht adäquat.</p> <p>f. eigene Berechnung von Effekt und KI basierend auf dem relativen Gesamtschätzer und dem Basisrisiko</p> <p>g. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung, sowie die Umsetzung des ITT-Prinzips waren unklar.</p> <p>h. Das 95 %-KI des OR überdeckt 1 und 2. Somit können weder Effekte zugunsten noch große Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>i. eigene Berechnung von Effekt und KI nach der Wilson-Score-Methode (asymptotisch)</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RD: absolute Risikodifferenz</p>												

Risperidon vs. Clozapin
 Patienten mit UE

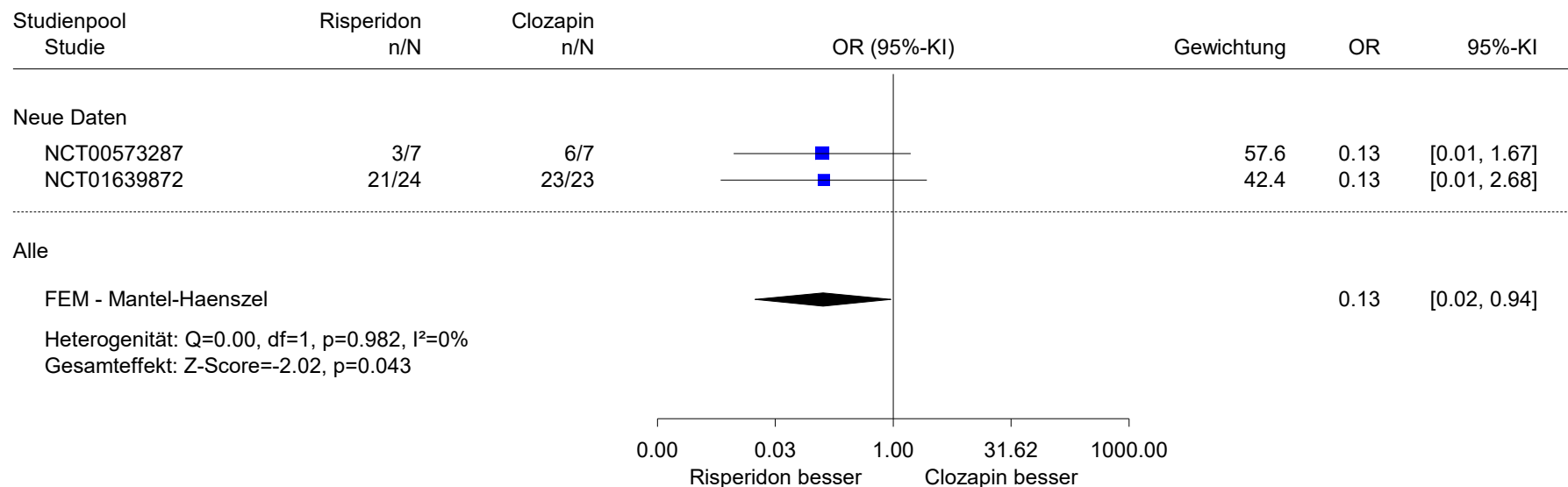


Abbildung 7: Metaanalyse, Patientinnen und Patienten mit unerwünschten Ereignissen – Interventionsende, Clozapin vs. Risperidon;
 Effektmaß: OR

Tabelle 43: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse – Sonstige Arzneimittel (mehrseitige Tabelle)

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % ^a	Effekt ^b		Qualität der Evidenz ^c
Studien-design, N	Studien-limitationen ^d	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikationsbias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI] in %-Punkten	
Ein negativer absoluter Effekt bzw. ein Odds Ratio kleiner als 1 bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
Adderall-XR vs. Placebo												
RCT, 1 [72]	schwerwiegend ^e	nicht zutreffend	nicht schwerwiegend	unentdeckt	schwerwiegend ^f	keine	7/13	5/15	33	2,33 [0,51, 10,78]	21 [-15; 50] ^g	niedrig
Aprepitant vs. Placebo												
RCT, 2 [68,70]	schwerwiegend ^h	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	unentdeckt	schwerwiegend ⁱ	keine	26/42	34/48	67	0,68 [0,28; 1,63]	-9 [-31; 10] ^j	niedrig
Baclofen vs. Placebo												
RCT, 1 [69]	schwerwiegend ^e	nicht zutreffend	nicht schwerwiegend	unentdeckt	sehr schwerwiegend ^k	keine	4/8	4/8	50	1,0 [0,14; 7,10]	0 [-40; 40] ^g	sehr niedrig
Citicoline vs. Placebo												
RCT, 1 [67]	sehr schwerwiegend ^l	nicht zutreffend	nicht schwerwiegend	unentdeckt	sehr schwerwiegend ^k	keine	1/10	1/9	11	0,89 [0,05; 16,66]	-1 [-35; 31] ^g	sehr niedrig
Galantamin vs. Placebo												
RCT, 1 [66]	schwerwiegend ^e	nicht zutreffend	nicht schwerwiegend	unentdeckt	sehr schwerwiegend ^m	keine	0/18	0/16	- ⁿ	- ⁿ	- ⁿ	sehr niedrig

Tabelle 43: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse – Sonstige Arzneimittel (mehrseitige Tabelle)

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % ^a	Effekt ^b		Qualität der Evidenz ^c
Studien-design, N	Studien-limitationen ^d	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI] in %-Punkten	
Varenicline vs. Placebo												
RCT, 1 [73]	schwer-wiegend ^o	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	unentdeckt	sehr schwer-wiegend ^k	keine	30/35	32/37	86	0,94 [0,25; 3,57]	-1 [-18; 16] ^g	sehr niedrig
Nikotin-Patch vs. Placebo												
RCT, 1 [64]	schwer-wiegend ^o	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	unentdeckt	schwer-wiegend ^f	keine	41/63	40/64	63	1,12 [0,54; 2,31]	3 [-14; 19] ^g	niedrig
Progesteron vs. Placebo												
RCT, 1 [71]	schwer-wiegend ^e	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	unentdeckt	sehr schwer-wiegend ^m	keine	0/11	0/10	- ⁿ	- ⁿ	- ⁿ	sehr niedrig

Tabelle 43: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse – Sonstige Arzneimittel (mehrseitige Tabelle)

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % ^a	Effekt ^b		Qualität der Evidenz ^c
Studien-design, N	Studien-limitationen ^d	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikationsbias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI] in %-Punkten	
<p>a. medianes Basisrisiko der Vergleichsgruppen der eingeschlossenen Studien</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>c. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>d. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>e. Die Randomisierung, die Verdeckung der Gruppenzuteilung sowie die Verblindung waren unklar.</p> <p>f. Das 95 %-KI des OR überdeckt 1 und 2. Somit können weder Effekte zugunsten, noch große Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>g. eigene Berechnung von Effekt und KI nach der Wilson-Score-Methode (asymptotisch)</p> <p>h. Die Randomisierung, Verdeckung der Gruppenzuteilung, die Verblindung sowie die Umsetzung des ITT-Prinzips waren in beiden Studien unklar.</p> <p>i. Das 95 %-KI des OR überdeckt 0,5 und 1. Somit können weder große Effekte zugunsten, noch Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>j. eigene Berechnung von Effekt und KI basierend auf dem relativen Gesamtschätzer und dem Basisrisiko</p> <p>k. Das 95 %-KI des OR überdeckt 0,5 und 2. Somit können weder große Effekte zugunsten, noch große Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>l. Die Randomisierung und die Verdeckung der Gruppenzuteilung waren unklar. Die Umsetzung des ITT-Prinzips war nicht adäquat (großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (18,2 Prozentpunkte) hinsichtlich des Anteils an Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden).</p> <p>m. keine Ereignisse; Datenbasis reicht nicht aus, um einen Behandlungseffekt zu schätzen</p> <p>n. nicht berechenbar, da keine Ereignisse in der Prüfinterventions- und Vergleichsinterventionsgruppe auftraten</p> <p>o. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung sowie die Umsetzung des ITT-Prinzips waren unklar.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RD: absolute Risikodifferenz</p>												

Aprepitant vs. Placebo
Patienten mit UE

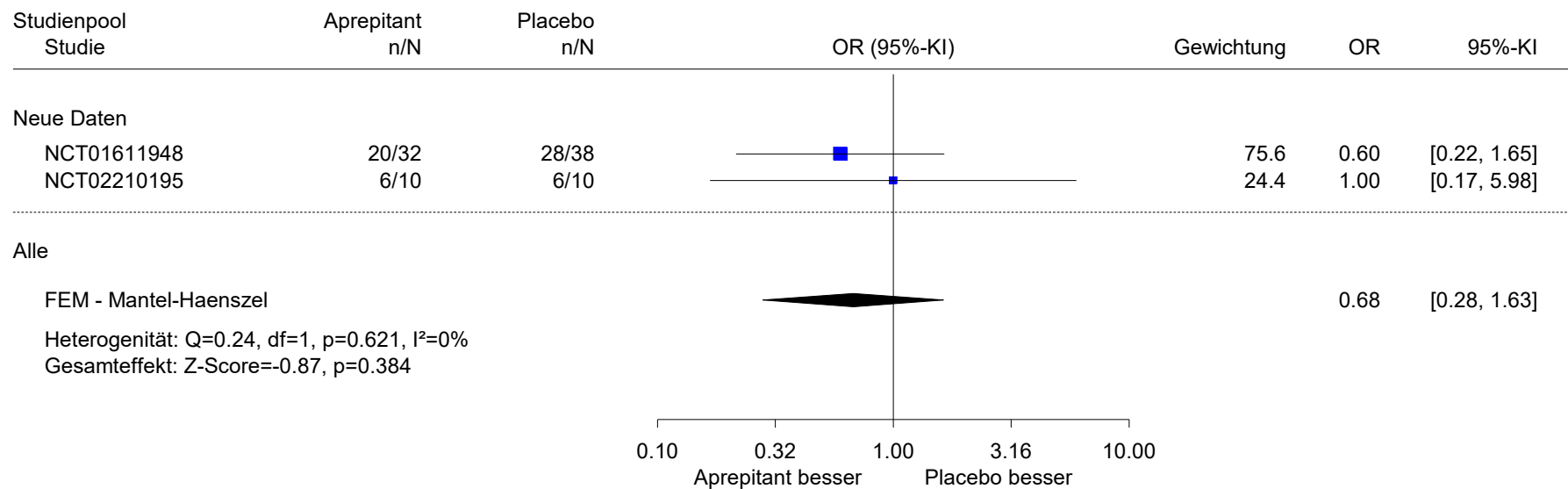


Abbildung 8: Metaanalyse, Patientinnen und Patienten mit unerwünschten Ereignissen – Interventionsende, Aprepitant vs. Placebo; Effektmaß: OR

5.4.6 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 44: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Cannabinoide vs. Placebo

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % ^a	Effekt ^b		Qualität der Evidenz ^c
Studien-design, N	Studien-limitationen ^d	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikationsbias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI] in %-Punkten	
Ein negativer absoluter Effekt bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
Interventionsende												
RCT, 5 [26,29-31,37]	schwerwiegend ^e	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	unentdeckt	nicht schwerwiegend	keine	4/216	3/218	1	– ^f	0 [–2; 2]	moderat
Nachbeobachtungszeitpunkt												
RCT, 1 [36]	sehr schwerwiegend ^e	nicht zutreffend	nicht schwerwiegend	unentdeckt	sehr schwerwiegend ^h	keine	0/3	0/4	– ⁱ	– ⁱ	– ⁱ	sehr niedrig
a. medianes Basisrisiko der Vergleichsgruppen der eingeschlossenen Studien b. eigene Berechnung c. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden. d. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen. e. In Hill 2017 war die Randomisierung, die Verdeckung der Gruppenzuteilung, die Verblindung sowie die Umsetzung des ITT-Prinzips unklar. In Lintzeris 2019 war die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Umsetzung des ITT-Prinzips unklar. f. Berechnung aufgrund weniger Ereignisse nicht sinnvoll g. Die Randomisierung, die Verdeckung der Gruppenzuteilung sowie die Verblindung waren unklar. Für einen hohen Anteil der Patientinnen und Patienten war unklar, ob und wie lange sie in der Auswertung berücksichtigt wurden. h. einzelne Studie, sehr kleine Gruppengröße und keine Ereignisse i. nicht berechenbar, da keine Ereignisse in der Prüfinderventions- und Vergleichsinterventionsgruppe auftraten C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinderventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RD: absolute Risikodifferenz												

Cannabinoide vs. Placebo
Patienten mit SUE

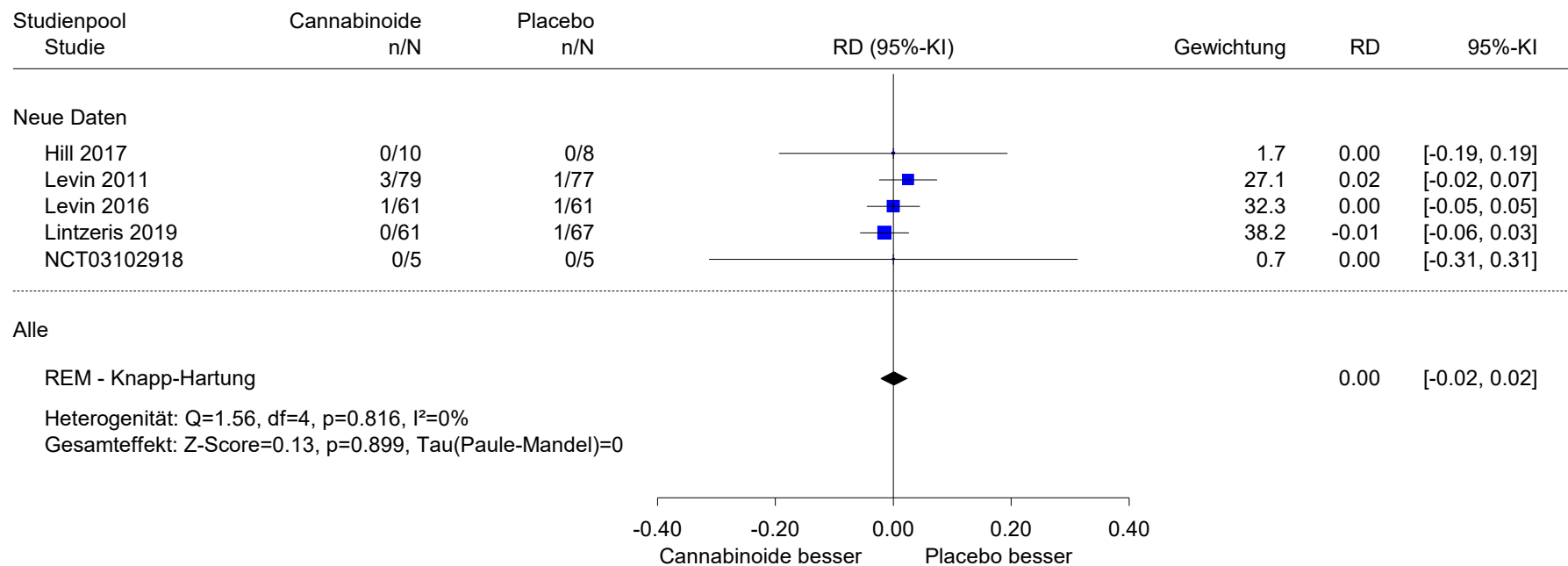


Abbildung 9: Metaanalyse, Patientinnen und Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen – Interventionsende, Cannabinoide vs. Placebo; Effektmaß: RD

Tabelle 45: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Antidepressiva (SSRI) vs. Placebo

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko ^a	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design, N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI] in %-Punkten	
RCT, 1 ^d [22,38]	<i>nicht schwerwiegend</i>	nicht zutreffend	nicht schwerwiegend	unentdeckt	sehr schwerwiegend ^e	keine	0/34	0/36	_f	_f	_f	niedrig

a. Basisrisiko der Vergleichsgruppe der eingeschlossenen Studie
 b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.
 c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.
 d. berücksichtigte Studie: *Cornelius 2011* (Ergebnisse aus Register NCT00149643)
 e. keine Ereignisse; Datenbasis reicht nicht aus um einen Behandlungseffekt zu schätzen
 f. nicht berechenbar, da keine Ereignisse in der Prüflnterventions- und Vergleichsinterventionsgruppe auftraten

C: Vergleichsgruppe; I: Prüflnterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RD: absolute Risikodifferenz; SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

Tabelle 46: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Antidepressiva (SSNRI) vs. Placebo

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko ^a	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design, N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI] in %-Punkten	
Ein negativer absoluter Effekt bzw. ein Odds Ratio kleiner als 1 bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
RCT, 1 ^d [22,39]	nicht schwerwiegend	nicht zutreffend	nicht schwerwiegend	unentdeckt	sehr schwerwiegend ^e	keine	0/51	0/52	- ^f	- ^f	- ^f	niedrig
a. Basisrisiko der Vergleichsgruppe der eingeschlossenen Studie b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden. c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen. d. berücksichtigte Studie: <i>Levin 2013</i> (Ergebnisse aus Register NCT00131456) e. keine Ereignisse; Datenbasis reicht nicht aus um einen Behandlungseffekt zu schätzen f. nicht berechenbar, da keine Ereignisse in der Prüfinterventions- und Vergleichsinterventionsgruppe auftraten C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RD: absolute Risikodifferenz; SSNRI: Selective Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer												

Tabelle 47: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Atypische Antidepressiva vs. Placebo

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko ^a	Effekt ^b		Qualität der Evidenz ^c
Studien-design, N	Studien-limitationen ^d	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI] in %-Punkten	
Ein negativer absoluter Effekt bzw. ein Odds Ratio kleiner als 1 bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
RCT, 1 [40]	schwer-wiegend ^e	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	unentdeckt	sehr schwer-wiegend ^f	keine	2/53	2/52	4	0,98 [0,13; 7,23]	0 [-10; 9] ^g	sehr niedrig
<p>a. Basisrisiko der Vergleichsgruppe der eingeschlossenen Studie</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>c. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>d. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>e. Die Randomisierung die Verdeckung der Gruppenzuteilung sowie die Umsetzung des ITT-Prinzips waren unklar.</p> <p>f. Das 95 %-KI des OR überdeckt 0,5 und 2. Somit können weder große Effekte zugunsten, noch große Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>g. eigene Berechnung von Effekt und KI nach der Wilson-Score-Methode (asymptotisch)</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RD: absolute Risikodifferenz</p>												

Tabelle 48: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Krampflöser und Stimmungsaufheller vs. Placebo

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko ^a	Effekt ^b		Qualität der Evidenz ^c
Studien-design, N	Studien-limitationen ^e	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikationsbias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI] in %-Punkten	
Ein negativer absoluter Effekt kleiner als 1 bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
Übliche Interventionsdauer												
RCT, 4 ^e [22,41,43,46]	schwerwiegend ^f	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	unentdeckt	nicht schwerwiegend	keine	0/156	1/148	0	– ^g	–1 [–5; 4]	moderat
Kurze Interventionsdauer												
RCT (Crossover), 1 [44]	schwerwiegend ^h	nicht zutreffend	nicht schwerwiegend	unentdeckt	sehr schwerwiegend ⁱ	keine	0/23	0/22	– ^j	– ^j	– ^j	sehr niedrig
a. Medianes Basisrisiko der Vergleichsgruppen der eingeschlossenen Studien b. eigene Berechnung c. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden. d. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen. e. berücksichtigte Studien: <i>Johnston 2014, Mason 2012, Miranda 2017, NCT00974376</i> f. <i>In Johnston 2014 war die Randomisierung unklar. In Mason 2012 war die Umsetzung des ITT-Prinzips unklar. In der Studie NCT00974376 waren die Randomisierung, Verdeckung der Gruppenzuteilung, die Verblindung sowie die Umsetzung des ITT-Prinzips unklar.</i> g. Berechnung aufgrund weniger Ereignisse nicht sinnvoll h. Die Randomisierung und die Verdeckung der Gruppenzuteilung waren unklar. i. keine Ereignisse; Datenbasis reicht nicht aus um einen Behandlungseffekt zu schätzen j. nicht berechenbar, da keine Ereignisse in der Prüfinterventions- und Vergleichsinterventionsgruppe auftraten C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RD: absolute Risikodifferenz												

Krampflöser und Stimmungsaufheller vs. Placebo
 Patienten mit SUE

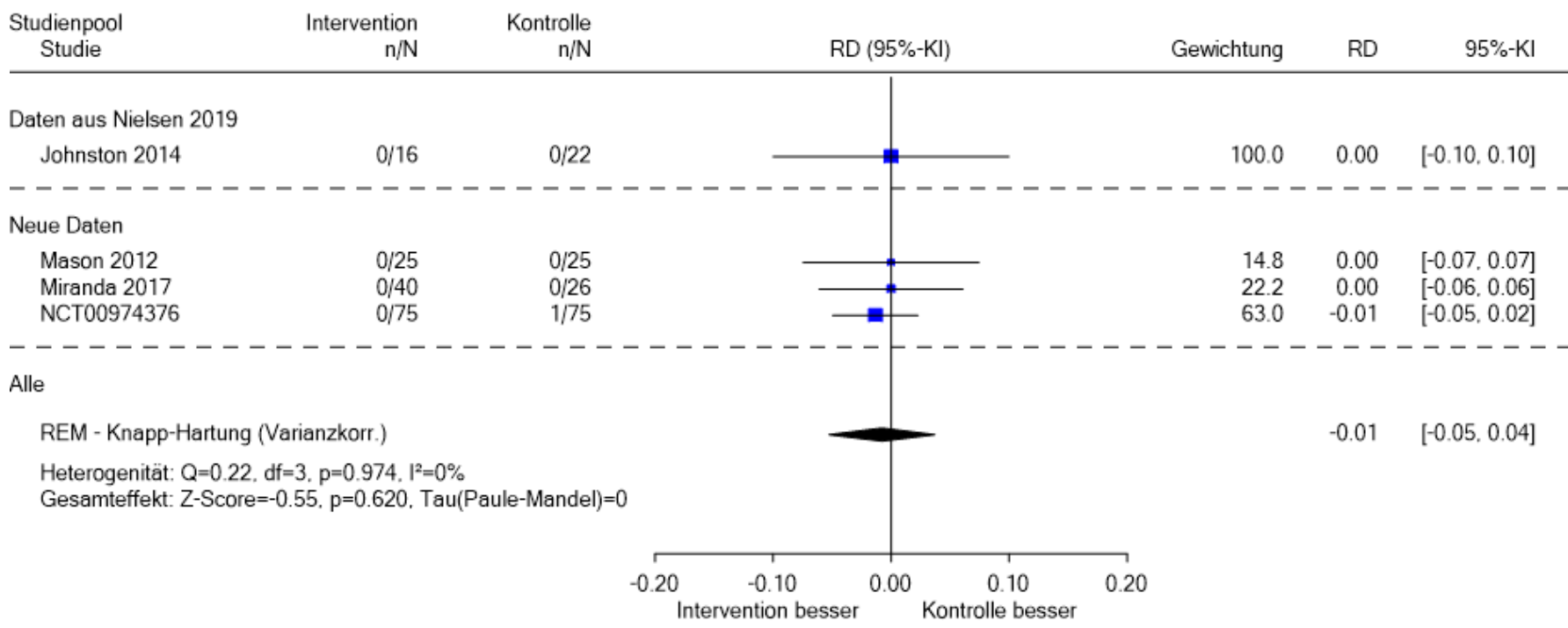


Abbildung 10: Metaanalyse, Patientinnen und Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen – Interventionsende, Krampflöser und Stimmungsaufheller vs. Placebo; Effektmaß: RD

Tabelle 49: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Antidepressiva SNRI (Atomoxetin) vs. Placebo

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko ^a	Effekt ^b		Qualität der Evidenz ^c
Studien-design, N	Studien-limitationen ^d	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI] in %-Punkten	
Ein negativer absoluter Effekt bzw. ein Odds Ratio kleiner als 1 bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
RCT; 1 ^e [22,48]	<i>nicht schwerwiegend</i>	nicht zutreffend	nicht schwerwiegend	unentdeckt	sehr schwerwiegend ^f	keine	0/19	0/19	— ^g	— ^g	— ^g	niedrig
<p>a. Basisrisiko der Vergleichsgruppe der eingeschlossenen Studie (eigene Berechnung)</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>c. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>d. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>e. berücksichtigte Studie: <i>McRae-Clark 2010</i> (Ergebnisse aus Register NCT00360269)</p> <p>f. keine Ereignisse; Datenbasis reicht nicht aus um einen Behandlungseffekt zu schätzen</p> <p>g. nicht berechenbar, da keine Ereignisse in der Prüflnterventions- und Vergleichsinterventionsgruppe auftraten</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüflnterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RD: absolute Risikodifferenz; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer</p>												

Tabelle 50: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – N-Acetylcystein vs. Placebo

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko ^a	Effekt ^b		Qualität der Evidenz ^c
Studien-design, N	Studien-limitationen ^d	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI] in %-Punkten	
Ein negativer absoluter Effekt bzw. ein Odds Ratio kleiner als 1 bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
RCT; 2 ^e [22,49,54]	<i>nicht schwerwiegend</i>	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	unentdeckt	nicht schwerwiegend	keine	1/211	6/207	2	- ^f	-2 [-5; 0]	hoch
a. Medianes Basisrisiko der Vergleichsgruppen der eingeschlossenen Studien (eigene Berechnung). b. eigene Berechnung c. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden. d. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen. e. Berücksichtigte Studien: <i>Gray 2012, Gray 2017</i> f. Berechnung aufgrund weniger Ereignisse nicht sinnvoll C: Vergleichsgruppe; I: Prüflnterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RD: absolute Risikodifferenz												

N-acetylcystein vs. Placebo
Patienten mit SUE

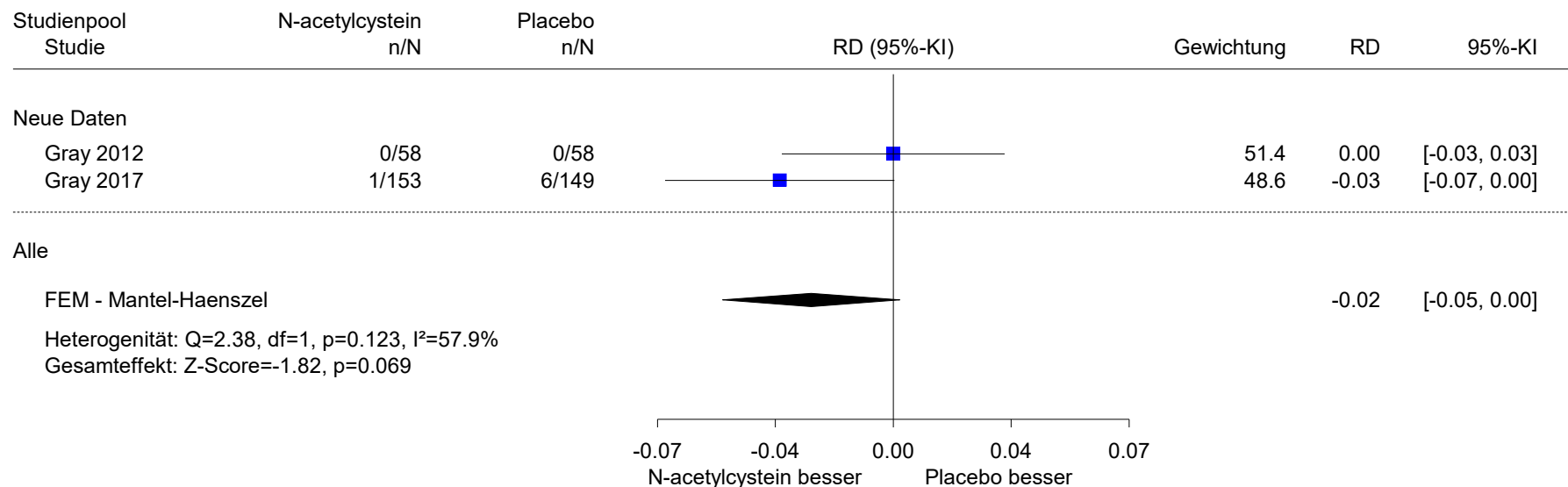


Abbildung 11: Metaanalyse, Patientinnen und Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen – Interventionsende, N-Acetylcysteine vs. Placebo; Effektmaß: RD

Tabelle 51: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Oxytocin vs. Placebo

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko ^a	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design, N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI] in %-Punkten	
Ein negativer absoluter Effekt bzw. ein Odds Ratio kleiner als 1 bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
RCT, 1 [56]	schwer-wiegend ^d	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	unentdeckt	sehr schwer-wiegend ^e	keine	0/8	0/8	- ^f	- ^f	- ^f	sehr niedrig
a. Basisrisiko der Vergleichsgruppe der eingeschlossenen Studie b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden. c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen. d. Die Randomisierung, die Verdeckung der Gruppenzuteilung sowie die Verblindung waren unklar. e. keine Ereignisse; Datenbasis reicht nicht aus um einen Behandlungseffekt zu schätzen f. nicht berechenbar, da keine Ereignisse in der Prüfinterventions- und Vergleichsinterventionsgruppe auftraten C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RD: absolute Risikodifferenz												

Tabelle 52: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Benzodiazepine vs. Placebo

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko ^a	Effekt ^b		Qualität der Evidenz ^c
Studien-design, N	Studien-limitationen ^d	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikationsbias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI] in %-Punkten	
Ein negativer absoluter Effekt bzw. ein Odds Ratio kleiner als 1 bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
RCT, 1 [57]	schwerwiegend ^e	nicht zutreffend	nicht schwerwiegend	unentdeckt	sehr schwerwiegend ^f	keine	1/34	1/34	3	1,0 [0,06; 16,67]	0 [-12; 12]	sehr niedrig
a. Medianes Basisrisiko der Vergleichsgruppen der eingeschlossenen Studien b. eigene Berechnung c. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden. d. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen. e. Die Randomisierung, die Verdeckung der Gruppenzuteilung sowie die Umsetzung des ITT-Prinzips waren unklar. f. Das 95 %-KI des OR überdeckt 0,5 und 2. Somit können weder große Effekte zugunsten, noch große Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden. g. eigene Berechnung von Effekt und KI nach der Wilson-Score-Methode (asymptotisch) C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RD: absolute Risikodifferenz												

Tabelle 53: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Neuroleptika

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko ^a	Effekt ^b		Qualität der Evidenz ^c
Studien-design, N	Studien-limitationen ^d	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikationsbias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI] in %-Punkten	
Ein negativer absoluter Effekt bzw. ein Odds Ratio kleiner als 1 bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
Risperidon vs. Clozapin												
RCT, 2 [62,63]	schwerwiegend ^e	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	unentdeckt	schwerwiegend ^f	keine	3/31	6/30	28	0,48 [0,12; 1,89]	-12 [-24; 14] ^g	niedrig
Quetiapin vs. Placebo												
RCT, 1 [58,59]	schwerwiegend ^h	nicht zutreffend	nicht schwerwiegend	unentdeckt	sehr schwerwiegend ⁱ	keine	0/66	0/64	┘	┘	┘	sehr niedrig
<p>a. Medianes Basisrisiko der Vergleichsgruppen der eingeschlossenen Studien</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>c. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>d. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>e. Die Randomisierung, Verdeckung der Gruppenzuteilung sowie die Umsetzung des ITT-Prinzips waren in beiden Studien unklar. Die Verblindung war in beiden Studien nicht adäquat.</p> <p>f. Das 95 %-KI des OR überdeckt 0,5 und 1. Somit können weder große Effekte zugunsten, noch Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>g. eigene Berechnung von Effekt und KI basierend auf dem relativen Gesamtschätzer und dem Basisrisiko</p> <p>h. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war unklar.</p> <p>i. keine Ereignisse; Datenbasis reicht nicht aus um einen Behandlungseffekt zu schätzen</p> <p>j. nicht berechenbar, da keine Ereignisse in der Prüfinterventions- und Vergleichsinterventionsgruppe auftraten.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RD: absolute Risikodifferenz</p>												

Risperidon vs. Clozapin
Patienten mit SUE

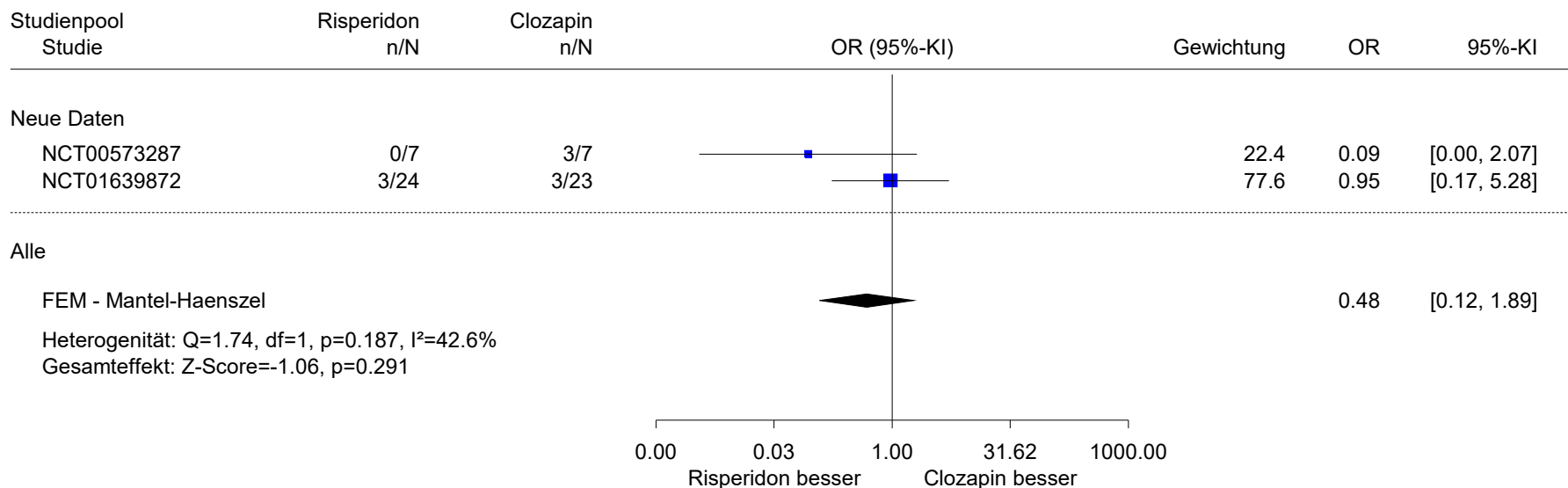


Abbildung 12: Metaanalyse, Patientinnen und Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen – Interventionsende, Clozapin vs. Risperidon; Effektmaß: OR

Tabelle 54: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Sonstige Arzneimittel vs. Placebo

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko ^a	Effekt ^b		Qualität der Evidenz ^c
Studien-design, N	Studien-limitationen ^d	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikationsbias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI] in %-Punkten	
Ein negativer absoluter Effekt bzw. ein Odds Ratio kleiner als 1 bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
Adderall-XR vs. Placebo												
RCT, 1 [72]	schwerwiegend ^e	nicht zutreffend	nicht schwerwiegend	unentdeckt	sehr schwerwiegend ^f	keine	1/13	0/15	0	3,72 [0,14; 99,48]	8 [-14; 33] ^g	sehr niedrig
Aprepitant vs. Placebo												
RCT, 2 [68,70]	schwerwiegend ^h	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	unentdeckt	sehr schwerwiegend ⁱ	keine	0/42	0/48	┘	┘	┘	sehr niedrig
Baclofen vs. Placebo												
RCT, 1 [69]	schwerwiegend ^e	nicht zutreffend	nicht schwerwiegend	unentdeckt	sehr schwerwiegend ⁱ	keine	0/8	0/8	┘	┘	┘	sehr niedrig
Citicoline vs. Placebo												
RCT, 1 [67]	schwerwiegend ^k	nicht zutreffend	nicht schwerwiegend	unentdeckt	sehr schwerwiegend ⁱ	keine	0/10	0/9	┘	┘	┘	sehr niedrig
Varenicline vs. Placebo												
RCT, 1 [73]	schwerwiegend ^l	nicht zutreffend	nicht schwerwiegend	unentdeckt	sehr schwerwiegend ^m	keine	1/35	0/37	0	3,26 [0,13; 82,75]	3 [-7; 15] ^g	sehr niedrig

Tabelle 54: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Sonstige Arzneimittel vs. Placebo

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko ^a	Effekt ^b		Qualität der Evidenz ^c
Studien-design, N	Studien-limitationen ^d	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikationsbias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI] in %-Punkten	
Nikotin-Patch vs. Placebo												
RCT, 1 [64,65]	schwerwiegend ⁿ	nicht zutreffend	nicht schwerwiegend	unentdeckt	sehr schwerwiegend ⁱ	keine	0/63	0/64	– ⁱ	– ⁱ	– ⁱ	sehr niedrig
Progesteron vs. Placebo												
RCT, 1 [71]	schwerwiegend ^e	nicht zutreffend	nicht schwerwiegend	unentdeckt	sehr schwerwiegend ⁱ	keine	0/11	0/10	– ⁱ	– ⁱ	– ⁱ	sehr niedrig
<p>a. Medianes Basisrisiko der Vergleichsgruppen der eingeschlossenen Studien. b. eigene Berechnung c. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden. d. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen. e. Die Randomisierung, die Verdeckung der Gruppenzuteilung, die Verblindung sowie die Umsetzung des ITT-Prinzips waren unklar. f. Das 95 %-KI des OR überdeckt 0,5 und 2. Somit können weder große Effekte zuungunsten, noch große Effekte zugunsten der Prüfindervention ausgeschlossen werden. g. eigene Berechnung von Effekt und KI nach der Wilson-Score-Methode (asymptotisch) h. Die Randomisierung, Verdeckung der Gruppenzuteilung, sowie die Verblindung, waren in beiden Studien unklar. i. keine Ereignisse; Datenbasis reicht nicht aus um einen Behandlungseffekt zu schätzen j. nicht berechenbar, da keine Ereignisse in der Prüfindventions- und Vergleichsinterventionsgruppe auftraten k. Die Randomisierung und die Verdeckung der Gruppenzuteilung waren unklar. Die Umsetzung des ITT-Prinzips war nicht adäquat. l. Die Randomisierung und die Umsetzung des ITT-Prinzips waren unklar. m. einzelne Studie, kleine Gruppengröße und sehr wenige Ereignisse. n. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung sowie die Umsetzung des ITT-Prinzips waren unklar.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfindventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RD: absolute Risikodifferenz</p>												

Aprepitant vs. Placebo
Patienten mit SUE

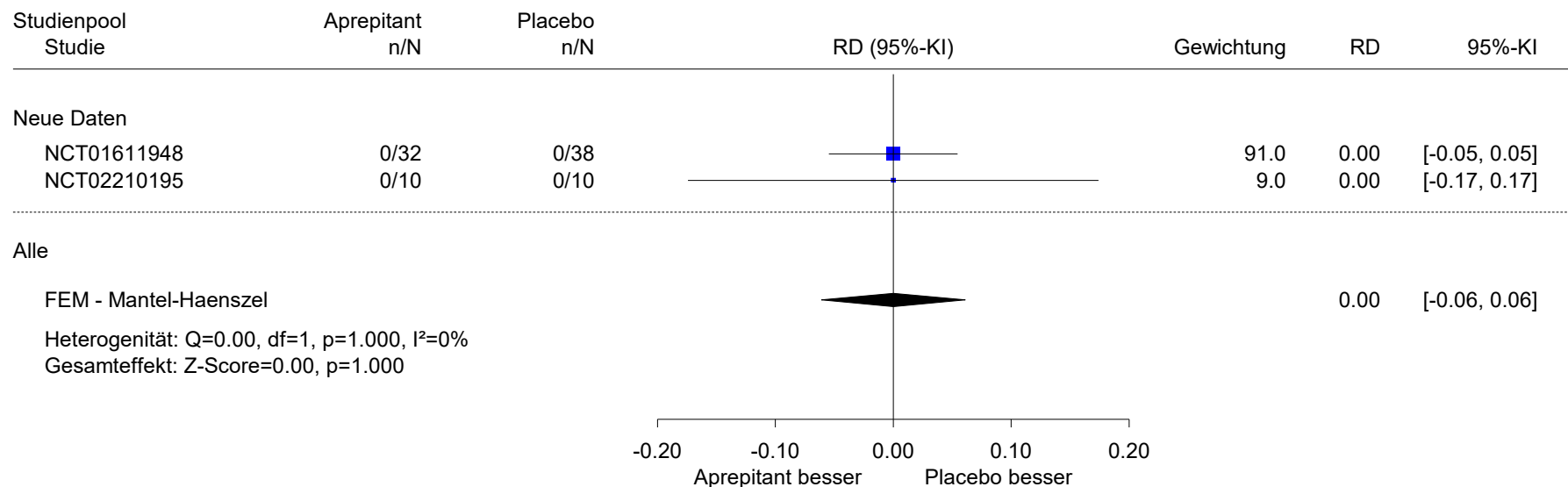


Abbildung 13: Metaanalyse, Patientinnen und Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen – Interventionsende, Aprepitant vs. Placebo; Effektmaß: OR

6 Anmerkungen zu den Ergebnissen

Für die untersuchte Fragestellung konnten 44 RCTs identifiziert werden. In 38 der eingeschlossenen RCTs wurden verwertbare Daten berichtet, welche sich überwiegend auf männliche Erwachsene bezogen. Nur 11 der Studien schlossen mehr als 50 Patientinnen und Patienten ein. In diesen wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Arzneimitteln aus den Gruppen der Cannabinoide, Antidepressiva (SSRI, SSNRI, atypische), SNRI, Krampflöser und Stimmungsaufheller, Angstlöser, Benzodiazepine und Neuroleptika sowie von den Arzneimitteln N-Acetylcystein, Oxytocin und 9 weiteren Arzneimitteln, die nicht den genannten Gruppen zugeordnet werden konnten untersucht. Keine der untersuchten Arzneimittel ist in Deutschland für die Indikation der cannabisbezogenen Störungen zugelassen.

Von den 68 in diesem Bericht dargestellten Analysen zeigten 4 statistisch signifikante Unterschiede sowie einen Effekt mit einem 95 %-Konfidenzintervall des relativen Risikos von 1,00 bis 1,29 (siehe Tabelle 37).

Obwohl für Cannabinoide 10 Studien identifiziert werden konnten, schlossen 4 der Studien zum Teil deutlich weniger als 50 Patientinnen und Patienten ein. Für die Endpunkte Entzugserscheinungen und Craving lieferte die Mehrheit der Studien zu Cannabinoiden keine verwertbaren Ergebnisse. Es ergaben nur 2 Analysen, basierend auf jeweils 1 Studie, einen statistisch signifikanten Vorteil der Cannabinoide im Vergleich zu Placebo in Bezug auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Abstinenz und die Verringerung von Entzugsbeschwerden (siehe Tabelle 11 und Tabelle 26). Eine statistisch signifikant höhere Zahl unerwünschter Ereignisse unter Cannabinoiden wurde nicht beobachtet.

Antidepressiva wurden in 8 Studien untersucht – 3 davon blieben ohne verwertbare Ergebnisse. Für die Wirkstoffgruppe der Antidepressiva (SSNRI) lag nach Bewertung durch Nielsen 2019 1 Studie mit hoher Evidenz vor, welche für den Endpunkt Abstinenz einen statistisch signifikanten Nachteil von Venlafaxin im Vergleich zu Placebo zeigte (Tabelle 13). Die Zahl der unerwünschten Ereignisse verfehlte die statistische Signifikanz zum Nachteil der SSNRI im Vergleich zu Placebo nur knapp. Der einzige statistisch signifikante Effekt für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse zeigte sich in der Gruppe der Neuroleptika. Hier zeigten sich weniger unerwünschte Ereignisse unter der Einnahme von Risperidon im Vergleich zu Clozapin (siehe Tabelle 42). Für alle anderen Arzneimittel / Wirkstoffgruppen zeigte sich für keinen Endpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zu Placebo. Daten zur längerfristigen Wirkung der untersuchten Arzneimittel lagen nur in 2 Studien zu jeweils 1 Endpunkt vor. In keiner Studie wurden Ergebnisse zum Endpunkt Anschlussbehandlung berichtet.

Wie in Abschnitt 5.1 beschrieben, wurde das Cochrane-Review Nielsen 2019 als Basis-SÜ zur Übernahme von Ergebnissen herangezogen. Dies bedeutet, dass Beschreibungen der Studiencharakteristika, Bewertungen der Studienlimitationen, Ergebnisse sowie GRADE-Bewertungen aus dem Original übernommen wurden. Damit verbunden sind geringe

Unterschiede zwischen der in Nielsen 2019 angewandten Methodik und der IQWiG-Methodik. Diese Unterschiede beziehen sich unter anderem auf die verwendeten Effektmaße, die verwendeten Metaanalysemodelle sowie auf Details der GRADE-Bewertung, insbesondere hinsichtlich der Bewertung der Studienlimitationen, welche in der Studie von Nielsen 2019 ausschließlich endpunktübergreifend bewertet worden waren, sowie auf die Bewertung der fehlenden Genauigkeit.

Auffällig ist die hohe Anzahl an Studien, welche ausschließlich in Studienregistern publiziert sind (16 von 44 Studien). Unter anderem führte dies – durch die in den Studienregistern begrenzten Angaben zur Methodik – zu einer häufigen Bewertung mit „unklar“ und somit zu einer niedrigeren Qualität der Evidenz. Bei einigen Studien kann dies möglicherweise auf die Aktualität der Fragestellung und den erst kurzen Zeitraum seit Beendigung der Studien zurückgeführt werden (NCT02913924, NCT02803229). Die meisten Studien sind jedoch bereits mehrere Jahre abgeschlossen, sodass sich die Frage stellt, weshalb diese noch nicht in Fachzeitschriften publiziert wurden.

Wie in Abschnitt 5.2 beschrieben, wurden in den Studien unterschiedliche Populationen untersucht. So wurden in den Studien Cornelius 2010 und Levin 2013 Patientinnen und Patienten mit Depression, in den Studien McRae-Clark 2010 und NCT00936299 Patientinnen und Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom, in der Studie Prisciandaro 2021 Patientinnen und Patienten mit bipolarer Störung sowie in den Studien NCT00573287 und NCT01639872 Patientinnen und Patienten mit Schizophrenie untersucht. Dies sollte bei der Interpretation der Ergebnisse beachtet werden. Darüber hinaus sollte berücksichtigt werden, dass der überwiegende Anteil der Studien in den USA durchgeführt wurde.

7 Literatur

1. Bundestag. Gesetz für eine bessere Versorgung durch Digitalisierung und Innovation (Digitale-Versorgung-Gesetz – DVG). Bundesgesetzblatt Teil 1 2019; (49): 2562-2584.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Behandlung Cannabisbezogener Störungen; angemeldetes Leitlinienvorhaben [online]. 2020 [Zugriff: 14.07.2021]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/076-005.html>.
3. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G et al. GRADE handbook [online]. 2013 [Zugriff: 19.02.2021]. URL: <https://gdt.grade.pro.org/app/handbook/handbook.html>.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Entwurf für Version 6.1 [online]. 2021 [Zugriff: 30.08.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_entwurf-fuer-version-6-1.pdf.
5. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3 [online]. 1995 [Zugriff: 19.02.2021]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf.
6. Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c869. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.c869>.
7. Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N et al. GRADE guidelines: 12. Preparing summary of findings tables—binary outcomes. J Clin Epidemiol 2013; 66(2): 158-172. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.01.012>.
8. Newcombe RG. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. Stat Med 1998; 17(8): 873-890. [https://dx.doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0258\(19980430\)17:8<873::aid-sim779>3.0.co;2-i](https://dx.doi.org/10.1002/(sici)1097-0258(19980430)17:8<873::aid-sim779>3.0.co;2-i).
9. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Comput Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
10. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. Methods for meta-analysis in medical research. Chichester: Wiley; 2000.
11. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015; (10 Suppl 1): 25-27.
12. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence—inconsistency. J Clin Epidemiol 2011; 64(12): 1294-1302. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.03.017>.

13. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(4): 401-406.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.015>.
14. Meerpohl JJ, Langer G, Perleth M et al. GRADE-Leitlinien: 3. Bewertung der Qualität der Evidenz (Vertrauen in die Effektschätzer). *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 2012; 106(6): 449-456. <https://dx.doi.org/10.1016/j.zefq.2012.06.013>.
15. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence—study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol* 2011; 64(4): 407-415.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.017>.
16. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence—indirectness. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(12): 1303-1310.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.04.014>.
17. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence—publication bias. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(12): 1277-1282.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.01.011>.
18. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidenced—imprecision. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(12): 1283-1293.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.01.012>.
19. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(12): 1311-1316.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.06.004>.
20. Kondo K, Morasco BJ, Nugent S et al. Pharmacotherapy for the Treatment of Cannabis Use Disorder: A Systematic Review [online]. 2019 [Zugriff: 24.09.2021]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/vaespptherapyud/pdf/>.
21. Kondo KK, Morasco BJ, Nugent SM et al. Pharmacotherapy for the Treatment of Cannabis Use Disorder: A Systematic Review. *Ann Intern Med* 2020; 172(6): 398-412.
<https://dx.doi.org/10.7326/m19-1105>.
22. Nielsen S, Gowing L, Sabioni P et al. Pharmacotherapies for cannabis dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 1(1): Cd008940.
<https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008940.pub3>.
23. Freeman TP, Hindocha C, Baio G et al. Cannabidiol for the treatment of cannabis use disorder: a phase 2a, double-blind, placebo-controlled, randomised, adaptive Bayesian trial. *Lancet Psychiatry* 2020; 7(10): 865-874. [https://dx.doi.org/10.1016/s2215-0366\(20\)30290-x](https://dx.doi.org/10.1016/s2215-0366(20)30290-x).
24. Joint Research Office. A phase IIa/b, randomised, double-blind, placebo-controlled, single-site, parallel group clinical trial to examine cannabidiol (CBD) as a pharmacological treatment for cannabis dependence in a young cannabis dependent population [online]. [Zugriff: 16.11.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000361-36.

25. University College London. Cannabidiol: a Novel Intervention for Cannabis Use Problems? [online]. 2018 [Zugriff: 29.12.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02044809>.
26. Hill KP, Palastro MD, Gruber SA et al. Nabilone pharmacotherapy for cannabis dependence: A randomized, controlled pilot study. *Am J Addict* 2017; 26(8): 795-801. <https://dx.doi.org/10.1111/ajad.12622>.
27. Mclean Hospital. Nabilone for Cannabis Dependence: A Pilot Study (NAB CAN) [online]. 2018 [Zugriff: 16.11.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01347762>.
28. Levin FR, Mariani JJ, Choi CJ et al. Non-abstinent treatment outcomes for cannabis use disorder. *Drug & Alcohol Dependence* 2021; 225: 108765. <https://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2021.108765>.
29. New York State Psychiatric Institute. Dronabinol Treatment for Marijuana Addiction (MARINOL) [online]. 2019 [Zugriff: 16.11.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00217971>.
30. New York State Psychiatric Institute. Combined Pharmacotherapy for Cannabis Dependency (D-LUCS) [online]. 2019 [Zugriff: 16.11.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01020019>.
31. Lintzeris N, Bhardwaj A, Mills L et al. Nabiximols for the Treatment of Cannabis Dependence: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2019; 179(9): 1242-1253. <https://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.1993>.
32. Lintzeris N, Mills L, Dunlop A et al. Cannabis use in patients 3 months after ceasing nabiximols for the treatment of cannabis dependence: Results from a placebo-controlled randomised trial. *Drug & Alcohol Dependence* 2020; 215: 108220. <https://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.108220>.
33. University of Sydney. A Randomised Control Trial of Cannabinoid Replacement Therapy (SATIVEX - registered trademark) for the Management of Treatment-Resistant Cannabis Dependent Patients in the Community [online]. 2018 [Zugriff: 29.12.2021]. URL: <https://anzctr.org.au/ACTRN12616000103460.aspx>.
34. Centre for Addiction and Mental Health. Sativex and Behavioral-relapse Prevention Strategy in Cannabis Dependence [online]. 2017 [Zugriff: 16.11.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01747850>.
35. University of Pennsylvania. Effectiveness Study of Dronabinol and BRENDA for the Treatment of Cannabis Withdrawal [online]. 2019 [Zugriff: 16.11.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00480441>.
36. Mclean Hospital. Combination of Dronabinol and Clonidine for Cannabis Dependence in Patients With Schizophrenia (DCCS) [online]. 2018 [Zugriff: 16.11.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01598896>.

37. Melean Hospital. Cannabidiol Pharmacotherapy for Adults With Cannabis Use Disorder (CBD) [online]. 2019 [Zugriff: 16.11.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03102918>.
38. University of Pittsburgh. Effectiveness of Fluoxetine in Young People for the Treatment of Major Depression and Marijuana Dependence (CADY) [online]. 2013 [Zugriff: 16.11.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00149643>.
39. New York State Psychiatric Institute. Free Venlafaxine Treatment for Marijuana Addiction and Depression - 1 (VEN) [online]. 2019 [Zugriff: 16.11.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00131456>.
40. University of Colorado, Denver. Bupropion for ADHD in Adolescents With Substance Use Disorder [online]. 2019 [Zugriff: 16.11.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00936299>.
41. Scripps Research Institute. Gabapentin Treatment of Cannabis Dependence [online]. 2017 [Zugriff: 16.11.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00395044>.
42. Meisel SN, Treloar Padovano H, Miranda R Jr. Combined pharmacotherapy and evidence-based psychosocial Cannabis treatment for youth and selection of cannabis-using friends. *Drug & Alcohol Dependence* 2021; 225: 108747. <https://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2021.108747>.
43. Brown University. Biobehavioral Effects of Topiramate on Cannabis-Related Outcomes in Adolescents [online]. 2020 [Zugriff: 16.11.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01110434>.
44. Prisciandaro JJ, Mellick W, Squeglia LM et al. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover, multimodal-MRI pilot study of gabapentin for co-occurring bipolar and cannabis use disorders. *Addiction Biology* 2021: e13085. <https://dx.doi.org/10.1111/adb.13085>.
45. Medical University of South Carolina. Gabapentin for Bipolar & Cannabis Use Disorders [online]. 2020 [Zugriff: 02.12.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03334721>.
46. Scripps Research Institute. Gabapentin Treatment of Cannabis Dependence [online]. 2017 [Zugriff: 16.11.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00974376>.
47. Medical University of South Carolina. Buspirone Treatment for Marijuana Dependence [online]. 2016 [Zugriff: 16.11.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00875836>.
48. Medical University of South Carolina. Atomoxetine Treatment for ADHD and Marijuana Dependence [online]. 2014 [Zugriff: 16.11.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00360269>.
49. Medical University of South Carolina. A Trial of N-Acetylcysteine (an Over-the-Counter Medicine) in Adolescents Who Smoke Marijuana [online]. 2018 [Zugriff: 16.11.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01005810>.

50. Tomko RL, Baker NL, Hood CO et al. Depressive symptoms and cannabis use in a placebo-controlled trial of N-Acetylcysteine for adult cannabis use disorder. *Psychopharmacology* 2020; 237(2): 479-490. <https://dx.doi.org/10.1007/s00213-019-05384-z>.
51. Sherman BJ, Sofis MJ, Borodovsky JT et al. Evaluating cannabis use risk reduction as an alternative clinical outcome for cannabis use disorder. *Psychol Addict Behav* 2021. <https://dx.doi.org/10.1037/adb0000760>.
52. Sherman BJ, Baker NL, Schmarder KM et al. Latency to cannabis dependence mediates the relationship between age at cannabis use initiation and cannabis use outcomes during treatment in men but not women. *Drug & Alcohol Dependence* 2021; 218: 108383. <https://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.108383>.
53. Ullrich HS, Torbati A, Fan W et al. Race, psychosocial characteristics, and treatment outcomes among individuals undergoing treatment for cannabis use disorder: A latent profile analysis based on preferred method of using cannabis. *Journal of Substance Abuse Treatment* 2021: 108561. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jsat.2021.108561>.
54. Medical University of South Carolina. Achieving Cannabis Cessation-Evaluating N-Acetylcysteine Treatment (ACCENT) [online]. 2018 [Zugriff: 16.11.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01675661>.
55. Medical University of South Carolina. Effect of Oxytocin on Craving and Therapy Response [online]. 2017 [Zugriff: 16.11.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01827332>.
56. Medical University of South Carolina. Effect of Oxytocin on Stress in Marijuana Users [online]. 2015 [Zugriff: 16.11.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01335789>.
57. New York State Psychiatric Institute. Effect of Clonazepam on Cannabis Withdrawal and Relapse in Treatment-seeking Patients [online]. 2021 [Zugriff: 16.11.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02913924>.
58. Mariani JJ, Pavlicova M, Jean Choi C et al. Quetiapine treatment for cannabis use disorder. *Drug & Alcohol Dependence* 2021; 218: 108366. <https://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.108366>.
59. New York State Psychiatric Institute. Quetiapine Pharmacotherapy for Cannabis Dependence (QUEST) [online]. 2019 [Zugriff: 16.11.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01697709>.
60. Schnell T, Koethe D, Krasnianski A et al. Ziprasidone versus clozapine in the treatment of dually diagnosed (DD) patients with schizophrenia and cannabis use disorders: a randomized study. *Am J Addict* 2014; 23(3): 308-312. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1521-0391.2014.12126.x>.

61. Department of Psychiatry and Psychotherapy (Cologne). Efficacy and tolerability of Ziprasidone vs. Clozapine in the treatment of dually diagnosed (DD-) patients with schizophrenia and cannabis use disorder: A randomised study [online]. [Zugriff: 29.12.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003156-35.
62. Dartmouth-Hitchcock Medical Center. First Episode Schizophrenia and Cannabis-Related Disorder Study [online]. 2019 [Zugriff: 16.11.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00573287>.
63. Dartmouth-Hitchcock Medical Center. Clozapine for Cannabis Use in Schizophrenia (CLOCS) [online]. 2020 [Zugriff: 16.11.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01639872>.
64. Gilbert DG, Rabinovich NE, McDaniel JT. Nicotine patch for cannabis withdrawal symptom relief: a randomized controlled trial. *Psychopharmacology* 2020; 237(5): 1507-1519. <https://dx.doi.org/10.1007/s00213-020-05476-1>.
65. Southern Illinois University Carbondale. Nicotine Patch for Marijuana Withdrawal (NMW) [online]. 2015 [Zugriff: 16.11.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01400243>.
66. Sugarman DE, De Aquino JP, Poling J et al. Feasibility and effects of galantamine on cognition in humans with cannabis use disorder. *Pharmacol Biochem Behav* 2019; 181: 86-92. <https://dx.doi.org/10.1016/j.pbb.2019.05.004>.
67. Mclean Hospital. Effects of Citicoline on Brain Function and Behavior in Marijuana-Dependent Individuals [online]. 2014 [Zugriff: 16.11.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00158249>.
68. Scripps Research Institute. Treatment for Cannabis Withdrawal and Dependence [online]. 2017 [Zugriff: 16.11.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01611948>.
69. University of Pennsylvania. Baclofen Effects on Marijuana Dependence [online]. 2017 [Zugriff: 16.11.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02011516>.
70. Scripps Research Institute. Pharmacological Treatment of Comorbid Alcohol and Marijuana Withdrawal and Dependence [online]. 2017 [Zugriff: 16.11.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02210195>.
71. Medical University of South Carolina. Pregnenolone and Marijuana Dependence [online]. 2018 [Zugriff: 16.11.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02439814>.
72. New York State Psychiatric Institute. Treatment of Cannabis Use Disorder Among Adults With Comorbid Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder [online]. 2021 [Zugriff: 16.11.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02803229>.
73. Medical University of South Carolina. Varenicline Treatment for Cannabis Use Disorder [online]. 2019 [Zugriff: 16.11.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02892110>.

74. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007; 7: 10. <https://dx.doi.org/10.1186/1471-2288-7-10>.
75. Marshall K, Gowing L, Ali R et al. Pharmacotherapies for cannabis dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (12): CD008940. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008940.pub2>.
76. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.
77. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*; Version 6.2; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2021 [Zugriff: 27.05.2021]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/version-6.1/chapter-4-tech-suppl>.

8 Studienlisten

8.1 Liste der identifizierten systematischen Übersichten

1. Bahji A, Meyyappan AC, Hawken ER et al. Pharmacotherapies for cannabis use disorder: A systematic review and network meta-analysis. *Int J Drug Policy* 2021; 97: 103295. <https://dx.doi.org/10.1016/j.drugpo.2021.103295>.
2. Kondo K, Morasco BJ, Nugent S et al. Pharmacotherapy for the Treatment of Cannabis Use Disorder: A Systematic Review [online]. 2019 [Zugriff: 24.09.2021]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/vaespptherapycud/pdf/>.
3. Kondo KK, Morasco BJ, Nugent SM et al. Pharmacotherapy for the Treatment of Cannabis Use Disorder: A Systematic Review. *Ann Intern Med* 2020; 172(6): 398-412. <https://dx.doi.org/10.7326/m19-1105>.
4. Nielsen S, Gowing L, Sabioni P et al. Pharmacotherapies for cannabis dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 1(1): Cd008940. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008940.pub3>.

8.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen

Nicht E1

1. Arout CA, Cooper ZD, Reed SC et al. 5HT-2C agonist lorcaserin decreases cannabis self-administration in daily cannabis smokers. *Addict Biol* 2021; 26(4): e12993. <https://dx.doi.org/10.1111/adb.12993>.
2. Emery NN, Carpenter RW, Meisel SN et al. Effects of topiramate on the association between affect, cannabis craving, and cannabis use in the daily life of youth during a randomized clinical trial. *Psychopharmacology (Berl)* 2021. <https://dx.doi.org/10.1007/s00213-021-05925-5>.
3. Francis AM, Parks A, Choueiry J et al. Sensory gating in tobacco-naive cannabis users is unaffected by acute nicotine administration. *Psychopharmacology (Berl)* 2021. <https://dx.doi.org/10.1007/s00213-021-05843-6>.
4. Gibson LP, Karoly HC, Ellingson JM et al. Effects of cannabidiol in cannabis flower: Implications for harm reduction. *Addict Biol* 2021: e13092. <https://dx.doi.org/10.1111/adb.13092>.
5. Hindocha C, Freeman TP, Schafer G et al. Acute effects of cannabinoids on addiction endophenotypes are moderated by genes encoding the CB1 receptor and FAAH enzyme. *Addict Biol* 2019; 25(3): e12762. <https://dx.doi.org/10.1111/adb.12762>.
6. Lile JA, Alcorn JL, Hays LR et al. Influence of pregabalin maintenance on cannabis effects and related behaviors in daily cannabis users. *Exp Clin Psychopharmacol* 2021. <https://dx.doi.org/10.1037/pha0000464>.

7. McClure EA, Baker NL, Hood CO et al. Cannabis and Alcohol Co-Use in a Smoking Cessation Pharmacotherapy Trial for Adolescents and Emerging Adults. *Nicotine Tob Res* 2020; 22(8): 1374-1382. <https://dx.doi.org/10.1093/ntr/ntz170>.

8. Meisel SN, Carpenter RW, Treloar Padovano H et al. Day-level shifts in social contexts during youth cannabis use treatment. *J Consult Clin Psychol* 2021; 89(4): 251-263. <https://dx.doi.org/10.1037/ccp0000647>.

9. Solowij N, Broyd S, Greenwood LM et al. A randomised controlled trial of vaporised Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol alone and in combination in frequent and infrequent cannabis users: acute intoxication effects. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2019; 269(1): 17-35. <https://dx.doi.org/10.1007/s00406-019-00978-2>.

Nicht E5

1. Phase 2 trial shows encouraging target for treatment of cannabis use disorder. *Brown University Psychopharmacology Update* 2019; 30(4): 1-5. <https://dx.doi.org/10.1002/pu.30408>.

2. Holst M, Mathai DS, Patel MM et al. Use of Guanfacine for Cannabis Use Disorder and Related Symptomology. *Am J Addict* 2019; 28(6): 455-464. <https://dx.doi.org/10.1111/ajad.12959>.

Nicht E7

1. Cannabinoid agonist shows promise for treating cannabis dependence. *Brown University Psychopharmacology Update* 2019; 30(11): 3-4. <https://dx.doi.org/10.1002/pu.30496>.

2. Rasmussen JO, Jennum P, Linnet K et al. Cannabidiol versus risperidone for treatment of recent-onset psychosis with comorbid cannabis use: study protocol for a randomized controlled clinical trial. *BMC Psychiatry* 2021; 21(1): 404. <https://dx.doi.org/10.1186/s12888-021-03395-9>.

Anhang A Bewertung der Studienlimitationen

Tabelle 55: Studienlimitationen zum Endpunkt Cannabisabstinenz

Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Cannabinoide						
<i>Levin 2011</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>
<i>Levin 2016</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>
<i>Lintzeris 2019</i>	<i>adäquat</i>	<i>unklar</i>	<i>adäquat</i>	<i>nicht adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>
<i>Trigo 2018</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>
Antidepressiva (SSRI)						
<i>Weinstein 2014</i>	<i>unklar</i>	<i>unklar</i>	<i>adäquat</i>	<i>nicht adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>
Antidepressiva (SSNRI)						
<i>Levin 2013</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>
Krampflöser und Stimmungsaufheller						
<i>Johnston 2014</i>	<i>unklar</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>unklar</i>
<i>Levin 2004</i>	<i>unklar</i>	<i>unklar</i>	<i>adäquat</i>	<i>nicht adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>
Angstlöser						
<i>McRae-Clark 2015</i>	<i>unklar</i>	<i>unklar</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>
N-Acetylcystein						
<i>Gray 2017</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>
Oxytocin						
<i>Sherman 2017</i>	<i>unklar</i>	<i>unklar</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>nicht adäquat</i>	<i>adäquat</i>
Sonstige Arzneimittel						
NCT02011516	unklar	unklar	unklar	unklar	nicht adäquat	adäquat
NCT02803229	unklar	unklar	adäquat	unklar	adäquat	adäquat
NCT02892110	unklar	adäquat	unklar	nicht adäquat	adäquat	adäquat
ITT: Intention to treat						

Tabelle 56: Studienlimitationen zum Endpunkt Cannabiskonsum

Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Cannabinoide						
Freeman 2021	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat
Hill 2017	unklar	unklar	unklar	nicht adäquat	adäquat	adäquat
Lintzeris 2019	adäquat	unklar	adäquat	nicht adäquat	adäquat	adäquat
Antidepressiva (SSRI)						
<i>Cornelius 2010</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>
Atypische Antidepressiva						
NCT00936299	unklar	unklar	adäquat	nicht adäquat	adäquat	adäquat
Krampflöser und Stimmungsaufheller						
<i>Miranda 2017</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>
SNRI (Atomoxetin)						
<i>McRae-Clark 2010</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>
Benzodiazepine						
NCT02913924	unklar	unklar	adäquat	adäquat	nicht adäquat	adäquat
Neuroleptika						
NCT01639872	unklar	unklar	nicht adäquat	nicht adäquat	unklar	adäquat
ITT: Intention to treat						

Tabelle 57: Studienlimitationen zum Endpunkt Entzugsbeschwerden

Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Cannabinoide						
Freeman 2021	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat
Lintzeris 2019	adäquat	unklar	adäquat	nicht adäquat	nicht adäquat	adäquat
Antidepressiva (SSRI)						
<i>Cornelius 2010</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>
<i>McRae-Clark 2016</i>	<i>adäquat</i>	<i>unklar</i>	<i>unklar</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>nicht adäquat</i>
<i>Weinstein 2014</i>	<i>unklar</i>	<i>unklar</i>	<i>adäquat</i>	<i>nicht adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>
Krampflöser und Stimmungsaufheller						
<i>Johnston 2014</i>	<i>unklar</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>unklar</i>
<i>Mason 2012</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>unklar</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>
Angstlöser						
<i>McRae-Clark 2009</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>
ITT: Intention to treat						

Tabelle 58: Studienlimitationen zum Endpunkt Craving

Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Cannabinoide						
Lintzeris 2019	adäquat	unklar	adäquat	nicht adäquat	nicht adäquat	adäquat
Oxytocin						
NCT01335789	unklar	unklar	unklar	adäquat	adäquat	adäquat
Sonstige Arzneimittel						
NCT02439814	unklar	unklar	unklar	adäquat	adäquat	adäquat
ITT: Intention to treat						

Tabelle 59: Studienlimitationen zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse

Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Cannabinoide						
Hill 2017	unklar	unklar	unklar	unklar	adäquat	nicht adäquat
Levin 2011	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat
Levin 2016	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat
Lintzeris 2019	adäquat	unklar	adäquat	unklar	adäquat	adäquat
Trigo 2018	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat
NCT01598896	unklar	unklar	unklar	unklar	adäquat	adäquat
NCT03102918	unklar	unklar	unklar	unklar	adäquat	adäquat
Antidepressiva (SSRI)						
Cornelius 2010	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat
Antidepressiva (SSNRI)						
Levin 2013	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat
Antidepressiva (atypisch)						
NCT00936299	unklar	unklar	adäquat	unklar	adäquat	adäquat
Krampflöser und Stimmungsaufheller						
Mason 2012	adäquat	adäquat	adäquat	unklar	adäquat	adäquat
Miranda 2017	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat
NCT00974376	unklar	unklar	unklar	unklar	adäquat	adäquat
Angstlöser						
McRae-Clark 2009	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat
McRae-Clark 2015	unklar	unklar	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat
SNRI (Atomoxetin)						
McRae-Clark 2010	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat
N-Acetylcystein						
Gray 2012	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat
Gray 2017	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat
Oxytocin						
Sherman 2017	unklar	unklar	adäquat	adäquat	nicht adäquat	adäquat
NCT01335789	unklar	unklar	unklar	adäquat	adäquat	adäquat
Benzodiazepine						
NCT02913924	unklar	unklar	adäquat	unklar	adäquat	adäquat
Neuroleptika						
Mariani 2021	adäquat	unklar	adäquat	unklar	adäquat	adäquat
NCT00573287	unklar	unklar	nicht adäquat	unklar	adäquat	adäquat
NCT01639872	unklar	unklar	nicht adäquat	unklar	adäquat	adäquat

Tabelle 59: Studienlimitationen zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse

Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Sonstige Arzneimittel						
Gilbert 2020	adäquat	unklar	adäquat	unklar	adäquat	adäquat
Sugarman 2019	unklar	unklar	unklar	unklar	adäquat	adäquat
NCT00158249	unklar	unklar	adäquat	nicht adäquat	adäquat	adäquat
NCT01611948	unklar	unklar	unklar	unklar	adäquat	adäquat
NCT02011516	unklar	unklar	unklar	unklar	adäquat	adäquat
NCT02210195	unklar	unklar	unklar	unklar	adäquat	adäquat
NCT02439814	unklar	unklar	unklar	adäquat	adäquat	adäquat
NCT02803229	unklar	unklar	unklar	unklar	adäquat	adäquat
NCT02892110	unklar	adäquat	adäquat	unklar	adäquat	adäquat
ITT: Intention to treat						

Tabelle 60: Studienlimitationen zum Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Cannabinoide						
Hill 2017	unklar	unklar	unklar	unklar	adäquat	nicht adäquat
Levin 2011	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat
Levin 2016	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat
Lintzeris 2019	adäquat	unklar	adäquat	unklar	adäquat	adäquat
Trigo 2018	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat
NCT01598896	unklar	unklar	unklar	unklar	adäquat	adäquat
Antidepressiva (SSRI)						
Cornelius 2010	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat
Antidepressiva (SSNRI)						
Levin 2013	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat
Antidepressiva (atypisch)						
NCT00936299	unklar	unklar	adäquat	unklar	adäquat	adäquat

Tabelle 60: Studienlimitationen zum Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Krampflöser und Stimmungsaufheller						
<i>Johnston 2014</i>	<i>unklar</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>unklar</i>
<i>Mason 2012</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>unklar</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>
<i>Miranda 2017</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>
<i>Prisciandaro 2021</i>	<i>unklar</i>	<i>unklar</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>
<i>NCT00974376</i>	<i>unklar</i>	<i>unklar</i>	<i>unklar</i>	<i>unklar</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>
SNRI (Atomoxetin)						
<i>McRae-Clark 2010</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>
N-Acetylcystein						
<i>Gray 2012</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>
<i>Gray 2017</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>
Oxytocin						
<i>NCT01335789</i>	<i>unklar</i>	<i>unklar</i>	<i>unklar</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>
Benzodiazepine						
<i>NCT02913924</i>	<i>unklar</i>	<i>unklar</i>	<i>adäquat</i>	<i>unklar</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>
Neuroleptika						
<i>Mariani 2021</i>	<i>adäquat</i>	<i>unklar</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>
<i>NCT00573287</i>	<i>unklar</i>	<i>unklar</i>	<i>nicht adäquat</i>	<i>unklar</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>
<i>NCT01639872</i>	<i>unklar</i>	<i>unklar</i>	<i>nicht adäquat</i>	<i>unklar</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>
Sonstige Arzneimittel						
<i>Gilbert 2020</i>	<i>adäquat</i>	<i>unklar</i>	<i>adäquat</i>	<i>unklar</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>
<i>NCT00158249</i>	<i>unklar</i>	<i>unklar</i>	<i>adäquat</i>	<i>nicht adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>
<i>NCT01611948</i>	<i>unklar</i>	<i>unklar</i>	<i>unklar</i>	<i>unklar</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>
<i>NCT02011516</i>	<i>unklar</i>	<i>unklar</i>	<i>unklar</i>	<i>unklar</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>
<i>NCT02210195</i>	<i>unklar</i>	<i>unklar</i>	<i>unklar</i>	<i>unklar</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>
<i>NCT02439814</i>	<i>unklar</i>	<i>unklar</i>	<i>unklar</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>
<i>NCT02803229</i>	<i>unklar</i>	<i>unklar</i>	<i>unklar</i>	<i>unklar</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>
<i>NCT02892110</i>	<i>unklar</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>	<i>unklar</i>	<i>adäquat</i>	<i>adäquat</i>
ITT: Intention to treat						

Anhang B Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung der berücksichtigten systematischen Übersichten aus der fokussierten Recherche

Die Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung erfolgte in Anlehnung an AMSTAR, Item 3 [74].

B.1 Bewertung der Qualität der berücksichtigten systematischen Übersichten aus der fokussierten Recherche

Tabelle 61: Bewertung der Informationsbeschaffung zur systematischen Übersicht Nielsen 2019

Nielsen 2019 [22]	Bewertung	Erläuterung
1. Wurden mindestens 2 verschiedene Informationsquellen durchsucht (z. B. bibliografische Datenbanken und Studienregister)?	ja	1. Bibliografische Datenbanken 2. Sichtung von Referenzlisten 3. Studienregister (nur laufende Studien) 4. Konferenzabstracts 5. Expertenfragen
2. Wurden mindestens 2 verschiedene bibliografische Datenbanken durchsucht?	ja	CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, Web of Science
3. Werden Suchzeitraum oder Suchdatum genannt?	ja	Suche bis März 2018
4. Werden zumindest die wichtigsten Freitextbegriffe oder Schlagwörter der Suchstrategie genannt?	ja	Darstellung der Suchstrategien im Appendix
Frage 1.–4. mit ja: umfassend; mindestens 1 Frage mit nein: fraglich	ja	Umfassend mit Einschränkungen: Suchen wurden alle auf humans eingeschränkt, Nothing OUT: der Suchfilter wird nicht korrekt angewendet
k. A.: keine Angabe		

Tabelle 62: Bewertung der Informationsbeschaffung zur systematischen Übersicht Kondo 2020

Kondo 2020 [20,21]	Bewertung	Erläuterung
1. Wurden mindestens 2 verschiedene Informationsquellen durchsucht (z. B. bibliografische Datenbanken und Studienregister)?	ja	1. Bibliografische Datenbanken 2. Studienregister
2. Wurden mindestens 2 verschiedene bibliografische Datenbanken durchsucht?	ja	MEDLINE, CDSR, DARE, HTA, CENTRAL, PsycINFO
3. Werden Suchzeitraum oder Suchdatum genannt?	ja	Die SÜ von Kondo ist eine Aktualisierung und Ergänzung des Cochrane Reviews Marshall 2014 ([75]) Suchzeitraum der Aktualisierung: 2014 bis September 2019
4. Werden zumindest die wichtigsten Freitextbegriffe oder Schlagwörter der Suchstrategie genannt?	ja	Darstellung der Suchstrategien im Supplement
Frage 1.–4. mit ja: umfassend; mindestens 1 Frage mit nein: fraglich	ja	Umfassend
k. A.: keine Angabe		

Anhang C Suchstrategien

A1.1 Bibliografische Datenbanken

Suche nach systematischen Übersichten

1. PubMed

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: [76] – High specificity strategy

#	Searches
1	cannabis use disorder
2	drug therapy OR pharmacotherapy
3	#1 AND #2
4	"The Cochrane database of systematic reviews"[Journal] OR search[TIAB] OR MEDLINE[TIAB] OR systematic review[TIAB] OR "meta-analysis"[pt:noexp]
5	#3 AND #4
6	#5 AND (english[LA] OR german[LA])
7	#6 AND 2016:2021[DP]

2. Health Technology Assessment Database

Suchoberfläche: INAHTA

#	Searches
1	(cannabis* OR marijuana* OR mariuana OR marihuana) FROM 2016 TO 2021

Suche nach Primärstudien

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to October 01, 2021

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [77] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precisionmaximizing (2008 revision)
- Suchblock zur Intervention (Suchzeilen 6–11): in Anlehnung an Kondo 2020 [20,21]

#	Searches
1	Marijuana Abuse/
2	exp "Marijuana Use"/
3	(cannabis* adj3 (use* or misuse* or dependen* or withdrawal*)).ab,ti.
4	mari?uana*.ab,ti.
5	or/1-4
6	Substance Withdrawal Syndrome/dt, th
7	exp Inactivation, Metabolic/
8	Drug Therapy/
9	(ae or ai or co or ct or dt or po or th or to).fs.
10	(abstain* or abstinen* or craving or detox* or desintox* or medication* or pharmacotherap* or pharmaco-therap* or reduce* or reducing or reduction or relaps* or retain* or retention or sobriety or therap* or treat* or withdraw*).tw,kf.
11	or/6-10
12	Randomized Controlled Trial.pt.
13	Controlled Clinical Trial.pt.
14	(randomized or placebo or randomly).ab.
15	Clinical Trials as Topic/
16	trial.ti.
17	or/12-16
18	exp Animals/ not Humans/
19	17 not 18
20	and/5,11,19
21	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
22	hi.fs. or case report.mp.
23	or/21-22
24	20 not 23
25	24 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.
26	25 and 201909:3000.(dt).

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print and In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations October 01, 2021

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Suchblock zur Intervention (Suchzeile 4): in Anlehnung an Kondo 2020 [20,21]

#	Searches
1	(cannabis* adj5 (use* or misuse* or dependen* or withdrawal*)).ab,ti.
2	mari?uana*.ab,ti.
3	or/1-2
4	(abstain* or abstinen* or craving or detox* or desintox* or medication* or pharmacotherap* or pharmaco-therap* or reduce* or reducing or reduction or relaps* or retain* or retention or sobriety or therap* or treat* or withdraw*).tw,kf.
5	(clinical trial* or random* or placebo).ti,ab.
6	trial.ti.
7	or/5-6
8	and/3-4,7
9	8 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.
10	9 and 201909:3000.(dt).

2. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials Issue 10 of 12, October 2021

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Suchblock zur Intervention (Suchzeilen 6–11): in Anlehnung an Kondo 2020 [20,21]

#	Searches
#1	[mh ^"Marijuana Abuse"]
#2	[mh "Marijuana Use"]
#3	(cannabis* NEAR/3 (use* or misuse* or dependen* or withdrawal*)):ti,ab
#4	mari?uana*:ti,ab
#5	#1 or #2 or #3 or #4
#6	[mh ^"Substance Withdrawal Syndrome"/DT,TH]
#7	[mh "Inactivation, Metabolic"]
#8	[mh ^"Drug Therapy"]
#9	[mh /ae,ai,co,ct,dt,po,th,to]
#10	(abstain* or abstinen* or craving or detox* or desintox* or medication* or pharmacotherap* or pharmaco-therap* or reduce* or reducing or reduction or relaps* or retain* or retention or sobriety or therap* or treat* or withdraw*):ti,ab,kw
#11	#6 or #7 or #8 or #9 or #10
#12	#5 and #11
#13	#12 not (*clinicaltrial*gov* or *who*trialssearch* or *clinicaltrialsregister*eu* or *anzctr*org*au* or *trialregister*nl* or *irct*ir* or *isrctn* or *controlled*trials*com* or *drks*de*):so
#14	#13 not ((language next (af* or ara* or aze* or bos* or bul* or car* or cat* or chi* or cze* or dan* or dut* or es* or est* or fin* or fre* or gre* or heb* or hrv* or hun* or ice* or ira* or ita* or jpn* or ko* or kor* or lit* or nor* or peo* or per* or pol* or por* or pt* or rom* or rum* or rus* or slo* or slv* or spa* or srp* or swe* or tha* or tur* or ukr* or urd* or uzb*)) not (language near/2 (en* or eng* or english* or ger* or german* or mul* or unknown*)))
#15	#14 with Publication Year from 2019 to 2021, in Trials

A1.2 Studienregister

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
AREA[ResultsFirstSubmitDate] NOT MISSING AND AREA[ConditionSearch] (cannabis OR marihuana OR marijuana OR drug abuse)

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
cannabis* OR marihuana* OR marijuana* OR (drug abuse*) Trials with results

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
cannabis OR marihuana OR marijuana OR drug abuse With results only